

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 528**

51 Int. Cl.:

A61K 8/43 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/IB2012/057528**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13093834**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12823027 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2793829**

54 Título: **Combinación de un agente nucleófilo y de un agente nitrogenado con un PKA superior a 11, para una piel glicada**

30 Prioridad:

22.12.2011 FR 1162285

03.01.2012 US 201261582758 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

18.02.2019

73 Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)

**14, rue Royale
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**SAMAIN, HENRI;
BERNARD, ANNE-LAURE y
KAUFFMANN, MYRIAM**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 700 528 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de un agente nucleófilo y de un agente nitrogenado con un PKA superior a 11, para una piel glicada

5 [0001] La presente invención se refiere al campo cosmético del tratamiento de la piel. Se dirige más particularmente a la restauración, al menos en parte, del estado original, en particular en cuanto a la flexibilidad, de una piel que ha sido sometida a un fenómeno de glicación de las proteínas, denominado posteriormente con la expresión "piel glicada".

10 [0002] La glicación es un proceso no enzimático, conocido también como glicosilación no enzimática, inducido por la reducción de monosacáridos que pueden originarse en el interior del cuerpo (a través de la vía de la sangre linfática o el medio intersticial) o en el exterior del cuerpo (azúcares exógenos, dihidroxiacetona (DHA), de hecho, incluso contaminantes) y acentuados en presencia de un ambiente oxidante. Más particularmente, la glicación implica los grupos funcionales aldehído o cetona de un monosacárido (en particular, glucosa o ribosa) que reacciona según la reacción de Maillard con un grupo amino de un residuo de un aminoácido (tal como, por ejemplo, lisina), generalmente un residuo de aminoácido de una proteína, para formar una base de Schiff. Esto último, después de un reordenamiento molecular de "Amadori", puede resultar, por una secuencia de reacciones, en puentes, particularmente puentes intramoleculares, tal como, por ejemplo, de tipo pentosidina. Esto resulta en la formación de una sucesión de productos de glicación que están también sometidos a estreses oxidantes y el contenido de los cuales aumentará constantemente en función de la edad.

20 [0003] Los productos de glicación son, por ejemplo, pirralina, carboximetil-lisina (CML), pentosidina, croslina, Nε-(2-carboxietil)lisina (CEL), dímero de glioxal-lisina (GOLD), dímero de metilglioxal-lisina (MOLD), 3DG-ARG imidazolona, versperlisinas A, B y C, treosidina o productos finales de glicación avanzada (o AGE), que son descritos como una clase heterogénea de varios cientos de moléculas.

25 [0004] Debe observarse que la glicación ocurre en fibras de proteína extra- o intracelulares, tales como fibras intracelulares de colágeno, elastina, fibronectina, laminina o vimentina, y la acumulación de los AGE ocurre en particular en las proteínas con un índice lento de sustitución (o con una producción baja), tales como las fibras de colágeno. Esto se debe a que la glicación de colágeno aumenta firmemente con la edad, produciendo un aumento estable en el contenido de productos de glicación en la piel.

30 [0005] El fenómeno de glicación produce así cambios en el estado y las capacidades de la piel, paredes vasculares, cristalino y órganos ricos en proteínas estructurales, en particular en cuanto a propiedades mecánicas (propiedades táctiles para la piel) y de apariencia visual o en términos fisiológicos, tales como las capacidades neurológicas o de curación, siendo estos cambios perjudiciales bien conocidos en el caso de sujetos diabéticos mal equilibrados.

35 [0006] Así, durante el envejecimiento de la piel, se modifican las propiedades fisicoquímicas del colágeno y este último se vuelve más difícil de disolver y más difícil de degradar. Esto resulta en un endurecimiento de los tejidos, que conduce esencialmente a una pérdida de elasticidad y de flexibilidad de la piel. Además, estos fenómenos aumentan con la exposición a la radiación UV. La glicación de fibras de proteína juega un papel en el fenómeno de fotoenvejecimiento [1].

40 [0007] La glicación también está implicada en la apariencia de "piel de naranja" característica de la celulitis. Esto se debe a que, en la celulitis, la glicación del colágeno que constituye la mayoría de la estructura conjuntiva lleva a un endurecimiento de los tejidos, que atrapan entonces glóbulos de grasa. La piel presenta así una secuencia de bultos, formados por agrupaciones de grasa, y de huecos, formados por una estructura conjuntiva endurecida, que son característicos de la apariencia de "piel de naranja".

[0008] La glicación también puede suponer un cambio de color de la piel, que reforzará la apariencia envejecida de la piel glicada.

45 [0009] El fenómeno de la glicación se puede exacerbar más particularmente en las personas que tienen o que han tenido ataques de hiperglucemia o en las personas que tiene glucemia mal regulada, como en el caso de los diabéticos mal equilibrados. Esto es aún más problemático cuando concierne a la glicación de proteínas con un bajo índice de sustitución.

50 [0010] Un primer método para la superación de los efectos de la glicación consiste en desarrollar productos capaces de reducir, de hecho, incluso inhibir, el fenómeno de la glicación de proteínas (concepto "antiglicación"). Se pueden mencionar, como ejemplos de compuestos propuestos por su capacidad de inhibir la reacción de glicación, la aminoguanidina, la taurina, algunas vitaminas (B1, B6), derivados de tiazolio o el ácido ascórbico.

[0011] También cabe mencionar el uso de N-acetilhidroxiprolina para prevenir o reducir la glicación en fibroblastos (WO 2008/101692).

[0012] Sin embargo, esta vía de "antiglicación" requiere que la piel se trate regularmente y no permite tratar la piel que ya está glicada.

5 [0013] La presente invención se destina a otro método, que se describe como "deglicación". En otras palabras, se refiere al desarrollo de tratamientos capaces de escindir los enlaces de glicación de las proteínas glicadas.

[0014] La "deglicación" de proteínas glicadas ya se ha explorado, en particular por Germayel et al., que describen un proceso de deglicación por fosfatación enzimática. Parece provocar desestabilización y desprendimiento del azúcar ([2], [3]). Además, Szwergold et al. ([4], [5], [6]) describen el tratamiento de proteínas glicadas con un nucleófilo, tal como un glutatión, para separar el azúcar y para liberar la amina de la proteína. Cabe mencionar también a Ahmad et al. [7], que proponen la alicisteína para deglicar proteínas. Sin embargo, los estudios que se han realizado han mostrado que el uso de solo un nucleófilo, tal como, por ejemplo, cisteína, no modifica, o no significativamente, la apariencia de la piel glicada.

15 [0015] Además, para servir para el tratamiento de la piel glicada, un sistema de deglicación tiene que satisfacer un número de requisitos. Así, no debería, o no de manera significativa, escindir enlaces peptídicos, que garantizan la integridad, firmeza y plasticidad de la piel. Además, no debería crear un cambio perjudicial importante en la barrera cutánea de exfoliación de la piel; en particular, no debería afectar de manera perjudicial a los enlaces intercelulares (corneosomas). Finalmente, poner tal sistema en contacto con la piel que va a tratarse no debe provocar problemas adicionales, tales como enrojecimiento o irritación.

20 [0016] La presente invención se dirige específicamente a la provisión de un nuevo sistema de deglicación que permite tratar los signos del envejecimiento de la piel relacionadas con el fenómeno de glicación, en particular para devolver, al menos en parte, la apariencia y las capacidades originales de la piel glicada (flexibilidad, color, sensibilidad y poder de curación), y que permite más particularmente volver flexible una piel que se ha endurecido por glicación.

25 [0017] Así, la invención se refiere, según un primero de sus aspectos, al uso cosmético de una combinación de al menos un agente nucleófilo y de al menos un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11, distinto de dicho agente nucleófilo, para tratar los signos del envejecimiento y el fotoenvejecimiento de la piel relacionados con la glicación.

30 [0018] Según una forma de realización específica, dicho agente nucleófilo y dicho agente nitrogenado con un pKa mayor que 11 se emplean en una o más composiciones que presentan un pH que varía de 5 a 13, preferiblemente de 7 a 12, especialmente de 7 a 11, en particular de 8 a 10 y más particularmente de 8 a 9,5.

[0019] Según una forma de realización específica, la presente invención emplea al menos un derivado de tiolato y al menos un ion de guanidinio o uno de sus derivados.

35 [0020] Sorprendentemente, los inventores han descubierto que tal combinación de agentes activos permite, de manera ventajosa, actuar eficazmente contra los signos del envejecimiento y el fotoenvejecimiento de la piel, en particular, como se ilustra en el ejemplo 1, para devolver, al menos en parte, la flexibilidad original de la piel glicada.

40 [0021] Además, la combinación según la invención no provoca, o no significativamente, la escisión de enlaces peptídicos. Es posible así, utilizando la combinación de agentes activos según la invención, tratar eficazmente la piel glicada, en particular para volverla flexible, sin afectar a la estructura de la piel.

[0022] Los derivados de tiol, tal como, por ejemplo, la cisteína, se conocen por su propiedad como agentes reductores para puentes disulfuro. Así, son muy usados para ondas permanentes en el pelo.

[0023] Con respecto a la guanidina, ya se ha proporcionado en cosméticos para muchas aplicaciones en la piel, por ejemplo, como agente antiarrugas (WO 98/15260).

45 [0024] Sin embargo, hasta donde sabe la compañía solicitante, la combinación de un nucleófilo y de un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11 según la invención, en particular la combinación de un derivado de tiolato, tal como la cisteína, y de un ion de guanidinio o uno de sus derivados, aún no se ha propuesto para el tratamiento de la piel glicada, en particular para volver flexible una piel endurecida por glicación.

[0025] Se entiende que el término "la piel" se refiere a todo el revestimiento del cuerpo, incluyendo los labios, el cuero cabelludo y las membranas mucosas con sus apéndices.

5 [0026] La expresión "signos del envejecimiento y el fotoenvejecimiento de la piel relacionados con la glicación" se entiende para indicar todos los signos característicos de la piel glicada y, más particularmente, una pérdida de flexibilidad de la piel, en otras palabras, un endurecimiento de la piel, un cambio de color de la piel, que se oscurece, la apariencia elastósica y la apariencia de "piel de naranja" de la piel mencionados anteriormente.

[0027] En particular, los signos del envejecimiento de la piel relacionados con la glicación son diferentes de las arrugas.

10 [0028] Así, según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de una combinación de agentes activos como se ha descrito anteriormente para volver flexible una piel glicada, más particularmente, piel endurecida como resultado de la glicación.

[0029] Se dirige también al uso de tal combinación para tratar la apariencia elastósica de piel que ha sido sometida, con el paso del tiempo, a periodos largos de exposición a la luz del sol, en particular en áreas dañadas fácilmente, tales como el cuello, la nuca y el escote.

15 [0030] Se dirige también al uso de tal combinación para tratar la apariencia de "piel de naranja" de la piel glicada.

[0031] Según una forma de realización específica, la presente invención se refiere al uso de la combinación de al menos un derivado de tiolato, en particular cisteína o uno de sus derivados, y de al menos un ion de guanidinio o uno de sus derivados para volver flexible la piel.

20 [0032] Según otro de sus aspectos, la invención se refiere a un método para el tratamiento cosmético de la piel glicada, en particular para volver flexible la piel glicada, que comprende al menos poner la piel que va a ser tratada en contacto con una combinación de agentes activos como se ha definido antes.

25 [0034] La combinación en consideración según la invención puede emplearse con uno o más compuestos adicionales, elegidos en particular de agentes reguladores del pH, agentes caotrópicos, agentes reductores adicionales, aminos simples o poliaminas, agentes descamantes, agentes dermorrelajantes, agentes antiinflamatorios, agentes que estimulan la renovación del tejido y las matrices extracelulares, o antioxidantes.

30 [0035] Como se amplia más particularmente a continuación, se entiende que poner la piel que va a tratarse en contacto con la combinación de agentes activos según la invención se refiere más particularmente a la aplicación, simple o en combinación con un sistema que facilita la penetración, y/o la inyección en el grosor de la piel de una o más composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11.

[0036] Otras características, formas alternativas y ventajas del empleo de la combinación según la invención emergerán de forma más clara de la lectura de la descripción, los ejemplos y las figuras que seguirán, dados a modo de ilustración y sin limitación implícita.

35 [0037] En la continuación del texto, las expresiones "entre ... y ...", "que varía de ... a ..." y "variando de ... a ..." son equivalentes y se destinan a referirse a que los límites están incluidos, a menos que se indique lo contrario.

[0038] A menos que se indique lo contrario, la expresión "que comprende un" debería entenderse como "que comprende al menos uno".

Agente nucleófilo

40 [0039] Como se ha mencionado brevemente con anterioridad, la presente invención emplea, según un primero de sus aspectos, al menos un agente nucleófilo.

[0040] El término "agente nucleófilo" se destina a indicar un compuesto que comprende al menos un grupo químico funcional nucleofílico, es decir, un grupo funcional atraído por entidades electrófilas. Se entiende que el término "electrófilo" se refiere a una entidad cargada o parcialmente cargada.

[0041] Un nucleófilo reacciona mediante donación de electrones al compuesto electrófilo.

[0042] El agente nucleófilo puede ser una molécula o un ion que tiene un par de electrones no enlazante. Puede o no estar cargado negativamente.

[0043] El agente nucleófilo puede así reaccionar con una entidad electrófila para crear un enlace covalente nuevo o para producir un enlace electrostático.

- 5 [0044] Según una forma de realización específica, el agente nucleófilo se emplea en un medio con un pH que varía de 5 a 13, especialmente de 7 a 12 y en particular de 8 a 10. Preferiblemente, el medio es un medio acuoso, como se describe más específicamente a continuación.

[0045] Dicho agente nucleófilo puede ser elegido más particularmente de compuestos con un grupo funcional nucleofílico elegido de entre los siguientes grupos funcionales:

- 10 - tiolato (RS⁻);
 - haluro, en particular yoduro (I⁻), bromuro (Br⁻), cloruro (Cl⁻) o fluoruro (F⁻), y grupos funcionales de haluro oxidado, tal como, por ejemplo, hipoyodito (IO⁻);
 - cianato (OCN⁻) y sus derivados, tales como, por ejemplo, isocianato o isotiocianato;
 15 - sulfito (SO₃²⁻) y otros grupos funcionales de azufre oxidado, tales como, por ejemplo, bisulfito o sulfito de hidrógeno (HSO₃⁻), tiosulfato (S₂O₃²⁻) y tetrionato (S₄O₆²⁻); y
 - fosfito (HPO₃²⁻) o fosfina y sus derivados, en particular triarilfosfina, trialquilfosfina, tal como, por ejemplo, triácido fosfinotripropiónico, o trifenilfosfina.

[0046] El agente nucleófilo se puede elegir a partir de extractos vegetales o biotecnológicos o sus derivados que comprenden estos grupos funcionales, tales como, por ejemplo, extractos de cóleo.

- 20 [0047] Según una forma de realización particularmente preferida, dicho agente nucleófilo se elige de derivados de tiol.

[0048] Preferiblemente, dicho agente nucleófilo presenta un grupo funcional tiol cargado negativamente, conocido también como grupo funcional (RS⁻) tiolato.

- 25 [0049] Se entiende que la forma cargada o no cargada de dicho agente nucleófilo dependerá del pH del medio en el que se emplea.

[0050] En particular, dicho derivado de tiol se puede elegir de entre:

- 30 - cisteína o uno de sus derivados N-alquilados, N-acilados o C-alquilados; homocisteína y sus derivados N-alquilados, N-acilados o C-alquilados; y péptidos que los comprenden, tal como, por ejemplo, glutatión reducido;
 - cisteamina o sus derivados N-alquilados o N-acilados;
 - ácido tioglicólico o uno de sus derivados, ácido tioláctico o uno de sus derivados, o ácido mercaptopropiónico o uno de sus derivados.

[0051] Preferiblemente, dicho agente nucleófilo presenta un poder reductor limitado.

- 35 [0052] Según una forma de realización particularmente preferida, dicho agente nucleófilo se elige de entre cisteína o uno de sus derivados N-alquilados, N-acilados o C-alquilados; homocisteína y sus derivados N-alquilados, N-acilados o C-alquilados; y péptidos que los comprenden, tal como, por ejemplo, glutatión reducido, presentando estos compuestos en particular un grupo funcional tiol cargado negativamente.

- 40 [0053] Preferiblemente, dicho agente nucleófilo se elige entre cisteína o uno de sus derivados N-alquilados, N-acilados o C-alquilados, presentando en particular un grupo funcional tiol cargado negativamente.

[0054] En particular, dicho agente nucleófilo se puede elegir de entre L-cisteína y N-acetil-L-cisteína, presentando en particular un grupo funcional tiol cargado negativamente.

[0055] Preferiblemente, dicho agente nucleófilo es N-acetil-L-cisteína, presentando en particular un grupo funcional tiol cargado negativamente.

[0056] Según otra forma de realización específica, dicho agente nucleófilo se elige de entre compuestos con un grupo funcional isocianato.

[0057] Según otra forma de realización específica, dicho agente nucleófilo se elige de entre compuestos con un grupo funcional haluro.

5 **Agente nitrogenado con un pKa mayor que 11**

[0058] Como se especifica arriba, la presente invención emplea, según otro de sus aspectos, al menos un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11.

[0059] Puede tratarse de extractos naturales marinos o vegetales o biotecnológicos o sus derivados.

[0060] Preferiblemente, dicho agente nitrogenado presenta un pKa mayor que 12.

10 [0061] Según una forma de realización específica, dicho agente con un pKa mayor que 11 puede proporcionarse en una forma cargada positivamente.

[0062] Se entiende que la forma cargada o no cargada de dicho agente con un pKa mayor que 11 dependerá del pH del medio en el que se emplea.

15 [0063] Según una forma de realización particularmente preferida, dicho agente con un pKa mayor que 11 se emplea en un medio con un pH que varía de 5 a 13, preferiblemente de 7 a 12, especialmente de 7 a 11, en particular de 8 a 10 y más particularmente de 8 a 9,5. Preferiblemente, el medio es un medio acuoso, como se describe más específicamente a continuación.

[0064] Según una forma de realización específica, dicho agente con un pKa mayor que 11 se elige de entre agentes nitrogenados.

20 [0065] Puede elegirse más particularmente de entre guanidina o uno de sus derivados; imidazol o un compuesto que comprende un grupo imidazolilo; o pirrol o un compuesto que comprende un grupo pirrolilo.

[0066] Preferiblemente, dicho agente nitrogenado se elige de entre guanidina y sus derivados, presentando preferiblemente un grupo funcional guanidina cargado positivamente.

[0067] Así, dicho agente nitrogenado según la invención puede ser un compuesto de fórmula:



donde R, R' y R'' se eligen, independientemente uno del otro, de un hidrógeno y un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

30 [0068] Preferiblemente, dicho agente con un pKa mayor que 11 es el ion de guanidinio (R, R' y R'' representan átomos de hidrógeno), más particularmente empleado en forma de carbonato de guanidina, de hidróxido de guanidina o de tiocianato de guanidina.

[0069] Según una forma de realización específica, dicho agente nucleófilo es un derivado de tiol, elegido en particular de entre cisteína y sus derivados N-alquilados, N-acilados o C-alquilados, presentando preferiblemente un derivado de tiol cargado negativamente, y dicho agente con un pKa mayor que 11 es guanidina o uno de sus derivados, presentando preferiblemente un grupo funcional guanidina positivamente cargado.

35 [0070] Preferiblemente, la invención emplea N-acetil-L-cisteína y el ion de guanidinio, en particular en forma de carbonato de guanidina.

40 [0071] Según una forma de realización específica, dicho agente nucleófilo y dicho agente con un pKa mayor que 11, en particular tal como se ha definido anteriormente, se emplean en una proporción molar de agente nucleófilo/agente con un pKa mayor que 11 que varía de 10 a 1, en particular de 5 a 1 y más particularmente de aproximadamente 1.

[0072] Así, según una forma de realización específica, la invención emplea un derivado de tiol, en particular tal como se ha definido anteriormente, y un ion de guanidinio o uno de sus derivados en una proporción molar de derivado de tiolato/ion de guanidinio que varía de 10 a 1, en particular de 5 a 1 y más preferiblemente de aproximadamente 1.

5 **Método**

[0073] Como se ha mencionado anteriormente, un objeto adicional de la invención, según otro de sus aspectos, es un método cosmético para tratar los signos del envejecimiento de la piel relacionados con la glicación, en particular destinado a volver flexible la piel glicada, que comprende al menos las etapas que consisten en:

- 10 (i) poner la piel que va a tratarse en contacto con al menos un agente nucleófilo, en particular un derivado de tiol, que presenta en particular un grupo funcional tiol cargado negativamente; y
(ii) poner la piel que va a tratarse en contacto con al menos un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11, distinto de dicho agente nucleófilo, en particular un ion de guanidinio o uno de sus derivados, siendo posible realizar las etapas (i) y (ii) consecutivamente en el orden cronológico (i) y luego (ii), o en el orden inverso (ii) y luego (i), o simultáneamente.

- 15 [0074] Según una primera forma alternativa del método de la invención, las etapas (i) y (ii) se realizan consecutivamente en este orden o en el orden inverso.

[0075] En el contexto de esta forma de realización alternativa, dicho agente nucleófilo y dicho agente con un pKa mayor que 11 se formulan en dos composiciones separadas.

- 20 [0076] Según otra forma alternativa del método de la invención, las etapas (i) y (ii) se realizan simultáneamente, siendo formulados dicho agente nucleófilo y dicho agente con un pKa mayor que 11 en una misma composición.

[0077] Preferiblemente, la composición se obtiene, antes de ponerse en contacto con la piel, mediante la mezcla extemporánea de al menos una composición que comprende dicho agente nucleófilo y de al menos una composición que comprende dicho agente con un pKa mayor que 11.

- 25 [0078] Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un kit que comprende, en contenedores separados, al menos un agente nucleófilo y al menos un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11, en particular tal como se ha definido anteriormente.

[0079] Dicho kit puede comprender adicionalmente al menos un medio para poner la piel en contacto con dichos agentes activos, en particular un medio para la aplicación o la inyección en el grosor de la piel, como se describe a continuación.

- 30 [0080] Así, según una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un kit cosmético que comprende, en contenedores separados, al menos una primera composición que comprende un agente nucleófilo, al menos una segunda composición que comprende un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11, en particular tal como se ha definido anteriormente, y al menos un medio para la aplicación de una composición a la piel o un medio de inyección de una composición en el grosor de la piel.

- 35 [0081] Según otra forma de realización específica, dicho kit puede comprender también, en un contenedor separado, una composición adicional que comprende uno o más agentes activos suplementarios, en particular tal y como se define posteriormente.

- 40 [0082] Según una primera forma de realización alternativa, la operación donde dichos agentes activos se ponen en contacto con la piel que va a tratarse puede comprender, de hecho puede incluso consistir en, la aplicación en la piel de dicha composición o composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11.

[0083] Dicha composición o composiciones se pueden aplicar utilizando la palma de la mano o los dedos, o por medios de aplicación convencionales, tal como, por ejemplo, utilizando una esponja o un cepillo, un parche o un sistema iontoforético.

- 45 [0084] Según otra forma alternativa del método de la invención, la operación donde dichos agentes activos se ponen en contacto con la piel que va a tratarse puede comprender, de hecho pueden incluso consistir en, la

inyección en el grosor de la piel de una o más composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11.

[0085] Se entiende que la inyección según la invención se restringe a una zona superficial. Más particularmente, es una inyección intraepidérmica y/o intradérmica.

5 [0086] Entre los medios de inyección adecuados para una inyección intraepidérmica o intradérmica pueden mencionarse, por ejemplo, una jeringa, rodillos o parches de microagujas, o las agujas usadas normalmente para la mesoterapia, conocida también como *mesolift* o *mesoglow* cuando se realiza en la cara.

[0087] Por supuesto, el método de la invención puede combinar estos dos ejemplos de realización alternativos. En otras palabras, el método de la invención puede comprender la aplicación y/o la inyección en el grosor de la piel de una o más composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11.

10 [0088] Según una forma de realización específica, la operación donde la piel se pone en contacto con dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11 según la invención se puede acompañar del empleo de uno o más medios normalmente empleados para la promoción de la penetración de dicho agente o agentes en la piel.

[0089] Por ejemplo, el método puede adicionalmente comprender el empleo, en dicha composición o composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11 según la invención y/o en una composición adicional, de compuestos que promueven la penetración en la piel, tal como un solvente, un tensioactivo o un hidrótopo, por ejemplo alcohol bencílico o carbonato de propileno.

20 [0090] Según otra forma de realización específica, la piel que va a tratarse puede someterse, al menos en parte, antes de, simultáneamente a o después de la operación en la que se pone en contacto con dichos agentes activos, a una acción mecánica, tal como un *micropeeling* o un *peeling* químico controlado, a una acción energética, tal como la aplicación de calor, de corrientes eléctricas o de ondas electromagnéticas, sometimiento a microondas, láser, ultrasonidos, y similares.

25 [0091] Según una forma de realización específica adicional, es posible crear una tensión mecánica en la piel que va a tratarse, antes de, simultáneamente con o después del llevarla en contacto con dichos agentes activos.

Composiciones

[0092] Dicha composición o composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11 comprenden un medio fisiológicamente aceptable.

30 [0093] Se entiende que el término "medio fisiológicamente aceptable" se refiere a un medio desprovisto de toxicidad y compatible con la aplicación y la penetración, o la inyección en el grosor de la piel, de la composición.

[0094] Según una forma de realización específica, dicha composición o composiciones, en particular cuando se destinan a la inyección en el grosor de la piel, son estériles. El término "estéril" se destina a describir un ambiente desprovisto de contaminación microbiana capaz de garantizar que el compuesto y/o la composición en la que está presente tenga la seguridad requerida para la administración en la piel, en particular la administración intraepidérmica y/o intradérmica. En particular, es esencial que la composición formada por el medio fisiológicamente aceptable que comprende dicho compuesto y que tiene que administrarse según una técnica de inyección esté desprovista de cualquier impureza o contaminante de origen microbiano capaz de iniciar una reacción secundaria adversa en el organismo huésped.

40 [0095] El medio fisiológicamente aceptable es más particularmente un medio acuoso. El medio acuoso puede estar formado por agua y/o de uno o más solventes orgánicos miscibles en agua, tal como, por ejemplo, los elegidos de entre monoalcoholes C₁₋₈, en particular monoalcoholes C₁₋₅. Preferiblemente, el medio acuoso está constituido por agua.

45 [0096] Una composición según la invención puede comprender agua en un contenido que varía del 0% al 98% en peso y más particularmente del 50% al 90% en peso, respecto a su peso total.

[0097] El medio fisiológicamente aceptable en el caso de la microinyección puede ser isotónico con suero.

[0098] La concentración de agente nucleófilo y/o agente con un pKa mayor que 11 en dicha(s) composición(es) puede ser de entre 0,01 y 5 mol/l, en particular entre 0,05 y 1 mol/l.

5 [0099] En particular, el contenido de agente nucleófilo y de agente con un pKa mayor que 11 en dicha composición o composiciones son tales que una mezcla de las composiciones comprende dicho agente nucleófilo y dicho agente con un pKa mayor que 11 en una proporción molar que varía de 10 a 1, en particular de 5 a 1 y más particularmente de aproximadamente 1.

[0100] Como se ha mencionado anteriormente, dicha composición o composiciones presentan más particularmente un pH que varía de 5 a 13, preferiblemente de 7 a 12, en especial de 7 a 11, en particular de 8 a 10 y más particularmente de 8 a 9,5.

10 [0101] El pH de dicha(s) composición(es) se puede ajustar mediante adición de un agente regulador del pH, elegido en particular de entre ácido cítrico e hidróxido sódico.

[0102] Como se describe a continuación, el agente regulador del pH se puede emplear en dicha composición o composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11, y/o en una composición adicional.

15 Agentes activos suplementarios

[0103] Según una forma de realización específica, la invención puede emplear, además de dicho agente nucleófilo y dicho agente con un pKa mayor que 11, uno o más agentes cosméticos activos suplementarios.

[0104] Más particularmente, pueden ser agentes activos elegidos de entre:

- 20
- agentes caotrópicos, tal como, por ejemplo, urea;
 - agentes reductores adicionales, tal como, por ejemplo, ácido ascórbico;
 - aminas o poliaminas;
 - agentes descamantes, tal como urea; β -hidroxiácidos (BHA), por ejemplo ácido salicílico y sus derivados, diferente del ácido 5-(n-octanoil)salicílico; α -hidroxiácidos (AHA), ácido glicólico, cítrico, láctico, tartárico, málico o mandélico; ácido 4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-propanosulfónico (HEPES);

25

 - extracto de *Sophora japonica*; mieles; N-acetilglucosamina; diacetato sódico de metilglicina, o extractos de planta que lo comprenden, tal como el extracto de hoja de sauce;
 - agentes dermorrelajantes, por ejemplo gluconato de manganeso, ñame salvaje, hinojo marino, glicina y alverina;
 - agentes antiinflamatorios, tales como derivados de regaliz y ácido glicirrético, *Aloe vera*, *Aloe ferox*, extractos de levaduras, tal como *Saccharomyces cerevisiae*, extractos de rosa y romero, de manzanilla, de consuelda común, alantoína, D-pantenol, azuleno y camazuleno;

30

 - agentes que estimulan la renovación del tejido y las matrices extracelulares, tales como extractos de *Centella asiatica*, fracciones de ácidos hialurónicos, alginatos y quitosanos;
 - antioxidantes, en particular polifenoles de plantas;

35 y sus mezclas.

[0105] Estos agentes activos suplementarios se pueden emplear en dicha composición o composiciones que comprenden dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11, y/o en una composición adicional.

40 [0106] Según una forma de realización específica, el método de la invención puede comprender las etapas que consisten en:

- (a) poner la piel que va a tratarse en contacto con al menos dicho agente nucleófilo y al menos dicho agente con un pKa mayor que 11, por ejemplo mediante la aplicación de una composición que comprende dichos agentes; y

45

- (b) poner la piel que va a tratarse en contacto con uno o más agentes activos suplementarios, en particular mediante la aplicación de una composición adicional que comprende uno o más agentes activos suplementarios.

[0107] Estos agentes activos suplementarios pueden estar presentes en dicha composición o composiciones en un contenido que varía del 0,001% al 50% en peso, preferiblemente del 0,01% al 10% en peso y más particularmente del 0,01% al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

5 [0108] Por supuesto, un experto en la técnica tendrá cuidado de elegir dicho agente o agentes activos adicionales opcionales y/o su cantidad de modo que las propiedades ventajosas de la combinación de agentes activos según la invención no se vean afectados, o no sustancialmente, de manera perjudicial por la adición prevista.

10 [0109] Por supuesto, dicha composición o composiciones de la invención pueden comprender cualquier otro adyuvante normal en el campo cosmético, tales como agentes gelificantes hidrofílicos o lipofílicos, agentes activos hidrofílicos o lipofílicos, conservantes, solventes, fragancias, productos de relleno, filtros, pigmentos, absorbentes de olor, agentes quelatantes y colorantes. Las cantidades de estos varios adyuvantes son aquellas usadas de forma convencional en el campo bajo consideración, por ejemplo del 0,01% al 20% del peso total de la composición. En cualquier caso, estos adyuvantes y sus proporciones se elegirán para no dañar las propiedades deseadas para la combinación de agentes activos según la invención.

15 [0110] Dicha composición o composiciones según la invención pueden proporcionarse en cualquier forma de formulación usada normalmente en los campos cosmético y dermatológico.

20 [0111] Pueden ser más o menos fluidos y pueden tener la apariencia de un líquido, una crema blanca o coloreada, una pomada, una leche, una loción, un suero, una pasta o una espuma. Puede aplicarse opcionalmente en la piel en forma de aerosol. También se pueden proporcionar en forma sólida, en particular en forma de barra.

[0112] También se pueden proporcionar en forma de un parche, de un vendaje o de un sistema iontoforético.

25 [0113] Por supuesto, corresponde a un experto en la técnica elegir la forma de formulación apropiada y su método de preparación basándose en su conocimiento general, en particular desde el punto de vista de la forma de realización prevista, según las zonas por tratar y según si la composición se aplicará a la piel que se ha de tratar o se inyectará en el grosor de la piel.

[0114] Los ejemplos que siguen se presentan a modo de ilustración y sin limitación implicada de la invención.

Ejemplo

Demostración de la eficacia de la combinación de la invención

[0115] Se prepararon las siguientes composiciones (los porcentajes mostrados son porcentajes en peso).

30

Tabla 1

	Fórmula A (fuera de la invención)	Fórmula B (fuera de la invención)	Fórmula C (según la invención)	Fórmula D (según la invención)
L-Cisteína⁽¹⁾	-	12	12	-
N-Acetil-L-cisteína⁽²⁾	-	-	-	16,5
Carbonato de guanidina⁽³⁾	17,5	-	17,5	17,5
Ácido cítrico	c.s. pH 9	-	-	-
Hidróxido de sodio	-	c.s. pH 9	-	-
Agua	c.s. 100%	c.s. 100%	c.s. 100%	c.s. 100%
Valor pH	9	9	9	9

⁽¹⁾ vendida por Ajinomoto,

⁽²⁾ vendida por Nippon Rika,

⁽³⁾ vendido por Palmer Company.

Procedimiento

[0116] En primer lugar la guanidina se disuelve en agua y luego se añade el derivado de cisteína o el ácido cítrico.

[0117] La solución obtenida es transparente.

5 Evaluaciones de las fórmulas obtenidas

Protocolo para el análisis en un modelo de piel glicada

[0118] La piel utilizada es la de un trozo de piel sin dermatoma de "bacon de lomo" de cerdo. El trozo comprende la epidermis, la dermis, la hipodermis y unas pocas fibras de músculo residuales. La prueba se realiza en el lado de epidermis.

10 [0119] La piel se sumerge durante 24 h en una solución de metilglioxal (10% en peso) en agua y luego se enjuaga abundantemente con agua purificada con Millipore antes de ser sumergida durante 20 minutos en una de las soluciones anteriormente descritas.

[0120] La medición de la dureza se realiza con un analizador de textura TAXT2iHR en Pa. Se aplica una fuerza de 100 g, que corresponde a la fuerza que se generaría al tocarse la cara con los dedos, a una velocidad de 0,1 mm/s con una barra con una sección transversal de 6 mm. La barra se hace penetrar a una profundidad de 0,5 mm.

Resultados

[0121] Los resultados de la medición se recopilan en la tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Muestras	1 (fuera de la invención)	2 (fuera de la invención)	3 (según la invención)	4 (según la invención)
Fuerza en gramos				
Antes de la glicación	24 ± 4	24 ± 4	18 ± 2	23 ± 6
Después de la glicación	240 ± 59	240 ± 59	261 ± 79	327 ± 54
Después del tratamiento	+ fórmula A	+ fórmula B	+ fórmula C	+ fórmula D
	175 ± 26	175 ± 34	133 ± 21	47 ± 25
Aportación de flexibilidad (después/antes del tratamiento)	1,3 (+27%)	1,3	2 (+50%)	7 (+85%)

20 [0122] El tratamiento con metilglioxal permite generar un endurecimiento de la piel en un factor de 10.

[0123] Las fórmulas A y B que no son conforme a la invención provocan un ligero efecto de aportación de flexibilidad a la piel, mientras que las fórmulas C y D según la invención provocan un efecto mejorado significativamente de aportación de flexibilidad a la piel. La combinación de acetilcisteína/guanidina permite devolver a la piel una flexibilidad cercana a la flexibilidad original de la piel.

25 Referencias

[0124]

[1] Jeanmaire et al., Glycation during human intrinsic and actinic ageing; an in vivo and in vitro study. Br. J. Dermatol., 2001, 145, 10-8;

30 [2] Gemayet et al., "Many fructosamine 3-kinase homologues in bacteria are ribulosamine/erythrosamine 3-kinases potentially involved in protein deglycation", FEBS J 274:4360-74;

[3] Fortpied et al., "Magnesium-dependent phosphatase-1 is a protein-fructosamine-6-phosphatase potentially involved in glycation repair", J. Biol. Chem., 281, 18378-85;

- 5
- [4] Szwergold et al., Ann. NY Acad. of Science, 1043, 845-864 (2005);
 - [5] Szwergold et al., "Alpha-thiolamines such as cysteine and cysteamine act as effective transglycating agents due to formation of irreversible thiazolidine derivatives", Med. Hypotheses, 66, 698-707;
 - [6] Ahmad et al., "Aged garlic extract and S-allyl cysteine prevent formation of advanced glycation endproducts", N. Eur. J. Pharmacol., 2007 Apr 30;561(1-3):32-8;
 - [7] Szwergold et al., "Intrinsic toxicity of glucose, due to non-enzymatic glycation, is controlled in-vivo by deglycation systems including: FN3K-mediated deglycation of fructosamines and transglycation of aldosaamines", Med. Hypotheses, 65: 337-48.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso cosmético de una combinación de al menos un agente nucleófilo y al menos un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11, diferente de dicho agente nucleófilo, para tratar signos del envejecimiento y fotoenvejecimiento de la piel relacionados con la glicación, donde dichos signos se eligen de un grupo que comprende una pérdida de la flexibilidad de la piel, un cambio del color de la piel, una apariencia elastósica de la piel y una apariencia de piel de naranja de la piel.
2. Uso cosmético según la reivindicación 1 hacer que una piel glicada sea flexible.
3. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente nucleófilo se elige de compuestos con un grupo funcional nucleofílico elegido de los siguientes grupos funcionales:
- 10
- tiolato;
 - haluro, en particular yoduro, bromuro, cloruro o fluoruro, y grupos funcionales de haluro oxidado, tal como, por ejemplo, hipoyodito;
 - cianato y sus derivados, tal como, por ejemplo, isocianato o isotiocianato;

15

 - sulfito y otros grupos funcionales de azufre oxidado, tales como, por ejemplo, bisulfito o sulfito de hidrógeno, tiosulfato y tetrionato; y
 - fosfito o fosfina y sus derivados, en particular triarilfosfina, trialquilfosfina, tal como, por ejemplo, triácido fosfinetripropiónico, o trifenilfosfina.
4. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente nucleófilo es un derivado de tiol elegido en particular de:
- 20
- cisteína y sus derivados N-alkilados, N-alcilados o C-alkilados; homocisteína y sus derivados N-alkilados, N-alcilados o C-alkilados; y péptidos que los comprenden, tal como, por ejemplo, glutatión reducido;

25

 - cisteamina o sus derivados N-alkilados o N-alcilados;
 - ácido tioglicólico o uno de sus derivados, ácido tioláctico o uno de sus derivados, o ácido mercaptopropiónico o uno de sus derivados.
5. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente nucleófilo se elige de cisteína o uno de sus derivados N-alkilados, N-alcilados o C-alkilados; homocisteína y sus derivados N-alkilados, N-alcilados o C-alkilados; y péptidos que los comprenden, tal como, por ejemplo, glutatión reducido.
- 30
6. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente con un pKa mayor que 11 se elige de guanidina o uno de sus derivados; imidazol o un compuesto que comprende un grupo imidazolilo; o pirrol o un compuesto que comprende un grupo pirrolilo.
7. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente con un pKa mayor que 11 se elige de guanidina y sus derivados.
- 35
8. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente con un pKa mayor que 11 es el ión de guanidinio, más particularmente empleado en forma de carbonato de guanidina, de hidróxido de guanidina o de tiocianato de guanidina.
9. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente nucleófilo es un derivado de tiol, elegido en particular de cisteína y sus derivados N-alkilados, N-alcilados o C-alkilados, y dicho agente con un pKa mayor que 11 es guanidina o uno de sus derivados.
- 40
10. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente nucleófilo es N-acetil-L-cisteína y dicho agente con un pKa mayor que 11 es el ión de guanidinio, en particular en forma de carbonato de guanidina.
- 45
11. Uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicho agente nucleófilo y dicho agente con un pKa mayor que 11 se emplean en un agente nucleófilo /agente con un pKa mayor que 11 en una proporción molar que varía de 10 a 1, en particular de 5 a 1 y más particularmente de aproximadamente 1.

12. Método cosmético para tratar signos del envejecimiento de la piel relacionados con la glicación, en particular destinado a hacer flexible la piel glicada, que comprende al menos las etapas que consisten en:

- 5 (i) poner la piel que se va a tratar en contacto con al menos un agente nucleófilo; y
(ii) poner la piel que se va a tratar en contacto con al menos un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11, diferente de dicho agente nucleófilo;

siendo posible que las etapas (i) y (ii) se realicen consecutivamente en el orden cronológico (i) y luego (ii), o en el orden inverso (ii) y luego (i), o simultáneamente, y dichos signos se eligen en un grupo que comprende una pérdida de la elasticidad de la piel, una pérdida de la flexibilidad de la piel, un cambio del color de la piel, una apariencia elastósica de la piel y una apariencia de piel de naranja de la piel.

10 13. Método según la reivindicación 12, **caracterizado por el hecho de que** comprende poner en contacto con la piel una composición obtenida mediante la mezcla extemporánea de al menos una composición que comprende dicho agente nucleófilo y de al menos una composición que comprende dicho agente con un pKa mayor que 11.

15 14. Método según la reivindicación 12 o 13, **caracterizado por el hecho de que** comprende la aplicación y/o la inyección en el grosor de la piel de una o más composiciones que comprende(n) dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11.

15 15. Método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, **caracterizado por el hecho de que** dicho agente nucleófilo y dicho agente con un pKa mayor que 11 se definen como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11.

20 16. Método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, donde la operación en la que la piel se pone en contacto con dicho agente nucleófilo y/o dicho agente con un pKa mayor que 11 va acompañada del empleo de uno o más medios para favorecer la penetración de dicho agente o agentes en la piel, en particular compuestos que promueven la penetración en la piel, tal como un solvente, tensioactivo o hidrótopo, una acción mecánica, tal como un *micropeeling*, o una acción energética, tal como la aplicación de calor, de corrientes eléctricas o de ondas electromagnéticas, de microondas, o ultrasonidos.

25 17. Kit cosmético que comprende, en contenedores separados, al menos una primera composición que comprende un agente nucleófilo, al menos una segunda composición que comprende un agente nitrogenado con un pKa mayor que 11, en particular definido como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, y al menos un medio para la aplicación de una composición a la piel o un medio de inyección de una composición en el grosor de la piel.

30