

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 649**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/64** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61K 8/97** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2014 PCT/US2014/058650**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015 WO15051008**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2014 E 14850636 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018 EP 3052078**

54 Título: **Métodos y composiciones para mejorar el aspecto de la piel**

30 Prioridad:

**03.10.2013 US 201314045075**

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

**29.03.2019**

73 Titular/es:

**ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)  
155 Pinelawn Road, Suite 345 South  
Melville, NY 11747, US**

72 Inventor/es:

**PERNODET, NADINE A. y  
COLLINS, DONALD F.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 706 649 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**

Métodos y composiciones para mejorar el aspecto de la piel

5 Campo técnico

La invención pertenece al campo de los métodos y composiciones para mejorar el aspecto de la piel en envejecimiento, y más específicamente reducir la laxitud y/o las arrugas o líneas finas, entre otras cosas, potenciando la síntesis de colágeno en las células de la piel.

10

Antecedentes de la invención

Las sirtuinas son enzimas que desempeñan funciones críticas en muchas rutas epigenéticas y metabólicas celulares. En las células de mamífero, se han identificado siete homólogos de sirtuina, mencionadas SIRTUINAS 1-7 o SIRT1-7. SIRT1 y SIRT6 están ubicadas en el núcleo de la célula. SIRT3, SIRT4 y SIRT5 se encuentran en las mitocondrias. SIRT2 se encuentra en el citoplasma y SIRT7 en el nucleolo.

15

La invención se refiere a un método y composiciones que tienen efectos antienvjecimiento, en particular activando las sirtuinas, que a su vez promueven la síntesis de colágeno, mejoran el aspecto de las líneas y las arrugas y ejercen otros efectos beneficiosos sobre las células de la piel. La composición de la invención comprende un método para estimular la síntesis de colágeno en células de la piel en envejecimiento que necesitan tratamiento por aplicación tópica de una composición que comprende al menos un extracto del género *Laminaria*, al menos un extracto del género *Narcissus* y al menos un péptido que estimula la actividad SIRT6.

20

25 Descripción de los dibujos

Figura 1: Ilustra que la combinación de extracto de *Narcissus*, extracto de *Laminaria* y el péptido SIRT6 de la invención muestra un aumento significativo en la síntesis de colágeno en las células de la piel en comparación con los ingredientes ensayados en solitario y el control.

30

Figura 2: Ilustra la actividad estimuladora de SIRT6 del péptido de la SEQ ID NO: 5. El péptido de la SEQ ID NO: 5 muestra un aumento dependiente de la dosis en la expresión de SIRT6.

Figura 3: Ilustra la actividad estimuladora de SIRT3 de extracto de *Laminaria digitata*.

35 Descripción detallada

La invención se refiere a un método para estimular la síntesis de colágeno de acuerdo con la reivindicación 1 y a una composición tópica de acuerdo con la reivindicación 9.

40

Todos los porcentajes mencionados en este documento son porcentajes en peso salvo que se indique lo contrario.

El extracto del género *Laminaria*

La composición usada en el método de la invención contiene al menos un extracto de *Laminaria digitata*. *Laminaria* es un género que contiene más de 30 especies de las algas pardas *Phaeophyceae*, a menudo mencionadas como kelp. Dichos extractos del género *Laminaria* incluyen aquellos de la especie *abyssalis*, *agardhii*, *apressirhiza*, *brasiliensis*, *brongardiana*, *bulbosa*, *bullata*, *complanata*, *digitata*, *ephemera*, *farlowii*, *groenlandica*, *hyperborea*, *inclinitorhiza*, *multiplicata*, *nigripes*, *ochroleuca*, *pallida*, *platymeris*, *rodriguezii*, *ruprechtii*, *sachalinensis*, *setchellii*, *sinclairii*, *solidungula* o *yezoensis*. Se prefiere cuando el extracto del género *Laminaria* es también un activador de SIRT3. El extracto es de *Laminaria digitata*, y más específicamente un extracto que tiene un contenido de laminarina y/o un contenido de manitol de un 1 % en peso o mayor, preferiblemente de aproximadamente un 2 %. Un ejemplo de un extracto adecuado de *Laminaria digitata* puede adquirirse de Barnet Products con la marca comercial Mitostime Di que es una mezcla de 91 partes de agua, 9 partes de extracto de *Laminaria digitata* y 1 parte de conservante. Preferiblemente, el extracto de *Laminaria digitata* se obtiene por extracción acuosa y blanqueo de las algas liofilizadas y esterilización de la microfiltración, seguido de ósmosis inversa para concentrar las moléculas activas.

45

50

55

En la invención, el extracto está presente en la composición en cantidad que varían de un 0,0001 a un 5 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,001 a un 2,5 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,01 a un 1 %. En una realización más preferida de la invención, el extracto es un activador de la expresión de SIRT3, particularmente en queratinocitos.

60

El extracto del género *Narcissus*

La composición usada en el método también contiene al menos un extracto de *Narcissus tazetta*. Preferiblemente, el extracto es un activador de SIRT1. Los intervalos son de aproximadamente un 0,001 a un 5 %, preferiblemente aproximadamente un 0,01-4 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,05 a un 1,5 %. Los ejemplos de

65

extractos divulgados en este documento incluyen los de las especies *alcaracensis*, *assoanus*, *asturiensis*, *bugei*, *bulbocodium*, *cyclamineus*, *jonquilla*, *longispathis*, *papyraceus*, *poeticus*, *pseudonarcissus radingnaorum*, *romeiuxii*, *tazetta*, *triandrus* o *medioluteus*. El extracto de *Narcissus tazetta* es un extracto del bulbo cuando está en estado latente. Lo más preferido es el extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* adquirido de IBR Dormin que es una mezcla de aproximadamente 62,5 partes de glicerina, 37 partes de agua y 0,5 partes de extracto de bulbo de *Narcissus tazetta*. El extracto puede prepararse como se expone en la patente de Estados Unidos n.º 6635287, incorporada por la presente por referencia en su totalidad. En particular, el extracto puede prepararse induciendo latencia en bulbos de *Narcissus* almacenándolos a temperaturas de aproximadamente 45 °C durante 2-24 horas. Los extractos solubles en agua entonces se preparan lavando y desinfectando los bulbos, después cortando y homogeneizando en agua destilada. La masa resultante se filtra entonces para proporcionar un filtrado líquido que contiene el extracto. En una realización mucho más preferida de la invención, el extracto de *Narcissus* es un activador de SIRT1 en queratinocitos.

#### Péptido activador de SIRT6

La composición también contiene al menos un péptido que es un activador de SIRT6 que corresponde a lo siguiente:

- (SEQ ID NO: 1): Glu-Ile-His-Gly-Ser-Leu-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>
- (SEQ ID NO: 2) His-Gly-Ser-Leu-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>
- (SEQ ID NO: 3) Leu-Val-Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-NH<sub>2</sub>
- (SEQ ID NO: 4) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu
- (SEQ ID NO: 5) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH<sub>2</sub>
- (SEQ ID NO: 6) Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Glu-Leu
- (SEQ ID NO: 7) Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Glu-Leu-NH<sub>2</sub>
- (SEQ ID NO: 8) Val-Ile-Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Ala-NH<sub>2</sub>

En una realización preferida, los péptidos de la SEQ ID NO: 5 y 7 son preferidos.

El péptido activador de SIRT6 está presente en la composición en cantidades que varían de un 0,0001 a un 3 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,001 a un 3 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,01 a un 1 %. La expresión "péptido activador de SIRT6" significa un péptido que causa que la cantidad de SIRT6 en la célula aumente por cualquier ruta que cause ese resultado, y donde los tipos de células incluyen queratinocitos, fibroblastos dérmicos, etc. Mucho más preferido es el péptido que tiene la SEQ ID NO: 5.

En otra realización preferida, el péptido puede encontrarse como un componente de un extracto de levadura. En este caso, el péptido puede estar presente en la composición de extracto de levadura en cantidades que varían de 10 a 1 000 000 ppm, o de 100 a 100 000 ppm, o incluso de 1000 a 10 000 ppm.

#### Otros ingredientes

La composición de la invención puede estar en forma líquida, semisólida o sólida, y puede estar en forma de emulsión, solución, suspensión o anhidra. Si está en forma de solución o suspensión, la composición puede contener de aproximadamente un 50 a un 99,9 % de agua. Si está en forma de emulsión, la composición puede contener aproximadamente un 5-95 % de agua y aproximadamente un 5-95 % de aceite. Si está forma anhidra, la composición puede comprender aproximadamente un 10-99 % de aceite y un 10-99 % de agentes solidificantes.

#### Agentes espesantes

En el caso donde las composiciones están en forma de soluciones acuosas, dispersiones o emulsiones, además de agua, la fase acuosa puede contener uno o más agentes de estructuración de fase acuosa, es decir, un agente que aumenta la viscosidad o espesar la fase acuosa de la composición. Esto es particularmente deseable cuando la composición está en forma de un suero o gel. Los intervalos adecuados de agente de estructuración de fase acuosa, si están presentes, son de aproximadamente un 0,01 a un 30 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,1 a un 20 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,5 a un 15 % en peso de la composición total. Los ejemplos de dichos agentes incluyen diversos agentes espesantes basados en acrilato, gomas naturales o sintéticas, polisacáridos y similares, incluyendo, aunque sin limitación los expuestos a continuación.

#### Polisacáridos

Los polisacáridos pueden ser agentes espesantes de fase acuosa adecuados. Los ejemplos de dichos polisacáridos incluyen materiales obtenidos de forma natural tales como agar, agarosa, polisacáridos de *Alicygenes*, algina, ácido alginico, goma arábica, amilopectina, quitina, dextrano, goma cassia, goma de celulosa, gelatina, goma gellan, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, pectina, goma de *Sclerotium*, goma xantana, pectina, trehalosa, gelatina y similares.

Polímeros de acrilato

También son adecuados copolímeros de acrilato tales como Poliacrilato-3 que es un copolímero de ácido metacrílico, metilmetacrilato, isopropilisocianato de metilestireno y monómeros de behenato de PEG-40; Poliacrilato-10 que es un copolímero de acriloldimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, monómeros de acrilamida y vinilpirrolidona; o Poliacrilato-11, que es un copolímero de acriloldimetilacriloldimetil taurato de sodio, acrilato de sodio, acrilato de hidroxietilo, acrilato de laurilo, acrilato de butilo y monómeros de acrilamida.

También son adecuados polímeros basados en acrilatos reticulados donde uno o más de los grupos acrílicos pueden tener grupos alquilo de cadena larga sustituidos (tales como 6-40, 10-30 y similares). Por ejemplo, polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub> que es un copolímero de acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub> y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico o uno de sus ésteres simples reticulados con el éter alílico de sacarosa o el éter alílico de pentaeritrol. Dichos polímeros se venden habitualmente con las marcas comerciales Carbopol o Pemulen y tienen el nombre CTFA carbómero.

Un tipo particularmente adecuado de agente espesante de fase acuosa es los espesantes poliméricos basados en acrilato vendidos por Clariant con la marca comercial Aristoflex tal como Aristoflex AVC, que es copolímero de acriloldimetiltaurato de amonio/VP; Aristoflex AVL que es el mismo polímero encontrado en AVC dispersado en mezcla que contiene triglicérido caprílico/cáprico, triéter laurílico-4 y sesquiisosteato de poliglicerilo-2; o Aristoflex HMB que es polímero cruzado de acriloldimetiltaurato de amonio/metacrilato de éter behenílico-25 y similares.

PEG de alta masa molecular o poliglicerinas

También son adecuados como agentes espesantes de fase acuosa diversos derivados de polietilenglicol (PEG) donde el grado de polimerización varía de 1000 a 200 000. Dichos ingredientes se indican por la denominación "PEG" seguida del grado de polimerización en miles, tal como PEG-45M, que significa PEG que tiene 45 000 unidades repetitivas de óxido de etileno. Los ejemplos de derivados de PEG adecuados incluyen PEG 2M, 5M, 7M, 9M, 14M, 20M, 23M, 25M, 45M, 65M, 90M, 115M, 160M, 180M, y similares.

También son adecuadas las poliglicerinas que son restos de glicerina repetitivos donde el número de restos repetitivos varía de 15 a 200, preferiblemente de aproximadamente 20-100. Los ejemplos de poliglicerinas adecuadas incluyen aquellas que tienen los nombres CFTA poliglicerina-20, poliglicerina-40 y similares.

Aceites

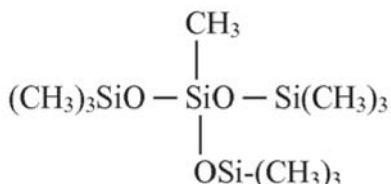
En el caso de que las composiciones de la invención estén en forma de emulsión, la composición comprenderá una fase oleosa. Los ingredientes oleosos son deseables para humedecer la piel y por las propiedades protectoras. Los aceites adecuados incluyen siliconas, ésteres, aceites vegetales, aceites sintéticos, incluyendo, aunque sin limitación los expuestos en este documento. Los aceites pueden ser volátiles o no volátiles, y están preferiblemente en forma de un líquido vertible a temperatura ambiente.

El término "volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor medible, o una presión de vapor de al menos aproximadamente 266,64 Pa (2 mm de mercurio) a 20 °C. El término "no volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor de menos de aproximadamente 266,64 Pa (2 mm de mercurio) a 20 °C.

Los aceites volátiles adecuados generalmente tienen una viscosidad que varía de aproximadamente 0,5 a 5 centistokes a 25 °C e incluyen siliconas lineales, siliconas cíclicas, hidrocarburos parafínicos o mezclas de los mismos.

Las siliconas volátiles cíclicas y lineales están disponibles en diversas fuentes comerciales incluyendo Dow Corning Corporation y General Electric. Las siliconas volátiles lineales de Dow Corning se venden con los nombres comerciales de fluidos Dow Corning 244, 245, 344 y 200. Estos fluidos incluyen hexametildisiloxano (viscosidad de 0,65 centistokes (abreviado cst)), octametiltrisiloxano (1,0 cst) decametiltetrasiloxano (1,5 cst) dodecametilpentasiloxano (2 cst) y mezclas de los mismos, siendo todas las mediciones de viscosidad a 25 °C.

Las siliconas volátiles ramificadas adecuadas incluyen alquil trimeticonas tales como metil trimeticona, una silicona volátil ramificada que tiene la fórmula general:



La metil trimeticona puede adquirirse de Shin-Etsu Silicones con el nombre comercial TMF-1.5, que tiene viscosidad de 1,5 centistokes a 25 °C.

5 También son adecuados como aceites volátiles diversos hidrocarburos parafínicos de cadena lineal o ramificada que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 8 a 16 átomos de carbono. Los hidrocarburos adecuados incluyen pentano, hexano, heptano, decano, dodecano, tetradecano, tridecano e isoparafinas C<sub>8-20</sub>. Dichos hidrocarburos parafínicos están disponibles en EXXON con la marca comercial ISOPARS, y en Permethyl Corporation. Las isoparafinas C<sub>12</sub> adecuadas se fabrican por Permethyl Corporation con el nombre comercial Permethyl 99A. Diversas isoparafinas C<sub>16</sub> disponibles en el mercado, tales como isohexadecano (que tiene el nombre comercial Permethyl R) también están disponibles.

#### Aceites no volátiles

15 También son adecuados una diversidad de aceites no volátiles para su uso en las composiciones de la invención. Los aceites no volátiles generalmente tienen una viscosidad de más de aproximadamente 5 a 10 centistokes a 25 °C, y pueden variar en la viscosidad hasta aproximadamente 1 000 000 centipoises a 25 °C. Los ejemplos de aceites no volátiles incluyen, aunque sin limitación, ésteres en forma de mono-, di- o triéster.

20 Los ejemplos de monoésteres incluyen los formados por la reacción de un ácido monocarboxílico y un alcohol. El alcohol y los ácidos carboxílicos pueden tener ambas cadenas grasas (C<sub>6-30</sub>). Los ejemplos incluyen laurato de hexilo, isoestearato de butilo, isoestearato de hexadecilo, palmitato de cetilo, neopentanoato de isoestearilo, heptanoato de estearilo, isononanoato de isoestearilo, lactato de estearilo, octanoato de estearilo, estearato de estearilo, isononanoato de isononilo y similares.

25 El éster también puede estar en forma de dímero o trímero. Los ejemplos de dichos ésteres incluyen malato de diisoestearilo, dioctanoato de neopentilglicol, sebacato de dibutilo, dilinoleato dimérico de dicetearilo, adipato de dicetilo, adipato de diisocetilo, adipato de diisononilo, dilinoleato dimérico de diisoestearilo, fumarato de diisoestearilo, malato de diisoestearilo, malato de dioctilo y similares.

30 Los ejemplos de otros tipos de ésteres incluyen los de ácido araquidónico, cítrico o behénico, tal como triaraquidina, citrato de tributilo, citrato de triisoestearilo, citrato de trialquilo C<sub>12-13</sub>, tricaprilina, citrato de tricaprilina, behenato de tridecilo, citrato de trioctildodecilo, behenato de tridecilo; o cocoato de tridecilo, isononanoato de tridecilo y similares.

35 Los ésteres adecuados para su uso en la composición se describen además en el C.T.F.A. Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Decimoprimer Edición, 2006, con la clasificación de "Ésteres", cuyo texto se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

40 Puede ser deseable incorporar uno o más aceites hidrocarbonados no volátiles en la composición. Los aceites hidrocarbonados no volátiles adecuados incluyen hidrocarburos parafínicos y olefinas, preferiblemente las que tienen más de aproximadamente 20 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos aceites hidrocarbonados incluyen olefinas C<sub>24-28</sub>, olefinas C<sub>30-45</sub>, isoparafinas C<sub>20-40</sub>, poliisobuteno hidrogenado, poliisobuteno, polideceno, polideceno hidrogenado, aceite mineral, pentahidroescualeno, escualeno, escualano y mezclas de los mismos. En una realización preferida, dichos hidrocarburos tienen una masa molecular que varía de aproximadamente de 300 a 1000 Dalton.

45 Los ésteres de glicerilo sintéticos o de origen natural de ácidos grasos o triglicéridos también son adecuados para su uso en las composiciones. Pueden usarse tanto fuentes vegetales como fuentes animales. Los ejemplos de dichos aceites incluyen aceite de ricino, aceite de lanolina, triglicéridos C<sub>10-18</sub>, triglicéridos caprílicos/cápricos, aceite de almendra dulce, aceite de hueso de albaricoque, aceite de sésamo, aceite de *Camelina sativa*, aceite de semilla de tamanu, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de linaza, aceite de tinta, aceite de oliva, aceite de palma, manteca de illipe, aceite de colza, aceite de soja, aceite de semilla uva, aceite de girasol, aceite de nuez y similares.

55 También son adecuados ésteres de glicerilo sintéticos o semisintéticos, tales como mono-, di- y triglicéridos de ácido graso que son grasas naturales o aceites que se han modificado, por ejemplo, mono-, di- o triésteres de polioles tales como glicerina. En un ejemplo, un ácido carboxílico graso (C<sub>12-22</sub>) se hace reaccionar con uno o más grupos glicerilo repetitivos, estearato de glicerilo, diisoestearato de diglicerilo, isoestearato de poliglicerilo-3, isoestearato de poliglicerilo-4, ricinoleato de poliglicerilo-6, dioleato de glicerilo, diisoestearato de glicerilo, tetraisoestearato de glicerilo, trioctanoato de glicerilo, diestearato de diglicerilo, linoleato de glicerilo, miristato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, aceites de ricino de PEG, oleatos de glicerilo de PEG, estearatos de glicerilo de PEG, sebatos de glicerilo de PEG y similares.

65 Los aceites de silicona no volátiles, tanto solubles en agua como insolubles en agua, también son adecuados para su uso en la composición. Dichas siliconas preferiblemente tienen una viscosidad que varía de aproximadamente más de 5 a 800 000 cst, preferiblemente de 20 a 200 000 cst a 25 °C. Las siliconas insolubles en agua adecuadas incluyen siliconas funcionales de amina tales como amodimeticona. Los ejemplos incluyen dimeticona, fenil

dimeticona, difenil dimeticona, fenil trimeticona o trimetilsiloxifenil dimeticona. Otros ejemplos incluyen alquil dimeticonas tales como cetil dimeticona, estearil dimeticona, behenil dimeticona y similares.

#### Agentes de estructuración de fase oleosa

En el caso donde la composición es anhidra o está en forma de una emulsión, puede ser deseable incluir uno o más agentes de estructuración de fase oleosa en la composición cosmética. La expresión "agente de estructuración de fase oleosa" significa un ingrediente o combinación de ingredientes, solubles o dispersables en la fase oleosa, que aumentarán la viscosidad o estructura de la fase oleosa. El agente de estructuración puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar una composición líquida con viscosidad aumentada, una composición semisólida o en algunos casos una composición sólida que puede automantenerse. El propio agente de estructuración puede estar presente en forma líquida, semisólida o sólida. Los intervalos sugeridos de agente de estructuración son de aproximadamente un 0,01 a un 70 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,05 a un 50 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,1-35 % en peso de la composición total. Los agentes de estructuración de fase oleosa adecuados incluyen los que se basan en silicona o se basan en compuestos orgánicos. Pueden ser polímeros o no polímeros, sintéticos, naturales o una combinación de ambos.

Una diversidad de agentes de estructuración de fase oleosa puede basarse en silicona, tales como elastómeros de silicona, gomas de silicona, ceras de silicona, siliconas lineales que tienen un grado de polimerización que proporciona a la silicona un grado de viscosidad tal que cuando se incorpora en la composición cosmética puede aumentar la viscosidad de la fase oleosa. Los ejemplos de agentes de estructuración de silicona incluyen, aunque sin limitación:

#### Elastómeros de silicona

Los elastómeros de silicona adecuados para su uso en las composiciones de la invención incluyen los que se forman por reacción de adición-curado, por reacción de un diorganosiloxano que contiene SiH y un organopolisiloxano que tiene instauración olefínica terminal, o un hidrocarburo de alfa-omega dieno, en presencia de un catalizador de metal platino. Dichos elastómeros también pueden formarse por otros métodos de reacción tales como condensación-curado de composiciones de organopolisiloxano en presencia de un compuesto de organoestaño mediante una reacción de deshidrogenación entre diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y diorganopolisiloxano que contiene SiH o alfa-omega dieno; o por condensación-curado de composiciones de organopolisiloxano en presencia de un compuesto de organoestaño o un éster de titanato usando una reacción de condensación entre un diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y un organosiloxano hidrolizable; curado con peróxido de composiciones de organopolisiloxano que se curan de forma térmica en presencia de un catalizador de organoperoxido.

El curado se desarrolla mediante la reacción de adición de los átomos de hidrógeno unidos a silicio en el siloxano de dimetil metilhidrógeno, con el siloxano o alfa-omega dieno en catálisis usando el catalizador mencionado en este documento. Para formar una estructura altamente reticulada, el siloxano de metil hidrógeno debe contener al menos 2 átomos de hidrógeno unidos a silicio en cada molécula para optimizar la función como reticulante.

El catalizador usado en la reacción de adición de átomos de hidrógeno unidos a silicio y grupos alqueno, se ejemplifica concretamente por ácido cloroplatínico, posiblemente disuelto en un alcohol o cetona y esta solución se envejece opcionalmente, complejos de ácido cloroplatínico-olefina, complejos de ácido cloroplatínico-alqueno-siloxano, complejos de ácido cloroplatínico-dicetona, negro de platino y platino sobre soporte.

Los ejemplos de elastómeros de silicona adecuados para su uso en las composiciones de la invención pueden estar en forma de polvo, o dispersados o solubilizados en disolventes tales como siliconas volátiles o no volátiles, o vehículos compatibles con silicona tales como hidrocarburos parafínicos o ésteres. Los ejemplos de polvos de elastómero de silicona incluyen polímeros cruzados de vinil dimeticona/meticona silsesquioxano como KSP-100, KSP-101, KSP-102, KSP-103, KSP-104, KSP-105 de Shin-Etsu, polvo de silicona híbridos que contienen grupos fluoroalquilo como KSP-200 de Shin-Etsu que es un elastómero de fluorosilicona, y polvos de silicona híbridos que contienen un grupo fenilo tal como KSP-300 de Shin-Etsu, que es un elastómero de silicona sustituido con fenilo; y DC 9506 de Dow Corning. Los ejemplos de polvos de elastómero de silicona dispersados en un vehículo compatible de silicona incluyen polímeros cruzados de dimeticona/vinil dimeticona suministrados por una diversidad de proveedores incluyendo Dow Corning Corporation con los nombres comerciales 9040 o 9041, GE Silicones con el nombre comercial SFE 839 o Shin-Etsu Silicones con los nombres comerciales KSG-15, 16, 18. KSG-15 tiene el nombre CTF polímero cruzado de ciclopentasiloxano/dimeticona/vinil dimeticona. KSG-18 tiene el nombre INCI polímero cruzado de fenil trimeticona/dimeticona/fenil vinil dimeticona. Los elastómeros de silicona también pueden adquirirse de Grant Industries con el nombre comercial Gransil. También son adecuados los elastómeros de silicona que tienen sustituciones de alquilo de cadena larga tales como polímeros cruzados de lauril dimeticona/vinil dimeticona suministrados por Shin Etsu con los nombres comerciales KSG-31, KSG-32, KSG-41, KSG-42, KSG-43 y KSG-44. Los elastómeros de organopolisiloxano reticulados útiles en la presente invención y procesos para fabricarlos se describen adicionalmente en la patente de Estados Unidos n.º 4970252 de Sakuta *et al.* expedida el 13 de noviembre de 1990; la patente de Estados Unidos n.º 5760116 de Kilgour *et al.* expedida el 2 de junio de 1998; la

patente de Estados Unidos n.º 5654362 de Schulz, Jr. *et al.* expedida el 5 de agosto de 1997; y la solicitud de patente japonesa JP 61-18708 asignada a Pola Kasei Kogyo KK, cada una de las cuales se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. Es particularmente deseable incorporar elastómeros de silicona en las composiciones de la invención porque proporcionan excelente "tacto" a la composición, son muy estables en formulaciones cosméticas y relativamente baratos.

#### Gomas de silicona

También son adecuadas para su uso en un agente de estructuración de fase oleosa una o más gomas de silicona. El término "goma" significa un polímero de silicona que tiene un grado de polimerización suficiente para proporcionar una silicona que tenga una textura de tipo goma. En determinados casos, el polímero de silicona que forma la goma puede estar reticulado. La goma de silicona típicamente tiene una viscosidad que varía de aproximadamente 500 000 a 100 millones de cst a 25 °C, preferiblemente de aproximadamente 600 000 a 20 millones, más preferiblemente de aproximadamente 600 000 a 12 millones de cst. Todos los intervalos mencionados en este documento incluyen todos los subintervalos, por ejemplo 550 000; 925 000; 3,5 millones.

Dichas gomas de silicona pueden adquirirse en forma pura de una diversidad de fabricantes de silicona incluyendo Wacker-Chemie o Dow Corning, y similares. Dichas gomas de silicona incluyen las vendidas por Wacker-Belsil con los nombres comerciales CM3092, Wacker-Belsil 1000 o Wacker-Belsil DM 3096. Una goma de silicona donde X es OH, también mencionada como dimeticonol, está disponible en Dow Corning Corporation con el nombre comercial 1401. La goma de silicona también puede adquirirse en forma de una solución o dispersión en un vehículo compatible con silicona tal como silicona volátil o no volátil. Un ejemplo de dicha mezcla puede adquirirse de Barnet Silicones con el nombre comercial HL-88 que tiene el nombre INCI dimeticona.

#### Ceras de silicona

Otro tipo de agente de estructuración de fase oleosa incluye ceras de silicona que se mencionan típicamente como ceras de alquil silicona que son semisólidas o sólidas a temperatura ambiente. La expresión "cera de alquil silicona" significa un polidimetilsiloxano que tiene un alquilo de cadena larga sustituido (tal como C16 a 30) que confiere una propiedad semisólida o sólida al siloxano. Los ejemplos de dichas ceras de silicona incluyen estearil dimeticona, que puede adquirirse de DeGussa Care & Surface Specialties con el nombre comercial Abil Wax 9800 o de Dow Corning con el nombre comercial 2503. Otro ejemplo es bis-estearil dimeticona, que puede adquirirse de Gransil Industries con el nombre comercial Gransil A-18, o behenil dimeticona, behenoxi dimeticona.

#### Ceras orgánicas naturales o sintéticas

También pueden ser adecuadas como agente de estructuración de fase oleosa una o más ceras naturales o sintéticas tales como ceras animales, vegetales o minerales. Preferiblemente, dichas ceras tendrán un punto de fusión mayor tal como de aproximadamente 40 a 150 °C, más preferiblemente de aproximadamente 65 a 100 °C. Los ejemplos de dichas ceras incluyen ceras fabricadas por síntesis de Fischer-Tropsch, tal como cera de polietileno o sintética; o diversas ceras vegetales tales como arrayán, candelilla, ozocerita, goma arábiga, cera de abejas, ceresina, ésteres cetílicos, cera de flores, cera de cítricos, cera de carnauba, cera de jojoba, cera japonesa, polietileno, microcristalina, salvado de arroz, cera de lanolina, aceite de visón, cera montan, arrayán, cera ouricury, ozocerita, cera de palmiste, parafina, cera de aguacate, cera de manzana, cera de gomalaca, cera clary, cera de grano usado, cera de uva y derivados de polialquilenglicol de los mismos tales como cera de abejas PEG-20 o cera de carnauba PEG-12; o ácidos grasos o alcoholes grasos, incluyendo ésteres de los mismos, tales como ácidos hidroxisteáricos (por ejemplo ácido 12-hidroxi esteárico) triestearina, tribehenina y similares.

#### Minerales de montmorillonita

Un tipo de agente de estructuración que puede usarse en la composición comprende minerales de montmorillonita naturales o sintéticos tales como hectorita, bentonita y derivados cuaternizados de los mismos, que se obtienen haciendo reaccionar los minerales con un compuesto de amonio cuaternario, tal como bentonita de estearalconio, hectoritas, hectoritas cuaternizadas tales como hectorita Quaternium-18, atapulgita, carbonatos tales como carbonato de propileno, bentonas y similares.

#### Sílices y silicatos

Otro tipo de agente de estructuración que puede usarse en las composiciones son sílices, silicatos, silicato de sílice y derivados de metales alcalinos o metales alcalinotérreos de los mismos. Estas sílices y silicatos se encuentran generalmente en forma particulada e incluyen sílice, silicato de sílice, silicato de magnesio y aluminio y similares.

#### Tensioactivos

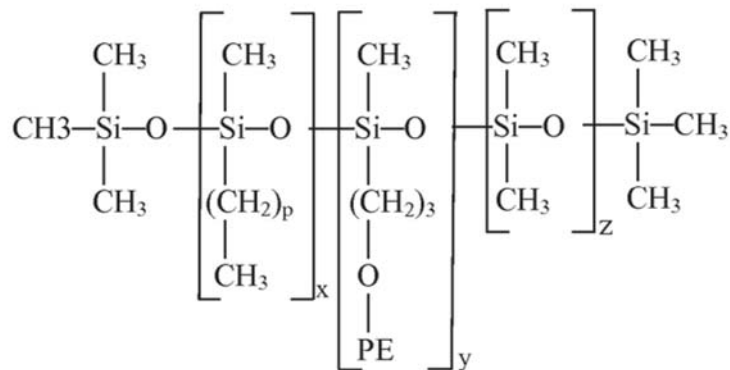
La composición puede contener uno o más tensioactivos, especialmente si están en forma de emulsión. Sin embargo, dichos tensioactivos pueden usarse si las composiciones son anhidras también, y ayudarán a dispersar los

ingredientes que tienen polaridad, por ejemplo, los pigmentos. Dichos tensioactivos pueden estar basados en silicona o en compuestos orgánicos. Los tensioactivos ayudarán a la formación de emulsiones estables de la forma de agua en aceite o de aceite en agua. Si está presente, el tensioactivo puede variar de aproximadamente un 0,001 a un 30 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,005 a un 25 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,1 a un 20 % en peso de la composición total.

Los tensioactivos de silicona adecuados incluyen:

Copolioles de dimeticona o copolioles de alquil dimeticona

Un tipo de tensioactivo de silicona adecuado tiene la fórmula general:



en la que p es 0-40 (incluyendo el intervalo todos los números entremedias y subintervalos tales como 2, 3, 4, 13, 14, 15, 16, 17, 18, etc.) y PE es  $(-\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(-\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b-\text{H}$  en el que a es de 0 a 25, b es 0-25 con la condición de que tanto a como b no pueden ser 0 simultáneamente, x e y varían cada uno independientemente de 0 a 1 millón con la condición de que ambos no puedan ser 0 simultáneamente. En una realización preferida, x, y, z, a y b son tales que la masa molecular del polímero varía de aproximadamente 5000 a aproximadamente 500 000, más preferiblemente de aproximadamente 10 000 a 100 000 y es mucho más preferiblemente de aproximadamente alrededor de 50 000 y el polímero se menciona de forma genérica como copoliol de dimeticona.

Otro tipo de tensioactivo de silicona es en el que p es tal que el alquilo de cadena larga es cetilo o laurilo, y el tensioactivo se llama, de forma genérica, copoliol de cetil dimeticona o copoliol de lauril dimeticona, respectivamente.

En algunos casos, el número de unidades de óxido de etileno u óxido de propileno repetitivas en el polímero también se especifica, tal como un copoliol de dimeticona que también se menciona como dimeticona PEG-15/PPG-10, que se refiere a una dimeticona que tiene sustituyentes que contienen 15 unidades de etilenglicol y 10 unidades de propilenglicol en la cadena principal de siloxano. También es posible que uno o más de los grupos metilo en la estructura general anterior se sustituyan con un alquilo de cadena más larga (por ejemplo, etilo, propilo, butilo, etc.) o un éter tal como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter butílico y similares.

Los ejemplos de tensioactivos de silicona son los vendidos por Dow Corning con el nombre comercial Dow Corning 3225C Formulation Aid que tiene el nombre CTFA ciclotetrasiloxano (y) ciclopentasiloxano (y) dimeticona de PEG/PPG-18; o 5225C Formulation Aid, que tiene el nombre CTFA ciclopentasiloxano (y) dimeticona de PEG/PPG-18/18; o Dow Corning 190 Surfactant que tiene el nombre CTFA dimeticona de PEG/PPG-18/18; o Dow Corning 193 Fluid, Dow Corning 5200 que tiene el nombre CTFA meticona de lauril PEG/PPG-18/18; o Abil EM 90 que tiene el nombre CTFA dimeticona de cetil PEG/PPG-14/14 vendido por Goldschmidt; o Abil EM 97 que tiene el nombre CTFA dimeticona de bis-cetil PEG/PPG-14/14 vendido por Goldschmidt; o Abil WE 09 que tiene el nombre CTFA dimeticona de cetil PEG/PPG-10/1 en una mezcla que contiene también isoestearato de poliglicerilo-4 y laurato de hexilo; o KF-6011 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona de éter metílico de PEG-11; KF-6012 vendido por las Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona de éter butílico de PEG/PPG-20/22; o KF-6013 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona de PEG-9; o KF-6015 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona de PEG-3, o KF-6016 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona de éter metílico de PEG-9; o KF-6017 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA dimeticona de PEG-10; o KF-6038 vendido por Shin-Etsu Silicones que tiene el nombre CTFA polidimetilsiloxietil dimeticona de lauril PEG-9.



Tensioactivos de silicona reticulados

También son adecuados diversos tipos de tensioactivos de silicona reticulados que a menudo se mencionan como elastómeros emulsionantes. Se preparan típicamente como se expone anteriormente con respecto a la sección "elastómeros de silicona" excepto que los elastómeros de silicona contendrán al menos un resto hidrófilo tal como grupos polioxialquilenados. Típicamente, estos elastómeros de silicona polioxialquilenados son organopolisiloxanos reticulados que pueden obtenerse mediante una reacción de adición de reticulación de diorganopolisiloxano que comprende al menos un hidrógeno unido a silicio y de un polioxialquileno que comprende a menos dos grupos etilénicamente insaturados. En al menos una realización, los organopolisiloxanos reticulados polioxialquilenados se obtienen por una reacción de adición de reticulación de un diorganopolisiloxano que comprende al menos dos hidrógenos cada uno unido a un silicio, y un polioxialquileno que comprende al menos dos grupos etilénicamente insaturados, opcionalmente en presencia de un catalizador de platino, como se describe, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 5236986 y la patente de Estados Unidos n.º 5412004, la patente de Estados Unidos n.º 5837793 y la patente de Estados Unidos n.º 5811487, cuyos contenidos se incorporan por referencia.

Los elastómeros de silicona polioxialquilenados que pueden usarse en al menos una realización de la invención incluyen los vendidos por Shin-Etsu Silicones con los nombres KSG-21, KSG-20, KSG-30, KSG-31, KSG-32, KSG-33; KSG-210 que es polímero cruzado de dimeticona/PEG-10/15 dispersado en dimeticona; KSG-310 que es polímero cruzado de lauril dimeticona de PEG-15; KSG-320 que es polímero cruzado de lauril dimeticona de PEG-15 dispersado en isododecano; KSG-330 (el anterior dispensado en trietilhexanoína), KSG-340 que es una mezcla de polímero cruzado de lauril dimeticona de PEG-10 y polímero cruzado de lauril dimeticona de PEG-15.

También son adecuados elastómeros de silicona poliglicerolados como los divulgados en el documento PCT/WO 2004/024798, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Dichos elastómeros incluyen la serie KSG de Shin-Etsu, tal como KSG-710 que es polímero cruzado de dimeticona/poliglicerina-3 dispersado en dimeticona; o polímero cruzado de lauril dimeticona/poliglicerina-3 en una diversidad de disolventes tales como isododecano, dimeticona, trietilhexanoína, vendido con los nombres comerciales de Shin-Etsu KSG-810, KSG-820, KSG-830 o KSG-840. También son adecuadas siliconas vendidas por Dow Corning con los nombres comerciales 9010 y DC9011.

Un emulsionante de elastómero de silicona reticulado preferido es polímero cruzado de dimeticona/PEG-10/15, que proporciona excelentes propiedades estéticas debido a su cadena principal elastomérica, pero también propiedades tensioactivas.

Tensioactivos no iónicos orgánicos

La composición puede comprender uno o más tensioactivos orgánicos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcoholes alcoxilados, o éteres, formados por la reacción de un alcohol con un óxido de alquileno, habitualmente óxido de etileno o propileno. Preferiblemente, el alcohol es un alcohol graso que tiene de 6 a 30 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos ingredientes incluyen éter estearílico 2-100, que se forma por la reacción de alcohol estearílico y óxido de etileno y el número de unidades de óxido de etileno varía de 2 a 100; éter behenílico 5-30 que se forma por la reacción de alcohol behenílico y óxido de etileno, donde el número de unidades de óxido de etileno repetitivas es de 5 a 30; éter cetarílico 2-100, formado por la reacción de una mezcla de alcohol cetílico y estearílico con óxido de etileno, donde el número de unidades de óxido de etileno repetitivas en la molécula es de 2 a 100; éter cetílico 1-45 que se forma por la reacción de alcohol cetílico y óxido de etileno, y el número de unidades de óxido de etileno repetitiva es de 1 a 45 y similares. Todas las enumeraciones de unidades incluyen todos los números enteros completos entre el intervalo.

Otros alcoholes alcoxilados se forman por la reacción de ácidos grasos y alcoholes mono-, di- o polihídricos con un óxido de alquileno. Por ejemplo, los productos de reacción de ácidos carboxílicos grasos C<sub>6-30</sub> y alcoholes polihídricos que son monosacáridos tales como glucosa, galactosa, metilglucosa y similares, con un alcohol alcoxilado. Los ejemplos incluyen alquilenglicoles poliméricos que han reaccionado con ésteres de ácido graso de glicerilo tales como oleatos de PEG glicerilo, estearato de PEG glicerilo; o polihidroxicanoatos de PEG tales como dipolihidroxiestearato de PEG en el que el número de unidades de etilenglicol repetitivas varía de 3 a 1000.

Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen sorbitán alcoxilado y derivados de sorbitán alcoxilado. Por ejemplo, la alcoxilación, en particular la etoxilación de sorbitán proporciona derivados de sorbitán polialcoxilado. La esterificación de sorbitán polialcoxilado proporciona ésteres de sorbitán tales como los polisorbatos. Por ejemplo, el sorbitán polialcoxilado puede esterificarse con ácidos grasos C<sub>6-30</sub>, preferiblemente C<sub>12-22</sub>. Los ejemplos de dichos ingredientes incluyen Polisorbatos 20-85, oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquioestearato de sorbitán, estearato de sorbitán y similares.

Humectantes

También puede ser deseable incluir uno o más humectantes en la composición. Si están presentes, dichos humectante pueden variar de aproximadamente un 0,001 a un 25 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,005

a un 20 %, más preferiblemente de un 0,1 a un 15 % de peso en la composición total. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen glicoles, azúcares y similares. Los glicoles adecuados están en forma monomérica o polimérica e incluyen polietileno y polipropilenglicoles tales como PEG 4-200, que son polietilenglicoles que tienen de 4 a 200 unidades de óxido de etileno repetitivas; así como alquilenglicoles C<sub>1-6</sub> tales como propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol y similares. Los azúcares adecuados, algunos de los cuales también son alcoholes polihídricos, también son humectantes adecuados. Los ejemplos de dichos azúcares incluyen glucosa, fructosa, miel, miel hidrogenada, inositol, maltosa, manitol, maltitol, sorbitol, sacarosa, xilitol, xilosa y similares. También es adecuada la urea. Preferiblemente, los humectantes usados en la composición de la invención son alquilenglicoles C<sub>1-6</sub>, preferiblemente C<sub>2-4</sub>, muy particularmente butilenglicol.

#### Extractos botánicos

Puede ser deseable incluir uno o más extractos botánicos en las composiciones. Si se hace, los intervalos sugeridos son de aproximadamente un 0,0001 a un 10 %, preferiblemente de aproximadamente un 0,0005 a un 8 %, más preferiblemente de aproximadamente un 0,001 a un 5 % en peso de la composición total. Los extractos botánicos adecuados incluir extractos de plantas (hierbas, raíces, flores, frutos, semillas) tales como flores, frutos, hortalizas y similares, incluyendo extracto de fermento de levadura, extracto de *Padina pavonica*, extracto de fermento de *Thermus thermophilus*, aceite de semilla de *Camelina sativa*, extracto de *Boswellia serrata*, extracto de oliva, extracto de *Aribodopsis thaliana*, extracto de *Acacia dealbata*, *Acer saccharinum* (arce azucarero), *acidopholus*, *acorus*, *aesculus*, *agaricus*, *agave*, *agrimonia*, algas, aloe, cítricos, *Brassica*, canela, naranja, manzana, mora, arándano, melocotón, pera, limón, lima, guisante, alga marina, café, té verde, manzanilla, corteza de sauce, morera, amapola y los expuestos en las páginas 1646 a 1660 del CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Octava Edición, Volumen 2. Ejemplos específicos adicionales incluyen, aunque sin limitación, *Glycyrrhiza glabra*, *Salix nigra*, *Macrocystis pyrifera*, *Pyrus malus*, *Saxifraga sarmentosa*, *Vitis vinifera*, *Morus nigra*, *Scutellaria baicalensis*, *Anthemis nobilis*, *Salvia sclarea*, *Rosmarinus officinalis*, *Citrus medica limonum*, *Panax ginseng*, *Siegesbeckia orientalis*, *Fructus mume*, *Ascophyllum nodosum*, lisado de fermento de bifidobacterias, extracto de *Glycine soja*, *Beta vulgaris*, *Haberlea rhodopensis*, *Polygonum cuspidatum*, *Citrus aurantium dulcis*, *Vitis vinifera*, *Selaginella tamariscina*, *Humulus lupulus*, *Citrus reticulata peel*, *Punica granatum*, *Asparagopsis*, *Curcuma longa*, *Menyanthes trifoliata*, *Helianthus annuus*, *Hordeum vulgare*, *Cucumis sativus*, *Evernia prunastri*, *Evernia furfuracea* y mezclas de los mismos.

#### Protectores solares

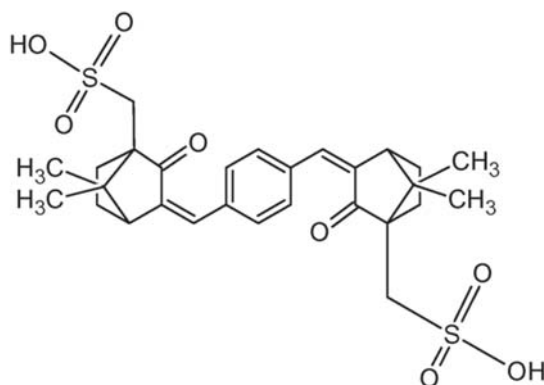
También puede ser deseable incluir uno o más protectores solares en las composiciones de la invención. Dichos protectores solares incluyen protectores solares químicos de UVA o UVB o protectores solares físicos en forma de particulado.

#### Protectores solares químicos de UVA

Si se desea, la composición puede comprender uno o más protectores solares de UVA. La expresión "protector solar de UVA" significa un compuesto químico que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 320 a 400 nm.

Los ejemplos de compuestos de protección solar de UVA adecuados incluyen 4-metildibenzoilmetano, 2-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-terc-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metil-5-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y similares. Es particularmente preferido el 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, también mencionado como Avobenzona. Avobenzona está disponible en el mercado en Givaudan-Roure con el nombre comercial Parsol 1789, y Merek & Co. con el nombre comercial Eusolex 9020.

Otros tipos de protectores solares de UVA incluyen derivados de ácido dialcalcanforsulfónico, tales como Ecamsule, un protector solar vendido con el nombre comercial Mexoryl™, que es ácido tereftalilidialcanforsulfónico, que tiene la fórmula:

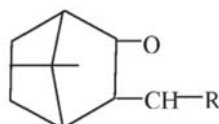


5 La composición puede contener aproximadamente un 0,001-20 %, preferiblemente un 0,005-5 %, más preferiblemente aproximadamente un 0,005-3 % en peso de la composición de protector solar de UVA. En la realización preferida de la invención, el protector solar de UVA es Avobenzone, y está presente a no más de aproximadamente un 3 % en peso de la composición total.

#### Protectores solares químicos de UVB

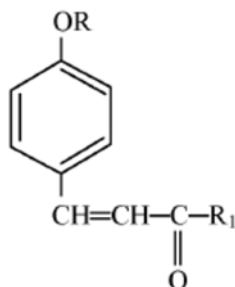
10 La expresión "protector solar de UVB" significa un compuesto que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente de 290 a 320 nm. Existe una diversidad de protectores solares químicos de UVB que incluyen ésteres del ácido alfa-ciano-beta,beta-difenilacrílico como se expone en la patente de Estados Unidos n.º 3215724, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Un ejemplo particular de un éster del ácido alfa-ciano-beta,beta-difenilacrílico es Octocrileno, que es 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo. En  
15 determinados casos, la composición puede contener no más de aproximadamente un 110 % en peso de la composición total de octocrileno. Las cantidades adecuadas varían aproximadamente un 0,001-10 % en peso. El octocrileno puede adquirirse de BASF con el nombre comercial Uvinul N-539.

20 Otros protectores solares adecuados incluyen derivados de bencilidenalcanfor como se expone en la patente de Estados Unidos n.º 3781417, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Dichos derivados de bencilidenalcanfor tienen la fórmula general:



25 en la que R es p-tolilo o estirilo, preferiblemente estirilo. Se prefiere particularmente 4-metilbencilidenalcanfor, que es un compuesto protector solar de UVB liposoluble vendido con el nombre comercial Eusolex 6300 por Merck.

También son adecuados los derivados de cinamato que tienen la fórmula general:

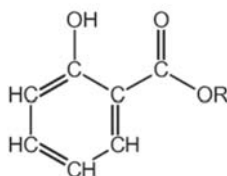


30 en la que R y R<sub>1</sub> son cada uno independientemente un alquilo de cadena lineal o ramificada C<sub>1-20</sub>. Se prefiere cuando R es metilo y R<sub>1</sub> es un alquilo de cadena ramificada C<sub>1-10</sub>, preferiblemente C<sub>8</sub>. El compuesto preferido es metoxicinamato de etilhexilo también mencionado como Octoxinato o metoxicinamato de octilo. El compuesto puede adquirirse de Givaudan Corporation con el nombre comercial Parsol MCX, o BASF con el nombre comercial Uvinul  
35 MC 80. También son adecuados derivados de mono- di- y trietanolamina de dichos metoxicinamatos, incluyendo metoxicinamato de dietanolamina. El Cinoxato, el derivado de éter aromático del compuesto anterior también es aceptable. Si está presente, el Cinoxato debe encontrarse a no más de aproximadamente un 3 % en peso de la composición total.

También son adecuados como agentes de protección contra UVB diversos derivados de benzofenona, incluyendo Benzofenona 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Se prefiere particularmente cuando el derivado de benzofenona es Benzofenona 3 (también mencionado como Oxibenzona), Benzofenona 4 (también mencionado como Sulisobenzona), Benzofenona 5 (Sulisobenzona de sodio) y similares. El más preferido es Benzofenona 3.

También son adecuados determinados derivados de salicilato de mentilo que tienen el nombre salicilato de homomentilo (también conocido como Homosalato) o antranilato de mentilo. El Homosalato está disponible en el mercado en Merck con el nombre comercial Eusolex HMS y el antranilato de mentilo está disponible en el mercado de Haarmann & Reimer con el nombre comercial Heliopan. Si está presente, el Homosalato debe encontrarse a no más de aproximadamente un 15 % en peso de la composición total.

Los derivados de salicilato también son absorbentes de UVB aceptables. Dichos compuestos tienen la fórmula general:



en la que R es un alquilo de cadena lineal o ramificada, incluyendo derivados del compuesto anterior formados a partir de mono-, di- o trietanolaminas. Son particularmente preferidos el salicilato de octilo, TEA-salicilato, DEA-salicilato y mezclas de los mismos.

En general, la cantidad del protector solar químico de UVB presente puede variar aproximadamente un 0,001-45 %, preferiblemente un 0,005-40 %, más preferiblemente aproximadamente un 0,01-35 % en peso de la composición total.

Si se desea, las composiciones de la invención pueden formularse para que tengan un determinado valor de SPF (factor de protección solar) que varía de aproximadamente 1-100, preferiblemente de aproximadamente 5-80, mucho más preferiblemente de aproximadamente un 5-50 %. El cálculo de los valores de SPF es bien conocido en la técnica.

#### Materiales particulares

Las composiciones de la invención pueden contener materiales particulados en forma de pigmentos, particulados inertes o mezclas de los mismos. Si están presentes, los intervalos sugeridos son aproximadamente un 0,01-75 %, preferiblemente aproximadamente un 0,5-70 %, más preferiblemente aproximadamente un 0,1-65 % en peso de la composición total. En el caso en el que la composición puede comprender mezclas de pigmentos y polvos, los intervalos adecuados incluyen aproximadamente un 0,01-75 % de pigmento y un 0,1-75 % de polvo, siendo dichos pesos en peso de la composición total.

#### Polvos

La materia particulada puede ser polvos coloreados o no coloreados. Los polvos no pigmentados adecuados incluyen oxiclورو de bismuto, mica titanada, sílice de combustión, sílice esférica, polimetilmetacrilato, teflón micronizado, nitruro de boro, copolímeros de acrilato, silicato de aluminio, octenilsuccinato de almidón de aluminio, bentonita, silicato de calcio, celulosa, tiza, almidón de maíz, tierra diatomácea, tierra de batán, almidón de glicerilo, hectorita, sílice hidratada, caolín, silicato de magnesio y aluminio, trisilicato de magnesio, maltodextrina, montmorillonita, celulosa microcristalina, almidón de arroz, sílice, talco, mica, dióxido de titanio, laurato de cinc, miristato de cinc, rosinato de cinc, alúmina, atapulgita, carbonato de calcio, silicato de calcio, dextrano caolín, nailon, sililato de sílice, seda en polvo, sericita, harina de soja, óxido de estaño, hidróxido de titanio, fosfato de trimagnesio, polvo de cáscara de nuez o mezclas de los mismos. Los polvos mencionados anteriormente pueden tratarse en superficie con lecitina, aminoácidos, aceite mineral, silicona u otros diversos agentes en solitario o en combinación, que recubren la superficie del polvo y hacen que las partículas sean de naturaleza más lipófila.

#### Pigmentos

Los materiales particulados pueden comprender diversos pigmentos orgánicos y/o inorgánicos. Los pigmentos orgánicos en general son diversos tipos aromáticos incluyendo tintes azo, indigoides, de trifenilmetano, de antroquinona y de xantina, que se denominan azules, marrones, verdes, naranjas, rojos, amarillos, etc., D y C y FD y C. Los pigmentos orgánicos en general consisten en sales metálicas insolubles de aditivos de color certificados,

mencionados como Lakes. Los pigmentos inorgánicos incluyen óxidos de hierro, azul marino, cromo, colores de hidróxido de cromo y mezclas de los mismos. Óxidos de hierro de rojo, azul, amarillo, marrón, negro y mezclas de los mismos son adecuados.

#### Conservantes

La composición puede contener un 0,001-8 %, preferiblemente un 0,01-6 %, más preferiblemente un 0,05-5 % en peso de la composición total de conservantes. Son adecuados una diversidad de conservantes, incluyendo ácido benzoico, alcohol bencílico, bencilhemiformal, bencilparabeno, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, butilparabeno, fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, diazolidinil urea, benzoato de calcio, propionato de calcio, caprillglicol, derivados de biguanida, fenoxietanol, captano, diacetato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, cloroacetamida, clorobutanol, p-cloro-m-cresol, clorofeno, clorotimol, cloroxilenol, m-cresol, o-cresol, DEDM hidantoína, dilaurato de DEDM hidantoína, ácido deshidroacético, diazolidinilurea, diisetionato de dibromopropamidina, DMDM hidantoína y similares. En una realización preferida, la composición puede estar libre de parabenos.

#### Vitaminas y antioxidantes

Las composiciones de la invención pueden contener vitaminas y/o coenzimas, así como antioxidantes. Si lo hacen, se sugiere un 0,001-10 %, preferiblemente un 0,01-8 %, más preferiblemente un 0,05-5 % en peso de la composición total. Las vitaminas adecuadas incluyen ácido ascórbico y derivados del mismo tales como palmitato de ascorbilo, ascorbato de tetrahexidecilo y similares; las vitaminas B tales como tiamina, riboflavina, piridoxina y similares, así como coenzimas tales como pirofosfato de tiamina, dinucleótido de flavina y adenina, ácido fólico, fosfato de piridoxal, ácido tetrahidrofólico, y similares. También la vitamina A y derivados de la misma son adecuados. Los ejemplos son palmitato de retinilo, retinol, ácido retinoico, así como vitamina A en forma de beta caroteno. También es adecuada la vitamina E y derivados de la misma tales como acetato de vitamina E, nicotinato, u otros ésteres del mismo. Además, son adecuadas las vitaminas D y K.

Los antioxidantes adecuados son ingredientes que ayudan a prevenir o retardar el deterioro. Los ejemplos de antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de la invención son sulfito de potasio, bisulfito de sodio, eritorbato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, galato de propilo, clorhidrato de cisteína, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado y similares.

La invención comprende además tratar la piel para su mejora aplicando a la piel las composiciones de la invención. Las composiciones pueden aplicarse en las formas mencionadas en este documento, como parte de regímenes de cuidado de la piel. Por ejemplo, la composición puede aplicarse a la piel como una crema de noche o crema aplicada a la piel antes de un periodo de reposo corporal tal como una siesta o dormir. La composición puede aplicarse dos veces a día, por la mañana y por la noche después de limpiarse a piel. La composición puede aplicarse a la piel sobre productos de cuidado de la piel en forma de bases u otros cosméticos de color.

La invención se describirá adicionalmente con relación a los siguientes ejemplos que se exponen con fines ilustrativos únicamente.

#### Ejemplo 1

Se ensayó extracto de *Laminaria digitata*, composición de extracto de levadura con péptido SIRT6 y extracto de bulbo *Narcissus tazetta* para la síntesis de colágeno. Las muestras y los reactivos se prepararon del siguiente modo:

Medio de crecimiento: 50 ml de suero bovino fetal, 5 ml de solución de pen/strep se añadió a 445 ml de medio de Eagle modificado por Dulbecco ("DMEM") (de alto contenido de glucosa). La mezcla se filtró a través de un sistema de filtración de PES de 0,22 um y se almacenó a 2-8 °C.

PBS (solución salina tamponada con fosfato): 20 paquetes de PBS, pH 7,4 y 10 ml de Tween 20 se añadieron a 800 ml de agua DI y se mezclaron bien. La solución se llevó a 1 litro con agua DI, se filtró a través de un sistema de filtración de PES de 0,2 um y se almacenó a temperatura ambiente.

Lavado de placa: 500 ml de PBS se mezclaron con 9,5 litros de agua DI, se mezclaron bien y se almacenaron a temperatura ambiente.

Cultivos celulares: Fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) se cultivaron hasta confluencia en un matraz T-75. Un matraz T-75 confluyente se trató con tripsina. Se resuspendió una resuspensión de 24 ml de 60 000 células/ml en medio de crecimiento. Se distribuyeron 200 ul por pocillo en una placa de 96 pocillos. Las células se cultivaron hasta confluencia del 100 % (aproximadamente 1 día). Cuando se alcanzó la confluencia, se aspiró el medio usado y se añadieron 200 ul por pocillo de medio fresco.

Control positivo: Se preparó un control positivo de PIP tratando las células con ácido ascórbico a una concentración final de 18 ug/ml por triplicado. Las células también se trataron con TGF-beta a una concentración de 20 ng/ml y FGF-beta a 10 ng/ml.

Muestra 1: Composición de extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* (una mezcla de 95 partes de agua, 4 partes de extracto de bulbo de *Narcissus tazetta*, 1 parte de conservante) a un 0,0125, un 0,025 y un 0,125 % en peso diluido en medio de crecimiento DMEM.

Muestra 2: Extracto de *Laminaria digitata* (una mezcla de 91 partes de agua, 8 partes extracto de *Laminaria digitata* y una parte de fenoxietanol): un 0,075 %, un 0,15 % y un 0,3 % diluido en DMEM.

Muestra 3: Composición de proteína de levadura hidrolizada (una mezcla de 67,5 partes de agua, 2 partes de proteína de levadura hidrolizada, 30 partes de glicerina y 0,5 partes de benzoato de sodio) a un 0,25 %, un 0,5 % y un 1 % en peso diluido en medio de crecimiento. La proteína de levadura hidrolizada contiene el péptido de la SEQ ID NO: 5.

Muestra 4: Mezcla que contiene un 0,025 % de composición de extracto de bulbo de *Narcissus tazetta*, un 0,15 % de composición de extracto de *Laminaria digitata* y un 0,5 % de proteína de levadura hidrolizada que contiene el péptido estimulador SIRT6 de la SEQ ID NO: 5 diluida en medio de crecimiento.

Las muestras se ensayaron para la estimulación de síntesis de colágeno en fibroblastos dérmicos humano normales añadiéndolas a los pocillos e incubando durante 3 días a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 %. Las muestras y el control se ensayaron entonces usando el kit de ensayo de proliferación celular de MTT Vybrant®, Life Technologies, de acuerdo con las directrices del kit. El kit de MTT y el medio de crecimiento del kit se dejaron calentar hasta temperatura ambiente. Los sobrenadantes celulares se retiraron y se congelaron para el ensayo posterior con el kit de ELISA de péptido procolágeno. El medio de crecimiento, 200 ul se añadió a todos los pocillos que contenían células. Después, se añadieron 20 ul de reactivo de MTT del kit a todos los pocillos que contenían medio de crecimiento. La placa se removió para asegurar la mezcla minuciosa. La placa se colocó en una incubadora a 37 °C/CO<sub>2</sub> al 5 % durante 2 horas o hasta que las células mostraron un precipitado púrpura, pero no más de 4 horas. Si las placas mostraban precipitado blanco, el detergente de MTT en el kit se colocó en la incubadora a 37 °C/CO<sub>2</sub> al 5 % durante 10-15 minutos. Después, se añadieron 100 ul de detergente de MTT a todos los pocillos y se removió para asegurar la mezcla, teniendo cuidado de no introducir burbujas en los pocillos. La placa se cubrió y se almacenó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 4 horas. La placa después se leyó en un lector de placa molecular Devices Spectramax a 570 nm.

Las muestras también se ensayaron usando el kit de ELISA de péptido procolágeno (MK-101 de Takara Bio, Kyoto, Japón usando el protocolo expuesto en el kit.

Los resultados expuestos en la figura 1 muestran que la combinación de extracto de *Laminaria digitata*, extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* y extracto de proteína de levadura que contiene el péptido SIRT6 proporciona un aumento inesperado en la síntesis de colágeno en fibroblastos dérmicos humanos normales.

#### Ejemplo 2

SIRT6 es un miembro de la familia conservada de proteínas sirtuina que están asociados con el metabolismo y la longevidad. SIRT6 es una histona 3, lisina 9 (H3K9) desacetilasa y está principalmente implicada en la reparación del ADN y la estabilidad de los telómeros. El péptido de (SEQ ID NO: 5) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH<sub>2</sub> se ensayó para la actividad de estimulación de Sirt6 de la siguiente manera:

#### Materiales:

- Queratinocitos epidérmicos humanos normales p3
- Medio EpiLife (Invitrogen)
- Complemento de crecimiento de queratinocitos humanos (Invitrogen)
- Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) 1X hecho a partir de:

DPBS (Mediateck) 10X  
Agua desionizada destilada

- Péptido de la SEQ ID NO: 5
- Anticuerpo policlonal de conejo contra Sirt6 (Abcam)
- IgG (H+L) de burro anticonejo con Alexa Fluor 488 (Invitrogen)
- Triton-X 100 (Fisher)
- Albúmina, bovina (Sigma)
- Vectashield con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) (Vector)

#### Métodos:

1. Las células se siembran en portaobjetos de 4 cámaras de pocillo a 10 000 células/cámara y se incuban a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 % y humedad del 95 % durante 24 horas
2. El péptido de la SEQ ID NO: 5 se preparó de la siguiente manera:
  - 2.1. Se disolvieron 5 mg de péptido en 5 ml de medio para preparar una solución madre de 1000 ppm
  - 2.2. Se diluyó la solución madre a 50 ppm combinando 400 µl de la solución madre a 1000 ppm con 7,6 ml de medio

## ES 2 706 649 T3

- 2.3. Se preparó un 3 % de la solución de 50 ppm combinando 1,5 ml de la solución madre de 50 ppm con 48,5 ml de medio
- 2.4. Se preparó un 1 % de la solución de 50 ppm combinando 0,5 ml de la solución madre de 50 ppm con 48,5 ml de medio
- 5
3. Se colocaron los tratamientos (500 µl por cámara) sobre las células durante 48 horas, renovando los tratamientos después de 24 horas
4. Se aspiró el medio y se reemplazó con los tratamientos apropiados. Se incubó durante 1 y 6 horas
5. Se realizó inmunohistoquímica sobre las células
- 10 Inmunohistoquímica
6. Se preparó tampón de lavado (Triton X-100 al 0,2 %):
- 6.1. Se añade 1 ml de Triton X-100 a 499 ml de PBS 1X
- 15
7. Se preparó solución de bloqueo (BSA al 1 % / 10 mg/ml)
- 7.1. Se añadieron 5 g de BSA en un volumen final de 500 ml de PBS 1X
8. Se dividió en alícuotas en tubos cónicos de 50 ml y se almacenó a -20 °C
- 20
9. Se fijaron las células con metanol
- 9.1. Se añadieron 500 µl de metanol enfriado en hielo a cada pocillo designado
- 9.2. Se incubó durante 10 min a -20 °C
- 25
10. Se lavaron los pocillos con 500 µl de tampón de lavado X-100 durante 5 min a temperatura ambiente
11. Se añadieron 500 µl de solución de bloqueo de BSA al 1 % a cada pocillo y se incubaron a TA durante 30 min
12. Todas las soluciones de anticuerpo se centrifugaron brevemente para sedimentar los agregados invisibles antes de recoger alícuotas para la dilución
13. Se preparó solución de pAb de conejo anti-SIRT6 humana (5 µg/ml):
- 30
- 12 ml de bloqueo de BSA al 1 %
- 46 µl de pAb contra Sirt6
14. Se retiró la solución de boque y se añadieron 350 µl de la solución de anticuerpo primario especificado a los pocillos
- 35
15. Se incubaron durante una noche en una cámara humidificada a 4 °C
16. Se retiró toda la solución de anticuerpo primario
17. Se lavaron los pocillos 3 veces con 500 µl de tampón de lavado X-100 durante 5 min cada uno
18. Se añadieron 500 µl de solución de bloqueo de BSA al 1 % cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 15 min
- 40
- Se realizaron las siguientes etapas en la oscuridad
19. Se preparó solución de trabajo de burro anticabra 488:
- 12 ml de solución de bloque de BSA al 1 %
- 45
- 24 µl de IgG (H+L) de burro anticonejo con Alexa Fluor® 488 (1:500 o 4 µg/ml)
20. Se retiró la solución de bloqueo y se añadieron 300 µl de solución de Alexa Fluor a todos los pocillos
21. Se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora
22. Se retiró la solución de Alexa Fluor
- 50
23. Se lavaron los pocillos 3 veces con 500 µl de tampón de lavado durante 5 min
24. Se retiró la parte superior del portaobjetos de microscopio (es decir, las cámaras) para posibilitar la colocación del cubreobjetos para microscopia
25. Se aplicó una gota de medio de montaje Vectashield con DAPI a cada pocillo del portaobjetos
26. Se colocó un cubreobjetos sobre el portaobjetos evitando las burbujas de aire
- 55
27. Se aplicó laca de uñas alrededor del borde del cubreobjetos y se permitió que se seicara al aire
28. El portaobjetos se colocó sobre papel de filtro Whatman y se envolvió con hoja de aluminio para proteger de la luz y se almacenó a -20 °C en la oscuridad hasta que se capturaron las imágenes
29. Se usaron los siguientes tiempos de exposición salvo que se indicara otra cosa:
- 60
- 29.1.1. SIRT6 = 6 milisegundos
- 29.1.2. DAPI = 1 milisegundo
30. Después se añadió una gota de Antifade/glicerol a cada pocillo seguido del cubreobjetos
- 65
- Los resultados se exponen en la figura 2 y muestran un aumento dependiente de la dosis en la expresión de SIRT6.

Ejemplo 3

Se ensayó extracto de *Laminaria digitata* para la expresión de SIRT3 de la siguiente manera:

Se cultivó NHEK y se recogió en el 2.º o el 3.º pase. Se subcultivaron con medio EpiLife (Invitrogen) que contenía complementos de crecimiento.

Las células se trataron con extracto de *Laminaria digitata* durante 48 horas a concentraciones de un 0,1 % y un 0,2 %. También se ejecutaron blancos, células no tratadas y el patrón de Sirt3. Después del tratamiento, las células se recogieron por tratamiento con tripsina y se reunieron por centrifugación. Los sedimentos celulares entonces se lisaron con CytoBuster (Novagen) que contenía cóctel de inhibidor de proteasa al 1 % y EDTA 5 mM (Pierce) seguido de homogeneización durante 30 segundos con una minimano de mortero en un tubo de microcentrífuga. Después de la centrifugación (5000 x g, 5 minutos), los sobrenadantes se ensayaron para la concentración de proteína por el ensayo de BCA para la concentración de proteína (Pierce). Se realizó análisis de transferencia de Western en 3 ug de proteína de cada muestra. Los reactivos del kit ATP Lite (Perkin Elmer) se prepararon como se recomienda en las instrucciones del fabricante. Las células se lavaron con D-PBS y se añadieron 50 µl de tampón de lisis a cada pocillo. La placa se colocó en el agitador durante 5 min. Se añadieron 50 µl de solución de sustrato a cada pocillo. La placa se colocó en el luminómetro y la oscuridad se adaptó durante 10 min. Entonces se midió la luminiscencia.

Se realizó análisis de transferencia de Western sobre geles de poliacrilamida con gradiente de un 4-12 % sometidos a electroforesis con tinte marcador azul y patrones de proteína a 180 voltios, 80 mA hasta que el tinte azul había atravesado el gel en tampón MOPS SDS (Invitrogen). Esto estuvo seguido por una transferencia electroforética a una membrana de PVDF durante 1 hora a 30 voltios, 180 mA. La membrana de PVDF entonces se impregnó durante una hora en leche al 5 % (Blotto, BioRad) y después se incubó durante una noche con agitación a 4 °C con un anticuerpo dirigido contra Sirt3 (Santa Cruz). Después de lavar la membrana en solución de TBS-T, se añadió un anticuerpo secundario HRP-IgG con especificidad por el anticuerpo primario. Entonces se visualizaron las bandas que contenían la proteína Sirt3 mediante una reacción quimioluminiscente y se tomaron imágenes con un sistema de imágenes Carestream/Kodak. También se sondeó la actina y se usó como control para normalizar la intensidad de las bandas. Se realizó densitometría con un programa informático UnScanIt. Los resultados se exponen en la figura 3 y muestran que el extracto de *Laminaria digitata* a concentraciones de un 0,1 y un 0,2 % son eficaces en la estimulación de la expresión de Sirt3, siendo la concentración de un 0,1 % ligeramente más eficaz.

Ejemplo 4

Se midió extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* para estimular la actividad de SIRT1 en queratinocitos a diversas concentraciones.

Se colocaron queratinocitos humanos normales en una placa de 96 pocillos tratada con cultivo tisular COSTAR (Corning, NY) a una concentración de  $5,0 \times 10^6$  células por placa. Las células se incubaron a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5,0 % durante una noche. Las células entonces se trataron con extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* a un 0,0001 %, un 0,001 % y un 0,01 % de concentración durante una noche. Se usó resveratrol a concentración 50 micromolar como control positivo para la activación de SIRT1. Después de esta incubación, se añadió tricostatina A (TSA) (Biomol, Plymouth Meeting, PA) en PBS (solución salina tamponada con fosfato) a las células, sin cambiar el medio, a una concentración final de 500 nM. La adición de TSA bloquea la desacetilación de las histonas mediante proteínas histona desacetilasa de clase I y clase II. Las sirtuinas se consideran proteínas histona desacetilasa de clase III y no se ven afectadas por TSA. Las células entonces se incubaron a 37 °C, CO<sub>2</sub> al 5,0 % durante cuatro a seis horas y después se ensayaron para las histonas acetiladas usando el kit de ensayo de acetilación de histonas celulares (Cyclex, Nagano, Japón distribuido por MBL International Woburn, MA) usando el protocolo del fabricante. Las células se fijaron en metanol enfriado en hielo al 95 % y se bloquearon durante una noche. Se midió la actividad de SIRT1. Los resultados mostraron que a concentraciones mayores de un 0,01 % de extracto de bulbo de *Narcissus tazetta*, la actividad de SIRT1 aumentaba en un 18 %. Por tanto, el extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* estimula la actividad de SIRT1.

Ejemplo 5

Se preparó una composición de cuidado de la piel de la siguiente manera:

Ingrediente	% en peso
AGUA	CS 100
DIMETICONA	10,79
BUTILENGLICOL	3,73
POLÍMERO CRUZADO DE VINIL DIMETICONA/SILSESQUIOXANO DE METICONA	3,00
GLICERINA	2,63
POLISORBATO 20	2,45
POLISILICONA-11	2,21



ES 2 706 649 T3

<u>Ingrediente</u>	<u>% en peso</u>
POLIDIMETILSILOXIETIL DIMETICONA DE LAURIL PEG-9	1,99
SÍLICE	1,55
ÁCIDO LACTOBIÓNICO	1,00
ÉTER DE METILGLUCOSA-20	0,50
ACETILGLUCOSAMINA	0,50
ETILHEXILGLICERINA	0,50
EXTRACTO DE LEVADURA/PÉPTIDO SIRT6	0,50
CAPRILILGLICOL	0,40
FENOXIETANOL	0,38
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	0,29
ALMIDÓN DE POLIACRILATO DE SODIO	0,27
EXTRACTO DE <i>Hipnea musciformis</i> (ALGAS)	0,26
DIÓXIDO DE TITANIO (CI 77891)	0,21
COLESTEROL	0,21
GOMA XANTANA	0,20
CAFEÍNA	0,20
EXTRACTO DE <i>Gellidiela acerosa</i> (ALGAS)	0,19
POLÍMERO CRUZADO DE ACRILATOS/ALQUIL C10-30 ACRILATO	0,16
EXTRACTO DE <i>Sigesbeckia orientalis</i> (HIERBA DE SAN PABLO)	0,16
GLICIRRIZATO DE DIPOTASIO	0,15
MICA	0,14
AGUA MARINA	0,12
HIDRÓXIDO DE SODIO	0,10
ACETATO DE TOCOFERILO	0,10
EXTRACTO DE SEMILLA DE <i>coffea arabica</i> (CAFÉ)	0,10
EDTA DE DISODIO	0,05
FOSFATO DE AMINOPROPIL ASCORBILO	0,05
EXTRACTO DE ALGAS	0,04
EXTRACTO DE <i>Laminaria digitata</i>	0,02
DICAPRILATO DE PROPILENGLICOL	0,02
PROTEÍNA DE LEVADURA HIDROLIZADA	0,02
GLUCOSAMINA HCl	0,02
EXTRACTO DE <i>Laminaria ochroleuca</i>	0,02
EXTRACTO DE <i>Pisum sativum</i> (GUISANTE)	0,01
EXTRACTO DE <i>Boswellia serrata</i>	0,01
ÁCIDO CÍTRICO	0,01
HIALURONATO DE SODIO	0,01
EXTRACTO DE <i>Cordyceps sinensis</i>	0,01
POLVO DE PERLAS	0,01
POLIMETILSILSESQUIOXANO	0,01
ACEITE DE <i>Persea gratissima</i> (AGUACATE)	0,01
EXTRACTO DE <i>Fuscoporia obliqua</i>	0,01
EXTRACTO DE FRUTO DE <i>Cucumis melo</i> (MELÓN)	0,01
EXTRACTO DE ARTEMIA	0,007
EXTRACTO DE <i>Bambusa Vulgaris</i> (BAMBÚ)	0,007
EXTRACTO DE SEMILLA DE <i>Helianthus annuus</i> (GIRASOL)	0,006
BENZOATO DE SODIO	0,005
EXTRACTO DE <i>Laminaria saccharina</i>	0,005
PROTEÍNA DE ARROZ HIDROLIZADA	0,004
SULFATO DE POTASIO	0,004
SORBATO DE POTASIO	0,002
EXTRACTO DE BULBO DE <i>Narcissus tazetta</i>	0,002
CELULOSA	0,002
LECTINA	0,001
ACETIL HEXAPÉPTIDO-8	0,0005
ERGOTIONEÍNA	0,0002
HIDROLIZADO DE ALMIDÓN HIDROGENADO	0,0002
FILTRADO DE LISADO DE FERMENTO DE <i>Saccharomyces</i>	0,000066
EXTRACTO DE FRUTO DE <i>Cucumis sativus</i> (PEPINO)	0,000030
EXTRACTO DE FRUTO DE <i>Pyrus malus</i> (MANZANA)	0,000030
EXTRACTO DE RAÍZ DE <i>Scutellaria baicalensis</i>	0,000010
ORO	0,000002
PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA	0,000002

La composición se preparó combinando por separado los ingredientes de la fase oleosa y de la fase acuosa y mezclando bien para emulsionar. Se formó una crema suave.

5 Aunque la invención se ha descrito en relación con la realización preferida, no se pretende limitar el alcance de la invención a la forma particular expuesta, sino que, por lo contrario, se pretende cubrir dichas alternativas, modificaciones equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance y espíritu de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 10 <110> Pernodet, Nadine A.  
Collins, Donald F.
- 15 <120> Métodos y composiciones para mejorar el aspecto de la piel  
<130> 13.37  
<141> 03-10-2013
- 20 <160> 8  
<210> 1  
<211> 8  
<212> PRT  
25 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Péptido sintético
- 30 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Amidación
- 35 <400> 1  
  
Glu Ile His Gly Ser Leu Phe Lys  
1 5
- 40 <210> 2  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
45 <223> Péptido sintético  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (6)..(6)  
50 <223> Amidación  
<400> 2  
  
His Gly Ser Leu Phe Lys  
1 5
- 55 <210> 3  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
60 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)..(8)  
 <223> Amidación  
 5  
 <400> 3  
  
**Leu Val Gly Ala Gly Val Ser Ala**  
**1 5**  
 10  
 <210> 4  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 4  
  
**Gly Ala Gly Val Ser Ala Glu**  
**1 5**  
 20  
 <210> 5  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 25  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 30  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> Amidación  
 35  
 <400> 5  
  
**Gly Ala Gly Val Ser Ala Glu**  
**1 5**  
 40  
 <210> 6  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 45  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 6  
  
**Thr Gln Asn Ile Asp Glu Leu**  
**1 5**  
 50  
 <210> 7  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 55  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

ES 2 706 649 T3

5  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> Amidación  
  
<400> 7

Thr Gln Asn Ile Asp Glu Leu  
1 5

10  
<210> 8  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15  
<220>  
<223> Péptido sintético

20  
<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (8)..(8)  
<223> Amidación  
  
<400> 8

Val Ile Thr Gln Asn Ile Asp Ala  
1 5

25

REIVINDICACIONES

1. Un método para estimular la síntesis de colágeno en células de la piel en envejecimiento que necesitan dicho tratamiento por aplicación tópica de una composición que comprende:
- 5 de un 0,0001 a un 5 % en peso de al menos un extracto de *Laminaria digitata* que tiene un contenido de laminarina y/o un contenido de manitol de un 1 % o mayor en peso del extracto de *Laminaria digitata* total; de un 0,001 a un 5 % en peso de al menos un extracto del bulbo de *Narcissus tazetta*, en el que el bulbo está en estado latente; y
- 10 de un 0,0001 a un 3 % en peso de al menos un péptido que estimula la actividad de SIRT6, seleccionado del grupo que consiste en:
- (SEQ ID NO: 1): Glu-Ile-His-Gly-Ser-Leu-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO: 2) His-Gly-Ser-Leu-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>  
 15 (SEQ ID NO: 3) Leu-Val-Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO: 4) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu  
 (SEQ ID NO: 5) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO: 6) Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Glu-Leu  
 (SEQ ID NO: 7) Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Glu-Leu-NH<sub>2</sub>, y  
 20 (SEQ ID NO: 8) Val-Ile-Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Ala-NH<sub>2</sub>.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la estimulación de la síntesis de colágeno causa una reducción en la laxitud de la piel, una reducción en la aparición de líneas o arrugas, o ambas.
- 25 3. El método de la reivindicación 1, en el que la composición tópica se aplica una vez o dos veces al día.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la composición tópica se aplica antes de un periodo de reposo mantenido.
- 30 5. El método de la reivindicación 1, en el que el extracto de *Laminaria digitata* estimula la actividad de SIRT3 en las células de la piel.
6. El método de la reivindicación 1, en el que el extracto del bulbo de *Narcissus tazetta* estimula la actividad de SIRT1 en las células de la piel.
- 35 7. El método de la reivindicación 1, en el que el péptido es de la siguiente fórmula:
- (SEQ ID NO: 5) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH<sub>2</sub>.
- 40 8. El método de la reivindicación 1, en el que el péptido incorporado en la composición está en forma de extracto de levadura siendo el péptido un componente del extracto.
9. Una composición tópica que comprende:
- 45 de un 0,0001 a un 5 % en peso de al menos un extracto de *Laminaria digitata* que tiene un contenido de laminarina y/o un contenido de manitol de un 1 % o mayor en peso del extracto de *Laminaria digitata* total; de un 0,001 a un 5 % en peso de al menos un extracto del bulbo de *Narcissus tazetta*, en el que el bulbo está en estado latente; y
- 50 de un 0,0001 a un 3 % en peso de al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en:
- (SEQ ID NO: 1): Glu-Ile-His-Gly-Ser-Leu-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO: 2) His-Gly-Ser-Leu-Phe-Lys-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO: 3) Leu-Val-Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO: 4) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu  
 55 (SEQ ID NO: 5) Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID NO: 6) Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Glu-Leu  
 (SEQ ID NO: 7) Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Glu-Leu-NH<sub>2</sub>, y  
 (SEQ ID NO: 8) Val-Ile-Thr-Gln-Asn-Ile-Asp-Ala-NH<sub>2</sub>.
- 60 10. La composición de la reivindicación 9, en la que el péptido está en forma de una mezcla con extracto de levadura.
11. La composición de la reivindicación 9, en la que el extracto de *Laminaria digitata* estimula la actividad de SIRT3.
- 65 12. La composición de la reivindicación 9, en la que el extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* estimula la actividad de SIRT1.

13. La composición de la reivindicación 9, en forma de un suero, crema o loción.
14. La composición de la reivindicación 9, que estimula SIRT1, SIRT3 y SIRT6.

### Síntesis aumentada de colágeno

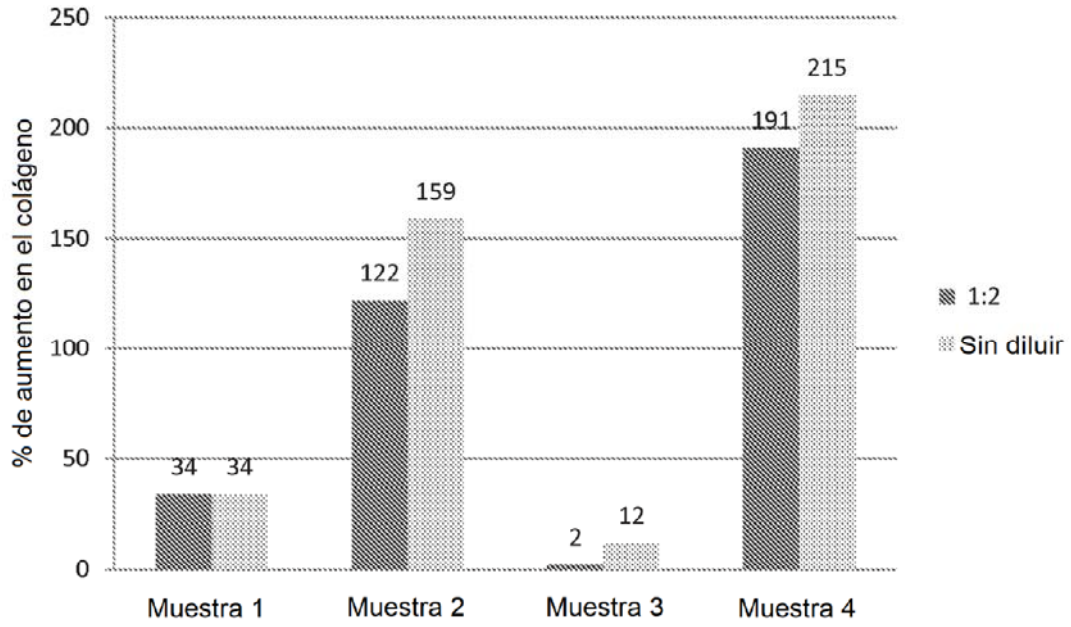
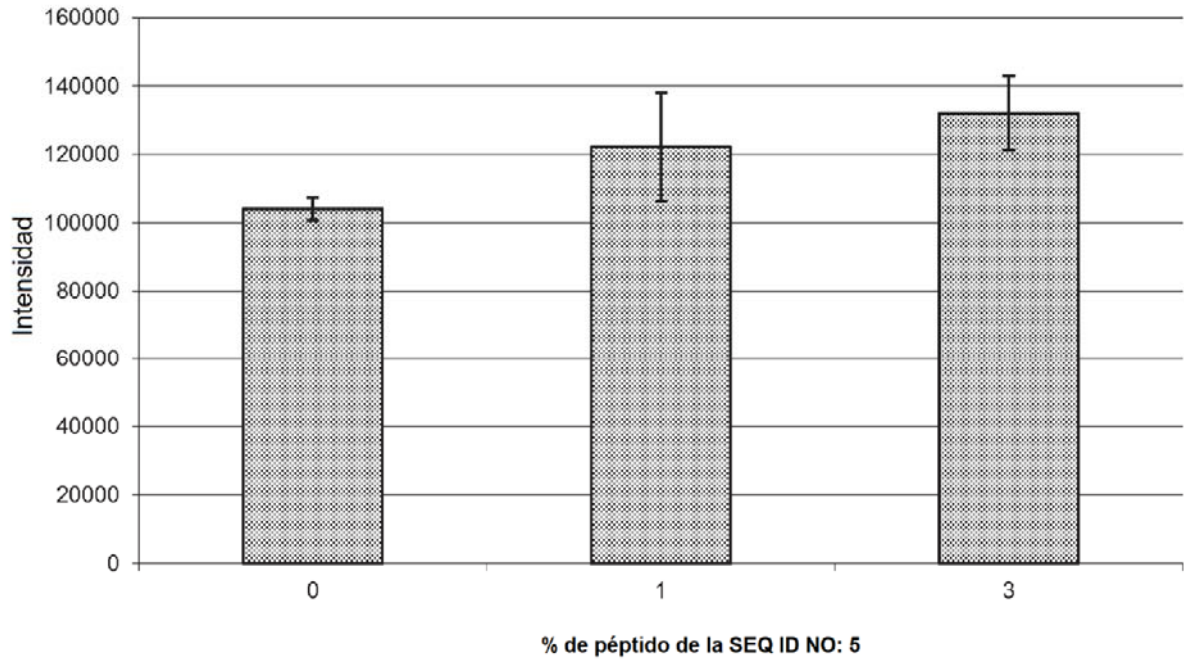


FIG. 1

**Expresión de Sirt6 después del tratamiento con un 1 % o un 3 % de una solución de 50 ppm de péptido de la SEQ ID NO: 5**



**FIG. 2**



**Actividad de Sirt3 en mitocondria NHEK +/- Mitostime**

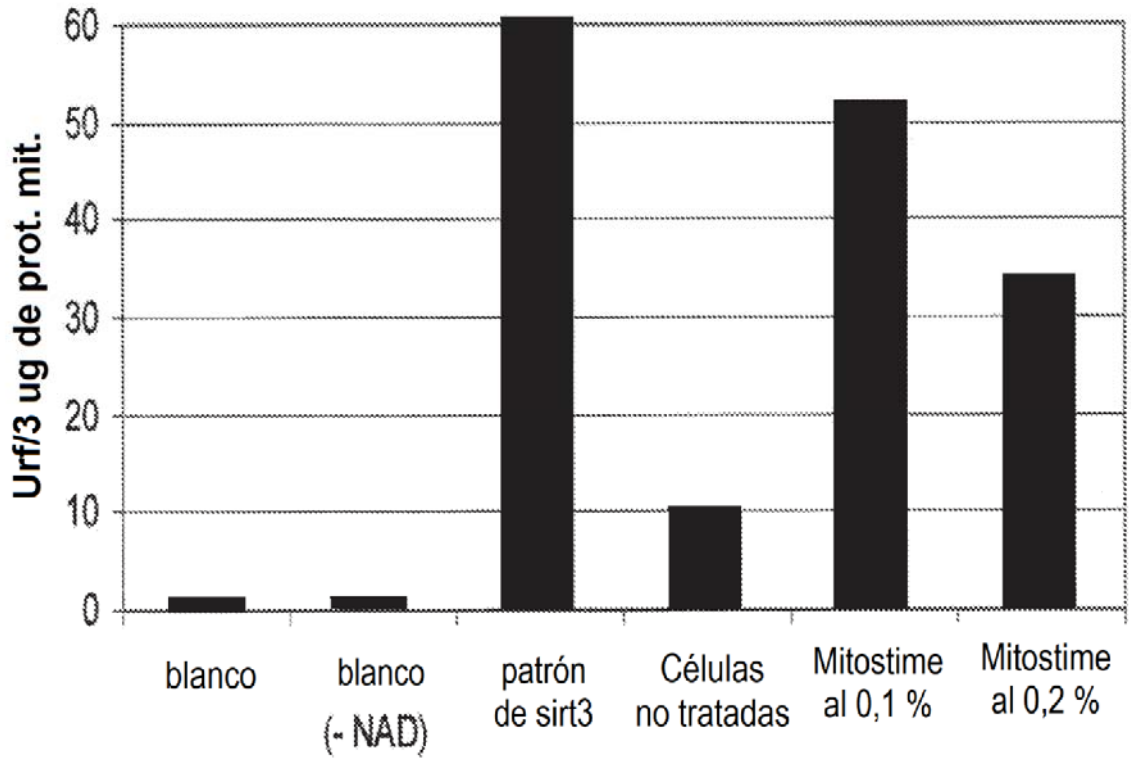


FIG. 3