(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 713 961**

(51) Int. CI.:

A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2012 PCT/FR2012/051991**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034855**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2012 E 12767032 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 2753300**

(54) Título: **Asociación de carragenano y de C-glicósido y sus utilizaciones**

(30) Prioridad:

06.09.2011 FR 1102709
23.09.2011 US 201161538269 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2019

(73) Titular/es:

L'ORÉAL (100.0%)
14, rue Royale
75008 Paris, FR

(72) Inventor/es:

POTTER, ANNE;
BALTENNECK, CARINE;
SCHULTZE, XAVIER y
PRUDHOMME, ESTELLE

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Asociación de carragenano y de C-glicósido y sus utilizaciones

La presente invención se refiere a composiciones, especialmente cosméticas, y asociaciones que muestran un efecto mejorado sobre la maduración de la envoltura córnea. Se refiere también a la utilización de estas asociaciones y composiciones, así como a un procedimiento de tratamiento cosmético, especialmente para favorecer el mantenimiento de una piel que tiene una función barrera de buena calidad y unas propiedades biomecánicas óptimas.

La piel es un tejido cuyas células están unidas, y solidarias las unas con las otras. El tejido cutáneo forma un revestimiento externo que comprende unas glándulas sebáceas o sudoríparas, y los folículos pilosos. La piel, y especialmente el cuero cabelludo, son unos epitelios de renovación continua. La renovación, o descamación, es un proceso coordinado y finamente regulado que lleva a la eliminación de las células superficiales, de manera insensible y no visible.

La piel humana está constituida de dos compartimientos, a saber un compartimiento superficial, la epidermis, y un compartimiento profundo, la dermis.

La epidermis se divide convencionalmente en una capa basal de queratinocitos que constituyen la capa germinativa de la epidermis, una capa denominada espinosa constituida de varias capas de células poliédricas dispuestas sobre las capas germinativas, una a tres capas denominadas granulosas, constituidas de células aplanadas que contienen unas inclusiones citoplásmicas distintas, los granos de queratohialina y finalmente un conjunto de capas superiores denominadas capas córneas (o *stratum corneum*), constituida de queratinocitos en la fase terminal de su diferenciación denominados corneocitos.

Los corneocitos son unas células anucleadas principalmente constituidas de una materia fibrosa que contiene unas citoqueratinas, rodeada de una envoltura córnea. Hay permanentemente una producción de nuevos queratinocitos para compensar la pérdida en continuo de células epidérmicas a nivel de la capa córnea según un mecanismo denominado descamación.

Sin embargo, un desequilibrio entre la producción de las células a nivel de la capa basal y el porcentaje de descamación puede conducir especialmente a formaciones de escamas en la superficie de la piel. Asimismo, una falta de diferenciación terminal de las células de *stratum corneum*, por diversas razones, puede llevar a la formación de montones de células de gran tamaño, espesas, visibles a simple vista, y denominados “escamas” o en otras situaciones, a una reducción del *stratum corneum*. Los trastornos de esta diferenciación terminal pueden llevar a una fragilidad, incluso a una carencia de las propiedades barrera de la epidermis, a una deshidratación crónica del estrato córneo, a una pérdida de elasticidad mecánica, a tiranteces, así como a una falta de brillo y de transparencia de la piel.

A título de ejemplo de factores que favorecen esta alteración de la calidad de la superficie de la piel, se pueden mencionar el estrés, el periodo invernal, un exceso de sebo, un defecto de hidratación. Estos desórdenes aparecen también en el caso de las pieles secas de sujetos mayores.

Así, una alteración de la barrera cutánea puede producirse en presencia de agresiones externas de tipo agentes irritantes (detergentes, ácidos, bases, oxidantes, reductores, disolventes concentrados, gases o humos tóxicos), solicitaciones mecánicas (fricciones, choques, abrasión, desgarramiento de la superficie, proyección de polvos, de partículas, afeitado o depilación), desequilibrios térmicos o climáticos (frío, sequedad, radiaciones), xenobióticos (microorganismos indeseables, alérgenos) o de agresiones internas de tipo estrés psicológico.

Una de las etapas críticas en el proceso de diferenciación terminal del estrato córneo es la reticulación de los precursores proteicos de la envoltura córnea (EC). Este fenómeno tiene un papel esencial en el desarrollo y el mantenimiento de la cohesión cutánea, las propiedades físicas de la piel como la función barrera, y es una etapa crucial en el proceso de diferenciación terminal.

La envoltura córnea es un componente esencial de los corneocitos. En los sujetos con buena salud, una alteración de la función barrera, en particular de la cara, puede asociarse a la presencia de envoltura córnea inmadura y frágil en las capas superficiales del estrato córneo (Hirao T *et al*. IFSCC Mag 2002; 6(2):103-109).

La maduración de las EC desde las capas profundas hasta las capas superficiales del estrato córneo puede caracterizarse por unos parámetros morfológicos y biofísicos o mecánicos.

Los activos hidratantes clásicamente utilizados, como los humectantes, los polímeros hidratantes, los cuerpos grasos como la vaselina, modifican de manera transitoria las propiedades superficies de la piel. Estos activos pueden provocar una flexibilización mecánica del estrato córneo, un aumento de su estado de hidratación, una mejora del micro-relieve de la piel por formación de una película en superficie de la piel.

Generalmente, estos efectos no son remanentes en el tiempo y duran sólo algunas horas. Además, después de la limpieza de la piel, estos activos se eliminan y el efecto de flexibilización mecánica de la piel, la mejora de la textura de la piel o de sus propiedades ópticas desaparecen.

Por otro lado, la utilización de filmógenos sobre la piel, en particular la utilización de polisacáridos humectantes e hidrófilos de masa molar elevada, conduce frecuentemente a un efecto “tensor” de la piel, un aumento del módulo elástico de la piel y esta rigidificación de la superficie provoca una molestia de la piel.

Estos polímeros, frecuentemente cargados, pueden también llevar a un espesamiento demasiado importante de la fórmula y su utilización limita las capacidades de formulación y la búsqueda de texturas nuevas. Es entonces difícil utilizarlos a una concentración elevada en la fórmula, lo que limitará su impacto biológico.

Finalmente, las pieles secas, que carecen de brillo, se tratan frecuentemente por unos activos hidratantes, que tienen un efecto sobre la diferenciación y la maduración del estrato córneo. Estos activos tienen raramente un efecto anti-edad, proliferativo, que estimula la regeneración epidérmica y conducen raramente a un aumento del grosor de la epidermis viva (acción anti-edad). Estos dos mecanismos son generalmente antagonistas.

Por lo tanto, existe una necesidad de activos que mejoran el estado de la superficie de la piel, en particular de las pieles secas o envejecidas, evitando las tiranteces y las sensaciones de molestia del usuario; existe una necesidad para activos que mejoran además las propiedades de textura y de brillo de la tez.

El mantenimiento o el restablecimiento de una envoltura córnea que presenta una maduración correcta es esencial para preservar una función barrera de buena calidad, asegurando una protección contra las agresiones externas y una hidratación duradera de la piel, en particular de la epidermis.

De manera inesperada, se ha encontrado que estos objetivos y otros podían alcanzarse con una asociación de carragenanos y de C-glicósido, que presenta unas propiedades mejoradas para favorecer la maduración de las envolturas córneas de corneocitos; permitiendo esta inducción de la diferenciación una mejora duradera de la calidad de la superficie de la piel y/o de sus propiedades biofísicas. Tal asociación encuentra por lo tanto numerosas aplicaciones, en particular en el campo cosmético.

La solicitud WO02-051828 describe nuevos derivados C-glicósido y su utilización para favorecer la síntesis de los GAG por los fibroblastos de la piel, y así luchar contra los signos del envejecimiento y la sequedad cutánea.

La solicitud FR2903003 describe la utilización de derivados C-glicósido para reforzar la función barrera.

Los carragenanos son unos polisacáridos extraídos de algas, utilizados en el campo alimentario como gelificantes.

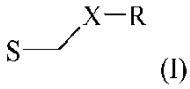
El documento FR 2917971 describe la utilización de oligosacáridos obtenidos por hidrólisis de carragenanos o de agar como activo adelgazante.

El documento EP 1402874 describe unas composiciones ácidas que contienen unos polisacáridos sulfatados naturales o semi-sintéticos como agentes de penetración o para favorecer el crecimiento del cabello, para blanquear la piel, acelerar el teñido del cabello o para un efecto tensor inmediato de la piel.

El documento JP 05051311 describe una mezcla de varios tipos de carragenano y de goma de algarroba como agente humectante de la piel.

Sin embargo, en conocimiento de los inventores, estos compuestos no se han propuesto jamás para mejorar de manera duradera las propiedades de la superficie de la piel y para favorecer la maduración de la envoltura córnea.

El presente texto describe una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, la asociación de al menos un carragenano y de al menos un C-glicósido de fórmula general (I) siguiente



(I)

en la que:

- R representa un radical alquilo, saturado de C_1 a C_{10}, en particular de C_1 a C_4, y que puede estar eventualmente sustituido con al menos un radical seleccionado entre OH, COOH o $COOR"_2$, siendo $R"_2$ un radical alquilo, de C_1-C_4 saturado,

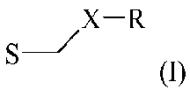
- S representa un monosacárido o un polisacárido que comprende hasta 20 unidades azúcar, en particular hasta 6 unidades azúcar, en forma piranosa y/o furanosa y de serie L y/o D, pudiendo estar dicho mono- o polisacárido sustituido con un grupo hidroxilo obligatoriamente libre, y eventualmente una o varias funciones aminas eventualmente protegidas, y

- X representa un radical seleccionado entre los grupos -CO-, -CH(OH)-, -CH (NH_2)-, -CH($NHCH_2CH_2CH_2OH$)-, -CH(NHPh)- y -CH(CH_3)- y en particular un radical -CO-, -CH(OH)- o -CH(NH_2)- y más particularmente un radical -CH(OH)-,

- el enlace S-CH_2-X representa una unión de naturaleza C-anomérica, que puede ser α o β,

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos tales como los hidratos y sus isómeros ópticos y geométricos.

La presente invención tiene por objeto una composición que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, la asociación de al menos un carragenano de forma lambda y de al menos un C-glicósido de fórmula general (I) siguiente



(I)

en la que:

- R representa un radical alquilo lineal no sustituido de C_1 a C_4,

- S representa un monosacárido seleccionado entre la D-glucosa, la D-Xilosa, la N-acetil-D-glucosamina o la L-fucosa, y

- X representa un radical seleccionado entre los grupos -CO-, -CH(OH)-, -CH(NH_2)-,

el enlace S-CH_2-X representa una unión de naturaleza C-anomérica, que puede ser α o β,

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos tales como los hidratos y sus isómeros ópticos y geométricos, con la concentración de carragenanos inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición.

La invención tiene también por objeto una asociación sinérgica de al menos un derivado C-glicósido tal como se ha definido anteriormente y de al menos un carragenano de forma lambda, estimulando dicha asociación de manera sinérgica la maduración de la envoltura córnea, con la concentración de carragenanos inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición.

La invención se refiere también a la utilización de tal asociación o de una composición que comprende al menos un C-glicósido y al menos un carragenano de forma lambda, con la concentración de carragenanos inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición, para mejorar, ventajosamente de manera remanente, el estado de la superficie de la piel disminuyendo su rugosidad y/o aumentando la transparencia o el brillo de la tez, y para aumentar la elasticidad de la piel, siendo este efecto preferentemente remanente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de tratamiento cosmético para mejorar la función barrera de la piel, o para aumentar la elasticidad y/o la suavidad de la piel, o para mejorar la transparencia y/o el brillo de la tez, que comprende la aplicación sobre la piel de un sujeto de al menos une composición o una asociación según la invención.

Se ha puesto ahora en evidencia que la asociación de carragenanos de forma lambda y de C-glicósidos, con la concentración de carragenanos inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición, tiene un efecto sinérgico para favorecer la maduración de la envoltura córnea y más globalmente mejorar el proceso de diferenciación que conduce a la formación del estrato córneo. Las asociaciones o composiciones que los contienen permiten así mejorar las propiedades biofísicas de la piel, en particular de la epidermis y/o luchar contra su disminución. Las propiedades mejoradas se traducen en particular por una mejora de la función barrera de la piel, pero también de una disminución de la rugosidad y/o un aumento de la suavidad de la superficie de la piel.

Se ha mostrado, en el ámbito de la invención, que unos corneocitos que tienen una buena maduración, que se traduce por una envoltura córnea que tiene una envoltura lipídica constituida, que permite una coloración medible en Rojo Nilo, tienen una rugosidad inferior a la de corneocitos inmaduros, del orden de un factor 2: rugosidad del orden de 42 nm para los corneocitos maduros y del orden de 72 nm para los corneocitos inmaduros. Estos corneocitos inmaduros presentan una envoltura frágil y rígida, que resulta de una envoltura proteica insuficientemente reticulada

y de una envoltura lipídica no constituida (y por lo tanto no identificable por coloración con Rojo Nilo, pero identificable por una inmunohistoquímica especifica de la involucrina). La rugosidad de estos corneocitos maduros e inmaduros puede especialmente ponerse en evidencia por microscopía atómica (AFM: “Atomic Force Microscopy”) y análisis topográfico de imágenes.

Además, los corneocitos que tienen una maduración completa de la envoltura córnea, tienen un grosor más bajo que el de corneocitos inmaduros.

Estas propiedades de los corneocitos tienen una influencia importante sobre el aspecto visual de la piel: la transmisión y la reflexión de la luz por la piel serán mejores cuando la rugosidad y el grosor de los corneocitos de la superficie disminuya, llevando a una piel con un brillo y una transparencia aumentada.

Además, se ha mostrado de manera sorprendente que unos corneocitos que presentan una envoltura córnea madura tienen una dureza superior a la de los corneocitos inmaduros. El parámetro de disipación de los corneocitos maduros es también inferior al de los corneocitos inmaduros. Esta propiedad tendrá un impacto sobre el tacto de la piel; la elasticidad mecánica y la dureza del soporte serán mayores, disipación es más baja, y el tacto es más resbaladizo y suave.

Se mejora también la flexibilidad de la piel al tacto.

Estas propiedades se conservarán incluso en condiciones higrométricas muy bajas.

El mantenimiento de las propiedades mecánicas frente a condiciones extremas es la garantía del mantenimiento de las propiedades físicas de la piel en condiciones de extrema sequedad o de variaciones fuertes de las condiciones externas.

Las asociaciones y composiciones según la invención permiten mejorar la duración y la elasticidad de los corneocitos, y disminuir su grosor y su rugosidad. La realización de la invención favorece una maduración de buena calidad de los corneocitos. La invención permite así conferir unas propiedades beneficiosas para la piel, de manera duradera, en particular

- función de barrera eficaz

- efecto hidratante

- elasticidad, suavidad y textura lisa de la piel,

- morfología de la superficie con una rugosidad baja, buena cohesión de los tejidos y mejora del aspecto visual de la piel y de su transparencia.

Estas propiedades se aportan de manera duradera a la piel, es decir que persisten varios días y/o varias semanas, incluso si la piel no está más en contacto con las asociaciones y composiciones según la invención.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para mejorar la función barrera y/o la hidratación y/o la resistencia a la polución de la piel, caracterizado por que se aplica sobre dicha piel una cantidad eficaz de al menos una asociación o una composición tales como se han definido anteriormente.

Se sabe que se observa frecuentemente un aumento de la sequedad cutánea con la edad, sin embargo, tales estados de sequedad cutánea pueden también manifestarse en sujetos jóvenes. En efecto, el estado de sequedad cutánea es un estado fisiológico que puede estar presente en sujetos jóvenes, sin ninguna causa patológica. Esta sequedad puede ser constitutiva, como suele ocurrir en los individuos de pieles pálidas, delgadas y/o frágiles.

Por otro lado, numerosos factores exteriores pueden provocar la desecación de la piel o agravar el estado de una piel ya seca. Entre estos factores, se pueden citar las condiciones climáticas difíciles, los rayos solares, la exposición a algunos agentes químicos o terapéuticos.

En el plano fisiológico, la piel seca se asocia frecuentemente a una bajada del porcentaje de hidratación cutánea y a una alteración de la función barrera, medida por la pérdida insensible de agua. En el plano sensorial, se caracteriza especialmente por una sensación de tiranteces y/o de tensión cutánea. Por razones evidentes, estas manifestaciones son fuentes de molestias, incluso de dolores.

Ahora bien, en algunas situaciones, que se traté del envejecimiento cutáneo, del envejecimiento actínico, de desequilibrio alimenticio, de agresiones externas repetidas, físicas o químicas (como las UV, la polución, el viento, el frío, el aire acondicionado) o de factores psicológicos (fatiga, estrés), la epidermis humana puede presentar unas modificaciones cualitativas o cuantitativas de su composición y/o de su síntesis lipídica.

Las composiciones, procedimientos y utilizaciones según la invención son así muy particularmente eficaces:

- para tratar los estados de sequedad cutánea,

- para tratar las pieles secas,

- para tratar los picores y/o tiranteces asociados a las pieles secas,

- para restaurar fisiológicamente un estado de hidratación conveniente al *stratum corneum*,

- para tratar las pieles secas hipo-seborreicas,

- para prevenir y/o reducir las arrugas relacionadas con una sequedad cutánea,

- para mejorar el bienestar de las pieles y cueros cabelludos secos,

- para luchar contra el aspecto apagado y/o átono de la piel consecuencia de su desecación,

- para tratar las pieles que han sufrido un estrés exógeno desecante inducido por un producto químico tal como una composición de exfoliación por radiación o también inducido mecánicamente, especialmente por fricción, en el afeitado por ejemplo.

En particular, las asociaciones y composiciones serán útiles como agente para mejorar la hidratación de la piel.

Según un modo de realización de la invención, el procedimiento o la utilización según la invención tendrá como objetivo prevenir y/o tratar las pieles secas y/o disminuir los signos asociados a la sequedad cutánea, sea constitutiva o adquirida.

En un modo de realización, la invención tendrá como objetivo así reforzar la resistencia de la piel a los estreses internos y/o externos.

El procedimiento según la invención podrá aplicarse especialmente a sujetos mayores de más de 40 años, y en particular de más de 50 años.

Según otro aspecto, la invención se refiere a la utilización de una asociación de carragenano de forma lambda con la concentración de carragenanos que es inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición y de C-glicósido, o un procedimiento que los utilizan, para reforzar la resistencia de la piel a las agresiones externas, en particular a la polución y a los agentes contaminantes (tales como las partículas, el ozono, los óxidos de nitrógeno, los óxidos de azufre y/o los metales pesados como, especialmente, el cobalto, el cadmio o el mercurio) o a los radicales libres, a las variaciones bruscas de temperatura o de humedad relativa de la atmósfera, al viento, al aire acondicionado, a las tensiones mecánicas, especialmente a la irritación provocada por algunos tejidos rugosos o de los cuidados de higiene demasiado agresivos; esta utilización puede también tener como objetivo reforzar la resistencia de la piel a los estreses internos, especialmente a las modificaciones inducidas por unos estreses psicológicos o la fatiga que tienen una repercusión sobre el estado de la superficie de la piel.

Por medio fisiológicamente aceptable, se entiende un medio compatible con las materias queratínicas, en particular la piel, las mucosas, el cabello, el pelo y las uñas. Se trata en particular de un medio cosmética o dermatológicamente aceptable.

Por piel, se entiende el conjunto del revestimiento cutáneo, incluyendo las mucosas y el cuero cabelludo.

Los C-glicósidos de fórmula I útiles para la realización de la invención son en particular aquellos para los cuales R designa un radical alquilo lineal no sustituido de C_1 a C_4, preferiblemente de C_1 a C_2 y más particularmente un radical metilo.

Entre los grupos alquilo que son convenientes para la realización de la invención, se pueden citar en particular los grupos metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo.

Según un modo de realización de la invención, se puede utilizar un derivado C-glicósido que responde a la fórmula (I) para el cual S puede representar un monosacárido seleccionado entre la D-glucosa, la D-xilosa, la N-acetil-D-glucosamina o la L-fucosa, y en particular la D-xilosa.

Preferentemente, se utiliza un derivado C-glicósido de fórmula (I) para los cuales:

- R designa un radical alquilo lineal no sustituido de C_1-C_4, especialmente de C_1-C_2, en particular metilo;

- S representa un monosacárido como se ha descrito anteriormente y en particular seleccionado entre la D-glucosa, la D-xilosa, la N-acetil-D-glucosamina o la L-fucosa, y en particular la D-xilosa;

- X representa un grupo seleccionado entre -CO-, -CH(OH)-, -$CH(NH_2)$-, y preferiblemente un grupo -CH(OH)-.

Las sales aceptables de los compuestos descritos en la presente invención comprenden unas sales no tóxicas convencionales de dichos compuestos tales como las formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. A título de ejemplo, se pueden citar las sales de ácidos minerales, tales como el ácido sulfúrico, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido fosfórico, el ácido bórico. Se pueden citar también las sales de ácidos orgánicos, que pueden comprender uno o varios grupos ácido carboxílico, sulfónico o fosfónico. Puede tratarse de ácidos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos o también de ácidos aromáticos. Estos ácidos pueden comprender, además, uno o varios heteroátomos seleccionados entre O y N, por ejemplo en forma de grupos hidroxilo. Se pueden citar especialmente el ácido propiónico, el ácido acético, el ácido tereftálico, el ácido cítrico y el ácido tártrico.

Cuando el compuesto de fórmula (I) comprende un grupo ácido, la neutralización del o de los grupos ácidos se puede efectuar por una base mineral, tal como LiOH, NaOH, KOH, $Ca(OH)_2$, NH_4OH, $Mg(OH)_2$ o $Zn(OH)_2$; o por una base orgánica tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo la trietilamina o la butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede comprender uno o varios átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y puede por lo tanto comprender, por ejemplo, una o varias funciones alcohol; se puede citar especialmente el amino-2-metil-2-propanol, la trietanolamina, el dimetilamino-2-propanol, el 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol. Se puede citar también la lisina o la 3-(dimetilamino)propilamina.

Los solvatos aceptables para los compuestos descritos en la presente invención comprenden unos solvatos convencionales tales como los formados durante la última etapa de preparación de dichos compuestos debido a la presencia de disolventes. A título de ejemplo, se pueden citar los solvatos que se deben a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados como el etanol o el isopropanol.

Entre los derivados C-glicósido de fórmula (I), utilizados según la invención, se consideran muy particularmente:

1. C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona;

2. C-α-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona;

3. C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano;

4. C-α-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano;

5. C-β-D-xilopiranosido-2-amino-propano;

6. C-α-D-xilopiranosido-2-amino-propano;

7. 1-(C-β-L-fucopiranosido)-propano-2-ona;

8. 1-(C-α-L-fucopiranosido)-propano-2-ona;

9. 1-(C-β-L-fucopiranosido)-2-hidroxi-propano;

10. 1-(C-α-L-fucopiranosido)-2-hidroxi-propano;

11. 1-(C-β-L-fucopiranosido)-2-amino-propano;

12. 1-(C-α-L-fucopiranosido)-2-amino-propano;

13. 1-(C-β-D-glucopiranosil)-2-hidroxi-propano;

14. 1-(C-α-D-glucopiranosil)-2-hidroxi-propano;

15. 1-(C-β-D-glucopiranosil)-2-amino-propano;

16. 1-(C-α-D-glucopiranosil)-2-amino-propano;

17. 1-(C-β-L-fucofuranosil)-propano-2-ona;

18. 1-(C-α-L-fucofuranosil)-propano-2-ona;

19. 3'-(acetamido-C-β-D-glucopiranosil)-propano-2'-ona;

20. 3'-(acetamido-C-α-D-glucopiranosil)-propano-2'-ona;

21. 1-(acetamido-C-β-D-glucopiranosil)-2-hidroxil-propano;

22. 1-(acetamido-C-β-D-glucopiranosil)-2-amino-propano;

A título ilustrativo y no limitativo, unos derivados C-glicósido que convienen más particularmente a la invención, se pueden citar especialmente los derivados siguientes:

- la C-β-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona,

- la C-α-D-xilopiranosido-n-propano-2-ona,

- el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano,

- el C-α-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano,

- la 1-(C-β-L-fucopiranosido)-propano-2-ona,

- la 1-(C-α-L-fucopiranosido)-propano-2-ona,

- el 1-(C-β-L-fucopiranosido)-2-hidroxi-propano,

- el 1-(C-α-L-fucopiranosido) -2-hidroxi-propano,

- el 1-(C-β-D-glucopiranosil)-2-hidroxil-propano,

- el 1-(C-α-D-glucopiranosil)-2-hidroxil-propano,

- la 1-(C-β-L-fucofuranosil)-propano-2-ona,

- la 1-(C-α-L-fucofuranosil)-propano-2-ona,

sus isómeros y sus mezclas.

Según un modo de realización, el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano o el C-α-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano, y mejor el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano, pueden utilizarse ventajosamente para la preparación de una composición según la invención.

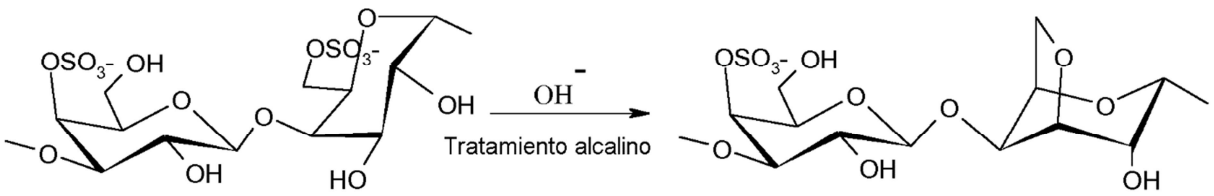
Según un modo de realización particular, el derivado C-glicósido puede ser el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano (o **HIDROXIPROPIL TETRAHIDROPIRANTRIOL**) que se presenta en forma de una solución al 30% en peso de materia activa en una mezcla agua/propilenglicol (60/40% en peso).

Por supuesto, según la invención, un derivado C-glicósido que responde a la fórmula (I) puede utilizarse solo o en mezcla con otros derivados C-glicósidos y en cualquier proporción.

Un derivado C-glicósido que conviene a la invención puede obtenerse, especialmente, mediante el método de síntesis descrito en el documento WO 02/051828.

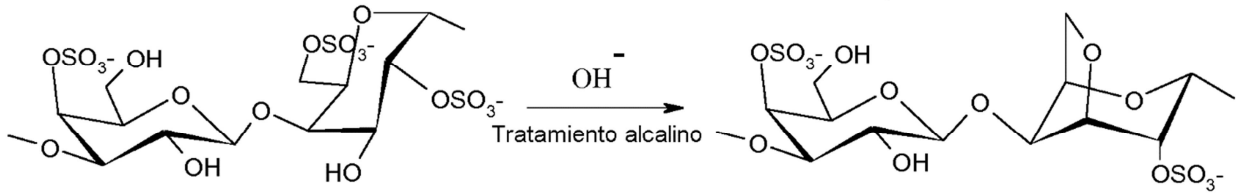
Los carragenanos son unos polisacáridos sulfatados que constituyen las paredes celulares de diversas algas rojas, a partir de las cuales se pueden obtener. Entre estas algas rojas, se pueden citar de manera no limitativa *Kappaphycus alvarezii*, *Eucheuma denticulatum*, *Eucheuma spinosum*, *Chondrus crispus*, *Betaphycus gelatinum*, *Gigartina skottsbergii*, *Gigartina canaliculata*, *Sarcothalia crispata*, *Mazzaella laminaroides*, *Hypnea musciformis*, *Mastocarpus stellatus* y *Iridaea cordata*.

Comprenden largas cadenas galactanas, formadas por unas unidades disacarídicas. Estos poliacáridos son compuestos de una alternancia de (1→3) β-D-galactopiranosa (unidad G) y de (1→4) α-galactopiranosa (unidad D) o 3,6-anhidro-α-galactopiranosa (unidad AnGal). Cada unidad azúcar puede sulfatarse una o varias veces en posición 2, 3, 4 o 6. Se puede encontrar también unos grupos metilo, ácido pirúvicos así como otras unidades azúcar injertadas sobre las estructuras de base anteriormente descritas. Los carragenanos se subdividieron inicialmente en dos sub-familias en función de su solubilidad en KCl, después según el número, la posición de los grupos sulfatos y la presencia de puentes 3,’,6’-anhidro sobre los restos galactopiranosilos. Existe al menos una quincena de carragenanos clasificados, cuya estructura depende del alga de origen y del método de extracción. Entre los más corrientes, se pueden citar los carragenanos siguientes:



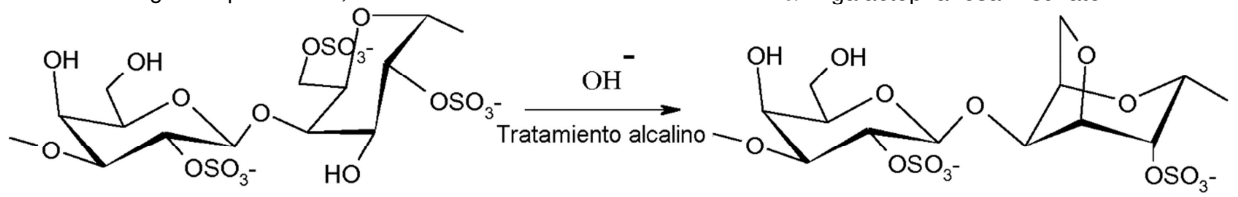
μ-carragenano
(1→3) β-D-galactopiranosa-4-sulfato-(1→4)-α-D-galactopiranosa-6-sulfato

κ-carragenano
(1→3) β-D-galactopiranosa-4-sulfato-(1→4)-3.6-anhidro-α-D-galactopiranosa



ν-carragenano
(1→3) β-D-galactopiranosa-4-sulfato-(1→4)-α-D-galactopiranosa-2,6-disulfato

ι-carragenano
(1→3) β-D-galactopiranosa-4-sulfato-(1→4) 3,6-anhidro-α-D-galactopiranosa-2-sulfato



λ-carragenano
(1→3) β-D-galactopiranosa-2-sulfato-(1→4)-α-D-galactopiranosa-2,6-disulfato

θ-carragenano
(1→3) β-D-galactopiranosa-2-sulfato-(1→4)-3,6-anhidro-α-D-galactopiranosa-2-sulfato

Estos carragenanos se obtienen así frecuentemente en forma de mezclas de estructuras diferentes tales como, y de manera no limitativa, unas mezclas de forma κβ, κι, κμ.

Los carragenanos utilizables podrán seleccionarse especialmente entre los carragenanos de tipo μ, κ, ν, ι, λ θ y sus mezclas en cualquier proporción. Unos carragenanos particularmente adaptados para la realización de la invención son unos carragenanos de forma lambda. Se utilizarán en particular unos carragenanos de forma λ, en particular unos carragenanos procedentes de *Chondrus Crispus* o *Kappaphycus alvarezii*.

Los carragenanos de la presente invención pueden utilizarse en forma ácida o en forma salificada. A título de sales aceptables, se pueden citar, de manera no limitativa, las sales de litio, sodio, potasio, calcio, zinc, amonio o las sales obtenidas con una base orgánica contra ion, tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, especialmente la trietilamina o la butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede comprender uno o varios átomos de nitrógeno y/o de oxígeno y puede por lo tanto comprender, por ejemplo, una o varias funciones alcohol; se puede citar en particular el amino-2-metil-2-propanol, la trietanolamina y el dimetilamino-2-propanol, la trietanolamina. Se puede citar también la lisina o la 3-(dimetilamino)propilamina. Estos polisacáridos sulfatados pueden comprender también una mezcla de contra-iones entre los definidos anteriormente de manera no limitativa.

Estos carragenanos pueden también ser objeto de una sulfatación química que tiene como objetivo incrementar la proporción de unidades sulfatadas o de una desulfatación para disminuir la proporción de estas unidades. Los métodos de sulfatación de los polisacáridos se conocen por el experto en la técnica, pero se podrá hacer referencia de manera no limitativa a los trabajos de Weiqi Li, Carbohydrate Polimers 605-612, 82(13), 2010. De manera general, la sulfatación se efectúa por reacción de un agente sulfatante tal como el ácido sulfúrico, el ácido clorosulfónico, los complejos de sulfuro de trióxido (SO_3) y de una amina terciaria (trietilamina, piridina) en un disolvente del polisacárido tal como agua, el dimetilsulfóxido, la formamida, la dimetilformamida, o la piridina. Otro método consiste en utilizar una enzima de tipo sulfo-transferasa que permite el injerto de grupos sulfatos sobre los polisacáridos a través de un donante de sulfato (generalmente el 3'-fosfoadenosino-5'-fosfosulfato (PAPS)).

El peso molecular de los polisacáridos útiles para la presente invención está comprendido entre 300 y 100.10^6 Daltons.

Su peso molecular está preferiblemente comprendido entre 10.10^3 Da y 10.10^6 Da. El porcentaje de azufre de los carragenanos está preferiblemente comprendido entre el 5 y el 25% (calculado en peso con respecto al peso total

del carragenano) y más preferiblemente entre el 7 y el 20%. Unos carragenanos podrán presentar especialmente un porcentaje de azufre de aproximadamente del 15% al 20%.

Unos carragenanos particularmente adaptados para la realización de la invención comprenden mayoritariamente unas formas lambda, o están en forma lambda. Por mayoritariamente, se entiende que el porcentaje de este tipo de cadenas en la composición del producto es superior o igual al 50%, pudiendo está proporción ser superior o igual a 80% en algunos modos de realización.

Tales carragenanos pueden extraerse en particular de *Chondrus crispus*, tales como los comercializados por la compañía Cargill, respectivamente bajo la denominación de Satiagum UTC 30 Carrageenan lamda Cargill y Satiagum UTC 10 Carrageenan lamda Cargill.

Según una variante de la invención, se utiliza una asociación de carragenano y de un derivado arilo-glicósido tal como los descritos en la solicitud EP 2204162, y especialmente un derivado seleccionado entre

- 1-(α,β)-D-xilopiranosil, 4-(4-hidroxi,3-metoxi-fenil) butano-2-ol;

- 1-(α,β)-D-xilopiranosil, 4-(4-hidroxi,3-metoxi-fenil) butano-2-ona;

- 1-(α,β)-D-xilopiranosil, 4-(4-hidroxifenil) butano-2-ol;

- 1-(α,β)-D-xilopiranosil, 4-fenilbutano-2-ona;

- (3E)-1-(α,β)-D-xilopiranosil, 4-fenilbut-3-en-2-ona;

- (3E)-1-(α,β)-D-xilopiranosil, 4-[4-hidroxi, (3,5)-dimetoxi-fenil] but-3-en-2-ona;

- 1-(α,β)-D-xilopiranosil, 4-[(3,4)-metilendioxifenil] butano-2-ol.

En el ámbito de la presente invención, se ha demostrado que unas asociaciones o unas composiciones tales como se han definido anteriormente son particularmente útiles para mejorar la maduración de la envoltura córnea. La utilización de la invención permite así mejorar de manera remanente la función barrera de la piel, y por lo tanto prevenir o disminuir su degradación, o restablecer su integridad. La invención permite luchar contra los signos asociados a un defecto de maduración de la envoltura córnea, disminuyéndolos, retardando su aparición y/o aumentando la velocidad de su desaparición y el restablecimiento de las propiedades biofísicas de la piel.

Las cantidades de los diferentes activos se adaptarán por el experto en la materia en función del efecto buscado y del tipo de formulación utilizado.

Los derivados C-glicósidos se utilizarán, por ejemplo, a una concentración comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso con respecto al peso total de la composición. Se podrán utilizar en particular unas concentraciones superiores o iguales al 0,002%, en particular del orden del 0,003%; según algunos modos de realización, se usarán unas concentraciones del 0,1 al 3%.

Una buena eficacia se obtiene con unas asociaciones y/o composiciones en las que la concentración de carragenanos es superior o igual al 0,001% e inferior al 1% con respecto al peso total de la composición. Ventajosamente, la concentración de carragenanos es inferior o igual al 0,1%, en particular inferior o igual al 0,06%. Se utilizarán por ejemplo unas concentraciones de carragenano del 0,001 al 0,03%.

Tales concentraciones evitan el efecto tensor, molesto, provocado por la utilización de polisacáridos tales como los carragenanos, y que no se busca aquí. En efecto, conducen a un efecto biológico sobre la diferenciación de los corneocitos.

Se obtiene una eficacia remanente de los activos utilizados según la invención, sobre la transformación de la piel, una mejora de las propiedades biofísicas del estrato córneo en sí; el beneficio percibido no se relaciona únicamente con la aplicación del activo; en particular, este beneficio persiste incluso después del aclarado de la piel y de la eliminación de la composición o de la asociación según la invención.

La invención podrá realizarse en particular con unas relaciones de concentraciones en peso C-glicósido/carragenano superior a 25; esta relación podrá no obstante ser inferior o igual a 3000.

Para la realización de la invención, la asociación y/o la composición que la contiene, se aplicará sobre la parte de la piel a tratar, en particular sobre la cara, el cuello o las manos, de manera diaria o varias veces al día; la aplicación se renovará cada día durante un periodo variable según los efectos deseados, generalmente de 3 a 6 semanas, pero podrá prolongarse o proseguirse de manera continua.

La asociación de carragenano y de C-glicósido podrá utilizarse según la invención en una composición para la aplicación tópica que comprende además al menos un compuesto seleccionado entre los agentes hidratantes; los agentes despigmenantes; los agentes anti-glicación; los nhibidores de NO-sintasa; los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación; los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o de los queratinocitos o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; los agentes miorelajantes; los agentes tensores; los agentes anti-contaminación y/o anti-radicalares, los filtros solares, y sus mezclas.

En particular, la invención comprende la aplicación sobre la piel de un activo adicional que disminuye los signos del envejecimiento cutáneo; tal activo puede actuar favoreciendo la proliferación de los queratinocitos y/o de los fibroblastos, y puede seleccionarse especialmente entre los retinoides tal como el retinol, la vitamina C y us derivados, y los monosacáridos.

De manera sorprendente, la asociación de carragenano y de C-glicósido tal como se define en lo anterior, con al menos un activo adicional que es un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y sus mezclas presenta una actividad mejorada sobre el conjunto de las propiedades de la piel, y especialmente para luchar contra la disminución del grosor de la piel.

Mientras que los efectos, por un lado, de estimulación de la diferenciación y, por otro lado, de estimulación de la proliferación, se consideran generalmente como antagonistas, una asociación de C-glicósido y de carragenano con al menos un monosacárido tal como la ramnosa induce a un efecto favorable de aumento del grosor de la epidermis, conservando al mismo tiempo el efecto sinérgico de estimulación de la maduración de la envoltura córnea.

La manosa o la ramnosa son capaces de aumentar el número de queratinocitos y/o de fibroblastos, estimular el metabolismo de los fibroblastos, estimulando la síntesis de los colágenos, en particular la síntesis de procolágeno de tipo 1; y así contrarrestar los signos del envejecimiento cutáneo, y en particular la atrofia epidérmica y/o dérmica relacionada con el envejecimiento.

La manosa es una hexosa epímera de C2 de la glucosa. La ramnosa (o 6 desoximanosa) constituye formalmente el producto de desoxigenación de la manosa de C6. Los monosacáridos según la invención están en forma D o L de la manosa y/o de la ramnosa o sus mezclas, pudiendo cada forma, por su parte, ser el anómero alfa y/o beta. Las formas preferidas según la invención son la D-manosa o la L-ramnosa.

La D-manosa está presente en los vegetales, en particular algunos frutos de los cuales los arándanos (arándanos agrios), o la madera dura (haya, abedul). La ramnosa se encuentra en la naturaleza en forma L. La D-manosa, así como la L-ramnosa, se comercializan, por ejemplo, por la compañía Sweeteners® o bien la compañía Symrise.

Según un modo de realización de la invención, la relación de concentraciones monosacárido/carragenano, especialmente [ramnosa]/[carragenano] es superior a 1, especialmente superior o igual a 10; en algunos modos de realización, esta relación podrá ser superior a 50. La concentración de monosacárido, en particular en ramnosa será generalmente superior al 0,1% y preferentemente superior al 1% en peso, con respecto al peso total de la composición; se utilizarán, por ejemplo, unas concentraciones de ramnosa del 0,1 al 5%.

La invención tiene por lo tanto también por objeto una asociación que comprende al menos un carragenano, al menos un derivado C-glicósido y al menos un monosacárido tales como se han definido anteriormente, o una composición que la contiene. En particular, el derivado C-glicósido será el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano. Preferentemente, al menos un monosacárido será la ramnosa.

Estas asociaciones y composiciones se adaptarán, por supuesto, para la realización de los procedimientos y utilización según la invención.

La asociación triple carragenano + C-glicósido + monosacárido permite al mismo tiempo obtener:

- un efecto de la superficie sobre la calidad del estrato córneo, efecto sobre la maduración y la diferenciación de este estrato, la mejora remanente de la función barrera, de la rugosidad, de la textura y del brillo de la piel;

- un efecto anti-edad sobre el aumento del grosor de la epidermis viva, lo que tendrá como impacto una reducción de las pequeñas arrugas y de las arrugas.

La invención tiene en particular por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético para disminuir los signos del envejecimiento cutáneo, en el que se aplica a un individuo una asociación que comprende como agente activo al menos un carragenano, al menos C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano y al menos ramnosa.

La invención se adaptará particularmente para individuos, en particular mujeres de al menos 40 años de edad, y en particular de al menos 50 años.

Los signos del envejecimiento podrán seleccionarse entre las arrugas y las pequeñas arrugas, la pérdida de brillo de la tez, el adelgazamiento de la piel, el aspecto flácido y la pérdida de elasticidad de la piel.

Por agente activo o ingrediente activo, se entiende más específicamente según la invención, un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, en particular un sujeto humano, tiene una función biológica directa sobre el organismo, en particular sobre la piel o sus faneras, en particular sin mejorar el efecto biológico o mecánico de otro compuesto presente en la composición según la invención.

La composición según la invención comprende al menos una asociación tal como se ha definido anteriormente en asociación con un medio fisiológicamente aceptable, en particular un medio cosmética o farmacéuticamente aceptable.

De manera general, este medio puede ser anhidro o acuoso. Puede así comprender una fase acuosa y/o una fase grasa.

El medio fisiológicamente aceptable en el que los compuestos según la invención pueden utilizarse, así como sus constituyentes, su cantidad, la forma galénica de la composición, su modo de preparación, y su modo de administración pueden seleccionarse por el experto en la materia en base a sus conocimientos generales en función del tipo de composición buscado.

Cuando la composición es una composición destinada a una administración tópica, puede ventajosamente presentarse en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas, de emulsiones aceite en agua (H/E) o agua en aceite (E/H) o múltiple (triple: E/H/E o H/E/H), unas nanoemulsiones, en particular unas nanoemulsiones H/E, cuyo tamaño de gotas es inferior a 100 nm, de geles acuosos o de dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo estas esférulas ser unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas o unas vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico (liposomas, niosomas, oleosomas).

Estas composiciones se preparan según los métodos habituales.

Además, las composiciones utilizables según la invención pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta o de una espuma. Pueden también aplicarse eventualmente sobre la piel en forma de aerosol. Pueden también presentarse en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra.

Para una aplicación local sobre el cabello o el cuero cabelludo, la composición puede estar en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcoólicas; en forma de cremas, de geles, de emulsiones, de espumas; en forma de composiciones para aerosol que comprende también un agente propulsor a presión.

Cuando la composición se presenta en forma acuosa, especialmente en forma de dispersión, de emulsión o de solución acuosa, puede comprender una fase acuosa, que puede comprender agua, agua floral y/o agua mineral.

Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede variar de aproximadamente del 5% al 80% en peso, y preferentemente de aproximadamente el 2% al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, las ceras, los emulsionantes y los co-emulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre aquellos clásicamente utilizados en el campo cosmético. El emulsionante y el co-emulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que va del 0,3% al 30% en peso, y preferentemente del 0,5% al 20% en peso con respecto al peso total de la composición. La emulsión puede contener, además, unas vesículas lipídicas.

Cuando la composición es una solución o un gel oleoso, la fase grasa puede representar más del 90% del peso total de la composición.

La fase oleosa puede también comprender cualquier aditivo habitual liposoluble o lipodispersible como se indica a continuación.

Puede comprender especialmente unos cuerpos grasos tales como ceras, compuestos pastosos, alcoholes grasos, ácidos grasos. La fase oleosa contiene al menos un aceite, más particularmente al menos un aceite cosmético. Se entiende por “aceite” un cuerpo graso líquido a temperatura ambiente (25ºC).

Como aceites utilizables en la composición de la invención, se pueden citar, por ejemplo:

- los aceites hidrocarbonados de origen animal, tales como el perhidroescualeno;

- los aceites hidrocarbonados de origen vegetal, tales como los triglicéridos líquidos de ácidos grasos que comprenden de 4 a 10 átomos de carbono, como los triglicéridos de los ácidos heptanoico u octanoice o también, por ejemplo, los aceites de girasol, de maíz, de soja, de calabaza, de pepita de uva, de sésamo, de avellana, de

albaricoque, de macadamia, de arara, de cilantro, de ricino, de aguacate, los triglicéridos de los ácidos caprílico/cáprico como aquellos comercializados por la compañía Stearineries Dubois o aquellos comercializados bajo las denominaciones Miglyol 810, 812 y 818 por la compañía Dynamit Nobel, el aceite de jojoba, el aceite de manteca de carité, el caprililglicol;

- los ésteres y éteres de síntesis, especialmente de ácidos grasos, como los aceites de fórmulas R1COOR2 y R1OR2 en la que R1 representa el resto de un ácido graso o de un alcohol graso que comprende de 8 a 29 átomos de carbono, y R2 representa una cadena hidrocarbonada, ramificada o no, que contiene de 3 a 30 átomos de carbono, como por ejemplo el aceite de purcelina, el estearato de octil-2-dodecilo, el erucato de octil-2-dodecilo, el isoestearato de isoestearilo; los ésteres hidroxilados como el isoestearilo lactato, el octilhidroxiestearato, el hidroxiestearato de octildodecilo, el diisoesteail-malato, el citrato de triisocetilo, los heptanoatos, octanoatos, decanoatos de alcoholes grasos; los ésteres de poliol, como el dioctanoato de propilenglicol, el diheptanoato de neopentlglicol y el diisononanoato de dietilenglicol; y los ésteres del pentaeritritol como el tetraisoestearato de pentaeritritilo, el isopropil lauroil sarcosinato, especialmente vendido bajo el nombre comercial Eldew SL 205 de la compañía Ajinomoto;

- los hidrocarburos lineales o ramificados, de origen mineral o sintético, tales como los aceites de parafina, volátiles o no, y sus derivados, la vaselina, los polidecenos, el isohexadecano, el isododecano, el poliisobuteno hidrogenado tal como el aceite de Parléam, la mezcla de n-undecano (C11) y de n-tridecano (C13) comercializado bajo la referencia de CETIOL UT por la compañía Cognis;

- los aceites fluorados parcialmente hidrocarbonados y/o siliconados como los descritos en el documento JP-A-2-295912;

- los aceites de silicona como los polimetilsiloxanos (PDMS) volátiles o no a cadena siliconada lineal o cíclica, líquidos o pastoso a temperatura ambiente, especialmente los aceites de silicona volátiles, en particular ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) tales como la ciclohexadimetilsiloxano y el ciclopentadimetilsiloxano; los polidimetil-siloxanos que comprenden unos grupos alquilo, alcoxi o fenilo, colgante o en final de cadena siliconada, grupos que tienen de 2 a 24 átomos de carbono; las siliconas feniladas como las feniltrimeticonas, las fenildimeticonas, los feniltrimtilsiloxidifenil-siloxanos, las difenildimeticonas, los difenilmetildifeniltrisiloxanos, los 2-feniletiltrimetilsiloxisilicatos, y los polimetilfenilsiloxanos;

- sus mezclas.

Se endiente por “aceite hidrocarbonado” en la lista delos aceites citados anteriormente, cualquier aceite que comprende mayoritariamente unos átomos de carbono y de hidrógeno, y eventualmente unos grupos éster, éter, fluorado, ácido carboxílico y/o alcohol.

Los otros cuerpos grasos que pueden estar presentes en la fase oleosa son, por ejemplo, los ácidos grasos que comprenden de 8 a 30 átomos de carbono, como el ácido esteárico, el ácido láurico, el ácido palmítico y el ácido oleico; las ceras como la lanolina, la cera de abeja, la cera de Carnauba o de Candellila, las ceras de parafina, de lignito o las ceras microcristalinas, la ceresina o la ozokerita, las ceras sintéticas como las ceras de polietileno, las ceras de Fischer-Tropsch; las resinas de silicona tales como la trifluorometil-C1-4-alquildimeticona y la trifluoropropildimeticona; y los elastómeros de silicona como los productos comercializados bajo las denominaciones “KSG” por la compañía Shin-Etsu, bajo las denominaciones “Trefil”, “BY29” o “EPSX” por la compañía Dow Corning o bajo las denominaciones “Gransil” por la compañía Grant Industries.

Estos cuerpos grasos pueden seleccionarse de manera variada por el experto en la materia a fin de preparar una composición que tiene las propiedades, por ejemplo de consistencia o de textura, deseadas.

Las emulsiones contienen generalmente al menos un emulsionante seleccionado entre los emulsionantes anfóteros, aniónicos, catiónicos o no iónicos, utilizados solos o en mezcla, y eventualmente un co-emulsionante. Los emulsionantes se seleccionan de manera apropiada según la emulsión a obtener (E/H o H/E). El emulsionante y el co-emulsionante están generalmente presentes en la composición en una proporción que va del 0,3 al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

Para las emulsiones E/H. se pueden citar, por ejemplo, como emulsionantes, las dimeticona copolioles tales como la mezcla de ciclometicona y de dimeticona copoliol, vendida bajo la denominación “DC 5225 C” por la compañía Dow Corning, y las alquil-dimeticona copolioles tales como el Laurilmeticona copoliol vendido bajo la denominación “Dow Corning 5200 Formulation Aid” por la compañía Dow Corning y el Cetil dimeticona copoliol vendido bajo la denominación “Abil EM 90®” por la compañía Goldschmidt. Se pueden utilizar también como tensioactivo de emulsiones E/H, un organopolisiloxano sólido elastómero reticulado que comprende al menos un grupo oxialquilenado, tales como aquellos obtenidos según el modo de realización de los ejemplos 3, 4 y 8 del documento US-A-5,412,004 y de los ejemplos del documento US-A-5,811,487, especialmente el producto del ejemplo 3 (ejemplo de síntesis) de la patente US-A-5,412,004, y tal como aquel comercializado bajo la referencia KSG 21 por la compañía Shin Etsu.

Para las emulsiones H/E, se pueden citar por ejemplo como emulsionantes, los emulsionantes no iónicos tales como los ésteres de ácidos grasos y de glicol oxialquilenados (más particularmente polioxietilenados); los ésteres de ácidos grasos y de sorbitano oxialquilenados; los ésteres de ácidos grasos oxialquilenados (oxietilenados y/o oxipropilenados); los éteres de alcoholes grasos oxialquilenados (oxietilenados y/o oxipropilenados); los ésteres de azúcares como el estearato de sucrosa; y sus mezclas tales como la mezcla de glicerol y de estearato de PEG-40.

Estas composiciones pueden también ser unas emulsiones H/E estabilizadas por unas partículas como, por ejemplo, unas partículas poliméricas descritas en la patente FR2760641, unos polímeros anfífilos reticulados o no, tales como se describen en las solicitudes: FR2853543 y FR2819175.

De manera conocida, la composición cosmética puede contener también unos adyuvantes habituales en el campo cosmético, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los absorbantes de olores y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el campo cosmético, y por ejemplo varían de aproximadamente el 0,01% al 10% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden introducirse en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las esférulas lipídicas.

Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, especialmente el etanol, el isopropanol, el dipropilenglicol, el butilenglicol y el propilenglicol.

Como gelificantes hidrófilos utilizables en la invención, se puede citar a título de ejemplos no limitativos, los polímeros carboxiviníllicos (Carbomer®), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio, la sílice hidrófoba, la etilcelulosa y el polietileno.

Cuando la asociación se administra por vía oral, la composición que la contiene puede estar ventajosamente en forma de una cápsula, de un comprimido o de píldoras. Cuando el monosacárido se administra por inyección cutánea, la composición que lo contiene puede estar en particular en forma de una solución estéril.

Las composiciones de la invención pueden contener otros activos hidrófilos o lipófilos. Estos activos adicionales se seleccionan especialmente entre los agentes antioxidantes, los agentes dermorrelajantes o dermodescontractantes, unos agentes anti-edad, los agentes anti-glicación, los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación, los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos, los agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea, los inhibidores de NO-sintasa, los agentes que estimulan el metabolismo energético de las células y los agentes descamantes.

Agentes anti-edad:

Entre los activos conocidos para luchar contra los signos del envejecimiento, especialmente cutáneo, se pueden citar en particular:

la vitamina B3, la coenzima Q10 (o ubiquinona), la vitamina B9, la vitamina E, los derivados de la vitamina E, tales como el derivado fosfatado como, por ejemplo el TPNA® comercializado por la compañía Showa Denko, el resveratrol o sus derivados, como por ejemplo el resveratrate® comercializado por la compañía Estée Lauder, el retinol o sus derivados, y sus mezclas.

Agentes anti-glicación:

Por “agente anti-glicación” se entiende un compuesto que previene y/o disminuye la glicación de las proteínas de la piel, en particular de las proteínas de la dermis, tales como el colágeno.

Como agentes antiglicosilación, se pueden citar en particular los extractos vegetales de la familia de las *Ericaceae*, tales como un extracto de arándano (*Vaccinium angusfifollium*, *Vaccinium myrtillus*), por ejemplo el vendido bajo la denominación de "BLUEBERRY HERBASOL EXTRACT PG" por la compañía COSMETOCHEM, la ergotioneína y sus derivados, los hidroxiestilbenos y sus derivados, tales como el resveratrol y el 3,3',5,5'-tetrahidroxiestilbeno (estos agentes antiglicosilación son descritos en las solicitudes FR 2 802 425, FR 2 810 548, FR 2 796 278 y FR 2 802 420, respectivamente), los dihidroxiestilbenos y sus derivados, los polipéptidos de arginina y de lisina tales como el vendido bajo la denominación de "AMADORINE®" por la compañía SOLABIA, el corhidrato de carcinina (comercializado por Exsymol bajo la denominación de "ALISTIN®"), un extracto de *Hélianthus annuus* como el Antiglyskin® de SILAB, los extractos de vino tal como el extracto de vino blanco en polvo sobre un soporte de maltodextrina vendido bajo la denominación de "Vin blanc déshydraté 2F" por la compañía Givaudan, el ácido tióctico (o ácido alfa-lipoico), una mezcla de extracto de gayuba y de glicógeno marino como el Aglycal LS 8777® de Laboratoires Sériobiologiques, un extracto de té negro como el Kombuchka® de Sederma, y sus mezclas.

Como agentes antiglicosilación preferidos, se citarán los extractos de arándano (*Vaccinum myrtillus*) y el extracto de té negro.

Agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación:

Entre los agentes activos que estimulan las macromoléculas de la dermis o que impiden su degradación, se pueden citar los que actúan:

- o bien sobre la síntesis del colágeno, tales como los extractos de *Centella asiática*; los asiaticósidos y derivados; los péptidos de síntesis tales como la iamina, el biopéptido CL o el palmitoiloligopéptido comercializado por la compañía SEDERMA; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial de Phytokine®; los péptidos de arroz como el Nutripeptide® de SILAB, el manuronato de metilsilanol tal como el Algisium C® comercializado por Exsymol; las hormonas vegetales tales como las auxinas y los lignanos; el ácido fólico; y un extracto de Medicago sativa (alfalfa) tal como el comercializado por SILAB bajo la denominación de Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la compañía Solabia bajo la denominación de Nuteline C®; y la arginina.

- o bien sobre la inhibición de la degradación del colágeno, en particular unos agentes que actúan sobre la inhibición de las metaloproteinasas (MMP) tales como más particularmente las MMP 1, 2, 3, 9. Se pueden citar: los retinoides y derivados, los extractos de *Medicago sativa* tales como el Vitanol® de Silab, un extracto de *Aphanizomenon flos-aquae* (cianoficea) comercializada bajo la denominación de Lanablue® por Atrium Biotechnologies, los oligopéptidos y los lipopéptidos, los lipoaminoácidos, el extracto de malta comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial de Collalift®; los extractos de arándano o de romero; el licopeno; las isoflavonas, sus derivados o los extractos vegetales que los contienen, en particular los extractos de soja (comercializado por ejemplo por la compañía ICHIMARU PHARCOS bajo la denominación comercial de Flavostérone SB®), de trébol rojo, de lino, de kakkon; un extracto de litchi; la DIPALMITOYL HYDROXYPROLINE comercializada por Seppic con el nombre de SEPILIFT DPHP®: *Baccharis genistelloide* o *Baccharine* comercializada por SILAB, un extracto de moringa tal como Arganyl LS 9781® de Cognis; el extracto de salvia descrito en la solicitud FR-A-2812544 de la familia de las labiadas (*salvia officinalis* de la compañía Flacksmann), el extracto de rododendro, el extracto de arándano, un extracto de *vaccinium myrtillus* tal como los descritos en la solicitud FR-A-2814950.

- o bien sobre la síntesis de moléculas que pertenecen a la familia de las elastinas (elastina y fibrilina), tales como: el retinol y sus derivados, en particular el palmitato de retinol; el extracto de *Saccharomyces Cerivisiae* comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin®; y el extracto de alga *Macrocystis pyrifera* comercializado por la compañía SECMA bajo la denominación comercial de Kelpadelie®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la compañía Solabia bajo la denominación de Nuteline C®.

- o bien sobre la inhibición de la degradación de la elastina tales como el extracto peptídico de semillas de *Pisum sativum* comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial de Parelastyl®; los heparinoides; y los compuestos N-acilaminoamidas descritos en la solicitud WO 01/94381 tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético, también denominado N-[N-acetilo, N'-(3-trifluorometil)fenil]valil]glicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil-trifluorometil-fenil-valilglicina, o un éster de éste con un alcohol de C_1-C_6; un extracto de péptidos de arroz tal como la Colhibin® de Pentapharm, o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como Emblica® de Rona.

- o bien sobre la síntesis de los glicosaminoglicanos, tales como el producto de fermentación de la leche por *lactobacillus vulgaris*, comercializado por la compañía BROOKS bajo la denominación comercial de Biomin yogourth®; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la compañía ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial de HSP3®; el extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible en particular de la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Firmalift® o de la compañía LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como la Laminaïne® de Secma; la esencia de Mamaku de Lucas Meyer, un extracto de berro (Odraline® de Silab).

- o bien sobre la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton Salina comercializado por la compañía SEPORGA bajo la denominación comercial de GP4G®;

el extracto de levadura disponible en particular de la compañía ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial de Drieline®; y el palmitoil-pentapéptido comercializado por la compañía SEDERMA bajo la denominación comercial de Matrixil®.

Entre los agentes activos que estimulan las macromoléculas epidérmicas, tales como la filagrina y las queratinas, se pueden citar en particular el extracto de altramuz comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Structurine®; el extracto de yema de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la compañía GATTEFOSSE bajo la denominación comercial de Gatuline® RC; y el extracto de zooplancton Salina comercializado por la compañía SEPORGA bajo la denominación comercial de GP4G®; "Tripeptide de Cuivre" de PROCYTE; un

extracto peptídico de *Voandzeia substerranea* tal como el comercializado por la compañía Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de Filladyn LS 9397®.

Preferentemente, se utilizará un agente activo que estimula la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación seleccionado entre los agentes que estimulan la síntesis de los glicosaminoglicanos, los agentes que inhiben la degradación de la elastina, los agentes que estimulan la síntesis de la fibronectina, los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas epidérmicas, y sus mezclas.

Aún más preferiblemente, se utilizará un agente activo que estimula la síntesis de los glicosaminoglicanos seleccionados entre un extracto de alga marrón *Padina pavonica*, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae*, un extracto de *Laminaria ochroleuca*, la esencia de Mamaku, un extracto de berro, y sus mezclas.

Como agentes activos preferidos que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas y/o epidérmicas y/o que impiden su degradación, se pueden citar:

los péptidos de síntesis tales como la iamina, el biopéptido CL o el palmitoiloligopéptido comercializado por la compañía SEDERMA; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial de Phytokine®; los péptidos de arroz tales como el Nutripeptide® de SILAB, el manuronato de metilsilanol tal como el Algisium C® comercializado por Exsymol; el ácido fólico; un extracto de *Medicago sativa* (alfalfa) tal como el comercializado por SILAB bajo la denominación de Vitanol®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la compañía Solabia bajo la denominación de Nuteline C®; la arginina; un extracto de *aphanizomenon flos-aquae* (cianoficea) comercializado bajo la denominación de Lanablue® por Atrium Biotechnologies, el extracto de malta comercializado por la compañía COLETICA bajo la denominación comercial de Collalift®,el licopeno; un extracto de litchi; un extracto de moringa tal como el Arganyl LS 9781® de Cognis; un extracto de *vaccinium myrtillus* tales como los descritos en la solicitud FR-A-2814950; el retinol y derivados, en particular el palmitato de retinol; el extracto de *Saccharomyces Cerivisiae* comercializado por la compañía LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin®; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la compañía Solabia bajo la denominación de Nuteline C®; el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético, denominado también N-[N-acetilo, N'-(3-trifluorometil)fenilvalil]glicina o N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valil-glicina o acetil-trifluorometil-fenil-valilglicina, o un éster de este con un alcohol de C_1-C_6; un extracto de péptidos de arroz tal como la Colhibin® de Pentapharm, o un extracto de *Phyllanthus emblica* tal como el Emblica® de Rona; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por la compañía ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial de HSP3®; el extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible en particular de la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Firmalift® o de la compañía LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin®; un extracto de *Laminaria ochroleuca* tal como la Laminaïne® de Secma; la esencia de Mamaku de Lucas Meyer, el extracto de altramuz comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Structurine®; el extracto de yema de haya *Fagus sylvatica* comercializado por la compañía GATTEFOSSE bajo la denominación comercial de Gatuline® RC.

Agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos

Los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos utilizables en la composición según la invención se pueden seleccionar, por ejemplo, entre las proteínas o los polipéptidos vegetales, extraídos en particular de la soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la compañía LSN bajo la denominación de Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Raffermine®); un extracto de proteínas hidrolizadas de soja tal como el RIDULISSE® de SILAB; y las hormonas vegetales tales como las giberelinas y las citoquinas; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la compañía Solabia bajo la denominación de Nuteline C®.

Preferentemente, se utilizará un agente que favorece la proliferación y/o la diferenciación de los queratinocitos.

Los agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos utilizables en la composición según la invención comprenden en particular: el floroglucinol, el extracto de hoja de *hydrangea macrophylla* como el Amacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, un extracto de levadura tal como el Stimoderm® de CLR; el extracto de *Larrea divaricata* tal como el Capislow® de Sederma, las mezclas de extractos de papaya, de hojas de olivo y de limón tal como la Xyléine® de Vincience, el extracto de hoja de *hydrangea macrophylla* como el Amacha liquid E® de Ichimaru Pharcos, el retinol y sus ésteres entre ellos cuales el palmitato de retinilo, el floroglucinol, los extractos de tortas de nuez comercializadas por Gattefosse y los extractos de *solanum tuberosum* tal como el Dermolectine® comercializado por Sederma.

Entre los agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos están comprendidos por ejemplo los minerales tales como el calcio; un extracto peptídico de altramuz tal como el comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Structurine®; el beta-sitoesteril-sulfato de sodio tal como el comercializado por la compañía SEPORGA bajo la denominación comercial de Phytocohésine®; y un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la compañía SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl®; un extracto

peptídico de *Voandzeia substerranea* tal como el comercializado por la compañía Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de Filladyn LS 9397®; y los lignanos tales como el secoisolariciresinol, el retinol y sus ésteres, entre ellos el palmitato de retinilo.

Como principios activos que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos preferidos, se citarán unas proteínas o unos polipéptidos vegetales , extraídos en particular de la soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por la compañía LSN bajo la denominación de Eleseryl SH-VEG 8® o comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Raffermine®); un extracto de proteínas hidrolisadas de soja tal como el RIDULISSE® de SILAB; un extracto peptídico de avellana tal como el comercializado por la compañía Solabia bajo la denominación de Nuteline C®; el floroglucinol, un extracto de levadura tal como el Stimoderm® de CLR; un extracto peptídico de altramuz tal como el comercializado por la compañía SILAB bajo la denominación comercial de Structurine®; un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por la compañía SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl®; un extracto peptídico de *Voandzeia substerranea* tal como el comercializado por la compañía Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de Filladyn LS 9397®; o también el retinol y sus ésteres, entre ellos el palmitato de retinilo.

Agentes que favorecen la maduración de la envoltura córnea

Se podrán utilizar en las composiciones de la invención unos agentes que intervienen sobre la maduración de la envoltura córnea que se alteren con la edad e induzcan a una disminución de la actividad de las transglutaminasas. Se puede citar por ejemplo la urea y sus derivados y en particular el Hydrovance® de National Starch y los otros agentes activos mencionados en la solicitud de L'OREAL FR2877220.

Inhibidores de NO-sintasas

El agente que tiene una acción de inhibidor de NO-sintasa se puede seleccionar entre los OPC (oligómeros procianidólicos); los extractos de vegetal de la especie *Vitis vinifera* en particular comercializados por la compañía Euromed bajo la denominación de Leucocyanidines de raisins extra, o también por la compañía Indena bajo la denominación de Leucoselect®, o finalmente por la compañía Hansen bajo la denominación de Extrait de marc de raisin; los extractos de vegetal de la especie *Olea europaea* preferentemente obtenidos a partir de hojas de olivo y en particular comercializados por la compañía VINYALS en forma de extracto seco, o por la compañía Biologia & Technologia bajo la denominación comercial de Eurol® BT; los extractos de un vegetal de la especie *Gingko biloba*, preferentemente un extracto acuoso seco de este vegetal vendido por la compañía Beaufour con el nombre comercial de Ginkgo biloba extrait standard, y sus mezclas.

Agentes que estimulan el metabolismo energético de las células

El principio activo que estimula el metabolismo energético de las células se puede seleccionar, por ejemplo, entre la biotina, un extracto de *Saccharomyces cerevisiae* tal como el Phosphovital® de Sederma, la mezcla de sales de sodio, de manganeso, de zinc y de magnesio de ácido pirrolidona carboxílico, como el Physiogenyl® de Solabia, una mezcla de gluconato de zinc, de cobre y de magnesio tal como el Sepitonic M3® de Seppic y sus mezclas; un beta-glucano procedente de *Saccharomyces cerevisiae* tal como el comercializado por la compañía Mibelle AG Biochemistry;

Los activos adicionales podrán seleccionarse en particular entre los agentes descamantes y los agentes dermorelajantes.

De manera preferida, el agente descamante en la presente invención se selecciona entre el ácido salicílico, el ácido jasmónico, el ácido gentísico o uno de sus derivados, los alfa- o beta-hidroxiácidos, tales como en particular el ácido glicólico, el ácido láctico o sus sales. El compuesto de ácido salicílico se selecciona ventajosamente entre el ácido salicílico y el ácido n-octanoil-5-salicíclio. Se utilizará más particularmente el ácido n-octanoil-5-salicílico.

El agente dermorrelajante se seleccionará en particular entre la adenosina, sus derivados y análogos. Entre los análogos de adenosina utilizables según la invención, se citarán en particular los agonistas de los receptores de adenosina y los compuestos que aumentan los niveles intra o extracelulares de adenosina. Unos ejemplos de análogos de adenosina comprenden: la 2'-deoxiadenosina; la 2',3'-isopropilidenadenosina; la toyocamicina; la 1-metilladenosina; la N-6-metiladenosina; la adenosina N-óxido; el 6-metillmercaptopurina ribósido y el 6-4 cloropurina ribósido. Preferentemente, se utilizará la adenosina.

Los ejemplos siguientes se destinan a ilustrar la invención.

En estos ejemplos, se referirá a las figuras siguientes:

Figura 1: aumento del porcentaje de envolturas córneas maduras con respecto al control agua

Figura 2: dureza de los corneocitos maduros e inmaduros en función de la higrometría

parámetro de disipación mecánica tanδ de los corneocitos maduros e inmaduros en función de la higrometría.

EJEMPLO 1: EFECTO SINÉRGICO DE LA APLICACIÓN DEL C-GLICÓSIDO y DEL CARRAGENANO SOBRE LA MADURACIÓN DE LA ENVOLTURA CORNEOCITARIA

Las epidermis reconstruidas de Episkin se utilizaron para evaluar el impacto de moléculas sobre la maduración de la envoltura córnea.

Los Episkin D7 se cultivaron con el carragenano y las asociaciones carragenano **+ C-BETA-D-XILOPIRANOSIDO-2-HIDROXI-PROPANO (HIDROXIPROPiL TETRAHIDROPiRANTRIOL)** durante 7 días. Después del aislamiento del estrato, se extraen las envolturas córneas.

Se identifican tres tipos de envolturas córneas, maduras, intermedias e inmaduras y recontadas por un programa de análisis de imágenes desarrollado específicamente.

Materiales ensayados:

Tratamiento de cada pocillo por 30 µl de solución vehículo o activo en el vehículo
Vehículo: agua ultrapura Biochrom

- Activo 1: Carragenano lamba (*chondrus crispus* - Cargill)- Satiagum UTC 10

- Activo 2: C-glicósido: C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano (o 1,5-anhidro-6,8-dideoxi-l-gluco-octitol)

- Mezcla: mezcla de activos de la siguiente manera

Tabla de las concentraciones de los activos

Productos ensayados	**Nombre**	**CAS n°**	**Concentración (% p/v)**
Vehículo	Agua ultrapura Biochrom	-	-
Activo 1	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0.01%
Activo 1	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0.1%
Activo 2	C-glicósido	439685-79-7	2.5%
Asociación	C-glicósido	439685-79-7	2.5%
	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0.01%
Asociación	C-glicósido	439685-79-7	2.5%
	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0.1%

Tratamientos:

Se reciben los kits de Episkin® a 7 días (D7) de cultivo. La gelosa de transporte se cambia en beneficio del medio de diferenciación. Cada muestra se trata mediante 30 µl de disolvente o de activo en solución en el disolvente. Los kits así tratados se ponen en cultivo en estufa húmeda a 37°C bajo CO_2. Este procedimiento (cambio del medio de cultivo y tratamiento) se aplica a D7, D9, D10 y D13.

A D14, las muestras se puncionan (punción de diámetro de 4 mm). Las punciones se reservan para los cortes histológicos (coloración **He**matoxilina **E**osina **A**zafrán). La epidermis restante se recupera y el estrato córneo (sc) se aísla por digestión trípsica (puesta en contacto 1H a temperatura ambiente solución de tripsina bovina de páncreas al 10% en tampón Tris-HCl a pH8). Los SC se aclaran con 3 baños sucesivos de agua ultrapura. Después, se secan durante 24h en caja de desecación (en presencia de gel camaleón). Los SC se puncionan entonces (punción diámetro de 4 mm) para la preparación de las envolturas córneas (EC).

Se realiza un ensayo de viabilidad celular (MTT).

Extracción de las envolturas córneas:

Las punciones se colocan en microtubos de 2 ml y se sumergen en 1,5 ml de tampón de desnaturalización (Tris-HCl 100mM pH 8,5, Ditiotreitol 20mM, SLS 2%, EDTA 5mM). Las muestras se llevan a 100°C en un baño seco durante 10 minutos sin agitación. Se centrifugan (3000 rpm, 10 min, 20°C). Se recuperan los residuos. La fase de desnaturalización se aplica 3 veces. Los residuos finales se recogen en 0,5 ml de tampón PBS sin Ca^{2+} y Mg^{2+} y se someten a vórtice.

Las suspensiones celulares se depositan sobre láminas funcionalizadas (SuperFrost Gold Plus a razón de 100 µl en un pocillo de 15X16mm (GeneFrame), se secan a temperatura ambiente protegidos del polvo durante 24h. Las láminas se fijan con metanol a -20°C durante 10 min, se secan bajo campana.

Cuantificación de los diferentes tipos de envolturas córneas (maduras, intermedias e inmaduras): inmunomarcado involucrina y contra-coloración lipídica:

Protocolo:

Las láminas inmunomarcadas se visionan bajo microscopio (DM6000B Leica) según 2 modos de observación: contraste de fase y fluorescencia.

El contraste de fase proporciona una imagen en nivel de gris que permite visualizar el conjunto de las células presentes en el campo. El modo de fluorescencia (juego de *filtercube*) se utiliza para visualizar los fluorocromos fijados a la muestra:

• el Nile Red es una sonda fluorescente que permite localizar las zonas hidrófobas más particularmente los lípidos. Se pone en evidencia por el filtro N2.1.

• El Alexa Fluor 488 es un fluorócromo sin especificidad particular. Está acoplado a un anticuerpo secundario. Éste reconoce el anticuerpo primario específico de la involucrina. La visualización se realiza gracias al filtro L5.

Filtercube	Correlación fluorocromo//filtercube	Rango de excitación	Filtro de excitación	Espejo dicromático	Filtro de supresión
N2.1	Nile Red	Green	BP 515-560	580	LP 590
L5	Alexa Fluor 488	Blue	BP 480/40	505	BP 527/30

- hidratación de las láminas en DPBS 10 min a TA

- Saturación en DBPS / BSA a 5% 20 min a TA

- Saturación en DBPS / BSA a 0,2% 10 min a TA

- depósito de 100 µl AC1 ([Monoclonal anti-involucrina Clona SY5] el 1/100) 1h en la oscuridad en medio húmedo bajo agitación ligera

◦ Aclarados X3 en DPBS (3 veces 5 min) bajo agitación

- depósito de 100 µl AC2 ([Alexa Fluor® 488 goat anti-espuma IgG (H+L) 2 mg/ml - A11001 Invitrogen] al 1/100) 1h en la oscuridad en medio húmedo bajo agitación ligera

◦ Aclarados X3 en DPBS (3 veces 5 min) bajo agitación

- Coloración con Nile Red en una solución acuosa al 75% de glicerol durante 10 min a TA

◦ Aclarados X3 con DPBS (3 veces 5 min) bajo agitación

◦ Aclarado rápido con acetona

- Montaje con citifluor AF1

Los diferentes tipos de envolturas córneas se recuentan con la ayuda de un programa de análisis (Image J) utilizando un macro de recuento. Se determina el porcentaje de aumento de las envolturas córneas maduras con respecto al control agua, los resultados se presentan en las figuras 1 en anexo y en la tabla siguiente.

Resultados sobre la asociación C-glicósido + Carragenano:

	Media	ec
C-glicósido al 2,5%	22	36
Carragenano al 0,01%	15	45
C-glicósido al 2,5% + carragenano al 0,01%	185	30

Aparece una sinergia de la asociación C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano al 2,5% + carragenano al 0,01% sobre el aumento del porcentaje de envolturas córneas maduras.

El aumento del porcentaje de envolturas córneas maduras con respecto al placebo (vehículo) es de:

- un 185% para la asociación C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano al 2,5% + carragenano al 0,01%:

- un 22% para el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano al 2,5%

- un 15% para el carragenano al 0,01%

- **185% > 22% + 15%**

Este aumento muy significativo de la maduración de la envoltura córnea tendrá un impacto favorable sobre la función barrera del estrato córneo, su hibridación y su resistencia frente a la desecación y a las variaciones de higrometría exterior.

En el caso de una utilización de carragenano para una concentración superior (0,1%), esta sinergia no aparece.

EJEMPLO 2: Impacto de la maduración sobre la rugosidad de los corneocitos y el módulo elástico de los corneocitos = impacto sobre las propiedades ópticas de la piel y el tacto de la piel

Unos corneocitos con una envoltura rígida y frágil se caracterizaron por microscopia atómica de fuerza (AFM). Los corneocitos se depositan sobre unas superficies de vidrio. Un escáner piezoeléctrico permite un movimiento preciso de la célula lateralmente. Aplicando una fuerza baja, la punta de SiN3 sigue la topografía del corneocito. El desplazamiento vertical del corneocito está seguido por la posición del haz láser en el dorso de la punta. El análisis topográfico se realiza por el programa SPIP.

La técnica de AFM se basa en la detección de las fuerzas de interacción de corto alcance. El aparato se coloca en un recinto a higrometría y temperatura controladas.

Condiciones experimentales de tratamiento de imágenes:

- punta ML06E de rigidez 0,10 N/m

- imágenes de resolución 512 * 512 píxeles

- tamaño de los escaneados de 45 a 70 µm según el tamaño de los corneocitos estudiados

- frecuencia de 0,5 Hz

- set point (o fuerza de apoyo) de 3 nN

- temperatura ambiente de 25°C

- higrometría variable, según el estudio

Se estudian los parámetros siguientes

* Sq: Root Mean Square rugosidad

* Smean: altura media

* superficie proyectada

* volumen

$$Sq = \sqrt{\frac{1}{MN}\sum_{k=0}^{M-1}\sum_{l=0}^{N-1}[z(x_k, y_l)]^2}$$

Las imágenes morfológicas se obtienen con unas informaciones laterales y verticales.

Resultados:

Corneocito maduro:

Rugosidad: Sq=42nm,

Grosor (Smean)=81nm

Corneocito inmaduro:

Rugosidad: Sq=72nm,

Grosor: (Smean) =159nm

El grosor de los corneocitos maduros es significativamente más bajo que el de los corneocitos inmaduros. El parámetro que caracteriza la rugosidad es significativamente más débil para los corneocitos maduros.

EJEMPLO 3: Impacto de la maduración sobre el módulo elástico de los corneocitos en función de la higrometría = impacto sobre el tacto de la piel e impacto sobre la remanencia de las propiedades físicas incluso en condiciones extremas (atmósfera muy seca)

Unos corneocitos con una envoltura rígida y frágil se caracterizaron también mediante una técnica de nanoindentación a un porcentaje del 70%, utilizando MTS Nanoindentor XP para verificar las propiedades viscoelásticas de los corneocitos:

Por aplicación de una fuerza normal, con la ayuda de un sistema bobina / imán y por la medición del desplazamiento de un punzón indeformable de diamante con la ayuda de sensor capacitivo, la técnica de nanodureza instrumentada permite determinar los tamaños mecánicos como la dureza y el módulo de elasticidad del material a una profundidad dada. El aparato comercial se ha adaptado específicamente a nuestras necesidades (control de la temperatura y del porcentaje de humedad relativa).

Los ensayos de nano-indentación se realizaron a un porcentaje de deformación impuesto ($P'/P=3.10^{-2}\ s^{-1}$) y a una carga máxima de 1 mN. La amplitud del componente sinusodial de la señal es de 7nm y la frecuencia de trabajo de 32Hz. Una indentación se realiza sobre cada corneocito.

El análisis de los resultados se basa en los valores cuantitativos de los tamaños mecánicos de dureza, de módulo elástico y de disipación viscosa, entre 10 nm y la introducción máxima, es decir entre 50 nm y 100 nm.

Así, se puede destacar la evolución del módulo de Young, la dureza y el tanδ en función de la introducción del plástico en el material y podrán darse los valores de estas cantidades mecánicos.

Observación: después de la indentación, no se observa huella visible del indentador en la superficie del estrato: no hay deformación plástica del material. El tamaño “dureza” descrita es por lo tanto una presión de contacto y no la presión de flujo plástico del material.

Los resultados son representados en la figura 2

Aparece:

* dureza

A 75% de higrometría, los corneocitos maduros tienen una dureza superior a la de los corneocitos inmaduros. el parámetro de disipación de los corneocitos maduros es también inferior al de los corneocitos inmaduros.

Esta diferencia de propiedad mecánica podría provenir de la matriz intercelular (organización de los filamentos de queratina o diferencia de composición química de la matriz, papel de los NMFs) o de la envoltura. La resistencia mecánica de la envoltura (en particular la parte proteica) contribuiría por lo tanto a la resistencia mecánica global del corneocito.

Esta propiedad tendrá un impacto sobre el tacto de la piel (cuando más elevadas sean la elasticidad mecánica y la dureza del soporte, más baja es la disipación y más suave y resbaladizo es el tacto).

* permeabilidad, sensibilidad en agua

Las propiedades mecánicas de los corneocitos maduros evolucionan poco en función de la higrometría, mientras que son significativamente modificadas para los corneocitos inmaduros (disminución del módulo, de la dureza y aumento de la disipación molecular).

Esta modificación de las propiedades mecánicas podría relacionarse con una sensibilidad más alta al agua de los corneocitos inmaduros. La hipótesis siguiente podría avanzarse: la envoltura lipídica unida hidrófoba y fuertemente organizada tendría un papel osmo-protector, que permitiría al corneocito resistir a las variaciones de higrometría.

EJEMPLO 4: Impacto de las asociaciones triple carragenano + C-glicósido + ramnosa sobre el grosor de la epidermis

Las epidermis reconstruidas de Episkin se utilizaron para evaluar el impacto de las moléculas sobre el grosor de la epidermis viva. Los Episkin D7 se cultivaron con el carragenano y las asociaciones del carragenano con el C-glicósido (C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano) y la ramnosa durante 7 días.

Materiales ensayados:

- Tratamiento de cada pocillo mediante 30 µl de solución vehículo o activo en el vehículo

◦ Vehículo: Agua ultrapura Biochrom

◦ Activo 1: Carragenano lamba (*chondrus crispus* - Cargill)- Satiagum UTC 10

◦ Activo 2: 1,5-anhidro-6,8-dideoxi-l-gluco-octitol - Mexoryl SBB

◦ Mezcla: mezcla de activos de la siguiente manera

Tabla de las concentraciones de los activos

Productos ensayados	**Nombre**	**CAS n°**	**Concentración (% p/v)**
Vehículo	Agua ultrapura Biochrom	-	-
Activo 1	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0,1%
Activo 2	C-glicósido	439685-79-7	2,5%
Activo 3	Ramnosa	3615-41-6	1%
Asociación	C-glicósido	439685-79-7	2,5%
	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0,1%
Asociación	C-glicósido	439685-79-7	2,5%
	Ramnosa	3615-41-6	1%
Asociación	Ramnosa	3615-41-6	
	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0,1%
Asociación triple	C-glicósido	439685-79-7	2,5%
	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0,1%
	Ramnosa	3615-41-6	1%
Asociación triple	C-glicósido	439685-79-7	2,5%
	Satiagum UTC 10	9000-07-01	0,01%
	Ramnosa	3615-41-6	1%

TRATAMIENTOS:

Los kits de Episkin® se reciben a 7 días (D7) de cultivo. La gelosa de transporte se cambia en beneficio del medio de diferenciación. Cada muestra se trata mediante 30 µl de disolvente o de activo en solución en el disolvente. Los kits así tratados se cultivan en estufa húmeda a 37°C bajo CO_2. Este procedimiento (cambio del medio de cultivo y tratamiento) se aplica a D7, D9, D10 y D13.

A D14, las muestras se puncionan mediante una punción (punción de 4 mm de diámetro). Las punciones se reservan a los cortes histológicos (coloración **He**matoxilina **E**osina **A**zafrán).

Se realiza un ensayo de viabilidad celular (MTT).

Efecto de la asociación triple sobre el grosor de la epidermis viva:

Los cortes histológicos se colorean según el método HES (Hematoxilina/Eosina/Azafrán).

Los cortes, en número de 3 por muestra, se visualizan bajo microscopio (DM600 LEICA) en luz blanca, objetivo X10. Se realiza una fotografía en el centro de cada corte. Las mediciones del grosor de la epidermis viva se efectúan con la ayuda del programa ImageJ previamente calibrado con la ayuda de la fotografía de un micrómetro (correspondencia píxel / µm). Se efectúa una serie de 10 mediciones por fotografía.

El grosor de la epidermis viva se mide de la capa basal a la capa granulosa.

No aparece aumento significativo de grosor de la epidermis con las asociaciones ramnosa al 1% + carragenano al 0,1% o C-glicósido al 2,5% + ramnosa al 1%.

Aparece un aumento significativo del grosor de la epidermis (> 10%) para las asociaciones C-glicósido + carragenano + ramnosa (aumento del 10 y el 13%).

Por lo tanto, es necesario asociar los 3 activos C-glicósido, carragenano y ramnosa para obtener un aumento del grosor significativo de la epidermis viva. Este aumento es medible para los 2 porcentajes de carragenano, al 0,01% y al 0,1%.

Efecto de la asociación triple sobre el aumento del porcentaje de envolturas córneas maduras:

El protocolo se ha descrito en el ejemplo 1. Los resultados se indican a continuación.

	Media	ec
C-glicósido 2,5% + carragenano 0,01% + ramnosa 1%	88	45
C-glicósido 2,5% + carragenano 0,1% + ramnosa 1%	111	42

En el caso de la asociación triple “carragenano + C-glicósido + ramnosa”, la medición del porcentaje de envolturas córneas maduras vivas indica un aumento significativo de este porcentaje con respecto al control “agua”.

La asociación triple “carragenano + C-glicósido + ramnosa” permite por lo tanto, al mismo tiempo, obtener

- un efecto de la superficie sobre la calidad del estrato córneo, efecto sobre la maduración y la diferenciación de este estrato, la mejora remanente de la función barrera, de la rugosidad, de la textura y del brillo de la piel;

- un efecto anti-envejecimiento sobre el aumento del grosor de la epidermis viva, lo que tendrá como impacto una reducción de las pequeñas arrugas y de las arrugas.

Ejemplo 5: composiciones para aplicación tópica

Composiciones para el cuidado facial en forma de gel acuoso:

	Fórmula 1 (%)
Satiagum UTC10 (CARRAGEENAN)	0,001
HIDROXIPROPYL TETRAHIDROPYRANTRIOL a 30% de materia activa en una mezcla agua / propilenglicol 60/40%	10
RAMNOSA	5
HIDRÓXIDO SÓDICO	0,12
ADENOSINA	0,1
CARBOMERO	0,4
POLIACRILDIMETILTAURAMIDO DE AMONIO	0,15
SISTEMA CONSERVANTE	0,9
Siliconas	5
ALCOHOL DESNATURALIZADO	5
BUTILENGLICOL	7
GLICERINA	4
PERFUME	0,04
AGUA	csp 100

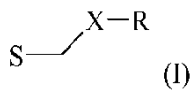
Composiciones para el cuidado facial en forma de crema:

	Fórmula 2 (%)
Satiagum UTC10 (CARRAGEENAN)	0,01
HIDROXIPROPYL TETRAHIDROPYRANTRIOL al 30% de materia activa en una mezcla agua / propilenglicol AL 60/40%	2,5
RAMNOSA	1
EDTA DISÓDICO	0,2
ÁCIDO CAPRILOILSALICÍLICO	0,3
TRIETANOLAMINA	1
ISONONANOATO DE ISONONILO	7
DIISOPROPILSEBACATO	3
GOMA XANTANA	0,2
HIALURONATO SÓDICO	0,1
CARBOMERO	1

POLIACRILDIMETILTAURAMIDA DE AMONIO	0,5
DIMETICONA	5,5
DIMETICONA (y) DIMETICONOL	2
PEG-12 DIMETICONA	0,5
ALCOHOL DESNATURALIZADO	3
AGUA	CSP 100
GLICERINA	7
SISTEMA CONSERVANTE	0,4
SALICILATO DE ETILHEXILO	3,5
OCTOCRILONA	4,9
METOXIDIBENZOILMETANO DE BUTILO	2,1
SISTEMA EMULSINOANTE	3,75
PERFUME	0,4
SISTEMA CONSERVANTE	1,1
carga	3,25

REIVINDICACIONES

1. Composición caracterizada por que contiene, en un medio fisiológicamente aceptable, la asociación de al menos un carragenano en forma lambda y de al menos un C-glicósido de fórmula general (I) siguiente



(I)

en la que:

- R representa un radical alquilo lineal no sustituido de C_1 a C_4,

- S representa un monosacárido seleccionado entre la D-glucosa, la D-Xilosa, la N-acetil-D-glucosamina o la L-fucosa, y

- X representa un radical seleccionado entre los grupos -CO-, -CH(OH)-, -$CH(NH_2)$-,

- el enlace S-CH_2-X representa un enlace de naturaleza C-anomérica, que puede ser α o β,

así como sus sales cosméticamente aceptables, sus solvatos tales como los hidratos y sus isómeros ópticos y geométricos, con la concentración de carragenanos que es inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición.

2. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que al menos un carragenano se extrae de un alga roja seleccionada entre *Chondrus Crispus* o *Kappaphycus alvarezii*.

3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el C-glicósido es el C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano.

4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la relación de las concentraciones en peso C-glicósido/ carragenano es superior a 25.

5. Asociación sinérgica de al menos un carragenano de forma lambda tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 y de al menos un C-glicósido tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, caracterizada por que la asociación estimula de manera sinérgica la maduración de la envoltura córnea de los corneocitos, con la concentración de carragenanos inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición.

6. Procedimiento de tratamiento cosmético para mejorar la función barrera de la piel, o para aumentar la elasticidad y/o la suavidad de la piel, o para mejorar la transparencia y/o el brillo de la tez, caracterizado por que se aplica sobre la piel de un sujeto al menos une composición según una de las reivindicaciones 1 a 4 o una asociación según la reivindicación 5.

7. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por que se destina a luchar contra la deshidratación cutánea.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizado por que se aplica sobre la piel además al menos un activo adicional que favorece la proliferación de los queratinocitos y/o de los fibroblastos.

9. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por que al menos un activo adicional es un monosacárido seleccionado entre la manosa, la ramnosa y sus mezclas.

10. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado por que se aplica al menos una asociación de C-β-D-xilopiranosido-2-hidroxi-propano, de carragenano y de ramnosa, o una composición que la contiene.

11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, caracterizada por que la relación de las concentraciones monosacárido/ carragenano es superior a 1.

12. Utilización de al menos une asociación sinérgica de carragenano de forma lambda y de al menos un C-glicósido de fórmula I tal como se ha definido en la reivindicación 5, con la concentración de carragenanos inferior o igual al 0,1% con respecto al peso total de la composición, para mejorar de manera remanente el estado de la superficie de la piel disminuyendo su rugosidad y/o aumentando la transparencia o el brillo de la tez, y para aumentar de manera remanente su elasticidad.

Figura 1

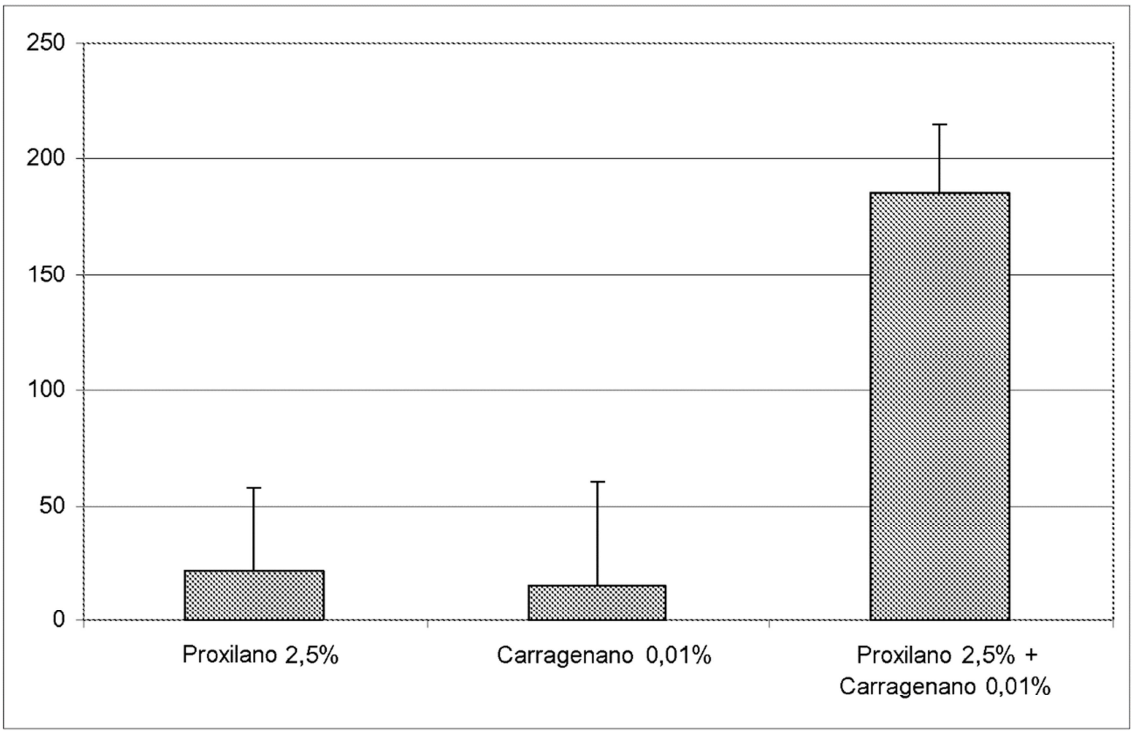
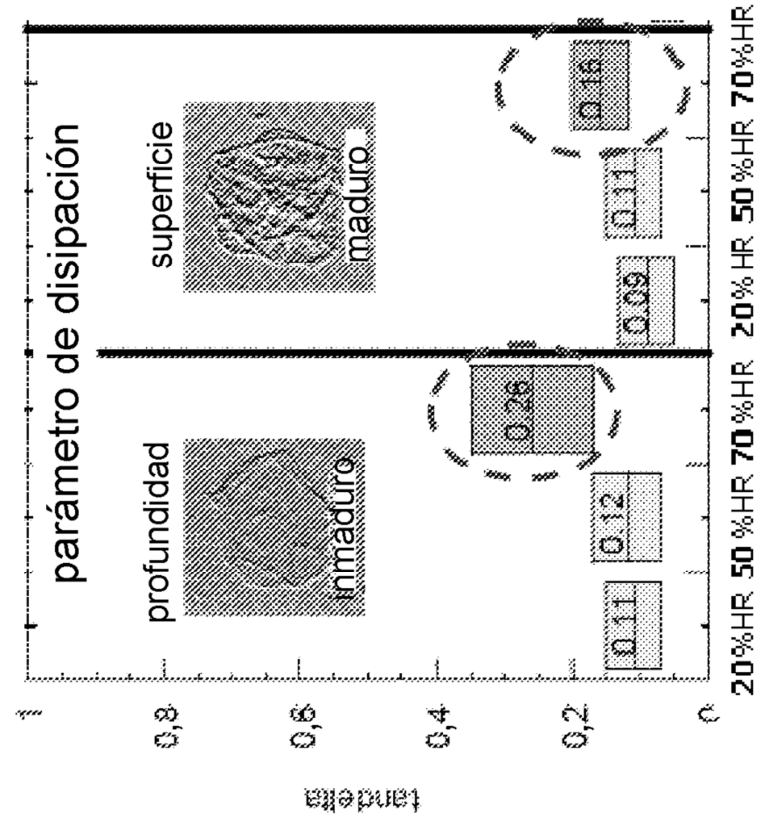
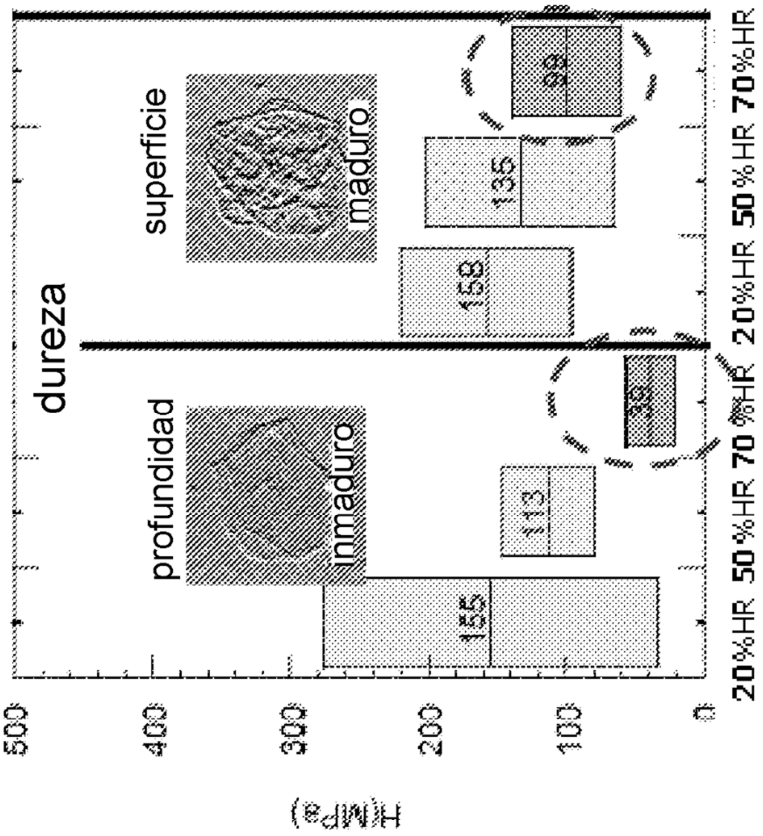

250
200
150
100
50
0
Proxilano 2,5%
Carragenano 0,01%
Proxilano 2,5% +
Carragenano 0,01%

Figura 2


parámetro de disipación
profundidad
inmaduro
superficie
maduro
tandelta
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0.11
0.12
0.26
0.09
0.11
0.16
20%HR 50%HR 70%HR 20%HR 50%HR 70%HR


dureza
profundidad
inmaduro
superficie
maduro
H(MPa)
500
400
300
200
100
0
155
113
39
159
135
99
20%HR 50%HR 70%HR 20%HR 50%HR 70%HR