(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 748 580**

(51) Int. Cl.:

A61K 8/97	(2007.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 36/77	(2006.01)
A61K 38/43	(2006.01)
A61K 8/66	(2006.01)
A61K 36/21	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)
A61Q 19/02	(2006.01)
A61Q 17/04	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2012** **PCT/US2012/027702**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012** **WO12122091**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2012** **E 12754205 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019** **EP 2683357**

(54) Título: **Procedimiento para el tratamiento cosmético de la deficiencia de caspasa-14**

(30) Prioridad:

08.03.2011 US 201113042915

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2020

(73) Titular/es:

ELC MANAGEMENT LLC (100.0%)
767 Fifth Avenue
New York, NY 10153, US

(72) Inventor/es:

CORSTJENS, HUGO A.;
DECLERCQ, LIEVE;
EYCKMANS, GERRY y
VAN OVERLOOP, LUC F.J.

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 748 580 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para el tratamiento cosmético de la deficiencia de caspasa-14

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a formulaciones y procedimientos para mejorar las características de hidratación de la piel. En particular, las formulaciones y procedimientos de esta invención se refieren a la activación de la expresión de caspasa-14 en la piel humana.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La piel está sujeta al deterioro a través del paso del tiempo (envejecimiento cronológico, trastornos dermatológicos, cambios hormonales, abuso ambiental (viento, climatización, calor, contaminación, etc.), todos los cuales pueden acelerarse mediante la exposición de la piel a la radiación solar (fotoenvejecimiento). Cada vez más, los consumidores buscan productos cosméticos "anti envejecimiento" que traten, o retrasen, las marcas visibles del envejecimiento cronológico y el fotoenvejecimiento de la piel, tales como arrugas, líneas, hundimientos, hiperpigmentación y manchas de la edad. La celulitis también se manifiesta a sí misma como un resultado del aumento de la adipogenicidad y una reducción de la matriz del tejido conectivo.

La caspasa-14 es una proteasa única que controla la maduración de la epidermis. Los productos de la acción de caspasa-14 sobre la filagrina evitan el daño causado por la luz de los rayos UVB. Si bien muchas composiciones cosméticas actualmente comercializadas han sido diseñadas para tratar las marcas del envejecimiento, ninguno de los productos o procedimientos de tratamiento apunta a mejorar la expresión de caspasa-14.

En consecuencia, existe una necesidad actual de una composición cosmética para una aplicación tópica en la piel para tratar la deficiencia y degradación de la expresión de caspasa-14 en la piel humana para evitar las marcas visibles del envejecimiento, como las arrugas, líneas, hundimientos, hiperpigmentación y manchas de la edad.

La técnica relacionada incluye el documento de los EE.UU. 2009/123572A1 que describe un procedimiento y una composición farmacéutica para tratar la psoriasis, el carcinoma de células escamosas y/o la paraqueratosis por medio de la inhibición de la expresión del antígeno relacionado con el carcinoma de células escamosas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición para su utilización en un procedimiento para el tratamiento del eccema en un sujeto que presenta una deficiencia de caspasa-14, como se indica en la reivindicación 1.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la piel xerótica en un sujeto que presenta una deficiencia de caspasa-14, como se indica en la reivindicación 2.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos ilustran realizaciones de la invención, junto con una descripción general de la invención proporcionada anteriormente y la descripción detallada antes proporcionada, sirven para explicar la invención.

La Figura 1 es una ilustración gráfica de la relación directa entre el nivel de aminoácidos libres en las tiras cutáneas D-squame y el nivel de actividad enzimática de caspasa-14 en el estrato córneo.
La Figura 2 es una ilustración gráfica de la relación inversa entre el nivel de proteínas (~ sequedad de la piel) en las tiras cutáneas D-squame y la actividad enzimática de caspasa-14 en el estrato córneo.
La Figura 3 es una ilustración gráfica de la relación directa entre la fuerza de la barrera cutánea y la actividad enzimática de caspasa-14 en el estrato córneo.
La Figura 4 es una ilustración gráfica que compara la actividad enzimática de caspasa-14 en el estrato córneo, en el caso de léntigos solares de piel caucásica y piel caucásica sin lesiones.
La Figura 5 es una ilustración gráfica de la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) en léntigos solares de piel caucásica, en comparación con piel caucásica sin lesiones.
La Figura 6 es una ilustración gráfica que compara la actividad enzimática de caspasa-14 en el estrato córneo de piel japonesa con piel caucásica.
La Figura 7 es una ilustración gráfica que compara el nivel de aminoácidos libres en las tiras cutáneas D-squame de piel japonesa y piel caucásica.
La Figura 8 es una ilustración gráfica de la actividad de caspasa-14 en modelos de piel epidérmica en 3D después del tratamiento con un extracto de lichi.
La Figura 9 es una ilustración gráfica de la toxicidad inducida por rayos UV en modelos de piel epidérmica en 3D, medida en términos de la actividad de la deshidrogenasa láctica, en piel sin tratar y piel tratada con el extracto de

lichi.
La Figura 10 es una ilustración gráfica de la actividad de caspasa-14 en modelos de piel epidérmica en 3D después del tratamiento con un extracto
de Salicornia herbácea (salicornia).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Si bien la especificación concluye con reivindicaciones que apuntan particularmente y reivindican la invención de manera clara, se cree que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción.

Todos los porcentajes, partes y relaciones se basan en el peso total de las composiciones de la presente invención, a menos que se especifique lo contrario. Todos dichos pesos, dado que pertenecen a los ingredientes enumerados, se basan en el nivel activo, no incluyen solventes o productos derivados y pueden estar incluidos en materiales comercialmente disponibles, a menos que se especifique lo contrario. El término "porcentaje de peso" pueden denotarse como "% de peso" en esta invención.

Como se los utiliza en esta invención, todos los pesos moleculares son pesos moleculares promedio expresados en gramos/moles, a menos que se especifique lo contrario.

En esta invención, "comprende" significa que es posible agregar otras etapas y otros ingredientes que no afectan el resultado final. Este término abarca los términos "consiste en" y "consiste esencialmente en'. Las composiciones y procedimientos/ procesos de la presente invención pueden comprender, consistir y consistir esencialmente en los elementos y limitaciones esenciales de la invención descrita en esta solicitud, así como también cualquier otro ingrediente, componente, etapa o limitación adicional u opcional descrita en esta invención.

El término "densidad de carga", como se utiliza en esta invención, se refiere a la proporción del número de cargas positivas en una unidad monomérica de la que está compuesto un polímero para el peso molecular de dicha unidad monomérica. La densidad de carga multiplicada por el peso molecular del polímero determina el número de sitios cargados positivamente en una cadena de polímeros determinada.

El término "modelo de piel epidérmica" o "modelo de piel epidérmica en 3D" significa un EST1000 (examen de piel epidérmica) que se encuentra comercialmente disponible de manos de CellSystems®. Se trata de un modelo epidérmico humano reconstruido y tridimensional. El mismo consiste en queratinocitos epidérmicos humanos primarios normales. La estructura celular del EST1000 se asemeja a aquella de la epidermis natural totalmente diferenciada, siendo que muestra una membrana de base, queratinocitos proliferantes y un estrato córneo con una función de barrera intacta.

El término "composición de cuidado personal", como se utiliza en esta invención, a menos que se especifique lo contrario, hace referencia a las composiciones de la presente invención, en la que las composiciones pretenden incluir solo aquellas composiciones para la aplicación tópica sobre el cabello o la piel, y excluir, específicamente, aquellas composiciones que apuntan principalmente a otras aplicaciones, tales como la limpieza de superficies duras, tela o lavado de ropa y otras aplicaciones similares que no apuntan principalmente a la aplicación tópica sobre el cabello o la piel.

El término "polímero", como se utiliza en esta invención, debe incluir materiales que estén elaborados ya sea por medio de la polimerización de un tipo de monómero o que hayan sido elaborado por medio de dos (es decir, copolímeros) o más tipos de monómeros.

El término "partícula sólida", como se utiliza en esta invención, significa una partícula que no es un líquido o un gas.

El término "soluble en agua", como se utiliza en esta invención, significa que el polímero es soluble en agua en la presente composición. En general, el polímero debería ser soluble a 25°C en una concentración de al menos el 0,1% por peso del solvente de agua, preferiblemente al menos el 1%, más preferiblemente al menos el 5% y aún más preferiblemente al menos el 15%

El término "no soluble en agua", como se utiliza en esta invención, significa que un compuesto no es soluble en agua en la presente composición. Por consiguiente, el compuesto no es miscible en agua.

Caspasa-14

Las caspasas pertenecen a una familia de cisteína proteasas autocatalíticas que regulan muchos procesos celulares. En la epidermis humana normal, se expresan nueve procaspasas, pero solo la caspasa-14 se procesa totalmente en su forma activa. A diferencia de muchas otras caspasas, la caspasa-14 no exhibe ninguna actividad apoptótica, sino que se involucra en la descomposición de la filagrina en aminoácidos libres. La caspasa-14 ha demostrado que tiene un rol importante en la diferenciación, la hidratación de la piel y la función fotoprotectora del estrato córneo. Los antecedentes adicionales sobre la caspasa-14 son bien conocidos en la técnica. Véase Presland, Richard B.: Function

of Filaggrin and Caspase-14 in Formation and Maintenance of the Epithelial Barrier. Dermatol Sinica: marzo de 2009.

Con la utilización de ingredientes cosméticos específicos para activar o proteger la expresión de caspasa-14 en la piel humana y, en particular, tratar la piel humana que presenta deficiencias de caspasa-14, se ha descubierto que es posible otorgar beneficios, incluyendo la mejoría de las características de hidratación de la piel, el control del proceso de diferenciación terminal y la formación del estrato córneo, el fortalecimiento de la barrera cutánea y la protección contra el estrés (externo), como la irradiación UV.

Se ha descubierto que la utilización de extractos de plantas particulares en una composición cosmética mejora la expresión de caspasa-14 en la piel humana. Los extractos particulares incluyen, por ejemplo, uno o más extractos seleccionados de entre el grupo que consiste en lichi, salicornias, durazno, semillas de soja, albahaca, pepino, hongos de chanterelle, puerro, fruta de kiwi, ruibarbo, pomelo, trigo, frambuesa, ciruela y sus mezclas. El extracto puede estar presente en la composición en cantidades que van desde alrededor del 0,0001 al 75%, preferiblemente desde alrededor del 0,0005 al 50%, y más preferiblemente desde alrededor del 0,001 al 10%) por peso de la composición.

El lichi (Litchi Chinensis) es el único miembro del género Lichi en la familia de Sapindaceae. Además del Litchi chinensis subesp. Chinensis, existen otras dos subespecies que podrían tomarse en cuenta para la extracción: Litchi chinensis subesp. philippinensis (Radlk.) Leenh y Litchi chinensis subesp. javensis. Otras variedades, formas y cultivares en este género son: L. chinensis (cerezo chino), L. chinensis 'Brewster' (Lichi), L. chinensis 'Emperor' (Lichi), L. chinensis 'Hak Ip' (Lichi), L. chinensis javensis (Lichi), L. chinensis 'Kwai Mai Pink' (Lichi), L. chinensis 'Mauritius' (Lichi), L. chinensis philippinensis, L. chinensis 'Sweet Cliff (Lichi), L. chinensis var. euspontanea, L. litchi, L. philippinensis y L. sinensis.

Otras especies en el género Salicornia (salicornia) que podría considerarse para la extracción son: Salicornia europaea, (salicornia común), S. bigelovii (salicornia enana), S. virginica (salicornia leñosa, americana o de Virginia), S. maritima (salicronia delgada), S. ramosissima (salicornia púrpura), Arthrocnemum subterminale (salicornia del distrito), Eriogonum salicornioides (trigo sarraceno salicornia), Tecticornia arbuscula (salicornia arbustiva) T. flabelliformis (salicornia perla), T. pergranulata (salicornia de semilla negra), Salsola kali (salicornia espinosa), Sarcocornia blackiana (salicornia de cabeza gruesa), S. pacifica (salicornia pacífica), S. perennis (salicornia perenne), and S. quinqueflora (salicornia moldeada).

La presente invención se refiere a composiciones cosméticas que comprenden extractos naturales que son efectivos para mejorar la expresión de caspasa-14 en la piel humana. Este tratamiento está especialmente recomendado para la piel que presenta una baja actividad de caspasa-14, como la piel japonesa y, por extensión, la piel asiática.

En Referencia a la Figura 1, se muestra que la actividad de caspasa-14 se asocia directamente con la presencia de aminoácidos libres en la piel. La medición de la actividad enzimática de caspasa-14 en tiras cutáneas D-squame se basó en el clivaje enzimático del sustrato de caspasa-14 acteill- L-triptofil- L-glutamil- L-histidil- L-ácido aspártico α- (4-metil- cumaril- 7-amida) con la liberación de la 7-amino-4-metilcumarina fluorogénica (λ_{Ex} : 354 nm y λ_{Em} : 442 nm). Después de la extracción de las tiras cutáneas D-squame con un tampón de borato de 0,5 M a un pH de 9,5, se cuantificaron los aminoácidos libres. La concentración de estos últimos se determinó mediante una HPLC con un detector fluorescente después de la derivatización precolumna automatizada con ortoftaldialdehído/ 3-ácido mercaptopropiónico.

La Figura 2 muestra la relación inversa entre la actividad de caspasa-14 y la concentración de proteína en la piel. El nivel de proteína total en las tiras cutáneas D-squame se midió después de completar la hidrolización para los aminoácidos a 120°C durante 20 horas con un exceso de HCl 6N. Los aminoácidos se cuantificaron como sus derivados de isoindole, los cuales se formaron mediante la reacción con el ortoftalaldehído (OPA) en un medio alcalino, en la presencia de N-acetil-cisteína (NAC). Estos derivados se detectaron mediante UV (335 nm) o fluorescencia (λ_{ex}= 340 nm, λ_{em}= 445 nm). El aumento de los niveles de proteína es un indicador de sequedad en la piel. Según una realización de la presente invención, la deficiencia de caspasa-14 puede identificarse al observar sequedad en la piel y/o eccema, o al observar bajos niveles de aminoácidos libres. Además, dicha deficiencia puede estar localizada en una o más zonas de la piel. El término "zona de la piel", como se utiliza en esta invención, significa cualquier área de la piel sobre la que puede aplicarse de manera tópica la composición de esta invención. La zona de la piel puede ser grande (es decir, todo el rostro) o estar localizada en un área específica de la piel (es decir, el codo, la mejilla, los párpados, etc.).

En referencia a la Figura 3, un beneficio que resulta del aumento de la expresión de caspasa-14 es una mejora en la fuerza de la barrera de la piel. La fuerza de la barrera se evaluó desafiando a la piel del antebrazo ventral de cada panelista con una tira cutánea y midiendo la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) con un instrumento como el Tewameter® TM 300 (Courage- Khazaka) o el Aquaflux AF200 (BIOX). Para cada panelista, se estimó el número de tiras cutáneas requeridas para alcanzar un TEWL of 36 $g/m^2/h$. El número de tiras cutáneas requeridas para alterar la barrera constituye una medida de su fuerza.

En referencia a las Figuras 4 y 5, se ha observado que la actividad de caspasa-14 disminuye ante la presencia de manchas de la edad (también llamadas a menudo manchas del hígado, léntigos solares o lesiones cutáneas). En un

estudio clínico sobre manchas de la edad, las participantes fueron doce mujeres caucásicas voluntarias. Su edad promedio era de 60 años con un mínimo y un máximo de 48 y 70 años respectivamente. Se tomaron diez tiras cutáneas D-squame consecutivas (con un diámetro de 14 mm) de las manchas de la edad y un sitio sin lesiones. En total, se investigaron 24 sitios con y sin lesiones. La actividad de caspasa-14 en las tiras cutáneas D-squame se midió en la capa 10. Todos los datos se normalizaron a la cantidad de proteína total en las tiras cutáneas D-squame. Además, la TEWL de la mancha de la edad y el sitio sin lesiones se registró con un Tewameter® TM 300 (Courage & Khazaka).

También se mostró que la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) aumentaba en las manchas de la edad, en comparación con los sitios sin lesiones. Se cree que el aumento de la expresión de caspasa-14 puede evitar la aparición de dichas manchas de la edad, así como también evitar la TEWL en la piel. Por lo tanto, la aplicación de composiciones que comprendan extractos de esta invención puede evitar la aparición de manchas de la edad como una categoría particular de las "marcas del envejecimiento" en la piel.

En referencia a la Figura 6, se ha descubierto que la actividad de caspasa-14 se reduce más típicamente entre tipos de piel étnicos específicos. Como se muestra en la Figura 6, se descubrió que la piel asiática y, en particular, la japonesa, generalmente presentaba niveles reducidos de actividad de caspasa-14, al compararla con la piel caucásica. El conjunto de datos total consistía en 46 panelistas caucásicos y 57 japoneses. La edad promedio de los caucásicos y los japoneses fue de 46,8 ± 13,8 y 52,3 ± 12,0 años respectivamente (la edad mínima y la máxima era de alrededor de 22 y 72). Las muestras caucásicas y las muestras japonesas sin tratar se recolectaron en Bélgica y Japón respectivamente. Las muestras se recolectaron mediante tiras cutáneas en la parte ventral inferior del brazo y se almacenaron a ~80°C hasta el análisis. La actividad enzimática de caspasa-14 se analizó en la tira 9. La cantidad total de proteína se midió en la misma tira cutánea. Los niveles de serina, como una medida de la cantidad total de aminoácidos libres, histidina y UCA (cis y trans) se midió en la tira cutánea 7. Todos los datos se normalizaron a la cantidad de proteína total en las tiras cutáneas. La relación cis UCA para el UCA total se usó como un marcador para la exposición solar reciente. Los panelistas con exposición solar reciente fueron excluidos del conjunto de datos.

La Figura 7 demuestra los niveles más bajos de aminoácidos libres en la piel japonesa, en comparación con la piel caucásica. Los aminoácidos libres se extrajeron de tiras cutáneas D-squame con un tampón de borato de 0,5 M a un pH de 9,5. El nivel de aminoácidos libres se midió usando una HPLC equipada con un detector de fluorescencia. Todos los datos se normalizaron a la cantidad de proteína total en las tiras cutáneas D-squame.

La Figura 8 es una ilustración gráfica de la actividad de caspasa-14 en modelos de piel epidérmica en 3D después del tratamiento con un extracto de lichi. La medición de la actividad de caspasa-14 puede llevarse a cabo según los procedimientos descritos anteriormente en esta invención, en relación con las Figuras 1 y 2. Piel sin tratar, en comparación con piel tratada con una solución que contiene extracto de lichi. Los tratamientos se aplican a diario durante 7 días. En el 7mo día, se midió la actividad de caspasa-14 según los procedimientos descritos en las Figuras 1 y 2. Los resultados de la aplicación de otros extractos se ilustran adicionalmente en la Tabla 1.

La Figura 9 es una ilustración gráfica de la toxicidad inducida por rayos UV en modelos de piel epidérmica en 3D, medida en términos de la actividad de la deshidrogenasa láctica, en piel sin tratar y piel tratada con el extracto de lichi. Cada Modelo de piel epidérmica en 3D (EST1000; CellSystems) se trató durante 7 días con o sin el extracto de semillas de lichi. La concentración del extracto fue de 5, 10 y 20 mg/ml en el medio. El medio y el extracto se reemplazaban a diario. Después de 7 días de tratamiento, los modelos de piel epidérmica se expusieron a SSR (UVB 0,4J/cm^2). Después de la irradiación, a estos modelos se los colocó en un medio de mantenimiento con o sin el extracto de semillas de lichi durante las 24 horas siguientes, tiempo después del cual se midió la viabilidad usando el ensayo de actividad de deshidrogenasa láctica (LDH; Kit de detección de citotoxicidad (LDH) - Roche Applied Science, catálogo No. 11-644-793-001). Este tipo de ensayo se basa en la medición de la actividad enzimática del citoplasma liberada por las células dañadas. La LDH es una enzima citoplasmática estable presente en todas las células. La misma se libera rápidamente al sobrenadante del cultivo celular tras el daño de la membrana plasmática. La cantidad de actividad enzimática detectada en el sobrenadante del cultivo se correlaciona con la proporción de células lisadas.

La Figura 10 es una ilustración gráfica de la actividad de caspasa-14 en modelos de piel epidérmica en 3D después del tratamiento con un extracto de Salicornia herbácea (salicornia). Esta evaluación se aplica según el procedimiento descrito según la Figura 8.

Enzima reparadora de ADN

Las composiciones también pueden contener una o más enzimas reparadoras de ADN. Las enzimas reparadoras de ADN pueden estar presentes en una cantidad desde alrededor del 0,00001 a alrededor del 35%, preferiblemente desde alrededor del 0,00005 a alrededor del 30%, más preferiblemente desde alrededor del 0,0001 a alrededor del 25% de una o más enzimas reparadoras de ADN.

Las enzimas reparadoras de ADN descritas en las Patentes de los EE.UU. No. 5.077.211; 5.190.762; 5.272.079; y 5.296.231 son adecuadas para su utilización en las composiciones y procedimientos de la invención. Un ejemplo de dicha enzima reparadora de ADN puede comprarse a AGI/Dermatics bajo el nombre comercial Roxisomes®, y tiene el nombre de la INCI de extracto de *Arabidopsis Thaliana*. Puede estar presente sola o en una mezcla con lecitina y

agua. Se sabe que la enzima reparadora de ADN es efectiva para reparar el daño por mutación de base de la 8-oxo-diGuanina.

Otro tipo de enzima reparadora de ADN que puede utilizarse es uno que se sabe que es efectivo para reparar el daño por mutación de base de la 06-metilguanina La comercializa AGI/Dermatics bajo el nombre comercial Adasomes® y tiene el nombre de la INCI de fermento de Lactobacillus, que puede agregarse a la composición de la invención en sí misma o en una mezcla con lecitina y agua.

Otro tipo de enzima reparadora de ADN que puede utilizarse es uno que se sabe que es efectivo para reparar los dímeros TT. Las enzimas se encuentran presentes en mezclas de materiales biológicos o botánicos. Los ejemplos de dichos ingredientes son comercializados por AGI/Dermatics bajo los nombres comerciales de Ultrasomes® o Photosomes®. Los Ultrasomes® comprenden una mezcla de lisato de *Micrococcus* (un producto final de la lisis controlada de varias especies de *Micrococcus),* lecitina y agua. Los Photosomes® comprenden una mezcla de extracto de plancton (que es el extracto de biomasa marina que incluye uno o más de los siguientes organismos: talasoplancton, microalgas verdes, diatomea, algas marinas verdes azuladas y fijadoras de nitrógeno), agua y lecitina.

Otro tipo de enzima reparadora de ADN puede ser un componente de varios lisatos bacterianos inactivos como el lisato de Bífida o el lisato de fermento de Bífida, siendo este último un lisato de bacterias Bífidas que contiene los productos metabólicos y las fracciones citoplasmáticas cuando se cultivan las bacterias Bífidas, se las inactiva y después se las desintegra. Este material tiene el nombre de la INCI de lisato de fermento de Bífida.

Otros ingredientes

La composición puede estar en la forma de una solución acuosa, un gel o una suspensión; o en la forma de una emulsión, ya sea de agua en aceite o aceite en agua. La composición también puede ser anhidra. La composición puede estar en forma líquida, semisólida o sólida.

Si está presente como una solución acuosa o dispersión, la cantidad de agua presente puede oscilar entre alrededor del 0,01 al 99% y la cantidad de sólidos disueltos o dispersos de entre el 10 al 99,99%.

Si la composición de la invención está en la forma de emulsión, puede comprender desde alrededor del 0,1 al 99% de agua y desde alrededor del 0,1 al 80% de aceite.

Si la composición de la invención está en una forma anhidra, puede contener desde alrededor del 0,1 al 99% de aceite.

Pantallas solares

Las composiciones de la invención en cuestión pueden comprender uno o más activos de pantallas solares (o agentes de pantallas solares). En esta invención, los activos de pantallas solares adecuadas incluyen pantallas solares solubles en aceite, pantallas solares insolubles y pantallas solares solubles en agua. Los ejemplos no limitantes de pantallas solares solubles en aceite adecuadas se describen en el Diccionario y manual internacional de ingredientes cosméticos de la Asociación de Cosmética, Aseo y Perfumería, 10ma Edición, Gottschalck, T. E. y McEwen, Jr., Eds. (2004), página 2267 y páginas 2292-93, e incluye benzofenona-3, bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, butil metoxidibenzoil-metano, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato, trisiloxano de drometrizol, etilhexil metoxicinamato, etilhexil salicilato, etilhexil triazona, octocrileno, homosalato, polisilicona-15 y sus derivados y mezclas. Los ejemplos no limitantes de pantallas solares insolubles adecuadas incluyen metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutil-fenol, dióxido de titanio, óxido de cerio de zinc, óxido de zinc y sus derivados y mezclas. Los ejemplos no limitantes de pantallas solares solubles en agua incluyen ácido sulfónico fenilbencimidazol (PBSA), tereftaliliden dicamfor ácido sulfónico (Mexoryl™ SX), benzofenona-4, benzofenona-5, benciliden alcanfor ácido sulfónico, cloruro de cinamidopropil-trimonio, éter de cloruro metoxicinamido-propil etildimonio, estilbendisulfonato de disodio bisetilfenil triaminotriazina, disulfonato de distiril bifenil disódico, fenil dibencimidazol tetrasulfonato disódico, metoxicinamido-propil hidroxisultaína, tosilato de metoxicinamido-propil laurdimonio, PEG-25 PABA (ácido p-aminobenzoico), policuaternio-59, TEA-salicilato y sus sales, derivados y mezclas.

Humectantes

La composición puede contener uno o más humectantes. Si están presentes, pueden oscilar entre alrededor del 0,1 al 75%, preferiblemente desde alrededor del 0,5 al 70% y más preferiblemente desde alrededor del 0,5 al 40%. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen glicoles, azúcares y similares. Los glicoles adecuados están en forma monomérica o polimérica e incluyen los glicoles de polietileno y polipropileno, como el PEG 4-10, que son glicoles de polietileno que presentan de 4 a 10 unidades de óxido de etileno que se repiten; así como también glicoles de alquileno C_{1-6} como el propilenglicol, el butilenglicol, el pentilenglicol y similares. Los azúcares adecuados, algunos de los cuales también son alcoholes polihídricos, también son humectantes adecuados. Los ejemplos de dichos azúcares incluyen glucosa, fructosa, miel, miel hidrogenada, inositol, maltosa, manitol, maltitol, sorbitol, sacarosa, xilitol, xilosa y así sucesivamente. La urea también es adecuada. Preferiblemente, los humectantes utilizados en la composición de la invención son C_{1-6}, preferiblemente glicoles de alquileno C_{2-4}, más particularmente butilenglicol, glicerina, propilenglicol

o hexilenglicol.

Extractos botánicos

Podría ser deseable incorporar uno o más extractos botánicos a la composición. De estar presentes, los intervalos sugeridos van desde alrededor del 0,0001 al 20%, preferiblemente desde alrededor del 0,0005 al 15% y más preferiblemente desde alrededor del 0,001 al 10%. Los extractos botánicos adecuados incluyen extractos vegetales (hierbas, raíces, flores, frutas, semillas) tales como flores, frutas, vegetales y así sucesivamente, incluyendo el extracto de fermento de levadura, el extracto de *Padina Pavonica*, el extracto de germento de *Thermus Thermophilis*, el aceite de semillas de *Camelina Sativa*, el extracto de *Boswellia Serrata*, el extracto de oliva, el extracto de *Acacia Dealbata*, *Acer Saccharinum* (arce azucarero), *Acidopholus, Acorus, Aesculus, Agaricus, Agave, Agrimonia,* algas, aloe, citrus, *Brassica,* canela, naranja, manzana, arándanos, arándanos rojos, durazno, pera, limón, lima, guisante, alga marina, cafeína, té verde, camomila, corteza de sauce, mora, amapola y aquellos establecidos en las páginas 1646 a 1660 del Manual de ingredientes cosméticos de la CTFA, octava edición, volumen 2. Otros ejemplos específicos incluyen, entre otros, *Glycyrrhiza Glabra, Salix Nigra, Macrocycstis Pyrifera, Pyrus Malus, Saxifraga Sarmentosa, Vitis Vinifera, Morus Nigra, Scutellaria Baicalensis, Anthemis Nobilis, Salvia Sclarea, Prunus Amygdalus, Rosmarinus Officianalis, Sapindus makurossi, Caesalpinia spinosa, Citrus Medica Limonum, Panax Ginseng, Siegesbeckia Orientalis, Mangifera Indicia, Fructus Mume, Psidium Guajava, Ascophyllum Nodosum, Centaurium erythrea, Glycine Soja* extract, *Beta Vulgaris, Haberlea Rhodopensis, Polygonum Cuspidatum, Citrus Aurantium Dulcis, Vitis Vinifera, Selaginella Tamariscina, Humulus Lupulus, Citrus Reticulata* Peel, *Punica Granatum, Asparagopsis, Curcuma Longa, Menyanthes Trifoliata, Helianthus Annuus, Hordeum Vulgare, Cucumis Sativus, Evernia Prunastri, Evernia Furfuracea, Kola Acuminata,* el ácido glicirretínico y sus mezclas.

Péptidos

Podría desearse incorporar uno o más péptidos a la composición. El término "péptido" significa de 2 a 20 aminoácidos conectados por enlaces peptídicos. De ser así, los intervalos sugeridos van desde alrededor del 0,001 al 20%, preferiblemente desde alrededor del 0,005 al 15% y más preferiblemente desde alrededor del 0,01 al 10%. Los que se prefieren son los péptidos biológicamente activos, incluyendo aquellos establecidos en el Diccionario y manual internacional de ingredientes cosméticos de la CTFA, 11ava edición, 2006, página 2712. Dichos péptidos incluyen, entre otros, los siguientes nombres de la CTFA; acetil hexapéptido-1,7, 8; acetil pentapéptido-1,2, 3 o 5; acetil tripéptido-1; acetil dipéptido-1 cetil éster; acetil glutamil heptapéptido-3; acetil glutamil hexapéptido-6; acetil monofluoropéptido-1; heptapéptido-1, 2 o 3; hexapéptido-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14; manganeso tripéptido-1; miristoil hexapéptido-5, 12, or 13; Miristoil nonapéptido-2; miristoil pentapéptido-4; miristoil tetrapéptido-4 or 6; miristoil tripéptido-4; nisina, nonapéptido-1 o 2; oligopéptido-1,2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; palmitoil hexapéptido-14; palmitoil pentapéptido-4; palmitoil pentapéptido-4 o 5; palmitoil tripéptido-1 o 5; pentapéptido-1,2, 3, 4, 5 o 6; tetrapéptido-1,2, 3, 4, 5, 6 o 7; tripéptido-1,2, 3, 4 o 5; o palmitoil oligopéptidos.

En una realización preferida, la composición comprende el acetil hexapéptido-8 que tiene el nombre comercial Argireline®.

Aceites

La composición también puede comprender uno o más aceites en la forma de aceites naturales, sintéticos o siliconados. El término "aceite" significa que el ingrediente se puede verter a temperatura ambiente, por ejemplo, a 25° C. Los aceites pueden ser volátiles o no. El término "volátil" significa que el aceite presenta una presión de vapor superior a alrededor de 2 mm de mercurio a 20°C. El término "no volátil" significa que el aceite presenta una presión de vapor de menos de alrededor de 2 mm de mercurio a 20° C. Si están presentes, los intervalos sugeridos van de alrededor del 0,1 al 60%, preferiblemente desde alrededor del 0,5 al 45%.

Los ejemplos de aceites volátiles incluyen siliconas volátiles lineales, cíclicas o ramificadas como el ciclopentasiloxano, el ciclohexasiloxano (2 cst), le hexametildisiloxano (0,65 cst, centistokes), el octametiltrisiloxano (1,0 cst), el decametiltetrasiloxano (1,5 cst) o el dodecametilpentasiloxano (2,0 cst); o las siliconas volátiles ramificadas como la metiltrimeticona (1,5 cst). También son adecuados los hidrocarburos parafínicos volátiles como el isododecano, el isohexadecano, los alcanos C11-14 y sus mezclas.

Los aceites no volátiles incluyen siliconas lineales a las que se hace referencia comúnmente como dimeticona; siliconas sustituidas con fenilos como la fenil dimeticona, la fenil trimeticona, la trimetilsiloxi fenildimeticona, la cetil dimeticona, la perfluorodimeticona, la fenetil dimeticona y similares.

Los aceites no volátiles también pueden incluir ésteres o hidrocarburos. Los ésteres incluyen los ésteres de alquilo C1-10 de los ácidos carboxílicos C1-20. Un tipo preferido de éster es un éster de ácido graso (C6-22) de una cadena recta o ramificada, saturada o insaturada, de alquilo C1-22. Los ejemplos incluyen ésteres que presentan una baja viscosidad, por ejemplo, que oscila entre 10 y 100 cst a temperatura ambiente.. Los ejemplos de dichos ésteres incluyen, entre otros, los ésteres de jojoba.

Otros aceites no volátiles incluyen esteroles, como los fitoesteroles, la fitoesfingosina y esteroles vegetales similares.

Espesantes

Es posible incorporar espesantes adecuados a la composición. De ser así, los intervalos sugeridos van desde alrededor del 0,0001 al 45%, preferiblemente desde el 0,0005 al 40%.

Los ejemplos de espesantes incluyen ceras sintéticas animales, vegetales, minerales, silicona o ceras sintéticas que pueden presentar puntos de fusión que oscilan desde alrededor de 30 a 150°C, incluyendo, entre otros, ejemplos de dichas ceras como los elaborados mediante la síntesis de Fischer-Tropsch, como el polietileno o la cera sintética; o varias ceras vegetales como el árbol de cera, la candelilla, la ozoquerita, la acacia, la cera de abejas, la ceresina, los ésteres de cetilo, la cera de flores, la cera de citrus, la cera de carnauba, la cera de jojoba, la cera de Japón, el polietileno, el microcristalino, el salvado de arroz, la cera de lanolina, el visón, el montan, el árbol de cera, el uricuri, la ozoquerita, la cera de palmiste, la parafina, la cera de aguacate, la cera de manzana, la cera de laca, la cera de salvia sclarea, la cera de grano usado, la cera de uva y los derivados del polialquilenglicol de los mismos, como la cera de abejas PEG6-20, o la cera de carnauba PEG-12; o ácidos grasos o alcoholes grasos, incluyendo sus ésteres, como los ácidos hidroxiesteáricos (por ejemplo, el ácido 12-hidroxi esteárico), la triestearina, la tribehenina y así sucesivamente.

Otros agentes espesantes adecuados son las sílices, los silicatos, el sililato de sílice y el metal álcali o los derivados de metales alcalinos de la tierra y de los mismos. Estas sílices y estos silicatos se encuentran generalmente en la forma particulada e incluyen sílices, sililato de sílice, silicato de aluminio de magnesio y similares.

Los elastómeros de silicona también pueden utilizarse como agentes espesantes. Dichos elastómeros incluyen aquellos que se forman mediante el curado de reacción por adición, haciendo reaccionar un diorganosiloxano que contiene SiH y un organopolisiloxano que presenta una insaturación olefínica terminal, o un hidrocarburo de dieno alfa-omega, en la presencia de un catalizador de metal platino. Dichos elastómeros también pueden formarse mediante otros procedimientos de reacción, tales como las composiciones de organopolisiloxanos de curado por condensación en la presencia de un compuesto de organotina por medio de una reacción de deshidrogenación entre el diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y un diorganopolisiloxano que contiene SiH o un dieno alfa-omega; o mediante composiciones de organopolisiloxanos de curado por condensación en la presencia de un compuesto de organotina o un éster de titanato que utiliza una reacción de condensación entre un diorganopolisiloxano terminado en hidroxilo y un organosiloxano hidrolizable; composiciones de organopolisiloxanos de curado por peróxido que se curan térmicamente en la presencia de un catalizador organoperóxido.

Un tipo de elastómeros que pueden ser adecuados se prepara mediante el curado por reacción de adición de un organopolisiloxano que presenta al menos 2 grupos alquenilos inferiores en cada molécula o un dieno alfa-omega; y un organopolisiloxano que presenta al menos 2 átomos de hidrógeno unidos a silicio en cada molécula; y un catalizador del tipo platino. Si bien los grupos de alquenilos inferiores, como el vinilo, pueden estar presentes en cualquier posición en la molécula, se prefiere la insaturación olefínica terminal en uno o ambos terminales. La estructura molecular de este componente puede ser una cadena recta, una cadena recta ramificada, cíclica o una red. Estos organopolisiloxanos se ejemplifican mediante metilvinilsiloxanos, copolímeros de metilvinilsiloxano-dimetilsiloxanos, dimetilpolisiloxanos terminados en dimetilvinilsiloxi, copolímeros de dimetilsiloxano-metilfenilsiloxanos terminados en dimetilvinilsiloxi, copolímeros de dimetilsiloxano-difenilsiloxano-metilvinilsiloxanos terminados en dimetilvinilsiloxi, copolímeros de dimetilsiloxano-metilvinilsiloxanos terminados en trimetilsiloxi, copolímeros de dimetilsiloxano-metilfenilsiloxano-metilvinilsiloxanos terminados en trimetilsiloxi, metil(3,3,3-trifluoropropil) polisiloxanos terminados en dimetilvinilsiloxi y copolímeros de dimetilsiloxano-metil(3,3,-trifluoropropil)siloxano terminados en dimetilvinilsiloxi, decadieno, octadieno, heptadieno, hexadieno, pentadieno o tetradieno, o tridieno.

El curado continúa con la reacción de adición de los átomos de hidrógeno unidos a silicio en el dimetil metilhidrógeno siloxano, con el siloxano o el dieno alfa-omega bajo catálisis utilizando el catalizador mencionado en esta invención. Para formar una estructura altamente entrecruzada, el metil hidrógeno siloxano debe contener al menos 2 átomos de hidrógeno unidos a silicio en cada molécula, a fin de optimizar la función como un entrecruzados.

El catalizador utilizado en la reacción de adición de los átomos de hidrógeno unidos a silicio y los grupos alquenilos, y está concretamente ejemplificado por el ácido cloroplatínico, posiblemente disuelto en un alcohol o cetona y esta solución opcionalmente envejecida, los complejos cloroplatínicos de ácido-olefina, los complejos cloroplatínicos de ácido-alquenilsiloxanos, los complejos cloroplatínicos de ácido-dicetona, el negro de platino y el platino soportado por el portador.

Los ejemplos de elastómeros de silicona adecuados para su utilización en las composiciones de la invención pueden estar en la forma de polvo, o dispersados o solubilizados en solventes tales como siliconas volátiles o no volátiles, o excipientes compatibles con la silicona como los ésteres o hidrocarburos parafínicos. Los ejemplos de polvos de elastómeros de silicona incluyen polímeros entrecruzados de vinil dimeticona/ meticona silesquioxanos como los KSP-100, KSP-101, KSP-102, KSP-103, KSP-104, KSP-105 de Shin Etsu, los polvos de silicona híbrida que contienen un grupo fluoroalquilo como el KSP-200 de Shin Etsu, que es un elastómero de fluorosilicona, y polvos de silicona híbrida

que contienen un grupo fenilo como el KSP-300 de Shin Etsu, que es un elastómero de silicona sustituido con fenilo; y el DC 9506 de Dow Coming. Los ejemplos de polvos de elastómeros de silicona dispersados en un excipiente compatible con la silicona incluyen los polímeros entrecruzados de dimeticona/ vinil dimeticona suministrados por una variedad de proveedores, incluyendo a Dow Corning Corporation, bajo los nombres comerciales 9040 o 9041, las siliconas de GE, bajo el nombre comercial SFE 839, o las siliconas de Shin Etsu, bajo los nombres comerciales KSG-15, 16 y 18. El KSG-15 tiene el nombre de la CTFA de polímero entrecruzado de ciclopentasiloxano/ dimeticona/ vinil dimeticona. El KSG-18 tiene el nombre de la INCI de polímero entrecruzado de fenil trimeticona/ dimeticona/ fenil vinil dimeticona. Los elastómeros de silicona también pueden comprarse en las industrias Grant bajo el nombre comercial Gransil. También resultan adecuados los elastómeros de silicona que presentan sustituciones de alquilo de cadena larga como los polímeros entrecruzados de lauril dimeticona/ vinil dimeticona, suministrados por Shin Etsu bajo los nombres comerciales KSG-31, KSG-32, KSG-41, KSG-42, KSG-43 y KSG-44. Los elastómeros de órgano-polisiloxanos entrecruzados útiles en la presente invención y los procedimientos para elaborarlos se describen adicionalmente en la Patente de los EE.UU. No. 4.970.252 para Sakuta y col., concedida el 13 de noviembre de 1990; la Patente de los EE.UU. No. 5.760.116 para Kilgour y col., concedida el 2 de junio de 1998; la Patente de los EE.UU. No. 5.654.362 para Schulz, Jr. y col., concedida el 5 de agosto de 1997; y la Solicitud de patente japonesa JP 61-18708, cedida a Pola Kasei Kogyo KK.

Los polisacáridos pueden ser agentes espesantes de fase acuosa adecuados. Los ejemplos de tales polisacáridos incluyen materiales derivados naturalmente como el agar, la agarosa, los polisacáridos de alicaligenos, la algina, el ácido algínico, la goma de acacia, la amilopectina, la quitina, el dextrano, la goma cassia, la goma de celulosa, la gelatina, la goma gellan, el ácido hialurónico, la celulosa hidroxietílica, la metilcelulosa, la etilcelulosa, la pectina, la goma sclerotium, la goma xantana, la pectina, la trehelosa, la gelatina y así sucesivamente.

También resultan adecuados diferentes tipos de espesantes poliméricos sintéticos. Un tipo incluye espesantes poliméricos acrílicos que comprenden monómeros A y B, en los que el A se selecciona de entre el grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico y sus mezclas; y el B se selecciona del grupo que consiste en un acrilato de alquilo C_{1-22}, un metacrilato de alquilo C_{1-22} y sus mezclas son adecuadas. Las soluciones de polímeros acrílicos incluyen aquellas comercializadas por Seppic, Inc., bajo el nombre comercial Sepigel® o aquellas que se venden bajo el nombre comercial Aristoflex®.

También resultan adecuados los espesantes poliméricos acrílicos que son copolímeros de monómeros A, B y C, en los que los A y los B son como se definió anteriormente y los C presentan la fórmula general:

$$\begin{array}{l} CH_2{=}CH \\ \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\;\; Z-O\!\left[(CH_2)_nO\right]_o\!-R \end{array}$$

en los que Z es $-(CH_2)_m$; en los que m es 1-10, n es 2-3, o es 2-200, y R es un alquilo de cadena recta o ramificada C_{10-30}. Los ejemplos del agente espesante secundario anterior son copolímeros en los que los A y B se definen como se indicó anteriormente y los C son CO, y en los que n, o y R son como se indicó anteriormente. Los ejemplos de dichos agentes de espesamiento secundario incluyen el copolímero de acrilatos/ metacrilatos de steareth-20, el cual es comercializado por Rohm & Haas bajo el nombre comercial Acrisol ICS-1.

También son adecuados los polímeros anfifílicos aniónicos a base de acrilato que contienen al menos una unidad hidrofílica y al menos una unidad de éter de alilo que contiene una cadena grasa. Son preferibles aquellos donde la unidad hidrofílica contiene un monómero aniónico etilénicamente insaturado, más específicamente un ácido carboxílico de vinilo, como un ácido acrílico, un ácido metacrílico o sus mezclas, y donde la unidad de éter de alilo que contiene una cadena grasa corresponde al monómero de la fórmula:

$$CH_2 = CR'CH_2OB_nR$$

en la que R' denota H o CH_3, B denota el radical de etilenoxi, n es cero o un número entero que oscila entre 1 y 100, R denota un radical de hidrocarburo seleccionado de entre radicales de alquilo, arilalquilo, arilo, alquilarilo y cicloalquilo que contienen de 8 a 30 átomos de carbono, preferiblemente desde 10 hasta 24 e incluso más particularmente de 12 a 18 átomos de carbono. Lo que es más preferible en este caso es que R' denote H, n sea igual a 10 y R denote un radical de estearilo (C18). Los polímeros anfifílicos aniónicos de este tipo se describen y preparan en las Patentes de los EE.UU. No. 4.677.152 y 4.702.844. Entre estos polímeros anfifílicos aniónicos, los polímeros formados del 20 al 60% por peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, de 5 al 60% por peso de metacrilatos de alquilo inferiores, de 2 al 50% por peso de éter de alilo que contiene una cadena grasa como se mencionó antes y de 0 al 1% por peso de un agente de entrecruzamiento que es un monómero insaturado poletilénico copolimerizable bien conocido, por ejemplo, un dialilftalato, un (met)acrilato de alilo, divilbenceno, dimetacrilato de (poli)etilenglicol y metilenebisacrilamida. Un ejemplo comercial de dichos polímeros son los terpolímeros entrecruzados de ácido metacrílico, de etil acrilato, de éster de polietilenglicol (que presenta 10 unidades EO) de alcohol de estearilo o steareth-

10, en particular aquellos comercializados por la compañía Allied Colloids, bajo los nombres ***SALCARE*** SC80 y ***SALCARE*** SC90, que son emulsiones acuosas que contienen un 30% de un terpolímero entrecruzado de ácido metacrílico, de etil acrilato y de éster de alilo de steareth-10 (40/50/10).

También resultan adecuados los copolímeros de acrilato como el Poliacrilato-3, que es un copolímero de monómeros de ácido metacrílico, metilmetacrilato, isopropilsocianato de metilestireno y behenato PEG-40; el Poliacrilato-10, el cual es un copolímero de monómeros de acriloildimetiltaurato, acrilato de sodio, acrilamida y vinil pirrolidona; o el Poliacrilato-11, que es un copolímero de monómeros de taurato de acrilodimetilacriloildimetil sódico, acrilato de sodio, acrilato de hidroxietil, acrilato de laurilo, acrilato de butilo y acrilamida.

También resultan adecuados los polímeros a base de acrilatos entrecruzados donde uno más grupos acrílicos pueden presentar grupos de alquilo de cadenas largas sustituidas (como 6-40, 10-30 y similares), por ejemplo, el polímero entrecruzado de acrilatos/ acrilato de alquilo C_{10-30} que es un copolímero del acrilato de alquilo C10-30 y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, o uno de sus simples ésteres entrecruzados con el éster de alilo de sacarosa o el éster de alilo de pentaeritritol. Dichos polímeros se venden comúnmente bajo los nombres comerciales de Carbopol o Pemulen y tienen el nombre de la CTFA de carbómeros.

Un tipo particularmente adecuado de agente espesante de fase acuosa son los espesantes poliméricos a base de acrilatos vendidos por Clariant bajo el nombre comercial Aristoflex AVC, que es un copolímero de acriloildimetiltaurato de amonio/VP; Aristoflex AVL, que es el mismo polímero encontrado en AVC dispersado en una mezcla que contiene un triglicérido caprílico/cáprico, trilaureth-4 y sesquiisoestearato poligliceril-2; o Aristoflex HMB que es un polímero entrecruzado de acriloildimetil-taurato de amonio/beheneth-25 metacrilato y similares.

También resultan adecuados como agentes espesantes varios derivados de polietilenglicoles (PEG) donde el grado de polimerización oscila de 1.000 a 200.000. Dichos ingredientes se indican por medio de la designación "PEG" seguida por el grado de polimerización en miles, como PEG-45M, que significa un PEG presentando 45.000 unidades de óxido de etileno que se repiten. Los ejemplos de derivados de PEG adecuados incluyen el PEG 2M, 5M, 7M, 9M, 14M, 20M, 23M, 25M, 45M, 65M, 90M, 115M, 160M, 180M y similares.

También resultan adecuadas las poliglicerinas que son fracciones de glicerina que se repiten, donde el número de las fracciones que se repiten oscila entre 15 y 200, preferiblemente desde alrededor de 20 hasta 100. Los ejemplos de poliglicerinas adecuadas incluyen aquellas que tienen los nombres de la CTFA de poliglicerina-20, poliglicerina-40 y similares.

Surfactantes

Si se lo desea, las composiciones de la invención pueden contener uno o más surfactantes. Esto resulta particularmente deseable cuando la composición está en la forma de un gel acuoso o emulsión. Si está presente, el surfactante puede oscilar entre alrededor del 0,001 al 50%, preferiblemente desde alrededor del 0,005 al 40% y más preferiblemente desde alrededor del 0,01 al 35% por peso de la composición total. Los surfactantes adecuados pueden ser silicona o surfactantes orgánicos, no-iónicos, aniónicos, anfotéricos o zwitteriónicos. Dichos surfactantes incluyen, entre otros, aquellos establecidos en esta invención, los cuales son bien conocidos en la técnica.

Vitaminas y antioxidantes

Las composiciones pueden comprender desde alrededor del 0,0001% a alrededor del 50%, alternativamente desde alrededor del 0,001% a alrededor del 10%, alternativamente desde alrededor del 0,01% a alrededor del 5% y alternativamente desde alrededor del 0,1% a alrededor del 1% de una o más vitaminas. En esta invención, "vitaminas" significa vitaminas, provitaminas y sus sales, isómeros y derivados. Los ejemplos no limitantes de vitaminas adecuadas incluyen: compuestos de vitamina B (incluyendo los compuestos B1, B2, B3 como la niacinamida, el ácido niacinicotínico, el nicotinato de tocoferilo, ésteres de ácidos nicotínicos C1-C18 y alcohol de nicotinilo; los compuestos B5, como el pantenol o "pro-B5", el ácido pantoténico, el pantotenilo; los compuestos B6, como la piroxidina, el piridoxal, la piridoxamina; la carnitina, la tiamina, la riboflavina); compuestos de vitamina A y todos los análogos naturales y/o sintéticos de la vitamina A, incluyendo los compuestos retinoides, como el retinol, el acetato de retinilo, el plamitato de retinilo, el palmitato de retinilo, el ácido retinoico, el retinaldehído, el propionato de retinilo, los carotenoides (provitamina A); los compuestos de vitamina D; los compuestos de vitamina K; los compuestos de vitamina E o el tocoferol, incluyendo el sorbato de tocoferol, el acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol y compuestos de tocoferilo; los compuestos de vitamina C, incluyendo el ascorbato, los ésteres de ascorbilo de ácidos grasos y los derivados del ácido ascórbico, por ejemplo, los fosfatos de ascorbilo, como el fosfato de ascrobilo de magnesio y el fosfato de ascorbilo de sodio, el glucósido de ascorbilo y el sorbato de ascorbilo; y los compuestos de vitamina F, como los ácidos grasos saturados y/o insaturados. En una realización, la composición comprende una vitamina seleccionada de entre el grupo que consiste en compuestos de vitamina B, compuestos de vitamina C, compuestos de vitamina E y sus mezclas. De manera alternativa, la vitamina se selecciona de entre el grupo que consiste en niacinamida, nicotinato de tocoferilo, piroxidina, pantenol, vitamina E, acetato de vitamina E, fosfatos de ascorbilo, glucósido de ascorbilo y sus mezclas.

Parabenos

También se reconoce que hay una necesidad actual de sistemas cosméticos estables que maximicen la utilización de ingredientes naturales y, por lo tanto, eviten los efectos secundarios negativos de ciertos preservativos sintéticos. En consecuencia, en una realización, las composiciones están sustancialmente libres de parabenos. Los parabenos conocidos incluyen el butilparabeno, el etilparabeno, el metilparabeno, el propilparabeno y sus mezclas. El término "sustancialmente libre", como se utiliza en esta invención, significa que menos del 0,050% y preferiblemente ningún material de parabenos está presente en la composición.

Portador dermatológicamente aceptable

Las composiciones comprenden un portador dermatológicamente aceptable para los materiales activos de cuidado de la piel. "Dermatológicamente aceptable", como se utiliza en esta invención, significa que las composiciones o componentes descritos son adecuados para su utilización en contacto con el tejido queratinoso humano sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuestas alérgicas inadecuadas y similares. Las composiciones pueden comprender desde alrededor del 50% a alrededor del 99,99%, alternativamente desde alrededor del 60% a alrededor del 99,9%, alternativamente desde alrededor del 70% a alrededor del 98% y alternativamente desde alrededor del 80% a alrededor del 95% de la composición.

El portador puede ser de una amplia variedad de tipos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen soluciones, dispersiones, emulsiones y sus combinaciones. En esta invención, las "emulsiones" contienen generalmente una fase acuosa y una fase oleosa. Los aceites pueden derivarse de animales, plantas o petróleo, pueden ser naturales o sintéticos y pueden incluir aceites de silicona. Los portadores de emulsiones incluyen, entre otros, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite y agua en aceite en agua. En una realización, el portador comprende una emulsión de aceite en agua, una emulsión de agua en aceite, una emulsión de silicona en agua y/o una emulsión de agua en silicona. Las emulsiones pueden comprender desde alrededor del 0,01% a alrededor del 10%, y alternativamente desde alrededor del 0,1% a alrededor del 5%, de un emulsionante no iónico, aniónico o catiónico, y sus combinaciones. Los emulsionantes adecuados se describen, por ejemplo, en la Patente de los EE.UU. No. 3.755.560, Patente de los EE.UU. No. 4.421.769, y McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, edición estadounidense, páginas 317-324 (1986).

Tabla 1

Nombre de la muestra	**% de aumento comparado con el modelo de piel sin tratar**
Durazno	199,2
Lichi	198,4
Semilla de soja	179,2
Albahaca	158,1
Pepino	140,2
Hongo chanterelle	129,5
Puerro	128,6
Fruta de kiwi	122,4
Ruibarbo	122,1
Pomelo	107,3
Trigo	105,8
Frambuesa	103,7
Ciruela	100,8
Trece muestras causaron más que una duplicación de la actividad enzimática de caspasa-14 en los modelos de piel epidérmica (% de actividad > 100%) según el procedimiento descrito en la Figura 8 anterior. Nota: El aumento del 100% corresponde a una duplicación de la actividad enzimática de caspasa-14 en comparación con el modelo de piel epidérmica sin tratar.	

La invención se describirá adicionalmente en conexión con los siguientes ejemplos, los cuales se establecen exclusivamente con fines ilustrativos.

EJEMPLOS

Un suero para el tratamiento de la piel se prepara como se indica a continuación:

Ingrediente	A	B	C	D	E
Agua	QS100	QS100	QS100	QS100	QS100
Butilenglicol	5,20	5,00	5,20	5,30	5,00
Dimeticona	4,25	2,00	2,80	3,25	4,25
Acetil hexapéptido-8	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Arginina/ ácido salicílico/ acetato de tocoferol/ fosfolípidos sov mezclados	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Ésteres de jojoba	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Glicerina	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Carbonato dicaprílico	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Metiltrimeticona	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Dimeticona/ Polisilicona-11	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Agua/ Extracto de semilla de *Prunus amygdalus* ducis (almendra dulce)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sílice	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Carbómero	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Copolímero de acriloildimetiltaurato de amonio/ VP	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Glicerina/ agua/ extracto de fruta de Sapindus mukurossi/ goma de Caesalpinia spinosa	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Butilenglicol/ extracto de Centaurium erythraea (Centaura)	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Extracto de Siegesbeckia Orientalis/ glicerina	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Trometamina	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
Fenoxietanol	0,43	0,43	0,43	0,43	0,43
Caprililglicol/ fenoxietanol/ hexilenglicol	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
Cafeína	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Agua/ butilenglicol/ extracto de Scutellaria baicalensis(raíz)/ extracto de Pyrus Malus (manzana)/ extracto de Cucumis Sativus (pepino)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Ascorbato tetrahexildecil	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Fitoesfingosina	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Extracto de *lichi*	0,00	0,0015	5,00	0,50	0,75
Extracto de salicornia	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00
Extracto de semilla de soja	0,00	0,25	0,00	0,00	0,00
Extracto de pepino	0,0015	0,20	0,00	0,00	0,00
Fragancia	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
Ácido glicirretínico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Extracto de hoja de Mangifera Indicia (Mango)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Extracto de fruta de Psidium Guajava Guayaba	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

PCA de zinc	0,10	0,20	0,10	0,10	0,10
Piritiona de zinc	0,10	0,00	0,00	0,20	0,10
Extracto de raíz de Polygonum cuspidatum	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Hialuronato de sodio	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Fosfatidilcolina	0,009	0,009	0,009	0,009	0,009
Cloruro de sodio	0,009	0,009	0,009	0,009	0,009
Fitosterol	0,0019	0,0019	0,0019	0,0019	0,0019
Fosfato disódico	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Ácido ursólico/ extracto de Rosmarinus Officinalis (Romero)	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Extracto de flor de Anthemis Nobilis (Camomila)	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Polvo de Micrococcus Luteus	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005
Fosfato de potasio monobásico	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
Cloruro de potasio	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002
Fosfatidiletanolamina	0,00009	0,00009	0,00009	0,00009	0,00009
EDTA disódico	0,00006	0,00006	0,00006	0,00006	0,00006
BHT	0,00002	0,00002	0,00002	0,00002	0,00002
Ácido oleico	0,00002	0,00002	0,00002	0,00002	0,00002
Hidróxido de sodio	0,000007	0,000007	0,000007	0,000007	0,000007
OGGI fermentate	0,000002	0,000002	0,000002	0,000002	0,000002

Las dimensiones y valores descritos en esta invención no deben entenderse como estrictamente limitados a los valores numéricos exactos que se indican. En lugar de eso, a menos que se indique lo contrario, cada una de tales dimensiones pretenden dar a entender tanto el valor indicado como un intervalo funcionalmente equivalente en los alrededores de ese valor. Por ejemplo, una dimensión descrita como "40 mm" pretende significar "alrededor de 40 mm".

Donde se menciona un intervalo de valores, debe entenderse que cada valor entero que interviene y cada fracción del mismo, entre los límites superiores e inferiores indicados de ese intervalo, también se describen de manera específica, junto con cada subintervalo entre dichos valores. Los límites superiores e inferiores de cualquier intervalo pueden incluirse o excluirse independientemente del intervalo y cada intervalo en el que no se incluye ninguno o se incluyen ambos límites también es abarcado dentro de la invención. Donde un valor en discusión presenta límites inherentes, por ejemplo, donde un componente puede estar presente en una concentración de desde 0 al 100%, o donde el pH de una solución acuosa puede oscilar desde 1 a 14, aquellos límites inherentes se describen específicamente. Donde se indica explícitamente un valor, debe entenderse que los valores que son aproximadamente la misma cantidad que aquel indicado también se encuentran dentro del alcance de la invención, ya que son intervalos que se basan en el mismo. Donde se describe una combinación, cada subcombinación de los elementos de esa combinación también se describe específicamente y se encuentra dentro del alcance de la invención. En cambio, donde se describen diferentes elementos o grupos de elementos, también se describen las combinaciones de los mismos. Donde se describe cualquier elemento de una invención como que presenta una pluralidad de alternativas, los ejemplos de esa invención en los que cada alternativa se excluye de manera individual o en combinación con las otras alternativas también se describen en esta invención; más de un elemento de una invención puede presentar dichas exclusiones y todas las combinaciones de elementos que presenten dichas exclusiones se describen en esta invención.

Si bien se han ilustrado y descrito las realizaciones particulares de la presente invención, resultaría obvio para los expertos en la materia que es posible hacer varios otros cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención, según se establece en las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, en las reivindicaciones adjuntas se pretende cubrir todos dichos cambios y modificaciones que se encuentran dentro del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su utilización en un procedimiento para el tratamiento del eccema en un sujeto con deficiencia de caspasa-14, dicha composición comprendiendo una cantidad efectiva de un extracto vegetal seleccionado de entre el grupo que consiste en lichi, durazno, albahaca y sus mezclas.

2. Una composición para su utilización en un procedimiento para el tratamiento de la piel xerótica en un sujeto con deficiencia de caspasa-14, dicha composición comprendiendo una cantidad efectiva de un extracto vegetal seleccionado de entre el grupo que consiste en lichi, durazno, albahaca y sus mezclas.

3. Una composición para su utilización según la Reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición además comprende una enzima reparadora de ADN.

4. Una composición para su utilización según la Reivindicación 3, en la que dicha enzima reparadora de ADN está presente en una cantidad desde el 0,00001 a alrededor del 35%, preferiblemente desde alrededor del 0,00005 a alrededor del 30% y más preferiblemente desde alrededor del 0,0001 a alrededor del 25%.

5. Una composición para su utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición comprende además uno o más ingredientes secundarios seleccionados de entre el grupo que consiste en humectantes, péptidos, aceites, espesantes, surfactantes, vitaminas, antioxidantes, parabenos, pantallas solares, extractos botánicos y sus mezclas.

6. Una composición para su utilización según la reivindicación 5, en la que dicha vitamina se selecciona de entre el grupo que consiste en uno o más compuestos de vitaminas seleccionados de entre el grupo que consiste en compuestos de vitamina B, compuestos de vitamina C, compuestos de vitamina E, niacinamida, nicotinato de tocoferilo, piroxidina, pantenol, vitamina E, acetato de vitamina E, fosfatos de ascorbilo, glucósido de ascorbilo y sus mezclas.

7. Una composición para su utilización según la reivindicación 5, en la que dicho espesante es una cera vegetal seleccionada de entre el grupo que consiste en el árbol de la cera, la candelilla, la ozoquerita, la acacia, cera de abejas, la ceresina, los ésteres de cetilo, la cera de flores, la cera de citrus, la cera de carnauba, la cera de jojoba, la cera de Japón, el polietileno, el microcristalino, el salvado de arroz, la cera de lanolina, el visón, el montan, el árbol de la cera, el uricuri, la ozoquerita, la cera de palmiste, la parafina, la cera de aguacate, la cera de manzana, la cera de laca, la cera de salvia sclarea, la cera de grano usado, la cera de uva, los derivados del polialquilenglicol y sus mezclas.

8. Una composición para su utilización según la reivindicación 5, en la que dichos humectantes son preferiblemente un azúcar seleccionado del grupo que consiste en glucosa, fructosa, miel, miel hidrogenada, inositol, maltosa, manitol, maltitol, sorbitol, sacarosa, xilitol y xilosa.

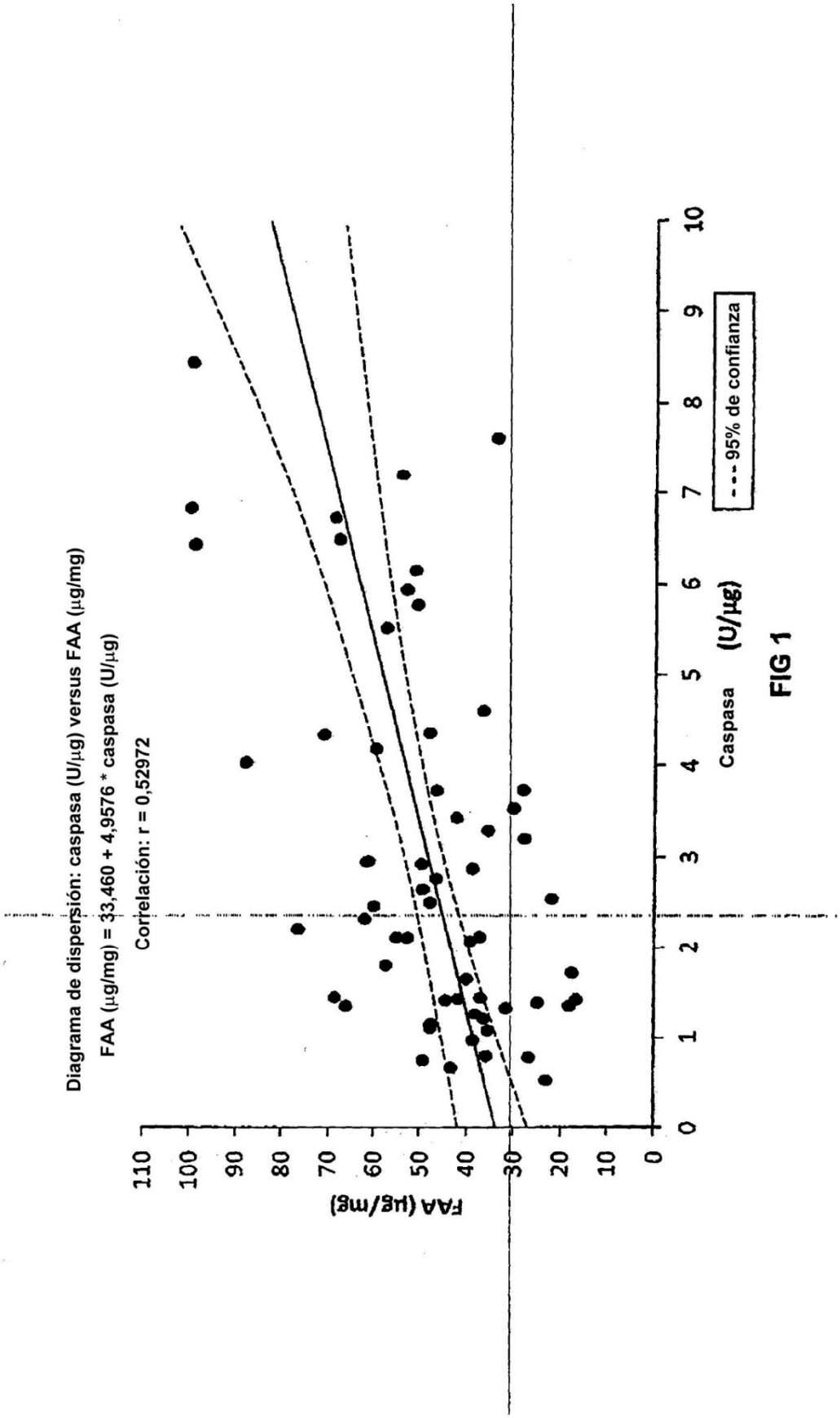
Diagrama de dispersión: caspasa (U/µg) versus FAA (µg/mg)
FAA (µg/mg) = 33,460 + 4,9576 * caspasa (U/µg)
Correlación: r = 0,52972
FAA (µg/mg)
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Caspasa (U/µg)
95% de confianza

FIG 1

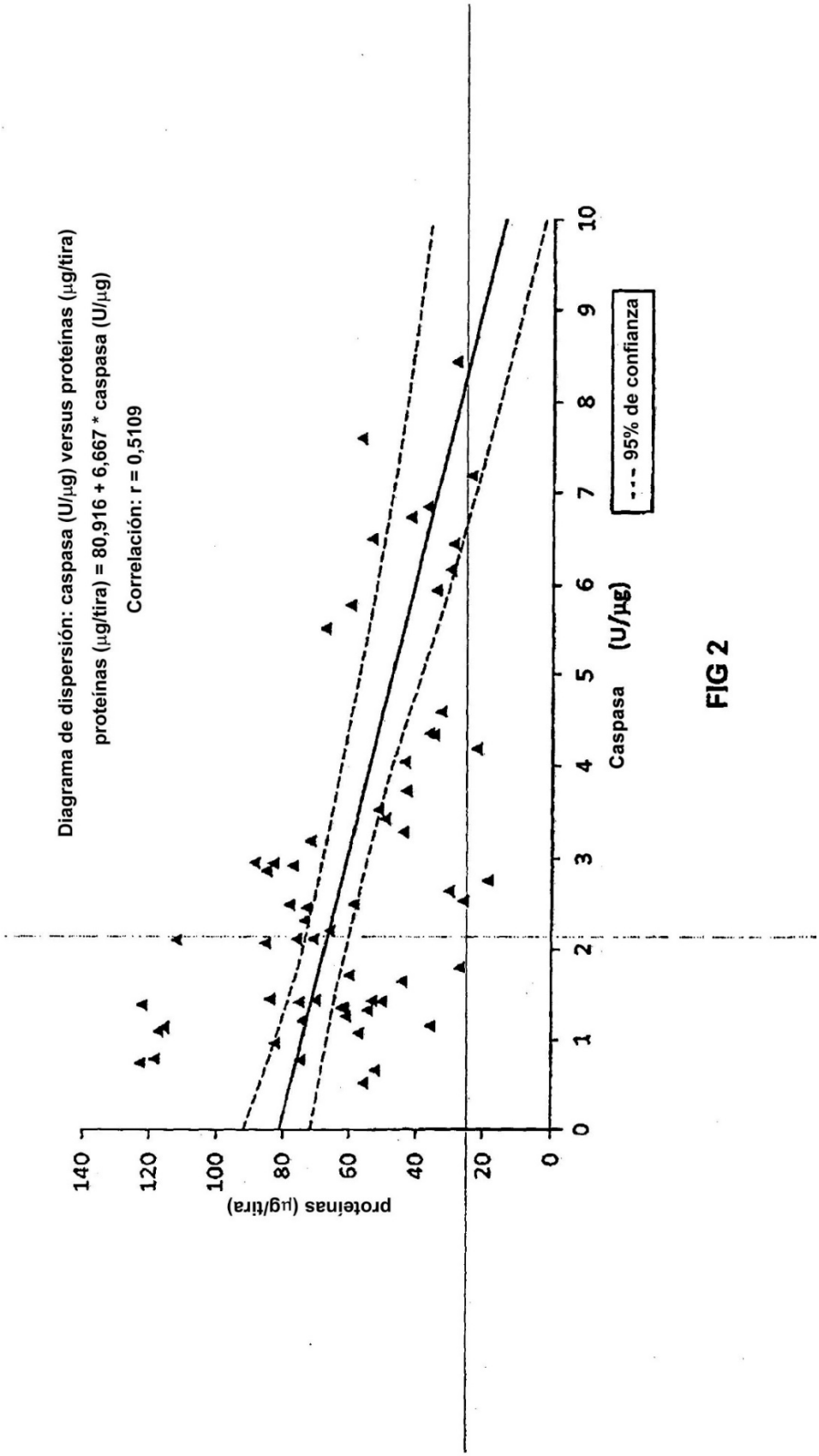
Diagrama de dispersión: caspasa (U/µg) versus proteínas (µg/tira)
proteínas (µg/tira) = 80,916 + 6,667 * caspasa (U/µg)
Correlación: r = 0,5109
proteínas (µg/tira)
140
120
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Caspasa (U/µg)
--- 95% de confianza

FIG 2

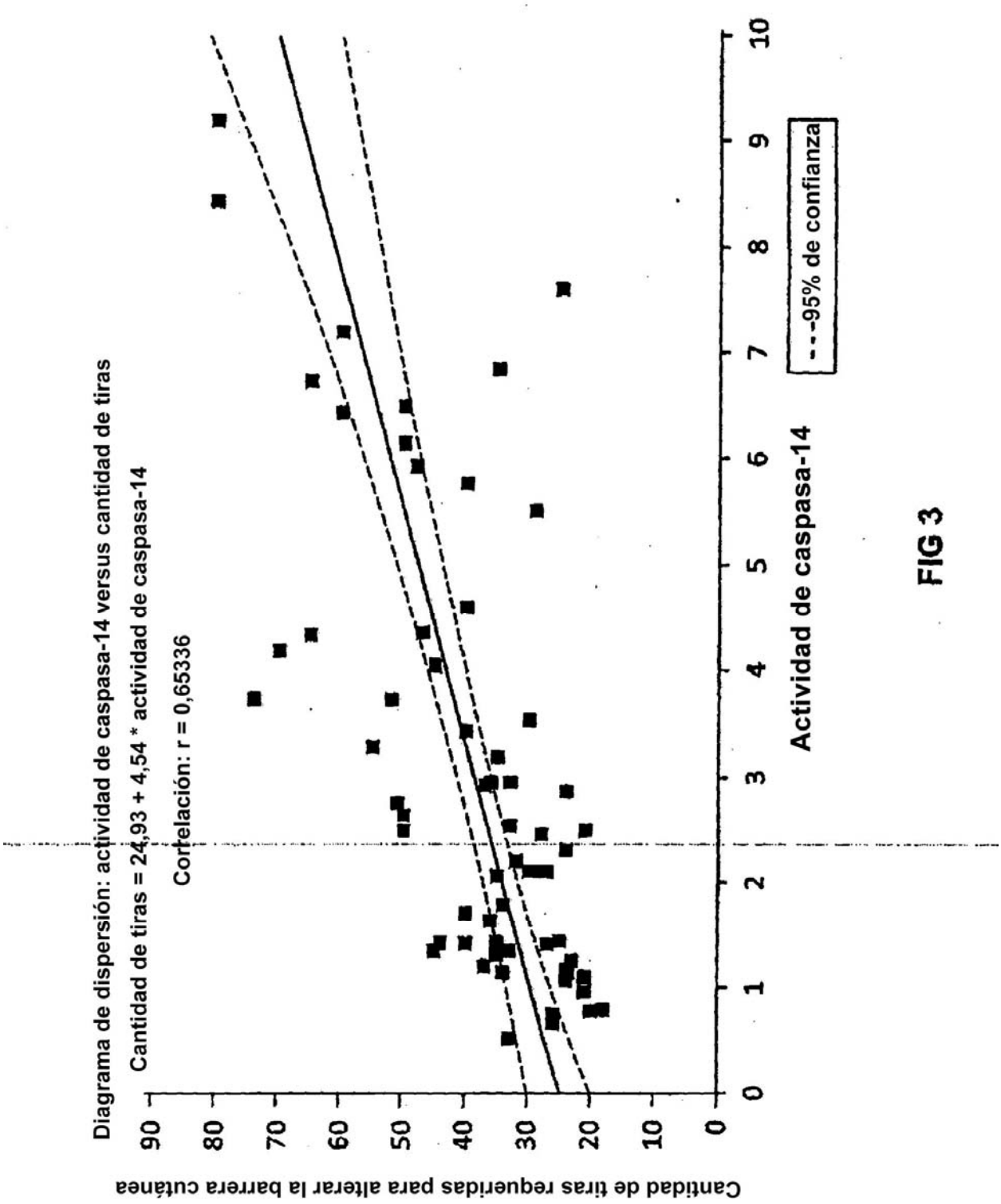
Diagrama de dispersión: actividad de caspasa-14 versus cantidad de tiras
Cantidad de tiras = 24,93 + 4,54 * actividad de caspasa-14
Correlación: r = 0,65336
Cantidad de tiras requeridas para alterar la barrera cutánea
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Actividad de caspasa-14
---95% de confianza

FIG 3

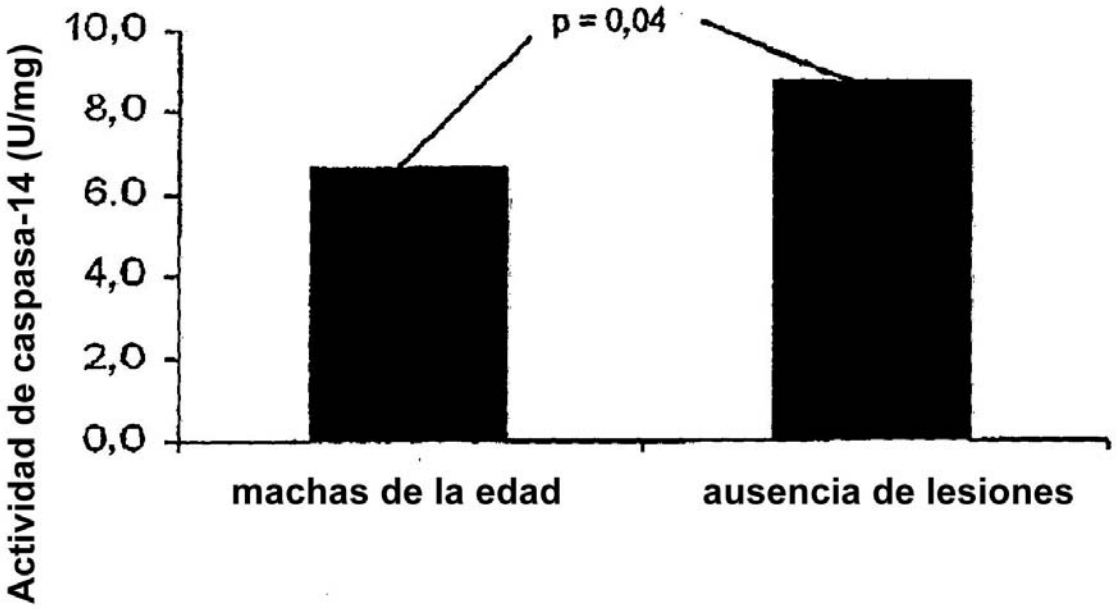
p = 0,04
Actividad de caspasa-14 (U/mg)
10,0
8,0
6.0
4,0
2,0
0,0
machas de la edad
ausencia de lesiones

FIG 4

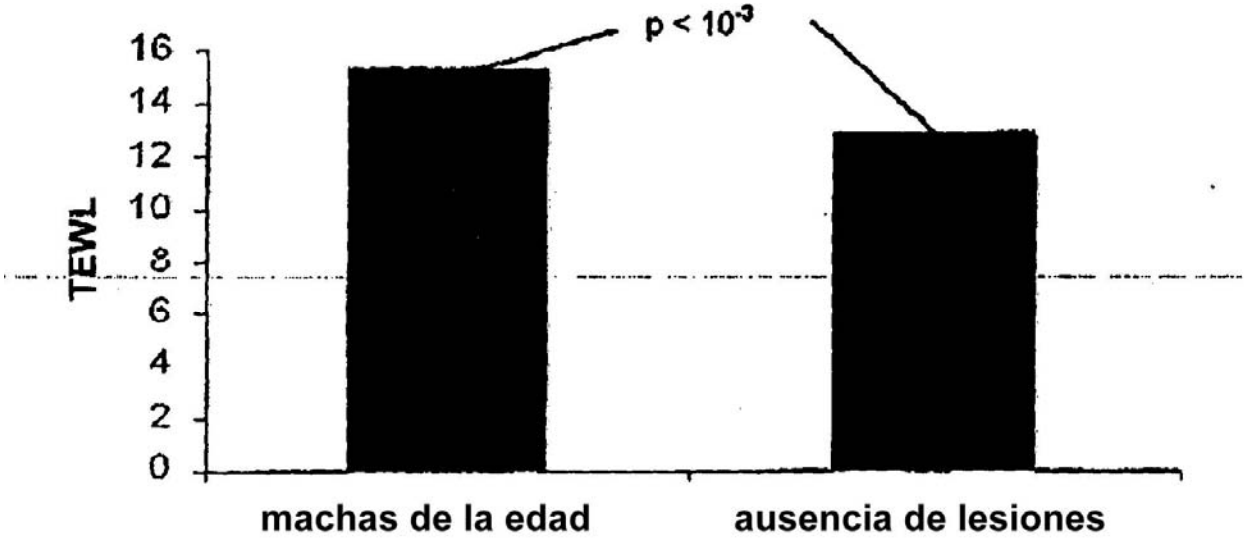
p < 10-3
TEWL
16
14
12
10
8
6
4
2
0
machas de la edad
ausencia de lesiones

FIG 5

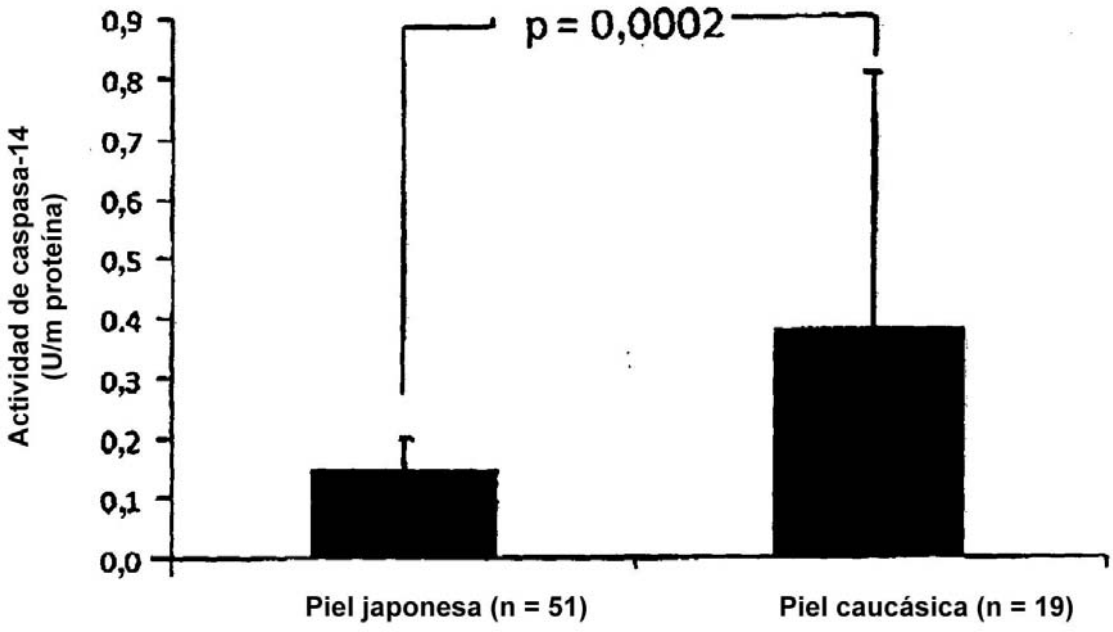
p = 0,0002
Actividad de caspasa-14
(U/m proteína)
0,9
0,8
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
Piel japonesa (n = 51)
Piel caucásica (n = 19)

FIG 6

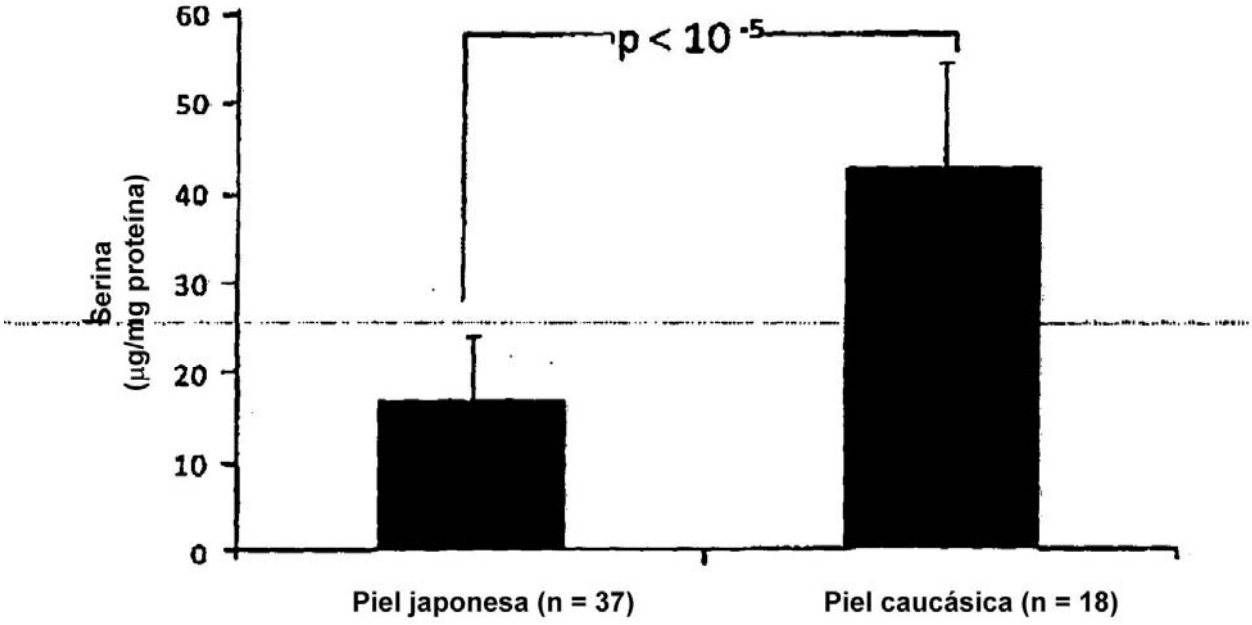
p < 10 -5
Serina
(µg/mg proteína)
60
50
40
30
20
10
0
Piel japonesa (n = 37)
Piel caucásica (n = 18)

FIG 7

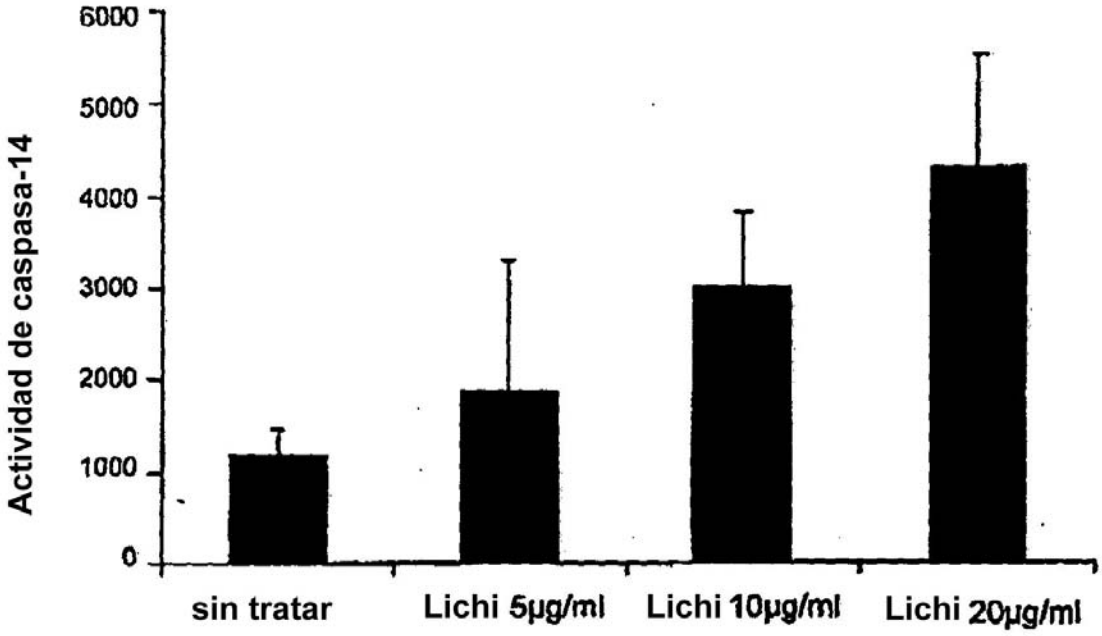
Actividad de caspasa-14
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
sin tratar
Lichi 5µg/ml
Lichi 10µg/ml
Lichi 20µg/ml

FIG 8

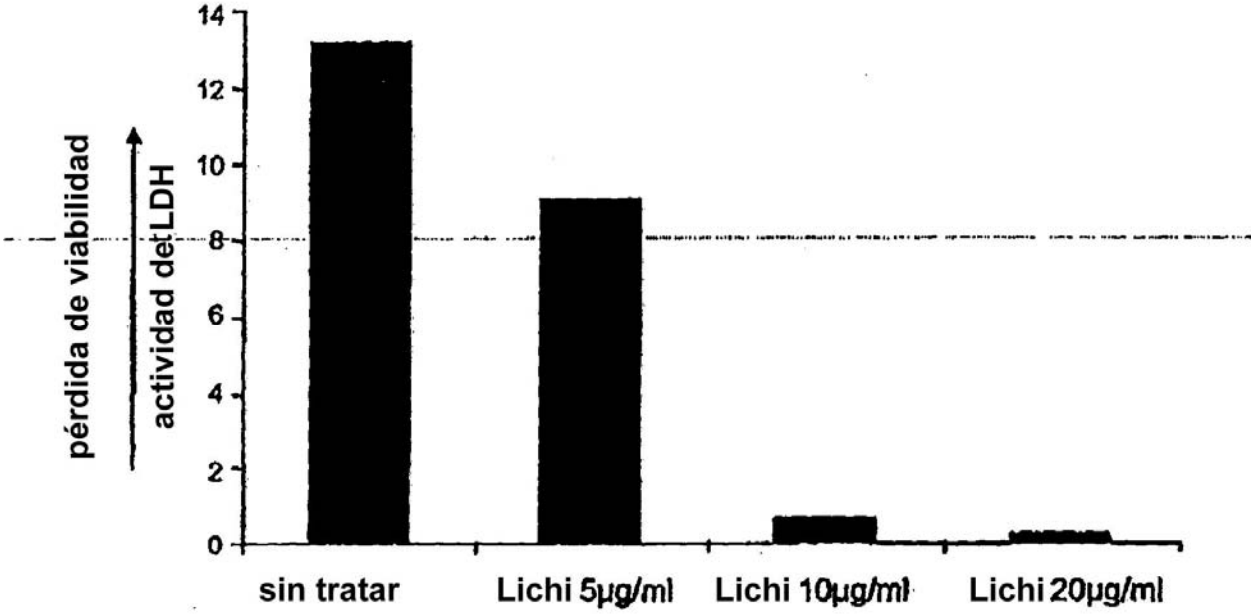
pérdida de viabilidad
actividad de LDH
14
12
10
8
6
4
2
0
sin tratar
Lichi 5µg/ml
Lichi 10µg/ml
Lichi 20µg/ml

FIG 9

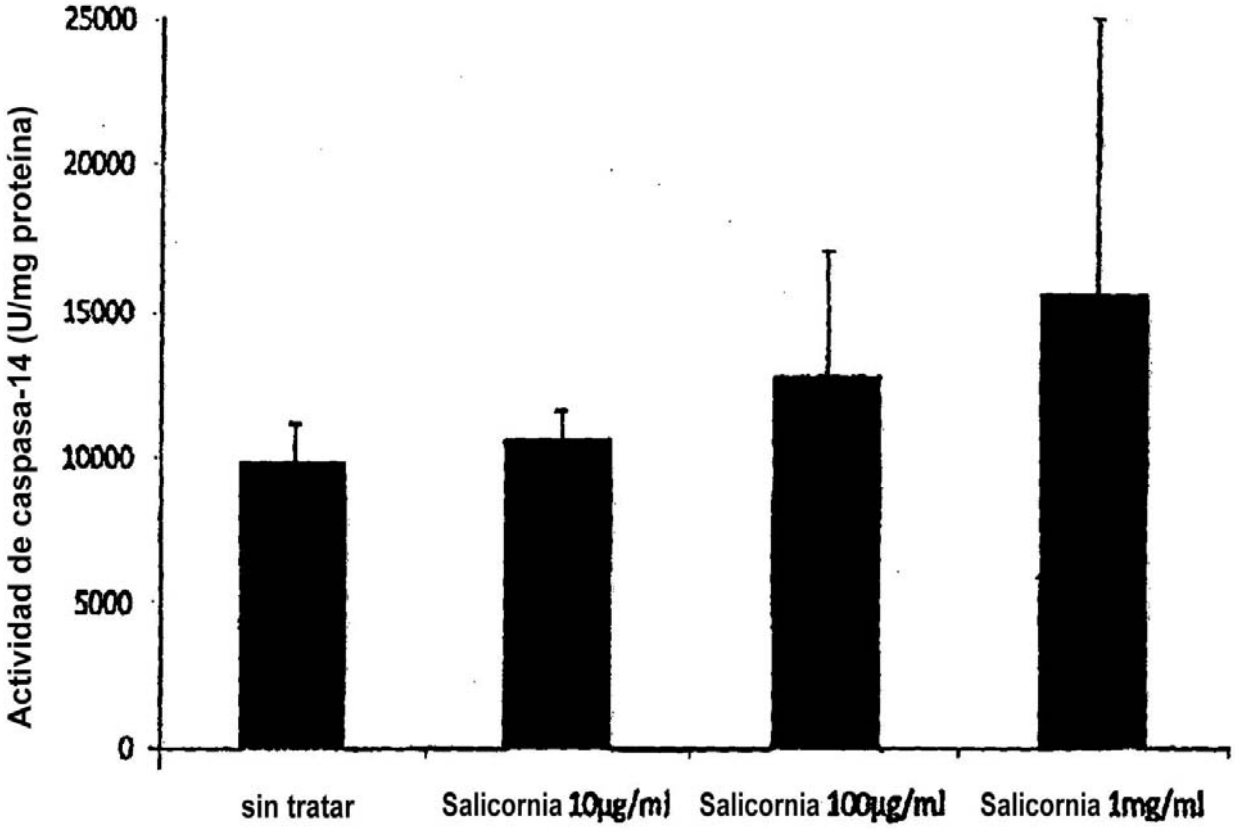
Actividad de caspasa-14 (U/mg proteína)
25000
20000
15000
10000
5000
0
sin tratar
Salicornia 10µg/ml
Salicornia 100µg/ml
Salicornia 1mg/ml

FIG 10