

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 769 839**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 8/66 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/99 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.11.2015 PCT/US2015/062128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16094073**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2015 E 15868488 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3229825**

54 Título: **Composiciones que comprenden un activador de sirt6 y una enzima de reparación de ADN**

30 Prioridad:

09.12.2014 US 201462089618 P

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

29.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PERNODET, NADINE;
DONG, KELLY y
PELLE, EDWARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 769 839 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

Composiciones que comprenden un activador de sirt6 y una enzima de reparación de ADN

5 Campo de la invención

La invención pertenece al campo de los tratamientos para mejorar la apariencia del envejecimiento de la piel. Más específicamente, la invención se refiere a una composición tópica como se define en la reivindicación 1 y esta composición para su uso en métodos que promueven la protección y/o reparación de ADN en células de la piel dañadas por la luz ultravioleta.

Antecedentes de la invención

Las sirtuinas son enzimas que desempeñan papeles críticos en muchas vías epigenéticas o metabólicas celulares. En células de mamífero, se han identificado siete homólogos de sirtuina, denominados SIRTUINAS 1-7 o SIRT1-7. SIRT6 se localiza en el núcleo celular (de queratinocitos humanos y fibroblastos dérmicos, por ejemplo) y es un miembro de la familia conservada de proteínas sirtuina que están asociadas con el metabolismo y la longevidad. SIRT6 es una histona 3, lisina 9 (H3K9) desacetilasa, y está implicada principalmente en la reparación del ADN y la estabilidad de los telómeros.

La expresión "péptido activador de SIRT6" significa un péptido que provoca que la cantidad de SIRT6 en la célula aumente por cualquier vía que provoque ese resultado. El documento US2011-0318284 divulga composiciones que comprenden péptidos activadores de SIRT6. Los péptidos derivan de regiones altamente conservadas de proteínas SIRT humanas. De las ocho secuencias peptídicas descritas en el documento US2011-0318284, la siguiente secuencia es de interés en este documento:

(SEQ ID NO 1) G-A-G-V-S-A-E-NH₂ Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH₂

Tenga en cuenta que el grupo NH₂ en el extremo C-terminal del péptido se ha sustituido sobre el péptido para mejorar la resistencia del péptido a determinadas formas de degradación. NH₂ en esa posición no aparece de forma natural.

Se informó que este péptido aumenta la expresión de sirtuina 6 muy significativamente en fibroblastos humanos normales y queratinocitos humanos normales en cultivos a corto plazo. Además, el efecto de estimulación de expresión de sirtuina 6 se mantuvo a largo plazo. De acuerdo con la bibliografía, los péptidos activadores pueden usarse solos o en combinación con al menos otro agente activo, en un medio fisiológicamente aceptable. La bibliografía también divulga la utilización de una composición cosmética para prevenir y/o reparar la degradación del ADN, mejorar el mantenimiento de los telómeros y reducir la senescencia celular. Sin embargo, el documento US2011-0318284 no hace mención de *Arabidopsis thaliana*.

La solicitud pendiente US14/045.075, presentada el 3 de octubre de 2013 (publicada como el documento US2015/0098963A) divulga composiciones que comprenden los mismos péptidos activadores de SIRT6 que el documento US2011-0318284. De acuerdo con esta bibliografía, un péptido activador de SIRT6 puede estar presente en la composición en cantidades que varían de 0,0001 a 8 %, preferentemente de aproximadamente 0,001 a 3 %, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a 1%. En una realización preferida, el péptido activador se suministra como un componente de un extracto de levadura.

El documento US 14/045.075 también informa que un péptido activador de SIRT6 provocó un aumento dependiente de la dosis en la expresión de SIRT6 en queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK, por sus siglas en inglés):

(SEQ ID NO 1) G-A-G-V-S-A-E-NH₂ Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH₂

Se ha informado además que un aumento inesperado en la síntesis de colágeno en fibroblastos dérmicos humanos normales está causado por una combinación de extracto de *Laminaria digitata*, extracto de bulbo de *Narcissus tazetta* y un extracto de proteína de levadura que contiene este péptido activador de SIRT6 (SEQ ID 1). Asimismo, el documento US14/045.075 menciona el extracto de *Arabidopsis thaliana* en una larga lista de extractos botánicos opcionales, en donde los intervalos sugeridos para el uno o más extractos botánicos opcionales se informan de aproximadamente 0,0001 a 10 %, preferentemente de aproximadamente 0,0005 a 8 %, más preferentemente de aproximadamente 0,001 a 5 % en peso de la composición total. Sin embargo, el extracto de *Arabidopsis thaliana* no se destaca por ninguna actividad particular, y no se divulga ninguna sinergia entre el extracto de *Arabidopsis thaliana* y ninguno de los péptidos activadores de SIRT6 divulgados en el mismo.

Extracto de *Arabidopsis thaliana* que contiene 8-Oxoguanina glucosilasa

La 8-Oxoguanina glucosilasa (OGG1) es una enzima reparadora de ADN que elimina la 8-Oxoguanina, un subproducto base resultante de la exposición a especies reactivas de oxígeno y radiación ionizante. OGG1 es activa en el ADN tanto genómico como mitocondrial, incluso en las células de la piel. La 8-Oxoguanina glucosilasa se puede obtener por fermentación con levaduras de la planta *Arabidopsis thaliana*. *Arabidopsis thaliana* es una especie de la familia

Brassicaceae, y es bien conocida, ya que es uno de los organismos modelo utilizados para estudiar la biología de las plantas. El extracto de 8-Oxoguanina glucosilasa a partir del fermento de *Arabidopsis thaliana* está disponible comercialmente en una formulación liposómica que contiene lecitina y agua bajo el nombre comercial Roxisomes™, de Barnett Products Corp., Englewood Cliffs, NJ. Aproximadamente el 0,5 % de Roxisome™ es 8-Oxoguanina glucosilasa.

Revoris es un producto de tratamiento de arrugas disponible comercialmente que aparentemente comprende Roxisomes™ y dos péptidos: palmitoil oligopéptido (un péptido de tres aminoácidos) y palmitoil tetrapéptido-7 (un péptido de cuatro aminoácidos). Ninguno de estos péptidos es igual ni sugiere el péptido de 7 aminoácidos de SEQ ID 1. No se sugiere sinergia entre el Roxisomes y los péptidos de Revoris.

Sumario

Las composiciones de la invención comprenden un 0,0001-0,05 % (en peso de la composición) de 8-Oxoguanina glucosilasa (OGG1) y un 0,0001-1 % (en peso de la composición) del siguiente péptido activador de SIRT6. (SEQ ID NO 1) G-A-G-V-S-A-E-NH₂ Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH₂

En la composición actualmente reivindicada, el péptido activador de SIRT6 está en forma de un extracto de levadura.

Las composiciones de la invención muestran efectos antienvjecimiento al promover la reparación del ADN de las células de la piel y/o al proteger el ADN de las células de la piel del daño ultravioleta.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los efectos del péptido activador de SIRT6 (SEQ ID NO 1) sobre la fragmentación de ADN en NHEK expuestas a radiación UVB.

La Figura 2 muestra los efectos de un extracto de *Arabidopsis thaliana* que contiene 8-Oxoguanina glucosilasa sobre la fragmentación del ADN en NHEK expuestas a radiación UVB. La figura también muestra los efectos de un extracto de levadura que contiene el péptido de SEQ ID NO 1.

Descripción detallada

Todos los porcentajes mencionados en el presente documento son porcentajes en peso de la composición total, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1 DE PRUEBA (REFERENCIA)

Los presentes inventores han demostrado que el tratamiento de los queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) mediante un activador de SIRT6 (péptido de SEQ ID NO 1) redujo significativamente la fragmentación del ADN causada por la radiación UVB. A continuación se describe el tratamiento.

Preparación de Muestras

Este estudio utilizó muestras de control y tres tipos de muestras de prueba. Las muestras de control ni se trataron con el péptido, ni se expusieron a radiación UVB. Las muestras de tipo 1 se trataron con el péptido, tal como se describe a continuación, pero no se expusieron a radiación UVB. Las muestras de tipo 2 no se trataron con el péptido, pero se expusieron a radiación UVB. Las muestras de tipo 3 se trataron con el péptido, como se describe a continuación, y se expusieron a radiación UVB. El péptido activador de SIRT6 (SEQ ID NO 1) en forma de polvo se preparó en solución a 50 ppm.

Para todas las muestras de prueba, se sembraron Queratinocitos Epidérmicos Humanos Normales (NHEK) en portaobjetos Trevigen Flare™ a 8.000 células/mancha para análisis de fragmentación del ADN. Las células se incubaron a 37 °C, 95 % de humedad y CO₂ al 5 % en medios de cultivo celular durante 24 horas. Las muestras de tipo 1 y tipo 3 se trataron con la solución de péptido en polvo de 50 ppm al 3 % de los medios de cultivo celular (equivalente a 0,00015 % de péptido en solución), y se incubaron todas las muestras durante 48 horas. Posteriormente, el medio de cultivo celular se retiró de todas las muestras y se reemplazó con 100 µl de Solución Salina Tamponada con Fosfato de Dulbecco. Las muestras tipo 2 y tipo 3 fueron expuestas a 20 mJ/cm² de radiación UVB, en una cámara de irradiación de Opsytec Dr. Gröbel. Posteriormente, las muestras de tipo 1 y tipo 3 se trataron nuevamente con la solución de péptido en polvo al 3 % de los medios celulares, y todas las muestras se incubaron durante 6 horas, antes del ensayo cometa.

Después de seis horas de incubación, las células de las muestras se lavaron con solución salina tamponada con fosfato. Se pipetearon 75 µl de agarosa derretida mantenida a 37 °C en cada mancha del portaobjetos para el ensayo cometa y después se incubaron a 4 °C durante 10 minutos. Los portaobjetos se sumergieron en solución de lisis fría sobre hielo durante 3 horas. Los portaobjetos se retiraron de la solución de lisis y se colocaron en una solución alcalina (NaOH 300 mM, EDTA 1 mM, pH >13) a temperatura ambiente durante 30 minutos. En este momento, las células

están muertas y ya no pueden reparar el ADN. Posteriormente, los portaobjetos se colocaron en un aparato de electroforesis enfriado en hielo de manera que estuvieran equidistantes de los electrodos. Se vertió una solución de electroforesis alcalina fría (NaOH 300 mM, EDTA 1 mM, pH > 13) en el aparato para que cubriera los portaobjetos. La electroforesis se ejecutó durante 30 minutos a 23V. Tras la electroforesis, los portaobjetos se enjuagaron en agua y se sumergieron en EtOH al 70 % durante 5 minutos. Los portaobjetos se retiraron de la solución de EtOH y se colocaron sobre una toalla para secar al aire durante la noche. La tinción de ácido nucleico SYBR® Green 1 (Molecular Probes, Inc., Eugene OR) se diluyó en tampón TE (Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5) a 1:10000. Se pipetearon 50 µl de SYBR® Green 1 diluido en cada mancha. SYBR® Green I se une al ADN y forma un complejo que emite luz verde a 520 nm. Los portaobjetos se incubaron a 4 °C durante 5 minutos. Después de eliminar el exceso de tinte de los portaobjetos, los portaobjetos se dejaron secar nuevamente. Los portaobjetos se vieron bajo un microscopio Olympus BX51 con un filtro para FITC (isotiocianato de fluoresceína), con el objetivo 20x. Las imágenes se capturaron usando el programa informático Nikon Elements. Los momentos de cola se analizaron con el programa informático Comet Score de TriTek, Corp (Sumerduck, VA). Resultados a continuación.

15 Resultados

En referencia a la figura 1, las muestras de tipo 1 (tratadas con el péptido activador de SIRT6 de SEQ ID NO 1, pero no irradiadas) tenían una fragmentación de ADN comparable a las muestras de control. Las muestras de tipo 2 (expuestas a la radiación UVB, pero no tratadas con el péptido) mostraron un aumento de aproximadamente catorce veces en el daño del ADN. Las muestras de tipo 3 (tratadas previamente con el péptido, expuestas a la radiación UVB y tratadas posteriormente con el péptido) tuvieron una fragmentación de ADN comparable a las muestras de control. Los presentes inventores llegan a la conclusión de que el péptido de SEQ ID NO 1 estimula los niveles de SIRT6 en NHEK, lo que lleva a la reparación de la fragmentación del ADN causada por la radiación UVB.

25 EJEMPLO 2 DE PRUEBA

Los presentes inventores muestran que el tratamiento de los queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) con el péptido activador de SIRT6 de SEQ ID NO 1, en combinación con una enzima reparadora de ADN (OGG1) redujo significativamente la fragmentación del ADN causada por la radiación UVB, y lo hace de manera sinérgica. A continuación se describe el tratamiento.

Preparación de Muestras

Este estudio utilizó muestras de control y cinco tipos de muestras de prueba. Para todas las muestras de control y prueba, se cultivaron NHEK en portaobjetos Trevigen Flare™ y se cubrieron con una capa delgada de Solución Salina Tamponada con Fosfato. Posteriormente, las muestras de prueba de los tipos 2 - 5 se expusieron a 40 mJ/cm² de radiación UVB. Las muestras de control no recibieron tratamiento adicional. Las muestras de prueba de tipo 1 (referencia), que no se expusieron a la radiación UVB, se trataron añadiendo Roxisomes™ (un extracto de *Arabidopsis thaliana* que comprende 8-Oxoguanina glucosilasa en una formulación liposómica que comprende lecitina y agua) para lograr una solución al 0,05 % en los medios. Las muestras de tipo 2 (referencia) no recibieron tratamiento adicional. Las muestras de prueba de tipo 3 (referencia) se trataron adicionalmente añadiendo Roxisomes™, para lograr una solución al 0,025 % en los medios. Las muestras de tipo 4 (referencia) se trataron adicionalmente añadiendo un extracto de levadura hidrolizado que comprende aproximadamente el 2 % del péptido de SEQ ID NO 1 (Alanina, Inc. Covington, KY), para lograr una solución al 0,5 % en los medios (equivalente a aproximadamente 0,01 % del péptido en solución). Las muestras de tipo 5 se trataron adicionalmente añadiendo Roxisomes™ (0,025 %) y el extracto de levadura (0,5 %) a los medios. Todas las muestras se dejaron incubar durante 4 horas antes del ensayo cometa, que se realizó como se describe anteriormente.

Resultados

En la Figura 2, la fragmentación del ADN se normaliza para analizar muestras de tipo 2 (las irradiadas con UVB, pero que no reciben tratamiento previo [referencia]). En esa escala, las muestras de control tenían una puntuación de cometa normalizada de aproximadamente 0,075, mientras que las muestras de prueba de tipo 1 (tratadas con Roxisomes™, pero no irradiadas [referencia]) mostraron una puntuación de cometa de aproximadamente 0,2, lo que indica que Roxisomes™ está acelerando la fragmentación del ADN. Las muestras de tipo 3 (tratadas con Roxisomes™ y expuestas después a radiación UVB [referencia]) tenían una puntuación de cometa de aproximadamente 1,025, indicando, de nuevo, que Roxisomes™ está acelerando la fragmentación del ADN. Las muestras de tipo 4 (tratadas con el extracto de levadura y expuestas después a radiación UVB [referencia]) tenían una puntuación de cometa de aproximadamente 0,78, una disminución del 22 % en comparación con las muestras de prueba de tipo 2. Esto es consistente con los resultados del Ejemplo 1. Las muestras de prueba de tipo 5 (tratadas con Roxisomes™ y extracto de levadura y expuestas después a radiación UVB) tuvieron una puntuación de cometa de aproximadamente 0,21, una disminución del 79 % en comparación con las muestras de prueba de tipo 2.

Análisis

Cuando se usa solo, Roxisomes™ (8-Oxoguanina glucosilasa (OGG1)) parece aumentar la fragmentación del ADN

en NHEK. Cuando se usa solo, un extracto de levadura que comprende el péptido de SEQ ID NO 1 parece estimular SIRT6 para reparar la fragmentación del ADN debido a la exposición a UVB; una mejora del 22 %. Cuando se usan en combinación, el extracto de levadura y Roxisomes™ parecen estimular SIRT6 para reparar la fragmentación del ADN debido a la exposición a UVB; una enorme mejora del 79 %. Esto fue totalmente inesperado, especialmente porque Roxisomes™ usado por sí solo parece aumentar la fragmentación del ADN en NHEK. Los presentes inventores llegan a la conclusión de que las combinaciones del péptido de SEQ ID NO 1 y OGG1 funcionan de manera sinérgica para estimular los niveles de SIRT6 en NHEK, llevando a un nivel muy alto de reparación de la fragmentación del ADN causada por la radiación UVB.

10 Composiciones de la Invención

Las composiciones actualmente reivindicadas comprenden péptido activador de SIRT6 (SEQ.ID 1) en una cantidad del 0,0001 al 1 % en peso de la composición total, preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente el 0,1 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,005 % a aproximadamente el 0,02%. El péptido activador se suministra como un componente de un extracto de levadura. El contenido de péptido del extracto debe ser conocido para garantizar que la composición comprenda del 0,0001 al 1 % del péptido (SEQ. ID 1).

Las composiciones actualmente reivindicadas comprenden 8-Oxoguanina glucosilasa (OGG1) en una cantidad del 0,0001 % al 0,05 %, preferentemente de aproximadamente el 0,0005 % a aproximadamente el 0,01 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,005 %, con respecto al peso total de la composición final. Las concentraciones sugeridas de Roxisomes™ son de aproximadamente el 0,02 % a aproximadamente el 10 %, preferentemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 1 %, con respecto al peso total de la composición final.

La composición de la invención puede estar en forma líquida, semisólida o sólida, y puede estar en forma de emulsión, solución, suspensión o anhidra. Si está en forma de solución o suspensión, la composición puede contener de aproximadamente el 50 al 99,9 % de agua. Si está en forma de emulsión, la composición puede contener de aproximadamente 5-95 % de agua y de aproximadamente 5-95 % de aceite. Si está en forma anhidra, la composición puede comprender de aproximadamente 10-99 % de aceite y 10-99 % de agentes solidificantes. En el caso en el que las composiciones estén en forma de soluciones acuosas, dispersiones o emulsiones, además del agua, la fase acuosa puede contener uno o más agentes estructurantes de la fase acuosa, es decir, un agente que aumenta la viscosidad o espesa la fase acuosa de la composición. Esto es particularmente deseable cuando la composición está en forma de suero o gel. Los intervalos adecuados de agentes estructurantes de fase acuosa, si están presentes, son de aproximadamente el 0,01 al 30 %, preferentemente de aproximadamente el 0,1 a al 20 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,5 al 15 % en peso de la composición total. Ejemplos de tales agentes incluyen diversos agentes espesantes basados en acrilato, gomas naturales o sintéticas, polisacáridos y similares.

En el caso de que una composición de la invención esté en forma de emulsión, entonces la composición comprenderá una fase oleosa. Los ingredientes oleosos son deseables para las propiedades hidratantes y protectoras de la piel. Los aceites adecuados incluyen siliconas, ésteres, aceites vegetales, aceites sintéticos, que incluyen, pero sin limitación, aquellos expuestos en el presente documento. Los aceites pueden ser volátiles o no volátiles, y están preferentemente en forma de un líquido vertible a temperatura ambiente. El término "volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor medible, o una presión de vapor de al menos aproximadamente 2 mm. de mercurio [2,67 kPa] a 20 °C. El término "no volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor de menos de aproximadamente 2 mm. de mercurio [2,67 kPa] a 20 °C. Los aceites volátiles adecuados generalmente tienen una viscosidad que varía de aproximadamente 0,5 a 5 centistokes (0,000005 a 0,000005 m²/s) a 25 °C, e incluyen siliconas lineales, siliconas cíclicas, hidrocarburos parafínicos, o mezclas de los mismos. Los aceites no volátiles generalmente tienen una viscosidad mayor de aproximadamente 5 a 10 centistokes (0,000005 a 0,00001 m²/s) a 25 °C, y la viscosidad puede variar hasta aproximadamente 1.000.000 de centipoises (10³ Pa.s) a 25 °C. Ejemplos de aceites no volátiles incluyen, peso sin limitación, ésteres en forma mono, di o triéster.

En el caso en el que la composición esté en forma anhidra o en forma de emulsión, puede ser deseable incluir uno o más agentes estructurantes de fase oleosa en la composición cosmética. La expresión "agente estructurante de la fase oleosa" significa un ingrediente o combinación de ingredientes, solubles o dispersables en la fase oleosa, que aumentará la viscosidad, o estructura, de la fase oleosa. El agente estructurante puede estar presente en una cantidad suficiente para proporcionar una composición líquida con mayor viscosidad, un semisólido o, en algunos casos, una composición sólida que puede ser estable por sí misma. El propio agente estructurante puede estar presente en forma líquida, semisólida o sólida. Los intervalos sugeridos del agente estructurante son de aproximadamente 0,01 a 70 %, preferentemente de aproximadamente 0,05 a 50 %, más preferentemente de aproximadamente 0,1-35 % en peso de la composición total.

La composición puede contener uno o más tensioactivos, especialmente si está en forma de emulsión. Sin embargo, tales tensioactivos pueden usarse si las composiciones también son anhidras, y ayudarán a dispersar ingredientes que tienen polaridad, por ejemplo pigmentos. Tales tensioactivos pueden ser de silicona u orgánicos. Los tensioactivos ayudarán en la formación de emulsiones estables de la forma de agua en aceite o de aceite en agua. Si están

presentes, los tensioactivos pueden variar de aproximadamente 0,001 a 30 %, preferentemente de aproximadamente 0,005 a 25 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,1 al 20 % en peso de la composición total.

5 Opcionalmente, pero preferentemente, las composiciones de la invención se formularán para tener determinados valores de SPF (factor de protección solar) que varían de aproximadamente 1-100, preferentemente de aproximadamente 5-80, lo más preferentemente de aproximadamente 5-50 %. El cálculo de los valores de SPF es bien conocido en la técnica. Para conseguir esto, puede ser deseable incluir en la composición uno o más protectores solares químicos UVA o UVB o protectores solares físicos en forma de partículas.

10 La expresión "protector solar UVA" significa un compuesto químico que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 320 a 400 nm. La composición puede contener de aproximadamente 0,001-20 %, preferentemente del 0,005-5 %, más preferentemente aproximadamente 0,005-3 % en peso de la composición de protector solar UVA. Ejemplos de compuestos de protector solar UVA incluyen 4-metildibenzoilmetano, 2-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-*terc*-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-
15 dimetildibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metil-5-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y así sucesivamente. Particularmente preferido es 4-*terc*-butil-4'-metoxidibenzoilmetano. Otros tipos de protectores solares UVA incluyen derivados del ácido dicanfor sulfónico, tal como el ácido tereftalilideno dicanfor sulfónico.

20 La expresión "protector solar UVB" significa un compuesto químico que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 290 a 320 nm. Generalmente, la cantidad de protector solar químico UVB presente puede variar de aproximadamente 0,001-45 %, preferentemente del 0,005-40 %, más preferentemente aproximadamente 0,01-35 % en peso de la composición total. Existe una variedad de protectores solares químicos UVB, incluidos los ésteres de ácido alfa-ciano-beta, beta-difenilil acrílico, tal como el 2-etilhexil-2-ciano-3,3-
25 difenilacrilato. Otros protectores solares adecuados incluyen derivados de bencilideno alcanfor. También son adecuados los derivados de cinamato, tal como el etilhexil metoxicinamato. También son adecuados como agentes de protección UVB diversos derivados de benzofenona, incluyendo Benzofenona 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Son particularmente preferidos Benzofenona-3, Benzofenona 4 y Benzofenona 5. También son adecuados determinados derivados de salicilato de mentilo, tal como el salicilato de homomentilo o el antranilato de mentilo. Los
30 derivados de salicilato también son absorbentes aceptables de UVB.

La composición puede contener del 0,001-8 %, preferentemente del 0,01-6 %, más preferentemente del 0,05-5 % en peso de la composición total de conservantes. Son adecuados una variedad de conservantes, incluyendo tales como ácido benzoico, alcohol bencílico, bencilhemiformal, bencil parabeno, 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, 2-bromo-2-
35 nitropropano-1,3-diol, butil parabeno, metil parabeno, propil parabeno, diazolidinil urea, benzoato de calcio, propionato de calcio, caprilil glicol, derivados de biguanida, fenoxietanol, captano, diacetato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, cloroacetamida, clorobutanol, p-cloro-m-cresol, clorofeno, clorotimol, cloroxilenol, m-cresol, o-cresol, DEDM hidantoína, dilaurato de DEDM hidantoína, ácido deshidroacético, diazolidinil urea, diisetionato de dibromopropamidina, DMDM hidantoína, y similares. En una realización preferida, la composición
40 puede estar libre de parabenos.

En general, cualquier composición de acuerdo con la invención puede prepararse combinando por separado ingredientes en fase oleosa e ingredientes en fase acuosa, y mezclando bien. Cualquier etapa necesaria para formar una emulsión o impartir de otra manera una estructura a la composición terminada no interferirá con la eficacia de la
45 presente invención.

A continuación se exponen varios ejemplos de composiciones para el cuidado de la piel, que se exponen solo con fines ilustrativos.

50 Crema antienvjecimiento (Ejemplos de Referencia 1, 2)

	<u>1</u>	<u>2</u>
agua	C.S.	C.S.
cafeína	0,01	0,02
EDTA disódico	0,01	0,05
ácido cítrico	0,002	0,02
butilenglicol	3,20	5,44
glicerina	1,25	2,63
acetato de tocoferilo	0,10	0,52
ergotioneína	0,00005	0,0005
acetil hexapéptido-8	0,0001	0,001
*Roxisomes™	0,10	0,40

(continuación)

	1	2
extracto de algas	0,015	0,077
Cordyceps sinensis	0,01	0,02
Extracto de Boswellia serrata	0,01	0,02
Extracto de laminaria digitata	0,007	0,015
Extracto de bulbo de Narcissus tazetta	0,002	0,004
Extracto de fruta de cucumis sativis (pepino)	0,00006	0,015
ácido hialurónico	0,01	0,05
dimeticona	2,50	21,17
péptido de SEQ. ID 1	0,02	0,04
fenoxtietanol	0,36	0,54
aroma	0,25	0,40
* Roxisomes™: extracto de fermentación agua/levadura de <i>Arabidopsis thaliana</i> /lecitina que comprende 8-Oxoguanina glucosilasa (OGG1) al 0,5 %.		

Vaporizador para la Piel (Ejemplo de Referencia 3)

PARTE A	
agua	91,07
polyquaternium-4	0,05
ácido cítrico	0,01
propilenglicol	2,00
metilparabeno	0,20
Roxisomes™	0,05
PARTE B	
PCA de sodio	2,00
colágeno hidrolizado	2,00
pantenol	0,10
gel de aloe vera	1,00
dimeticona copoliol	0,30
diazolidinil urea	0,20
PARTE C	
glutamato de TEA-cocoilo	0,50
polisorbato 20	0,50
péptido de SEQ. ID 1	0,01
aroma	0,01
En el hervidor principal, calentar agua a 70 °C. Dispersar polyquaternium-4 con agitación. Añadir los ingredientes restantes de la Parte A, excepto Roxisomes™. Enfriar a 50 °C. Añadir Roxisomes™. Añadir los ingredientes de la Parte B al mismo tiempo, con mezclado. Enfriar a 40 °C. Añadir la Parte C mezclada previamente al hervidor principal.	

Crema para la Piel de Aceite en Agua (Ejemplo de Referencia 4)

PARTE A	
A-C copolímero 540	2,00
aceite mineral	5,00
Dow 556 fluido	1,00
Emerest 2388	10,5
Amerchol 400	2,0
Solulan 25	1,0
Arlacel 60	2,0
PARTE B	
sorbitol (70 %)	5,0
Tween 60	1,0
Carbopol 940	0,75
Germall 115	0,4
trietanolamina	0,75
agua	68,38
PARTE C	
Roxisomes™	0,1
péptido de SEQ. ID 1	0,02
aroma	0,1

(continuación)

Mezclar lentamente la Parte A y calentar a 85 °C. Mezclar la Parte B. Dispersar Carbopol en agua; añadir el resto de la Parte B, excepto TEA; calentar a 85 °C. Añadir la Parte B a la Parte A con corte. Añadir TEA con corte mientras se enfría a 40 °C. Añadir la Parte C por debajo de 40 °C.

Loción para la Piel de Aceite en Agua (Ejemplo de Referencia 5)

Parte A	
cera	3,6
cera mineral	2,1
Amerchol L-101	5,2
aceite de jojoba	2,1
monoestearato de glicerol	2,1
Parte B	
trietanolamina	1,0
propilenglicol	4,7
agua	69,3
conservantes	1,0
Parte C	
aroma	0,1
Roxisomes™	8,0
péptido de SEQ. ID 1	0,8

Mezclar la Parte A y calentar a 80 °C. Mezclar la Parte B y calentar a 80 °C. Añadir la Parte B a la Parte A con agitación. Enfriar a 40 °C. Añadir la Parte C por debajo de 40 °C.

Protector solar (Ejemplo de Referencia 6)

4- <i>terc</i> -butil-4-metoxidibenzoilmetano	2,0
N,N-dimetil-p-aminobenzoato de amilo	3,0
2-hidroxi-4-metoxibenzofenona	2,0
alcohol cetílico	3,0
ácido esteárico	3,0
vaselina	3,0
aceite de oliva	3,0
escualeno	5,0
propilenglicol	3,0
Roxisomes™	10,0
hidróxido potásico	0,2
talco	5,0
EDTA trisódico	0,02
péptido de SEQ. ID 1	1,0
agua	c.s. hasta 100 %

Acelerador de Cicatrización de Heridas (Ejemplo de Referencia 7)

monoestearato de polioxietilenglicol	2,0
monoestearato de glicerilo	5,0
ácido esteárico	5,0
alcohol behenílico	1,0
aceite mineral	1,0
trioctanoato de glicerilo	5,0
dipalmitato de ácido kójico	2,0
1,3 butilenglicol	5,0
alantoína	0,1
Roxisomes™	0,2
péptido de SEQ. ID 1	0,01
agua	c.s. hasta 100 %

Aunque la invención se ha descrito en relación con la realización preferente, no pretende limitar el alcance de la invención a la forma particular establecida sino que, por el contrario, pretende cubrir tales alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

ES 2 769 839 T3

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Pernodet, Nadine A.
Dong, Kelly
Pelle, Edward

5 <120> Composiciones que Comprenden un Activador de Sirt6 y una Enzima Reparadora de ADN <130> 14,98
<160> 1

10 <210> SEQ ID NO 1
<211> LONGITUD: 7
<212> TIPO: PRT
<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

15 <220> CARACTERÍSTICA:
<223> OTRA INFORMACIÓN: Péptido sintético

20 <220> CARACTERÍSTICA:
<221> NOMBRE/CLAVE: MOD_RES
<222> UBICACIÓN: (7)..(7)
<223> OTRA INFORMACIÓN: AMIDACIÓN

<400> SECUENCIA: 1

Gly Ala Gly Val Ser Ala Glu
1 5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que comprende del 0,0001 % al 1 % de un péptido activador de SIRT6 y del 0,0001 % - 0,05 % de 8-Oxoguanina glucosilasa, en peso de la composición, en donde el péptido activador de SIRT6 se incorpora a la composición en forma de extracto de levadura, siendo el péptido un componente del extracto y en donde el péptido activador de SIRT 6 es
(SEQ ID NO 1) G-A-G-V-S-A-E-NH₂ Gly-Ala-Gly-Val-Ser-Ala-Glu-NH₂.
- 10 2. La composición de la reivindicación 1 para su uso en un método para reparar la fragmentación del ADN debido a la exposición a UVB en células de la piel que necesitan dicho tratamiento, comprendiendo el método la etapa de aplicar tópicamente la composición.

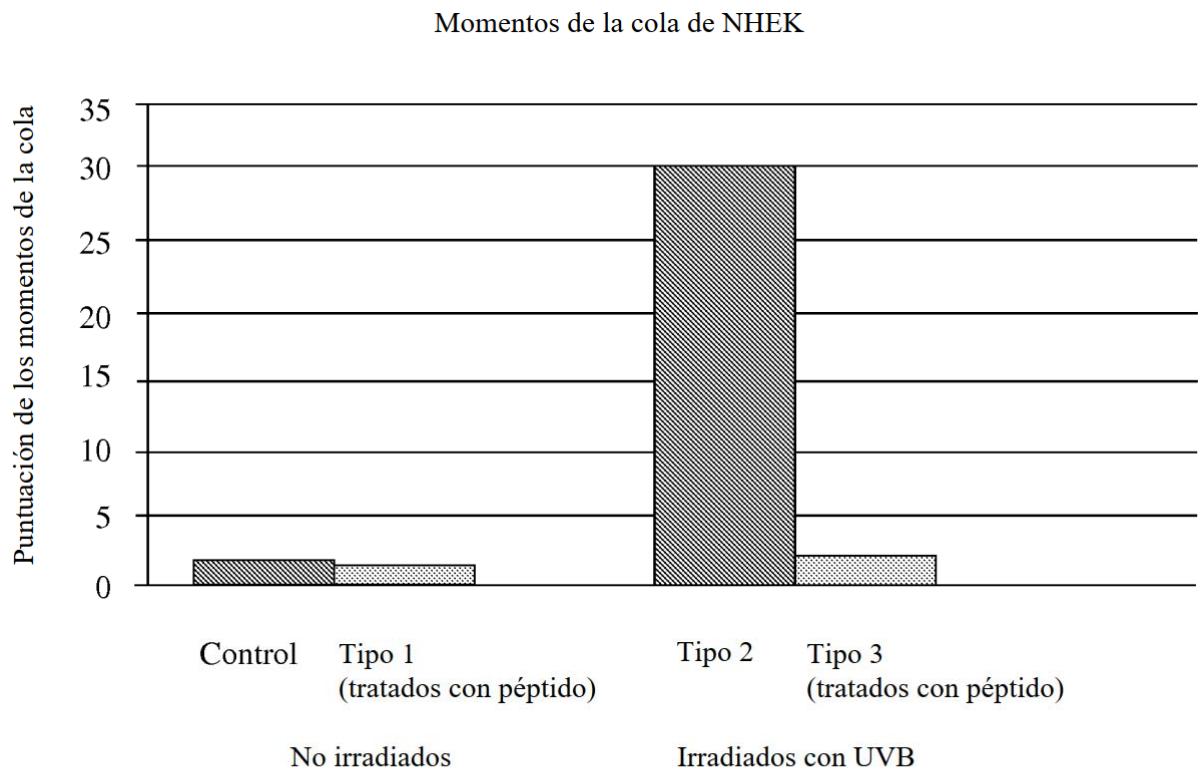


Fig. 1

Fragmentación del ADN en NHEK (4 horas d después del tratamiento)

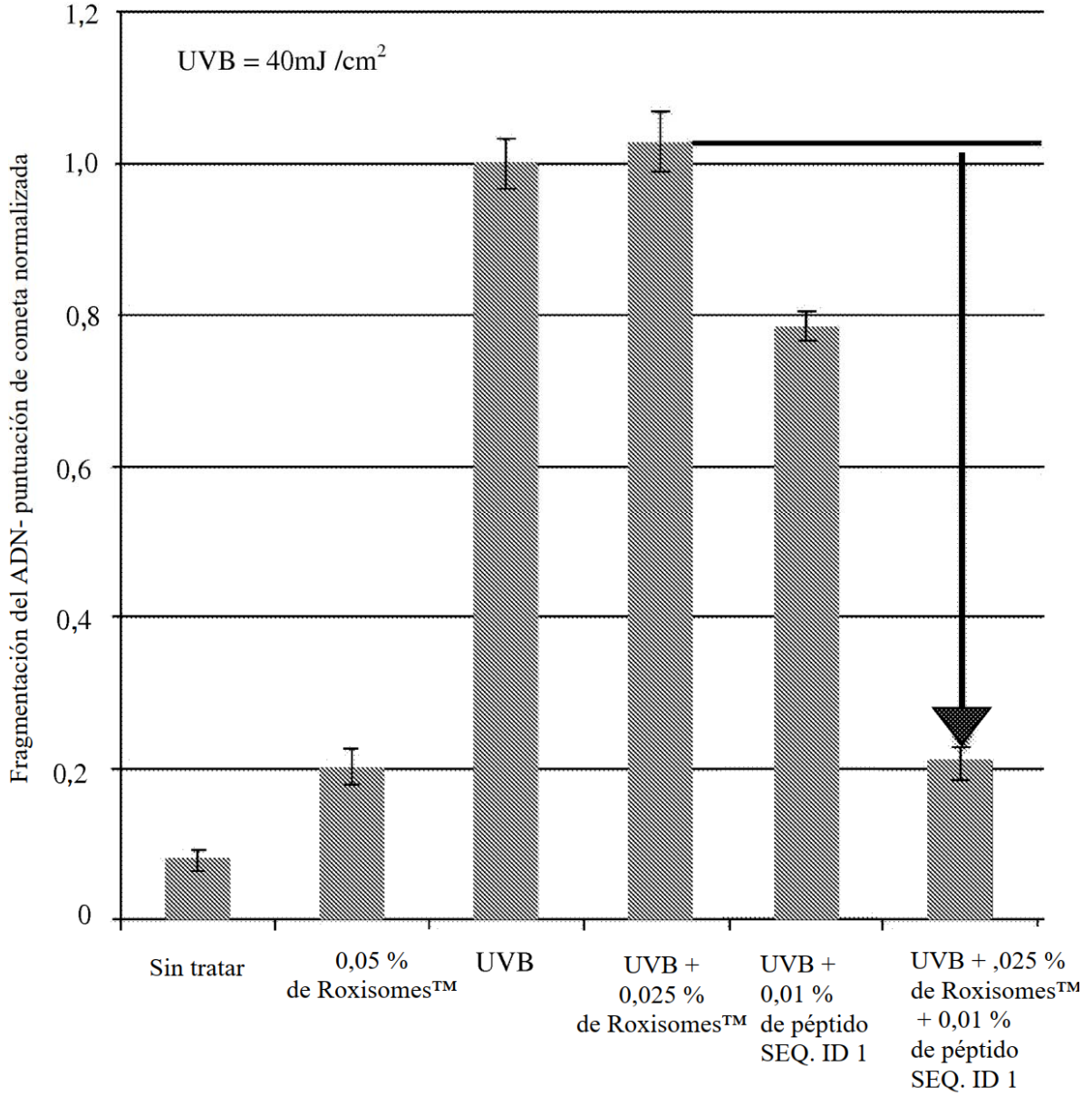


Fig. 2