

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 666**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/97 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2010 PCT/FR2010/000855**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2011 WO11077017**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2010 E 10807705 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2515840**

54 Título: **Composición cosmética y/o farmacéutica que comprende un extracto de algarroba como agente activo de activación de la expresión de las acuaporinas**

30 Prioridad:

24.12.2009 FR 0906346

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

08.02.2018

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS INC. (100.0%)
1011 Centre Road, Suite 315
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**DAL FARRA, CLAUDE;
DOMLOGE, NOUHA y
BOTTO, JEAN-MARIE**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 653 666 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

Composición cosmética y/o farmacéutica que comprende un extracto de algarroba como agente activo de activación de la expresión de las acuaporinas

Descripción

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se sitúa en el campo cosmético y farmacéutico y, en especial, en el mundo de la dermatología. La invención se refiere a una composición cosmética y/o farmacéutica que comprende, en un medio fisiológicamente adaptado, como agente activo de activación de la expresión de las acuaporinas, un extracto peptídico de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) obtenido después de la hidrólisis y que contiene péptidos de peso molecular inferior a 5 kDa y que tienen un contenido de polifenoles inferior a un 1 %. La presente invención tiene también por objeto la utilización de un extracto peptídico de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) como agente activo de activación de la expresión de las acuaporinas en una composición cosmética para mejorar la hidratación y la función barrera de la epidermis y para estimular la regeneración cutánea. El agente activo puede utilizarse sólo o en combinación con otros agentes activos. La invención también hace referencia a la utilización de este nuevo agente activo para la realización de una composición farmacéutica y, especialmente dermatológica, por vía oral o tópica, destinada a regular y/o estimular la actividad de las acuaporinas y, de este modo, tratar las patologías que conllevan una sequedad patológica de la piel o de las mucosas, tales como la xerosis o el eccema, los síntomas de sequedad bucal o la sequedad ocular. La invención también trata sobre un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a prevenir o combatir la sequedad de la piel y de las mucosas, y las manifestaciones de envejecimiento cutáneo, según el cual se aplica el extracto de algarroba de activación de la expresión de las acuaporinas o una composición que lo contenga en las zonas que se han de tratar.

Antecedentes de la invención

[0002] La piel es un órgano vital compuesto por varias capas (dermis, capas proliferativas y capa córnea) que recubre toda la superficie del cuerpo y asegura esencialmente una función barrera con respecto al entorno exterior. Esta función barrera se basa, en concreto, en la calidad de la epidermis que depende, especialmente, del estado de la capa córnea y del equilibrio entre la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos. La calidad y el correcto funcionamiento de la piel están estrechamente ligados al contenido de agua de las diferentes capas de la epidermis. De esta manera, en una epidermis normal, las capas proliferativas contienen alrededor de un 70 % de agua, mientras que la capa córnea contiene solamente entre un 10 y un 15 % de agua.

[0003] La hidratación de la capa córnea es el resultado de tres factores: el suministro de agua a partir de la dermis, la pérdida de agua hacia el entorno exterior y la capacidad de la capa córnea para fijar las moléculas de agua.

[0004] La regulación de la distribución de agua la realizan las hormonas (aldosterona, hormonas sexuales), el pH o las variaciones osmóticas. Las membranas celulares son, por naturaleza, hidrófobas y, por lo tanto, poco permeables al agua, pero existen canales hídricos, una especie de poros que facilitan el paso del agua y de diversos solutos.

[0005] Las acuaporinas son una clase de proteínas transmembrana que transportan agua y pequeñas moléculas en solución, tales como el glicerol y la urea, que facilitan el transporte del agua en los epitelios y los endotelios.

[0006] La función determinante de las acuaporinas en los epitelios implicados en el transporte del agua o de los solutos, tales como el riñón, se ha estudiado a fondo (Deen *et al.*, 1994). Asimismo, las acuaporinas se han identificado rápidamente en las glándulas exocrinas productoras de la saliva o de las lágrimas. Sin embargo, el descubrimiento de acuaporinas de tipo 3, o AQP3, en la epidermis humana y, más en concreto, en la membrana plásmática de los queratinocitos de las capas proliferativas de la epidermis (SOUGRAT R. *et al.*, J. Invest. Dermatol., 2002), puso de relieve la importancia de los flujos hídricos regulados en la piel. Las AQP3 son capaces de transportar el agua y el glicerol, y este último cumple una función importante en la constitución de la película hidrolipídica de la superficie, así como en el mantenimiento de la flexibilidad y de las cualidades sensoriales de la capa córnea.

[0007] Se ha demostrado la importancia de las AQP3 en ratones. En efecto, la inactivación del gen provoca la aparición de múltiples deficiencias de la piel, tales como un pobre índice de hidratación, una función barrera ineficaz, un tiempo de regeneración tisular aumentado y una disminución de la elasticidad (Ma T. *et al.*, J. Mol. Biol., 2002). Desde entonces, se ha descubierto que la acuaporina 3 se expresa en los fibroblastos dérmicos en los que interviene en la migración de estas células durante la regeneración de las heridas (Cao C. *et al.*, Biochem J., 2006). Asimismo, las acuaporinas cumplen un papel en la función barrera mediante la regulación de manera positiva del establecimiento de enlaces y comunicaciones celulares de tipo uniones estrechas (Kawedia J. *et al.*, PNAS 104(9), 2007).

[0008] La hidratación y el contenido de AQP3 de los queratinocitos están estrechamente ligados. De esta manera, el aumento de AQP3 en la piel provoca una mejor hidratación de la epidermis (Dumas M., J. Drugs Dermatol., Jun6, 2007).

5 **[0009]** Las pérdidas cutáneas de agua pueden tener distintos orígenes, hereditarios, adquiridos o ligados al entorno. En un entorno muy seco, las pérdidas de agua por evaporación a partir de la capa córnea son significativas y pueden sobrepasar el índice de sustitución por difusión transcelular.

10 **[0010]** A lo largo del envejecimiento cutáneo, la piel se seca. De esta manera, es muy frecuente constatar en las personas mayores y, especialmente de más de 50 años, la manifestación de una xerosis o de una sequedad de las mucosas ligada a una menor secreción de sebo, a modificaciones hormonales o a disminuciones del flujo hídrico a través de la epidermis. Por lo tanto, la piel es donde residen los pruritos y las punzadas, dos síntomas característicos de una piel seca. Entre las patologías adquiridas que se traducen en una sequedad de la piel, se puede citar la xerosis inducida por la fotoquimioterapia y el eccema. Entre las patologías adquiridas que provocan una sequedad bucal, o xerostomía, se puede citar el síndrome de Sjögren o la radioterapia del cuello. Finalmente, entre las patologías que conllevan una sequedad de las mucosas, se pueden citar las sequedades oculares o vaginales.

20 **[0011]** Una primera alternativa para el tratamiento de las pieles secas consiste en administrar por vía tópica productos destinados a recuperar la barrera cutánea, tales como agentes humectantes capaces de fijar el agua, entre los cuales se puede citar la urea y el ácido láctico, que entran en la composición del NMF (Factor hidratante natural; derivados proteolíticos de la filagrina), agentes filmógenos destinados a retener el agua o incluso agentes capaces de reconstruir la barrera cutánea (escualenos, ceramidas, ácidos grasos). Sin embargo, estos productos tienen una acción superficial que no corrige los defectos biológicos de una piel que padece deshidratación crónica.

25 **[0012]** En este contexto, las propiedades particulares de las acuaporinas las convierten en objetivos biológicos posibles para mejorar la hidratación de la piel y disminuir las señales de sequedad cutánea. De este modo, el documento de patente FR 2 801 504 describe el aumento de AQP3 en la piel mediante un extracto de plantas *Ajuga turkestanica* y que permitió mejorar la hidratación de la piel. De la misma manera, se describió un extracto de granada como agente activo por vía oral y tópica para estimular la actividad de las acuaporinas y regular los movimientos de agua y de glicerol en los tejidos (FR 2 874 502). Un extracto total de pulpa de algarroba, que contiene a la vez proteínas, polifenoles y glúcidos, y su utilización para la hidratación de la piel, se han descrito en el documento de patente francés FR 2 905 857 sin que pudiera predecirse un mecanismo de acción de un extracto de este tipo.

30 **[0013]** Asimismo, ya se ha descrito un extracto proteico de germen de algarroba mediante hidrólisis y destinado a producir un fertilizante fácilmente asimilable por las plantas (J. Parrado *et al.*, Bioresource Technology 99, 2008). El extracto descrito en la publicación es rico en péptidos de bajo peso molecular, pero igualmente en azúcares y en fitohormonas. Sin embargo, las fitohormonas son compuestos polifenólicos moduladores del crecimiento de las plantas, pero considerados como alteradores endocrinos para los humanos, puesto que suelen ser susceptibles de alterar funciones tales como el crecimiento, el desarrollo, el comportamiento o la producción. La presencia de este tipo de compuestos no es, por lo tanto, deseable en un extracto destinado a una aplicación cosmética o farmacéutica.

40 **[0014]** La presente invención describe un extracto peptídico de germen de algarroba que contiene péptidos de peso molecular inferior a 5 kDa y que presentan un índice de polifenoles muy bajo (inferior a un 1 %) y un nivel de azúcar inferior a un 15 %. Esta composición química proporciona una gran inocuidad al extracto y permite obtener una actividad molecular mejor centrada. De este modo, los inventores han puesto de manifiesto que el extracto de la invención provocaba una activación de la expresión de las acuaporinas y, en concreto, de la acuaporina 3.

50 **Exposición de la invención**

[0015] El primer objeto de la presente invención es un extracto peptídico de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*), de activación de la expresión de las acuaporinas, caracterizado por que se obtiene después de la hidrólisis y por que los compuestos de naturaleza peptídica son péptidos de peso molecular inferior a 5 kDa y cuyo contenido de polifenoles es inferior a un 1 %.

60 **[0016]** En efecto, los inventores han puesto de manifiesto que este extracto peptídico de algarroba, cuando se aplica sobre la piel, mejora la hidratación y la función barrera de la epidermis y de las mucosas y estimula la regeneración cutánea. Estas propiedades se han demostrado mediante una protección del tejido cutáneo y una disminución de la apoptosis a raíz de un estrés hídrico.

[0017] Por "agente activo capaz de prevenir y combatir la sequedad de la piel y de las mucosas y las manifestaciones del envejecimiento cutáneo", se entiende cualquier sustancia capaz de mejorar la hidratación y la

función barrera de la epidermis y de las mucosas o de disminuir la apoptosis en las células o de los tejidos sometidos a un estrés hídrico.

5 **[0018]** Por "extracto peptídico", se entiende una mezcla diluida de compuestos principalmente representados por péptidos, en solución en un gran volumen de agua o de otros solventes, polares o una mezcla de estos solventes.

[0019] Por "aplicación tópica", se entiende el hecho de aplicar o extender el agente activo de acuerdo con la presente invención o una composición que lo contenga sobre la superficie de la piel o de una mucosa.

10 **[0020]** Por "fisiológicamente aceptable" se entiende que el agente activo de la invención o una composición que lo contiene, es apropiado para entrar en contacto con la piel o una mucosa sin causar reacciones tóxicas o de intolerancia.

15 **[0021]** Por la expresión "biológicamente activo", se entiende "que posee una actividad *in vivo* o *in vitro* característica de la actividad del agente activo según la invención".

[0022] Por "compuestos de naturaleza peptídica" se hace referencia a los fragmentos de proteínas y los péptidos presentes en el extracto peptídico según la invención.

20 **[0023]** La actividad biológica característica según la invención se define como *in vitro* por la capacidad del agente activo para activar la expresión de las acuaporinas, ya sea por aumento de la síntesis proteica de la acuaporina (por modulación directa o indirecta de la expresión génica de la acuaporina) o por otros procesos biológicos como la estabilización de la proteína acuaporina o incluso la estabilización de las transcripciones de ARN mensajero.

25 **[0024]** Preferiblemente, según la presente invención, la acuaporina es acuaporina 3, o AQP3, presente en las membranas de los queratinocitos.

30 **[0025]** El agente activo según la invención puede obtenerse por medio de la extracción de proteínas de origen vegetal, seguida de una hidrólisis controlada que libera los compuestos de naturaleza peptídica biológicamente activos.

35 **[0026]** La utilización de extractos peptídicos y, en particular, extractos peptídicos de bajos pesos moleculares, presenta muchas ventajas en cosmética. Además, el hecho de generar compuestos de naturaleza peptídica que no preexisten en la mezcla proteica de partida permite que la hidrólisis y la purificación obtengan mezclas más estables, con mayor facilidad de estandarización y que no provoquen reacciones alérgicas en dermatocosmética.

40 **[0027]** Muchas de las proteínas de plantas son susceptibles de contener péptidos bioactivos en el seno de su estructura. La hidrólisis controlada permite extraer estos compuestos de naturaleza peptídica. Es posible, aunque no necesario para llevar a cabo la presente invención, extraer primero las proteínas en cuestión y después hidrolizarlas, o realizar la hidrólisis primero sobre un extracto en bruto y después purificar los compuestos de naturaleza peptídica.

45 **[0028]** Para llevar a cabo la extracción, se utilizan los granos de algarroba (planta del género *Ceratonia*). La algarroba se cultiva en los países mediterráneos y la fracción endosperma de su grano se utiliza en la industria alimentaria con la denominación "goma garrofín". El germen es la parte más rica en proteínas del grano y puede aislarse fácilmente.

50 **[0029]** Se puede emplear cualquier método de extracción o de purificación conocido por los expertos en la materia con el fin de preparar el extracto según la invención.

[0030] En una primera etapa, se muelen los gérmenes contenidos en los granos con el fin de obtener un polvo o harina. El polvo así obtenido puede tratarse previamente mediante una celulasa con el fin de favorecer la eliminación de los azúcares y, en particular, de los polisacáridos insolubles.

55 **[0031]** Acto seguido, se lleva a cabo la extracción de las proteínas del germen siguiendo el procedimiento tradicional (Osborne, 1924) modificado; el resultado de la molienda del germen de algarroba se pone en suspensión en una solución alcalina que contiene un producto absorbente de tipo polivinilpirrolidona (PVPP) insoluble (0,01 -20 %); de hecho, se ha observado que las operaciones de hidrólisis y purificación posteriores se han visto facilitadas por este medio. En particular, la concentración de sustancias de tipo fenólicas, que interactúan con las proteínas, resulta muy reducida. A continuación, las proteínas pueden precipitarse variando la fuerza iónica o acidificando el medio, lo que permite eliminar los componentes solubles y los ácidos nucleicos. A continuación, se lava el precipitado con la ayuda de un solvente orgánico como, por ejemplo, el etanol o el metanol, que posteriormente se evapora mediante secado al vacío. El precipitado rico en proteínas se introduce nuevamente en solución en el agua o en otro solvente y constituye, por lo tanto, una forma más purificada del extracto.

5 **[0032]** La extracción puede, de la misma manera, llevarse a cabo en un medio neutro o ácido, todavía en presencia de polivinilpirrolidona. Después de una etapa de filtración, la etapa de precipitación se lleva a cabo con la ayuda de un agente clásico de precipitación, tal como las sales (cloruro de sodio, sulfato de amonio) o un solvente orgánico (alcohol, acetona). El precipitado obtenido puede separarse de los agentes de precipitación mediante diálisis después de volver a ponerse en solución en agua u otro solvente.

10 **[0033]** La fracción soluble, que contiene las proteínas, los glúcidos y a veces lípidos, se recoge tras las etapas de centrifugación y filtración. Dicha solución bruta se hidroliza a continuación en condiciones controladas para generar péptidos solubles. La hidrólisis se define como una reacción química que implica la escisión de una molécula por medio de agua, pudiéndose realizar esta reacción en un medio neutro, ácido o básico. De acuerdo con la presente invención, la hidrólisis se lleva a cabo por vía química y/o de manera ventajosa gracias a enzimas proteolíticas entre las que pueden citarse las endoproteasas de origen vegetal (papaína, bromelaína, ficina).

15 **[0034]** Por los mismos motivos que anteriormente, es decir, la eliminación de sustancias polifenólicas, puede añadirse una cantidad de polivinilpirrolidona al medio reactivo en el transcurso de esta etapa de hidrólisis controlada. El extracto obtenido puede todavía purificarse con el fin de seleccionar los compuestos de naturaleza peptídica de bajos pesos moleculares. El fraccionamiento puede llevarse a cabo, de forma ventajosa, mediante ultrafiltración y/o mediante un método de tipo cromatográfico.

20 **[0035]** A continuación, se procede a una fase de dilución en agua o en cualquier mezcla de solventes que contenga agua. De este modo, el agente activo según la invención se solubiliza, de forma ventajosa, en uno o varios solventes fisiológicamente aceptables, tales como el agua, el glicerol, el etanol, el propanodiol, el butilenglicol, el dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos o cualquier mezcla de dichos solventes. El agente activo diluido se esteriliza, a continuación, mediante ultrafiltración.

25 **[0036]** Después de esta dilución, se obtiene un extracto peptídico caracterizado por un peso en seco de 2 a 5 g/Kg, una concentración de compuestos de naturaleza peptídica de 1 a 10 g/l, preferiblemente de 1,5 a 3,5 g/l y una concentración de azúcares de 0,05 a 1 g/l, preferiblemente de 0,1 a 0,3 g/l y una concentración de polifenoles inferior a un 1 % con respecto al peso en seco. Los solventes utilizados son fisiológicamente aceptables y han sido utilizados, tradicionalmente, por los expertos en la materia, seleccionándolos entre el glicerol, el etanol, el propanodiol, el butilenglicol, el dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos o cualquier mezcla de estos solventes.

30 **[0037]** El extracto obtenido según la invención se analiza cualitativa y cuantitativamente, de acuerdo con las técnicas tradicionales conocidas por los expertos en la materia, por sus características físicoquímicas y su contenido de compuestos de naturaleza proteica y peptídica.

35 **[0038]** El extracto obtenido está compuesto por péptidos de peso molecular inferior a 5 kDa y se caracteriza por una concentración de azúcares inferior a un 15 % y una concentración de polifenoles inferior a un 1 % con respecto al peso en seco.

40 **[0039]** El segundo objeto de la presente invención es una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, como agente activo de activación de la expresión de las acuaporinas, el extracto peptídico de germen de algarroba según la invención, a una concentración comprendida entre un 0,0001 % y un 20 % del peso total de la composición, preferiblemente a una concentración comprendida entre un 0,05 % y un 5 % del peso total de la composición y que comprende al menos otro agente activo seleccionado entre el glicerol, la vitamina C, la vitamina E, la coenzima Q10, los retinoides.

45 **[0040]** El agente activo puede encapsularse o incluirse en un vector cosmético o farmacéutico, como los liposomas o cualquier otra microcápsula utilizada en el campo de la cosmética o adsorberse en polímeros orgánicos en polvo, soportes minerales como los talcos y bentonitas.

50 **[0041]** En concreto, estas composiciones pueden presentarse en forma de una solución acuosa, hidroalcohólica u oleosa; de una emulsión de aceite en agua, agua en aceite o emulsiones múltiples; también pueden presentarse en forma de cremas, suspensiones, o incluso en polvos, adaptados a una aplicación sobre la piel, las mucosas, los labios y/o las faneras. Dichas composiciones pueden ser más o menos fluidas y presentar el aspecto de una crema, una loción, una leche, un suero, una pomada, un gel, una pasta o una mousse. También pueden presentarse en forma sólida, como una barra, o aplicarse sobre la piel en forma de aerosol. Pueden utilizarse como producto de cuidados y/o como producto de maquillaje para la piel.

55 **[0042]** Estas composiciones comprenden, además, cualquier aditivo comúnmente utilizado en el campo de aplicación previsto, así como los adyuvantes necesarios para su formulación, tales como solventes, espesantes, diluyentes, antioxidantes, colorantes, filtros solares, agentes autobronceadores, pigmentos, rellenos, conservantes, fragancias, absorbentes de olor, activos cosméticos o farmacéuticos, aceites esenciales, vitaminas, ácidos grasos esenciales, tensioactivos, polímeros filmógenos, etc.

- 5 **[0043]** En todos los casos, el experto en la materia cuidará por que dichos adyuvantes, así como sus proporciones, se seleccionen de modo que no resulten perjudiciales para las propiedades ventajosas investigadas de la composición según la invención. Dichos adyuvantes pueden, por ejemplo, corresponder a entre un 0,01 y un 20 % del peso total de la composición. Cuando la composición de la invención es una emulsión, la fase grasa puede representar de un 5 % a un 80 % en peso, y preferiblemente, de un 5 % a un 50 % en peso con respecto al peso total de la composición. Los emulsionantes y coemulsionantes utilizados en la composición se seleccionarán de entre los que se utilizan tradicionalmente en el campo considerado. Por ejemplo, se pueden utilizar en una proporción que oscila entre un 0,3 % y un 30 % en peso, en relación con el peso total de la composición.
- 10 **[0044]** La composición utilizable según la invención podrá aplicarse por cualquier vía adecuada, especialmente oral, parenteral o tópica externa, y los expertos en la materia adaptarán la formulación de las composiciones.
- 15 **[0045]** De forma ventajosa, las composiciones según la invención se presentan en una forma adaptada a la aplicación por vía tópica. Por tanto, dichas composiciones deben contener un medio fisiológicamente aceptable, es decir, compatible con la piel y las faneras, y cubren todas las formas cosméticas o dermatológicas.
- [0046]** Obviamente, la invención está destinada a los mamíferos en general y a los seres humanos en particular.
- 20 **[0047]** Evidentemente, el agente activo según la invención se puede utilizar sólo o en combinación con otros agentes activos. De este modo, las composiciones utilizables según la invención contienen, además, diversos agentes activos que favorecen la acción de dicho extracto peptídico. Por ejemplo, la composición según la invención puede combinar otro agente activo hidratante, tal como el glicerol. Dicha combinación es particularmente ventajosa y proporciona un rendimiento de hidratación óptimo, en comparación con la utilización del glicerol solamente.
- 25 **[0048]** De la misma manera, se pueden citar, sin carácter limitativo, los ingredientes siguientes: agentes cicatrizantes, antiedad, antiarrugas, calmantes, antirradicales, anti-LTV, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o del metabolismo energético, agentes hidratantes, antibacterianos, fungicidas, antiinflamatorios, anestésicos, agentes modulantes de la diferenciación, la pigmentación o la despigmentación cutánea, agentes estimulantes para el crecimiento de las uñas o el cabello.
- 30 **[0049]** Preferiblemente, se utilizará un agente que presenta una actividad antiarrugas, como un agente antirradicales o antioxidante, o un agente estimulante de la síntesis de macromoléculas dérmicas, agente estimulante del metabolismo energético, inhibidor de la metaloproteinasa.
- 35 **[0050]** Por ejemplo, se pueden añadir otros principios activos con una acción antirradicales o antioxidante, seleccionados entre la vitamina C, la vitamina E, la coenzima Q10 y los extractos polifenólicos de plantas, los retinoides.
- 40 **[0051]** La composición según la presente invención puede incluso combinar al principio activo según la invención, otros principios activos que estimulan las síntesis de las macromoléculas dérmicas (laminina, fibronectina, colágeno), por ejemplo, el péptido de colágeno comercializado con el nombre "Collaxyl®", de los laboratorios Vincience.
- 45 **[0052]** La invención tiene por tercer objeto una composición farmacéutica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, el extracto peptídico según la invención como medicamento. La composición farmacéutica según la invención permitirá regular y/o estimular la actividad de las acuaporinas. La composición farmacéutica puede destinarse a prevenir o a tratar las sequedades patológicas de la piel o de las mucosas.
- 50 **[0053]** De la misma manera, la composición farmacéutica puede destinarse a prevenir o tratar las patologías provocadas por las disfunciones de las acuaporinas en la piel y las mucosas, tal como el eccema, la xerosis, las dermatitis atópicas, las sequedades bucales, oculares o vaginales.
- 55 **[0054]** Según este modo de realización de la invención, las composiciones serán adecuadas para una administración oral para un uso farmacéutico. Así pues, las composiciones podrán, especialmente, presentarse en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, comprimidos masticables, polvos para consumirse como tales o para mezclar extemporáneamente con un líquido, jarabe, geles y cualquier otra forma conocida por los expertos en la materia. Estas composiciones comprenden, además, cualquier aditivo comúnmente utilizado en el campo de aplicación contemplado, así como los adyuvantes necesarios para su formulación, tales como solventes, espesantes, diluyentes, antioxidantes, conservantes, otros principios activos farmacéuticos, aceites esenciales, vitaminas, ácidos grasos esenciales, etc.
- 60 **[0055]** La invención tiene por cuarto objeto la utilización cosmética del extracto peptídico de germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) según la invención, como agente activo hidratante, con la correspondiente mejora de la función barrera y de regeneración.
- 65

[0056] De este modo, según este objeto de la invención, el extracto peptídico de germen de algarroba se utiliza en una composición cosmética para mejorar la hidratación de la piel y prevenir o combatir la sequedad de la piel y de las mucosas.

5 **[0057]** Según este mismo objeto de la invención, el extracto peptídico de germen de algarroba se utiliza en una composición cosmética para mejorar la función barrera de la epidermis.

10 **[0058]** Según este modo de realización, el extracto peptídico de germen de algarroba podrá, de la misma manera, utilizarse en una composición cosmética para proteger la piel y las mucosas contra cualquier tipo de agresión exterior.

15 **[0059]** Por la expresión "agresión externa" se entiende las agresiones que puede producir el medio ambiente. Por ejemplo, se pueden citar agresiones tales como la contaminación, los rayos ultravioletas o incluso los productos irritantes tales como los tensioactivos, los conservantes o los perfumes. Por contaminación, se entiende tanto la contaminación "externa" causada, por ejemplo, por las partículas de diésel, ozono o metales pesados, como la contaminación "interna", que puede deberse, especialmente, a las emisiones de solventes de pinturas, colas o papeles pintados (tales como el tolueno, estireno, xileno o benzaldehído) o incluso al humo del tabaco. La sequedad del entorno también es una causa importante de desecación cutánea.

20 **[0060]** El extracto peptídico de germen de algarroba podrá utilizarse, de este modo, a modo de agente activo, en una composición cosmética para prevenir los daños provocados a la piel por una exposición al sol o a un entorno desecante.

25 **[0061]** Las agresiones que sufren la piel y las faneras puede deberse también a un desequilibrio del gradiente electroquímico a través de la membrana celular, lo que puede conllevar variaciones importantes de la presión osmótica, lo que puede tener como consecuencia choques osmóticos y, por lo tanto, lisis de las células.

30 **[0062]** Sin embargo, los inventores han demostrado, de manera sorprendente, que el agente activo según la invención protege a las células contra estos choques osmóticos.

35 **[0063]** La piel también puede sufrir agresiones debido a tratamientos tales como el afeitado. De forma ventajosa, la invención tiene por objeto la utilización en una composición cosmética de un agente activo tal como el descrito anteriormente, estando destinado el agente activo o la composición que lo contiene a prevenir o a tratar los daños que el afeitado provoca a la piel.

[0064] Según este modo de realización, el extracto peptídico de germen de algarroba podrá utilizarse también en una composición cosmética para estimular la regeneración cutánea.

40 **[0065]** Según este modo de realización, el extracto peptídico de germen de algarroba podrá también utilizarse en una composición cosmética para combatir de manera preventiva y/o curativa las manifestaciones del envejecimiento cutáneo y, más en concreto, para combatir y/o prevenir el envejecimiento debido a la luz (fotoenvejecimiento). Por manifestaciones cutáneas del envejecimiento, se entiende cualquier modificación del aspecto externo de la piel y de las faneras derivadas del envejecimiento como, por ejemplo, las arrugas y las patas de gallo, la piel envejecida, la piel flácida, la piel adelgazada, la falta de elasticidad y/o tonicidad de la piel, la piel apagada y sin brillo o las manchas de pigmentación de la piel, la decoloración del cabello o las manchas en las uñas, pero también cualquier modificación interna de la piel que no se traduce sistemáticamente en un aspecto externo modificado como, por ejemplo, cualquier degradación interna de la piel como consecuencia de una exposición a los rayos ultravioletas (UV). El agente activo según la invención o la composición que lo contiene permitirá combatir, en concreto, la pérdida de elasticidad y de firmeza de la piel.

50 **[0066]** La invención consiste, asimismo, en un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a mejorar el aspecto de la piel y a prevenir o a combatir la sequedad de la piel y de las mucosas, según el que se aplica una composición de acuerdo con la invención en las zonas que se han de tratar.

55 **[0067]** La invención también consiste en un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a prevenir y/o combatir los signos cutáneos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento, según el que se aplica una composición según la invención sobre las zonas que se han de tratar.

60 **[0068]** Modos de realización particulares de este procedimiento de tratamiento cosmético se obtienen también a partir de la descripción anterior. Otras ventajas y características de la invención se entenderán mejor tras la lectura de los ejemplos aportados con carácter ilustrativo y no limitativo.

Ejemplo 1: Preparación de un extracto peptídico de algarroba (*Ceratonia siliqua* L.)

[0069] El germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) en forma de polvo se pone en solución en 70 volúmenes de agua y el pH se ajusta a un valor comprendido entre 4,5 y 5,5.

5 **[0070]** Con el fin de eliminar los azúcares insolubles, se lleva a cabo una hidrólisis con la ayuda de una celulasa. Con este fin, se añade un 2 % de celluclast CL ® (novozym) y un 2 % de POLYCLAR® 10 (polivinilpolipirrolidona -PVPP- insoluble) en el medio de reacción. A continuación, se calienta el medio de reacción dos horas a 50 °C y, más adelante, se desactiva una hora a 80 °C. Una etapa de filtración permite descartar el filtrado rico en carbohidratos para conservar solamente el residuo sólido.

10 **[0071]** Este último se caracteriza por un contenido proteico comprendido entre un 45 y un 50 % y un nivel de azúcar comprendido entre un 20 y un 30 %.

15 **[0072]** El residuo seco se introduce, así pues, en solución en 100 volúmenes de agua en presencia de un 2 % de POLYCLAR® 10. La mezcla se ajusta a un pH comprendido entre 8,0 y 8,5 con una solución acuosa de sosa 2 M.

20 **[0073]** Con el fin de mejorar la extracción de las proteínas, se lleva a cabo una primera hidrólisis con la ayuda de un 2 % de Alcalase® (novozym). Tras 2 horas de agitación a 55°C, se obtiene la hidrólisis. A continuación, se procede a la inactivación de la enzima calentando la solución a 80 °C durante 2 horas. Tras la desactivación, se filtra la mezcla de reacción y se recoge el filtrado. Se trata del extracto proteico intermedio de germen de algarroba.

25 **[0074]** En este punto de la preparación, los compuestos de naturaleza peptídica y proteica de este filtrado se caracterizan por electroforesis en gel de poli(acrilamida) (geles NuPAGE® Bis-Tris Pre-cast, Invitrogen). Con este fin, se calienta el filtrado a 70 °C durante 10 minutos en condiciones reductoras desnaturalizantes en un tampón de preparación de muestra NuPAGE® LDS. Se añade una solución de NuPAGE® antioxidante a la cubeta interior (cátodo) para evitar que las proteínas reducidas se reoxiden durante la electroforesis. La migración de las proteínas se lleva a cabo en tampón de migración NuPAGE® MES en presencia de un estándar de peso molecular (SeeBlue Plus2). La coloración de las proteínas se lleva a cabo con la ayuda de azul de Coomassie® R-250. El perfil proteico así obtenido muestra que los compuestos de naturaleza peptídica y proteica del filtrado tienen pesos moleculares comprendidos entre 50 y 10 kDa.

35 **[0075]** A continuación, se pone en solución el extracto proteico intermedio de germen de algarroba en 100 volúmenes de agua en presencia de un 2 % de POLYCLAR® 10. La mezcla se ajusta a un pH comprendido entre 4 y 5 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1M.

40 **[0076]** A continuación, se lleva a cabo una etapa de hidrólisis de las proteínas con la ayuda de una endoproteasa. Con esta finalidad, se añade bromelaína a un 2 % en el medio de reacción. Tras dos horas de agitación a 50 °C, se obtiene la hidrólisis. A continuación, se procede a la inactivación de la enzima calentando la solución a 80 °C durante 2 horas.

45 **[0077]** Se persigue la purificación del extracto así obtenido por medio de filtraciones sucesivas con la ayuda de filtros de placas Seitz-Orion de porosidad decreciente (hasta 0,2 µm) con el fin de obtener una solución brillante y clara. Después de esta serie de filtración, el extracto de algarroba se caracteriza por un peso en seco de 20-25 g/kg, un índice de proteínas de 10-15 g/l, un nivel de azúcar de 5-6 g/l, un índice de aminoácidos de 1-2 g/l y un índice de polifenoles totales de 0,5-1 g/l. Las proteínas se miden mediante un método clororimétrico específico (método de Lowry).

50 **[0078]** El perfil proteico de este extracto se analiza mediante gel de electroforesis. En las mismas condiciones que se han descrito anteriormente, se observan 2 grandes familias de proteínas; la primera familia, minoritaria, corresponde a proteínas de peso molecular de 25 a 20 kDa y la segunda familia, muy mayoritaria, corresponde a proteínas de peso molecular inferior a 5 kDa.

55 **[0079]** A continuación, se purifica dicho extracto eliminando las proteínas de peso molecular superior a 5 kDa mediante etapas de filtraciones de flujo tangencial. Para ello, se bombea a presión el extracto de germen de algarroba a través de un soporte Pellicon® equipado con un cassette Pellicon® 2 Biomax 30 kDa. El primer filtrado obtenido se recupera para filtrarse nuevamente a través de otro cassette Pellicon® 2 Biomax 5 kDa.

60 **[0080]** Al finalizar la purificación, se obtiene un extracto de germen de algarroba amarillo-anaranjado, brillante y claro. Se caracteriza por un peso en seco de 8-9 g/kg, un contenido de proteínas de 6-7 g/l, un nivel de azúcares entre 0,3 y 0,5 g/l y un índice de polifenoles totales inferior a 0,1 g/l.

65 **[0081]** A continuación, se procede a una fase de dilución en una mezcla agua-glicerol con el fin de obtener un extracto peptídico caracterizado por un peso en seco de 2 a 5 kg, una concentración de compuestos de naturaleza peptídica de 1,5 a 3,5 g/l, una concentración de azúcares de 0,1 a 0,3 g/l (es decir, inferior a un 15 %) y una concentración de polifenoles inferior a un 1 %.

[0082] Este extracto purificado y diluido corresponde al extracto peptídico de germen de algarroba según la invención. Se caracteriza por el hecho de que los compuestos de naturaleza peptídica son péptidos de pesos moleculares inferiores a 5 kDa, cuyo contenido de polifenoles es inferior a un 1 %.

5 [0083] Posteriormente, dicha solución se analiza a través de cromatografía líquida de alta resolución con la ayuda de un aparato HP1100 gestionado por el programa informático ChemStation. La columna utilizada durante la elución del extracto de algarroba es una Nucleosil® 300-5 C4 MPN (125 x 4 mn). Dicha columna permite cromatografiar proteínas que tienen pesos moleculares de 0,2 a 25 kDa (según un gradiente de solventes adecuado). En condiciones cromatográficas, se han aislado diversas fracciones peptídicas. Estas diversas
10 fracciones se han analizado mediante espectrometría de masas con el fin de identificar sus picos moleculares. La determinación de la composición de aminoácidos también se ha llevado a cabo. Esto se obtiene después de la hidrólisis ácida y la identificación por medio de cromatografía líquida de alta resolución y con la ayuda de una prederivación al PICT (fenilisotiocianato).

15 **Ejemplo 2: Evaluación del efecto protector del agente activo según el ejemplo 1 con respecto a un choque osmótico**

[0084] El objetivo de este estudio radica en determinar el efecto de protección del agente activo según el ejemplo 1 con respecto a los queratinocitos humanos normales sometidos a un choque osmótico causado por el sorbitol. A
20 continuación, se lleva a cabo la evaluación del estado celular mediante un ensayo de viabilidad del MTT.

Protocolo:

[0085] Se pusieron en contacto queratinocitos humanos normales en cultivo en presencia del agente activo según el ejemplo 1 al 0,5 %, 1 % y 3 %, 24 horas antes del choque osmótico y durante el mismo. Las condiciones de cultivo hipertónicas se llevan a cabo mediante la adición de sorbitol a 250 mM en el medio de cultivo durante 24
25 horas. Se llevan a cabo controles no tratados.

[0086] A continuación, se llevaron a cabo ensayos de viabilidad celular mediante la técnica del MTT. El agente MTT (bromuro de 3-[4, 5-dimetiltiazol-2-il]-2, 5-difeniltetrazolio) se utiliza para evaluar la viabilidad celular. Los queratinocitos se incuban en una solución que contiene 0,1 mg/ml de MTT (bromuro de 3-[4, 5-dimetiltiazol-2-il]-2, 5-difeniltetrazolio). Las células vivas absorben dicho compuesto, después lo metabolizan a través de las enzimas mitocondriales (succinato deshidrogenasa) en un compuesto azul violeta, el formazán, que se presenta en forma de cristales violetas insolubles en un medio acuoso.
30
35

[0087] Los cristales de formazán se solubilizan en DMSO, con una densidad óptica (DO) proporcional al número de células vivas presentes en la muestra. A continuación, se llevaron a cabo medidas de densidad óptica para cada muestra estudiada (leyéndose la DO a 540 nm). De este modo, la DO es directamente proporcional a la actividad enzimática, así como al número de células vivas.
40

Resultados:

[0088] Los resultados obtenidos muestran un aumento de la viabilidad, dependiente de la dosis, de las células sometidas al choque osmótico cuando se tratan las células con el agente activo según el ejemplo 1, en comparación con las células no tratadas. El aumento de viabilidad es superior a un 10 % cuando las células se tratan con el agente activo según el ejemplo 1 a un 3 %.
45

Conclusiones:

[0089] El agente activo según el ejemplo 1 protege, de forma eficaz, los queratinocitos humanos normales sometidos a un choque osmótico.
50

Ejemplo 3: Evaluación del efecto protector del agente activo según el ejemplo 1 con respecto a una deshidratación cutánea inducida

[0090] El objetivo de este estudio radica en determinar el efecto protector del agente activo según el ejemplo 1 con respecto a cultivos de epidermis *ex vivo* sometidos a un estrés causado por una deshidratación cutánea inducida.
55

Protocolo:

[0091] Se recogen biopsias de piel humana de su capa córnea mediante desgarro con la ayuda de cinta adhesiva (*tape stripping*) y, a continuación, se mantienen en cultivo *ex vivo* y se tratan con una solución al 1 %, de agente activo según el ejemplo 1, durante 24 horas. La ausencia de capa córnea genera una deshidratación considerable. Las secciones y las coloraciones histológicas hematoxilina-eosina (H&E) permiten evaluar la calidad de las estructuras cutáneas.
60
65

Resultados:

5 [0092] La observación de las secciones de piel presenta una disminución considerable de los signos de estrés celular y una mejor conservación de las estructuras cutáneas en las biopsias de piel tratadas con el agente activo según el ejemplo 1, en comparación con las biopsias de piel no tratadas. Por otro lado, el aspecto de los queratinocitos de la capa basal presenta un efecto de regeneración del agente activo según el ejemplo 1.

Conclusiones:

10 [0093] El agente activo según el ejemplo 1 protege, de forma eficaz, la piel del estrés generado por la deshidratación. Por otra parte, el agente activo según el ejemplo 1 permite una regeneración de la epidermis.

Ejemplo 4: Demostración del efecto de activación del agente activo según el ejemplo 1 en la expresión de las claudinas y de la queratina Q10

15 [0094] El objetivo de este estudio es determinar la influencia del agente activo según el ejemplo 1 en la expresión de las claudinas y de la queratina Q10. Las claudinas son las principales proteínas transmembrana de las estructuras de adhesión intercelulares denominadas uniones estrechas que cumplen una función en la comunicación celular y la cohesión epidérmica. La queratina Q10 es una queratina específica de las capas epidérmicas diferenciadas (capa granulosa) e interviene en la función barrera de la piel. La cantidad de proteína se ha evaluado mediante inmunofluorescencia en secciones de piel humana.

Protocolo:

25 [0095] Se ponen en cultivo muestras de piel humana en la interfaz aire/líquido. Se aplica tópicamente una solución al 1 % de agente activo según el ejemplo 1 y, a continuación, se incuban las muestras durante 24 horas.

30 [0096] A continuación, dichas muestras de piel se fijan con formaldehído y, más tarde, se incluyen en la parafina. A continuación, se llevan a cabo secciones de 2 a 3 µm. El inmunomarcaje se lleva a cabo después de distintas etapas de lavado y de incubación de estas secciones.

35 [0097] El inmunomarcaje de la claudina-1 se lleva a cabo con la ayuda de un anticuerpo específico de la claudina-1 (anticuerpo claudina-1: policlonal de conejo, ref: Ab15098, Abcam, dilución 1/200^o), después en presencia de un anticuerpo secundario, unido a un marcador fluorescente (alexa Fluor 488 burro anti-conejo IgG, A21206, Molecular Probes, 1/1000^o).

40 [0098] El inmunomarcaje de la Queratina Q10 se lleva a cabo con la ayuda de un anticuerpo específico de la queratina 10 (anticuerpo Q10: monoclonal de ratón, ref: LHP1, Novocastra, dilución 1/50^o), después de un anticuerpo secundario, unido a un marcador fluorescente (alexa Fluor 488 burro anti-ratón IgG, A21202, Molecular Probes, 1/1000^o).

[0099] A continuación, las secciones de piel se examinan con un microscopio de epifluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

45 Resultados:

50 [0100] Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las pieles tratadas con el agente activo según el ejemplo 1 al 1 %, en particular las capas superiores de la epidermis, tanto para la proteína claudina-1 como para la queratina Q10.

Conclusiones:

55 [0101] El agente activo según el ejemplo 1 estimula en gran medida la expresión de las claudinas, en particular en las capas superiores de la epidermis. Asimismo, el agente activo según el ejemplo 1 estimula en gran medida la expresión de la queratina Q10 y, más generalmente, las funciones barrera de la epidermis.

Ejemplo 5: Demostración del efecto de estimulación del agente activo según el ejemplo 1 en la expresión de acuaporinas

60 [0102] Este estudio tiene como objetivo determinar la influencia del agente activo según el ejemplo 1 en la expresión de la acuaporina 3 en muestras de piel *ex vivo*.

Protocolo:

[0103] Se ponen en cultivo muestras de piel humana en la interfaz aire/líquido. Se aplica una solución al 1 % de

agente activo según el ejemplo 1 tópicamente y, a continuación, se incuban las muestras durante 24 horas o 48 horas.

5 **[0104]** A continuación, dichas muestras de piel se fijan con formaldehído y, más tarde, se incluyen en la parafina. A continuación, se llevan a cabo secciones de 2 a 3 µm. El inmunomarcaje se lleva a cabo después de distintas etapas de lavado y de incubación de estas secciones. El inmunomarcaje se lleva a cabo con la ayuda de un anticuerpo policlonal específico de la acuaporina 3 (Anti-acuaporina 3 (C- 18): policlonal de cabra, sc-9885, Santa Cruz, dilución 1/100^o) y, después, con un anticuerpo secundario unido a un marcador fluorescente (Alexa-fluor 488 burro anti-cabra Ig G, Molecular Probes, dilución 1/1000^o). A continuación, las secciones de piel se examinan con
10 un microscopio de epifluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

Resultados:

15 **[0105]** Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las pieles tratadas mediante el agente activo según el ejemplo 1 al 1 %, en particular en las capas superiores de la epidermis en relación con el control no tratado.

Conclusiones:

20 **[0106]** El agente activo según el ejemplo 1 estimula la expresión de la acuaporina 3, en particular en las capas superiores de la epidermis.

Ejemplo 6: Demostración del efecto del agente activo según el ejemplo 1 en la morfología de la epidermis humana adulta

25 **[0107]** El objetivo de este estudio es analizar la morfología de la epidermis adulta humana con el fin de determinar el efecto del agente activo según el ejemplo 1 en la calidad de las estructuras cutáneas.

Protocolo:

30 **[0108]** Se ponen en cultivo biopsias de piel humana en la interfaz aire/líquido y se tratan mediante aplicación tópica con una solución al 1 % o 3 % de agente activo según el ejemplo 1, durante 24 horas. Después, las biopsias de piel se incluyen en parafina y se realizan secciones histológicas de 3 µm de grosor. Las secciones se depositan sobre láminas Superfrost Plus (Menzel Gläser, Thermo Scientific), después se desparafinan en el xileno y se rehidratan en una serie de soluciones alcohol-agua. A continuación, se tiñen las secciones con hematoxilina al
35 50 % durante 3 min, se enjuagan y, después, se tiñen con eosina al 60 % durante 3 min y se enjuagan con agua. A continuación, se deshidratan las secciones, se montan en Eukitt y se examinan mediante microscopía óptica.

Resultados:

40 **[0109]** Las secciones histológicas de piel tratadas por medio del agente activo muestran que la capa córnea se presenta más gruesa y más cohesiva. Se observa igualmente una mayor densidad de las células de la capa basal, que se presentan mejor orientadas en el eje vertical y más homogéneas.

Conclusiones:

45 **[0110]** El agente activo según el ejemplo 1 mejora la morfología de la epidermis en su conjunto.

Ejemplo 6: Preparación de composiciones

50 **[0111]**

1 - Crema de día

| Nombres comerciales | Nombres INCI | % másico |
|----------------------------|--|-----------------|
| FASE A | | |
| MONTANOV 68 | Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside | 5,00 |
| ACEITE DE JOJOBA | Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Oil | 3,00 |
| ACEITE DE VASELINA | Paraffinum Liquidum (Mineral Oil) | 2,00 |
| ESCUALENO | Squalane | 3,00 |
| CERAPHYL 368 | Ethylhexyl palmitate | 4,00 |
| CERAPHYL 41 | C12-C15 Alkyl Lactate | 3,00 |
| RAPITHIX A-60 | Sodium polyacrylate (and) Hydrogenated Polydecene (and) Trideceth -6 | 0,30 |

| Nombres comerciales | Nombres INCI | % másico |
|----------------------------------|---|-----------------|
| FASE B | | |
| GLICERINA | Glycerin | 5,00 |
| ALANTOÍNA | Allantoin | 0,10 |
| AGUA DESMINERALIZADA | Aqua (Water) | c.s.p 100 |
| FASE C | | |
| ROKONSAL MEP | Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Propylparaben | 0,50 |
| FASE D | | |
| AGENTE ACTIVO SEGÚN EL EJEMPLO 1 | | 5 % |
| Nombres comerciales | Nombres INCI | % másico |
| Fase E | | |
| PERFUME | Parfum (Fragrance) | c.s.p. |

Procedimiento:

5

[0112] Pesar los ingredientes de la fase grasa y calentar a 70°C con agitación. Preparar la fase B y calentarla a 70 °C. Emulsionar la fase A en la fase B. Añadir la fase D a alrededor de 50 °C con agitación. Por debajo de 40 °C, añadir el agente activo (Fase D). Perfumar y enfriar hasta temperatura ambiente.

10

2 - Crema hidratante W/O

| Nombres comerciales | Nombres INCI | % másico |
|----------------------------------|--|-----------------|
| FASE A | | |
| ARLACEL P 135 | PEG-30 Dipolyhydroxystearate Isononanoate | 2,00 |
| CERAPHYL 375 | Isostearyl Neopentanoate | 3,00 |
| PANALANE L-14E | Hydrogenated Polyisobutene | 3,00 |
| CERAPHYL ODS | Octyldodecyl Stearate | 9,00 |
| CERAPHYL 368 | Ethylhexyl Palmitate | 3,00 |
| FASE B | | |
| AGUA DESMINERALIZADA | Aqua (Water) | c.s.p 100 |
| ATLAS G-2330 | Sorbeth-30 | 4,00 |
| SULFATO DE MAGNESIO 7 H2O | Magnesium Sulfate | 0,70 |
| AGENTE ACTIVO SEGÚN EL EJEMPLO 1 | | 2 % |
| FASE C | | |
| LIQUAPAR OPTIMA | Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Isopropylparaben (and) Isobutylparaben (and) Butylparaben | 0,50 |
| FASE D | | |
| PERFUME | Parfum (Fragrance) | c.s.p. |

Procedimiento:

15

[0113] Pesar la fase A y calentar a 75 °C con agitación. Preparar la fase B y calentarla a 75 °C. Emulsionar la fase B en la fase A con agitación vigorosa rotor-estátor.

20

[0114] Homogeneizar unos minutos. Enfriar repentinamente con la ayuda de un baño de agua helada con agitación enérgica. Añadir la fase C a aproximadamente 50 °C y añadir el perfume (fase D) a 40 °C. Continuar con el enfriamiento hasta temperatura ambiente.

3 - Loción hidratante

| Nombres comerciales | Nombres INCI | % másico |
|----------------------------|---------------------|-----------------|
| AGUA DESMINERALIZADA | Aqua (Water) | c.s.p 100 |

| Nombres comerciales | Nombres INCI | % másico |
|----------------------------------|---|-----------------|
| GLICERINA | Glycerin | 2,00 |
| PROPILENGLICOL | Propylene Glycol | 2,00 |
| GLUCAM E-10 | Methyl Gluceth -10 | 1,00 |
| NEOSORB | Sorbitol | 5,00 |
| ALANTOÍNA | Allantoin | 0,10 |
| ROKONSAL BSB | Benzoic Acid (and) Sorbic Acid (and) Benzyl Alcohol | 0,30 |
| AGENTE ACTIVO SEGÚN EL EJEMPLO 1 | | 0,5 % |
| PERFUME hidrosoluble | Parfum (Fragrance) | c.s.p. |

Procedimiento:

- 5 **[0115]** Incorporar los ingredientes uno a uno con la cantidad de agua necesaria y agitar hasta la completa disolución. Reajustar el pH a aproximadamente 5,5, en caso necesario. Incorporar el activo al final de la formulación. Perfumar con un perfume hidrosoluble con agitación suave.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Extracto peptídico de germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) de activación de la expresión de las acuaporinas, **caracterizado por que** se obtiene después de la hidrólisis y **por que** los compuestos de naturaleza peptídica que contiene son péptidos de peso molecular inferior a 5 kDa y cuyo contenido de polifenoles es inferior a un 1 %.
- 10 2. Extracto peptídico según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se solubiliza en uno o varios solventes fisiológicamente aceptables, seleccionados entre el agua, el glicerol, el etanol, el propanodiol, el butilenglicol, el dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos o cualquier mezcla de estos solventes.
- 15 3. Extracto peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** contiene entre 1,5 y 3,5 g/l de compuestos de naturaleza peptídica.
- 20 4. Extracto peptídico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** contiene entre 0,1 y 0,3 g/l de azúcares.
- 25 5. Composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, como agente activo de activación de la expresión de las acuaporinas, el extracto peptídico definido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, a una concentración comprendida entre un 0,0001 % y un 20 % del peso total de la composición, y que comprende al menos otro agente activo seleccionado entre el glicerol, la vitamina C, la vitamina E, la coenzima Q 10, los retinoides.
- 30 6. Composición cosmética según la reivindicación 5, **caracterizada por que** comprende el extracto peptídico definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, a una concentración comprendida entre un 0,05 % y un 5 % del peso total de la composición.
- 35 7. Composición según la reivindicación 5 o 6, **caracterizada por que** se presenta en una forma adaptada a la aplicación por vía tópica.
- 40 8. Composición farmacéutica que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, el extracto peptídico definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, para su utilización como medicamento.
- 45 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su utilización en un método de tratamiento de las sequedades patológicas de la piel o de las mucosas, seleccionadas entre el eccema, la xerosis, las dermatitis atópicas, las sequedades bucales, oculares o vaginales.
- 50 10. Utilización no terapéutica de un extracto peptídico de germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como agente activo hidratante.
- 55 11. Utilización no terapéutica de un extracto peptídico de germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para proteger la piel y las mucosas de la deshidratación.
12. Utilización no terapéutica de un extracto peptídico de germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para regenerar y mejorar el efecto barrera de la epidermis.
13. Utilización no terapéutica de un extracto peptídico de germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para combatir de manera preventiva y/o curativa las arrugas y las patas de gallo.
14. Utilización no terapéutica de un extracto peptídico de germen de algarroba (*Ceratonia siliqua L.*) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para combatir de manera preventiva y/o curativa la pérdida de elasticidad y de firmeza de la piel.