



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0905229-1 A2**

(22) Data de Depósito: 30/12/2009
(43) Data da Publicação: 22/03/2011
(RPI 2098)



★ B R P I 0 9 0 5 2 2 9 A 2 ★

(51) *Int.Cl.:*

A61K 8/60
A61K 8/33
A61Q 19/08

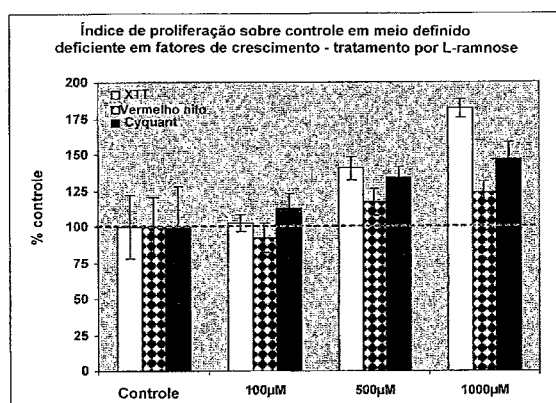
(54) Título: **USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, DISPOSITIVO, E, CONJUNTO**

(30) Prioridade Unionista: 30/12/2008 FR 08 59154, 15/01/2009 US 61/144753, 15/01/2009 US 61/144753, 30/12/2008 FR 08 59154

(73) Titular(es): L Oreal

(72) Inventor(es): Jean-Thierry Simonnet, Julien Laboureau, Karine Lucet-Levannier, Pascal Portes

(57) Resumo: USO COSMETICO DE UMA COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, DISPOSITIVO, E, CONJUNTO. A presente invenção refere-se a uma composição, especialmente uma composição cosmética e/ou dermatológica, compreendendo, em um meio fisiologicamente aceitável, a combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, e de pelo menos um antioxidante. A presente invenção também refere-se ao uso de tal composição.



“USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, DISPOSITIVO, E, CONJUNTO”

A presente invenção refere-se a uma composição, especialmente uma composição cosmética e/ou dermatológica, compreendendo, em um meio fisiologicamente aceitável, a combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura dos mesmos, e de pelo menos um antioxidante. A presente invenção também refere-se ao uso de tal composição.

Pele humana é feita de duas camadas principais, ou seja a derme e a epiderme que superficialmente cobre a derme. Epiderme humana natural é composta principalmente de três tipos de células, ou seja queratinócitos, que formam a ampla maioria, melanócitos e células de Langerhans. Cada um destes três tipos de células contribui, através de suas funções intrínsecas, para o papel essencial desempenhado no corpo pela pele, especialmente o papel de proteger o corpo contra fatores de ataque externo (o clima, raios ultravioletas, tabaco, etc.), que é também conhecido como a “função de barreira”.

A epiderme é um epitélio de pavimento estratificado, queratinizado, 90% feita de queratinócitos. A diferenciação gradual das células da membrana basal, que separa uma derme de uma epiderme, em direção à superfície de uma epiderme especialmente inclui a diferenciação de queratinócitos, que migram em direção à superfície da pele, onde eles descamam.

Envelhecimento da epiderme é manifestado principalmente por uma redução em sua espessura. Atrofia de uma epiderme é a consequência de desaceleração da proliferação de queratinócitos e do acúmulo de queratinócitos senescentes. A camada córnea se torna fosca.

Escamação é um fenômeno natural associado com o fato que a epiderme, que constitui a camada superior da pele, está em um estado de

constante regeneração. A epiderme é feita de várias camadas de células, a mais profunda de que é a camada basal formada a partir de células não diferenciadas. Durante o tempo, estas células diferenciam e migram em direção à superfície de uma epiderme, constituindo as várias camadas desta, até elas formarem na superfície de uma epiderme os corneócitos, que são células mortas que são removidas por escamação. Essa perda de superfície é compensada pela migração de células da camada basal para a superfície de uma epiderme. Isso é o fenômeno de renovação perpétua da pele. Remoção forçada da camada córnea acelera a renovação e pode combater envelhecimento.

Ao mesmo tempo, estas células continuam sua diferenciação, cujo estágio final é o corneócito. Estas são de fato células mortas que formam uma última camada de uma epiderme, isto é a camada mais externa também conhecida como o estrato córneo.

Além disso, no curso de envelhecimento cronológico e/ou actínico, a pele é submetida a estresse oxidante, que pode ser resumido como ataque oxidante de todas as macromoléculas biológicas celulares (DNA, gorduras, proteínas) por espécie de oxigênio reativo (ROS): O_2 de radical superóxido⁻, H_2O_2 de peróxido de hidrogênio, $HO^\bullet$ de radical hidroxila, singlete de oxigênio 1O_2 ou nitrogênio de (RNS: ONOO de peroxinitrito, monóxido de nitrogênio (NO)). Este estresse oxidante, que pode ser fisiológico (por exemplo a consequência de atividade mitocondrial) ou causado por agentes externos como UV, poluição, tabaco, etc., causa insuficiência celular (ou mesmo morte celular) e dano de tecido, que contribuem para envelhecimento da pele, por exemplo degradação de colágeno e assim enrijecimento da pele. Para a pele, UVAs (320-400 nm) são as principais fontes de estresse oxidante cutâneo. Elas são absorvidas por cromóforos que transmitem a energia requerida a oxigênio para trazê-lo para o estado de singlete reativo (1O_2). UVA também causa a redução de O_2 em

ânion de superóxido ($O_2^{\circ-}$), que é por si só rapidamente dismutado em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pela dismutase de superóxido de enzima (SOD). H_2O_2 é então reduzido ao radical hidroxila (OH°) na presença de íon ferroso (reação de Fenton) ou através do radical ânion de superóxido (Haber-
5 Weiss). O radical hidroxila, que é o mais reativo, pode tirar um hidrogênio de qualquer molécula RH circundante, para dar o radical alquila (R°), a forma precursora dos radicais peroxila e alcóxila (ROO° e RO°) que participam na fase de propagação durante uma auto-oxidação. Estas formas reativas de oxigênio são interdependentes. É assim apreciado que é importante combater
10 estresse oxidante cutâneo a fim de limitar envelhecimento da pele.

A derme provê a epiderme com um suporte sólido. É também seu elemento nutricional. Ela é feita de principalmente de fibroblastos e uma matriz extracelular composta principalmente de colágeno, elastina e uma substância conhecida como substância de base. Estes componentes são
15 sintetizados pelos fibroblastos. A coesão entre a epiderme e a derme é provida pela junção dermo-epidérmica. Esta é uma região complexa com cerca de 100 nm de espessura, que compreende o pólo basal dos queratinócitos basais, a membrana epidérmica e a zona sub-basal da derme superficial.

Colágenos são as proteínas principais das matrizes
20 extracelulares da pele. Até agora, 20 tipos de colágeno foram identificados, e são notados de I a XX. Os colágenos predominantemente presentes em toda a epiderme são colágenos do tipo I e III que formam a matriz extracelular da derme completa (estes colágenos constituem 70-80% do peso seco de uma derme). Além disso, colágenos não são todos sintetizados pelos mesmos tipos
25 de células: colágenos de tipo I e III são essencialmente produzidos pelos fibroblastos dérmicos, enquanto colágeno tipo VII é produzido por duas categorias de célula, queratinócitos e fibroblastos. Regulação de sua expressão difere de um colágeno ao outro, por exemplo colágenos I e VII não são regulados do mesmo modo por algumas citocinas; especificamente, TNF-

α e leucoregulina estimulam colágeno VII e negativamente regulam colágeno I. Finalmente, todas as moléculas de colágeno são variantes de um precursor comum, que é a cadeia α de procolágeno.

5 Com a idade, colágeno torna-se mais fino e as fibras tornam-se desorganizadas, e rugas aparecem na superfície da pele. Envelhecimento cutâneo é parcialmente condicionado pelas características genéticas.

10 Além disso, alguns fatores ambientais como fumar e acima de tudo exposição à luz solar aceleram o mesmo. A pele assim tem uma aparência bem mais envelhecida sobre as áreas expostas à luz solar, como o dorso das mãos ou a face. Assim, estes outros fatores também têm um impacto negativo sobre colágeno da pele natural.

15 Consequentemente, dado o papel importante de colágeno na integridade da pele e em sua resistência a fatores de ataque externo de tipo mecânico, estimulação da síntese destes colágenos, e em particular de colágeno tipo I, parece ser um meio efetivo para superar os sinais de envelhecimento da pele.

20 Durante envelhecimento, a pele assim sofre muitas modificações e degradações especialmente na matriz dérmica, que são refletidas, com a idade, por um prejuízo no microrrelevo, pele flácida, perda de flexibilidade cutânea, o aparecimento de rugas e linhas finas, a aparência de marcas de pigmentação, perda de radiância da tez e também um prejuízo na propriedades mecânicas da pele, especialmente perda de elasticidade da pele.

25 A importância de ter disponível produtos cujos efeitos são dirigidos para combater os sinais globais de envelhecimento, regenerar o tecido da pele através do aumento da proliferação de queratinócitos e estimular a proliferação de fibroblastos e/ou metabolismo, e especialmente estimular a síntese de colágeno, pode assim ser apreciada.

Neste aspecto, o requerente verificou, de modo surpreendente

e inesperado, que a combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura dos mesmos, e de pelo menos um antioxidante é capaz de aumentar um número de queratinócitos e/ou fibroblastos, de estimular um metabolismo de fibroblastos, e/ou de estimular a síntese de colágeno, em particular o procolágeno de síntese de tipo 1; e assim de agir contra os sinais de envelhecimento da pele, e em particular a atrofia epidérmica e/ou dérmica associada com envelhecimento intrínseco ou fotoenvelhecimento. Além disso, pode ser considerado que antioxidantes têm uma ação preventiva em envelhecimento, enquanto os monossacarídeos da invenção têm uma ação de reparação, que possibilita-os, quando eles são combinados, combater os sinais globais de envelhecimento da pele e seus integumentos.

O requerente de fato demonstrou a ativação de queratinócitos e proliferação de fibroblastos e a estimulação de síntese de procolágeno I por manose ou ramnose. O uso de composições contendo os mesmos assim torna possível agir contra os sinais de cutâneo envelhecimento, e em particular atrofia epidérmica e/ou dérmica relacionada a idade.

O uso destes monossacarídeos para os efeitos biológicos diretos esboçados acima era até então desconhecido. Pedido de patente WO 2007/128939 menciona, no entanto, atividade anti-envelhecimento obtidas através de um efeito biomecânico de um agente de tensionamento em combinação com compostos de sacarídeos, que torna possível aumentar a expressão da mecanorreceptores das células da pele. Este aumento na expressão de mecanorreceptores é descrito como aumentando a sensibilização de células da pele para responder aos efeitos de agentes tensionantes.

Pedido de patente US 2007/0025933 descreve uma composição compreendendo a base fotoprotetora, feita de dois tipos de componentes, e opcionalmente uma mistura de componentes adicionais, especialmente como monossacarídeos (por exemplo manose, frutose e

glicose) e ácidos do ciclo de Krebs ou derivados dos mesmos (como ácido cítrico, ácido málico ou ácido fumárico) para estabilizar a referida composição. Nenhuma atividade intrínseca aos monossacarídeos na pele é mencionada.

5 Pedido de patente WO 2005/063194 descreve uma base galênica com tolerância muito elevada especialmente compreendendo manose ou ramnose. É especificado que tal base galênica pode funcionar somente em combinação com um agente ativo do qual ela é o único veículo. As bases galênicas dérmicas e/ou cosméticas descritas são baseadas essencialmente na
10 presença dos dois polióis, ou seja manitol e xilitol.

 A presente invenção assim refere-se a uma composição, especialmente uma composição cosmética e/ou dermatológica, compreendendo a combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, com pelo menos um
15 antioxidante.

 Preferivelmente, a composição de acordo com a invenção não compreende a combinação de xilitol e manitol. De acordo com outra alternativa, a composição de acordo com a invenção não compreende um agente de tensionamento. Ainda mais preferivelmente, a composição de
20 acordo com a invenção não compreende um agente de tensionamento e não compreende uma combinação de xilitol e manitol.

 Manose é uma hexose que é o epímero C2 de glicose. Ramnose (ou 6-deoximanose) formalmente constitui o produto de desoxigenação de manose a C6. Os monossacarídeos de acordo com a
25 invenção são na forma D ou L de manose e/ou ramnose ou uma mistura dos mesmos, cada forma por si só possivelmente sendo o anômero alfa e/ou beta. As formas que são preferidas de acordo com a invenção são D-manose ou L-ramnose.

 D-Manose está presente em plantas, em particular algumas

frutas, incluindo oxicocos, ou em madeira dura (faia e bétula). Ramnose é encontrada na natureza em forma L. D-Manose e L-ramnose são comercialmente disponíveis, por exemplo das empresas Danisco Sweeteners® e Symrise.

5 Na presente invenção, o monossacarídeo está preferivelmente presente como um monômero.

De acordo com a invenção, antioxidantes são compostos que podem remover as várias formas de radical presentes na pele; preferivelmente, eles simultaneamente removem todas as várias formas de
10 radical presentes.

Exemplos não limitativos que podem ser mencionados incluem os seguintes antioxidantes: BHA e BHT, vitamina E (ou tocoferóis e tocotrienol) e derivados dos mesmos, como derivado de fosfato, por exemplo TPNA® vendido pela empresa Showa Denko, coenzima Q10 (ou
15 ubiquinona), idebenona, alguns carotenóides como luteína, astaxantina, beta-caroteno, polifenóis (excluindo estilbenos, lignanas, isoflavonas e oligômeros de procianidol), isto é principalmente ácidos fenólicos e derivados (ácido clorogênico) e flavonóides, que representam o subgrupo principal de polifenóis.

20 Dentre os flavonóides, pode-se mencionar especialmente de calconas, calconas hidroxiladas e derivados reduzidos das mesmas (como descrito especialmente em patente FR 2 608 150), por exemplo floretina, neoesperidina, floridzina, aspalatina, etc., flavanonas, por exemplo hesperetina e naringina, flavonóis, por exemplo quercetina, rutina, flavanóis,
25 por exemplo catequina, EGCG, flavonas, por exemplo apigenidina, e finalmente antocianos. Menção também pode ser feita a taninos (especialmente como ácido elágico). Referência também pode ser feita aos compostos descritos em pedidos de patentes FR 2 699 818, FR 2 706 478, FR 2 907 339, FR 2 814 943 e FR 2 873 026.

Compostos de polifenol podem especialmente ser derivados de extratos de planta selecionados dentre extratos de chá verde, maçã, lúpulo, goiaba, cacau ou madeira, como castanheiro, carvalho, castanheiro-da-índia ou aveleira. É também possível usar um extrato de casca de pinheiro, por exemplo obtido de acordo com processos descritos em Patentes US 4.698.360, US 6.372.266 e US 5.720.956. Como exemplos de tais extratos pode ser citado o composto referenciado como pinheiro-bravo pinheiro de nome INCI (extrato de casca de árvore) e como extrato de casca de árvore de pinheiro nome CTFA (pinheiro-bravo de pinheiro). Ela pode ser em particular o extrato de casca de árvore de pinheiro-bravo marcada sob a referência PYCNOGENOL® pela firma BIOLANDES AROMES e/ou HORPHAG Research. Também podem ser citados as cascas de pinheiro de extratos (Maritime) de LAYN Natural Ingredients, Pine Bark de Blue California, e também Oligopin® de D.R.T. (Les Dérivés Résiniques et Terpéniques).

No contexto da presente invenção, o termo “composto de polifenol” assim também cobre o extrato de planta por si só, rico em estes compostos de polifenol.

Antioxidantes que também podem ser mencionados incluem ditiolanos, por exemplo ácido asparagúsico, ou derivados dos mesmos, por exemplo derivados de ditiolano silicosos, especialmente como aqueles descritos em pedido de patente FR 2 908 769.

Antioxidantes que também podem ser mencionados incluem:

- glutathiona e derivados da mesma (GSH e/ou GSHEt), como aquil ésteres de glutathiona (como aqueles descritos em pedidos de patentes FR 2 704 754 e FR 2 908 769);

- cisteína e derivados da mesma, como N-acetilcisteína ou ácido L-2- oxotiazolidina-4-carboxílico. Referência também pode ser feita aos derivados de cisteína descritos em pedidos de patentes FR 2 877 004 e FR 2 854 160;

- ácido ferúlico e derivados do mesmo (ésteres, sais, etc.).

Menção pode particularmente ser feita de ésteres de ácido ferúlico e de alcóois de C1-C30, em particular metil ferulato, etil ferulato, isopropil ferulato, octil ferulato e orizanil ferulato;

- 5 - algumas enzimas para defender contra estresse oxidante, como catalase, superóxido dismutase (SOD), lactoperoxidase, glutathione peroxidase e quinona redutases;

- benzilciclanonas; naftalenonas substituídas; pidolatos (como descrito especialmente em pedido de patente EP 0 511 118); ácido caféico e
10 derivados dos mesmos, gama-orizanol; melatonina, sulforafano e extratos contendo o mesmo (excluindo agrião);

- o diisopropil éster de ácido de N,N'-bis(benzil)etilenodiamina-N,N'-diacético, como descrito especialmente em pedidos de patente WO 94/11338, FR 2 698 095, FR 2 737 205 ou EP 0 755
15 925;

- deferoxamina (ou desferal) como descrito em pedido de patente FR 2 825 920.

Os antioxidantes que são preferivelmente usados são as calconas, mais particularmente floretina ou neoesperidina, o diisopropil éster
20 de ácido N,N'- bis(benzil)etilenodiamina-N,N'-diacético ou um extrato de casca de pinheiro como PYCNOGENOL®.

A presente invenção também refere-se ao uso, especialmente o uso cosmético ou dermatológico, de uma composição de acordo com a invenção como definida previamente, administrada oralmente, topicamente ou
25 através de injeção cutânea, especialmente para cuidado da pele e/ou couro cabeludo.

A composição de acordo com a invenção como definida previamente pode ser especialmente uma composição cosmética para cuidado do cabelo, em particular para estimular o crescimento do cabelo, combater

perda do cabelo, retardar a perda do cabelo ou reforçar a radiância do cabelo.

Outro objeto da presente invenção é um método de tratamento, em particular a método cosmético ou terapêutico, para reduzir ou evitar os sinais de envelhecimento da pele ou seus integumentos (cabelo, cílios, unhas, etc.), por administração a um indivíduo, preferivelmente um ser humano, de uma quantidade efetiva de pelo menos um monossacarídeo como definido previamente em combinação com uma quantidade efetiva de pelo menos um antioxidante como definido previamente.

A presente invenção também refere-se ao uso, especialmente o uso cosmético ou dermatológico, de uma composição ou combinação de acordo com a invenção, para reduzir e/ou prevenir os sinais de envelhecimento da pele ou seus integumentos (cabelo, cílios, unhas, etc.), em particular para reduzir ou prevenir os sinais de envelhecimento cronológico da pele ou seus integumentos.

A composição ou combinação de acordo com a invenção é mais particularmente destinada a ser aplicada às áreas do corpo, face ou testa que são especialmente marcadas com rugas, e/ou em indivíduos com rugas.

De acordo com um modo particular, a composição usada no contexto da presente invenção não compreende uma combinação de xilitol e manitol.

A composição ou combinação de acordo com a invenção também torna possível estimular a regeneração de células epidérmicas e dérmicas, em uma pele ou os integumentos, em particular queratinócitos e fibroblastos, especialmente por aumento de sua proliferação. Isto assim provê um método, especialmente um método cosmético, que é efetivo para combater os sinais de envelhecimento cronológico.

Os sinais de envelhecimento cronológico correspondem a degradações internas da pele devido ao envelhecimento intrínseco dos indivíduos.

De acordo com uma forma de realização preferida, o uso de acordo com a presente invenção é destinado a melhorar a radiância da tez, para reduzir e/ou prevenir as características de rugas e/ou linhas finas, reduzindo e/ou prevenindo marcas de pigmentação, melhorando e/ou
5 reduzindo o microrrelevo da pele, tornando a pele lisa e/ou melhorando as propriedades mecânicas da pele (especialmente a elasticidade e/ou tonicidade da pele) e/ou promovendo reparo da pele.

De acordo com ainda outro aspecto da invenção, o uso de uma composição ou de uma combinação de acordo com a invenção torna possível
10 melhorar a densidade e/ou firmeza da pele.

A presente invenção também refere-se ao uso de uma composição ou combinação de acordo com a invenção para tratar de modo preventivo ou curativo rugas e/ou linhas finas, pele murcha, falta de elasticidade e/ou tonicidade da pele, afinamento de uma derme, degradação de
15 fibras de colágeno, pele flácida e/ou pele afinada.

A composição ou combinação de acordo com a presente invenção também tem o efeito de aumentar a síntese de colágenos, preferivelmente procolágeno I.

A quantidade de ingredientes ativos, selecionados dentre
20 monossacarídeos e antioxidantes, a serem usados de acordo com a invenção depende do efeito cosmético ou terapêutico desejado, e pode assim variar em uma ampla faixa. Um versado na técnica pode, com base em seu conhecimento geral, prontamente determinar as quantidades apropriadas.

Assim, e de acordo com uma forma de realização preferida, a
25 composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um monossacarídeo como definido acima em uma quantidade de entre 0,001% e 30% em peso relativo ao peso total da composição, e em particular entre 0,1% e 10% em peso e mais particularmente entre 0,5% e 6% em peso relativo ao peso total da composição.

De acordo com outra forma preferida, a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um monossacarídeo como definido acima em uma quantidade de entre 1,6% e 30% em peso relativo ao peso total da composição, em particular entre 1,6% e 10% em peso e mais particularmente entre 1,6% e 6% em peso relativo ao peso total da composição.

De acordo com uma forma de realização preferida, a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um antioxidante em uma quantidade de entre 0,01% e 20% em peso relativo ao peso total da composição, e em particular entre 0,1% e 15% em peso relativo ao peso total da composição.

De acordo com outra forma preferida, a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um antioxidante em uma quantidade de entre 0,01% e 0,09% em peso relativo ao peso total da composição.

De acordo com ainda outra forma preferida, a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um antioxidante em uma quantidade de entre 5,6% e 20% e em particular entre 6% e 15% em peso relativo ao peso total da composição.

De acordo com uma forma particularmente preferida, a composição de acordo com a invenção compreende pelo menos um monossacarídeo como definido acima em uma quantidade de entre 1,6 % e 30 %, em particular entre 1,6 % e 10 %, e mais preferivelmente entre 1,6 % e 6 % e pelo menos um agente antioxidante em uma quantidade de entre 0,01 % e 20 %, em particular entre 0,1% e 15 % em peso relativo ao peso total da composição.

A composição de acordo com a invenção é preferivelmente apropriada para administração tópica à pele ou seus integumentos.

Preferivelmente, as administrações tópicas de acordo com a invenção são na forma de um creme, um gel, uma loção, um leite, um óleo,

um unguento, uma cera, uma espuma, uma pasta, um soro, uma pomada ou um xampu.

Quando a composição de acordo com a presente invenção é administrada oralmente, ela pode com vantagem estar na forma de um cápsula de gel, um tablete ou pílulas. Quando a composição de acordo com a presente invenção é administrada através de injeção cutânea, ela pode estar em particular na forma de uma solução estéril.

O monossacarídeo de acordo com a invenção e o antioxidante estão mais particularmente presentes em uma composição de acordo com a invenção como agentes ativos (ou ingrediente ativo), em particular como agentes ativos sozinhos.

Os termos “agente ativo” e “ingrediente ativo” mais especificamente significam de acordo com a invenção um composto que, quando administrado a um indivíduo, em particular um indivíduo humano, desempenha um papel biológico direto no corpo, em particular na pele ou seus integumentos, em particular sem melhorar o efeito biológico ou mecânico de outro composto presente na composição de acordo com a invenção.

Mais particularmente, a composição de acordo com a invenção não compreende qualquer monossacarídeo adicional.

O termo “agente de tensionamento” geralmente significa qualquer composto que é solúvel ou dispersável em água a uma temperatura variando de 25°C a 50°C em uma concentração de 7% em peso em água ou a concentração máxima em que um meio de aparência uniforme é formado e produzindo nessa concentração de 7% ou nessa concentração máxima em água uma contração de mais do que 15% nos testes descritos abaixo.

A concentração máxima em que um meio de aparência uniforme se forma é determinada como estando dentro de $\pm 20\%$ e preferivelmente dentro de $\pm 5\%$.

A expressão “meio de aparência uniforme” significa um meio que não contém quaisquer agregados que são visíveis a olho nu.

Para a determinação da referida concentração máxima, o agente de tensionamento é gradualmente adicionado à água com agitação desflocculante em uma temperatura variando de 25°C a 50°C, e a mistura é então agitada por uma hora. A mistura assim preparada é então examinada após 24 horas para ver se é de aparência uniforme (ausência de agregados visíveis a olho nu).

O efeito tensionante pode ser caracterizado por um teste de contração *in vitro*.

Uma mistura homogênea do agente de tensionamento em água, em uma concentração de 7% em peso ou na concentração máxima definida acima, é preparada anteriormente e como descrito previamente.

30 µl da mistura homogênea são colocados em uma amostra retangular (10 × 40 mm, assim tendo uma largura inicial L_0 de 10 mm) de elastômero com um módulo de elasticidade de 20 MPa e uma espessura de 100 µm.

Após secagem por 3 horas a $22 \pm 3^\circ\text{C}$ e $40 \pm 10\%$ de umidade relativa RH, a amostra de elastômero tem uma largura encolhida, notada L_{3h} , devido à tensão exercida pelo agente de tensionamento aplicado.

O efeito tensionante (TE) do referido polímero é então quantificado na seguinte maneira:

$\text{'TE'} = (L_0 - L_{3h}/L_0) \times 100 \text{ como } \%$	
com L_0 = largura inicial 10 mm e	
L_{3h} = largura após 3 horas de secagem	

O agente de tensionamento pode ser escolhido dentre:

- proteínas de plantas ou animais e hidrolisados das mesmas;
- polissacarídeos de origem natural;

- c) silicatos mistos;
- d) partículas coloidais de cargas minerais;
- e) polímeros sintéticos;
- e misturas dos mesmos.

5 Um versado na técnica saberá como escolher, das categorias químicas listadas acima, os materiais correspondendo ao teste como descrito previamente.

10 Em geral, o meio em que os princípios ativos de uma composição como definida previamente são incluídos é um meio fisiologicamente aceitável, em particular a meio cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitável, e pode ser anidro ou aquoso. Pode assim compreender uma fase aquosa e/ou uma fase oleosa.

15 O meio fisiologicamente aceitável em que os compostos de acordo com a invenção pode ser empregado, e também os constituintes dos mesmos, sua quantidade, a forma galênica de uma composição, seu modo de preparação e seu modo de administração, podem ser escolhidos por um versado na técnica com base em seu conhecimento geral, como uma função do tipo desejado de composição.

20 Quando a composição é uma composição pretendida para administração tópica administração, pode com vantagem estar na forma de soluções aquosas ou aquosas-alcoólicas, emulsões óleo em água (O/W) ou água em óleo (W/O) ou emulsões múltiplas (tripas: W/O/W ou O/W/O), nanoemulsões, em particular nanoemulsões O/W, em que o tamanho das gotas é menor que 100 nm, géis aquosos, ou dispersões de uma fase oleosa em uma
25 fase aquosa com o auxílio de esférulas, estas esférulas possivelmente sendo nanopartículas de polímero como nanoesferas e nanocápsulas ou vesículas de lipídio de tipo iônico e/ou não iônico (liposomas, niosomas ou oleosomas (como descrito em pedidos de patente FR 2 709 666 e FR 2 725 369)).

Estas composições são preparadas de acordo com os métodos

usuais.

Além disso, as composições que podem ser usadas de acordo com a invenção podem ser mais ou menos fluidas e podem ter a aparência de um creme branco ou colorido, uma pomada, um leite, uma loção, um soro, uma pasta ou uma espuma. Elas podem opcionalmente ser aplicadas à pele na forma de aerossol. Elas também podem estar na forma sólida, por exemplo na forma de bastão.

Para aplicação local ao cabelo ou ao couro cabeludo, a composição pode estar na forma de soluções aquosas, alcoólicas ou aquosas-alcoólicas; na forma de cremes, géis, emulsões ou espumas; na forma de composições de aerossóis também compreendendo um propulsor sob pressão.

Quando a composição está na forma aquosa, especialmente na forma de uma dispersão aquosa, emulsão ou solução, podem compreender em uma fase aquosa, que pode compreender água, a água floral e/ou a água mineral.

Quando a composição é uma emulsão, a proporção da fase oleosa pode variar de cerca de 5% a 80% em peso e preferivelmente de cerca de 2% a 50% em peso relativo ao peso total da composição. Os óleos, ceras, emulsificadores e co-emulsificadores usados na composição em forma de emulsão são selecionados dentre aqueles convencionalmente usados em cosméticos. O emulsificador e o co-emulsificador estão presentes em uma composição em uma proporção na faixa de 0,3% a 30% em peso e preferivelmente de 0,5% a 20% em peso relativo ao peso total da composição. A emulsão pode também conter vesículas de lipídio.

Quando a composição é uma solução oleosa ou gel, a fase oleosa pode representar mais do que 90% do peso total de uma composição.

A fase oleosa também pode compreender qualquer aditivo lipossolúvel ou lipodispersável, como indicado aqui abaixo.

Ela pode especialmente compreender substâncias graxas como

ceras, compostos pastosos, alcóois graxos ou ácidos graxos. A fase oleosa contém pelo menos um óleo, mais particularmente pelo menos um óleo cosmético. O termo “óleo” significa uma substância graxa que é líquida a temperatura ambiente (25°C) .

5 Como óleos que podem ser usados em uma composição da invenção, exemplos que podem ser mencionadas incluem:

- óleos à base de hidrocarboneto de origem animal, como peridroesqualeno;

10 - óleos à base de hidrocarboneto de origem de planta, como triglicerídeos líquidos de ácidos graxos contendo de 4 a 10 átomos de carbono, por exemplo triglicerídeos de ácido heptanóico ou octanóico, ou alternativamente, por exemplo, óleo de girassol, óleo de milho, óleo de soja, óleo de tutano, óleo de semente de uva, óleo de semente de sésamo, óleo de avelã, óleo de damasco, óleo de macadamia, óleo de arara, óleo de coentro,
15 óleo de rícino, óleo de abacate, triglicerídeos de ácido caprílico/cáprico, por exemplo aqueles vendidos pela empresa Stearineries Dubois ou aqueles vendidos sob o nomes Miglyol 810, 812 e 818 pela empresa Dynamit Nobel, óleo de jojoba, óleo de manteiga de karité e caprilil glicol;

20 - ésteres e éteres sintéticos, especialmente de ácidos graxos, por exemplo os óleos de fórmulas R^1COOR^2 e R^1OR^2 em que R^1 representa um ácido graxo ou um resíduo de álcool graxo contendo de 8 a 29 átomos de carbono e R^2 representa uma cadeia à base de hidrocarboneto ramificada ou não ramificada contendo de 3 a 30 átomos de carbono, por exemplo Óleo de purcelina, 2-octildodecil estearato, 2-octildodecil erucato, isoestearil
25 isoestearato; ésteres hidroxilados, por exemplo isoestearil lactato, octil hidroxiestearato, octildodecil hidroxiestearato, diisoestearil malato ou triisoacetil citrato; heptanoatos de álcool graxo, octanoatos ou decanoatos; poliol ésteres, por exemplo dioctanoato de propileno glicol, diheptanoato de neopentil glicol e diisononanoato de dietileno glicol; e ésteres de

pentaeritritol, por exemplo pentaeritritil tetraisoestearato, ou isopropil lauroil sarcosinato, vendido especialmente sob o nome comercial Eldew SL 205 pela empresa Ajinomoto;

- hidrocarbonetos lineares ou ramificados, de origem mineral ou sintética, como parafinas líquidas voláteis ou não voláteis, e derivados dos mesmos, petrolato, polidecenos, isohexadecano, isododecano, poliisobuteno hidrogenado como Óleo parleam, ou uma mistura de n-undecano (C11) e de n-tridecano (C13) vendida sob a referência Cetiol UT pela empresa Cognis;

- fluoro óleos que são parcialmente à base de hidrocarboneto e/ou à base de silicone, por exemplo aqueles descritos em documento JP-A-2 295 912;

- óleos de silicone, por exemplo polimetilsiloxanos voláteis e não voláteis (PDMS) com uma cadeia de silicone linear ou cíclica, que são líquidos ou pastosos em temperatura ambiente, em particular óleos de silicone voláteis, especialmente ciclopolidimetilsiloxanos (ciclometiconas) como ciclohexadimetilsiloxano e ciclopentadimetilsiloxano; polidimetilsiloxanos compreendendo grupos alquila, alcóxi ou fenila, que são pingentes ou no final de uma cadeia de silicone, estes grupos contendo de 2 a 24 átomos de carbono; fenil silicones, por exemplo fenil trimeticonas, fenil dimeticonas, feniltrimetilsiloxidifenil-iloxanos, difenil dimeticonas, difenilmetildifeniltrisiloxanos ou 2-feniletil trimetilsiloxi silicatos, e polimetilfenilsiloxanos;

- misturas dos mesmos.

Na lista de óleos mencionados acima, o termo “à base de óleo de hidrocarboneto” significa qualquer óleo principalmente compreendendo átomos de carbono e de hidrogênio, e possivelmente grupos éster, éter, flúor, ácido carboxílico e/ou álcool.

As outras substâncias graxas que podem estar presentes na fase oleosa são, por exemplo, ácidos graxos contendo de 8 a 30 átomos de

carbono, por exemplo ácido esteárico, ácido láurico, ácido palmítico e ácido oléico; ceras, por exemplo cera de lanolina, cera de abelha, cera de carnaúba ou cera de candelila, cera de parafina, cera de lignita ou ceras microcristalinas, ceresina ou ozoquerita, e ceras sintéticas, por exemplo ceras de polietileno e ceras de Fischer-Tropsch; resinas de silicone tais como trifluorometil-C1-4-alquil dimeticona e trifluoropropil dimeticona; e elastômeros de silicone, por exemplo os produtos vendidos sob o nome KSG pela empresa Shin-Etsu, sob o nome Trefil, BY29 ou EPSX pela empresa Dow Corning, ou sob o nome Gransil pela empresa Grant Industries.

10 Estas substâncias graxas podem ser escolhidas em uma maneira variada por um versado na técnica de modo a preparar uma composição tendo as propriedades desejadas, por exemplo em termos de consistência ou textura.

15 As emulsões geralmente contêm pelo menos um emulsificador selecionado dentre emulsificadores anfotéricos, aniônicos, catiônicos ou não iônicos, usados sozinhos ou como uma mistura, e opcionalmente um co-emulsificador. Os emulsificadores são escolhidos em uma maneira apropriada de acordo com a emulsão a ser obtida (W/O ou O/W). O emulsificador e o co-emulsificador estão geralmente presentes em uma composição em uma
20 proporção na faixa de 0,3% a 30% em peso e preferivelmente de 0,5% a 20% em peso relativo ao peso total da composição.

Para emulsões W/O, exemplos de emulsificadores que podem ser mencionados incluem dimeticona copolióis, como uma mistura de ciclometicona e dimeticona copoliol vendido sob o nome comercial DC 5225
25 C pela empresa Dow Corning, e alquil dimeticona copolióis como o laril dimeticona copoliol vendido sob o nome Dow Corning 5200 Formulation Aid pela empresa Dow Corning, e o cetil dimeticona copoliol vendido sob o nome Abil EM 90[®] pela empresa Goldschmidt. Um sólido elastomérico reticulado de organopolisiloxano compreendendo pelo menos um grupo oxialquilenos,

como aqueles obtidos de acordo com o procedimento de Exemplos 3, 4 e 8 de patente US-A-5 412 004 e dos exemplos de patente US-A-5 811 487, especialmente o produto de Exemplo 3 (síntese exemplo) de patente US-A-5 412 004, como o produto vendido sob a referência KSG 21 pela empresa Shin-Etsu, também podem ser usados como tensoativos para emulsões W/O.

Para emulsões O/W, exemplos de emulsificadores que podem ser mencionadas incluem emulsificadores não iônicos como ésteres de ácido graxo oxialquilenados (mais particularmente polioxietilenados) de glicerol; ésteres de ácido graxo oxialquilenados de sorbitano; ésteres de ácido graxo oxialquilenados (oxietilenados e/ou oxipropilenados); éteres de álcool graxo oxialquilenados (oxietilenados e/ou oxipropilenados); ésteres de açúcar como estearato de sacarose; e misturas dos mesmos, como uma mistura de estearato de glicerila e estearato de PEG-40.

Estas composições também podem ser emulsões O/W estabilizadas com partículas, por exemplo as partículas de polímero descrito em patente FR 2 760 641, ou polímeros anfifílicos reticulados ou não reticulados, como descrito em pedidos de patentes FR 2 853 543 e FR 2 819 175.

Em uma maneira conhecida, a composição cosmética pode também conter auxiliares que são comuns em cosméticos, como agentes gelificantes hidrofílicos ou lipofílicos, agentes ativos hidrofílicos ou lipofílicos, agentes conservantes, antioxidantes, solventes, fragrâncias, cargas, absorvedores de odor e corantes. As quantidades destes vários auxiliares são aquelas convencionalmente usadas no campo de cosmética, e estão na faixa de por exemplo, de cerca de 0,01 % a 10% do peso total de uma composição. Dependendo de sua natureza, estes auxiliares podem ser introduzidos na fase oleosa, na fase aquosa e/ou em férulas de lipídio.

Como solventes que podem ser usados na invenção, pode-se mencionar de alcóois inferiores, por exemplo etanol, isopropanol, dipropileno

glicol, butileno glicol e propileno glicol.

Como agentes gelificantes hidrofílicos que podem ser usados na invenção, exemplos não limitativos que podem ser mencionados incluem polímeros de carboxivinila (Carbomer®), copolímeros acrílicos como
 5 copolímeros de arilato/alquilacrilato, poliacrilamidas, polissacarídeos como hidroxipropilcelulose, gomas naturais e argilas, e agentes gelificantes lipofílicos que podem ser mencionados incluem argilas modificadas como bentonas, sais metálicos de ácidos graxos, por exemplo estearatos de alumínio, sílica hidrofóbica, etilcelulose e polietileno.

10 Quando a composição é administrada oralmente, é com vantagem na forma de um cápsula de gel, um tablete ou pílulas. Quando a composição é administrada através de injeção cutânea, é em particular na forma de uma solução estéril.

As composições da invenção podem conter outros agentes
 15 ativos lipofílicos ou hidrofílicos. Estes agentes ativos são escolhidos especialmente de antioxidantes, agentes dermo-relaxantes ou de dermo-descontração, agentes anti-envelhecimento, agentes anti-glicação, agentes para estímulo da síntese de macromoléculas dérmicas epidérmicas e/ou para prevenir sua degradação, agentes para estimular a proliferação fibroblastos ou
 20 queratinócitos e/ou diferenciação de queratinócitos, agentes para promover a maturação do envelope córneo, inibidores de NO- sintase, e agentes para estimular o metabolismo de energia de células. Listas destes agentes ativos são dadas aqui abaixo como ilustrações, e não devem de nenhum modo ser consideradas como limitativas.

25 **Agentes anti-envelhecimento:**

Dentre os agentes ativos que são conhecidos para combater os sinais de envelhecimento, especialmente envelhecimento da pele, pode-se mencionar especialmente de:

vitamina B3, vitamina B9, resveratrol ou derivados dos

mesmos, por exemplo Resveratrate[®] vendido pela empresa Estée Lauder, retinol ou derivados dos mesmos, e uma mistura dos mesmos.

Agentes anti-glicação:

5 O termo “agente anti-glicação” significa um composto que previne e/ou reduz a glicação de proteínas da pele, em particular proteínas dérmicas como colágeno.

Agentes anti-glicação que podem ser especialmente mencionados incluem extratos de plantas da família Ericacea, como um extrato de mirtilo (*Vaccinium angustifolium* ou *Vaccinium myrtillus*), por exemplo o produto vendido sob the name Mirtilo Herbasol Extract PG pela empresa Cosmetochem, ergotioneína e derivados dos mesmos, hidroxiestilbenos e derivados destes, como resveratrol e 3,3',5,5'-tetrahidroxistilbeno (estes agentes anti-glicação são descritos em pedidos de patente FR 2 802 425, FR 2 810 548, FR 2 796 278 e FR 2 802 420, respectivamente), dihidroxiestilbenos e derivados dos mesmos, polipeptídeos de arginina e de lisina como o produto vendido sob o nome Amadorine[®] pela empresa Solabia, hidrocloreto de carcinina (vendido por Exsymol sob o nome Alistin[®]), um extrato de *Helianassim annuus*, por exemplo Antiglyskin[®] de Silab, extratos de vinho como o extrato de vinho branco em pó sobre um suporte de maltodextrina vendido sob o nome Vin blanc déshydraté 2F pela empresa Givaudan, ácido tióctico (ou ácido alfa-lipóico), uma mistura de extrato de uva-de-urso e de glicogênio marinho, por exemplo Aglycal LS 8777[®] de Laboratoires Sérobiologiques, e um extrato de chá preto, por exemplo Kombuchka[®] de Sederma, e misturas dos mesmos.

25 Agentes anti-glicação preferidos que serão mencionados incluem extratos de mirtilo (*Vaccinium myrtillus*) e extratos de chá preto.

Agentes para estímulo da síntese de macromoléculas dérmicas e/ou epidérmicas e/ou para prevenir sua degradação

Dentre os agentes ativos para estimular as macromoléculas

dérmicas ou para prevenir sua degradação, pode-se mencionar os atuando:

- ou sobre a síntese de colágeno, como extratos de *Centella asiatica*, asiaticosídeos e derivados dos mesmos; peptídeos sintéticos como iamina, biopeptídeo CL ou oligopeptídeo depalmitoil vendido pela empresa Sederma; peptídeos extraídos de plantas, como o hidrolisado de soja vendido pela companhia Coletica sob o nome comercial Phytokine®; peptídeos de arroz como Nutripeptídeo® de Silab, manuronato de metilsilanol como Algisium C® vendido por Exsymol; hormônios de planta como auxinas e lignanas; ácido fólico; e um extrato de *Medicago sativa* (alfalfa) como o produto vendido por Silab sob o nome Vitanol®; um extrato de peptídeo de avelã como o produto vendido pela companhia Solabia sob o nome Nuteline C®; e arginina;
- ou sobre a inibição de degradação de colágeno, em particular agentes atuando sobre a inibição de metaloproteases (MMP) mais particularmente como MMP 1, 2, 3 e 9. Pode-se mencionar dentre: retinóides e derivados, extratos de *Medicago sativa* como Vitanol® de Silab, um extrato de *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanophyceae) vendido sob o nome Lanablue® por Atrium Biotechnologies, oligopeptídeos e lipopeptídeos, lipoaminoácidos, o extrato de malte vendido pela empresa Coletica sob o nome comercial Collalift®; extratos de alecrim ou mirtilo; licopeno; isoflavonas, derivados dos mesmos ou extratos de planta contendo os mesmos, em particular extratos de soja (vendido, por exemplo, pela empresa Ichimaru Pharcos sob o nome comercial Flavosterone SB®), de trevo vermelho, de linho ou kakkon; um extrato de lichía; hidroprolina de dipalmitoíla vendido por SEPPIC sob o nome Sepilift DPHP®; *Baccharis genistelloides* ou Baccharine vendido por Silab, um extrato de moringa como Arganyl LS 9781® de Cognis; o extrato de sálvia descrito em pedido de patente FR-A-2 812 544 da família Labiatae (*Salvia officinalis* da empresa Flacksmann), um extrato de rododendro, um extrato de mirtilo, e um extrato

de *Vaccinium myrtillus* como aqueles descritos em pedido de patente FR-A-2 814 950;

- ou sobre a síntese de moléculas pertencendo à família da elastina (elastina e fibrilina), como: retinol e derivados, em particular palmitato de retinila; o extrato de *Saccharomyces cerevisiae* vendido pela empresa LSN sob o nome comercial Cytovitin®; e o extrato de alga *Macrocystis pyrifera* vendido pela empresa Secma sob o nome comercial Kelpadelie®; um extrato de avelã de peptídeo como o produto vendido pela empresa Solabia sob o nome comercial Nuteline C®;

- ou sobre a inibição de degradação de elastina, como o extrato de peptídeo de sementes de *Pisum sativum* vendido pela empresa LSN sob o nome comercial Parelstyl®; heparinódes; e os compostos N-acilaminoamida descritos em pedido de patente WO01/94381, tais como ácido{2-[acetil(3-trifluorometilfenil)amino]-3-metilbutirilamino}acético, também conhecido como N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenilvalil]glicina, ou N-acetil-N-[3-(trifluorometil)fenil]valilglicina ou acetil trifluorometilfenilvalil glicina, ou um éster destes com um álcool C1-C6; um extrato de peptídeos de arroz como Colhibin® de Pentapharm, ou um extrato de *Phyllanthus emblica* como Emblica® de Rona;

- ou sobre a síntese de glicosaminoglicanos, como o produto de fermentação de leite com *Lactobacillus vulgaris*, vendido pela empresa Brooks sob o nome comercial Biomin Yoghurt®; o extrato de alga marrom *Padina pavonica* vendido pela empresa Alban Müller sob o nome comercial HSP3®; o extrato de *Saccharomyces cerevisiae* disponível especialmente da empresa Silab sob o nome comercial Fimalift® ou da empresa LSN sob o nome comercial Cytovitin®; um extrato de *Laminaria ochroleuca* como Laminaine® de Secma; essência de Mamaku de Lucas Meyer, e um extrato de agrião (Odraline® de Silab);

- ou sobre a síntese de fibronectina, como o extrato de

zooplâncton Salina vendido pela empresa Seporga sob o nome comercial GP4G®; o extrato de levedura disponível especialmente da empresa Alban Müller sob o nome comercial Drieline®; e o pentapeptídeo de palmitoil vendido pela empresa Sederma sob o nome comercial Matrixyl®.

5 Dentre os agentes ativos para estimular as macromoléculas epidérmicas, como filagrina e queratinas, pode-se mencionar especialmente o extrato de lupina vendido pela empresa Silab sob o nome comercial Structurine®; o extrato de brotos de faia *Fagus sylvatica* vendido pela empresa Gattefosse sob o nome comercial Gatuline® RC; e o extrato de
10 zooplâncton Salina vendido pela empresa Seporga sob o nome comercial GP4G®; o tripeptídeo de cobre de Procyte; um extrato de peptídeo de *Voandzeia subterranea* como o produto vendido pela empresa Laboratoires Sérobiologiques sob o nome comercial Filladyn LS 9397®.

 Preferivelmente, um agente ativo que estimula a síntese de
15 macromoléculas dérmicas e/ou epidérmicas e/ou que previne sua degradação, selecionado dentre agentes para estímulo da síntese de glicosaminoglicanos, agentes para inibir degradação de elastina, agentes para estimular a síntese de fibronectina, agentes para estímulo da síntese de macromoléculas epidérmicas, e misturas dos mesmos, será usado.

20 Ainda mais preferivelmente, um agente ativo que estimula a síntese dos glicosaminoglicanos, selecionado dentre um extrato da alga marrom *Padina pavonica*, um extrato de *Saccharomyces cerevisiae*, um extrato de *Laminaria ochroleuca*, essência de Mamaku, e um extrato de agrião, e misturas dos mesmos, será usado.

25 Como agentes ativos preferidos para estímulo da síntese de macromoléculas dérmicas e/ou epidérmicas e/ou para prevenir sua degradação, pode-se mencionar:

 peptídeos sintéticos como iamina, o biopeptídeo CL ou palmitoiloligopeptídeo vendido pela empresa Sederma; peptídeos extraídos de

plantas, como o hidrolisado de soja vendido pela empresa Coletica sob o nome comercial Phytokine®; peptídeos de arroz como Nutripeptídeo® de Silab, manuronato de metilsilanol como Algisium C® vendido por Exsymol; ácido fólico; um extrato de *Medicago sativa* (alfalfa), como o produto

5 vendido por Silab sob o nome Vitanol®; um extrato de peptídeo de avelã, como o produto vendido pela empresa Solabia sob o nome Nuteline C®; arginina; um extrato de *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanophyceae) vendido sob o nome Lanablue® por Atrium Biotechnologies, o extrato de malte vendido pela empresa Coletica sob o nome comercial Collalift®, licopeno; um

10 extrato de lichia; um extrato de moringa como Arganyl LS 9781® de Cognis; um extrato de *Vaccinium myrtillus* como aquele descrito em pedido de patente FR-A-2 814 950; retinol e derivados dos mesmos, em particular palmitato de retinila; o extrato de *Saccharomyces cerevisiae* vendido pela empresa LSN sob o nome comercial Cytovitin®; um extrato de peptídeo de avelã como o

15 produto vendido pela empresa Solabia sob o nome Nuteline C®; ácido {2-[acetil(3- trifluorometilfenil)amino]-3-metilbutirilamino}acético, também conhecido como N-[N-acetil, N'-(3-trifluorometil)fenilvalil]glicina, ou N-acetil-N-[3- (trifluorometil)fenil]valilglicina ou acetil trifluorometilfenilvalilglicina, ou um éster destes com um álcool C1-C6; um

20 extrato de peptídeos de arroz como Colhibin® de Pentapharm, ou um extrato de *Phyllanthus emblica* como Emblica® de Rona; o extrato de alga marrom *Padina pavonica* vendido pela empresa Alban Müller sob o nome comercial HSP3®; o extrato de *Saccharomyces cerevisiae* disponível especialmente da empresa Silab sob o nome comercial Fimalift® ou da empresa LSN sob o

25 nome comercial Cytovitin®; um extrato de *Laminaria ochroleuca* como Laminaine® de Secma; a essência de Mamaku de Lucas Meyer, o extrato de tremoço vendido pela empresa Silab sob o nome comercial Structurine®; o extrato de brotos de faia *Fagus sylvatica* vendido pela empresa Gattefosse sob o nome comercial Gatuline® RC.

Agentes para estimular a proliferação de fibroblastos ou queratinócitos e/ou diferenciação de queratinócitos

Os agentes para estimular a proliferação de fibroblastos que podem ser usados em uma composição de acordo com a invenção podem ser
5 escolhidos, por exemplo, de proteínas de plantas ou polipeptídeos, extraídos especialmente de soja (por exemplo um extrato de soja vendido pela empresa LSN sob o nome Eleseryl SH-VEG 8[®] ou vendido pela empresa Silab sob o nome comercial Raffermin[®]); um extrato de proteínas de soja hidrolisada como Ridulisse[®] de Silab; e hormônios de planta como giberelinas e
10 citoquininas; um extrato de peptídeo de avelã como o produto vendido pela empresa Solabia sob o nome Nuteline C[®].

Preferivelmente, um agente que promove proliferação de queratinócitos e/ou diferenciação será usado.

Os agentes para estimular a proliferação de queratinócitos que
15 podem ser usados em uma composição de acordo com a invenção especialmente compreendem floroglucinol, o extrato de folhas de *Hidrangea macrophylla*, por exemplo Amacha Liquid E[®] de Ichimaru Pharcos, um extrato de levedura como Stimoderm[®] de CLR; o extrato de *Larrea divaricata* como Capislow[®] de Sederma, misturas de extrato de papaia, de folhas de
20 oliva e de limão, como Xyleine[®] de Vincience, retinol e ésteres dos mesmos, incluindo palmitato de retinila, os extratos de bolo de noz vendido por Gattefosse e os extratos de *Solanum tuberosum* como Dermolectine[®] vendido por Sederma.

Dentre os agentes para estimular a diferenciação de
25 queratinócitos estão, por exemplo, minerais como cálcio; um extrato de peptídeo de tremço, como o produto vendido pela empresa Silab sob o nome comercial Structurine[®]; sulfato de beta-sitoesteril de sódio, como o produto vendido pela empresa Seporga sob o nome comercial Phytocohesine[®]; e um extrato de milho solúvel em água, como o produto vendido pela empresa

Solabia sob o nome comercial Phytovityl®; um extrato de peptídeo de *Voandzeia subterranea* como o produto vendido pela empresa Laboratoires Sérobiologiques sob o nome comercial Filladyn LS 9397®; e lignanas como secoisolariciresinol, e retinol e ésteres dos mesmos, incluindo palmitato de retinila.

Como agentes para estimular a proliferação de queratinócitos e/ou diferenciação, menção também pode ser feita a estrogênios como oestradiol e homólogos; citocinas.

Como agentes ativos preferidos para estimular a proliferação de fibroblastos ou queratinócitos e/ou diferenciação de queratinócitos, menção será feita a proteínas ou polipeptídeos de planta, extraídos especialmente de soja (por exemplo a como agentes ativos preferidos para estimular a extrato de soja de fibroblastos ou queratinócitos vendido pela empresa LSN sob o nome Eleseryl SH-VEG 8® ou vendido pela empresa Silab sob o nome comercial Raffermin®); no extrato de proteínas de soja hidrolisada como Ridulisse® de Silab; um extrato de peptídeo de avelã como o produto vendido pela empresa Solabia sob o nome Nuteline C®; adenosina, floroglucinol, um extrato de levedura como Stimoderm® de CLR; um extrato de peptídeo de tremçoço como o produto vendido pela empresa Silab sob o nome comercial Structurine®; um extrato de milho solúvel em água, como o produto vendido pela empresa Solabia sob o nome comercial Phytovityl®; um extrato de peptídeo de *Voandzeia subterranea*, como o produto vendido pela empresa Laboratoires Sérobiologiques sob o nome comercial Filladyn LS 9397®; retinol e ésteres dos mesmos, incluindo palmitato de retinila.

Agentes para promover a maturação do envelope córneo

Agentes que participam na maturação do envelope córneo, que torna-se enfraquecido com a idade e induz uma diminuição em atividade de transglutaminase, podem ser usados em composições da invenção. Exemplos que podem ser mencionados incluem uréia e derivados da mesma e em

particular Hidrovance[®] de National Starch e os outros agentes ativos mencionados em pedido de patente da L'Oréal FR 2 877 220.

Inibidores de NO-sintase

O agente com uma ação inibitória em NO sintase pode ser
5 escolhido de OPCs (oligômeros de procianidol); extratos de plantas da espécie *Vitisvinifera* vendido especialmente pela empresa Euromed sob o nome “Leucocianidinas de raisins extra”, ou pela empresa Indena sob o nome Leucoselect[®], ou finalmente pela empresa Hansen sob o nome “Extrait de marc de raisin”; extratos de plantas da espécie *Olea europaea* preferivelmente
10 obtidos a partir de folhas de oliveira e vendido especialmente pela empresa Vinyals na forma de um extrato seco, ou pela empresa Biologia & Tecnologia sob o nome comercial Eurol[®] BT; e extratos de plantas da espécie *Gingko biloba*, preferivelmente um extrato aquoso seco dessa planta vendido pela empresa Beaufour sob o nome comercial “Ginkgo biloba extrait
15 standard”, e misturas dos mesmos.

Agentes para estimular o metabolismo de energia de células

O agente ativo para estimular o metabolismo de energia de células pode ser escolhido, por exemplo, de biotina, um extrato de *Saccharomyces cerevisiae* como Phosphovital[®] de Sederma, uma mistura de
20 sais de ácido pirrolidonacarboxílico de sódio, manganês, zinco e magnésio, por exemplo Physiogenyl[®] de Solabia, uma mistura de zinco, cobre e magnésio gluconato, como Sepitonic M3[®] de SEPPIC, e misturas dos mesmos; e um derivado de beta-glucan de *Saccharomyces cerevisiae*, como o produto vendido pela empresa Mibelle AG Biochemistry.

25 A invenção também refere-se a processo de tratamento cosmético de pele para reduzir ou evitar os sinais de envelhecimento da pele ou seus integumentos (cabelo, cílios, unhas, etc.), compreendendo pelo menos uma etapa que consiste em aplicar à pele pelo menos uma composição como definida previamente.

O processo de acordo com a invenção mais especificamente compreende pelo menos uma etapa que consiste em aplicar pelo menos uma composição como definida previamente a uma pele de indivíduos cuja pele mostra pelo menos um dos sinais de envelhecimento cutâneo lembrados previamente.

Mais particularmente, ela compreende pelo menos uma etapa que consiste em aplicar uma composição como definida previamente a uma pele de indivíduos tendo pele ou uma área de pele que é envelhecida, enrugada, ou lãguída e/ou flácida ou a áreas do corpo mostrando perda de elasticidade e/ou firmeza e/ou tonicidade.

A composição de acordo com a invenção pode ser aplicada à parte da pele ou integumentos a serem tratados, em particular à face, o corpo, o pescoço, as mãos, o cabelo ou o couro cabeludo, preferivelmente diariamente ou várias vezes ao dia. A aplicação pode, por exemplo, ser repetida cada dia sobre um período variável de acordo com os efeitos desejados, geralmente de 3 a 6 semanas, mas pode ser prolongada ou seguida continuamente.

De acordo com uma alternativa, a composição de acordo com a invenção pode ser administrada por injeção opcionalmente em combinação com produtos de preenchimento. Especificamente, uma das soluções adotadas para combater rugas e/ou a perda de volume de tecido macio é o uso de produtos de preenchimento (ou preenchedores). Este preenchimento pode ser realizado usando produtos não reabsorvíveis, como géis de poliacrilamida ou partículas de metacrilato de polimetila (PMMA). No entanto, estes compostos podem conduzir a reações de intolerância do tipo como inflamação ou hipersensibilidade.

O uso de componentes reabsorvíveis, como proteínas, gorduras, colágeno ou ácido hialurônico, é preferido. No entanto, estes compostos são degradados relativamente rapidamente no corpo, que reduz sua

eficácia. Para superar este fato, reticulação mais ou menos cara destes componentes deve ser realizada. No tempo presente, o ácido hialurônico usado em formas farmacêuticas ou dispositivos médicos está na forma de um gel de hialuronato de sódio. O monossacarídeo de acordo com a invenção ou composições contendo o mesmo também pode ser aplicado por mesoterapia. Mesoterapia é uma técnica de tratamento através de injeção intraepidérmica e/ou intradérmica e/ou subcutânea de produto(s) ativo(s), por exemplo micronutrientes, vitaminas e/ou ácido hialurônico. As composições são administradas de acordo com esta técnica através de injeção na forma de pequenas gotículas múltiplas em uma epiderme, a junção dermo-epidérmica e/ou a derme a fim de especialmente realizar formação de camadas subcutâneas. A técnica de mesoterapia é especialmente descrita na publicação “Traité de mésothérapie” por Jacques Le Coz, publicada por Masson, 2004. Mesoterapia realizada na face é também referida como uma mesolift ou uma mesoglow.

Assim, outro objeto da presente invenção pode ser um dispositivo, em particular um dispositivo médico, compreendendo uma quantidade efetiva de pelo menos um monossacarídeo como definido previamente em combinação com uma quantidade efetiva de pelo menos um antioxidante. Este dispositivo pode ser adequado para injeção intraepidérmica e/ou intradérmica e/ou subcutânea. A combinação de agentes ativos como definida acima é dissolvida em um meio estéril. O referido dispositivo pode compreender pelo menos um outro composto, por exemplo pelo menos um produto reabsorvível ou não reabsorvível, como aqueles mencionados acima, que é opcionalmente reticulado.

O referido dispositivo pode ser, por exemplo, uma seringa com uma agulha ou um dispositivo de injeção sem uma agulha, como aqueles usados na técnica de cuidado conhecida como mesoterapia. Um kit compreendendo um dispositivo também podem ser considerado, o referido kit

compreendendo um dispositivo, em particular uma seringa ou um dispositivo de injeção, e pelo menos uma combinação de agentes ativos, monossacarídeo(s) e antioxidante(s) como definidos acima. O referido kit pode também compreender uma agulha. O referido dispositivo pode estar na
5 forma pronta para uso, isto é pré-carregado, ou pode ser abastecido antes de usar. No último caso, uma composição ou outro dispositivo (como um frasco) compreendendo referida composição de agente ativos, monossacarídeo(s) e antioxidante(s), opcionalmente em combinação com pelo menos um outro composto ativo, por exemplo pelo menos um produto reabsorvível ou não
10 reabsorvível, como os produtos de carga mencionados acima, que é opcionalmente reticulado.

A injeção de agentes ativos de acordo com a invenção pode ser realizada simultaneamente com, ou antes ou após, a aplicação a uma pele ou os integumentos de outra composição cosmética ou farmacêutica,
15 preferivelmente a composição dermatológica, compreendendo, em um suporte fisiologicamente aceitável, pelo menos um outro agente ativo, como mencionado acima.

De acordo com outro aspecto, a invenção também refere-se a conjunto cosmético compreendendo: i) um recipiente delimitando pelo menos
20 um compartimento, o referido recipiente sendo fechado por um membro de fecho; e ii) uma composição como definida previamente, localizada dentro de referido compartimento.

O recipiente pode estar em qualquer forma adequada. Ele pode especialmente ser na forma de uma frasco, um tubo, um jarro, um estojo, uma
25 lata, um sachê ou uma caixa. O membro de fechamento pode estar na forma de uma tampa removível, uma tampa, uma cobertura, uma tira de rasgar ou uma tampa, especialmente do tipo compreendendo um corpo fixado ao recipiente e uma tampa articulada no corpo. Também podem ser na forma de um membro assegurando o fechamento seletivo do recipiente, especialmente

uma bomba, uma válvula ou uma válvula com chapeleta.

O recipiente pode ser combinado com um aplicador. O aplicador pode estar na forma de um pincel fino, como descrito, por exemplo, em patente FR 2 722 380. O produto pode ser contido diretamente no recipiente, ou indiretamente. A título de exemplo, o produto pode ser arrumado em um suporte impregnado, especialmente na forma de um paninho ou chumaço, e arrumado (individualmente ou em pluralidade) em uma caixa ou em um sachê. Tal suporte incorporando o produto é descrito, por exemplo, em pedido de patente WO 01 /03538.

O membro de fechamento pode ser acoplado ao recipiente por parafuso.

Alternativamente, o acoplamento entre o membro de fechamento e o recipiente é feito de um modo diferente do uso do parafuso, especialmente através de um mecanismo de baioneta, por fixação por clique, por aperto, soldagem, colagem ou por atração magnética. O termo “fixação por clique” em particular significa qualquer sistema envolvendo o cruzamento de uma parte ou cordão de material por deformação elástica de uma porção, especialmente do membro de fechamento, seguido pela retorno à posição elasticamente não solicitada de referida porção após o cruzamento de uma parte ou cordão.

O recipiente pode ser pelo menos parcialmente feito de material termoplástico. Exemplos de materiais termoplásticos que podem ser mencionados incluem polipropileno ou polietileno.

Alternativamente, o recipiente é feito de material não termoplástico, especialmente vidro ou metal (ou liga).

O recipiente pode ter paredes rígidas ou deformáveis, especialmente na forma de um tubo ou um frasco de tubo. O recipiente pode compreender meios para iniciar ou facilitar a distribuição de uma composição. A título de exemplo, o recipiente pode ter paredes deformáveis de modo a

permitir a composição para sair em resposta à pressão positiva dentro do recipiente, esta pressão positiva sendo causada por aperto elástico (ou não elástico) das paredes do recipiente .

Os conteúdos das patentes ou pedidos de patente mencionado
5 previamente são incorporados por referência no presente pedido de patente.

De acordo com um modo particular, a invenção refere-se a um conjunto cosmético compreendendo:

- uma composição A contendo pelo menos um antioxidante,
- uma composição B, acondicionada separadamente de
10 composição A, compreendendo pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas.

Finalmente, a invenção refere-se a processo de tratamento cosmético ou dermatológico compreendendo pelo menos uma etapa de administração, em particular de aplicação tópica, a uma pele e/ou seus
15 integumentos, de composição A e pelo menos uma etapa de administração, em particular de aplicação tópica a uma pele e/ou seus integumentos, de composição B.

A administração de composição A de acordo com a invenção pode ser realizada simultaneamente com, ou antes ou após, a administração de
20 composição B. Como especificado previamente, a administração de composição A e de composição B pode ser realizada topicamente, oralmente ou através de injeção.

De acordo com uma alternativa, composição A é administrada primeiro e composição B é administrada em segundo lugar. De acordo com
25 outra alternativa, composição B é administrada primeiro e composição A é administrada em segundo lugar.

Composições A e B podem ser acondicionadas separadamente em dois compartimentos, formados ou por dois recipientes separados, ou dentro de dispositivo simples. O termo “dispositivo simples” significa um

dispositivo através de que os dois compartimentos são solidamente fixados. Tal dispositivo pode ser obtido através de um processo de moldagem por monobloco dos dois compartimentos, especialmente feitos de um material termoplástico. Isto pode também resultar de qualquer forma de montagem, especialmente por colagem, soldagem ou outra fixação por clique.

De acordo com a primeira forma de realização, os dois recipientes são independentes de cada outro. Tais recipientes podem ser em várias formas. Eles podem especialmente ser tubos, frascos ou tambores.

Um e/ou os outros do recipientes pode ser equipados com um bomba operada manualmente em que é montada um botão de apertar para acionar a bomba e dispensar a composição através de pelo menos um orifício de distribuição.

Alternativamente, um e/ou os outros do recipientes é pressurizado, especialmente por significa de um propulsor, em particular um gás propulsor. Neste caso, o(s) recipiente(s) é (são) equipado(s) com uma válvula em que é montado um botão de apertar equipados com um bico ou qualquer outro meio de difusão para distribuir o produto.

O propulsor pode estar em uma mistura com uma composição a ser dispensada ou separada, especialmente através de um pistão que pode deslizar dentro do recipiente, ou através das paredes flexíveis de uma bolsa dentro que a composição é colocada.

O(s) recipiente(s) pode(m) ser feito(s) de vários materiais: plástico, vidro ou metal.

Alternativamente também, os dois compartimentos são formados a partir de dois compartimentos concêntricos formados dentro de um tubo, e montados sobre os mesmos é uma bomba com nenhuma recaptação de ar, e equipados com um botão de apertar com um ou dois orifícios de distribuição. Provido dentro do tubo é um pistão que cresce na direção da bomba como e quando as composições estão calmas dentro do(s)

recipiente(s). Tais modos de distribuição são especialmente usados para distribuir pastas de dentes.

Chave para as figuras

Figura 1: Diagrama esquematicamente representando os resultados obtidos para a proliferação de queratinócitos, na presença de um controle, na presença de diferentes marcadores, em um meio deficiente em fatores de crescimento, e com adição de concentrações diferentes de L-ramnose reportadas no eixo x. Os valores reportados no eixo y correspondem às porcentagens de células rotuladas medidas relativas ao controle.

Figura 2: Diagrama esquematicamente representando os resultados obtidos para a proliferação de queratinócitos, na presença de um controle, na presença de diferentes marcadores, em um meio deficiente em fatores de crescimento, e com adição de concentrações diferentes de D-manose reportadas no eixo x. Os valores reportados no eixo y correspondem às porcentagens de células rotuladas medidas relativas ao controle.

Figura 3: Diagrama representando o número de fibroblastos medido entre a pele reconstruída completa de controle não tratada, na esquerda, e uma pele reconstruída completa tratada com 5 mM de ramnose, na direita. Os fibroblastos são contados em diferentes estágios do tratamento. Assim, para cada tipo de pele, a coluna à esquerda corresponde à contagem obtida a 48 horas e a coluna à direita corresponde à contagem obtida a 120 horas de tratamento.

Figura 4: Fotografias de seções congeladas de pele reconstruída de 7 μ m de espessura. O nível de fluorescência é materializado pelas marcações brancas na fotografia preto-e-branco ; é proporcional à quantidade de procolágeno tipo I. A pele de controle está à esquerda, e pele tratada com 1 mM de ramnose está à direita.

A invenção é ilustrada em maiores detalhes nos exemplos que seguem, que são dados como ilustrações não limitativas do campo da

invenção.

Exemplos

Exemplo 1: Proliferação de queratinócitos

Protocolo

5 Os queratinócitos (linhagem HaCat) são cultivados sob duas condições: meio de cultura definidos (condição padrão) completo e meio de cultura deficiente em fatores de crescimento. O meio deficiente dá lugar a um retardo controlado em proliferação celular. Sob estas condições, é possível
10 em fatores de crescimento do meio de cultura e assim do relançamento da multiplicação celular e/ou de estímulo do metabolismo celular.

A proliferação de queratinócitos é medida por meio de três marcadores na mesma população celular: o nível de DNA, que é proporcional ao número de células (Sonda Cyquant), o nível de lipídeos polares
15 constituintes de membranas de células (Sonda vermelho Nilo) e a respiração mitocondrial, que reflete o metabolismo celular geral (sonda XTT).

Resultados

Os resultados são dados em Figuras 1 e 2.

20 Os dois monossacarídeos ramnose e manose demonstram sua capacidade para ativar a proliferação de queratinócitos quando os queratinócitos são cultivados em meio esgotado em fatores de crescimento, uma condição de cultivo que retarda de modo significativo seu crescimento celular.

25 Esta ativação de proliferação celular pelos dois compostos é manifestada por um número elevado de células quando comparado com o controle não tratado.

Este número aumentado de células é materializado pelo nível de DNA (Cyquant), um nível de lipídeos polares (sinal vermelho nilo) e uma respiração mitocondrial (sinal XTT) que são aumentados significativamente

quando os monossacarídeos são avaliados a 1 mM. A 500 μ M, as duas moléculas já mostram eficiência.

Os dois monossacarídeos manose e ramnose assim exercem uma influência em proliferação de queratinócitos. Elas ativam a proliferação de queratinócitos cultivados em meio esgotado em fator de crescimento, que é manifestado por um número elevado de células quando comparado com um controle não tratado.

Ramnose e manose assim mostram uma eficácia anti-envelhecimento por reforço da renovação epidérmica e combate à atrofia epidérmica relacionada com a idade.

Exemplo 2: Proliferação de fibroblastos

Protocolo

Ramnose foi estudada em um modelo de pele reconstruída completa a fim de medir sua eficácia anti-envelhecimento sobre o compartimento dérmico.

Brevemente, o modelo de pele reconstruída usado é o descrito por Bell et al. (*Bell E. et al., The reconstitution of living skin, J. Invest. Dermatol., 1983, July; 81*): ele inclui um equivalente dérmico sobre o qual é reconstruída a epiderme multiestratificada; o equivalente dérmico é fabricado a partir de colágeno solúvel em ácido, meio de cultura contendo soro e fibroblastos humanos adultos normais. Após 5 dias de encolhimento, este equivalente é inoculado com queratinócitos e então cultivado por 6 dias em imersão e durante 7 dias em imersão a fim de obter uma epiderme multiestratificada e diferenciada tendo uma camada córnea.

A pele reconstruída é tratada com 5 mM ramnose durante 2 dias e 5 dias no meio de cultura; após o tratamento, as peles reconstruídas são incluídas in Tissue Tek a fim de produzir seções congeladas 7 μ m de espessura com um cryostat. As seções produzidos são então coloridas com iodeto de propídio para rotular o DNA dos núcleos dos fibroblastos a fim de

contar os mesmos. Três seções congeladas são preparadas de modo aleatório em cada pele reconstruída; em cada seção, dois campos microscópicos (25× lentes objetivas) são analisados por microscopia de fluorescência e fotografadas. Os fibroblastos dérmicos são assim contados para cada pele reconstruída em seis imagens em total representando os seis campos microscópicos considerados. O número de fibroblastos dérmicos é comparado entre a pele de controle e a tratada com ramnose nos dois estágios cinéticos.

Resultados

Os resultados são dados na figura 3.

Verificou-se que ramnose induz a estimulação de crescimento dos fibroblastos dérmicos da pele reconstruída em 48 horas de tratamento, este estímulo sendo confirmado a 120 horas de tratamento, com entre 30% e 35% células adicionais (ver Figura 3). Deve ser notado que este estímulo é acompanhado por uma estimulação de síntese de procolágeno 1 a 5 mM, e também a 1 mM, que também pode resultar em um número aumentado de fibroblastos responsáveis pela secreção de sua proteína principal de matriz extracelular.

Estes dois efeitos complementam a atividade anti-envelhecimento de ramnose já medida sobre o compartimento epidérmico por estímulo da proliferação e metabolismo do fibroblasto, que é a célula principal do compartimento dérmico.

Exemplo 3: Síntese de procolágeno 1

A detecção convencional via a imunofluorescência indireta de procolágeno tipo I em uma derme de uma pele reconstruída foi também realizada em outras séries de seções congeladas (anticorpo anti-procoll 1 (*MAB 1912 Millipore*) + conjugado copulado a FTIC (*112-095-068 Jackson ImmunoResearch*)). A fim de obter suportes dentro da arquitetura cutânea durante o exame microscópico das seções, os núcleos das células dos queratinócitos e fibroblastos estão localizados por coloração dos mesmos com

iodeto de propídio, como descrito acima. Três seções congeladas são preparadas de modo aleatório em cada pele reconstruída e em cada seção, e dois campos microscópicos (25× lentes objetivas) são analisados por microscopia de fluorescência e fotografados. Os níveis de fluorescência proporcionais à quantidade de procolágeno tipo I são comparados entre a pele de controle e a pele tratada com ramnose.

Na imagem 1, Figura 4, correspondendo a uma seção de pele reconstruída de controle a 120 horas de cultura, a presença de procolágeno tipo 1 sintetizado pelos fibroblastos dérmicos é materializada pela fluorescência verde localizada na parte da fundo da imagem. A parte basal da epiderme, tecido altamente celular, que pode ser visualizada pelos numerosos núcleos de queratinócitos, pode ser feita na parte de topo da imagem. A derme, tecido bem menos celular, também revela a distribuição aleatória dos fibroblastos dentro da matriz extracelular dérmica. Na imagem 2, Figura 4, correspondendo, por exemplo, a uma seção de pele reconstruída tratada com 1 mM ramnose durante 120 horas, um aumento marcado em fluorescência verde é notado quando comparado com o observado para uma pele de controle (imagem 1), e também a distribuição de sinal fluorescente claramente materializando o aspecto fibrilar do procolágeno tipo I recentemente sintetizado. Este aumento em fluorescência geral indica que o tratamento com ramnose foi muito estimulado pela síntese de procolágeno tipo I pelos fibroblastos.

Estes resultados mostram claramente a capacidade de ramnose para estimular o metabolismo de fibroblastos, cujo metabolismo, durante o curso do envelhecimento, se torna mais desequilibrado para uma degradação da matriz extracelular do que para sua renovação.

Ao estimular tanto o metabolismo como o crescimento de fibroblastos dérmicos, ramnose claramente demonstra sua eficácia anti-envelhecimento sobre uma derme, esta eficácia sendo complementar à medida

com relação ao compartimento epidérmico.

Exemplo 4: Combinação de ramnose e um antioxidante (floretila) : demonstração da complementaridade de ação anti-envelhecimento de ramnose e um antioxidante (floretila)

5 *Avaliação da proteção da combinação ramnose / floretina contra morte celular induzida por UVA*

Brevemente, fibroblastos humanos normais são subcultivados em placas de 24 cavidades a uma taxa de 3×10^4 células/cavidade em um meio à base de MEM com Glutamax 1 (Gibco Número de catálogo 41090-028) +
10 10% FCS (Gibco Número de catálogo 10270-098) + Peni/Strepto (Gibco Número de catálogo 15070-063) + Fungizona Ampb B (Gibco Número de catálogo 15290081).

As células são então incubadas na presença da combinação de ramnose a 1 e/ou 5 mM + floretina a 10 μ M durante 24 horas antes da
15 exposição a UV. As células também podem ser tratadas com a combinação como um pós- tratamento, isto é após a exposição a UV.

Os queratinócitos tratados com a combinação de ramnose + floretina são então submetidos à exposição de UV usando um simulador de sol Orion da marca Oriel equipado com um filtro WG335 distribuindo todo o
20 espectro visível e de UVA. As células são expostas ao UVA como um efeito de dose, por exemplo a 5, 10 e 18 J/cm². As células de controle são mantidas no escuro.

24 horas após a exposição a UV, a viabilidade das células é medida pelo teste com vermelho Neutral. O vermelho Neutral é um corante de
25 inclusão específico para lisossomos. O acúmulo deste corante depende da integridade da membrana das células. Assim, é possível distinguir as células vivas (incorporando o vermelho neutral) das células mortas ou danificadas, e quantificar as mesmas. As células são então incubadas na presença de vermelho neutral durante 1 h a 37 °C e 5% CO₂. O corante é então extraído

das células por adição de uma solução de 50% etanol e 0,05 M de NaH_2PO_4 . A leitura de absorbância é tomada usando um espectrofotômetro a 540 nm.

Avaliação da prevenção pela combinação de ramnose /floretilina da liberação induzida por Uva de MMP1 por fibroblastos dérmicos:

5 Brevemente, fibroblastos humanos normais são subcultivados em placas de 24 cavidades a uma taxa de 3×10^4 células/cavidade em um meio à base de MEM com Glutamax 1 (Gibco Número de catálogo 41090-028) + 10% FCS (Gibco Número de catálogo 10270-098) + Peni/Strepto (Gibco Número de catálogo 15070-063) + Fungizona Ampb B (Gibco Número de
10 catálogo 15290081).

Em confluência, as células são incubadas durante 24 horas com a combinação ramnose + floretina diretamente no meio de cultura. As células são então enxaguadas com PBS+ e então expostas a Uva com PBS+ usando um simulador de sol Orion da marca Oriel equipado com um filtro
15 WG335 distribuindo todo o espectro visível e de UVA. As células são expostas a uma dose de UVA de 4 J/cm^2 . As células de controle são mantidas no escuro. Após a exposição a UVA, as células são novamente incubadas na presença de combinação de ramnose + floretina durante 48 h a 37°C , 5% CO_2 . O MMP1 é então testado no meio de cultura por teste ELISA (kit
20 Biotrak Amersham RPN 2610).

Resultados

Avaliação da proteção pela combinação ramnose + floretina contra morte celular induzida por UVA

25 A combinação ramnose + floretina protege os fibroblastos contra morte celular induzida por UVA e assim contra os efeitos deletérios de estresse oxidativo.

Avaliação da prevenção pela combinação ramnose + floretina da liberação induzida por UVA de MMP1 por fibroblastos dérmicos:

A combinação ramnose + floretina evita a liberação induzida

por UVA de MMP1 por células dérmicas, assim limitando a degradação da matriz dérmica.

Exemplo 5: Exemplo de preparação de uma composição cosmética de acordo com a invenção.

Cremes anti-envelhecimento: emulsão óleo-em-água	
Poliacrildimetiltauramida de amônio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclo-hexasiloxano	5,0%
Óleo de jojoba	5%
Óleo de abacate	2%
Triglicerídeo caprílico/cáprico	4%
Glicerol	1,70%
Álcool estearílico	0,30%
Estearato de glicerila / estearato de PEG-100	0,70%
Tartrato de dimiristila / álcool cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Tocoferol	1%
Goma xantana	0,20%
Ramnose	5%
Agentes conservantes	0,3%
Água	qs 100

- 5 A composição é aplicada duas vezes por dia durante 6 meses, uma melhora global da idade aparente da face é observada, em particular, via uma redução no aparecimento de rugas de expressão e uma melhora na radiância da tez, são observadas.

Exemplo 6: Exemplo de preparação de uma composição cosmética de acordo com a invenção.

10

Creme anti-envelhecimento: emulsão óleo-em-água	
Poliacrildimetiltauramida de amônio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclo-hexasiloxano	5,0%
Eldew SL 205 (Ajinomoto)	7%
Óleo de caroço de damasco	7%
Álcool estearílico	0,30%
Estearato de glicerila / estearato de PEG-100	0,70%
Tartrato de dimiristila / álcool cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Éster diisopropílico de ácido N,N'-bis (benzil) etilenodiamina-N,N'-diacético	0,5%
Goma xantana	0,20%
Manose	5%
Agentes conservantes	0,50%
Água	qs 100

Exemplo 7: Exemplo de preparação de uma composição cosmética de acordo com a invenção.

Creme anti-envelhecimento: emulsão óleo-em-água	
Poliacrildimetiltauramida de amônio (Hostacerin AMPS de Clariant)	1,00%
Ciclo-hexasiloxano	5,0%
Óleo de semente de uva	3%
Óleo de jojoba	4%
Fração líquida de manteiga de shea	3%
Glicerol	1,70%
Álcool estearílico	0,30%
Estearato de glicerila / estearato de PEG-100	0,70%
Tartrato de dimiristila / álcool cetearílico / C12-15 pareth-7 / PPG-25 laureth-25	0,50%
Picnogenol	0,3%
Goma xantana	0,20%
Manose	2,5%
Ramnose	2,5%
Agentes conservantes	0,50%
Água	qs 100

Exemplo 8: Exemplo de preparação de uma composição cosmética de acordo com a invenção.

Creme anti-envelhecimento facial de uso diurno

Fase A1:

5	- Diestearato de sacarose vendido pela empresa Dubois stéarinerie	1,75%
	- Estearato de sorbitano oxietilenado com 4 mol de óxido de etileno, vendido pela empresa ICI sob o nome Tween 61	1,15%
10	- Ácido esteárico	0,75%
	- Heptanoato de estearila	4,00%
	- Petrolato Codex	1,50%
	- Óleo de abacate	3,20%
	- Óleo de jojoba	3,00%
15	- Óleo de silicone volátil	2,70%
	- Acetato de vitamina E	1,00%
	- Glicerídeos de vitamina F	3,00%

Fase A2:

20	- Goma de silicone vendida por Dow Corning sob o nome Q2-1403 Fluid	3,00%
----	--	-------

- Propil parabeno 0,2%
- Fragrância 0,3%

Fase B:

- Glicerol 3,00%
- 5 - Hidroxiprolina 1,00%
- D-pantenol 1,00%
- Trietanolamina 0,35%
- Ramnose 3,00%
- Ácido ferúlico 0,3%
- 10 - Metil parabeno 0,3%
- Água desmineralizadas 100%

Fase C:

- Poliacrildimetiltauramida de amônio
(Hostacerin AMPS de Clariant) 1%

REIVINDICAÇÕES

1. Uso cosmético de uma composição compreendendo, em um meio fisiologicamente aceitável, uma combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, e de pelo menos um antioxidante, caracterizado pelo fato de ser para melhorar a radiância da tez, para reduzir e/ou prevenir as características de rugas e/ou linhas finas, para reduzir e/ou prevenir marcas de pigmentação, para melhorar e/ou reduzir o microrrelevo da pele, para tornar uma pele macia, para melhorar as propriedades mecânicas da pele e/ou para promover reparo da pele.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para melhorar a densidade e/ou firmeza da pele.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ser para tratar de modo preventivo ou curativo rugas e/ou linhas finas, pele murcha, falta de elasticidade e/ou tonicidade da pele, afinamento de uma derme, degradação de fibras de colágeno, pele flácida e/ou pele afinada.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para aumentar a síntese de colágenos, preferivelmente procolágeno I.

5. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o antioxidante sendo selecionado dentre BHA, BHT, vitamina E e derivados dos mesmos, como os derivados de fosfato, coenzima Q10, idebenona, carotenóides, por exemplo luteína, astaxantina, beta-caroteno, ácidos fenólicos e derivados, e flavonóides.

6. Composição cosmética, caracterizada pelo fato de compreender, em um meio fisiologicamente aceitável, uma combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, e de pelo menos um antioxidante selecionado dentre

BHA, BHT, vitamina E, coenzima Q10, idebenona, carotenóides, por exemplo luteína, astaxantina, beta-caroteno, e flavonóides.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o antioxidante é selecionado dentre flavonóides, em particular o antioxidante sendo selecionado dentre calconas, calconas hidroxiladas e derivados reduzidos das mesmas, por exemplo floretina, neoesperidina, floridzina, aspalatina, flavanonas, por exemplo hesperetina e naringina, flavonóis, por exemplo quercetina, rutina, flavanóis, por exemplo catequina, EGCG, flavonas, por exemplo apigenidina, e antocianos, e misturas dos mesmos.

8. Composição cosmética, caracterizada pelo fato de compreender, em um meio fisiologicamente aceitável, uma combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, e de pelo menos um antioxidante selecionado dentre floretina, neoesperidina, o éter diisopropílico de ácido N,N'-bis(benzil)etilenodiamina-N,N'-diacético, e um extrato de casca de pinheiro bravo.

9. Composição cosmética, caracterizada pelo fato de compreender, em um meio fisiologicamente aceitável, uma combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, e de pelo menos um antioxidante selecionado dentre ácido ferúlico e derivados do mesmo.

10. Composição de acordo com uma das reivindicações 6 a 9, caracterizada pelo fato de que a quantidade de referido(s) monossacarídeo(s) está entre 0,001 % e 30% em peso relativo ao peso total da composição, em particular entre 0,1 % e 10% em peso e mais particularmente entre 0,5% e 6% em peso relativo ao peso total da composição.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 10, caracterizada pelo fato de que a quantidade de

antioxidante(s) está entre 0,01 % e 20% em peso relativo ao peso total da composição, e em particular entre 0,1% e 15% em peso relativo ao peso total da composição.

5 12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 11, caracterizada pelo fato de que a quantidade de referido(s) monossacarídeo(s) está entre 1,6% e 30%, em particular entre 1,6% e 10% e mais particularmente entre 1,6% e 6% e a quantidade de antioxidante(s) está entre 0,01% e 20%, e em particular entre 0,1% e 15% em peso relativo ao peso total da composição.

10 13. Dispositivo, caracterizado pelo fato de que compreende pelo menos uma combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, e de pelo menos um antioxidante, o dispositivo sendo apropriado para injeção intraepidérmica e/ou intraepidérmica e/ou subcutânea.

15 14. Conjunto, caracterizado pelo fato de compreender:
- uma composição A contendo pelo menos um antioxidante,
- uma composição B, acondicionada separadamente de composição A, compreendendo pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas.

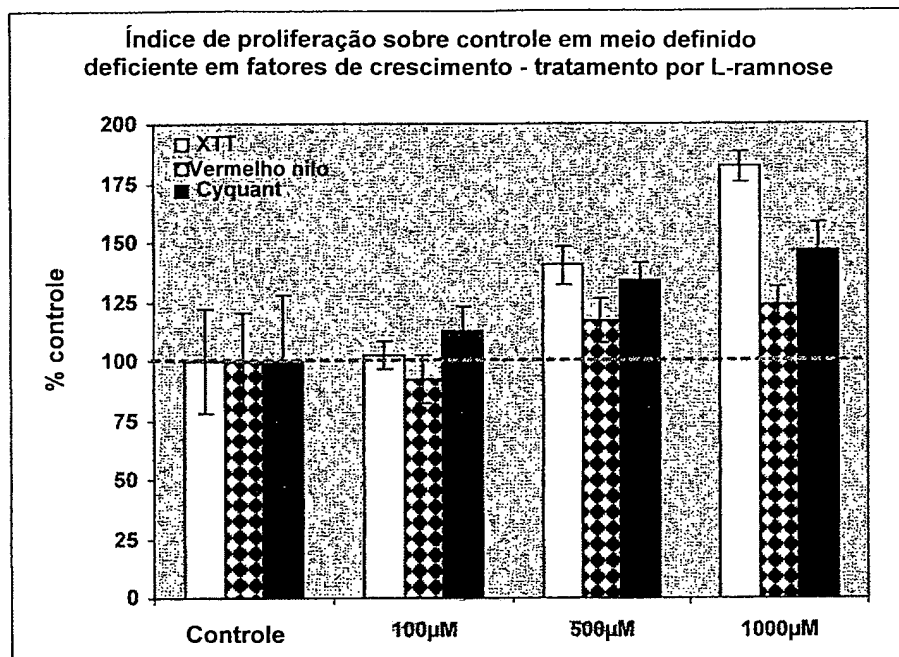


FIGURA 1

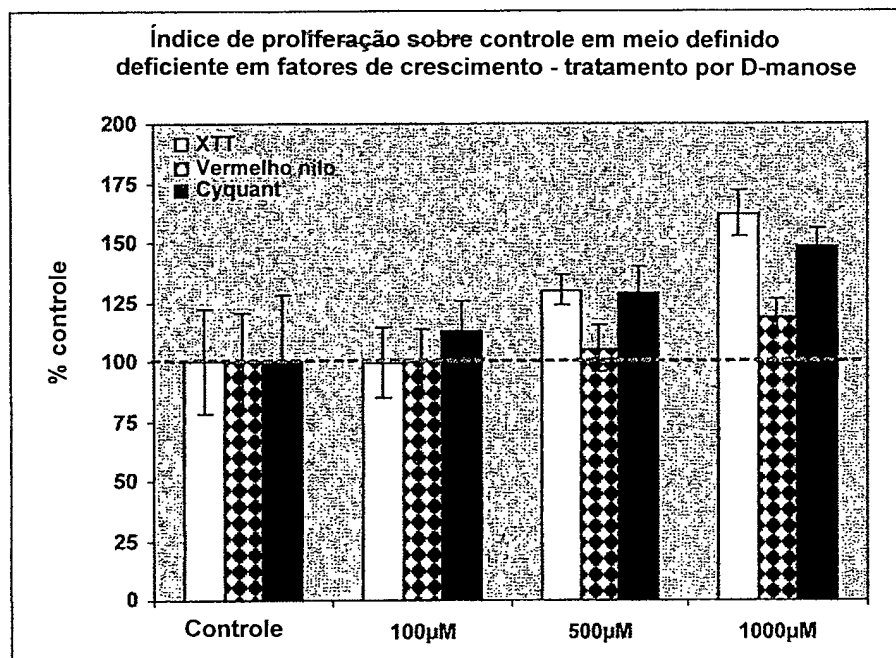


FIGURA 2

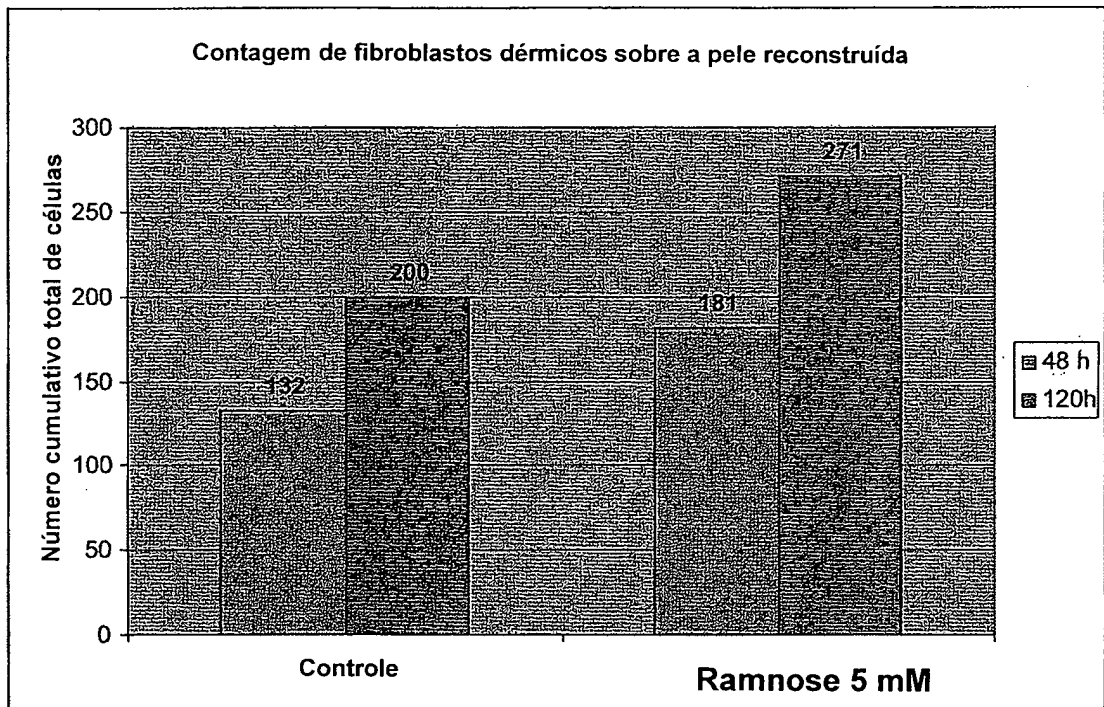


FIGURA 3

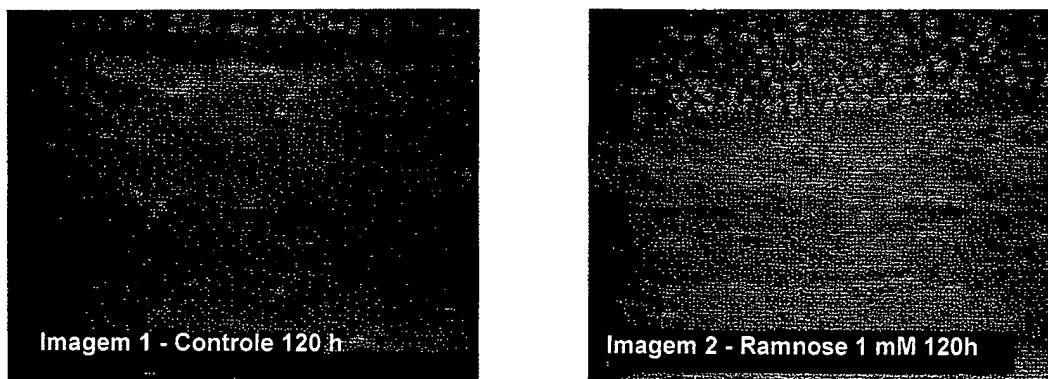


FIGURA 4

RESUMO

“USO COSMÉTICO DE UMA COMPOSIÇÃO, COMPOSIÇÃO COSMÉTICA, DISPOSITIVO, E, CONJUNTO”

5 A presente invenção refere-se a uma composição, especialmente uma composição cosmética e/ou dermatológica, compreendendo, em um meio fisiologicamente aceitável, a combinação de pelo menos um monossacarídeo selecionado dentre manose, ramnose e uma mistura das mesmas, e de pelo menos um antioxidante. A presente invenção também refere-se ao uso de tal composição.