

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 102**

51 Int. Cl.:

A61K 8/9728	(2007.01)
A61K 8/9789	(2007.01)
A61K 8/64	(2006.01)
A61K 8/66	(2006.01)
A61K 8/73	(2006.01)
A61K 8/97	(2007.01)
A61K 8/99	(2007.01)
A61Q 19/00	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2013 PCT/US2013/078057**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2014 WO14107411**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2013 E 13869925 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020 EP 2941241**

54 Título: **Método y composiciones para mejorar la catabólisis selectiva y la viabilidad en células de superficies de queratina**

30 Prioridad:

07.01.2013 US 201361749633 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PERNODET, NADINE A.;
COLLINS, DONALD F.;
LAYMAN, DAWN y
YAROSH, DANIEL B.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 831 102 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

Método y composiciones para mejorar la catabólisis selectiva y la viabilidad en células de superficies de queratina

5 Campo técnico

La invención pertenece al campo de las composiciones para aplicación a la piel que potencian la catabólisis selectiva en las células de la piel.

10 Antecedentes de la invención

Es bien sabido que el estrés y los agresores ambientales tales como la luz ultravioleta, la contaminación y el humo del cigarrillo pueden ser muy perjudiciales para la piel y acelerar la aparición del envejecimiento. La exposición al estrés y a los agresores ambientales a menudo causan daño al ADN celular, las mitocondrias y las proteínas celulares, lípidos y tejidos. El material celular dañado que se encuentra dentro de la célula, por ejemplo, restos citoplásmicos o de orgánulos, puede ejercer un efecto tóxico sobre las células al impedir sus procesos metabólicos normales.

Las células sanas tienen un proceso de limpieza normal que elimina el material celular dañado y los desechos. Dicha desintoxicación a menudo se produce mediante un proceso fagocítico denominado autofagia, en el que los restos celulares se envuelven en una vacuola y se degradan con enzimas celulares tales como las lisozimas. La autofagia y el mecanismo de activación de la autofagia en las células de la piel se describen en la publicación de patente de los Estados Unidos No. 2011/0243983 A1.

El registro GNPD ID 1960064 titulado "Tratamiento Oxi-Mineral" divulga una composición que mejora la luminosidad de la piel que comprende extracto de *Candida saitoana*.

Existe mucho interés en formular composiciones para el tratamiento de la piel que contengan ingredientes que estimulen la autofagia celular porque se mejora la capacidad de las células para limpiarse y desintoxicarse por sí mismas de los desechos que de otro modo impedirían la función metabólica saludable. La limpieza a través de la autofagia crea nuevas fuentes de energía para las funciones celulares porque los productos de degradación liberan bloques de construcción tales como los aminoácidos que pueden ser reciclados por la célula. La función metabólica celular mejorada a su vez significa una salud y longevidad celular mejorada y una mayor resistencia a los efectos secundarios indeseables del envejecimiento como líneas, arrugas, piel moteada, hiperpigmentación, laxitud, etc.

Se sabe que las enzimas de reparación del ADN reparan el ADN de diversas formas. Estas enzimas generalmente se clasifican de acuerdo con el tipo de daño mutagénico de la base del ADN que se repara.

Se ha descubierto que la combinación de enzimas reparadoras de ADN y activadores de la autofagia afectará de manera beneficiosa los procesos normales de limpieza celular, promoverá la salud y longevidad celular y minimizará los efectos nocivos del medio ambiente, la luz ultravioleta, la contaminación y otros efectos ambientales sobre la piel.

En consecuencia, es de interés maximizar la salud y la longevidad celular de las células, en particular las células de la piel como los queratinocitos o los fibroblastos, tratándolas con ingredientes que estimulan los procesos naturales de reparación celular, por ejemplo, eliminando los desechos y las toxinas celulares, y además, para maximizar la eficacia de dicha desintoxicación celular asegurando que el máximo número de mecanismos de desintoxicación estén operativos. También es de interés estimular los procesos de desintoxicación en los que la descomposición de los desechos y las toxinas celulares da como resultado aminoácidos u otras moléculas biológicas que pueden ser recicladas por la célula.

Por tanto, existe la necesidad de maximizar la salud y la longevidad celular estimulando la catabólisis selectiva en las células de modo que se eliminen los desechos celulares y las toxinas y se puedan reciclar los subproductos de tal degradación. Más preferiblemente, la catabólisis selectiva se debe a la mejora de la actividad de autofagia y la promoción de la reparación del ADN utilizando enzimas de reparación del ADN.

Se ha descubierto que las composiciones que contienen al menos un activador de la autofagia y al menos una enzima reparadora del ADN en la catabólisis celular selectiva, es decir, que limpian las células de productos de desecho tóxicos al descomponer los productos de desecho en moléculas que pueden reciclarse y usarse por la célula en funciones metabólicas normales.

60 Sumario de la invención

La invención está dirigida a una composición tópica como se define en la reivindicación 1. La composición comprende al menos un activador de autofagia celular que es un extracto de levadura del género *Candida* y al menos una enzima reparadora del ADN que comprende extracto de *Arabidopsis Thaliana* ya sea solo o en mezcla con lecitina y agua.

65

Descripción detallada

I. Definiciones

5 Todos los porcentajes mencionados en el presente documento son porcentajes en peso a menos que se indique lo contrario.

10 "Autofagia" significa el proceso por el cual las células se limpian por sí mismas de toxinas y desechos formando una membrana alrededor de los desechos, segregándolos del resto de la célula y uniendo la vacuola formada con lisosomas celulares, que son orgánulos celulares que contienen enzimas hidrolasas ácidas que descomponen los desechos celulares y los desechos que se encuentran en la vacuola.

"Activador de la autofagia" significa un ingrediente que estimula los procesos de autofagia celular normales.

15 "Activador del gen CLOCK" significa un ingrediente que activa uno o más genes CLOCK presentes en los queratinocitos.

20 El término "enzima de reparación de ADN" significa una enzima que puede funcionar para reparar daño mutagénico de la base del ADN. Estas enzimas a menudo se clasifican de acuerdo con el tipo de daño del ADN que reparan, por ejemplo, enzimas BER (reparación por escisión de bases), enzimas reparadoras por escisión de nucleótidos (NER); enzimas de reparación de errores de emparejamiento (MMR); ADN helicasas; ADN polimerasas, etc. Por ejemplo, mutaciones tales como 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina pueden ser reparadas por OGG1 (8-oxoGuanina glicosilasa); los dímeros T-T que pueden repararse mediante fotoliasa para reparación por escisión de nucleótidos (NER)); 6-4 fotoproductos (que pueden ser reparados por NER); y O6-metil guanina (que puede repararse con O6-alquil guanina transferasa (AGT)).

25 El término "superficies de queratina" significa piel, cabello y uñas.

30 "Activador del gen PERI" significa un ingrediente que activa uno o más genes PERI que se encuentran en los queratinocitos.

"Proteasoma" significa un complejo proteico típicamente localizado en el núcleo o citoplasma de las células que puede funcionar para degradar proteínas celulares dañadas mediante proteólisis en subunidades más pequeñas que luego pueden digerirse adicionalmente en aminoácidos individuales. Estos aminoácidos reciclados pueden ser utilizados por la célula en la síntesis de nuevas proteínas.

35 "Activador del proteasoma" significa un ingrediente activo que estimula la actividad de los proteasomas en células de superficies de queratina tales como queratinocitos, fibroblastos, etc.

40 "Reciclar" significa, con respecto a la degradación de desechos celulares y toxinas, que los desechos y toxinas pueden descomponerse en moléculas tales como proteínas, lípidos, aminoácidos u otros materiales biológicos que son utilizables por la célula en sus procesos metabólicos saludables normales.

45 "Reparación" significa, con respecto a las células de la piel, que las partes dañadas de las células, tales como el ADN, las mitocondrias, las proteínas, los lípidos u otros materiales celulares, se reducen o eliminan.

50 "Catabólisis selectiva" significa, con respecto a las células de las superficies de queratina, que las células son capaces de limpiarse por sí mismas de desechos, residuos y toxinas de manera selectiva sin comprometer los constituyentes celulares saludables, y preferiblemente mediante uno o más mecanismos tales como activación de autofagia celular o activación de procesos del proteasoma celular.

II. Activador de autofagia

55 La composición de la invención contiene al menos un ingrediente que puede funcionar para activar procesos autofágicos celulares normales. Las composiciones reivindicadas comprenden al menos un activador de la autofagia que es un extracto de levadura del género *Candida*. El activador de la autofagia puede estar presente en cantidades que varían de aproximadamente 0,00001 a 20%, preferiblemente de 0,0001 a 15%, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 10%. En general, el proceso de autofagia celular comprende cuatro etapas generales. La etapa 1 es el inicio de la formación de vacuolas; la Etapa 2 es la formación de la vacuola inicial o autofagosoma que secuestra el material citoplasmático a degradar. La etapa 3 es la maduración del autofagosoma en una vacuola degradante. La Etapa 4 es la degradación real del material secuestrado.

65 Los ingredientes con actividad de activación de la autofagia pueden identificarse por su capacidad para estimular o inhibir diversas rutas metabólicas celulares. Por ejemplo, los ingredientes que estimulan la expresión de MAP-LC3, ATG5-12, proteína p53, AMPK o DRAM son activadores de autofagia adecuados. Los ingredientes que inhiben la expresión de mTOR también son activadores de la autofagia adecuados.

El gen MAP-LC3 codifica la cadena ligera 3 de la proteína 1 asociada a microtúbulos, una proteína que inicia la formación de autofagosomas. ATG5-12 también estimula la formación de autofagosomas. mTOR, también conocida como objetivo de rapamicina en mamíferos, también se conoce como objetivo mecanicista de rapamicina o proteína de unión a FK506, la proteína 1 asociada a la rapamicina 12 (FRAP1). FRAP1 está codificada por el gen FRAP. Cualquier ingrediente que inhiba la expresión de mTOR, involucrado en la creación de autofagosomas, tendrá propiedades activadoras de la autofagia. También son adecuados como activadores de la autofagia los ingredientes que estimulan la expresión de la proteína p53, AMPK y/o DRAM (proteína moduladora de la autofagia que cura el daño) en los queratinocitos. La proteína p53, también conocida como proteína supresora de tumores, está codificada por el gen p53. AMPK significa proteína quinasa activada por AMP y DRAM, modulador de autofagia relacionado con daños. Se sabe que ambos estimulan la activación de la autofagia en los queratinocitos.

Durante el proceso autofagocítico, se degradan residuos celulares tales como proteínas oxidadas y lípidos peroxidados. Estos desechos celulares a menudo afectan la función metabólica normal. El cribado de ingredientes para determinar la eficacia mediante la capacidad de estimular o inhibir genes y/o proteínas celulares, preferiblemente queratinocitos, mencionados anteriormente se puede realizar de acuerdo con métodos como se establece en la publicación de la patente de los Estados Unidos No. 2011/0243983 u otros métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, un proceso general para identificar ingredientes que pueden ser activadores de la autofagia es induciendo primero estrés nutritivo en células cultivadas como los queratinocitos. Por ejemplo, las células se cultivan primero en medio de cultivo completo con factores de crecimiento, durante aproximadamente 24 horas. A continuación, el medio de cultivo se retira y se reemplaza por un medio de cultivo no nutritivo, por ejemplo, uno que no contiene factores de crecimiento. Las células se cultivan durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 25 horas en un estado de estrés nutritivo. Luego, el medio de cultivo no nutritivo se retira y se reemplaza con medio de cultivo completo para promover la recuperación celular. A continuación, se evalúa la actividad autofagocítica de las células midiendo la expresión de uno o más de MAP-LC3; ATGS-12; mTOR fosforilado; p53 fosforilado; DRAM; o AMPK fosforilada en esas células. La medición de dicha expresión puede tener lugar mediante mediciones de inmunofluorescencia. Además, la expresión puede determinarse mediante análisis de transferencia Western de proteínas fosforiladas asociadas con los genes expresados.

Ejemplos de ingredientes que se sabe que ejercen efectos estimulantes o inhibidores sobre los genes mencionados anteriormente que, a su vez, estimulan la autofagia, son extractos de levadura que incluyen, pero no se limitan a, los de los géneros tales como *Candida* o *Yarrowia*. Otros ejemplos específicos incluyen *Candida saitoana* o *Yarrowia lipolytica*.

También son adecuados ingredientes tales como clorhidrato de amiodarona, GF 109203X, que también se denomina (3-(N-[Dimetilamino]propil-3-indolil)-4-(3-indolil)maleimida, 3-[1-[3-(Dimetilamino)propil]1H-indol-3-il]-4-(1H-indol-3-il)1H-pirrol-2, 5-diona Bis-indolilmaleimida I; N-Hexanoil-D-esfingosina; Niclosamida; Rapamicina de *Streptomyces hygroscopicus*; Rottlerina, que también se conoce como (1-[6-[(3-acetil-2,4,6-trihidroxi-5-metilfenil) metil]-5,7-dihidroxi-2,2-dimetil-2H-1-benzopiran-8-il]-3-fenil-2-propen-1-ona, Malotoxina); STF-62247, también conocido como 5-Piridin-4-il-tiazol-2-il-m-tolil-amina; Tamoxifeno; Temsirolimus, que también se conoce como 42-[3-hidroxi-2-metilpropanoato, CCI-779, rapamicina; homólogo 1 relacionado con la autofagia ATG1; ATG1, serina/treonina-proteína quinasa ULK1, quinasa tipo UNC-51; o Z36 que también se denomina como ((Z)-5-fluoro-1-(3'-dimetilamino)propil-3-[(5'-metoxiindol-3-iliden)metil]-indolin-2-ona; o 1-[3-(dimetilamino)propil]-5-fluoro-1,3-dihidro-3-[(5-metoxi-1H-indol-3-il)metil]-2H-indol-2-ona); Bufalina, también denominada como 3β,14-Dihidroxi-5β, 20(22)-bufadienolida, 5β,20(22)-Bufadienolida-3β,14-diol. Dichos ingredientes pueden adquirirse a través de Sigma-Aldrich Chemical Company.

III. Enzima reparadora del ADN

La composición contiene una o más enzimas reparadoras de ADN. La composición de la invención contiene al menos una enzima reparadora de ADN que comprende extracto de *Arabidopsis Thaliana* solo o mezclado con lecitina y agua. Los intervalos sugeridos son de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 0,00005 a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 25% de una o más enzimas reparadoras de ADN.

Enzimas reparadoras de ADN como se divulga en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.077.211; 5.190.762; 5.272.079; y 5.296.231 son adecuadas para su uso en las composiciones de la invención. Un ejemplo de una enzima reparadora de ADN de este tipo se puede adquirir a través de AGI/Dermatics con el nombre comercial Roxisomes®, y tiene el nombre INCI extracto de *Arabidopsis Thaliana*. Puede estar presente solo o mezclado con lecitina y agua. Se sabe que esta enzima reparadora del ADN es eficaz para reparar el daño de la base 8-oxo-guanina.

Otro tipo de enzima de reparación de ADN que se puede usar además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* es una que se sabe que es eficaz para reparar el daño de la base de O6-metil guanina. Es vendida a través de AGI/Dermatics bajo el nombre comercial Adasomes®, y tiene el nombre INCI *Lactobacillus fermentum*, que puede agregarse a la composición de la invención solo o mezclado con lecitina y agua.

- Otro tipo de enzima de reparación de ADN que puede usarse además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende extracto de *Arabidopsis Thaliana* es una que se sabe que es eficaz en la reparación de dímeros T-T. Las enzimas están presentes en mezclas de materiales biológicos o botánicos. Los ejemplos de tales ingredientes son vendidos por AGI/Dermatics bajo los nombres comerciales Ultrasomes® o Photosomes®. Ultrasomes® comprende una mezcla de lisado de *Micrococcus* (un producto final de la lisis controlada de varias especies de *Micrococcus*), lecitina y agua. Los Photosomes® comprenden una mezcla de extracto de plancton (que es el extracto de biomasa marina que incluye uno o más de los siguientes organismos: talasoplancton, microalgas verdes, diatomeas, algas azul verdoso y fijadoras de nitrógeno), agua y lecitina.
- Otro tipo de enzima de reparación de ADN que puede usarse además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* puede ser un componente de varios lisados bacterianos inactivados tales como lisado de *bifida* o lisado de fermento de *bifida*, este último un lisado de Bacterias *bifido* que contiene los productos metabólicos y las fracciones citoplasmáticas cuando se cultivan, inactivan y luego desintegran las bacterias *bifido*. Este material tiene el nombre INCI Lisado de fermento de *Bifida*.
- Otras enzimas de reparación de ADN adecuadas que pueden usarse además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende extracto de *Arabidopsis Thaliana* incluyen la endonucleasa V, que puede ser producida por el gen denV del bacteriófago T4. También son adecuadas la endonucleasa T4; O⁶-metilguanina - ADN metiltransferasas; fotoliasas tales como uracil-ADN e hipoxantina-ADN glicosilasas; endonucleasas apirimidínica/apurínica; ADN exonucleasas, glicosilasas de bases dañadas (por ejemplo, 3-metiladenina-ADN glicosilasa); correndonucleasas solas o en complejos (por ejemplo, complejo de endonucleasa uvrA/uvrB/uvrC de *E. coli*); APEX nucleasa, que es una enzima de reparación de ADN multifuncional a la que a menudo se hace referencia como "APE"; dihidrofolato reductasa; transferasa terminal; topoisomerasa; O⁶-bencil guanina; ADN glicosilasas.
- Otros tipos de enzimas de reparación de ADN adecuadas que pueden usarse además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* pueden clasificarse por el tipo de reparación facilitada e incluyen BER (reparación por escisión de bases) o enzimas del factor BER tales como uracil-ADN glicosilasa (UNG); uracil-ADN glicosilasa monocatenaria selectiva monofuncional (SMUG1); 3,N(4)-etenocitosina glicosilasa (MBD4); timina ADN-glicosilasa (TDG); adenina ADN glicosilasa específica de A/G (MUTYH); 8-oxoguanina ADN glicosilasa (OGG1); similar a endonucleasa III (NTHL1); 3-metiladenina ADN glicosilasa (MPG); ADN glicosilasa/AP liasa (NEIL1 o 2); AP endonucleasa (APEX 1 y 2), ADN ligasa (LIG3), factor accesorio de ligasa (XRCC1); ADN 5'-quinasa/3'-fosfatasa (PNKP); ADP-ribosiltransferasa (PARP1 o 2).
- Otra categoría de enzimas de reparación de ADN que se pueden usar además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* incluye aquellas que se cree que revierten directamente el daño tales como O⁶-MeG alquil transferasa (MGMT); 1-meA dioxigenasa (ALKBH2 o ALKBH3).
- Otra categoría más de enzimas que pueden funcionar para reparar enlaces cruzados de ADN/proteína que pueden usarse además para al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* incluye Tyr-ADN fosfodiesterasa (TDP1).
- También son adecuadas para usar además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana*, las enzimas de reparación de ADN MMR (reparación de la escisión por falta de correspondencia) tales como el homólogo de proteína MutS (MSH2); proteína de reparación por falta de correspondencia (MSH3); homólogo 4 de MutS (MSH4); homólogo 5 de MutS (MSH5); o proteína de unión por falta de correspondencia de G/T (MSH6); proteína de reparación por falta de correspondencia del ADN (PMS1, PMS2, MLH1, MLH3); la segregación posmeiótica aumentó la proteína tipo 2 (PMS2L3); o la segregación posmeiótica aumentó el pseudogén 4 de tipo 2 (PMS2L4).
- También son adecuadas para usar además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana*, las enzimas de reparación de ADN aquellas conocidas como enzimas de reparación por escisión de nucleótidos (NER) e incluyen aquellas como la proteína complementaria del grupo C de *Xeroderma pigmentosum* (XPC); homólogo de RAD23 (*S. cerevisiae*) (RAD23B); isoforma de caltractina (CETN2); proteína RFA 1, 2, de 3 (RPA1, 2 o 3); ADN helicasa 3' a 5' (ERCC3); ADN helicasa 5' a 3' (ERCC2); factor de transcripción básico (GTF2H1, GTF2H2, GTF2H3, GTF2H4, GTF2H5); quinasa de activación de CDK (CDK7, CCNH); proteína que interactúa con ciclina G1 (MNAT1); proteína de reparación de escisión de ADN ERCC-51; reparación por escisión complementaria cruzada 1 (ERCC1); ADN ligasa 1 (LIG1); helicasa dependiente de ATP (ERCC6); y similares.
- También adecuadas para su uso además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* pueden ser enzimas de reparación de ADN en la categoría que facilitan la recombinación homóloga e incluyen, pero no se limitan a, proteína de reparación de ADN homóloga de RAD51 (RAD51, RAD51L1, RAD51B etc.); proteína de reparación de ADN XRCC2; proteína de reparación de ADN XRCC3; proteína de reparación de ADN RAD52; ATPasa (RAD50); exonucleasa 3' (MRE11A); y así sucesivamente.
- Las enzimas de reparación de ADN que son ADN polimerasas también son adecuadas para su uso además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende extracto de *Arabidopsis Thaliana* e incluyen la subunidad

beta de la ADN polimerasa (POLB); ADN polimerasa gamma (POLG); subunidad delta de ADN polimerasa (POLD1); subunidad A de ADN polimerasa II (POLE); proteína auxiliar delta de ADN polimerasa (PCNA); ADN polimerasa zeta (POLZ); homólogo MAD2 (REV7); ADN polimerasa eta (POLH); ADN polimerasa kappa (POLK); y similares.

5 Varios tipos de enzimas de reparación de ADN que pueden usarse además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* se denominan a menudo "nucleasas de edición y procesamiento" que incluyen 3'-nucleasa; 3'-exonucleasa; 5'-exonucleasa; endonucleasa; y similares.

10 Otros ejemplos de enzimas de reparación de ADN que pueden usarse además de al menos una enzima de reparación de ADN que comprende el extracto de *Arabidopsis Thaliana* incluyen ADN helicasas, incluidas las ADN helicasas ATP, etc.

15 Las enzimas reparadoras de ADN pueden estar presentes como componentes de extractos botánicos, lisados bacterianos, materiales biológicos y similares. Por ejemplo, los extractos botánicos pueden contener enzimas reparadoras de ADN.

20 Las composiciones de la invención contienen una o más enzimas reparadoras de ADN. La composición de la invención contiene al menos una enzima reparadora de ADN que comprende extracto de *Arabidopsis Thaliana* solo o mezclado con lecitina y agua.

IV. Otros ingredientes

A. Activador de proteasoma

25 La composición puede contener uno o más activadores de proteasoma en cantidades que varían de aproximadamente 0,0001 a 65%, preferiblemente de aproximadamente 0,0005 a 50%, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 40%.

30 Los activadores del proteasoma adecuados son cualquier compuesto, molécula o ingrediente activo que estimule la actividad del proteasoma en las células de las superficies de queratina.

Los ejemplos de activadores de proteasoma adecuados incluyen algina, alginatos, algina hidrolizada, extracto de melaza, extractos de *Trametes*, incluidos extractos de *Trametes versicolor*, olea hidroxol.

35 La composición de la invención puede estar en forma de emulsión, solución o dispersión acuosa, gel o composición anhidra. Si está en forma de emulsión, puede ser una emulsión de agua en aceite o aceite en agua. Si está en forma de emulsión, la composición puede contener de aproximadamente 1-99%, preferiblemente de aproximadamente 5-90%, más preferiblemente de aproximadamente 10-85% de agua y de aproximadamente 1-99%, preferiblemente de aproximadamente 5-90%, más preferiblemente de aproximadamente 5-75% de aceite. Si está en forma de una
40 suspensión o dispersión acuosa, la composición generalmente puede contener de aproximadamente 1-99,9%, preferiblemente de aproximadamente 5-95%, más preferiblemente de aproximadamente 10-90% de agua, siendo los ingredientes restantes los ingredientes activos u otros ingredientes de la fórmula.

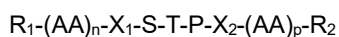
45 La composición puede contener adicionalmente otros ingredientes, incluidos los expuestos en el presente documento.

B. Activador del gen CLOCK, PERI

50 La composición de la invención puede contener un activador del gen celular CLOCK o PERI. Los intervalos sugeridos son de aproximadamente 0,000001 a aproximadamente 40%, preferiblemente de aproximadamente 0,000005 a 35%, más preferiblemente de aproximadamente 0,00001 a 25%. Los activadores de CLOCK o PERI adecuados pueden estar presentes en forma de extractos botánicos, polipéptidos, péptidos, aminoácidos y similares.

1. Péptido activador del gen CLOCK o PERI

55 Un activador del gen CLOCK y/o PERI particularmente preferido comprende un péptido de fórmula (I):



60 en la que $(AA)_n-X_1-S-T-P-X_2-(AA)_p$ es (SEQ ID No. 1) y:

X_1 representa una treonina, una serina o es igual a cero,

X_2 representa una isoleucina, leucina, prolina, valina, alanina, glicina o es igual a cero,

AA representa cualquier aminoácido o derivado del mismo, y n y p son números enteros entre 0 y 4,

65 R_1 representa la función amina primaria del aminoácido del terminal N, ya sea libre o sustituido por un grupo protector que puede elegirse entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo,

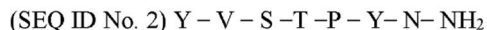
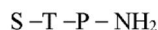
R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido del terminal C, sustituido por un grupo protector que puede elegirse entre una cadena alquilo C₁ a C₂₀ o un grupo NH₂, NHY o NYY con Y que representa una cadena de alquilo C₁ a C₄,

5 en la que la secuencia de fórmula general (I) comprende de aproximadamente 3 a 13 residuos de aminoácidos, dicha secuencia de fórmula general (I) que posiblemente contiene sustituciones de aminoácidos X₁ y X₂ por otros aminoácidos químicamente equivalentes;

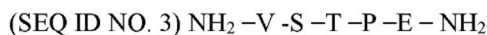
en la que los aminoácidos son:

- 10 Alanina (A)
 Arginina (R)
 Asparagina (N)
 Ácido aspártico (D)
 Cisteína (C)
 Ácido glutámico (E)
 15 Glutamina (Q)
 Glicina (G)
 Histidina (H)
 Isoleucina (I)
 Leucina (L)
 20 Lisina (K)
 Metionina (M)
 Fenilalanina (F)
 Prolina (P)
 Serina (S)
 25 Treonina (T)
 Triptófano (W)
 Tirosina (Y)
 Valina (V)

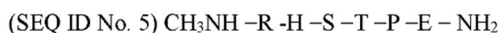
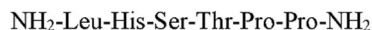
30 Son más preferidos los péptidos de la fórmula anterior como sigue:



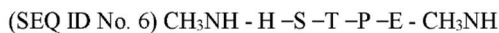
35 Tyr-Val-Ser-Thr-Pro-Tyr-Asn-NH₂



40 (SEQ ID No. 4) NH₂-L-H-S-T-P-P-NH₂



45 CH₃-NH-Arg-His-Ser-Thr-Pro-Glu-NH₂



50 Se prefiere más el péptido S-T-P-NH₂, SEQ ID No. 4, o mezclas de los mismos.

El más preferido es un péptido fabricado por ISP-Vinscience con la marca comercial Chronolux® que tiene el nombre INCI Tripéptido-32 o Chronogen® que tiene el nombre INCI Tetrapéptido-26, que tiene una secuencia de aminoácidos de:

55

(SEQ ID No. 7) S-P-L-Q-NH₂Ser-Pro-Leu-Gln-NH₂

5 2. Extractos botánicos

También es adecuado como activador del gen CLOCK o PER1 el ácido cicórico o isómeros o derivados del mismo. El ácido cicórico puede ser sintético o derivado de forma natural. El ácido cicórico sintético puede adquirirse de varios fabricantes comerciales, incluido Sigma Aldrich. El ácido cicórico también se puede extraer de fuentes botánicas que se sabe que contienen ácido cicórico tales como *Echinacea*, *Cichorium*, *Taraxacum*, *Ocimum*, *Melissa* o de algas o pastos marinos. Más concretamente, extractos botánicos tales como *Echinacea purpurea*, *Cichorium intybus*, *Taraxacum officinale*, *Ocimum basilicum* o *Melissa officinalis*. El término "ácido cicórico" cuando se usa en este documento también incluye cualquier isómero del mismo que sea funcional para aumentar la expresión del gen PER1 en las células de la piel.

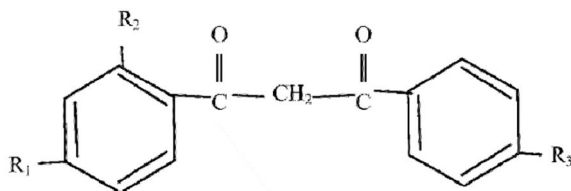
Un ejemplo específico incluye un extracto botánico de *Echinacea purpurea* vendido por Symrise con el nombre comercial Symfinity^{MR} 1298 que es un extracto de *Echinacea purpurea* que se estandariza durante el proceso de extracción para contener aproximadamente el 3% en peso de la composición total del extracto de ácido cicórico. Los extractos de *Echinacea* de diferentes fuentes variarán en el contenido de ácido cicórico y, como tal, producirán resultados variables en la inducción de la expresión del gen PER1. Por ejemplo, se ha observado que otro componente que se encuentra comúnmente en los extractos de *Echinacea*, específicamente el ácido cafárico, no aumenta la expresión del gen PER1 en las células de la piel. Además, cada especie de *Echinacea* diferirá en el contenido de ácidos fenólico y cicórico. El extracto etanólico de las raíces de *Echinacea purpurea* proporcionará más ácido cicórico que los extractos etanólicos de *Echinacea angustifolia* o *Echinacea pallida*. El contenido de ingredientes activos en cualquier extracto también depende en gran medida del método de extracción. Por ejemplo, se sabe que en muchos casos el pardeamiento enzimático durante el proceso de extracción reducirá el contenido de ácido fenólico del extracto resultante.

30 C. Protectores solares

También puede ser deseable incluir uno o más protectores solares en las composiciones de la invención. Dichos protectores solares incluyen protectores solares químicos UVA o UVB o protectores solares físicos en forma de partículas. La inclusión de protectores solares en las composiciones que contienen el ingrediente activo blanqueador proporcionará una protección adicional a la piel durante las horas del día y promoverá la eficacia del ingrediente activo blanqueador sobre la piel. Si están presentes, los protectores solares pueden variar de aproximadamente 0,1 a 50%, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 40%, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 35%.

40 1. Protectores solares químicos UVA

Si se desea, la composición puede comprender uno o más protectores solares UVA. El término "protector solar UVA" significa un compuesto químico que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 320 a 400 nm. Los protectores solares UVA preferidos son compuestos de dibenzoilmetano de la fórmula:

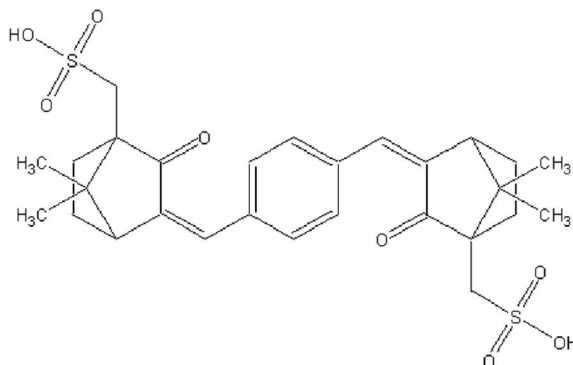


45 en la que R₁ es H, OR y NRR en los que cada R es independientemente H, alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada; R₂ es H u OH; y R₃ es H, alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada.

50 Se prefiere cuando R₁ es OR en el que R es un alquilo C₁₋₂₀ lineal o ramificado, preferiblemente metilo; R₂ es H; y R₃ es un alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada, más preferiblemente butilo.

Ejemplos de compuestos de protección solar UVA adecuados de esta fórmula general incluyen 4-metildibenzoilmetano, 2-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-terc-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 4,4'-diisopropilbenzoilmetano, 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metil-5-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, y así sucesivamente. Es particularmente preferido el 4-terc-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, también denominado Avobenzona. La avobenzona está disponible comercialmente a través de Givaudan-Roure bajo la marca comercial Parsol® 1789, y Merck & Co. e el nombre comercial Eusolex® 9020.

Otros tipos de protectores solares UVA incluyen derivados del ácido dicanforsulfónico, tales como ecamsule, un protector solar vendido bajo el nombre comercial Mexoryl®, que es ácido tereftalilideno dicanforsulfónico, que tiene la fórmula:



5

La composición puede contener de aproximadamente 0,001 a 20%, preferiblemente de 0,005 a 5%, más preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 3% en peso de la composición del protector solar UVA. En la realización preferida de la invención, el protector solar UVA es avobenzona, y está presente en no más de aproximadamente el 3% en peso de la composición total.

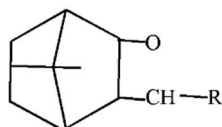
10

2. Protectores solares químicos UVB

El término "protector solar UVB" significa un compuesto que bloquea la radiación UV en el intervalo de longitud de onda de aproximadamente 290 a 320 nm. Existe una variedad de protectores solares químicos UVB que incluyen ésteres del ácido alfa-ciano-beta, beta-difenil acrílico como se establece en la patente de los Estados Unidos No. 3.215.724. Un ejemplo particular de un éster de ácido alfa-ciano-beta, beta-difenil acrílico es el octocrileno, que es 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo. En ciertos casos, la composición puede contener no más de aproximadamente un 10% en peso de la composición total de octocrileno. Las cantidades adecuadas oscilan entre aproximadamente el 0,001 y el 10% en peso. El octocrileno se puede adquirir a través de BASF con el nombre comercial Uvinul® N-539.

20

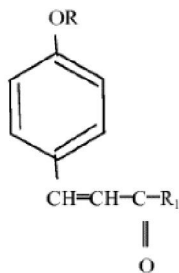
Otros protectores solares adecuados incluyen derivados de bencilideno alcanfor como se establece en la patente de los Estados Unidos No. 3.781.417. Dichos derivados de bencilideno alcanfor tienen la fórmula general:



25

en la que R es p-tolilo o estirilo, preferiblemente estirilo. Particularmente preferido es 4-metilbencilideno alcanfor, que es un compuesto del protector solar UVB soluble en lípidos vendido bajo el nombre comercial Eusolex 6300 por Merck.

También son adecuados los derivados de cinamato que tienen la fórmula general:



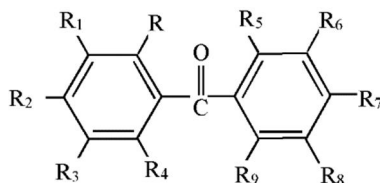
en la que R y R₁ son cada uno independientemente un alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada. Se prefiere cuando R es metilo y R₁ es una cadena ramificada C₁₋₁₀, preferiblemente alquilo C₈. El compuesto preferido es metoxicinamato de etilhexilo, también denominado octoxinato o metoxicinamato de octilo. El compuesto puede adquirirse a través de Givaudan Corporation con el nombre comercial Parsol® MCX, o BASF con el nombre comercial Uvinul® MC 80.

35

También son adecuados los derivados de monoetanolamina dietanolamina y trietanolamina de tales metoxicinamatos, incluido el metoxicinamato de dietanolamina. También es aceptable el cinoxato, el derivado de éter aromático del compuesto anterior. Si está presente, el cinoxato debería encontrarse en no más de aproximadamente el 3% en peso de la composición total.

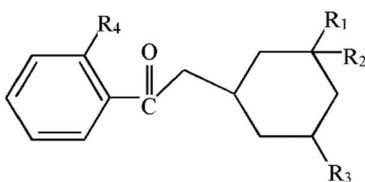
40

También son adecuados como agentes protectores solares UVB varios derivados de benzofenona que tienen la fórmula general:



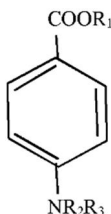
5 en la que R a R₉ son cada uno independientemente H, OH, NaO₃S, SO₃H, SO₃Na, Cl, R", OR" en los que R" es alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de tales compuestos incluyen benzofenona 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12. Se prefiere particularmente cuando el derivado de benzofenona es benzofenona 3 (también conocida como oxibenzona), benzofenona 4 (también conocida como sulisobenzona), benzofenona 5 (sulisobenzona sódica), y similares. La más preferida es la benzofenona 3.

También son adecuados ciertos derivados de salicilato de mentilo que tienen la fórmula general:



15 en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, OH, NH₂ o alquilo C₁₋₂₀ de cadena lineal o ramificada. Es particularmente preferido cuando R₁, R₂ y R₃ son metilo y R₄ es hidroxilo o NH₂, teniendo el compuesto el nombre salicilato de homomentilo (también conocido como Homosalato) o antranilato de mentilo. El Homosalato está disponible comercialmente a través de Merck bajo el nombre comercial Eusolex® HMS y el antranilato de mentilo está disponible comercialmente a través de Haarmann & Reimer bajo el nombre comercial Heliopan®. Si está presente, el homosalato debería encontrarse en no más de aproximadamente el 15% en peso de la composición total.

25 Diversos derivados del ácido aminobenzoico son absorbentes de UVB adecuados, incluidos los que tienen la fórmula general:



30 en la que R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, alquilo de cadena lineal o ramificada C₁₋₂₀ que puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Es particularmente preferido en el que R₁ es H o alquilo C₁₋₈ lineal o ramificado, y R₂ y R₃ son H, o alquilo C₁₋₈ de cadena lineal o ramificada. Particularmente preferidos son PABA, etil hexil dimetil PABA (Padimato O), etildihidroxipropil PABA y similares. Si está presente, el Padimato O debe encontrarse en no más de aproximadamente el 8% en peso de la composición total.

35 Los derivados de salicilato también son absorbentes de UVB aceptables. Dichos compuestos tienen la fórmula general: en la que R es un alquilo de cadena lineal o ramificada, que incluye derivados del compuesto anterior formado a partir de monoetanolamina, dietanolamina o trietanolamina. Se prefieren particularmente salicilato de octilo, salicilato de TEA, salicilato de DEA y mezclas de los mismos. Generalmente, la cantidad de protector solar químico UVB presente puede variar de aproximadamente 0,001 a 45%, preferiblemente de 0,005 a 40%, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 35% en peso de la composición total.

45 Si se desea, las composiciones de la invención pueden formularse para que tengan ciertos valores de SPF (factor de protección solar) que oscilan entre aproximadamente 1-50, preferiblemente aproximadamente 2-45, lo más preferiblemente aproximadamente 5-30. El cálculo de los valores de SPF es bien conocido en la técnica.

D. Tensioactivos

Puede ser deseable que la composición contenga uno más tensioactivos, especialmente si están en forma de emulsión. Sin embargo, tales tensioactivos pueden usarse si las composiciones son soluciones, suspensiones o también anhidras, y ayudarán a dispersar los ingredientes que tienen polaridad, por ejemplo, pigmentos. Dichos tensioactivos pueden tener una base orgánica o de silicona. Los tensioactivos también ayudarán en la formación de emulsiones estables en forma de agua en aceite o de aceite en agua. Si está presente, el tensioactivo puede variar de aproximadamente 0,001 a 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 25%, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20% en peso de la composición total.

1. Tensioactivo orgánicos no iónicos

La composición puede comprender uno o más tensioactivos orgánicos no iónicos. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen alcoholes o éteres alcoxilados, formados por la reacción de un alcohol con un óxido de alquileo, normalmente óxido de etileno u propileno. Los alcoholes adecuados incluyen alcoholes monohídricos, dihídricos o polihídricos de cadena corta (C₁₋₆); alcoholes grasos (C₁₂₋₄₀) aromáticos o alifáticos saturados o insaturados, de colesterol; etc.

En una realización, el alcohol es colesterol, o un alcohol graso saturado o insaturado aromático o alifático que puede tener de 6 a 40, preferiblemente de aproximadamente 10 a 30, más preferiblemente de aproximadamente 12 a 22 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen alcohol oleílico, alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol behenílico y similares. Los ejemplos de tales ingredientes incluyen Oleth 2-100; Steareth 2-100; Beheneth 5-30; Cetareth 2-100; Ceteth 2-100; Cholet 2-100 en los que el intervalo de números significa el número de unidades de óxido de etileno repetidas, por ejemplo Ceteth 2-100 significa Ceteth en el que el número de unidades repetidas de óxido de etileno varía de 2 a 100. También son adecuados derivados de alcoholes alcoxilados, tales como sus ésteres de ácido fosfórico.

Algunos tensioactivos orgánicos no iónicos preferidos incluyen Oleth-3, Oleth-5, fosfato de Oleth-3, Cholet-24; Ceteth-24; etc.

También son adecuados los alcoholes alcoxilados formados con alcoholes de cadena corta monohídricos, dihídricos o polihídricos, por ejemplo, los que tienen de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen glucosa, glicerina o sus derivados alquilados. Los ejemplos incluyen glycereth 2-100; gluceth 2-100; metil gluceth 2-100 etc. Los más preferidos son metil gluceth-20; glycereth-26 y similares.

Otros tipos de alcoholes alcoxilados son tensioactivos adecuados, incluidos polímeros de óxido de etileno que tienen un número variable de grupos EO repetidos, generalmente denominados PEG 12 a 200. Más preferidos son PEG-75, que se pueden adquirir a través de Dow Chemical bajo el nombre de nombre comercial Carbowax PEG-3350.

Otros tensioactivos no iónicos adecuados incluyen sorbitán alcoxilado y derivados de sorbitán alcoxilado. Por ejemplo, la alcoxilación, en particular la etoxilación de sorbitán proporciona derivados de sorbitán polialcoxilados. La esterificación de sorbitán polialcoxilado proporciona ésteres de sorbitán tales como los polisorbatos. Por ejemplo, el sorbitán polialquioxilado se puede esterificar con ácidos grasos C₆₋₃₀, preferiblemente C₁₂₋₂₂. Ejemplos de tales ingredientes incluyen polisorbatos 20-85, oleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquioestearato de sorbitán, estearato de sorbitán, etc.

2. Tensioactivos de silicona o silano

También son adecuados varios tipos de tensioactivos a base de silicona o silano. Los ejemplos incluyen organosiloxanos sustituidos con óxido de etileno o grupos de óxido de propileno tales como PEG dimeticonas que son dimeticonas sustituidas con polietilenglicoles incluyendo aquellos que tienen los nombres INCI de PEG-1 dimeticona; PEG-4 dimeticona; PEG-8 dimeticona; PEG-12 dimeticona; PEG-20 dimeticona; etc.

También son adecuados los silanos sustituidos con grupos etoxi o grupos propoxi o ambos, tales como varios tipos de PEG metil éter silanos tales como bis-PEG-18 metil éter dimetil silano; etc.

Otros ejemplos de tensioactivos con base en silicona incluyen los que tienen los nombres genéricos copoliol de dimeticona; copoliol de cetil dimeticona; etc.

F. Extractos botánicos

Puede ser deseable incorporar uno o más extractos botánicos adicionales en la composición. Si están presentes, los intervalos sugeridos son de aproximadamente 0,0001 a 20%, preferiblemente de aproximadamente 0,0005 a 15%, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 10%. Los extractos botánicos adecuados incluyen extractos de plantas (hierbas, raíces, flores, frutas, semillas) tales como flores, frutas, vegetales, etc., incluido el extracto de fermento de levadura, el extracto de *Padina Pavonica*, el extracto de fermento *Thermus Thermophilis*, el aceite de semilla de *Camelina Sativa*, Extracto de *Boswellia serrata*, extracto de oliva, extracto de *Acacia Dealbata*, *Acer Saccharinum* (arce de azúcar), *Acidopholus*, *Acorus*, *Aesculus*, *Agaricus*, *Agave*, *Agrimonia*, algas, aloe, cítricos,

5 *Brassica*, canela, naranja, manzana, arándano azul, arándano rojo, melocotón, pera, limón, lima, guisante, algas, cafeína, té verde, manzanilla, corteza de sauce, morera, amapola y los que se indican en las páginas 1646 a 1660 del Manual de ingredientes cosméticos de CTFA, octava edición, volumen 2. Otros ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, *Glycyrrhiza Glabra*, *Salix Nigra*, *Macrocystis Pyrifera*, *Pyrus Malus*, *Saxifraga Sarmentosa*, *Vitis Vinifera*, *Morus Nigra*, *Scutellaria Baicalensis*, *Anthemis Nobilis*, *Salvia Sclarea*, *Rosmarinus Offician Liminseng*, *Citrusianalum*, *Siegesbeckia Orientalis*, *Fructus Mume*, *Ascophyllum Nodosum*, Extracto de *Glycine Soja*, *Beta vulgaris*, *Haberlea Rhodopensis*, *Polygonum Cuspidatum*, *Citrus Aurantium Dulcis*, *Vitis vinifera*, *Selaginella tamariscina*, *Humulus Lupulus*, *Citrus reticulata Granatumya*, *Menaguhesica Lonatolia*, *Helianthus annuus*, *Hordeum vulgare*, *Cucumis sativus*, *Evernia Prunastri*, *Evernia Furfuracea*, *Kola Acuminata* y mezclas de los mismos. Si se desea, dichos extractos botánicos pueden fermentarse para aumentar la potencia o actividad. La fermentación se puede realizar mediante técnicas de fermentación estándar que utilizan bacterias o levadura.

G. Materiales biológicos

15 También son adecuados varios tipos de materiales biológicos tales como los derivados de células, materiales fermentados, etc. Si están presentes, tales materiales pueden oscilar entre aproximadamente 0,001 y 30%, preferiblemente entre aproximadamente 0,005 y 25%, más preferiblemente entre aproximadamente 0,01 y 20%. Los ejemplos incluyen fragmentos de ARN o ADN celular, microorganismos probióticos o fermentos de microorganismos y materiales orgánicos de plantas tales como hojas, semillas, extractos, flores, etc. Son particularmente preferidos los fragmentos de ARN.

H. Agente estructurante de fase acuosa

25 En el caso de que las composiciones se encuentren en forma de soluciones, dispersiones o emulsiones acuosas, además de agua la fase acuosa puede contener uno o más agentes estructurantes de la fase acuosa, es decir, un agente que aumente la viscosidad o, o espese, la fase acuosa de la composición. Esto es particularmente deseable cuando la composición está en forma de suero o gel. Los intervalos adecuados de agente estructurante en fase acuosa, si está presente, son de aproximadamente 0,01 a 30%, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20%, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 15% en peso de la composición total. Los ejemplos de tales agentes incluyen diversos agentes espesantes basados en acrilato, gomas naturales o sintéticas, polisacáridos y similares, incluidos, entre otros, los que se exponen a continuación.

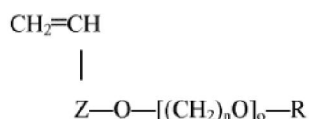
1. Polisacáridos

35 Los polisacáridos pueden ser agentes espesantes de fase acuosa adecuados. Ejemplos de tales polisacáridos incluyen materiales de origen natural como agar, agarosa, polisacáridos de alcaligenes, algina, ácido alginico, goma de acacia, amilopectina, quitina, dextrano, goma de casia, goma de celulosa, gelatina, goma gellan, ácido hialurónico, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, pectina, goma de esclerotio, goma xantana, pectina, trehalosa, gelatina, etc.

2. Polímeros de acrilato

45 También son adecuados diferentes tipos de espesantes poliméricos sintéticos. Un tipo incluye espesantes poliméricos acrílicos compuestos por monómeros A y B en los que A se selecciona del grupo que consiste en ácido acrílico, ácido metacrílico y mezclas de los mismos; y B se selecciona del grupo que consiste en un acrilato de alquilo C₁₋₂₂, un metacrilato de alquilo C₁₋₂₂, y sus mezclas son adecuadas. En una realización, el monómero A comprende uno o más de ácido acrílico o ácido metacrílico, y el monómero B se selecciona del grupo que consiste en un acrilato de alquilo C₁₋₁₀, más preferiblemente C₁₋₄, un metacrilato de alquilo C₁₋₁₀, lo más preferiblemente C₁₋₄ y mezclas de los mismos. Lo más preferiblemente, el monómero B es uno o más de acrilato o metacrilato de metilo o etilo. El copolímero acrílico se puede suministrar en una solución acuosa que tiene un contenido de sólidos que varía de aproximadamente 10 a 60%, preferiblemente de 20 a 50%, más preferiblemente de 25 a 45% en peso del polímero, con el resto de agua. La composición del copolímero acrílico puede contener de aproximadamente 0,1 a 99 partes del monómero A y aproximadamente de 0,1 a 99 partes del monómero B. Las soluciones de polímeros acrílicos incluyen las vendidas por Seppic, Inc., bajo el nombre comercial Capigel.

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



60 en la que Z es -(CH₂)_m; en la que m es 1-10, n es 2-3, o es 2-200 y R es un alquilo C₁₀₋₃₀ de cadena lineal o ramificada. Ejemplos del agente espesante secundario anterior son copolímeros en los que A y B se definen como anteriormente, y C es CO, y en los que n, o y R son como se definieron anteriormente. Ejemplos de tales agentes espesantes

secundarios incluyen copolímero de acrilatos/metacrilato de esteareth-20, que es vendido por Rohm & Haas con el nombre comercial Acrysol ICS-1.

También son adecuados los polímeros anfífilicos aniónicos basados en acrilato que contienen al menos una unidad hidrófila y al menos una unidad de éter alílico que contiene una cadena grasa. Se prefieren aquellos en los que la unidad hidrófila contiene un monómero aniónico etilénicamente insaturado, más específicamente un ácido vinilcarboxílico tal como ácido acrílico, ácido metacrílico o mezclas de los mismos, y en los que la unidad de éter alílico que contiene una cadena grasa corresponde al monómero de fórmula:



en la que R' denota H o CH₃, B denota el radical etilenoxi, n es cero o un número entero comprendido entre 1 y 100, R denota un radical hidrocarbonado seleccionado entre radicales alquilo, arilalquilo, arilo, alquilarilo y cicloalquilo que contienen de 8 a 30 átomos de carbono, preferiblemente de 10 a 24, e incluso más particularmente de 12 a 18 átomos de carbono. Más preferido en este caso es cuando R' denota H, n es igual a 10 y R denota un radical estearilo (C₁₈). Los polímeros anfífilicos aniónicos de este tipo se describen y preparan en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.677.152 y 4.702.844. Entre estos polímeros anfífilicos aniónicos, polímeros formados por 20 a 60% en peso de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, de 5 a 60% en peso de metacrilatos de alquilo inferior, de 2 a 50% en peso de alil éter que contiene una cadena grasa como se mencionó anteriormente y de 0 a 1% en peso de un agente de entrecruzamiento que es un monómero insaturado polietilénico copolimerizable bien conocido, por ejemplo ftalato de dialilo, (met)acrilato de alilo, divinilbenceno, dimetacrilato de (poli)etilenglicol y metilbisacrilamida. Un ejemplo comercial de tales polímeros son los terpolímeros entrecruzados de ácido metacrílico, de acrilato de etilo, de polietilenglicol (que tiene 10 unidades EO), éter de alcohol estearílico o esteareth-10, en particular los comercializados por la empresa Allied Colloids bajo los nombres SALCARE SC80 y SALCARE SC90, que son emulsiones acuosas que contienen un 30% de un terpolímero entrecruzado de ácido metacrílico, de acrilato de etilo y de estearet-10 alil éter (40/50/10).

También son adecuados los copolímeros de acrilato tales como poliácrilato-3 que es un copolímero de ácido metacrílico, metilmetacrilato, isopropilisocianato de metilestireno y monómeros de behenato de PEG-40; Poliácrilato-10, que es un copolímero de monómeros de acriloidimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, acrilamida y vinilpirrolidona; o Poliácrilato-11, que es un copolímero de monómeros de acriloidimetilacriloidimetiltaurato de sodio, acrilato de sodio, acrilato de hidroxietilo, acrilato de laurilo, acrilato de butilo y acrilamida.

También son adecuados los polímeros a base de acrilato entrecruzado en los que uno o más de los grupos acrílicos pueden tener grupos alquilo de cadena larga sustituidos (tales como 6-40, 10-30 y similares), por ejemplo polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀. que es un copolímero de acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀ y uno o más monómeros de ácido acrílico, ácido metacrílico o uno de sus ésteres simples entrecruzados con el alil éter de sacarosa o el alil éter de pentaeritritol. Dichos polímeros se venden comúnmente con los nombres comerciales Carbopol o Pemulen y tienen el nombre CTFA de carbómero.

También son adecuados los espesantes poliméricos basados en acrilato vendidos por Clariant bajo la marca comercial Aristoflex tales como Aristoflex AVC, que es un copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP; Aristoflex AVL, que es el mismo polímero que se ha encontrado en AVC disperso en una mezcla que contiene triglicérido caprílico/cáprico, trilaureth-4 y sesquiosostearato de poligliceril-2; o Aristoflex HMB, que es un polímero cruzado de acriloidimetiltaurato de amonio/metacrilato de beheneth-25, y similares.

3. Alquilenglicoles

También son adecuados como agentes espesantes de fase acuosa diversos derivados de polietilenglicoles (PEG) en los que el grado de polimerización varía de 1.000 a 200.000. Dichos ingredientes se indican mediante la designación "PEG" seguida del grado de polimerización en miles, tal como PEG-45M, que significa PEG que tiene 45.000 unidades de óxido de etileno repetidas. Los ejemplos de derivados de PEG adecuados incluyen PEG 2M, 5M, 7M, 9M, 14M, 20M, 23M, 25M, 45M, 65M, 90M, 115M, 160M, 180M y similares.

También son adecuadas las poliglicerinas que son fracciones repetidas de glicerina en las que el número de fracciones repetidas varía de 15 a 200, preferiblemente de aproximadamente 20 a 100. Los ejemplos de poliglicerinas adecuadas incluyen aquellas que tienen los nombres CFTA poliglicerina-20, poliglicerina-40 y similares.

I. Humectantes

La composición puede contener uno o más humectantes. Si están presentes, pueden oscilar entre aproximadamente el 0,01 y el 75%, preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y el 70%, más preferiblemente entre aproximadamente el 0,5 y el 40%. Los ejemplos de humectantes adecuados incluyen glicoles, azúcares y similares. Los glicoles adecuados están en forma monomérica o polimérica e incluyen polietilénico y polipropilenglicoles tales como PEG 4-10, que son polietilenglicoles que tienen de 4 a 10 unidades de óxido de etileno repetidas; así como alquilenglicoles C₁₋₆ tales como propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol y similares. Los azúcares adecuados, algunos de los cuales

también son alcoholes polihídricos, también son humectantes adecuados. Los ejemplos de tales azúcares incluyen glucosa, fructosa, miel, miel hidrogenada, inositol, maltosa, manitol, maltitol, sorbitol, sacarosa, xilitol, xilosa, etc. También es adecuada la urea. Preferiblemente, los humectantes usados en la composición de la invención son alquilenglicoles C₁₋₆, preferiblemente C₂₋₄, más particularmente butilenglicol.

5

J. Aceites

En el caso de que las composiciones de la invención estén en forma de emulsión, la composición comprenderá una fase oleosa. Los ingredientes oleosos son deseables por las propiedades hidratantes y protectoras de la piel. Los aceites adecuados incluyen siliconas, ésteres, aceites vegetales, aceites sintéticos, incluidos, entre otros, los expuestos en el presente documento. Los aceites pueden ser volátiles o no volátiles, y preferiblemente están en forma de líquido vertible a temperatura ambiente. El término "volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor medible, o una presión de vapor de al menos aproximadamente 2 mm de mercurio a 20 °C. El término "no volátil" significa que el aceite tiene una presión de vapor de menos de aproximadamente 2 mm de mercurio a 20 °C. Si están presentes, tales aceites pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 y 85%, preferiblemente entre aproximadamente 0,05 y 80%, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 50%.

10

15

1. Aceites volátiles

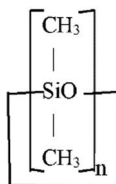
20

Los aceites volátiles adecuados generalmente tienen una viscosidad que varía de aproximadamente 0,5 a 5 centistokes a 25 °C e incluyen siliconas lineales, siliconas cíclicas, hidrocarburos parafínicos o mezclas de los mismos.

(a). Siliconas volátiles

25

Las siliconas cíclicas son un tipo de silicona volátil que puede usarse en la composición. Estas siliconas tienen la fórmula general:



30

en la que n = 3-6, preferiblemente 4, 5 o 6.

También son adecuadas las siliconas volátiles lineales, por ejemplo, las que tienen la fórmula general:

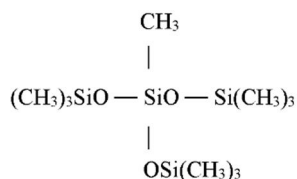


35

en la que n = 0, 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente 0, 1, 2, 3 o 4.

Las siliconas volátiles cíclicas y lineales están disponibles a través de diversas fuentes comerciales, incluidas Dow Corning Corporation y General Electric. Las siliconas volátiles lineales de Dow Corning se venden bajo los nombres comerciales Dow Corning Fluids 244, 245, 344 y 200. Estos fluidos incluyen hexametildisiloxano (viscosidad 0,65 centistokes (abreviado cst) [0,65 x 10⁻⁶ m²/s]), octametiltrisiloxano (1,0 cst [1,0 x 10⁻⁶ m²/s]), decametiltetrasiloxano (1,5 cst [1,5 x 10⁻⁶ m²/s]), dodecametilpentasiloxano (2 cst [2 x 10⁻⁶ m²/s]) y sus mezclas, siendo todas las mediciones de viscosidad a 25 °C. Siliconas volátiles ramificadas adecuadas incluyen alquiltrimeticonas tales como metiltrimeticona que tienen la fórmula general:

45



La metiltrimeticona puede adquirirse a través de Shin-Etsu Silicones bajo el nombre comercial TMF-1.5, que tiene una viscosidad de 1,5 centistokes [1,5 x 10⁻⁶ m²/s] a 25 °C.

50

(b). Hidrocarburos parafínicos volátiles

También son adecuados como aceites volátiles varios hidrocarburos parafínicos de cadena lineal o ramificada que tienen 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 8 a 16 átomos de carbono. Los hidrocarburos adecuados incluyen pentano, hexano, heptano, decano, dodecano,

55

tetradecano, tridecano e isoparafinas C_{8-20} como se divulga en las patentes de los Estados Unidos Nos. 3.439.088 y 3.818.105.

Los hidrocarburos parafínicos volátiles preferidos tienen un peso molecular de 70-225, preferiblemente de 160 a 190 y un intervalo de punto de ebullición de 30 a 320, preferiblemente de 60 a 260 °C, y una viscosidad de menos de aproximadamente 10 cst [$10 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$] a 25 °C. Dichos hidrocarburos parafínicos están disponibles a través de EXXON con la marca comercial ISOPARS y a través de la Permethyl Corporation. Las isoparafinas C_{12} adecuadas son fabricadas por Permethyl Corporation bajo el nombre comercial Permethyl 99A. También son adecuadas diversas isoparafinas C_{16} disponibles comercialmente, tales como isohexadecano (que tiene el nombre comercial Permethyl R).

2. Aceites no volátiles

También son adecuados para su uso en las composiciones de la invención una variedad de aceites no volátiles. Los aceites no volátiles generalmente tienen una viscosidad de más de aproximadamente 5 a 10 centistokes [$5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ a $10 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$] a 25 °C, y puede variar en viscosidad hasta aproximadamente 1.000.000 centipoises a 25 °C. Ejemplos de aceites no volátiles incluyen, pero no se limitan a:

(a). Ésteres

Los ésteres adecuados son mono, di y triésteres. La composición puede comprender uno o más ésteres seleccionados del grupo, o mezclas de los mismos.

(i). Monoésteres

Los monoésteres se definen como ésteres formados por la reacción de un ácido monocarboxílico que tiene la fórmula R-COOH, en la que R es un alquilo saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 45 átomos de carbono, o fenilo; y un alcohol que tiene la fórmula R-OH en la que R es un alquilo saturado o insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene 2-30 átomos de carbono, o fenilo. Tanto el alcohol como el ácido pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Uno o ambos del ácido o alcohol pueden ser un ácido o alcohol "graso", y pueden tener de aproximadamente 6 a 30 átomos de carbono, más preferiblemente 12, 14, 16, 18 o 22 átomos de carbono en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. Ejemplos de aceites monoéster que se pueden usar en las composiciones de la invención incluyen laurato de hexilo, isoestearato de butilo, isoestearato de hexadecilo, palmitato de cetilo, neopentanoato de isoestearilo, heptanoato de estearilo, isononanoato de isoestearilo, lactato de estearilo, octanoato de estearilo, estearato de estearilo y isononanoato de isononilo, etc.

(ii). Diésteres

Los diésteres adecuados son el producto de reacción de un ácido dicarboxílico y un alcohol alifático o aromático o un alcohol alifático o aromático que tiene al menos dos grupos hidroxilo sustituidos y un ácido monocarboxílico. El ácido dicarboxílico puede contener de 2 a 30 átomos de carbono y puede estar en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. El ácido dicarboxílico puede estar sustituido con uno o más grupos hidroxilo. El alcohol alifático o aromático también puede contener de 2 a 30 átomos de carbono y puede estar en forma de cadena lineal o ramificada, saturada o insaturada. Preferiblemente, uno o más del ácido o alcohol es un ácido graso o alcohol, es decir, contiene 12-22 átomos de carbono. El ácido dicarboxílico también puede ser un alfa hidroxilado. El éster puede estar en forma de dímero o trímero. Ejemplos de aceites de diéster que pueden usarse en las composiciones de la invención incluyen malato de diisoestearilo, dioctanoato de neopentil glicol, sebacato de dibutilo, dilinoleato de dímero de dicetearilo, adipato de dicetilo, adipato de diisocetilo, adipato de diisononilo, dilinoleato de dímero de diisoestearilo, fumarato de diisoestearilo, malato de diisoestearilo, malato de dioctilo, etc.

(iii). Triésteres

Los triésteres adecuados comprenden el producto de reacción de un ácido tricarboxílico y un alcohol alifático o aromático o, alternativamente, el producto de reacción de un alcohol alifático o aromático que tiene tres o más grupos hidroxilo sustituidos con un ácido monocarboxílico. Al igual que con los mono y diésteres mencionados anteriormente, el ácido y el alcohol contienen de 2 a 30 átomos de carbono y pueden ser saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, y pueden estar sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Preferiblemente, uno o más del ácido o alcohol es un ácido graso o alcohol que contiene de 12 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de triésteres incluyen ésteres de ácidos araquidónico, cítrico o behénico, tales como triaraquidina, citrato de tributilo, citrato de triisoestearilo, citrato de tri-alquilo C_{12-13} , tricaprilina, citrato de tricaprililo, behenato de tridecilo, citrato de trioctildodecilo, behenato de tridecilo; o cocoato de tridecilo, isononanoato de tridecilo, etc.

Los ésteres adecuados para su uso en la composición se describen adicionalmente en el C.T.F.A. Diccionario y Manual de Ingredientes Cosméticos, undécima edición, 2006, bajo la clasificación de "Ésteres".

(b). Aceites de hidrocarburos

tales como palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo y magnesio; Vitamina A o sus derivados tales como palmitato de retinilo; o vitaminas D, K, B o sus derivados.

L. Composiciones preferidas

5 Las composiciones preferidas están en forma de solución o emulsión acuosa y contienen al menos un activador de la autofagia y al menos una enzima reparadora del ADN como se define en las reivindicaciones. La composición puede contener opcionalmente al menos un activador del gen CLOCK o PERI y/o al menos un activador del proteasoma.

10 Si está presente, el activador del proteasoma puede ser algina, algina hidrolizada o alginato. Si está presente, el tensoactivo orgánico no iónico puede ser un alcohol alcoxlado, el protector solar químico puede ser un protector solar UVB, el activador del gen de queratinocitos CLOCK o PERI puede ser Tripéptido-32 o Tetrapéptido-26, la enzima reparadora del ADN puede ser una mezcla del extracto de *Arabidopsis Thaliana*, lisado de *Micrococcus*, lisado de fermento de *Bifida*, fermento de *Lactobacillus* y extracto de plancton, y al menos un aceite puede ser un éster o hidrocarburo orgánico.

El método

20 También se describe en el presente documento un método para mejorar los procesos de desintoxicación celular normales tratando las células con una composición que estimula la catabólisis selectiva activando o mejorando los procesos de autofagia celular y/o reparando el ADN celular. En el caso de que pueda estar presente un activador del gen CLOCK o PERI, puede mejorar la sincronización de las vías metabólicas de las células tratadas, lo que a su vez mejorará la eficiencia de los procesos de autofagia y/o activación del proteasoma.

25 En el método, la composición se puede aplicar a superficies de queratina tales como piel, cuero cabelludo, uñas o cabello una o más veces al día. Por ejemplo, la composición puede aplicarse a la piel por la mañana antes de comenzar las actividades diarias y/o por la noche antes de acostarse. La composición se puede aplicar como parte de un régimen; es decir, la piel se limpia y se trata con tónico, tras lo cual se aplica la composición de la invención. La composición puede ser parte de un kit que contiene un limpiador, un tónico y la composición de la invención.

30 Preferiblemente, la composición se aplica a la cara y/o cuello y escote antes de retirarse para reparar o eliminar el material celular dañado y proporcionar una mejora general de la piel. Combinar la composición de la invención por la noche antes de acostarse maximiza los procesos de desintoxicación celular. En general, el tratamiento de la piel con la composición de la invención promueve la viabilidad, la longevidad y la salud celular.

35 La invención se describirá adicionalmente en relación con los siguientes ejemplos que se exponen únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplo 1

40 Se recolectaron fibroblastos dérmicos humanos normales y se ensayó la viabilidad celular cuando no se trataron, se trataron con soluciones que contenían 0,0025% de enzima reparadora del ADN del extracto de *Arabidopsis thaliana* 1% de activador de la autofagia en forma de extracto de levadura y una solución que contenía una mezcla de extracto de *Arabidopsis thaliana* al 0,025 % y activador de autofagia del extracto de levadura al 1%.

45 Los fibroblastos se colocaron en concentraciones de 150.000 células por placa para la prueba de 48 horas y 300.000 células por placa para la prueba de 24 horas en placas de 96 pozos. Las células se incubaron a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de humedad durante 24 horas. Las composiciones de prueba se prepararon como sigue:

50 (a) Activador de autofagia. Extracto de levadura al 1%: se añadieron 300 µL de extracto de levadura a 14,7 mL de medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) para crear una solución patrón al 2%. Luego se añadieron 2,5 mL de esta solución patrón a 2,5 mL de DMEM para crear una solución al 1% en peso.

55 (b) Enzima reparadora de ADN. Solución de extracto de *Arabidopsis thaliana* al 0,025%: se combinaron 15 µL de Roxisomes® con 14,985 mL de DMEM y se filtró para crear una solución patrón al 0,1%. A continuación, se diluyeron 2,5 mL de esta solución patrón con 2,5 mL de DMEM para crear una solución al 0,05%. Luego se diluyeron 2,5 mL de esta solución al 0,05% con 2,5 mL de DMEM para preparar una solución al 0,025% del extracto.

60 (c) Activador de Autofagia + Enzima Reparadora de ADN. Se mezclaron 5 mL de la solución de extracto de levadura al 2% con 5 mL de la solución de Roxisomes® al 0,05% para formar una solución que contenía extracto de levadura al 1% y Roxisomes® al 0,025%.

65 Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos normales en una placa de 96 pozos a una concentración de 150.000/pozo y se incubaron a 37 °C en 5% de CO₂ durante 24 horas para permitir que las células se aclimataran. Al día siguiente, cada pozo se trató con 200 µL de mezcla y cada mezcla se aplicó a 6 pozos. La placa se incubó a 37 °C durante 72 horas con 5% de CO₂.

Se preparó una solución al 10% de Alamar Blue en 100 µL de DMEM. A cada pozo se le añadieron 100 µL de una solución al 10% del reactivo Alamar Blue. La placa se incubó a 37 °C, 5% de CO₂ durante 2 horas. La fluorescencia se leyó en un lector de placas.

5 A continuación, las células se irradiaron con una cámara de radiación UV con una radiación de 10 J/cm² (Dr. Groebel, UV-Electronic, GmbH). Se aspiró el DPBS y se aplicaron las composiciones de tratamiento una vez más durante 24 horas. A la mañana siguiente se aspiró el medio y se añadieron 100 µL de solución Alamar Blue al 10%. La placa se incubó a 37 °C durante 1,5 a 2 horas. La fluorescencia se midió a 530/590 nanómetros usando un lector Spectra Max Gemini. La viabilidad celular se calculó y expresó como el porcentaje de supervivencia de las células tratadas con peróxido de hidrógeno.

	Control	Extracto de levadura al 1%	Roxisomes al 0,025%	Extracto de levadura al 1% + Roxisomes al 0,025%
Valor medio	2167,787	2564,93	1798,29	4393,74
Desviación estándar	358,51	219,54	194,95	308,16
Valor P	1	0,0008012	0,001132	4,60509E08
% de cambio	0	18,32	-17,0449	102,68
* expresado como un aumento porcentual (o una disminución, si es un número negativo) de las células de control no tratadas.				

15 Los resultados anteriores demuestran que cuando las células se tratan con la combinación del activador de la autofagia y la enzima reparadora del ADN, la viabilidad celular aumenta en un 102,68%. Por lo tanto, la combinación de la autofagia y la enzima reparadora del ADN mejoró drásticamente la salud y la viabilidad celular antes y después de la irradiación con luz ultravioleta.

20 Ejemplo 2

Se preparó una composición para el tratamiento de la piel de acuerdo con la invención como sigue:

Ingrediente	% p/p
Fosfato de oleth-3	0,45
Oleth-3	0,35
Oleth-5	0,24
Butilenglicol	0,20
Escualeno	0,50
BHT	0,10
Metoxicinamato de etilhexilo	0,10
Cholet-24/ceteth-24	0,10
Trietanolamina	0,11
Palmitato de retinilo/aceite de Zea mays (maíz)/BHT/BHA	0,10
Butilenglicol	1,1
Manzanilla	0,03
Bisabolol	0,10
Agua	Cantidad adecuada
Metil parabeno	0,46
PEG-75	4,00
Bis-PEG-18 metil éter dimetil silano	2,00
Glicerol-26	1,00
Metilglucet-20	4,00
EDTA trisódico	0,10
Pantetina	0,14
Cafeína	0,05
Goma Xantana	0,075
Carbómero	0,26
Trietanolamina	0,50
Fenoxi etanol	0,70
Alcohol bencílico	0,10
Lisado de fermento <i>Bifida</i>	9,40
Agua/lisado de fermento bífida/lecitina hidrogenada	3,00
Butilenglicol/agua/extracto de <i>Cola Acuminata</i>	3,00
Ácido ribonucleico de sodio	0,01

(continuación)

Ingrediente	% p/p
Agua/butilenglicol/tripéptido-32 *	0,20
Fermento de <i>Lactobacillus/lecitina/agua</i>	0,05
Agua/Extracto de <i>Arabidopsis Thaliana/lecitina</i> ****	0,05
Fenoxi etanol	0,02
Hialuronato de sodio	0,01
FD&C Red No. 4 (solución acuosa al 1% con butilenglicol)	0,04
FD&C Yellow No. 5 (solución acuosa al 1% con butilenglicol)	0,09
D&C Green No. 5 (solución al 0,1% con butilenglicol)	0,001
Extracto de levadura **	0,001
Algina hidrolizada (Phyko AI, Codif Recherche & Nature)	0,001
Agua	Cantidad adecuada hasta 100
* Activador del gen CLOCK o PER1 ** activador de autofagia *** activador del proteasoma **** Enzima reparadora del ADN	

La composición se preparó combinando los ingredientes y mezclándolos bien para formar un líquido. La composición se almacenó en botellas de vidrio oscuro.

5

Listado de secuencias

<110> Pernodet, Nadine A.

Collins, Donald F.

10 Layman, Dawn

Yarosh, Daniel B.

<120> Método y composiciones para mejorar la catabólisis selectiva y viabilidad en células de superficies de queratina

15

<130> 12.55P1

<160> 7

20 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

25 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

30 <220>

<221> característica miscelánea

<222> (1)..(4)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural o ningún aminoácido

35

<220>

<221> característica miscelánea

<222> (5)

<223> Xaa puede ser treonina o serina o ningún aminoácido

40

<220>

<221> característica miscelánea

<222> (9)

<223> Xaa puede ser isoleucina, leucina, prolina, valina, alanina, glicina o ningún aminoácido

45

<220>

<221> característica miscelánea

<222> (10)..(13)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural o ningún aminoácido

ES 2 831 102 T3

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Thr Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

5

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 2

15

Tyr Val Ser Thr Pro Tyr Asn
1 5

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20

<220>
<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 3

25

Val Ser Thr Pro Glu
1 5

30

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 4

40

Leu His Ser Thr Pro Pro
1 5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45

<220>
<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 5

50

Arg His Ser Thr Pro Glu
1 5

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

55

<220>
<223> Activador del gen CLOCK y/o PER1

<400> 6

60

ES 2 831 102 T3

His Ser Thr Pro Glu
1 5

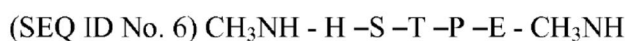
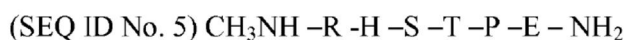
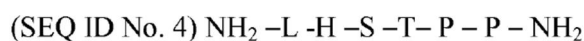
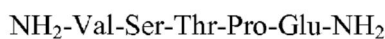
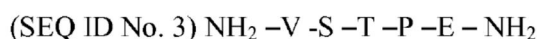
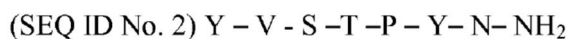
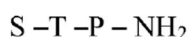
<210> 7
<211> 4
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Activador del gen CLOCK y/o PER1
<400> 7

Ser Pro Leu Gln
1 5

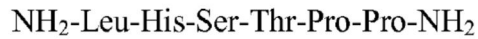
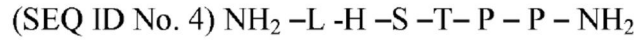
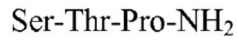
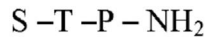
REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica que comprende al menos un activador de autofagia celular que es un extracto de levadura del género *Candida* y al menos una enzima reparadora de ADN que comprende extracto de *Arabidopsis Thaliana* solo o mezclado con lecitina y agua.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el extracto del género *Candida* es de *Candida saitoana*.
3. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente al menos un activador de proteasoma seleccionado entre algina, alginato o algina hidrolizada.
4. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un activador del gen CLOCK o PERI que comprende:
- (a) un péptido que tiene de aproximadamente 3 a 13 residuos de aminoácidos y de fórmula (I) (SEQ ID No. 1):
 $R_1-(AA)_n-X_1-S-T-P-X_2-(AA)_p-R_2$, en la que
- X_1 representa treonina, serina o es igual a cero,
 X_2 representa una isoleucina, leucina, prolina, valina, alanina, glicina o es igual a cero,
 AA representa cualquier aminoácido o derivado del mismo, y n y p son números enteros entre 0 y 4,
 R_1 representa la función amina primaria del aminoácido del terminal N, ya sea libre o sustituida por un grupo protector que puede elegirse entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosililo o un grupo benciloxicarbonilo,
 R_2 representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido del terminal C, que puede estar sustituida por un grupo protector que puede elegirse entre una cadena de alquilo C_1 a C_{20} o un grupo NH_2 , NHY o NYY con Y que representa una cadena de alquilo C_1 a C_4 , y
- en la que dicha secuencia de fórmula (I) puede contener sustituciones de los aminoácidos X_1 y X_2 por otros aminoácidos químicamente equivalentes;
- (b) un péptido que tiene la secuencia de aminoácidos Ser-Pro-Leu-Gln- NH_2 ;
- (c) ácido cicórico; y
- (d) mezclas de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 4, en la que los activadores de los genes CLOCK o PERI se seleccionan del grupo que consiste en:



y mezclas de los mismos.

6. La composición de la reivindicación 4, en la que los activadores de los genes CLOCK o PER1 se seleccionan entre:



5

y mezclas de los mismos.

7. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un activador del gen CLOCK o PER1 seleccionado del grupo que consiste en Tripéptido-32, Tetrapéptido-26 o mezclas de los mismos.