

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 856 480**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61K 36/51 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/9789 (2007.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.03.2015 PCT/FR2015/050569**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15136198**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2015 E 15714589 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2020 EP 3116599**

54 Título: **Utilizaciones cosméticas de la swertiamarina**

30 Prioridad:

10.03.2014 FR 1451920

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

27.09.2021

73 Titular/es:

**LUCAS MEYER COSMETICS (100.0%)
13 rue Ella Maillard
91300 Massy, FR**

72 Inventor/es:

BEZIVIN, CARINE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 856 480 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

Utilizaciones cosméticas de la swertiamarina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo cosmético, en particular a los agentes cosméticos capaces de estimular la formación o la regeneración de la piel.

Antecedentes de la invención

10 La piel es la primera barrera que protege al organismo de las agresiones exteriores. Este órgano está compuesto por varias capas de tejido. Se distinguen la epidermis, que es la parte más externa de la piel, la dermis, un tejido conjuntivo constituido por fibroblastos y una matriz extracelular, que asegura las funciones de cohesión y nutrición de la piel, y la hipodermis constituida por adipocitos.

15 La epidermis está constituida por varios estratos celulares de queratinocitos. Se distingue, entre otros, la capa germinal de la epidermis, denominada capa basal, que contiene principalmente las células madre cutáneas, la capa espinosa, *Stratum spinosum*, constituida por varias capas de células poligonales, la capa granular, *Stratum granulosum*, que comprende de una a tres capas de células aplanadas que contienen inclusiones citoplasmáticas, los gránulos de queratohialina y, finalmente, la capa córnea, *Stratum corneum*, que está compuesta por células enucleadas y ricas en queratina denominadas corneocitos que corresponden a la etapa terminal de diferenciación de los queratinocitos.

20 Las células más externas de la capa córnea se eliminan continuamente y son reemplazadas por células de una capa inferior, en un proceso denominado descamación. La regeneración celular de la capa córnea se basa en un proceso de maduración celular en el que las células de la capa basal de la epidermis se diferencian y migran progresivamente a través de los diferentes estratos de la epidermis hasta llegar a la capa córnea en forma de corneocitos.

25 El envejecimiento cutáneo, que resulta de un fenómeno normal de senescencia o que es acentuado por un factor exterior tal como la exposición a radiaciones UV, implica disfunciones de la diferenciación y/o de la renovación celular que dan como resultado una atrofia del conjunto las capas de la piel.

Desde el punto de vista histológico, se observa, entre otras cosas, una disminución de la calidad de la dermis, en particular una pérdida de consistencia de la matriz extracelular y una disminución del espesor de la epidermis.

30 Desde un punto de vista estético, estas alteraciones se traducen en una modificación del aspecto de la piel y de sus propiedades mecánicas: la piel es menos tersa, incluso áspera, y puede llegar a deshidratarse o incluso secarse. Su microrrelieve es más pronunciado y puede presentar patas de gallo, que con el tiempo pueden conducir a la formación de arrugas profundas. La piel puede presentar también una pérdida de elasticidad y firmeza y una tez menos luminosa.

La piel puede presentar otras alteraciones de su aspecto visual, en particular estrías o rojeces.

35 En el mercado existen numerosos productos cosméticos destinados a prevenir o atenuar las arrugas o atenuar las rojeces o las estrías.

La técnica anterior describe composiciones que comprenden extractos de Swertia. Principalmente se encuentra en la base Mintel una crema de noche que comprende 11 aminoácidos, 12 aceites esenciales, un extracto de *Chondrus crispus*, y tres extractos de plantas orientales, entre ellos un extracto de *Swertia japonica* (Base Mintel, ID de registro: 2298297).

40 La solicitud de patente KR20110072997 describe una composición cosmética o farmacéutica que comprende swertiamarina como inhibidor de tripsina para calmar el picor en sujetos que padecen dermatitis atópica.

Sin embargo, sigue existiendo, en la actualidad, la necesidad de nuevos agentes activos para prevenir o tratar las alteraciones de la piel, principalmente resultantes del envejecimiento cutáneo.

Sumario de la invención

45 Un primer objeto según la invención es la utilización cosmética de swertiamarina o de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina para estimular la formación o regeneración de la epidermis y/o para estimular el metabolismo de la dermis según la reivindicación 1. Dicha swertiamarina o dicho extracto vegetal se pueden utilizar como agente antienvjecimiento, agente antiarrugas, agente unificador de la tez, agente antirojeces o agente para tersar la piel.

50 El extracto vegetal enriquecido en swertiamarina es preferiblemente un extracto obtenido a partir de una especie de *Swertia*, tal como *Swertia chirata* o *Swertia milensis*, y que comprende al menos 90% en peso de swertiamarina. La

swertiamarina o el extracto vegetal están presentes, como agente activo, en una composición, preferiblemente cosmética, destinada a ser administrada por vía tópica.

5 Preferiblemente, dicha composición está destinada a prevenir o tratar un signo de envejecimiento cutáneo o estrías. Igualmente puede estar destinada a hacer menos visibles los microvasos subcutáneos. Dicha composición puede estar destinada igualmente a prevenir, tratar o reducir una rojez cutánea.

10 Los signos de envejecimiento de la piel incluyen un adelgazamiento de la piel, en particular de la epidermis, la aparición de un microrrelieve, la aparición de patas de gallo y/o arrugas en la piel, incluso en los labios y párpados, un ajamiento o flacidez de la piel, una pérdida de luminosidad de la piel, ojeras, una tez apagada, una pérdida de densidad de la piel, una pérdida de firmeza de la piel, una pérdida de la tonicidad de la piel, una pérdida de elasticidad de la piel, una alteración del aspecto terso de la piel y/o un aumento de la rugosidad de la piel. En ciertos modos de realización, la composición está destinada a tratar o prevenir una rojez transitoria o permanente, preferiblemente en un tipo de piel elegido entre el grupo que consiste en piel con tendencia cuperósica, una piel con tendencia eritrósica y una piel con tendencia eritro-cuperósica.

15 La swertiamarina representa entre 0,001% y 5% en peso, más preferiblemente entre 0,005% y 0,5% en peso del peso total de dicha composición.

20 En ciertos modos de realización, dicha composición comprende además al menos un agente cosmético adicional, preferiblemente elegido del grupo que consiste en vitaminas, filtros y protectores solares, agentes antienvjecimiento o antiarrugas, antioxidantes, agentes de estiramiento, agentes reafirmantes, agentes antimanchas, agentes antirrojeces, agentes adelgazantes, agentes drenantes, agentes hidratantes, agentes calmantes, agentes exfoliantes, agentes matificantes, agentes seborreguladores, activos iluminadores, activos autobronceadores, aceleradores del bronceado y sus combinaciones.

25 En otros modos de realización, dicha composición puede presentar diferentes formas. Se puede elegir entre el grupo constituido por soluciones acuosas, soluciones hidroalcohólicas, emulsiones de tipo aceite en agua (Ac/Ag) o de agua en aceite (Ag/Ac) o múltiples (triple: Ag/Ac/Ag o Ac/Ag/Ac), nanoemulsiones, en particular nanoemulsiones Ac/Ag, cuyo tamaño de gotas es inferior a 100 nm, geles acuosos o dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con ayuda de esférulas, suspensiones, preferiblemente en medios acuosos o hidroalcohólicos, suspensiones de liposomas, polvos, lociones, leches, cremas, ungüentos, geles, espumas y pomadas.

30 En modos de realización particular, la composición se presenta en forma de un producto cosmético, un producto de maquillaje o de un producto de higiene personal, por ejemplo una loción, una leche, un suero, un gel acuoso u oleoso, una emulsión, una crema, un gel-crema, un agua de cuidado, una pomada, un bálsamo, un bálsamo labial, una base de maquillaje, un spray, una sombra de ojos, una barra, una barra de labios, un brillo, un bálsamo labial, una espuma, un desodorante, una mascarilla nutritiva, un gel de ducha y un producto exfoliante.

35 La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de la swertiamarina o de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina como agente cicatrizante o como agente regenerador de la epidermis, en el tratamiento o la prevención de una lesión de la piel o de una mucosa tal como se define en la reivindicación 11. La lesión de la piel o de la mucosa puede ser principalmente un corte, fisuras, heridas o microheridas, una grieta, una hendidura o agrietamientos.

40 Dicha swertiamarina o dicho extracto están destinados a ser administrados por vía tópica y, opcionalmente, en combinación con otro principio activo, preferiblemente elegido entre el grupo que consiste en agentes calmantes, agentes hidratantes, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, agentes cicatrizantes, agentes desinfectantes, agentes antimicrobianos (incluidos agentes antibióticos y agentes antifúngicos) y sus combinaciones.

45 Un objeto suplementario según la invención es la utilización de una composición farmacéutica o cosmética en el tratamiento de una lesión de la piel o de una mucosa, comprendiendo dicha composición swertiamarina o un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina como agente cicatrizante o agente regenerador de la epidermis. Dicha composición comprende 0,001% a 5% en peso, más preferiblemente entre 0,005% y 0,5% en peso de swertiamarina. Dicha composición puede comprender además un principio activo adicional preferiblemente elegido del grupo que consiste en agentes calmantes, agentes hidratantes, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, agentes cicatrizantes, agentes desinfectantes, agentes antimicrobianos y sus combinaciones.

50 El extracto vegetal enriquecido en swertiamarina puede ser un extracto obtenido a partir de una especie de *Swertia*, preferiblemente *Swertia chirata* o *Swertia milensis*, y que comprende al menos 90% en peso de swertiamarina.

Finalmente, la invención tiene igualmente por objeto una composición para la preparación de una composición farmacéutica o cosmética, que comprende:

- de 0,1 a 20% de swertiamarina, estando integrada preferiblemente dicha swertiamarina en forma de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina, principalmente un extracto obtenido a partir de una especie de *Swertia*, tal como *Swertia chirata* o *Swertia milensis*,

- de 50% a 99,9% de un vehículo, preferiblemente elegido entre un agente de carga, un disolvente acuoso, un disolvente orgánico, preferiblemente un alcohol inferior, tal como etanol, propanodiol, butilenglicol, glicerina o isopropanol, un agente lipófilo y sus mezclas, y
 - opcionalmente, de 0,1 a 30% de un excipiente suplementario farmacéutica o cosméticamente aceptable, preferiblemente elegido entre un agente de vectorización, un agente antioxidante, un agente conservante, un agente estabilizante, un agente espesante, un emulsionante, un agente gelificante hidrófilo o lipófilo, un perfume, un aceite mineral u orgánico y sus combinaciones,
- expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición.

Esta composición denominada «*precursora*» se elige entre:

- una composición sólida que se presenta en forma de un polvo en la que la swertiamarina está absorbida por un agente de carga, por ejemplo maltodextrina, y
- una composición que se presenta en forma de una emulsión de agua en aceite que comprende un agente lipófilo, preferiblemente elegido entre ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, tales como palmitato de isopropilo y/o alcoholes grasos, y un agente emulsionante o de vectorización elegido entre fosfolípidos, sus derivados hidrogenados y sus mezclas.

Presentación de figuras

La **Figura 1** muestra el porcentaje de recolonización por queratinocitos en el ensayo denominado «*scratch test*» (prueba de resistencia al rayado) (véase el Ejemplo 2) después de la incubación de adipocitos con swertiamarina (SWT) y acondicionamiento del medio de queratinocitos con el medio de adipocitos, con TGF- β (producto de referencia) o solamente en presencia de disolvente de dilución (control DMSO).

La **Figura 2** muestra el efecto de la swertiamarina y del TGF- β sobre la síntesis de fibronectina por fibroblastos normales de la dermis respecto al experimento de control (véase el Ejemplo 3).

La **Figura 3** muestra secciones de explantes de piel con o sin tejido adiposo después de la incubación durante 9 días con o sin tratamiento con swertiamarina.

La **Figura 4** muestra las fotografías de la parte inferior del rostro de una voluntaria de 51 años el D = 0 (D0) y después de 7 días de tratamiento con crema SWT (D7) al 0,024% de swertiamarina, mañana y noche. Se observa en la fotografía el D7 (D7), una clara disminución del volumen de las arrugas y una atenuación del surco nasogeniano (véase el Ejemplo 6 - ensayo clínico nº 1).

La **Figura 5** es un gráfico que muestra el porcentaje de variación del volumen de arrugas respecto al valor de referencia medido el D = 0, para las pieles tratadas con la crema placebo (Placebo) y las pieles tratadas con la crema «SWT» (SWT). Se observa un aumento del volumen de arrugas para las pieles tratadas con la crema placebo. En cambio, la aplicación dos veces al día de la crema «SWT» permite disminuir el volumen de las arrugas con el tiempo, ilustrando el efecto antiarrugas de la swertiamarina (véase el Ejemplo 6 - ensayo clínico nº 2).

La **Figura 6** muestra macrofotografías del contorno de los labios de una voluntaria de 64 años el D = 0 (D0), D = 7 (D7) y D = 28 (D28) del tratamiento con la crema SWT. Se observa una clara disminución del relieve de las arrugas a nivel del contorno superior del labio en las macrofotografías D7 y D28. La piel parece más tersa (véase el Ejemplo 6 - ensayo clínico nº 3).

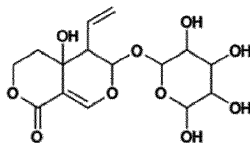
La **Figura 7** muestra la fotografía del contorno de labios de una voluntaria de 50 años el D = 0 (D0) y el D = 28 (D28) después del tratamiento con la crema SWT. La migración de la barra de labios es significativamente mayor el D = 0 (D0) que el D = 28 (D28) (véase el Ejemplo 6 - ensayo clínico nº 4).

Descripción de la invención

El género *Swertia* pertenece a la familia de las Gentianaceas y agrupa alrededor de 150 especies vegetales, principalmente en Asia y África. Las especies de *Swertia* se utilizan en varias medicinas tradicionales. Por ejemplo, la especie *Swertia chirata* (también conocida con el nombre de *Swertia chirayita*) es una especie originaria del Himalaya utilizada en el Ayurveda, principalmente por sus propiedades hipoglucémicas, antipiréticas, antiparasitarias y antibacterianas, así como por sus propiedades tonificantes sobre el sistema digestivo.

En la medicina tradicional, generalmente se utiliza toda la planta para preparar polvos que se administran en forma de infusión, decocción o tinturas. Los estudios han mostrado que las plantas del género *Swertia* comprenden una gran cantidad de compuestos de tipo xantonioide, alcaloide, terpenoide, flavonoide e iridoide que tienen potencialmente una actividad biológica (Brahmachari et al., *Chemistry & Biodiversity* Vol. 1 (2004), 1627-1651). La swertiamarina (Nº CAS: 17388-39-5) es uno de los numerosos compuestos que se han aislado de las especies de *Swertia*, principalmente *Swertia chirata* y *Swertia milensis*. Este compuesto se ha aislado igualmente de otras

plantas de la familia de las Gentianáceas, por ejemplo ciertas especies del género *Gentiana* y *Centaurium*. La fórmula química de la swertiamarina es la siguiente:



- 5 La swertiamarina se comercializa en forma purificada (pureza de al menos 95%) o en forma de extractos enriquecidos. La swertiamarina ha sido descrita en la bibliografía científica, entre otras, por sus propiedades antidiabética, antigástrica, analgésica, antimicrobiana y anticolesterol.

La presente invención se refiere a nuevas utilidades de la swertiamarina o de extractos vegetales enriquecidos en swertiamarina, en el campo cosmético y terapéutico.

- 10 Sorprendentemente, la sociedad solicitante ha mostrado que la swertiamarina era capaz de estimular la proliferación de queratinocitos. En particular, la sociedad solicitante ha puesto de manifiesto que la swertiamarina induce la producción del factor de crecimiento queratinocítico (KGF) por las células adipocitarias (Ejemplo 1). La sociedad solicitante ha mostrado igualmente, sobre la base de un ensayo de tipo «*scratch assay*», que era posible inducir la proliferación de queratinocitos incubándolos en presencia de un cultivo de adipocitos pretratados con swertiamarina (Ejemplo 2). La swertiamarina era igualmente capaz de promover el crecimiento de explantes de piel humana y aumentar el espesor de la epidermis (Ejemplo 3). Finalmente, la sociedad solicitante ha puesto de manifiesto que la swertiamarina era capaz de estimular directamente el metabolismo de la dermis, en particular de estimular la producción de fibronectina, una glicoproteína clave de la matriz extracelular (Ejemplo 4). Debido a su capacidad para inducir la proliferación de queratinocitos y/o la producción de glicoproteínas constitutivas de la dermis, la swertiamarina encuentra una aplicación directa en cosmética, en particular como agente antiarrugas o antienvjecimiento para prevenir o tratar los signos del envejecimiento cutáneo. La sociedad solicitante ha mostrado así que la aplicación diaria de una crema que tenga un contenido de aproximadamente 0,024% en peso de swertiamarina permitía atenuar significativamente las arrugas y disminuir la rugosidad de la piel, en particular en la región de los surcos nasogenianos y del contorno de los labios (véase el Ejemplo 6). De manera más general, la swertiamarina se puede utilizar como agente cosmético para tratar o prevenir una alteración no patológica de la piel que requiera la restauración o regeneración del tejido epidérmico. Como ejemplo, la swertiamarina se puede utilizar como agente antirrojeces. La swertiamarina encuentra igualmente aplicación en el campo terapéutico, principalmente como agente de cicatrización o como agente regenerador de la epidermis, por ejemplo en el tratamiento o prevención de lesiones de la piel o de las mucosas.

30 ▪ *Utilizaciones de la swertiamarina según la invención*

En el marco de la presente invención, la swertiamarina se puede utilizar en forma de un producto aislado o en forma de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina. El extracto vegetal enriquecido en swertiamarina se puede obtener a partir de una planta perteneciente a la familia de las Gentianaceas, tales como las especies del género *Swertia*, *Gentiana* o *Centaurium*. Preferiblemente, el extracto vegetal enriquecido en swertiamarina se obtiene a partir de una planta o de una parte de una planta (hoja, flor, tallo y/o semilla) perteneciente al género *Swertia*, tal como *Swertia chirata* o *Swertia milensis*. Se entiende por «*un extracto enriquecido en swertiamarina*» un extracto que comprende al menos 90% en peso de swertiamarina. Es evidente que un extracto enriquecido en swertiamarina según la invención no incluye un polvo obtenido directamente por molienda de toda la planta de *Swertia* o de una de sus partes.

- 40 En ciertos modos de realización, la swertiamarina se utiliza en forma de un extracto vegetal de *Swertia* que comprende al menos 80%, preferiblemente al menos 90%, en peso de swertiamarina.

En ciertos modos de realización, se trata de un extracto de *Swertia chirata* o de *Swertia milensis*. Un extracto vegetal que comprende al menos 90% en peso de swertiamarina incluye un extracto vegetal que comprende (o que tiene un contenido) de al menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 99% o incluso 99,5% en peso de swertiamarina, refiriéndose dicho porcentaje al peso total del extracto.

- 45 En ciertos modos de realización, el extracto vegetal enriquecido en swertiamarina según la invención comprende al menos 80%, preferiblemente al menos 90% en peso de swertiamarina y como máximo 20%, preferiblemente como máximo 10% en peso de compuestos distintos de la swertiamarina, en particular impurezas. Las impurezas o los otros compuestos presentes en el extracto según la invención pueden provenir de la matriz vegetal de partida o de uno o varios compuestos químicos utilizados durante el procedimiento de extracción.

La preparación de dichos extractos está descrita en el estado de la técnica. Comercialmente están disponibles varios extractos adecuados para la realización de la presente invención. Estos extractos se pueden obtener de cualquier parte de una planta que se sepa que contiene swertiamarina, tal como semillas, hojas, raíces, tallos o incluso flores.

En ciertos modos de realización preferidos, el extracto enriquecido en swertiamarina se obtiene por un procedimiento de extracción de las hojas de una especie de *Swertia*, principalmente *Swertia chirata*. El procedimiento puede comprender una etapa de percolación o una etapa de extracción con un disolvente orgánico, principalmente un alcohol tal como etanol. Además, puede comprender una o varias etapas suplementarias destinadas a aumentar el contenido de swertiamarina, por ejemplo una o varias etapas elegidas entre las etapas de concentración, precipitación, filtración o cromatografía.

Según un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto utilidades, preferiblemente cosméticas y no terapéuticas, de la swertiamarina. La swertiamarina se puede utilizar, preferiblemente con fines cosméticos, para estimular la formación o regeneración de la epidermis, en particular para estimular la proliferación de queratinocitos. En ciertos modos de realización particular, la swertiamarina, o un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina, tal como un extracto de *Swertia chirata*, se puede usar con fines cosméticos, como agente para estimular la proliferación de queratinocitos, como agente para aumentar o restaurar el espesor de la epidermis o incluso como agente estimulante de la formación o regeneración de la epidermis.

Se entiende por «restaurar el espesor de la epidermis» el hecho de aumentar el espesor de la epidermis, es decir, aumentar el número de capas de queratinocitos de la epidermis de manera que se obtenga un espesor de epidermis equivalente al observado para la epidermis de una piel joven. La swertiamarina se puede utilizar igualmente para estimular la producción de una proteína de la piel. Se entiende por «proteína de la piel» cualquier proteína constitutiva de la matriz extracelular, en particular el colágeno y la fibronectina.

Según un aspecto adicional, la swertiamarina se puede utilizar con fines cosméticos para estimular el metabolismo de la dermis, en particular para estimular la producción de fibronectina en la dermis.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización cosmética de la swertiamarina para promover la regeneración y/o la restauración de la dermis y/o de la epidermis, o incluso para combatir o prevenir la atrofia no patológica de la epidermis.

En particular, la swertiamarina se puede utilizar para prevenir o tratar una alteración no patológica de la piel. Se entiende por «alteración no patológica de la piel» cualquier modificación no patológica del aspecto visual o de las propiedades mecánicas de la piel. Las alteraciones no patológicas de la piel pueden resultar, principalmente, del envejecimiento cutáneo, de una fragilidad o de una sensibilidad de la piel (piel denominada reactiva) o de la exposición de la piel a ciertas condiciones exteriores.

En ciertos modos de realización, la swertiamarina se puede utilizar por tanto como agente cosmético antienvjecimiento o antiarrugas.

En el sentido de la invención, el término «piel» significa cualquier parte de la piel del cuerpo humano, en particular la piel del rostro, incluidos los labios y los párpados, el cuello, la piel de las manos y la piel de los pies.

En el sentido de la invención, se entiende por «signos de envejecimiento cutáneo» cualquier alteración o modificación del aspecto visual o de las propiedades mecánicas de la piel, en particular de la epidermis, no patológica, resultante del envejecimiento cutáneo, ya sea cronológico (crono-envejecimiento) y/o fotoinducido (foto-envejecimiento).

Así, los signos de envejecimiento incluyen, aunque sin limitación, un adelgazamiento de la piel, en particular de la epidermis, la aparición de un microrrelieve, la aparición de patas de gallo y/o arrugas en la piel, incluyendo en los labios y párpados, un ajamiento o flacidez de la piel, una pérdida de luminosidad de la piel, una tez apagada, ojeras, una pérdida de densidad de la piel, una pérdida de firmeza de la piel, una pérdida de la tonicidad de la piel, una pérdida de la elasticidad de la piel, una alteración del aspecto terso de la piel y/o un aumento de la rugosidad de la piel.

Como ejemplos, por sus propiedades sobre la proliferación de queratinocitos y/o sobre el metabolismo de la dermis, la swertiamarina se puede utilizar en el contexto cosmético para:

- estimular el metabolismo de la epidermis y/o la regeneración de la epidermis, en particular para combatir el envejecimiento de la piel, más específicamente de la epidermis,
- mejorar la luminosidad de la tez o unificar la tez,
- limitar las manchas pigmentarias,
- prevenir, atenuar o tratar las ojeras,
- rejuvenecer la piel envejecida,
- prevenir, atenuar o tratar las arrugas y/o las patas de gallo, en particular en pieles maduras,
- tersar la piel o limitar su rugosidad,

- corregir la maduración de la piel relacionada con la edad,
- prevenir o tratar la sequedad de la piel, preferiblemente aumentando el efecto barrera de la epidermis,
- mantener o mejorar las características mecánicas de la piel, tales como la tonicidad, la firmeza, la flexibilidad y/o la elasticidad de la piel, y/o

5 - tersar y/o reestructurar los labios y/o hacerlos más suaves, menos rugosos con un contorno mejor definido.

En el marco de la presente invención, se entiende por «*prevenir un signo de envejecimiento cutáneo*», el hecho de prevenir, ralentizar o retardar la aparición del signo del envejecimiento cutáneo.

Se entiende por «*tratar un signo de envejecimiento cutáneo*» el hecho de corregir, atenuar, difuminar, hacer menos visible, reducir el aspecto o incluso hacer desaparecer el signo del envejecimiento cutáneo.

10 En ciertos modos de realización, la swertiamarina se utiliza cosméticamente para prevenir o tratar un signo de envejecimiento cutáneo, preferiblemente seleccionado entre un adelgazamiento de la epidermis, la aparición de un microrrelieve, la aparición de patas de gallo y/o arrugas en la piel, incluso en los labios y párpados, una pérdida de luminosidad de la piel y una alteración de una propiedad mecánica de la piel, tal como una pérdida de densidad, de firmeza, de flexibilidad y/o de elasticidad.

15 A este respecto, la swertiamarina es particularmente eficaz para prevenir o tratar las arrugas y las patas de gallo del rostro, en particular las arrugas verticales del rostro, por ejemplo situadas alrededor de los labios o en la parte inferior del rostro en la región de los surcos nasogenianos.

20 Se entiende por «*tersar la piel*» el hecho de atenuar y/o corregir el relieve de la piel, incluidos los labios, presentándose dicho relieve en forma de arrugas, patas de gallo y/o estrías, pudiendo ser incluso consecuencia de la presencia de varices. Preferiblemente, el relieve de la piel se presenta en forma de arrugas, patas de gallo y/o una rugosidad de la piel.

25 El efecto sobre el signo del envejecimiento cutáneo o el efecto de la tersura de la piel se puede evaluar por uno de los métodos descritos en el Ejemplo 6, principalmente con ayuda de un sistema de formación de imágenes faciales Visia-CR® o un sistema de formación de imágenes por proyección de franjas tal como el sistema Primos® 3D Pico comparando una zona de piel tratada con una composición que comprende la swertiamarina o un extracto enriquecido en swertiamarina con una zona de la piel tratada con una crema placebo.

30 La swertiamarina se puede utilizar igualmente como cosmético, para prevenir o tratar otros tipos de alteraciones no patológicas de la piel que implican una disfunción no patológica de la renovación de la epidermis. Se puede tratar, por ejemplo de estrías o rojeces. Las estrías se pueden formar durante la menopausia, el embarazo o durante una pérdida o aumento importante de peso. Como ejemplo, la swertiamarina se puede utilizar como agente antiestrías, por ejemplo para reducir la aparición de estrías. La swertiamarina se puede utilizar igualmente para hacer menos visibles las varices.

35 Con el envejecimiento cutáneo y la exposición a las condiciones exteriores, la epidermis puede adelgazar y ya no desempeñar a la perfección su función de barrera. La piel se vuelve entonces más sensible y propensa a las rojeces y a la sequedad cutánea. Además, el adelgazamiento de la piel puede hacer que los microvasos subcutáneos sean más visibles, lo que puede acentuar la intensidad de las rojeces.

Por tanto, debido a su capacidad para inducir la proliferación de queratinocitos, la swertiamarina se puede utilizar también, preferiblemente como cosmético y no terapéutico, como agente antirrojeces. En el sentido de la invención, un «*agente antirrojeces*» abarca:

- 40
- un agente capaz de prevenir, tratar o atenuar las rojeces,
 - un agente capaz de disminuir la tendencia a enrojecer de una piel tal como una piel reactiva, frágil o sensible, en particular en respuesta a un factor exterior, o incluso
 - un agente capaz de atenuar el aspecto rojo asociado con microvasos superficiales o una anomalía del sistema vascular subcutáneo o hacer menos visible dicha anomalía.

45 En el sentido de la invención, «*una anomalía del sistema vascular subcutáneo*» incluye, entre otros, una telangiectasia y un angioma.

50 En el sentido de la invención, el término «*rojeces*» abarca las rojeces y calentamientos cutáneos, en particular en el rostro, por ejemplo en las mejillas, la nariz y el mentón. Puede tratarse de rojeces o calentamientos (denominados igualmente «*flush*») episódicos, transitorios o pasajeros que pueden ser inducidos o favorecidos por un factor exterior, en particular por una condición climática tal como la exposición a los rayos UV, el viento, una temperatura ambiente demasiado baja o demasiado elevada o un cambio brusco de temperaturas, por la ingestión de un alimento, por ejemplo una bebida caliente, alcohol o especias, o incluso por estrés o una emoción.

Se puede tratar igualmente de rojeces establecidas o permanentes, por ejemplo asociadas a la presencia de microvasos superficiales, a un angioma o a una telangiectasia. Finalmente, se puede tratar de rojeces pasajeras o permanentes asociadas a una cuperosis o a una eritrosis. Preferiblemente, el término «*rojez*» se refiere a las rojeces asociadas a la presencia de microvasos superficiales, a una cuperosis o a una eritrosis.

- 5 En ciertos modos de realización, la rojez es debida a microvasos superficiales asociados a una cuperosis o a una eritrosis. En otros modos de realización, la rojez es debida a microvasos superficiales que no están asociados a una cuperosis ni a una eritrosis.

10 En otros modos de realización, la swertiamarina se utiliza para tratar o prevenir la aparición de rojeces transitorias o permanentes en un tipo de piel elegido entre una piel sensible, una piel frágil, una piel reactiva, una piel intolerante, una piel con tendencia cuperósica, una piel con tendencia eritrósica o una piel con tendencia eritro-cuperósica.

Se entiende por una piel con tendencia eritrósica o cuperósica una piel susceptible de ser afectada por una cuperosis o una eritrosis.

Debido a su acción general sobre las rojeces, las manchas y las ojeras, la swertiamarina se puede utilizar igualmente como agente unificador de la tez.

- 15 La swertiamarina se puede utilizar igualmente para hacer menos visible, en la superficie de la piel, una variz, microvasos superficiales, un angioma o una telangiectasia. Los microvasos superficiales pueden ser congénitos o aparecer como consecuencia del envejecimiento cutáneo o del desarrollo de una cuperosis. Esta acción de la swertiamarina se basa principalmente en su capacidad para estimular la dermis y la epidermis, más particularmente en su capacidad para promover la proliferación de queratinocitos y por lo tanto restaurar o aumentar el espesor de la epidermis.

En las utilizaciones cosméticas según la invención, la swertiamarina está presente, como agente activo, en una composición, preferiblemente cosmética.

- 25 La swertiamarina se puede incorporar a la composición en una forma purificada o en forma de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina, tal como se ha definido anteriormente. En ciertos modos de realización, la swertiamarina está presente en forma de un extracto vegetal que comprende al menos 90% en peso de swertiamarina, siendo dicho extracto vegetal preferiblemente un extracto de *Swertia chirata* o de *Swertia milensis*.

Esta composición está destinada a ser administrada por vía tópica. Típicamente, la composición está destinada a ser aplicada a la piel, por ejemplo a la piel de las manos o del rostro, incluidos los labios o los párpados.

- 30 La swertiamarina (o el extracto vegetal enriquecido en swertiamarina) está presente en la composición en una cantidad que varía de 0,001% a 5% en peso, más preferiblemente entre 0,001% y 0,5% e incluso de 0,005% a 0,1%, expresándose los porcentajes respecto al peso total de la composición cosmética. Como ejemplo, la swertiamarina puede estar presente en una cantidad de 0,01% a 0,1% en peso, por ejemplo en una cantidad de 0,015% a 0,040% en peso de la composición cosmética. La composición puede comprender además uno o varios principios activos adicionales. Preferiblemente, el o los principios activos adicionales ejercen un efecto cosmético.

- 35 Se entiende por «*principio activo con efecto cosmético, agente activo con efecto cosmético o activo con efecto cosmético*» un compuesto capaz de ejercer al menos un efecto cosmético sobre la piel o sus apéndices. Se entiende por «*efecto cosmético*» cualquier efecto no terapéutico destinado a modificar y/o mejorar el aspecto de la piel o de mucosas como los labios, para protegerlas de las agresiones exteriores (sol, viento, humedad, sequedad, productos químicos) o incluso para prevenir y/o corregir los fenómenos relacionados con su envejecimiento.

- 40 Por tanto, en ciertos modos de realización, la swertiamarina puede estar presente en una composición que comprende además un principio activo con efecto cosmético adicional. Este principio activo con efecto cosmético se puede elegir entre el grupo constituido por vitaminas, filtros y protectores solares, agentes antienvjecimiento o antiarrugas, agentes antirrojeces, antioxidantes, agentes de estiramiento, agentes reafirmantes, agentes hidratantes, agentes calmantes, agentes exfoliantes, agentes matificantes, agentes seborreguladores, activos iluminadores, activos antimanchas, agentes adelgazantes, agentes drenantes, agentes autobronceadores, aceleradores del bronceado y sus combinaciones. Principalmente, la composición cosmética puede comprender tocoferoles y/o extractos de plantas como extractos de semillas de lino, extractos de exopolisacáridos de *Vibrio*, péptidos como trifluoroacetil-tripéptido-2.

- 45 Preferiblemente, la composición cosmética puede comprender un activo elegido entre un agente antiarrugas, un agente antienvjecimiento, un agente antirrojez, un agente antioxidante, un activo hidratante, un agente calmante, un agente seborregulador, un agente antimanchas y sus combinaciones. Incluso más preferiblemente, el agente activo con efecto cosmético adicional se elige entre un agente antiarrugas, un agente antienvjecimiento, un agente antioxidante, un agente hidratante, un agente de estiramiento, un agente reafirmante y sus combinaciones.

- 55 El o los principios activos adicionales con efecto cosmético están presentes típicamente en una cantidad de 0,0001% a 10% en peso de la composición.

- 5 Como ejemplo de agentes hidratantes, se pueden citar urea, ácido pidólico (PCA) y sus derivados, en particular sus sales tales como arginina PCA, quitosano PCA, sus sales de cobre (cobre PCA), de magnesio (magnesio PCA), de sodio (sodio PCA) o de zinc, etilhexil PCA, gluconato de calcio, ácido hialurónico y sus sales y otros glicosaminoglicanos, fructosa, glucosa, isomaltosa, lactosa, trehalosa, povidextrona, sacarosa (*sucrose*), maltitol, manitol, sorbitol, xilitol y otros carbohidratos y derivados, polietilenglicoles tales como PEG-7, PEG-8, PEG-10, PEG-12 o PEG-14, glicerina, propilenglicol, butilenglicol, betaína, citrulina, colágeno y sus derivados, histidina, hidrolizados de seda, de queratina o de soja, extractos de plantas ricas en polisacáridos y/o polifenoles, por ejemplo extractos de aloe, aciano (*Centaurea cyanus*) y sus combinaciones.
- 10 Como ejemplo de agentes antienvjecimiento, antiarrugas o de estiramiento, se puede citar el ácido ascórbico y sus derivados como ascorbilfosfato de magnesio, glicosaminoglicanos y sus derivados, ribosa, sorbitol, polisacáridos de *Cyathea*, colágeno, extractos de semillas de lino (*Linum usitatissimum*), péptidos como caprooil-tetrapéptido-3 y trifluoroacetil-tripéptido-2, extractos de *Polygonum aviculare*, extractos de algas pardas, en particular de *Ascomyllum nodosum*, extractos de helecho, en particular de *Cyathea Cumingii*.
- 15 Como ejemplo de agentes calmantes, se pueden citar alantoína, extractos de aloe, abedul (por ejemplo *Betula alba*), epilobium (*Epilobium angustifolium*), castaño (por ejemplo *Castanea sativa*), aciano (por ejemplo *Centaurea cyanus*), centella (por ejemplo *Centella asiatica*), cola de caballo (por ejemplo *Equisetum arvense*), hinojo (por ejemplo *Foeniculum vulgare*), hamamelis (por ejemplo *Hamamelis virginiana*), hiedra (por ejemplo *Hedera helix*), *hibiscus sabdariffa*, lis (por ejemplo *Lilium candidum*), malva (por ejemplo *Malva sylvestris*), toronjil (por ejemplo *Melissa officinalis*), escutelaria (por ejemplo *Scutellaria baicalensis*), mimosa (por ejemplo *Mimosa tenuiflora*), potentilla (por ejemplo *Potentilla erecta*), un extracto de oligosacáridos o un oligosacárido, por ejemplo de lino, péptidos como palmitoil-tripéptido-8, polisacáridos obtenidos por biotecnología como el extracto de fermento de *Alteromonas* y sus combinaciones.
- 20 Como ejemplo de agentes antioxidantes, se pueden citar HMR (hidroxi-metil-resorcinol), ácido ascórbico y sus derivados, vitamina B9, hidrocioruro de histidina o un extracto de epilobium (*Epilobium augustifolium*). Los principios activos con efecto antioxidante y de tipo vitamínico se utilizan generalmente en un porcentaje en masa de al menos 1% con respecto al peso total de la composición cosmética.
- 25 Como ejemplo de agentes seborreguladores, se pueden citar lignanos de lino, polvo de arroz, gluconato de zinc, sarcosina, un extracto de *Cinnamomum zeylanicum bark*, un extracto de aguacate y sus combinaciones.
- 30 Como agentes antirojeces, se pueden citar saponinas, flavonoides, ruscogeninas, esclósido y extractos que los contienen, por ejemplo extractos de *Ruscus*, así como ciertos aceites esenciales, por ejemplo de lavanda o romero.
- 35 Como ejemplo de agentes antimanchas, se pueden citar extractos como el regaliz (*Glycyrrhiza glabra*), extracto de yaca (*Artocarpus heterophyllus*), extractos de Rumex (*R. occidentalis*), extractos vegetales pertenecientes al género citrus, extractos vegetales ricos en estibenos como resveratrol, péptidos como oligopéptido-68, nonapéptido-1, arbutina, ácido kójico, ascorbilfosfato de magnesio y sus combinaciones.
- 40 La invención tiene igualmente por objeto un procedimiento cosmético para tratar, atenuar o prevenir un signo de envejecimiento cutáneo, una rojez o calentamiento cutáneo en un individuo, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad cosméticamente eficaz de swertiamarina, preferiblemente por vía tópica.
- Otro objeto según la invención es un procedimiento cosmético para tersar la piel de un individuo, por ejemplo para corregir o atenuar las arrugas, las patas de gallo o las estrías, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad cosméticamente eficaz de swertiamarina, preferiblemente por vía tópica.
- 45 Otro objeto según la invención es un procedimiento cosmético para hacer menos visible, o mejorar el aspecto, de una variz, microvasos superficiales, un angioma o una telangiectasia en un individuo, comprendiendo dicho procedimiento la administración de una cantidad cosméticamente eficaz de swertiamarina, preferiblemente por vía tópica, en la zona cutánea donde es/son visible(s) la variz, los microvasos superficiales, el angioma o la telangiectasia.
- Como se indica específicamente, la swertiamarina se administra típicamente en forma de una composición, siendo dicha composición preferiblemente cosmética y aplicada sobre la piel, por ejemplo en el rostro, el cuello o las manos.
- 50 Según un aspecto suplementario, la presente invención tiene por objeto la utilización de swertiamarina en el campo de la cicatrización de lesiones de la piel o de las mucosas. Así, la swertiamarina se puede utilizar para favorecer la cicatrización, en particular para favorecer la regeneración de la epidermis, la reconstrucción de la epidermis y/o promover la reepitelización de la piel o de las mucosas afectadas por una lesión. Preferiblemente se trata de una utilización terapéutica de swertiamarina. Más generalmente, la swertiamarina se puede utilizar para prevenir o tratar una lesión de la piel o las mucosas. Por tanto, la swertiamarina se puede utilizar con fines terapéuticos como agente cicatrizante o agente de reepitelización o regeneración de la epidermis.

Como se ha mencionado anteriormente, la swertiamarina se puede utilizar en forma de un producto aislado o en forma de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina, preferiblemente obtenida a partir de una planta perteneciente al género *Swertia*, tal como *Swertia chirata* o *Swertia milensis*.

5 La lesión puede corresponder a un traumatismo de la piel o de las mucosas, por ejemplo un corte, un rasguño, una quemadura, incluyendo una quemadura química, térmica o por contacto, una irritación, un eritema o incluso una vesícula o una ampolla. Según la invención, la lesión resulta de la exposición de la piel o de una mucosa a agresiones climáticas tales como el viento o las fuertes variaciones de temperatura, a ciertos productos químicos tales como detergentes, a ciertos agentes terapéuticos tales como agentes anticancerígenos o antiacnéicos, a una radioterapia, a láser o incluso a ciertos procedimientos cosméticos tales como exfoliación o dermoabrasión.

10 La lesión de la piel o de la mucosa puede corresponder a fisuras superficiales o fisuras más profundas, tales como grietas o hendiduras.

15 En ciertos modos de realización, la swertiamarina se puede utilizar para tratar una lesión de la piel o de una mucosa tal como un corte, una quemadura, una irritación, una ampolla, una vesícula, fisuras, microheridas, una grieta, una hendidura o agrietamientos. Preferiblemente, la lesión de la piel o de una mucosa se elige entre un corte, fisuras, una herida, microheridas, una grieta, una hendidura o agrietamientos. Como ejemplo, se puede tratar de fisuras o grietas en los labios o manos o incluso agrietamientos o hendiduras en los talones.

20 Para la implementación de las utilizaciones terapéuticas según la invención, la swertiamarina (o el extracto vegetal enriquecido en swertiamarina) se puede incorporar en cualquier tipo de composición, ya sea cosmética o farmacéutica. Como en el caso de las utilizaciones cosméticas, la composición está destinada preferiblemente a ser administrada por vía tópica, por ejemplo a ser aplicada sobre la piel o la mucosa a tratar. La swertiamarina está presente en la composición en una cantidad comprendida entre 0,001% y 5% en peso, más preferiblemente entre 0,001% y 0,5% o incluso de 0,005% a 0,1%, expresándose los porcentajes respecto al peso total de la composición cosmética o terapéutica. Como ejemplo, la swertiamarina puede estar presente en una cantidad de 0,01% a 0,1% en peso, por ejemplo en una cantidad de 0,015% a 0,040% en peso de la composición cosmética o terapéutica.

25 La composición puede comprender además uno o varios principios activos adicionales elegidos entre activos con efecto cosmético y/o entre activos con efecto terapéutico. Como ejemplo, el principio activo adicional se puede elegir del grupo constituido por agentes calmantes, agentes hidratantes, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, agentes cicatrizantes, agentes que favorecen la regeneración de la epidermis, agentes desinfectantes, agentes antimicrobianos, por ejemplo antifúngicos, agentes desinfectantes o agentes antibióticos y sus combinaciones.

30 Típicamente, los agentes calmantes, los agentes hidratantes y los agentes antioxidantes citados anteriormente para las utilizaciones cosméticas según la invención se pueden utilizar igualmente en el marco de las utilizaciones en el campo de la cicatrización según la invención.

35 Como ejemplo de agentes que favorecen la regeneración de la epidermis, se pueden citar madecasonol, oxaceprol, un extracto de *Calendula officinalis*, un extracto de hipérico (*Hypericum perforatum*), un extracto de milenrama (*Achillea millefolium*), un extracto de *Ledum palustre*, óxido de zinc, bálsamo de Perú, vitamina A (retinol) y dexpantenol.

Como ejemplo de agentes antiinflamatorios, se pueden citar corticoides, ácido salicílico y antiinflamatorios no esteroideos.

40 Como agentes desinfectantes, se pueden citar clorhexidina, amonios cuaternarios; triclocarbán, derivados aniónicos, organomercuriales, sales de cobre y/o zinc, derivados del ácido parahidroxibenzoico, hexamidina y sus derivados y derivados yodados.

Como agentes antibióticos, se pueden citar macrólidos, ácido fusídico, aminósidos, rifamicina y sulfamidas.

Como agentes antifúngicos, se pueden citar el imidazol y sus derivados, terbinafina y sulfuro de selenio

El o los principios activos adicionales están presentes típicamente en una cantidad de 0,0001% a 10% en peso de la composición.

45 Según otro aspecto, la presente invención tiene por objeto la utilización de la swertiamarina en combinación con un agente activo elegido preferiblemente entre agentes calmantes, agentes hidratantes, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, agentes cicatrizantes, agentes antimicrobianos incluyendo los agentes antifúngicos, agentes desinfectantes o agentes antibióticos, en el tratamiento o prevención de una lesión de la piel o de una mucosa o para promover la cicatrización. La swertiamarina y el agente activo adicional se pueden administrar simultánea, secuencial o separadamente a lo largo del tiempo.

50 Según un aspecto adicional, la presente invención tiene por objeto un método para tratar o prevenir una lesión de la piel o de una mucosa en un paciente, comprendiendo dicho método la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de swertiamarina, preferiblemente por vía tópica.

Según otro aspecto, un objeto suplementario según la invención es la utilización de la swertiamarina para la preparación de una composición, preferiblemente cosmética o farmacéutica, destinada al tratamiento o la prevención de una lesión de la piel o de una mucosa.

5 En los métodos y utilizaciones según la invención, la dosis a administrar y la frecuencia de administración de la swertiamarina varían en función del efecto cosmético o del efecto terapéutico deseado, de las características del individuo, en particular de su sexo, de su edad y de su tipo de piel. Para las utilizaciones cosméticas según la invención, la posología puede variar según el o los signos de envejecimiento que se desee prevenir o tratar. Para las utilizaciones terapéuticas según la invención, la posología puede variar según el tipo y la gravedad de la lesión que se desea tratar.

10 Típicamente, en el marco de una utilización cosmética según la invención, la swertiamarina se puede aplicar, en la zona a tratar, una o dos veces al día, típicamente por la mañana y/o por la noche, durante varias semanas consecutivas o incluso varios meses, por ejemplo al menos durante 1 mes, por ejemplo al menos durante 3 meses. En el marco de una utilización terapéutica según la invención, la swertiamarina se puede aplicar en la herida a tratar a razón de dos a tres veces al día, preferiblemente hasta cicatrización completa, por ejemplo durante una semana.

15 Como ejemplo particular de métodos cosméticos según la invención, se puede citar un método para prevenir, atenuar o tratar un signo de envejecimiento cutáneo en un individuo, comprendiendo dicho método la aplicación de una composición cosmética que comprende la swertiamarina o un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina a la piel al menos una vez al día, durante al menos siete días.

20 Preferiblemente, el signo del envejecimiento se elige entre un adelgazamiento de la epidermis, una arruga o arruga superficial, la aparición de un microrrelieve, en particular una rugosidad, y sus combinaciones.

La zona de piel a tratar se elige preferiblemente entre las manos, el cuello, el rostro o una parte del rostro, tal como el contorno de los ojos, el contorno de los labios y la región de los surcos nasogenianos.

Por ejemplo, la composición cosmética se puede aplicar uniformemente sobre todo el rostro o sobre una zona particular del rostro.

25 Una composición cosmética según la invención se puede aplicar típicamente 1 a 2 veces al día, preferiblemente mañana y noche.

La aplicación del cosmético se realiza durante al menos 7 días, preferiblemente durante al menos 28 días, o incluso durante varios meses.

30 Como se describe a continuación, la composición cosmética puede estar en cualquier forma adecuada para su aplicación a la piel, principalmente en forma de una crema, de un bálsamo o de un gel.

La composición cosmética puede comprender de 0,001% a 0,1% en peso, por ejemplo de 0,015% a 0,040% en peso de swertiamarina.

35 El método cosmético según la invención puede comprender además una fase de mantenimiento que sigue a una primera fase denominada de ataque. La fase de mantenimiento se caracteriza por la utilización de una composición cosmética que comprende un contenido menor de swertiamarina o por una menor frecuencia de administración de la composición cosmética.

Por ejemplo, para un método en el que la composición cosmética según la invención se puede aplicar a razón de dos veces al día en la fase de ataque, el número de aplicaciones se puede reducir a una vez al día en la fase de mantenimiento.

40 Si fuera necesario, la fase de ataque y la fase de mantenimiento se caracterizan por la misma frecuencia diaria de aplicación, pero la composición cosmética de la fase de mantenimiento comprende un contenido en peso de swertiamarina inferior en al menos un factor de 1,5, por ejemplo al menos un factor de 2, 3, 4, 5, 6, 8 o 10, del contenido de swertiamarina de la composición cosmética utilizada en la fase de ataque.

45 A continuación se detallan las composiciones adecuadas para realizar las utilizaciones y procesos cosméticos o terapéuticos según la invención.

▪ *Composiciones que contienen la swertiamarina según la invención*

Las composiciones según la invención comprenden de 0,001% a 5% en peso de swertiamarina y excipientes farmacéutica o cosméticamente aceptables.

50 Como se ha citado anteriormente, la swertiamarina se puede introducir en dicha composición en forma purificada o aislada o en forma de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina.

- El o los excipientes farmacéutica o cosméticamente aceptables se pueden elegir entre agentes diluyentes, agentes dispersantes, agentes gelificantes, emolientes, agentes de vectorización como los polímeros policatiónicos o los fosfolípidos, gomas, resinas, disolventes en particular alcoholes inferiores, principalmente etanol, isopropanol, dipropilenglicol, butilenglicol, propanodiol, glicerol, sorbitol y propilenglicol, cargas tales como almidones modificados y polimerizados, dióxido de titanio o un estearato metálico, conservantes, aceites esenciales, agentes anacarados, colorantes, absorbentes de olores, agentes reguladores del pH o agentes neutralizantes, agentes lubricantes, agentes espesantes, tensioactivos incluyendo tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos, agentes humectantes, agentes dispersantes, agentes aromatizantes o perfumantes, pigmentos orgánicos o incluso minerales como los óxidos de hierro, agentes oleosos como los aceites o las grasas de origen vegetal, grasas de origen animal, aceites de síntesis como la vaselina, aceites de silicona (ciclometicona), ésteres de alcohol graso (alcohol cetílico), aceites fluorados, ceras, arcillas modificadas, bentonas, sales metálicas de ácidos grasos, sílice hidrofobizada, polietilenos, mica, agentes conservantes, agentes antimicrobianos, vehículos tales como agua mineral, térmica o floral y/u otras sustancias utilizadas comúnmente en formulaciones en el campo cosmético o farmacéutico.
- En ciertos modos de realización, la swertiamarina se formula con ayuda de un sistema de vectorización. Se entiende por «sistema de vectorización» un sistema supramolecular cuyo objetivo es promover la penetración de la swertiamarina a través de la piel, preferiblemente a través de la epidermis o incluso la dermis. En un modo de realización preferido, la swertiamarina está encapsulada en el sistema de vectorización.
- El sistema de vectorización se puede elegir entre el grupo constituido por micelas, liposomas, incluyendo liposomas unilaminares o multilaminares, niosomas, etosomas, sistemas laminares, nanosomas, vesículas lipídicas o poliméricas, nanoesferas, micro- o nano-partículas de polímeros naturales o no, hidrogeles. Preferiblemente, la swertiamarina está encapsulada en un sistema de vectorización elegido entre liposomas y los sistemas laminares. Ejemplos particulares de liposomas y de sistemas laminares para la realización de la presente invención están descritos, entre otros, en las solicitudes de patente francesa nº 1358589 y nº 1262303 presentadas a nombre del solicitante.
- Como ejemplo, el sistema de vectorización puede ser un sistema laminar de bicapas lipídicas en fase acuosa, comprendiendo dicho sistema laminar una mezcla de fosfolípido, ácido graso y alcohol graso que tiene preferiblemente una relación en masa «fosfolípido/ácido graso» de 0,5 a 1,5 y una relación en masa «alcohol graso/ácido graso» de 2 a 4.
- El alcohol graso se puede elegir del grupo constituido por alcohol caprílico (octan-1-ol), alcohol cáprico (decan-1-ol), alcohol laurílico (dodecan-1-ol), alcohol miristílico (tetradecan-1-ol), alcohol palmítico (hexadecan-1-ol), alcohol estearílico (octadecan-1-ol), alcohol behénico (docosan-1-ol) y sus mezclas.
- El ácido graso se puede elegir del grupo constituido por ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico y sus mezclas. El fosfolípido se puede elegir entre el grupo constituido por fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol, lisofosfolípidos, sus derivados hidrogenados y sus mezclas.
- Como ejemplo suplementario, el sistema de vectorización puede ser un liposoma que comprenda al menos un fosfolípido y al menos un glicolípido, preferiblemente según una relación en masa «fosfolípido/glicolípido» que varía de 0,5 a 30, preferiblemente de 1 a 10. Preferiblemente, el resto carbohidrato del glicolípido comprende un oligómero o un polímero de fructosa (fructano) tal como un radical inulina o levano. El glicolípido se elige entre estearoil-inulina, inulina-lauril-carbamato, palmitoil-inulina, undecilenoil-inulina y sus mezclas. El fosfolípido puede ser tal como se ha definido anteriormente para el sistema laminar.
- La composición según la invención puede estar en cualquier forma conocida. Preferiblemente, se trata de una composición que tiene una forma adecuada para la administración tópica. Se puede presentar en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas, emulsiones de tipo aceite en agua (Ac/Ag) o agua en aceite (Ag/Ac) o múltiples (triples: Ag/Ac/Ag o Ac/Ag/Ac), nanoemulsiones, en particular nanoemulsiones Ac/Ag, cuyo tamaño de gotas es inferior a 100 nm, geles acuosos o dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con ayuda de esférulas, suspensiones, preferiblemente en medio acuoso o hidroalcohólico o incluso de un polvo.
- La composición según la invención se puede presentar en forma de una loción, una leche, una crema, un ungüento, un gel, una espuma, una solución y una pomada. La composición puede estar incluida igualmente en un sistema más complejo, por ejemplo dentro de un apósito, o de un parche, de un tejido impregnado, o presentarse en forma de un comprimido o una película mucoadhesiva.
- Preferiblemente, la composición según la invención es una composición farmacéutica o cosmética, preferiblemente una composición cosmética e incluso más preferiblemente una composición dermocosmética.
- Así, la composición según la invención se puede presentar igualmente en forma de un producto cosmético de cualquier tipo. Se puede tratar de un cuidado cosmético o un producto de maquillaje o higiene personal, por ejemplo una loción, una leche, un suero, un gel acuoso u oleoso, una emulsión, una crema, un gel-crema, un agua de cuidado, una pomada, un bálsamo, una base de maquillaje, un espray, una sombra de ojos, una barra, una barra de

labios, un brillo, una espuma, un desodorante, una mascarilla nutritiva, un gel de ducha y un producto exfoliante. A modo ilustrativo y no limitativo, la swertiamarina puede estar presente como agente cicatrizante o regenerador de la epidermis en una crema reparadora para las manos estropeadas o incluso en un bálsamo para labios agrietados. La swertiamarina puede estar presente igualmente como agente antiarrugas o antienvjecimiento en una crema de día destinada a pieles maduras o envejecidas. Como ejemplo suplementario, la swertiamarina puede estar presente como agente para suavizar y/o reestructurar los labios en una barra de labios, un brillo o un bálsamo para labios. La swertiamarina puede estar presente igualmente como agente antiarrugas o agente tersante en el cuidado del contorno de ojos o de labios. La swertiamarina puede estar presente igualmente como agente antirrojez en una crema de día destinada a hacer menos visibles los microvasos superficiales.

Alternativamente, la composición según la invención se puede presentar en forma de un medicamento destinado a ser aplicado a la piel o una mucosa, por ejemplo un gel o una crema.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas según la invención se pueden preparar según métodos convencionales, bien conocidos por los expertos en la técnica.

▪ *Composición «precursora» según la invención*

Según un aspecto suplementario, la invención tiene por objeto una composición destinada a ser incorporada en una composición cosmética o farmacéutica. Por tanto, esta composición corresponde a una composición «precursora».

Preferiblemente, esta composición para la preparación de una composición cosmética o farmacéutica comprende:

- de 0,1 a 20%, preferiblemente de 0,5 a 10% de swertiamarina, estando integrada preferiblemente dicha swertiamarina en forma de un extracto vegetal enriquecido según la invención,
- de 50% a 99,9% de un vehículo, preferiblemente elegido entre un agente de carga, un disolvente acuoso, un disolvente orgánico, preferiblemente un alcohol inferior tal como etanol, propanodiol, butilenglicol, glicerina o isopropanol, un agente lipófilo y sus mezclas, y
- opcionalmente, de 0,1 a 30% de un excipiente suplementario farmacéutica o cosméticamente aceptable, preferiblemente elegido entre un agente de vectorización, un agente antioxidante, un agente conservante, un agente estabilizante, un agente espesante, un emulsionante, un agente gelificante hidrófilo o lipófilo, un perfume, un aceite mineral u orgánico y sus combinaciones,

expresándose los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición cosmética.

Como se ha mencionado anteriormente, el extracto vegetal es preferiblemente un extracto obtenido a partir de una especie de *Swertia* y que tiene un contenido de swertiamarina de al menos 90%, preferiblemente al menos 95%, en peso.

Como agente de carga, se pueden citar la sílice y sus derivados tales como silicato de magnesio, talco, un almidón, un derivado de almidón tal como maltodextrina y sus mezclas.

Como agente lipófilo se pueden citar ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, tal como palmitato de isopropilo y/o alcoholes grasos, preferiblemente de C₁₀-C₃₀.

Como agente emulsionante o de vectorización, se pueden citar fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilinositol, lisofosfolípidos, sus derivados hidrogenados y sus mezclas.

La composición puede comprender una fase acuosa o hidroalcohólica obtenida a partir de un agua mineral, un agua termal o un agua floral, tal como un agua de manzanilla, de malva, de aciano o agua de hamamelis.

Los agentes antioxidantes comprenden, entre otros, tocoferol y sus derivados, tocoquinona, HMR (hidroxi-metil -resinol), polifenoles, isoflavonas, galato de propilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT) y sus derivados, hidrocloreuro de histidina o incluso un extracto de *Epilobium augustifolium*.

Se pueden citar como ejemplos de compuestos conservantes o de agentes antimicrobianos 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, cloruro de behentrimonio, cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, butilparabeno, cloruro de cetrimonio, derivados de clorhexidina (digluconato, dihidrocloruro), clorfenesina, climbazol, diazolidini-lurea, DMDM-hidantoína, etilparabeno, diisetionato de hexamidina, imidazolidinil-urea, butilcarbamato de yodopropinilo, isobutilparabeno, isopropilparabeno, isotiazolinona, linalol, benzoato de metilo, metilcloroisotiazolinona, metildibromoglutaronitrilo, metilisotiazolinona, metilparabeno, o-cimen-5-ol, fenoxietanol, olamina de piroctona, poliaminopropil-biguanida, propilparabeno, cuaternio-15, metabisulfito de sodio, metilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio, cloruro de estearalconio, triclosán, piritona de zinc, caprilil-glicol, caprato y caprilato de glicerilo, ácidos orgánicos y sus sales, preferiblemente de sodio o de potasio, por ejemplo ácido sórbico y sus sales, ácido benzoico y sus sales, ácido salicílico y sus sales, ácido fórmico y sus sales, ácido deshidroacético y sus sales, ácido levulínico y sus sales o incluso ácido anísico (ácido metoxibenzoico) y sus sales.

La composición «*precursora*» según la invención se puede presentar en diferentes formas. Se puede tratar de una composición sólida, preferiblemente en forma de un polvo, en la que la swertiamarina puede estar absorbida por un agente de carga. Alternativamente, la composición se puede presentar en forma de una solución acuosa, una solución hidroalcohólica o una emulsión inversa (emulsión de agua en aceite).

5 La composición «*precursora*» según la invención se elige entre:

- una composición sólida, que se presenta en forma de un polvo en la que la swertiamarina está absorbida por un agente de carga, y
- una composición que se presenta en forma de una emulsión de agua en aceite que comprende un agente lipófilo elegido preferiblemente entre ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y/o alcoholes grasos y un agente emulsionante o de vectorización elegido entre fosfolípidos, sus derivados hidrogenados y sus mezclas.

Como ejemplo, el agente de carga puede ser una maltodextrina y/o sílice. Como ejemplo suplementario, el agente lipófilo es palmitato de isopropilo y/o el agente de vectorización es un fosfolípido o una mezcla de fosfolípidos, opcionalmente hidrogenados, por ejemplo una lecitina hidrogenada o no hidrogenada.

15 Como ejemplo específico la composición «*precursora*» según la invención puede estar en forma de un polvo que comprende:

- de 0,5% a 5% en peso de un extracto vegetal, preferiblemente de *Swertia*, tal como *Swertia chirata*, enriquecido en swertiamarina,
- de 90% a 99,5% en peso de maltodextrina, estando absorbido el extracto vegetal por la maltodextrina.

20 Como ejemplo suplementario, la composición «*precursora*» según la invención puede ser una emulsión de agua en aceite que comprende:

- de 70% a 90% en peso de palmitato de isopropilo,
- de 5% a 20% en peso de fosfolípidos, por ejemplo lecitina
- de 0,5% a 5% en peso de un extracto vegetal, preferiblemente de *Swertia*, tal como *Swertia chirata*, enriquecido en swertiamarina, y
- de 1% a 8% en peso de agua.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de dicha composición «*precursora*» para la preparación de una composición cosmética o farmacéutica. Ni que decir tiene que dicha composición cosmética o farmacéutica final es particularmente adecuada para la realización de una cualquiera de las utilizaciones terapéuticas o cosméticas según la invención, y puede presentar una cualquiera de las características descritas anteriormente en la parte titulada «*Composiciones que contienen swertiamarina según la invención*».

La composición «*precursora*» puede estar presente en la composición cosmética o farmacéutica final en una cantidad de 0,001% a 50%, preferiblemente de 0,01% a 10% en peso respecto al peso total de la composición cosmética o farmacéutica final.

35 Típicamente la composición cosmética o farmacéutica se puede obtener mezclando una composición «*precursora*» según la invención con uno o varios excipientes o vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables.

Ni que decir tiene que la presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de preparación de una composición cosmética o farmacéutica que comprende una etapa de mezclado de la composición «*precursora*» según la invención con uno o varios excipientes o vehículos farmacéutica o cosméticamente aceptables.

40 • *Otras utilizaciones de la swertiamarina*

Se describen también utilizaciones *in vitro* de la swertiamarina, en particular en el campo de la investigación o en el campo médico. La swertiamarina se puede utilizar para promover el crecimiento de explantes de piel *in vitro*. Los explantes de piel se pueden utilizar como injerto o autoinjerto para el tratamiento de una lesión cutánea o incluso con fines de investigación, por ejemplo para la evaluación de agentes activos.

45 También se describe un procedimiento de cultivo *in vitro* de un explante de piel que comprende una etapa de tratamiento del explante de piel con la swertiamarina. La swertiamarina se puede añadir típicamente a un medio de cultivo adecuado para el cultivo o mantenimiento de un explante de piel o ser aplicada sobre el explante.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención surgirán de la lectura de los ejemplos que siguen, que se deben considerar ilustrativos y en ningún caso limitativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: *La swertiamarina estimula la producción del factor de crecimiento de queratinocitos (Keratinocyte Growth Factor- KGF) por los adipocitos.*

5 El objeto de este estudio fue cuantificar el factor de crecimiento de queratinocitos (*Keratinocyte Growth Factor - KGF*) en el medio de cultivo de adipocitos humanos cultivados con y sin swertiamarina.

Protocolo

Se preparó una solución madre al 10% en peso de swertiamarina en DMSO. A continuación, esta solución se diluyó en el medio de cultivo de modo que se obtuvo una concentración final de 0,0075% en peso de swertiamarina.

10 Un cultivo de adipocitos humanos normales, obtenido a partir de adipocitos extraídos por abdominoplastia de una mujer de 34 años, se incubó durante 15 horas en el medio de cultivo que contenía la swertiamarina. Como control negativo se utilizó un cultivo de adipocitos incubados durante 15 horas en un medio de cultivo exento de swertiamarina pero que contenía la misma cantidad de DMSO.

15 Al final de la incubación, se cuantificó la cantidad de KGF en cada medio de cultivo por un ensayo ELISA. El significado estadístico de las diferencias entre los grupos «de control» y los «grupos de ensayo» se evaluó por un análisis de varianza (*One way Anova*) seguido por el ensayo Holm Sida ($p^* < 0,05$).

Resultados

20 El análisis estadístico de los resultados obtenidos para los diferentes grupos experimentales muestra un aumento significativo de la cantidad de KGF en los medios de cultivo de los adipocitos incubados en presencia de swertiamarina respecto a los grupos de control. Una cantidad de 0,0075% en peso de swertiamarina indujo un aumento de la cantidad media de KGF en el medio de cultivo de aproximadamente 16,4%.

Ejemplo 2: *La swertiamarina estimula la proliferación de queratinocitos.*

- *Modelo 1: Ensayo denominado «scratch assay»*

El objeto de este estudio fue evaluar el efecto de la swertiamarina sobre un modelo de cultivo en monocapa de queratinocitos humanos.

25 *Protocolo*

Se cultivaron queratinocitos normales extraídos quirúrgicamente de una mujer de 45 años de modo que se obtuvo un cultivo monocapa de queratinocitos.

Cuando se alcanzó la confluencia, se realizó una lesión («*scratch*») en cada cultivo celular para retirar localmente una cantidad equivalente de queratinocitos.

30 A continuación, cada cultivo de queratinocitos se incubó a 37°C en atmósfera húmeda y en presencia de 5% de CO₂, en presencia de un medio de cultivo de adipocitos acondicionado con swertiamarina (0,0025%; 0,005%; 0,0075% en peso), durante 72 horas. La swertiamarina se introdujo en el medio de cultivo de adipocitos por dilución de una solución madre al 10% en DMSO. La cantidad final de DMSO en el medio de cultivo fue 0,15%. Como control, se utilizó un cultivo de queratinocitos incubados en las mismas condiciones en presencia de un medio de cultivo que comprendía adipocitos humanos normales en suspensión exento de swertiamarina pero que contenía 0,15% de DMSO (experimento de control con DMSO). Con fines de validación, se incubó un cultivo de queratinocitos en presencia del factor de crecimiento TGF-β (10 ng/mL) en las mismas condiciones (control con TGF-β).

35 Se midió la superficie correspondiente a la «lesión» (es decir a la zona donde se extrajeron los queratinocitos) antes ($t = 0$) y después de la incubación para cada cultivo celular a partir de clichés obtenidos por microscopía óptica, utilizando el programa informático Image J.

40 Los resultados se expresaron en porcentaje de superficie recolonizada respecto a la superficie observada en $t = 0$.

El significado estadístico de las diferencias obtenidas entre los grupos «control con DMSO» y los grupos «controles con TGF-β» se evaluó mediante el ensayo t (***: $p < 0,001$). El significado estadístico de las diferencias obtenidas entre los grupos «control con DMSO» y los grupos del ensayo «SWT» se analizó por un análisis de la varianza (*One way Anova*) seguido por el ensayo de Holm Sida ($p^* < 0,05$).

Resultados

Los resultados obtenidos se ilustran en la Figura 1 que muestra el porcentaje medio de recolonización obtenido después de incubación para cada grupo de experimentos.

Notablemente, el producto de referencia, es decir TGF- β , indujo significativamente la recolonización celular después de 72 horas de estimulación (+124,1%; $p < 0,001$). Este resultado era el esperado y permitió validar todos los experimentos.

5 Por otra parte, el medio de cultivo de adipocitos acondicionado por swertiamarina estimuló significativamente la proliferación de queratinocitos y la recolonización. Por lo tanto, la swertiamarina indujo fuertemente el proceso de cicatrización en comparación con los experimentos de «control con DMSO». Este efecto inductor de la cicatrización es observable en todas las concentraciones ensayadas, incluso al 0,0025% de swertiamarina donde se observó un aumento de +64,6% de la superficie recolonizada por los queratinocitos con respecto al grupo de «control con DMSO».

10 La swertiamarina estimula así la proliferación de queratinocitos y por tanto la regeneración de la epidermis.

- *Modelo 2: Explante de piel*

El objeto de este estudio fue evaluar el efecto de la swertiamarina sobre explantes de piel humana con y sin tejido adiposo.

Protocolo

15 Se extrajeron quirúrgicamente muestras de piel de una mujer caucásica durante una abdominoplastia. A partir de estas muestras se prepararon 21 explantes de piel de 10 mm de diámetro, de los cuales 12 eran explantes de piel sin tejido adiposo (explante de epidermis + dermis) y 9 eran explantes de piel completa (epidermis + dermis + hipodermis). Los explantes se mantuvieron vivos en un medio BEM a 37°C en presencia de una atmósfera húmeda con 5% de CO₂. Los explantes de piel se dividieron en tres grupos:

- 20 - Grupo 1: Se aplicó una crema que contenía la swertiamarina (SWT) en una cantidad de 0,025% los días 0, 1, 2, 3, 6 y 7 de la incubación, a la superficie de los explantes de piel con ayuda de una espátula (1 μ L por la mañana y 1 μ L por la noche),
- 25 - Grupo 2: Se aplicó una crema placebo (exenta de swertiamarina) los días 0, 1, 2, 3, 6 y 7 de incubación, a la superficie de los explantes de piel con ayuda una espátula (1 μ L por la mañana y 1 μ L por la noche) (1 μ L por la mañana y 1 μ L por la noche),
- Grupo 3: Este grupo de control se mantuvo con vida sin tratamiento (sin aplicación de crema con placebo o de crema a base de swertiamarina)

30 El día 9 se recuperaron los explantes de piel, se fijaron químicamente en una solución de formol durante 24 horas, se deshidrataron, se impregnaron con parafina y luego se infiltraron con resina según el protocolo SOP H-53. Luego se realizaron cortes delgados en cada explante y se observaron por microscopía óptica después de coloración.

Resultados

35 Los explantes de piel entera tratados con swertiamarina presentan, después de 9 días, entre 10 y 12 capas de células epidérmicas frente a solo 4-5 para los mismos explantes de piel sin tratar y 4-5 para los tratados con placebo. Por tanto, la swertiamarina indujo un engrosamiento significativo de la epidermis. Además, los explantes de piel tratados con swertiamarina no presentaban ninguna alteración morfológica notable. La swertiamarina también fue capaz de inducir un engrosamiento de la epidermis en explantes de piel desprovistos de tejido adiposo (espesor de 6 a 7 capas celulares), lo que demuestra que la swertiamarina ejerce igualmente un efecto directo sobre los queratinocitos. Estos resultados se ilustran en la Figura 3.

40 Este experimento ilustra una vez más la capacidad de la swertiamarina para inducir la regeneración de epidermis y la proliferación de queratinocitos.

Ejemplo 3: *La swertiamarina estimula la síntesis de fibronectina por los fibroblastos de la piel*

45 La fibronectina es una proteína de adhesión que desempeña un papel central en el anclaje de las células en la matriz extracelular. Está implicada igualmente en la modulación de las funciones celulares. La fibronectina está localizada principalmente en la dermis y en la unión entre la dermis y la epidermis. Esta proteína es sensible a la escisión proteolítica, fenómeno que se acentúa durante el envejecimiento y que tiene como consecuencia afectar a la integridad de la dermis disminuyendo la cantidad de fibronectina y aumentando la cantidad de proteínas desnaturalizadas.

El objeto de este estudio fue identificar el efecto de la swertiamarina sobre la producción de fibronectina por los fibroblastos en la dermis.

Protocolo

5 El ensayo utilizado se basó en la síntesis de fibronectina inducida por TGF-β en células de fibroblastos humanos normales de la dermis (NHDF) en cultivo monocapa. El cultivo se realizó utilizando como medio de cultivo DMEM (Eurobio, CMODME70-08) que contenía 10% de suero fetal bovino (Eurobio, CVFSV00-0U), 1% de antibióticos (penicilina/estreptomicina, Eurobio, CABPES01-OU) y 1% de L-glutamina (Eurobio, CSTGLUOO-OU), a una temperatura de 37°C bajo 5% de CO₂ y 95% de humedad.

A continuación, las células se sembraron, en presencia de DMEM completo, en microplacas a razón de 2.5·10⁴ células por pocillo y luego se incubaron a una temperatura de 37°C bajo 5% de CO₂ y 95% de humedad. El medio de cultivo se reemplazó después de 24 horas para llevar las células a un estado de reposo.

10 Luego, las células se incubaron en presencia de TGF-β o de swertiamarina durante 24 h o 48 h. A continuación, se recogieron los líquidos sobrenadantes celulares para cuantificar la fibronectina por un ensayo ELISA (BMS028, Ebiosciences). La tasa de viabilidad celular se determinó también por el ensayo clásico MTT. Como control, las células se incubaron en las mismas condiciones, pero en ausencia de TGF-β y de swertiamarina (control).

Los resultados se expresaron como porcentaje de la cantidad de fibronectina producida por mL respecto a la cantidad de fibronectina producida por el grupo de experimentos de control.

15 *Resultados*

Los resultados obtenidos se ilustran en la Figura 2 que muestra el porcentaje medio de fibronectina producida en los grupos experimentales. El porcentaje se expresa respecto a la cantidad de fibronectina producida por los experimentos de control.

20 Se observó que el producto de referencia, a saber, el TGF-β, indujo significativamente la producción de fibronectina (+ 64%). Este resultado era el esperado y permitió validar todos los experimentos.

Sorprendentemente, la swertiamarina indujo muy fuertemente la síntesis de fibronectina respecto al control, y esto en todas las concentraciones ensayadas. Este efecto es generalmente más elevado que el observado con TGF-β. Como ilustración, una concentración de 0,005% de swertiamarina indujo un aumento de más de 171% de la cantidad de fibronectina respecto a los experimentos de control.

25 Por lo tanto, la swertiamarina es igualmente capaz de restaurar o mejorar la integridad de la dermis induciendo la síntesis de fibronectina.

Ejemplo 4: *Ejemplos de composiciones «precursoras» según la invención*

Las composiciones precursoras siguientes se prepararon a partir de un extracto de *Swertia chirata* que presentaba un contenido de al menos 95% en peso de swertiamarina (en lo sucesivo extracto SWT).

- 30 • *Composición A (en forma de polvo):*

Composición A (% en peso)	
Extracto SWT	1,25%
Sílice	2,00%
Maltodextrina	96,75%

- *Composiciones B y C (Composiciones en forma de solución hidroalcohólica)*

Composición B (% en peso)	
Extracto SWT	1,25%
Propanodiol	70,00%
Agua	28,75%
Composición C (% en peso)	

Composición C (% en peso)	
Extracto SWT	1,25%
Glicerina	70,00%
Agua	28,75%

Composición D: Composición en forma de emulsión inversa

Composición D (% en peso)	
Fosfolípidos	15,8%
Palmitato de isopropilo	80,7%
Agua	2,25%
Extracto SWT	1,25%

Composición E: Composición en forma de polvo

Composición E (% en peso)	
Extracto SWT	1,25%
Maltodextrina	98,75%

5

Ejemplo 5: Ejemplos de composiciones cosméticas según la invención

Como ejemplos, se pueden preparar los siguientes productos cosméticos. Estos productos cosméticos incorporan una de las composiciones «precursoras» descritas anteriormente.

- *Gel oleoso antiestrías*

10 El extracto de swertiamarina estaba presente como agente tersante de la piel. Este gel oleoso se puede aplicar a la piel a tratar, en particular en senos, vientre y muslos, típicamente una o dos veces al día.

Fase	Ingrediente	Nombre INCI	% en peso*
A	Emulmetik™ 950	Lecitina hidrogenada	1,00
B	Glicerina	Glicerina	49,00
	Butilenglicol	Butilenglicol	19,00
C	Mirasil PTM	Fenil-trimeticona	28,00
D	Composición precursora D	Fosfolípidos (y) palmitato de isopropilo (y) agua (y) extracto de <i>Swertia chirata</i>	2,00
E	Sveltessence™	Glicerina (y) agua (y) extracto de semillas de <i>Nephelium longana</i>	1,00

* respecto al peso total del gel

- *Bálsamo reparador para labios*

El extracto de swertiamarina estaba presente como agente regenerador de la epidermis para el tratamiento y prevención de grietas. El bálsamo para los labios se puede aplicar a los labios normalmente una o dos veces al día.

Fase	Ingrediente (Denominación INCI)	% en peso*
A	Cera de Euphorbia	9
	Celulosa microcristalina	4,40
	Ozoquerita	2,50
	Cera de <i>Copernicia cerifera</i>	2,50
	Octildodecanol	10
	Cocoglicéridos	5,00
	Carbonato de dicaprililo	4,00
	Caprilato de propilheptilo	6,00
	Triisoestearato de poligliceril-2	26,35
	Composición precursora D (extracto SWT)	2,50
B	CI15850	1,80
	Ci77891	4,50
	Ci77499	0,15
	Lecitina (y) poligliceril-3-palmitato	3,70
	Lecitina	14,80
C	Tocoferol (y) aceite de semillas de <i>Helianthus annuus</i>	0,50
	Perfume	0,50
D	Agua (y) glicerina (y) extracto de semilla de <i>Linum usitatissimum</i>	1,30
	Agua	1,00
	Propanodiol	1,00
	Lecitina hidrogenada (y) alcoholes de C ₁₂ -C ₁₆ (y) ácido palmítico	0,80
	Perfume	0,20

* respecto al peso total del bálsamo

5 • *Crema de día antiarrugas*

El extracto de swertiamarina estaba presente como agente antiarrugas, es decir como agente para prevenir o atenuar arrugas y/o patas de gallo. Esta crema se aplicó típicamente en el rostro, preferiblemente por la mañana, sobre piel limpia y antes del maquillaje.

Fase	Ingrediente	Denominación INCI	% en peso*
A	Agua desionizada	Agua	52,70
	Solución al 0,1% de FDC Red 4	Agua (y) CI 14700	0,20

ES 2 856 480 T3

Fase	Ingrediente	Denominación INCI	% en peso*
B	Veegum HS	Silicato de magnesio y aluminio	0,50
	Glicerina	Glicerina	5,00
	Natrosol 250 M Pharm	Hidroxietilcelulosa	0,30
C	Clorfenesina	Clorfenesina	0,30
	Dermofeel™ PA-3	Fitato de sodio (y) agua	0,10
	Biophilic™ H	Lecitina hidrogenada (y) alcoholes de C ₁₂ -C ₁₆ (y) ácido palmítico	4,00
D	Cegesoft PS 6	Aceite vegetal	3,00
	Cetiol C5	Caprilato de coco	3,00
	Lipex Shea	Manteca de <i>Butyrospermum parkii</i>	5,00
	DC 200,5Cs	(karité)	3,50
	Dermofeel™ BGC	Dimeticona	7,00
	Dermofeel™ GSC	Dicaprilato/Dicaprato de butilenglicol	1,00
	Estearina	Estearato-citrato de glicerilo	1,00
	Dermofeel™ Toco 70	Ácido esteárico	0,20
E	Non OGM	Tocoferol (y) aceite de semilla de <i>Helianthus annuus</i>	
	Lanablu®	Sorbitol (y) agua (y) extracto de algas	1,00
	Mamaku Vital Essence Nature PF	Agua (y) glicerina (y) extracto de hoja de <i>Cyathea medullaris</i>	2,00
	Sculptessence™	Agua (y) glicerina (y) extracto de semillas de <i>Linum usitatissimum</i>	5,00
	Composición precursora C	Glicerina (y) agua (y) extracto <i>Swertia chirata</i>	4,00
F	Dermosoft™ 1388	Fragancia	3,00
G	SJ Touche 1	Polimetacrilato de metilo	2,00
H	Elegance 4042	Fragancia	0,20

* respecto al peso total de la crema

- Crema anti-rojez

Fase	Ingrediente	Nombre INCI	% en peso*
A	Agua desionizada	Agua	66,1
	Glicerina	Glicerina	4
	Dermosoft™ GMCY	Caprilato de glicerilo	0,5
	Satiaxane CX 91	Gama de xantano	0,5
	Biophilic™ H	Lecitina hidrogenada (y) alcoholes de C ₁₂ -C ₁₆ (y) ácido palmítico	4

Fase	Ingrediente	Nombre INCI	% en peso*
B	Aceite de girasol	Aceite de semilla de <i>Helianthus annuus</i>	5
	Aceite de nueces	Aceite de <i>Corylus avellana</i>	5
	Cera de abejas	Cera de abejas	4
	Dermofeel™ Toco 70 Non Gmo	Tocoferol (y) aceite de semilla de <i>Helianthus annuus</i>	0,2
	Manteca de karité	Manteca de <i>Butyrospermum Parkii</i> (karité)	3
C	Agua desionizada	Agua	5
	Composición precursora A	Maltodextrina (y) sílice (y) extracto de <i>Swertia chirata</i>	2
D	Sorbato de potasio	Sorbato de potasio	0,3
E	Relax 2020/2	Fragancia	0,4

* respecto al peso total de la crema

Ejemplo 6: *La swertiamarina atenúa visiblemente las arrugas faciales*

El efecto *in vivo* de la swertiamarina sobre las arrugas faciales se evaluó en 4 ensayos clínicos. El objeto de estos ensayos fue demostrar el efecto de la aplicación diaria de una crema que contenía 2% de la composición D (es decir, aproximadamente 0,024% de swertiamarina) sobre la profundidad de las arrugas y el relieve de la piel.

5

Esta crema, denominada en lo sucesivo «*crema SWT*», presenta la siguiente composición:

Fase	Ingrediente	Nombre INCI	% en peso
A	Agua desionizada	Agua	69,95
	Dermofeel™ PA3	Fitato de sodio (y) agua (y) alcohol	0,10
B	Glicerina	Glicerina	2,00
	Satiaxane CX911	Goma de xantano	0.25
C	Heliofeel	Estearato-citrato de glicerilo (y) estearato de poliglicerilo-3 (y) lecitina hidrogenada	4,00 2,00
	Composición precursora D	Fosfolípidos y palmitato de isopropilo y agua y extracto de <i>S. chirata</i>	7,00
	LIPEX® 102	Manteca de <i>Butyrospermum parkii</i>	8,00
	<i>Sweet Almond Oil</i>	Aceite de almendras dulces	2,50
	Lanette® 22	Alcohol behenílico	
	Vitapherole E1000	Tocoferol (y) aceite de semilla de <i>Helianthus annuus</i>	0,20
D	Dermosoft™ 1388	Perfume	4,00
			100,00

La crema «*Placebo*», utilizada en los ensayos clínicos, se diferencia de la crema «*SWT*» en que el extracto de *S. chirata* en la composición precursora D se reemplazó por agua.

Los estudios analizaron diferentes tipos de arrugas faciales, en particular arrugas verticales, tales como la arruga de *bélier*, arrugas en la región de los surcos nasogenianos y arrugas del contorno de los labios.

- **Arrugas verticales en la parte inferior del rostro.**

5 El efecto de la swertiamarina sobre las arrugas verticales de la parte inferior del rostro se caracterizó por dos ensayos clínicos «*swertiamarina vs. placebo*».

Ensayo clínico nº1:

10 El primer ensayo clínico tuvo por objeto evaluar el efecto antiarrugas y tersante de la swertiamarina. Se inscribieron 16 voluntarias sanas de 45 a 65 años. Estas voluntarias recibieron una «crema SWT» que contenía 2% de la composición D (es decir, aproximadamente 0,024% de swertiamarina) y la «crema placebo» idéntica a la crema SWT, pero desprovista de extracto de *Swertia chirata*. Cada voluntaria aplicó la «crema placebo» en una primera mitad de su rostro y la «crema SWT» en la segunda mitad de su rostro, una vez por la mañana y otra por la noche durante 28 días. El efecto antiarrugas de la swertiamarina se evaluó en las partes inferiores del rostro los D=0, 7 y 28 del tratamiento empleando el sistema de imágenes faciales Visia-CR® (Canfield Scientific) utilizando los filtros «arrugas» y «texturas». El análisis de las imágenes se centró en las arrugas y la textura de la piel. El tratamiento estadístico de los datos se realizó un ensayo de Student sobre datos apareados (*paired Student t-test*). El tratamiento consistió en comparar los valores obtenidos para las zonas del rostro tratadas con la crema SWT y los valores obtenidos para la crema placebo, en los diferentes tiempos de tratamiento (Dt), tomando como referencia los valores D = 0 (es decir, que se compararon los pares de datos (D0, Dt) para la crema SWT *versus* los pares de datos (D0, Dt) para la crema placebo).

20 Los resultados del estudio mostraron una disminución significativa de las arrugas (-16%, $p < 0,05$) y de la rugosidad de la piel (-9%, $p < 0,05$) después de 28 días en las zonas del rostro tratadas con la crema «SWT» respecto a las zonas del rostro tratadas con la «crema placebo». Cabe destacar que la mejora en el aspecto de la piel se observó a partir del séptimo día de tratamiento. En ciertos sujetos, se pudo observar una reducción de las arrugas de 53% y una reducción de la rugosidad de la piel de 42% el D = 7 respecto al D = 0. Como ejemplo, la Figura 4 muestra las fotografías (con el filtro «arrugas») de la parte inferior del rostro de una voluntaria de 51 años el D= 0 (D0) y después de 7 días de tratamiento con la crema SWT (D7). Se observa en la fotografía de D7 (D7), una clara disminución de la superficie de las arrugas a nivel de la mejilla y una clara atenuación de la profundidad del surco nasogeniano.

Ensayo clínico nº2:

30 El objeto de este ensayo fue confirmar el efecto antiarrugas y tersante de la swertiamarina sobre las arrugas verticales. Para los fines de este estudio se inscribieron 17 voluntarias sanas, de entre 45 y 65 años, que presentaban arrugas verticales en la parte inferior de sus rostros. El protocolo seguido fue idéntico al del ensayo clínico nº 1. El efecto antiarrugas se evaluó los días D = 0, 7, 14 y 28 en las partes inferiores del rostro por un análisis 3D de la huella de la piel con el fin de seguir la evolución del volumen de las arrugas a lo largo del tiempo por perfilometría por proyección de franjas (*fringe projection*) sobre la huella de la piel. El análisis estadístico se realizó por un ensayo de Student sobre datos apareados.

40 Los resultados obtenidos confirman el efecto antiarrugas observado en el primer ensayo clínico: a partir del día 7 de tratamiento se observó una marcada disminución del volumen de arrugas verticales para las zonas del rostro tratadas con la «crema SWT» respecto a las zonas del rostro tratadas con la crema placebo. La aplicación de la crema SWT permitió limitar significativamente el volumen de las arrugas verticales. Este efecto se ilustra en la Figura 5 que muestra la variación porcentual en el volumen de arrugas respecto al valor de referencia medido el D = 0, para las pieles tratadas con la crema placebo (Placebo) y las pieles tratadas con la crema «SWT». Se observa un aumento del volumen de arrugas para las pieles tratadas con la crema placebo. Por el contrario, la aplicación dos veces al día de la crema «SWT» permite disminuir el volumen de las arrugas con el tiempo, ilustrando el efecto antiarrugas de la swertiamarina.

- 45 • **Arrugas en el contorno de los labios.**

Un dermatólogo realizó 2 ensayos clínicos adicionales para caracterizar el efecto de la swertiamarina en las arrugas del contorno de los labios.

Ensayo clínico nº3:

50 En este ensayo se inscribieron 10 voluntarias sanas, fumadoras, de 45 a 65 años, que presentaban arrugas marcadas en los labios (típicas del consumo habitual de tabaco). Las voluntarias recibieron una «crema SWT» que contenía 2% de la composición D (es decir, aproximadamente 0,024% swertiamarina) y una «crema placebo» con la instrucción de aplicar una primera crema en la primera mitad de su rostro, y la segunda crema en la otra mitad de su rostro, por la mañana y por la noche, durante 28 días. En los días de tratamiento D = 0, 7 y 28 se realizó un análisis de la variación del relieve cutáneo en cada mitad del rostro utilizando el sistema Primos® 3D Pico (basado en la técnica denominada «*fringe projection*»). Este análisis se centró en las arrugas de los labios y tuvo como objeto determinar la rugosidad media (Ra). Ra corresponde a la relación entre la superficie integrada alrededor del valor

medio y la longitud del perfil. Una disminución de Ra caracteriza un efecto tersante. El análisis estadístico se llevó a cabo por el ensayo de Student sobre datos apareados (*paired Student t-test*).

- 5 El análisis de la variación del relieve cutáneo puso de manifiesto una disminución significativa de la rugosidad media (Ra) (-19%, $p < 0,05$) después de 28 días en la zona del contorno de los labios tratada con la «crema SWT» respecto a las zonas tratadas con la «crema placebo». Como ejemplo, la Figura 6 muestra macrofotografías del contorno de los labios de una voluntaria de 64 años el D = 0 (D0), D = 7 (D7) y D = 28 (D28) del tratamiento con la crema SWT. Se observa una marcada disminución en el relieve de las arrugas en el contorno superior del labio en las macrofotografías D7 y D28. La piel aparece más tersa.

Ensayo clínico nº4:

- 10 En este ensayo se inscribieron 10 voluntarias sanas, fumadoras, de 45 a 65 años, que presentaban marcadas arrugas en los labios. Cada mujer inscrita en el ensayo clínico se aplicó uniformemente la crema «SWT» en todo el rostro durante 28 días, dos veces al día (mañana y noche).

- 15 Se realizó un ensayo de migración de la barra de labios los D = 0 y D = 28 del protocolo. Con este fin, se aplicó una barra de labios a los labios de cada voluntaria los D = 0 y D = 28. Dos horas después de la aplicación de la barra de labios, se tomaron fotografías de los labios con luz de polarización cruzada y flashes Prolite® usando una cámara Nikon D7100 con un objetivo Nikon de 60 mm. Las tomas se realizaron con una velocidad del obturador de 1/125 segundo y un diafragma f22. El posicionamiento de los sujetos se estandarizó para respetar la proporción 1/3.

- 20 Las fotografías se visualizaron en un ordenador. La puntuación de migración fu determinada por un técnico del estudio y un técnico independiente los D = 0 y D = 28 según la siguiente escala: 0: sin migración, 1: migración ligera, 2: migración moderada, 3: migración importante, 4: migración muy importante.

Este ensayo clínico permitió observar una migración de la barra una media de 2 veces menos importante en el D = 28 que el D = 0 en todas las mujeres inscritas.

En algunas mujeres, la aplicación de la crema SWT dos veces al día, durante 28 días, permitió disminuir en un factor de 7 la puntuación de migración de la barra de labios respecto al dato de migración determinado el D = 0.

- 25 Como ejemplo, la Figura 6 muestra la fotografía del contorno de los labios de una voluntaria de 50 años el D = 0 (D0), y el D = 28 (D28) del tratamiento con la crema SWT. La migración de la barra de labios es significativamente más importante el D = 0 que el D = 28.

Los resultados de este estudio subrayan una vez más la capacidad de la swertiamarina de atenuar las arrugas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina como agente estimulante de la formación o la regeneración de la epidermis y/o como agente estimulante del metabolismo de la dermis para tratar o prevenir una alteración no patológica de la piel o para mejorar el aspecto de la piel, en la que la swertiamarina o dicho extracto está presente como agente activo en una composición destinada a la administración por vía tópica y dicha composición comprende de 0,001% a 5% en peso de swertiamarina.
- 10 2. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina según la reivindicación 1, en la que dicho extracto vegetal es un extracto obtenido a partir de una especie de *Swertia*, preferiblemente *Swertia chirata* o *Swertia milensis*, y dicho extracto comprende al menos 80% en peso de swertiamarina.
3. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, utilizándose dicha swertiamarina o dicho extracto vegetal como agente antienvjecimiento, agente antiarrugas, agente unificador de la tez, agente antirrojez o agente para tersar la piel.
- 15 4. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal según la reivindicación 1 o 2, en la que dicha composición está destinada a:
- prevenir o tratar un signo de envejecimiento cutáneo,
 - prevenir o tratar las estrías,
 - hacer menos visibles los microvasos superficiales, y/o
 - prevenir, tratar o atenuar un enrojecimiento cutáneo.
- 20 5. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal según la reivindicación 4, en la que el signo del envejecimiento cutáneo se elige entre el grupo que consiste en un adelgazamiento de la piel, en particular de la epidermis, la aparición de un microrrelieve, la aparición de patas de gallo y/o arrugas en la piel, incluso en los labios y los párpados, un ajamiento o un hundimiento de la piel, una pérdida de brillo de la piel, ojeras,
- 25 la tez apagada, una pérdida de densidad de la piel, una pérdida de firmeza de la piel, una pérdida de tonicidad de la piel, una pérdida de elasticidad de la piel, una alteración del aspecto terso de la piel y/o un aumento de la rugosidad de la piel.
- 30 6. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal según la reivindicación 4, en la que la composición está destinada a tratar o prevenir una rojez transitoria o permanente, preferiblemente en una piel elegida entre el grupo que consiste en una piel con tendencia cuperósica, una piel con tendencia eritrósica y una piel propensa a la eritro-cuperósica.
7. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que la swertiamarina representa entre 0,005% y 0,5% en peso del peso total de dicha composición cosmética.
- 35 8. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, comprendiendo además dicha composición, al menos un agente cosmético adicional, preferiblemente elegido del grupo que consiste en vitaminas, filtros y protectores solares., agentes antienvjecimiento o antiarrugas, antioxidantes, agentes de estiramiento, agentes reafirmantes, agentes antimanchas, agentes antirrojece, agentes adelgazantes, agentes drenantes, agentes hidratantes, agentes calmantes, agentes exfoliantes, agentes matificantes, agentes seborreguladores, activos iluminadores, activos autobronceadores, aceleradores del bronceado y sus combinaciones
- 40 9. Utilización cosmética, no terapéutica, de la swertiamarina o de un extracto vegetal según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en la que la composición se elige entre el grupo que consiste en soluciones acuosas, soluciones hidroalcohólicas, emulsiones de tipo aceite en agua (Ac/Ag) o de agua en aceite (Ag/Ac) o múltiples (triple: Ag/Ac/Ag o Ac/Ag/Ac), nanoemulsiones, en particular nanoemulsiones Ac/Ag, cuyo tamaño de gotas es inferior a 100 nm, geles acuosos o dispersiones de una fase grasa en una fase acuosa con ayuda de esférulas, suspensiones, preferiblemente en medios acuosos o hidroalcohólico, suspensiones de liposomas, polvos, lociones, leches, cremas, ungüentos, geles, espumas y pomadas
- 45 10. Utilización cosmética, no terapéutica de la swertiamarina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la swertiamarina se utiliza en forma de un extracto de *Swertia chirata*.
- 50 11. Swertiamarina o extracto vegetal enriquecido en swertiamarina para una utilización como agente cicatrizante o como agente regenerador de la epidermis, en el tratamiento o la prevención de una lesión de la piel o de una mucosa causada por la exposición de la piel o de la mucosa a una agresión climática, a un producto químico, a un agente terapéutico, a una radioterapia, a un láser o a un proceso cosmético, en la que la swertiamarina o el extracto

está presente como agente activo en una composición destinada a la administración por vía tópica y dicha composición comprende de 0,001% a 5% en peso de swertiamarina.

- 5 12. Swertiamarina o extracto vegetal enriquecido en swertiamarina para su utilización según la reivindicación 11, en la que la lesión de la piel o de la mucosa es causada por la exposición de la piel o la mucosa a una agresión elegida del grupo que consiste en una exposición al viento, exposición a variaciones de temperatura, una exposición a un detergente, una exposición a un agente anticanceroso, una exposición a un agente antiacneico, una exposición a radioterapia, una exposición a láser, una exposición a exfoliación y una exposición a dermoabrasión.
- 10 13. Swertiamarina o extracto vegetal enriquecido en swertiamarina para su utilización según la reivindicación 11 o 12, en la que la lesión de la piel o de la mucosa se elige entre un corte, una quemadura, una irritación, una ampolla, una vesícula, fisuras, microheridas, una grieta, una hendidura y agrietamientos.
- 15 14. Swertiamarina o extracto vegetal enriquecido en swertiamarina para una utilización según una de las reivindicaciones 11 a 13, en la que la swertiamarina o dicho extracto se administra en combinación con otro principio activo, preferiblemente elegido entre el grupo que consiste en agentes calmantes, agentes hidratantes, agentes antiinflamatorios, agentes antioxidantes, agentes cicatrizantes, agentes desinfectantes, agentes antimicrobianos y sus combinaciones.
- 20 15. Composición farmacéutica o cosmética para una utilización en el tratamiento de una lesión de la piel o de una mucosa causada por la exposición de la piel o de la mucosa a una agresión climática, a un producto químico, a un agente terapéutico, a una radioterapia, a un láser o un proceso cosmético, comprendiendo dicha composición de 0,001% a 5% en peso de swertiamarina como agente cicatrizante o agente regenerador de la epidermis.
- 25 16. Extracto vegetal enriquecido en swertiamarina para una utilización según una de las reivindicaciones 11 a 12, en el que dicho extracto vegetal es un extracto obtenido a partir de una especie de *Swertia*, preferiblemente *Swertia chirata* o *Swertia milensis*, y que comprende al menos 80% en peso de swertiamarina.
- 30 17. Composición precursora destinada a ser utilizada en la preparación de una composición farmacéutica o cosmética que comprende:
- 25 - de 0,1 a 20% de swertiamarina, estando integrada preferiblemente dicha swertiamarina en forma de un extracto vegetal enriquecido en swertiamarina que comprende preferiblemente al menos 80% en peso de swertiamarina, en particular un extracto obtenido a partir de una especie de *Swertia*, tal como *Swertia chirata* o *Swertia milensis*,
 - de 50% a 99,9% de un vehículo, preferiblemente elegido entre un agente de carga, un disolvente acuoso, un disolvente orgánico, un agente lipófilo y sus mezclas, y
 - 30 - opcionalmente, de 0,1 a 30% de un excipiente suplementario farmacéutica o cosméticamente aceptable, preferiblemente elegido entre un agente de vectorización, un agente antioxidante, un agente conservante, un agente estabilizante, un agente espesante, un emulsionante, un agente gelificante hidrófilo o lipófilo, un perfume, un aceite mineral u orgánico, y sus combinaciones,
- estando expresados los porcentajes en peso respecto al peso total de la composición,
- 35 eligiéndose dicha composición entre:
- una composición sólida que se presenta en forma de un polvo en el que la swertiamarina está absorbida por un agente de carga, y
 - una composición que se presenta en forma de una emulsión de tipo agua en aceite que comprende un agente lipófilo elegido preferiblemente entre ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y/o alcoholes grasos y un agente emulsionante o de vectorización elegido entre fosfolípidos, sus derivados hidrogenados y sus mezclas.
- 40 18. Composición precursora destinada a ser utilizada en la preparación de una composición farmacéutica o cosmética según la reivindicación 17, comprendiendo dicha composición maltodextrina como agente de carga o palmitato de isopropilo como agente lipófilo.

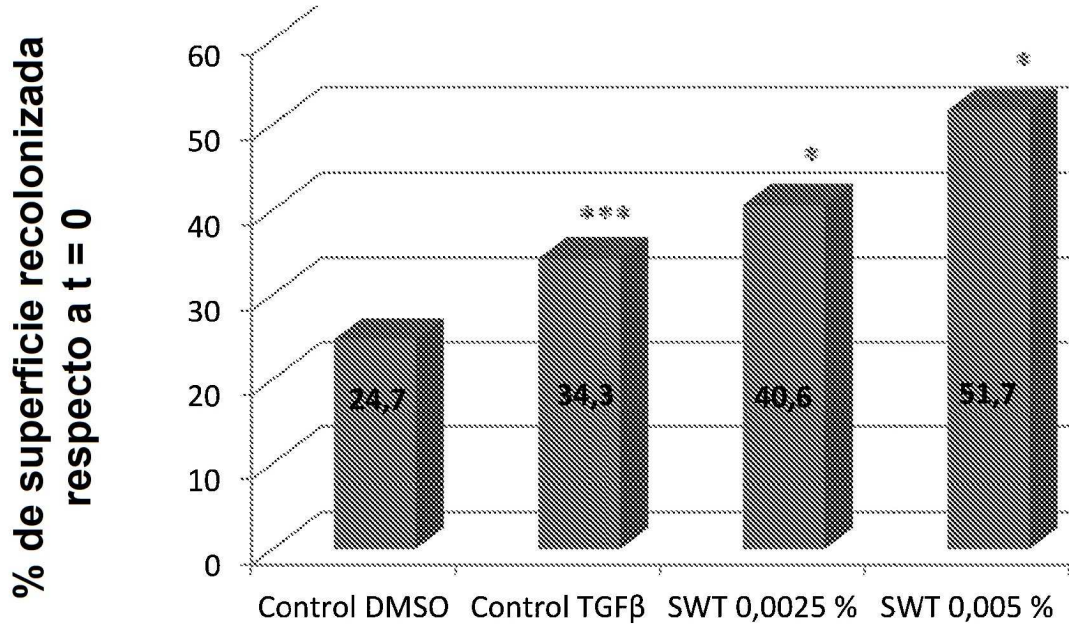


FIGURA 1

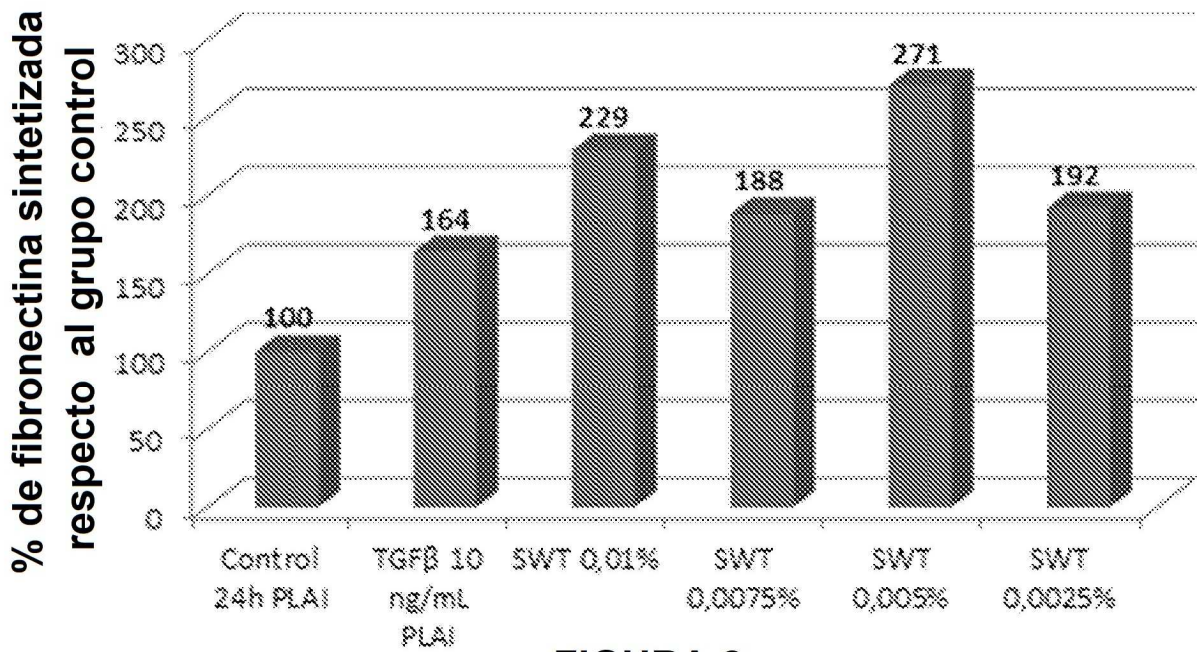


FIGURA 2

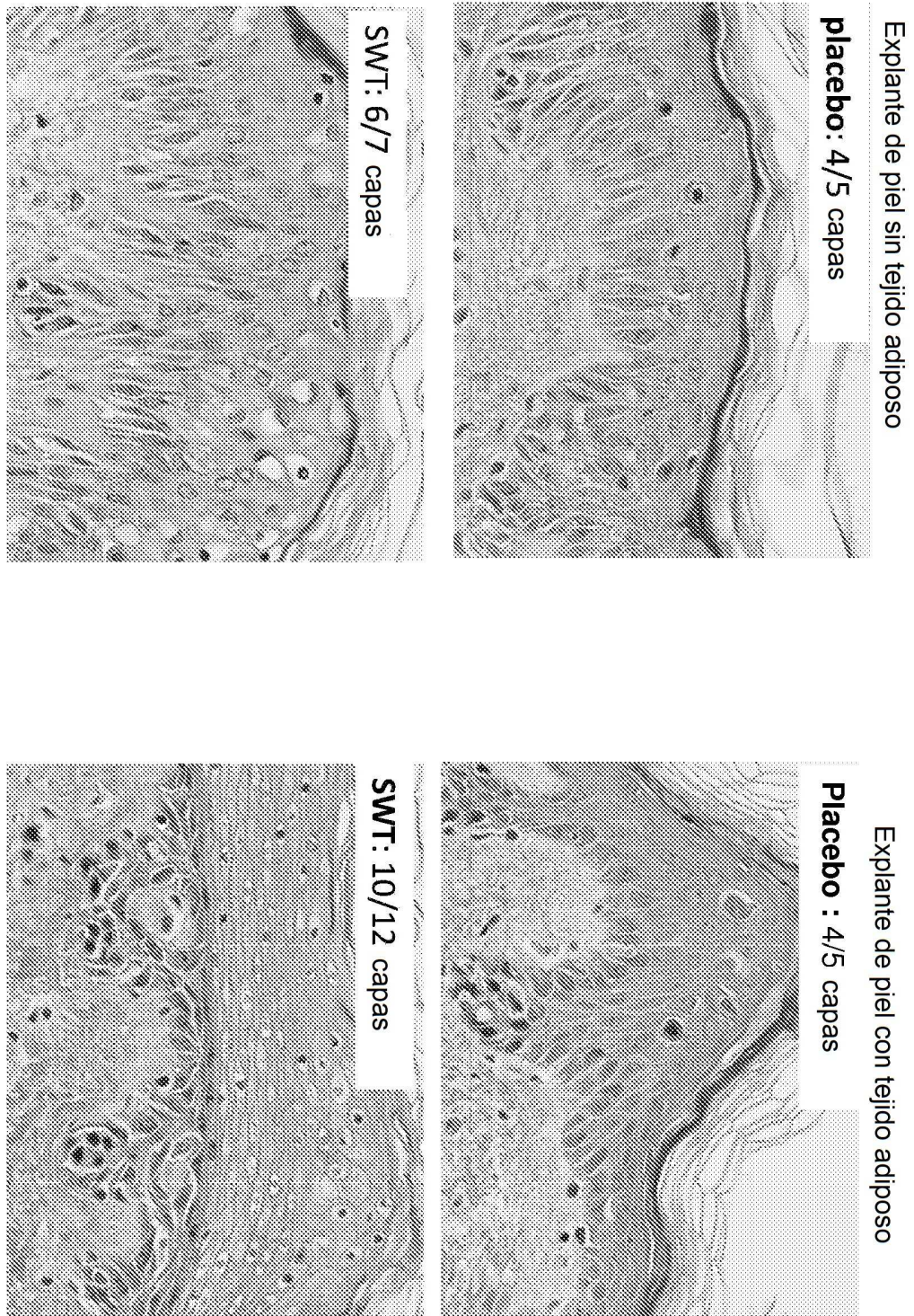


FIGURA 3

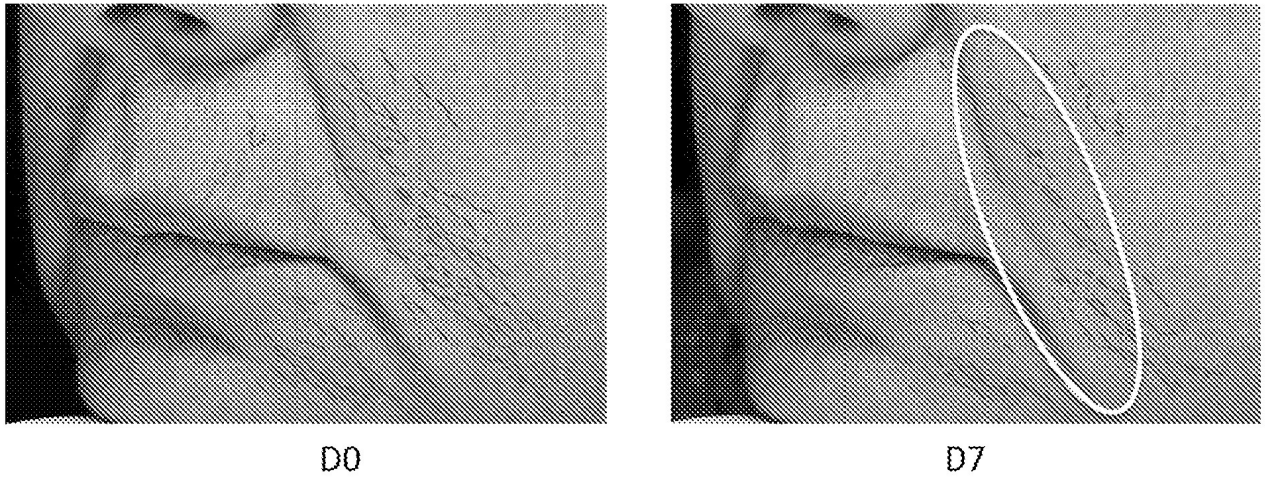


FIGURA 4

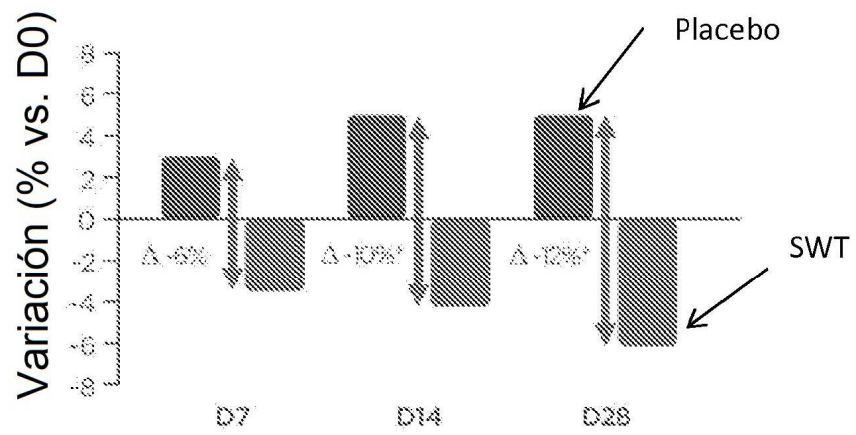


FIGURA 5

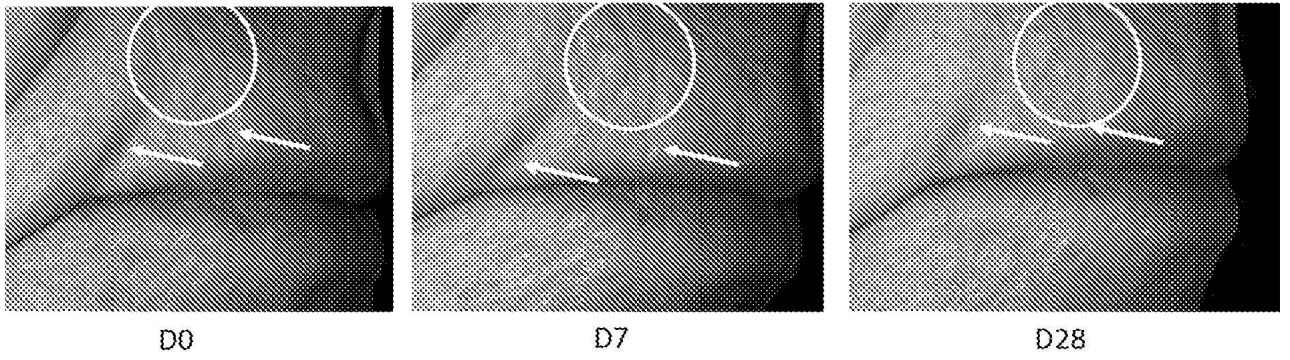


FIGURA 6

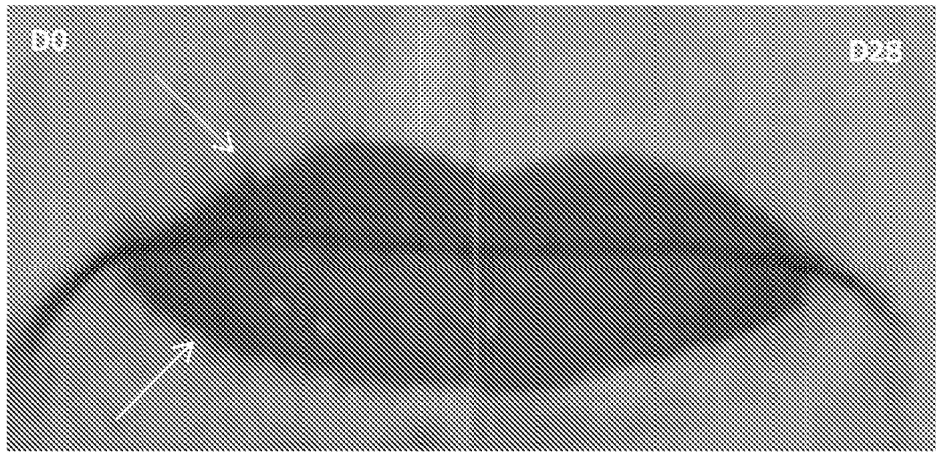


FIGURA 7