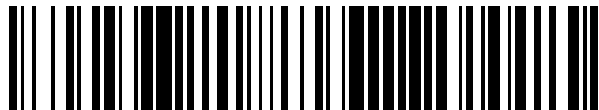


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 377**

51 Int. Cl.:

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61K 8/97** (2007.01)

**A61K 36/45** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2017 PCT/EP2017/071841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2018 WO18041936**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2017 E 17761476 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3506985**

54 Título: **Utilización cosmética de un extracto del fruto de Arbutus unedo**

30 Prioridad:

**05.09.2016 FR 1670486**

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

**26.01.2021**

73 Titular/es:

**LABORATOIRES CLARINS (100.0%)  
12 avenue de la Porte des Ternes  
75823 Paris Cedex 17, FR**

72 Inventor/es:

**COURTIN, OLIVIER;  
WEBER, SANDRINE y  
BLANCHET, NATACHA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 803 377 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

Utilización cosmética de un extracto del fruto de *Arbutus unedo*

La presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende un extracto del fruto de *Arbutus unedo*. La presente invención se refiere igualmente a la utilización cosmética de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* o de una composición cosmética que comprende dicho extracto, en particular para regular las pieles grasas. La invención se refiere igualmente a la utilización cosmética de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* o de una composición cosmética que comprende dicho extracto para inhibir la proliferación de sebocitos así como para reducir la lipogénesis inducida por un estrés de los sebocitos. La invención se refiere finalmente a la utilización cosmética de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* como agente matificante y/o purificante, o en una composición cosmética matificante y/o purificante.

La piel es un órgano particular del cuerpo humano. De espesor fino, está muy extendida puesto que recubre toda la superficie del cuerpo y, en un adulto, totaliza una superficie de aproximadamente 1,6 m<sup>2</sup>. Tiene como función proteger los tejidos profundos del medio exterior, tanto al nivel de la penetración física de cuerpos extraños como de la inmunidad, de la regulación de la temperatura, así como de la pérdida de fluidos. Por último, las restricciones mecánicas a las que está sometida de forma permanente la imponen, más que cualquier otro órgano, una estructura sólida y coherente asociada a una gran flexibilidad. A pesar de algunas diferencias de aspecto según el sitio anatómico, esta presenta siempre la misma estructura morfológica de base. Está constituida en su superficie por la epidermis, en profundidad la dermis y más profundamente la hipodermis.

La piel está constituida, entre otros, por glándulas sebáceas situadas al nivel de la dermis y casi siempre asociadas a un pelo. Todas las partes del cuerpo están provistas de las mismas, con la excepción de la planta de los pies y la palma de las manos. Ciertas zonas como la cara, el cuero cabelludo o el torso comprenden un gran número (aproximadamente cinco millones). Esas glándulas sebáceas secretan el sebo que circula a lo largo del conducto capilar hasta la superficie de la piel donde, al entrar en contacto con el sudor, forma la película hidrolipídica que hidrata y protege la capa córnea.

La glándula sebácea es una glándula acinar en racimo. Está constituida por numerosas capas celulares en las que se encuentran dos tipos de células. Por un lado, las células indiferenciadas (capa germinativa), situadas hacia la periferia de la glándula, que se dividen activamente. Estas células migran hacia el centro en unas 2 semanas para dar lugar a células diferenciadas. Por otra parte, hay células diferenciadas centrales (sebocitos) que contienen el equipo enzimático necesario para la síntesis de lípidos. Estas células ya no se dividen más. En 8 días se transforman en células maduras más grandes, llenan de sebo; los lípidos se sintetizan y se almacenan allí para constituir finalmente grandes vacuolas.

En la especie humana, cada folículo se desarrolla según su propio ciclo, lo que significa que una glándula puede atrofiarse mientras que otra se hipertrofia. La renovación de los sebocitos es de aproximadamente 3 semanas.

El volumen glandular depende de la actividad proliferativa del compartimento germinal, del tiempo necesario para la diferenciación del sebocito y de la cantidad de sebo sintetizada por cada sebocito. El sebo se produce en una cantidad mayor o menor, dependiendo del tamaño y el número de glándulas sebáceas. Una secreción demasiado abundante supone una modificación de la piel: esta se vuelve grasosa con un aspecto brillante, su textura es gruesa y sus poros dilatados, a veces con espinillas.

Además de los factores hormonales relacionados con la adolescencia, una serie de factores extrínsecos (por ejemplo, estrés, factores climáticos, contaminación) y factores intrínsecos (por ejemplo, inflamación, neuropéptidos) pueden influir en la secreción excesiva de sebo.

El demandante ha demostrado sorprendentemente que un extracto del fruto de *Arbutus unedo* regula las pieles grasas. Por lo tanto, el extracto de un fruto de *Arbutus unedo* puede utilizarse como agente regulador de las pieles grasas, para inhibir la proliferación de los sebocitos y/o reducir la lipogénesis inducida por el estrés de los sebocitos.

Por agente regulador de las pieles grasas se entiende un agente cosmético capaz de limitar la secreción sebácea, estrechar los poros dilatados y reducir así el característico aspecto brillante de las pieles grasas.

El uso según la invención está particularmente adaptado a una aplicación en pieles sanas. En el contexto de la presente invención, la piel sana se define como aquella que no presenta ninguna patología cutánea.

El *Arbutus unedo*, comúnmente llamado madroño en Francia, es un arbusto en forma de bog de la familia de las ericáceas de tamaño variable, generalmente entre 1 y 3 metros. Su fruto, el madroño, es una baya carnosa y globosa de unos 2 cm de diámetro, cubierta por una carcasa erizada con pequeñas puntas cónicas. Al principio verde, el fruto madurará durante un año, convirtiéndose sucesivamente en amarillo, luego en naranja y finalmente tomando un color escarlata al invierno siguiente. El *Arbutus unedo* está presente en la Europa Meridional. En Francia, este se encuentra por lo tanto en la parte sur de Francia, en Córcega, en los Pirineos Orientales, en el suroeste y en todo el litoral Loira-Atlántico.

Consumida en cantidades pequeñas, la baya es antidiarreica, mientras que en cantidades mayores causa efectos laxantes. Además tiene propiedades antiinflamatorias, antirreumáticas, diuréticas, digestivas y estomacales.

Las hojas de *Arbutus unedo* se utilizan como antiinflamatorio, antiséptico urinario y también contra la diarrea. En cosmética, son ampliamente utilizadas como antioxidantes o despigmentantes debido a la presencia de arbutina.

- 5 Tomada en decocción, la raíz tendría una acción antihipertensiva, un efecto antiinflamatorio y antirreumático. Las raíces contienen glucósidos como por ejemplo el arbutósido. Este último es un antiséptico que habría desempeñado un gran papel en la lucha contra las infecciones urinarias, las enfermedades de transmisión sexual tales como gonorrea o incluso para tratar la incontinencia.

- 10 El extracto según la invención es preferiblemente un extracto del fruto de *Arbutus unedo*. De forma ventajosa, este extracto es un extracto obtenido por extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico usando un co-disolvente de triglicéridos caprílico/cáprico. Por consiguiente, el extracto así obtenido está contenido en un co-disolvente de triglicéridos caprílico/cáprico. Se obtiene según un proceso que comprende al menos las siguientes etapas:

- Recolectar los frutos del *Arbutus unedo* que se ponen a secar.
- Moler en un molino refrigerado.

- 15 - Extraer con CO<sub>2</sub> supercrítico usando el co-disolvente de triglicérido cáprico/caprílico. La extracción se lleva a cabo a una presión de 180 bar y una temperatura de 60°C, con una proporción de cantidad de CO<sub>2</sub>/fruto igual a 30.
- Secar al vacío el extracto (a una presión de 20 mbar y una temperatura de 55 a 65°C).

El extracto del fruto de *Arbutus unedo* utilizado según la invención es un líquido claro de color anaranjado, con un olor característico. Tiene las siguientes características analíticas:

- 20 - Densidad relativa a 20°C: 0,94-0,96
- Índice de refracción a 20°C: 1.440-1.452
  - Índice de acidez (mg KOH/g): ≤ 10
  - Índice de saponificación (mg KOH/g): 325-360
  - Índice de peróxido (meq O<sub>2</sub>/kg): ≤ 10
- 25 - Índice de yodo (g I<sub>2</sub>/100 g): ≤ 10
- Insaponificables: ≥ 0,8%
  - Contenido de agua ≤ 0,2%

- 30 Preferiblemente la composición cosmética según la invención comprende de 0,01 a 10% de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* en peso de materia seca con respecto al peso total de la composición. Ventajosamente, la composición comprende de 0,01 a 5% de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* en peso de materia seca con respecto al peso total de la composición.

- 35 Las composiciones según la invención pueden incluir también uno o más agentes o aditivos de formulación de uso conocido y tradicional en composiciones cosméticas y dermatológicas tales como, a modo de ejemplo no limitativo, suavizantes, colorantes, ingredientes activos formadores de película, tensioactivos, perfumes, conservantes, emulsionantes, aceites, glicoles, vitaminas como la vitamina E, filtros UV, etc. Gracias a su conocimiento en materia de cosmética, el experto en la materia sabrá qué agentes de formulación añadir a las composiciones de la invención y en qué cantidades según las propiedades buscadas.

- 40 Las composiciones según la invención pueden presentarse en cualquier forma conocida por el experto en la materia en el campo de la cosmetología y la dermatología sin ninguna restricción galénica, salvo que la aplicación sea a la cara y el cuerpo. Ventajosamente, las composiciones según la invención se presentan en forma de un gel, una crema, una loción, una mascarilla, un aceite, una leche, un pulverizador, etc...

- 45 El demandante ha demostrado que el extracto del fruto de *Arbutus unedo* utilizado según la invención, así como la composición cosmética que lo comprende, pueden utilizarse con fines cosméticos mediante la aplicación a la piel para regular las pieles grasas, para inhibir la proliferación de sebocitos, así como para reducir la lipogénesis inducida por el estrés de los sebocitos.

El extracto del fruto de *Arbutus unedo* puede ser utilizado pues con fines cosméticos como agente regulador de las pieles grasas, para inhibir la proliferación de sebocitos, así como para reducir la lipogénesis inducida por el estrés de los sebocitos. También se puede utilizar para cosméticos como agente matificante y/o purificante.

Por agente matificante y/o purificante se entiende un agente cosmético capaz de dar un aspecto mate a una piel grasa. Permite reducir el característico aspecto brillante de las pieles grasas.

El extracto del fruto de *Arbutus unedo* también se puede utilizar con fines cosméticos como un agente que unifica la textura de la piel y/o reduce el tamaño de los poros.

- 5 El extracto del fruto de *Arbutus unedo* también se puede utilizar en una composición cosmética que regule las pieles grasas o en una composición matificante y/o purificante.

El extracto del fruto de *Arbutus unedo* según la invención y la composición cosmética que lo comprende se utilizan por aplicación sobre la piel; puede ser indistintamente la piel de la cara o del cuerpo.

- 10 Cuando se trata de la piel de la cara es preferencialmente la piel de la cara y más particularmente la zona T de la cara, es decir la zona de la frente-nariz-mentón de la cara.

Los siguientes ejemplos se refieren, por una parte, a la evaluación del efecto del extracto del fruto de *Arbutus unedo* en la proliferación de sebocitos así como en la diferenciación de sebocitos sometidos a estrés; y por otra parte a las composiciones que son el objeto de la presente invención.

Los ejemplos se refieren a las siguientes figuras en las que:

- 15 - La figura 1 representa el porcentaje de proliferación de sebocitos con respecto al control para diferentes condiciones: el control, la citosina-b-D-arabinofuranósido y el extracto de *Arbutus unedo* a 0,001%, 0,005% y 0,01%.
- 20 - La figura 2 representa la intensidad de las gotitas lipídicas según las diferentes concentraciones de extracto de *Arbutus unedo* al 0,001%, 0,005% y 0,01% así como el control no tratado y el control positivo tratado solo con CRH (Hormona Liberadora de Corticotropina).

## I. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE UN EXTRACTO DE *ARBUTUS UNEDO* SOBRE LA PROLIFERACIÓN DE SEBOCITOS EN CULTIVO

### A. MATERIAL Y MÉTODO

- 25 Los sebocitos se inoculan en una placa blanca de 96 pocillos a una tasa de 12.500 células por pocillo en medio de SEB1 (ZenBio). Después de 24 horas, las células se tratan con el extracto de *Arbutus unedo* al 0,001%, 0,005% y 0,01% así como con la referencia (citosina-b-D-arabinofuranósido) a 1  $\mu\text{mol/l}$ .

Tras 24 horas de incubación, se añade una solución de 5-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU) diluida a 10  $\mu\text{M}$  final a las soluciones de tratamiento. La incorporación de BrdU se mide 24 horas más tarde, después de la fijación de las células y la adición de un anticuerpo anti-BrdU.

- 30 Se añade entonces una solución reveladora y se calcula la proliferación de los sebocitos midiendo la luminiscencia.

### B. RESULTADOS

La citosina-b-D-arabinofuranósido, un control positivo, inhibe totalmente la proliferación de los sebocitos en cultivo (-94,8%).

- 35 En estas condiciones experimentales, los resultados (figura 1) permiten mostrar que el extracto del fruto de *Arbutus unedo* tiene una actividad inhibidora sobre la proliferación de los sebocitos a dosis de 0,01% (-37%) y 0,001% (-42,5%).

## II. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE UN EXTRACTO DE *ARBUTUS UNEDO* SOBRE LA DIFERENCIACIÓN DE LOS SEBOCITOS EN CULTIVO SOMETIDOS A ESTRÉS

### A. MATERIAL Y MÉTODO

- 40 Los sebocitos se inoculan en cámaras de cultivo de 8 pocillos a una tasa de 12.000 células por pocillo en medio de SEB1 (ZenBio). El medio de cultivo se cambia cada 2/3 días.

En el D8 después de la inoculación, las células se pretratan con extracto de fruto de *Arbutus unedo* al 0,001%, 0,005% y 0,01%.

- 45 Después de 24 h, la diferenciación de los sebocitos es inducida por estrés químico añadiendo la CRH (Hormona Liberadora de Corticotropina) ( $10^{-7}$  M) al medio de cultivo durante 3 días. Esta hormona es la hormona del estrés. Su función es modular el eje pituitaria-cortical suprarrenal en respuesta al estrés. La corticotropina se unirá a los receptores de la superficie de los sebocitos. Una vez activado por la corticotropina, el receptor produce citocinas proinflamatorias y modula la proliferación y diferenciación de los sebocitos, lo que provoca un aumento de la secreción sebácea.

Las cámaras de cultivo se fijan entonces con formalina (15 min a temperatura ambiente) y después se marcan en el Bodipy/Dapi según el siguiente protocolo: Triton 10 min, BSA al 2% 10 min, Bodipy/Dapi 1 h a temperatura ambiente.

5 Se toman fotografías con el microscopio de fluorescencia (Nikon 50i, software de adquisición NIS Elements Nikon) y se analizan después del post-procesamiento de las imágenes usando el software Visilog 2.0 (FEI). La cantidad de fluorescencia medida (Unidades de Fluorescencia Relativa) es proporcional a la cantidad de lípidos intracelulares acumulados. Todas las condiciones ensayadas se realizan por duplicado.

### B. RESULTADOS

10 La CRH aumenta en un 150% la intensidad de fluorescencia relativa a la cantidad de lípidos intracelulares con respecto al control no tratado. El extracto del fruto de *Arbutus unedo* reduce significativamente la lipogénesis inducida por un estrés de los sebocitos en cultivo con respecto al control CRH (figura 2). A la concentración de 0,01%, el extracto reduce la intensidad de las gotitas lipídicas al 56%

### III. EJEMPLOS DE COMPOSICIONES

#### CREMA PARA PIELES GRASAS

		%
15	EDTA TETRASÓDICO.....	0,05
	GLICERINA.....	4,00
	ARISTOFLEX AVC.....	1,00
	SEPIGEL 305 .....	0,60
	PARLEAM 4.....	3,00
20	CETEARIL ISONONANOATO.....	7,00
	SILICONA DC 1503 .....	1,00
	GLUCONATO DE ZINC .....	0,02
	CLORHIDRATO DE PIRIDOXINA.....	0,10
	ALCOHOL DESNATURALIZADO .....	5,00
25	ÁCIDO SALICÍLICO.....	0,20
	NaOH.....	0,07
	GLICOFILM.....	3,00
	SPHERICA P1500.....	3,00
	EXTRACTO DE ARBUTUS UNEDO .....	0,10
30	CONSERVANTES .....	1,20
	PERFUME.....	0,30
	AGUA DESMINERALIZADA .....	Q.S.P 100

#### SERUM PARA PIELES GRASAS

		%
35	EDTA DISÓDICO .....	0,10
	PENTILENGLICOL.....	1,00
	GOMA XANTANA.....	0,20
	COVACRYL MV60.....	0,40
40	GLICERINA.....	2,00

	BUTILENGLICOL.....	2,00
	AMPHISOL K .....	0,35
	MONTANOV L .....	2,00
	ALCOHOL CETÍLICO.....	0,50
5	MONOESTEARATO DE GLICEROL .....	1,50
	ISONONIL ISONONANOATO .....	3,00
	DIMETICONA .....	1,50
	CETEARIL OCTANOATO .....	5,00
	TOCOFEROL .....	0,02
10	HIALURONATO DE SODIO .....	0,20
	CROSPOLÍMERO DE METIL METACRILATO.	0,50
	HEXIL RESORCINOL Y GLICERINA .....	2,50
	SEPIGEL 305 .....	0,50
	EXTRACTO DE ARBUTUS UNEDO .....	0,10
15	CONSERVANTES .....	0,56
	PERFUME .....	0,30
	AGUA DESMINERALIZADA .....	Q.S.P 100

LOCIÓN PARA PIELES GRASAS

20		%
	EDTA DISÓDICO .....	0,20
	CITRATO DE SODIO .....	0,20
	CLORURO DE SODIO .....	0,75
	PROPILENGLICOL .....	1,00
25	PENTILENGLICOL .....	2,00
	D-PANTENOL .....	0,25
	CYTOBIOL IRIS .....	0,50
	ALOE VERA .....	2,00
	EXTRACTO DE ARBUTUS UNEDO .....	0,10
30	CONSERVANTES .....	0,56
	PERFUME .....	0,20
	AGUA DESMINERALIZADA.....	Q.S.P 100

35

**REIVINDICACIONES**

1. Utilización cosmética de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* como agente regulador de las pieles grasas.
2. Utilización cosmética según la reivindicación 1, en la que el extracto del fruto de *Arbutus unedo* es un agente matificante y/o purificante.
- 5 3. Utilización cosmética según la reivindicación 1, para inhibir la proliferación de sebocitos.
4. Utilización cosmética según la reivindicación 1, para reducir la lipogénesis inducida por un estrés de los sebocitos.
5. Utilización cosmética según la reivindicación 1, en la que el extracto del fruto de *Arbutus unedo* es un agente unificante de la textura de la piel y/o reductor del tamaño de los poros.
- 10 6. Utilización cosmética de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en una composición cosmética reguladora de las pieles grasas.
7. Utilización cosmética de un extracto del fruto de *Arbutus unedo* según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en una composición cosmética matificante y/o purificante.
8. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el extracto del fruto de *Arbutus unedo* es un extracto obtenido por extracción con CO<sub>2</sub> supercrítico.
- 15 9. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que el extracto del fruto de *Arbutus unedo* es un extracto contenido en un co-disolvente de triglicéridos caprílico/cáprico.

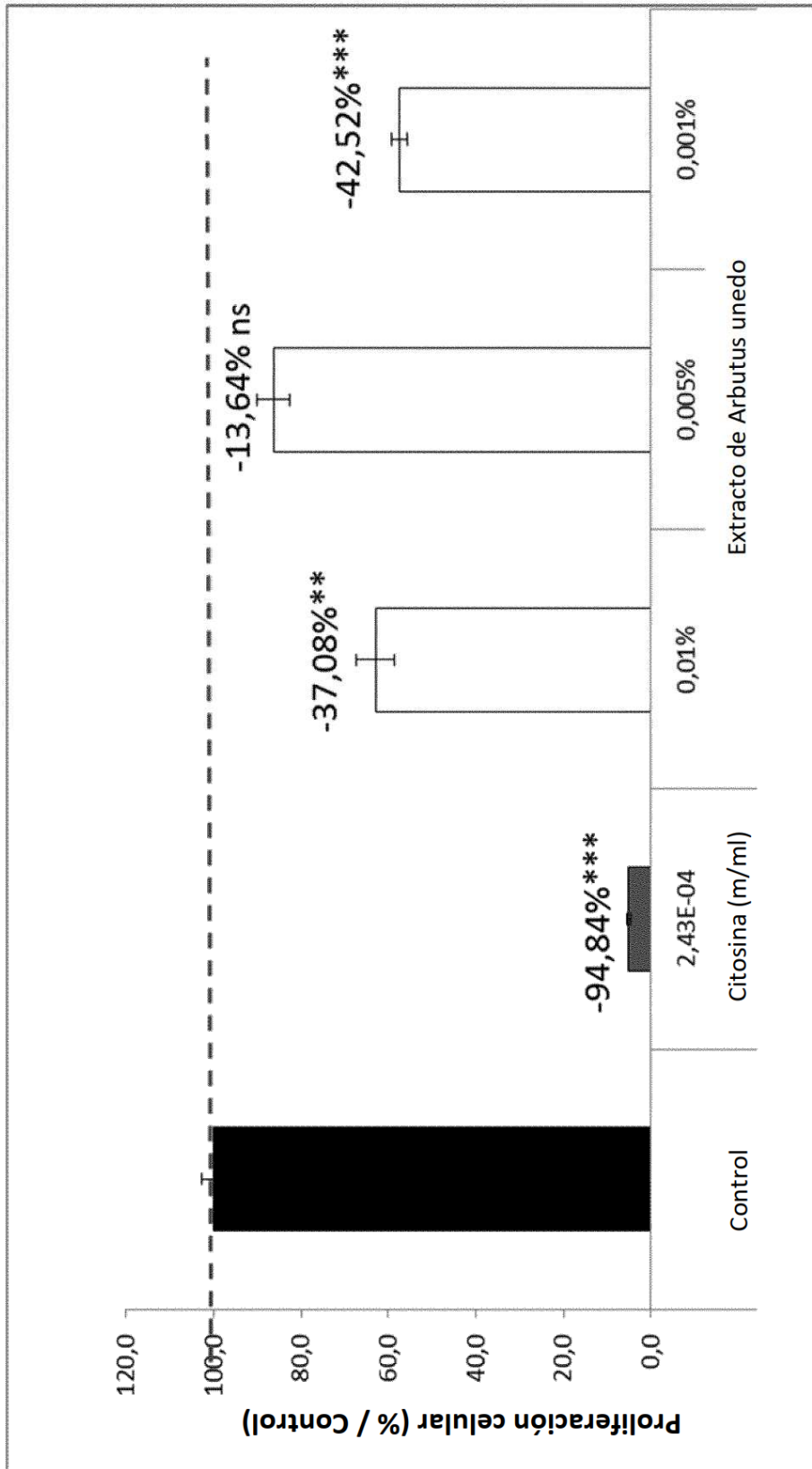


FIG. 1

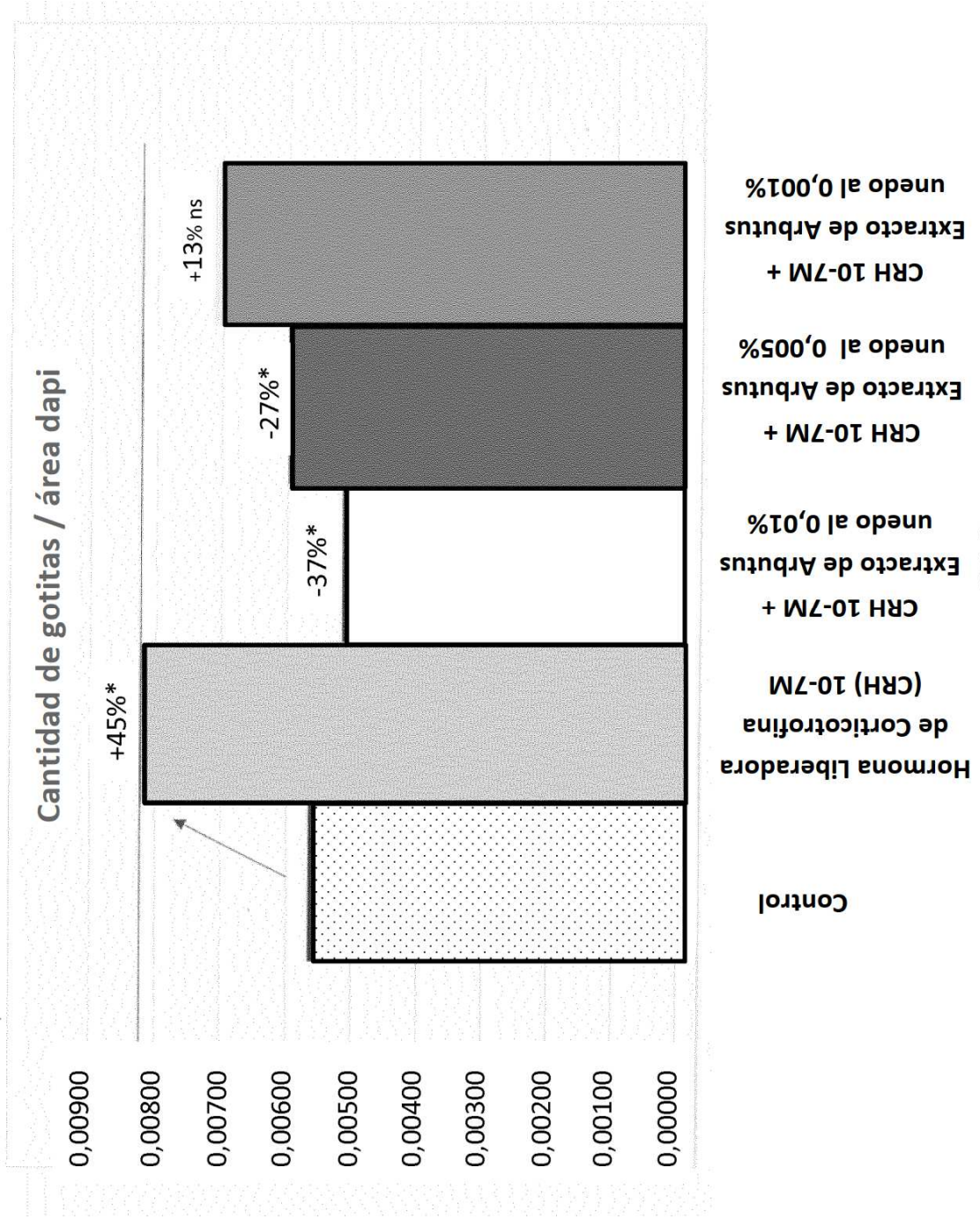


FIG. 2

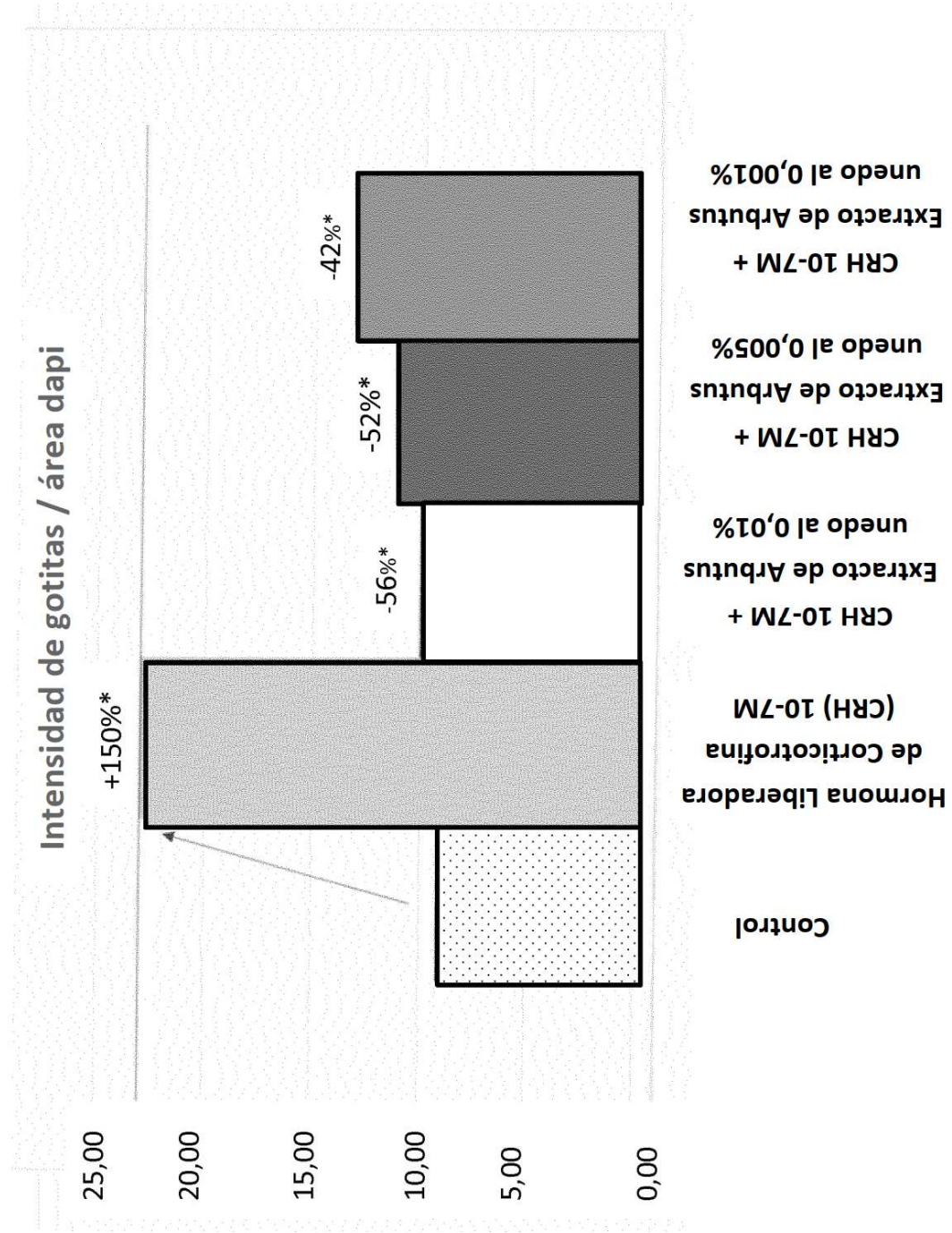


FIG. 3