

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 864 643**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 36/534 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2016 PCT/FR2016/050238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124862**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2016 E 16705978 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 3253457**

54 Título: **Utilización cosmética de un extracto de hierbabuena**

30 Prioridad:

04.02.2015 FR 1550863

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

14.10.2021

73 Titular/es:

**LVMH RECHERCHE (100.0%)
185 avenue de Verdun
45800 Saint-Jean De Braye, FR**

72 Inventor/es:

**DUMAS, MARC;
JEANNETON, OLIVIER;
JERONIMO-MONTEIRO, VALENTIN;
NIZARD, CARINE y
MOREAU, MARIELLE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 864 643 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 de hierbabuena

- 5 La invención se refiere a la utilización de un extracto de hierbabuena (*Mentha piperita*) en composiciones cosméticas, para mantener o regular la renovación de las células de la epidermis asociada a una deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos primogénitores, para las pieles maduras y las pieles que presentan signos de sequedad cutánea.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA**

Se conoce desde hace mucho tiempo la utilización de extractos de hierbabuena en composiciones cosméticas.

- 15 Por ejemplo, se ha propuesto un extracto de *Mentha piperita* como activo que tiene un efecto calmante para la piel en el documento FR 2848851.

- 20 El documento FR 2895678 divulga la utilización de extractos de células de al menos un vegetal de la familia de las mentas a título de agente activo en una composición cosmética para tratar los trastornos cutáneos asociados a un exceso de melanogénesis y/o para prevenir y/o disminuir la síntesis y/l la liberación de melanina, así como las propiedades de dichos extractos con respecto al proceso de melanogénesis, principalmente inducida por una tensión interna, por ejemplo una tensión emocional.

- 25 El documento JP 2007 277149 A describe un agente promotor de la expresión de la involucrina, una proteína sintetizada en el citoplasma de los queratinocitos del stratum granulosum, y de la queratinización de las células de la capa córnea. Se utiliza para luchar contra el envejecimiento de la piel, la sequedad cutánea y el foto-envejecimiento.

- 30 El documento JP 2006 176436 A describe un inhibidor de la expresión de las células madre o SCD (Stem Cell Factor) que comprende a título de principio activo un extracto de planta seleccionado entre *Purenii*, *Hovenia dulcis*, *Kafal*, *Gandirah*, *Hydrangea serrata*, *méliot officinal*, *Zingiber officinale*, *Juniperus communis var. communis*, *Mentha X piperita*, *Rubus suavissimus*, *Prurus persica*, *Zizfus jujuba*, *Sasa Veitchii*, *isodon trichocarpus*, *Tilah*, *Fellodendron amurense*, *Carthamus tinctorius*, *Arctostafylos uva ursi* o *Nufar japonicum*.

- 35 El documento JP 2012 236801 A describe un agente capaz de reforzar la resistencia de las células de la piel a UV estimulando la producción de filagrina, comprendiendo dicho agente, en tanto que principio activo, al menos un extracto de planta seleccionado entre *Viscum album*, *Cranesbill*, *Shonny Haw*, *Mentha piperita*, *Cassia tora* y *Zizifus jujuba*.

- 40 El documento FR 2 962 648 A1 se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende un extracto de espinillo amarillo, un extracto de genepi y un extracto de hierbabuena, destinados a mejorar la hidratación, la luminosidad y la firmeza de las pieles masculinas, asegurando una protección y una purificación de la piel.

El documento FR 2 978 043 A1 describe la utilización de un extracto de menta acuática (*Mentha aquatica*) en una composición cosmética anti-edad.

- 45 El documento FR 2 848 851 A1 se refiere a un procedimiento de obtención de un principio activo que tiene un efecto calmante para la piel a partir de *Mentha piperita* en solución acuosa. Se menciona que este activo limita las reacciones micro-inflamatorias generadas por los mediadores pro-inflamatorios interleucinas la y 8, prostaglandina PGE2 e histamina.

- 50 El documento FR 2 895 678 A1 se refiere a un procedimiento de tratamiento no terapéutico para prevenir y/o disminuir la síntesis y/o la liberación de melanina, un exceso de pigmentación cutánea o trastornos cutáneos asociados a una melanogénesis excesiva, en el que se utiliza una composición cosmética que comprende un extracto de células de menta.

- 55 Sin embargo, ninguno de estos documentos divulga la acción de un extracto de hierbabuena para mantener o regular la renovación de las células de la epidermis, en particular la renovación de los queratinocitos de fuerte potencial de clonogenicidad.

- 60 En efecto, se ha descubierto de manera totalmente inesperada por los inventores de la presente invención que un extracto de hierbabuena estimula la expresión de la proteína NOTCH, que está presente en los queratinocitos humanos que presentan tal potencial.

Entre los queratinocitos que forman la epidermis, se distinguen células de fuerte potencial de clonogenicidad que van a producir la mayor cantidad de células-hijas y de esta manera jugar un papel primordial en la renovación celular

de la epidermis y, en particular, en mantener esta renovación a largo plazo.

Estos queratinocitos particulares, que se llamarán igualmente "células madres" o "queratinocitos madres" o "queratinocitos progenitores" en la presente solicitud presentan menos de 1% del número de células que constituyen la epidermis y están localizados preferiblemente en el nivel de la capa basal de ésta, lo que los protege más eficazmente contra los daños en el ADN principalmente inducidos por la acción de la radiación solar, en particular los rayos UV-B que son filtrados en gran parte por los estratos celulares superiores de la epidermis.

Las células llamadas de ampliación, hijas de las precedentes, tienen un potencial menor de regeneración que el de las "células-madres" definidas anteriormente, pero participan también en la regeneración de la epidermis, lo que evita que las células madres sean demasiado solicitadas a dividirse.

Las proteínas NOTCH tales como las proteínas NOTCH 1 y NOTCH 2 pertenecen a una familia de receptores transmembranas, cuya activación se hace por un enlace directo entre el receptor y sus ligandos soportados por las células vecinas. Este enlace provoca la liberación de una parte intracelular del receptor (NICD) desde la membrana celular después de la división por la gamma-secretasa. El fragmento NICD migra a continuación al núcleo de los queratinocitos o se va a asociar a los factores de transcripción para regular el conjunto de genes diana (Aithal M. G. S et al J. Genet. (2013) Role of NOTCH signaling pathway in cancer and its association with DNA methylation).

En la epidermis, NOTCH juega un papel esencial asegurando que la proliferación y la diferenciación de las células sean coordinadas para favorecer la homeostasia de este tejido. Las disfunciones en el proceso de señalización de NOTCH conducen a anomalías mayores para la epidermis y sus anexos causando pérdidas funcionales como, por ejemplo, una barrera cutánea defectuosa o una insuficiencia de la producción sebácea por la reducción del número de sebocitos, célula que producen el sebo (Melnik BC, Acta Derm Venereol. (2014), The Potential Role of Impaired NOTCH Signalling in Atopic Dermatitis). De esta manera, varias patologías resultan de una disfunción del proceso de señalización de NOTCH, la atopía (Melnik BC, Acta Derm Venereol. (2014), The Potential Role of Impaired NOTCH Signalling in Atopic Dermatitis), vitiligo con la pérdida de melanocitos epidérmicos o foliculares activos (Seleit I et al Ann Diagn Pathol. 2014 Immunohistochemical expression of aberrant NOTCH -1 signaling in vitiligo: an implication for pathogenesis), así como ciertos cánceres (Nowell C, Cold Spring Harb Perspect Med. (2013) Cutaneous NOTCH signaling in health and disease / Aithal M. G. S et al J. Genet (2013) Role of NOTCH signalling pathway in cancer and its association with DNA methylation). De esta manera, una disfunción de NOTCH puede estar ella sola en el origen de numerosas perturbaciones cutáneas, ya se trate de la producción de sebo, de la función barrera de la piel, y de la pigmentación.

Varios trabajos convergen para indicar que la señalización celular controlada por NOTCH es indispensable para una buena reparación de la piel y que estaría implicada en la regulación de varias fases del proceso de cicatrización, en particular en la regulación de la angiogénesis, de la producción de la matriz extracelular y en la inflamación (Lirsten A Cell. Mol. Life Sci. (2013) Cutaneous wound healing: recruiting developmental pathways for regeneration).

Se ha mostrado que la expresión de NOTCH disminuía en las pieles envejecidas in vivo así como, in vitro, en los queratinocitos madres y en sus células hijas llamadas de ampliación provenientes de individuos ancianos. (Palazzo E et al. J Invest Dermatol (2011), 131, S116-S117. NOTCH-1 and NOTCH-2 modulate keratinocyte stem cell viability and differentiation during skin ageing and UVB exposure).

La inactivación de la señalización de NOTCVH bloquea el ciclo celular e impide las mitosis celulares y de esta manera el proceso de regeneración de la epidermis. Esta inactivación de NOTCH provoca igualmente una diferenciación prematura de queratinocitos madres, por consiguiente con un agotamiento del conjunto queratinocitario regenerativo. A la inversa, el aumento de la expresión de NOTCH reduce el proceso de diferenciación de queratinocitos (Palazzo P et al. J Invest Dermatol (2014) S2 NOTCH 1 downregulates human keratinocyte differentiation: a feedback loop with survivin). Estos trabajos muestran que esta proteína es determinante en el mantenimiento de las poblaciones indiferenciadas de queratinocitos, progenitores que aseguran la renovación de la epidermis. De esta manera, la puesta en evidencia de la desaparición de la expresión de NOTCH en la epidermis cuando la edad aumenta y durante una exposición a la radiación UV-B puede ser considerada como una de las causas biológicas de la pérdida de la regeneración celular cutánea en el curso del envejecimiento y del foto-envejecimiento.

Los inventores han mostrado actualmente que es posible estimular de manera importante la expresión de la proteína NOTCH al nivel de los queratinocitos de la epidermis y más precisamente sobre queratinocitos que poseen una capacidad de dividirse, todavía llamados queratinocitos progenitores.

Debido a su acción estimulante sobre la producción de NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, el extracto de hierbabuena es un agente particularmente interesante para mantener o reforzar la renovación de las células de la epidermis.

Se pueden aprovechar las nuevas propiedades de este extracto de hierbabuena en el caso en el que la epidermis presenta un trastorno de su proceso regenerativo.

5 Éste es especialmente el caso, por una parte, para las pieles maduras que presentan una capacidad de regeneración reducida y, por otra parte, para las pieles deshidratadas, pudiendo efectuar la deshidratación su proceso regenerativo.

10 En efecto, los inventores han observado que un entorno hiperosmótico que provoca una pérdida de agua celular reduce la capacidad de los queratinocitos progenitores para producir células hijas. De esta manera, la exposición de las células cutáneas a una deshidratación reduce significativamente su capacidad de regeneración.

15 Para el apoyo de esta observación se añade el hecho de que la proliferación de las células de la epidermis y la cicatrización de la piel son retardadas en el caso de una escasez de aquaporina-3, un canal hídrico que, facilitando el aporte y la distribución de agua cutánea, permite asegurar el equilibrio hídrico de la epidermis (M Boury-Jamot, et al. Skin Aquaporins: Function in Hydration, Wound Healing, and Skin Epidermis Homeostasis. E Beitz (ed.), Aquaporins, Handbook of Experimental Farmacology 190, 205c Springer-Veriag Berlin Heidelberg (2009), 205-217).

20 Por otro lado, en razón de la exposición de la piel a condiciones medio ambientales desecantes, las células de la epidermis pueden enfrentarse a situaciones de deshidratación. La exposición de la piel al frío, a limpiezas sucesivas, pueden perturbar los lípidos de la barrera cutánea que permiten al agua permanecer en la piel y de esta manera acentuar la pérdida de agua, proceso que va a exponer puntualmente las células cutáneas a una escasez hídrica. Otros factores medio ambientales que estresan, como la exposición a contaminantes atmosféricos oxidantes (ozono) o a la radiación solar, pueden alterar igualmente la barrera hídrica- De esta manera, la epidermis puede encontrarse frecuentemente en situaciones de exposición susceptibles de conducir a su deshidratación.

25 Los inventores han observado también que retirando parcialmente la barrera cutánea con cintas adhesivas para duplicar la pérdida de agua cutánea (llamada "pérdida insensible de agua" o "PIE"), el proceso de reconstrucción de esta barrera (retorno a la PIE inicial) era mucho más lenta cuando la piel estaba seca. De esta manera, la sequedad cutánea aumenta la duración de la exposición a la deshidratación cuando la barrera cutánea está dañada.

30 Por lo tanto, la presente invención propone un medio que permite mantener o regular la renovación de las células de la epidermis asociada a una deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, en las pieles secas y deshidratadas y/o maduras.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a la capacidad de los queratinocitos madres de la epidermis a secretar más fuertemente la neurotrofina NGF (factor de crecimiento del nervio) que los otros queratinocitos (Marconi A et al. J Invest Dermatol (2003) 121, 1515-1521; Expression and Function of Neurotrofins and Their Receptors in Cultured Human Keratinocytes). Ahora bien, se ha mostrado que el NGF era capaz de estimular la puesta en tensión del colágeno del tipo I, mayoritario en la dermis, por los fibroblastos dérmicos (Palazzo E et al. J Cell Fysiol. (2012) 40 227,1017-25, Role of neurotrofins on dermal fibroblast survival and differentiation).

45 De esta manera, la presente invención pretende igualmente contribuir al proceso de firmeza y de tonocidad de la dermis, manteniendo el estado de queratinocitos madres íntimamente ligado a la fuerte expresión de la proteína NOTCH.

50 Por último, los autores han puesto en evidencia de manera inesperada un enlace fuerte entre NOTCH y las uniones intercelulares comunicantes llamadas "uniones GAP". Estas uniones comunicantes permiten a los queratinocitos adyacentes intercambiar entre sí las moléculas pequeñas que contienen para sincronizarse. Estas uniones están implicadas en la regeneración y homeostasis de la epidermis y son fuertemente alteradas por la radiación UVA, actor principal del foto-envejecimiento de la piel. (Provost N et al. Am J Fysiol Cell Fysiol 284: C51-C59, 2003 Ultraviolet A radiation transiently disrupts gap junctional communication in human keratinocytes).

55 Los autores han observado que bloqueando las señales emitidas por la proteína NOTCH, por inhibición de la gamma-secretasa que es el orquestador, los intercambios entre queratinocitos que se producen por las uniones GAP y se miden siguiendo la transferencia del colorante "amarillo Lucifer", estaba fuertemente disminuidos. Los autores han medido también que el extracto de hierbabuena estimula la difusión de este colorante entre los queratinocitos, pero que esta estimulación no se produce ya cuando las señales enviadas por NOTCH estaban bloqueadas por el inhibidor de gamma-secretasa, el DAPT (N-[N-(3,5-difluorofenacetil)-l-alanil] -S-fenilglicinet-butil éster). De esta manera, muestran que, además de la acción estimulante del extracto de hierbabuena sobre los intercambios intercelulares a través de las uniones GAP, la estimulación se efectúa igualmente a través de NOTCH y de sus señales.

60 De esta manera, la presente invención propone un método de tratamiento cosmético destinado a resincronizar los queratinocitos progenitores, en particular para luchas contra el foto-envejecimiento inducido por los rayos UVA.

La puesta en evidencia inesperada de la actividad del extracto de hierbabuena frente a la estimulación de la producción de la proteína NOTCH es particularmente interesante, puesto que la expresión de NOTCH en las células madres cutáneas disminuye con la edad, lo que justifica plenamente la utilizando de un extracto de hierba buena en composiciones cosméticas para realizar tratamientos de la piel donde se busca mantener o estimular la renovación de las células de la epidermis.

OBJETOS DE LA INVENCION

De esta manera, la presente invención tiene por objeto principal suministrar una nueva utilización cosmética de un extracto de hierbabuena.

La presente invención tiene por objeto suministrar un método de tratamiento cosmético destinado a mantener o regular la renovación de las células de la epidermis asociado a una deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores.

La presente invención está igualmente particularmente adaptada a las pieles que presentan una escasez de producción de NOTCH, las pieles llamadas maduras, en particular en las zonas de la cara, del escote y de las manos fuertemente expuestas al sol así como en las zonas corporales donde la sequedad es más intensa, por ejemplo al nivel de las piernas y de los brazos y de las manos , pero también del contorno del ojo y de los labios así como en las zonas cutáneas donde la pérdida de firmeza puede ser fuerte, por ejemplo, al nivel de la papada y el mentón, los párpados, los antebrazos y muslos y estómago.

La presente invención tiene también por objeto suministrar un método de tratamiento cosmético destinados a las pieles secas y/o maduras /o foto-envejecidas y/l deshidratadas y/o que presentan signos de flojedad.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a la utilización, en una composición cosmética, de un extracto de hierbabuena, para mantener o regular la renovación de las células de la epidermis de la piel asociada a una deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, conteniendo dicha composición, además, un excipiente cosméticamente aceptable.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La figura 1, dada en referencia al ejemplo1, presenta en forma de histogramas, la expresión de NOTCH 1 en queratinocitos progenitores en cultivo expuestos a un extracto de hierbabuena.

La figura 2, dada igualmente en referencia al ejemplo 1, presenta en forma de histogramas, las expresión de NOTCH 2 en queratinocitos progenitores en cultivo expuestos a un extracto de hierbabuena.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Un primer objeto de la invención se refiere a una utilización cosmética de una composición que comprende una cantidad eficaz de un extracto de hierbabuena, todavía llamada *Mentha piperita*, para tratar una piel seca o una piel madura que presenta signos de envejecimiento, de foto-envejecimiento, de flojedad o de sequedad cutánea, y para aumentar la renovación de las células de la epidermis de dicha piel, asociados a una deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, siendo dicho extracto un extracto de las partes aéreas obtenido por hidrólisis enzimática en medio acuoso.

Las células son con preferencia queratinocitos localizados en la capa basal de la epidermis seleccionados en el grupo constituido por los queratinocitos de amplificación y los queratinocitos de fuerte potencial de clonogenicidad, todavía llamados queratinocitos madres o queratinocitos progenitores.

La renovación de los queratinocitos es ventajosamente producida por estimulación de la expresión de los genes NOTCH en los queratinocitos, siendo deficiente la expresión de las proteínas NOTCH en los queratinocitos.

La renovación de los queratinocitos está favorecida ventajosamente por estimulación de la expresión del gen NOTCH en los queratinocitos, siendo definida la estimulación como correspondiente a una cuantificación de la expresión génica (RQ) del gen que codifica las proteínas NOTCH 1 o NOTCH 2 superior a 1 y significativamente diferente de éste por ensayo estadístico. La estimulación de la expresión del gen NOTCH es con preferencia tal que la cuantificación de la expresión génica (RQ correspondiente a la cuantificación del gen NOTCH con relación a un gen invariante utilizado como referencia) es significativamente superior o igual a un valor seleccionado en el grupo constituido de 1.2; 1.3; 1.4; 1.5; 1.6; 1.7, 1.8; y 1.9. La cuantificación de la expresión génica es medida con preferencia por PCR cuantitativa (qRT-PCT) en tiempo real expresada con referencia a un testigo no tratado.

El extracto de hierbabuena puede ser un extracto preparado a partir del material vegetal procedente de dicha planta, obtenida por cultivo in vivo o in vitro por técnicas de cultivo de células vegetales de laboratorio. En este último modo de obtención, se busca producir artificialmente células vegetales diferenciadas o indiferenciada a partir de células vegetales procedentes de al menos un órgano de la planta.

5 El extracto de hierbabuenas es un extracto de las partes aéreas de la hierbabuena.

Previamente a la etapa de extracción, el material vegetal puede haber sido secado y/o triturado. Una alternativa consiste en hacer secar la planta en crecimiento y recolectarla a continuación la parte interesante.

10 Según una forma de realización preferida, se dispersa en agua el material vegetal finamente pulverizado, luego se practica una hidrólisis enzimática por adición de enzimas al agua con ajuste al f óptimo de la enzima.

15 Según un modo de realización particular, es extracto es un extracto de las hojas, obtenido por una hidrólisis enzimática en medio acuoso.

La extracción puede realizarse con calor por reflujo o bien por maceración a temperatura ambiente.

20 Se pueden utilizar de manera ventajosa los ultrasonidos en el curso de la extracción con el fin de mejorar el rendimiento másico de dicha extracción.

25 El procedimiento de extracción puede comprende igualmente al menos una etapa de separación de la fase disolvente y del material vegetal agotado por decantación, ultrafiltración o centrifugación, decoloración y/o purificación y/o desgrasado, por ejemplo bajo la forma de un tratamiento del extracto por una solución de al menos un disolvente polar en presencia de partículas de carbono activo y/o por un tratamiento del extracto con la ayuda de un disolvente apolar aceptable desde un punto de vista cosmético o dermatológico, principalmente un alcanos que comprende 6 o 7 átomos de carbono o el CO₂ en el estado supercrítico.

30 El procedimiento de extracción puede estar completado, además, por una etapa de eliminación parcial o total de los disolventes de extracción con el fin de concentrar el estricto.

En el primer caso, se concentra generalmente el extracto hasta que se obtiene un concentrado desprovisto de una cantidad significativa de disolventes orgánicos, en el segundo se obtiene un residuo seco.

35 De manera alternativa, el producto de la etapa de extracción puede ser atomizado y/o liofilizado para presentarse en la forma de un polvo.

40 El extracto de hierbabuena puede ser utilizado en una composición cosmética en la forma de un polvo o bien en la forma de una solución o de una suspensión de dicho polvo en al menos un disolvente cosméticamente aceptable, que puede ser idéntico o diferente del que ha servido para la extracción.

A título de ejemplo de extracto utilizable en el marco de la presente invención, se puede utilizar un extracto preparado por el método descrito en el documento FR 2848851.

45 Se podrán utilizar igualmente extractos de hierbabuena disponibles en el comercio. Se cita a título de ejemplo un extracto de hojas de hierbabuena con propileno glicol comercializado por la sociedad ALBAN MULLER, o un extracto de hojas de hierbabuena comercializado bajo la denominación CALMISKIN® por la Sociedad SILAB.

50 Salvo mención contraria, las cantidades de extracto de menta se indican en materia seca. Por "materia seca" se designa la cantidad de materia residual después de la desecación del extracto, tal como se puede medir por cualquier método conocido por el experto en la técnica. La medición puede efectuarse, por ejemplo, según el protocolo descrito en la solicitud de patente FR 2848851.

55 El extracto de hierbabuena está presente en una cantidad eficaz para mantener o regular la renovación de las células de la epidermis, y principalmente para estimular la producción de NOTCH al nivel de las células localizadas al nivel de la capa basal de la epidermis, tales como las células de fuerte potencial de clonogenicidad y/o las células de amplificación.

60 De esta manera, la composición cosmética utilizada en el marco de la invención puede comprender de 0,005 a 0,5 % en peso de materia seca del extracto con relación al peso de la composición, ventajosamente entre 0,02 % y 0,2 % en peso de materia seca con relación al peso total de la composición.

Además de un extracto de hierbabuena tal como se ha descrito anteriormente, las composiciones según la invención pueden comprender uno o varios otros agentes activos cosméticamente aceptables que presentan efectos cosméticos similares y/o complementarios del extracto de hierbabuena, excipientes y/o soporte de formulación

seleccionados más particularmente con respecto al modo de administración considerado para la composición.

Se podrá asociar, en particular, al extracto de hierbabuena, un activo que actúa sobre la expresión de NOTCH en los queratinocitos humanos normales seleccionados entre un extracto acuoso de brotes de haya (*Fagus Sylvatica*), por ejemplo el comercializado bajo el nombre de Belides® por la Société CLR.

El extracto de hierbabuena podrá estar asociado ventajosamente a una cantidad eficaz de extractos que estimulan o favorecen la formación de la survivina, proteína fuertemente expresada en los queratinocitos progenitores y que posee un papel protector frente a la apoptosis celular, como por ejemplo, el extracto de *Coleus forskolii*, de *Limnophila conferta* y de *Lepechinia caulescens* o incluso un extracto de *Oryza sativa* como el Survixyl RZ™ de Ashland que estimula un complejo proteico llamado CPC (complejo pasajero cromosomal) que contiene la survivina.

Se podrá asociar, en particular, al extracto de hierbabuena, uno o varios extractos de planta conocidos para ralentizar o prevenir la aparición de los signos de sequedad cutánea por una acción humectante aportada por pequeñas moléculas hidrófilas, una acción estimulante de la formación de ácido hialurónico como con el extracto de hoja de *Alpinia galanga* o que inhibe su degradación, una acción que estimula la formación de los constituyentes de las uniones apretadas de la epidermis o "uniones herméticas" para limitar la pérdida de agua intercelular como con un extracto de raíces de *Ophiopogon japonicus*, una acción estimulante de la formación del receptor del ácido hialurónico o CD44 como con el extracto de *Viola tricolor*, una acción estimulante de la formación de las uniones cohesivas de la epidermis, desmosomas y córneo-desmosomas como con el extracto de *Arolea lavanda*, una acción estimulante de la formación de los lípidos epidérmicos en particular de las ceramidas, de los ácidos grasos y del colesterol que participan en la función de barrera a la gúa como con un extracto de mijo, una acción estimulante de la síntesis del sebo en particular de escaleno y de triglicéridos, o a la inversa una acción inhibidora de la 5-alfa-reductasa como el extracto de granos de *Linum usitatissimum* o incluso una acción semi-oclusiva en la superficie de la piel por una fórmula filmógena.

El extracto de hierbabuena puede estar asociado igualmente a una o varias moléculas y/o a uno o varios extractos vegetales que presentan propiedades hidratantes, tales como glicoles, en particular en glicerol o polioles naturales, ceramidas naturales o de síntesis, la urea, el ácido hialurónico, el ácido láctico.

Es particularmente interesante asociar al extracto de hierbabuena un agente activo o agentes activos que, utilizados solo o en combinaciones aumentan la expresión de las acuaporinas al nivel de las células de la piel, tal como un extracto de *Ajuga turkestanica*, un extracto de *Paeonia suffrutica*, un extracto de rosas, de *Knifofia uvaria*, de *Helianthus annuus*, de *Oriza sativa*, de *Malva sylvestris*, de *Sanguisorba officinalis*, de *Glycine max*, de *Saccharomyces cerevisiae*, de *Onopordum acanthrium*, de *Zea mays*, de *Filipendula ulmaria*, de *Salix alba*, de *Rhodofycea*, de *Centella asiatica*, y de ácido ascórbico-2-glucosido.

El extracto de hierbabuena puede asociarse igualmente de manera ventajosa a composiciones cosméticas, con al menos un extracto de una o varias plantas que pertenecen a la familia de las orquídeas (*Orchidaceae*), en particular un extracto de al menos una orquídea del género *Vanda* tal como la orquídea *Vanda coerulea* que presenta una acción sobre las acuaporinas de las células de la epidermis o *Dendrobium* o bien incluso *Falaenopsis*.

Puede ser igualmente particularmente interesante asociar al extracto de hierbabuena, una o varias moléculas o extractos de plantas que presentan propiedades anti-oxidantes, tales como, por ejemplo, los polifenoles. el ácido tánico, la epigalocatecina y los extractos naturales que la contienen, la epigalocatecina-3-galato, los antocianos, los carótenos, los extractos de romarina, los extractos de hojas de olivo, el té verde, el resveratrol y sus derivados, el picnogenol, la ergotioneína, la N-acetilcisteína, la biotina, los quelantes, la idebenona, extractos vegetales como el Pronalen Bioprotect TM de la sociedad Provital, la co-enzima Q10, los bioflavonoides, los SOD (superóxido dismutasa), y el fitantriol, los lignanos, la melatonina, los pidolatos, un éster de tocoferol o una de sus sales, el ácido ascórbico y sus sales, la pirrolidona carboxilato de arginina, los derivados de selenio, el glutatión, y las diferentes isoformas de tocotrienol y de vitamina E, incluyendo la vitamina E fosfato y la ergotioneína.

El extracto de hierbabuena puede estar asociado ventajosamente a filtros químicos o físicos contra las radiaciones solares del tipo UVA y UVB, tales como los filtros de síntesis asociados o no a filtros constituidos de partículas capaces de atenuar los efectos de esta radiación sobre la piel, y/o de las partículas capaces de reflejar la luz del sol.

El filtro UV puede ser elegido entre los filtros UV minerales, los filtros UV orgánicos hidrófilos, los filtros UV orgánicos liposolubles.

Por "filtro UV orgánico hidrófilo" se entiende todo compuesto orgánico que absorbe una radiación ultravioleta (UV) en la gama de longitudes de onda que va de 280 nm a 400 nm que puede estar disuelto en la fase acuosa de la composición, o que puede estar dispersado allí en forma coloidal o en forma micelar.

La composición de la invención comprende ventajosamente al menos un filtro UV mineral seleccionado entre pigmentos de óxidos metálicos.

5 Estos pigmentos son ventajosamente óxidos de titanio (amorfo o cristalino en forma de rutilo y/o de anatasa), de hierro, de cinc, de circonio o de cerio.

Las partículas de pigmentos de óxidos metálicos tienen un tamaño medio (D_{50}) generalmente comprendido entre 5 nm y 100 nm, con preferencia entre 10 nm y 50 nm.

10 Los pigmentos pueden haber sido tratados en superficie, es decir, haber experimentado uno o varios tratamientos de superficie de naturaleza química, electrónica, mecanoquímica y/o mecánica con compuestos tales como óxidos de silicio, óxidos metálicos tales como óxido de cerio, de alúmina, de sílice, compuestos de aluminio, compuestos de silicio, o sus mezclas de los aminoácidos, cera de abeja, ácidos grasos, alcoholes grasos, tensio-acticos aniónicos, lecitinas, sales de sodio, potasio, cinc, hierro o aluminio de ácidos grasos, alcóxidos metálicos (de titanio o de aluminio), polietileno, siliconas seleccionadas en el grupo que contiene los alquil silanos, los polidialquilsiloxanos, y los polialquilhidrogenosiloxanos, proteínas (colágeno, elastina), alcanolaminas o hexametáfosfato de sodio.

Entre los filtros UV hidrófilos, se pueden utilizar los filtros UV siguientes designados a continuación por su nombre químico:

- 20 - el ácido tereftalilideno dicamfosulfónico (nombre INCI : tereftalilideno Dicamfre Acide Sulfonic Acid) comercializado bajo el nombre MEXORYL® SX por CHIMEX,
- 25 - los derivados del bis-benzoazolilo tales como se describen en las patentes EP 669 323 y US 2.463.264 y más particularmente el compuesto Disodium Fenyl Dibenzimidazol Tetra-sulfonato vendido bajo el nombre comercial NEO HELIOPAN® AP por Haarmann y Reimer,
- el ácido p-aminobenzoico (nombre INCI : PABA) y sus derivados tales como el 1-(4-aminobenzoato)-1,2,3-propanetriol (nombre INCI : Glyceryl PABA) y el PEG-25 PABA vendido bajo el nombre UVINUL® P25 por BASF,
- el ácido 2-fenilbenzimidazol-5-sulfónico (nombre INCI : Fenylbenzimidazole Sulfonic Acid) vendido principalmente bajo el nombre comercial EUSOLEX® 232 por MERCK,
- 30 - el salicilato de trietanolamina,
- el 3-(4'-sulfobenzilideno) canfor (nombre INCI : Benzylidene camfor sulfonic acid) comercializado bajo el nombre MEXORYL® SL por CHIMEX, - el metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol (denominación USAN : BISOCTRIZOLE) vendido bajo la referencia Tinosorb® M, o MIXXIM® BB/100 por FAIRMOUNT CHEMICAL;
- 35 - el 3-(4'-trimetilamonio bencilideno)-1-bornan-2-ona metil sulfato (nombre INCI : Camfor Benzalkonium Methosulfate) comercializado bajo el nombre "MEXORYL SO" por CHIMEX,
- la benzofenona-4 vendida bajo el nombre comercial UVINUL® MS40.

40 Se pueden utilizar igualmente como filtro orgánico UV hidrófilo, moléculas orgánicas que filtran los rayos UV que son de naturaleza lipófila (disueltas o dispersadas en un líquido no acuoso) que han sido vueltas hidrófilas por adsorción sobre un soporte hidrófilo de baja granulometría, como partículas de polímero. Se podrá citar, por ejemplo, la bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, que es un filtro UV lipófilo absorbido sobre partículas de polimetacrilato de metilo (PMMA). El filtro UV orgánico hidrófilo puede ser, por lo tanto, una molécula orgánica lipófila que filtra los rayos UV, adsorbida o absorbida sobre un soporte hidrófilo, que no puede filtrar los rayos UV, tal como un polímero orgánico.

45 Los filtros UV orgánicos liposolubles pueden ser seleccionados principalmente entre diferentes familias de compuestos químicos. Se pueden citar principalmente los derivados del ácido para-aminobenzoico, los derivados salicílicos, los derivados cinnámicos, las aminobenzofenonas, los derivados antranílicos, los derivados de dibenzoilmetano, los derivados de [beta],[beta']-difenilacrilato, los derivados de bencilideno canfor, los derivados de fenil-benzotriazol, los derivados de triacina, las bis-resorcinil triacinas, los derivados de imidazolininas, los derivados de benzalmalonato, los derivados de 4,4-diarilbutadieno, los derivados de benzoxazol, las merocianinas y sus mezclas.

50 El contenido de filtro UV en la composición varía de manera ventajosa de 0,5 a 40 % en peso, con preferencia de 5 a 30 % en peso y todavía más preferiblemente de 10 a 20 % en peso, con relación al peso total de la composición.

55 Las composiciones pueden presentarse en todas las formas galénicas normalmente utilizadas según el modo de aplicación o de administración preferida. Estas composiciones se preparan según métodos usuales.

60 De manera conocida, las composiciones pueden contener adyuvantes habituales en el campo cosmético, tales como materias grasas, los emulsionantes, los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los activos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los perfumes, las cargas y las materias colorantes.

Las composiciones pueden estar formuladas con preferencia para una aplicación sobre la piel. Presentan un efecto particularmente buscado para mantener o regular la renovación de las células de la epidermis asociada a una

deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, cuando se aplica dicha composición sobre la piel de la cara o del cuerpo.

5 Las composiciones están particularmente formuladas para convenir a las pieles que presentan signos de sequedad o a las pieles maduras y/o secas. La presente invención está particularmente adaptada a las pieles que presentan un trastorno de su proceso regenerativo -. por ejemplo, una escasez de producción de NOTCH - tales como las pieles secas o maduras.

10 Las composiciones se aplican sobre la piel, en particular en las zonas de la cara y más particularmente del contorno de ojo, el escote y las manos fuertemente expuestas al sol, así como en las zonas corporales donde la sequedad es más intensa, por ejemplo al nivel de las piernas y de los brazos y de las manos, pero también de los labios así como en las zonas cutáneas donde la pérdida de firmeza puede ser fuerte, por ejemplo al nivel de la papada y el mentón, los párpados, los antebrazos y muslos y estómago.

15 La composición cosmética puede estar, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas, hidroalcohólicas o aceitosas, de dispersiones del tipo de las soluciones o dispersiones del tipo de loción o suero, de emulsiones agua-en-aceite o de aceite-en-agua o que comprenden una fase a base de fluicérol o de silicona, de consistencia líquida o semi-líquida del tipo de leche, de suspensiones o emulsiones del tipo de crema, de gel acuoso (hidrogeles) o anhídrico, de microemulsiones, de microcápsulas o micropartículas dispersas en una fase continua líquida o semi-líquida o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

20 Las composiciones pueden presentarse, por ejemplo, bajo la forma de cremas de tratamiento, de geles de tratamiento, de máscaras, de productos de maquillajes, tales como máscaras o barras de labios, o de desmaquillajes o bien incluso en forma de una máscara, de una barra o incluso de un parche.

25 Cuando la composición es una emulsión, comprende una fase grasa que comprende aceites, así como emulsionantes y co-emulsionantes seleccionados entre los utilizados clásicamente en el campo cosmético.

30 Entre los aceites utilizables en cosmética se pueden citar los aceites minerales tales como el poliisobuteno hidrogenado y el aceite de vaselina, los aceites vegetales procedentes de manteca de karité, de girasol o incluso de huecos de albaricoque. los aceites minerales, los aceites de síntesis principalmente de aceite purcelina, el miristato de isopropilo y el palmitato de eril hexilo, y los aceites fluorados como por ejemplo los perfluoropoliéteres. También se pueden utilizar alcoholes grasos, ácidos grasos como por ejemplo el ácido esteárico, ceras principalmente de parafina, carnauba o la cera de abejas. También se pueden utilizar los aceites siliconados y por ejemplo las ciclometicona y dimeticona, las ceras, resinas y gomas siliconadas.

35 Como emulsionantes, se pueden citar, por ejemplo, el estearato de glicerol, el polisorbato 60, el PPG-3 miristil éter, los emulsionantes siliconados tales como cetildimeticona copoliol y el mono- o triestearato de sorbitano, el estearato de PEG-40, el monoestearato de sorbitano oxietileno (200E).

40 Como gelificantes hidrófilos, se pueden citar los polímeros carboxílicos, los copolímeros acrílicos, los poliacrilamidas, los polisacáridos como los derivados celulósicos, las gomas naturales y las arcillas.

45 Como gelificantes lipófilos se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio y la sílice hidrófoba, o incluso la etilcelulosa y el polietileno.

Según su naturaleza, estos excipientes son introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las vesículas lipídicas.

50 La presente invención se refiere, como se ha expuesto anteriormente, a una utilización de un extracto de hierbabuena en tanto que agente cosmético destinado a mantener o regular la renovación de las células de la epidermis de la piel asociada a una deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, en particular para las pieles maduras y/o secas. Por "piel madura" se entiende la piel de una persona que tiene más de 35 años, más de 40 años, incluso más de 45 años.

55 La invención tiene todavía por objeto un método de tratamiento cosmético de la piel para tratar una piel seca o una piel madura y para mantener o regular la renovación de las células de la epidermis de dicha piel que presenta signos de envejecimiento, de foto-envejecimiento, de flojedad o de sequedad cutánea asociadas a una deficiencia de la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, comprendiendo el método la aplicación sobre al menos una parte de la cara o del cuerpo de una cantidad eficaz de un extracto de hierbabuena, siendo dicho extracto un extracto de las partes aéreas obtenido por una hidrólisis enzimática en medio acuoso.

60 El método cosmético de la invención puede utilizarse por aplicación tópica, diaria o varias veces al día, de la composición descrita anteriormente.

Las características que se han descrito con relación al primer objeto de la invención relativo a la utilización de un extracto de hierbabuena para mantener o regular la renovación de la epidermis se aplican a las características del método de invención, que constituye un segundo objeto de la invención.

5 Como se deduce claramente de los ejemplos siguientes, la solicitante ha puesto en evidencia el interés de un extracto de hierbabuena para estimular la expresión de la proteína NOTCH, en particular en las células de fuerte potencial de clonogenicidad o células madres.

10 Otros objetos, características y ventajas de la invención aparecerán claramente a la luz de la descripción explicativa que seguirá hecha en referencia a ejemplos de ensayos que ponen en evidencia las propiedades mencionadas anteriormente para el extracto de hierbabuena, y a ejemplos de composición cosmética que utilizan este agente, daños simplemente a título de ilustración.

15 En los ejemplos, todos los porcentajes se dan en peso, la temperatura es en grados Celsius, la presión es la presión atmosférica, salvo indicación contraria.

Ejemplo 1: Evaluación de los efectos de un extracto de hierbabuena sobre la expresión de los genes que codifica la proteína NOTCH.

20 El estudio ha sido realizado a partir de clones de queratinocitos según el método desarrollado por Barrandon y Green (Barrandon Y and Green H. ; Proc Natl Acad Sci USA 1987, 84 : 2302-2306) que permite analizar y distinguir queratinocitos que poseen fuertes capacidades de formar clones (igualmente denominados "queratinocitos-madres" o "células-madres" o "progenitores"), i capacidades intermedias o débiles (células hijas llamadas de amplificación).

25 El objeto de este estudio era evaluar el efecto del extracto de hierbabuena sobre las células madres en cultivo.

Varios extractos de CALMISKIN® han sido ensayados en las dosis indicadas en la tabla siguiente, Las dosis se indican en porcentaje en peso de la solución comercial en el medio de cultivo celular.

30

Nombre del producto	Dosis ensayadas
Calmiskin GR®	1,5%; 0,75%; 0,375%; 0,18%; 0,09%
Gatuline RP®	5%; 2,5%; 1,25%; 0,625%
Belides®	0,625% ; 0,312% ; 0,156% ; 0,078%

I. Tratamiento de las células KHN

35 Se utilizaron Queratinocitos Humanos Normales (KHN) procedentes de una plastia abdominal de una donante femenina de 26 años.

40 Las células se suministraron a confluencia en el medio Epilife a p6 con una densidad de siembre de 125000 células por pocillo, en placas de 12 pocillos,. Las células fueron tratadas a continuación con los diferentes ingredientes activos preparados extemporáneamente en las concentraciones finales de utilización en el medio Epilife sin complemento. Al cabo de 24 horas de tratamiento, las células fueron recuperadas con el fin de extraer los ARN totales.

II. RT-PCT cuantitativa en tiempo real

45 II.1 Obtención de los ARN totales con la ayuda del MicroLabSTAR (HAMILTON)

50 Se elimina el medio de cultivo de las células y se añaden 250 µL de tampón de lisis RLT (suministrado por el Kit RNA, Réf. 740709.4, Macherey-Nagel). Las células son raspadas con la ayuda de un Rascador de Células, luego el lisado celular, recuperado en una placa de pocillo hondo de 1,2 µL (suministrado en el Kit Nucleospin RNA). Los ARN totales son extraídos a continuación. Las soluciones de ARN totales obtenidas son dosificadas con la ayuda de un lector de microplacas, el spectrostarNANO (BMG Labtech) acoplado al MicrolabSTAR.

55 Este aparato es conectado al ordenador que controla la plataforma Robótica y posee la lógica específica de análisis de los resultados. La técnica necesita una microplaca de 384 pocillos (384 mclear plate black LoBase ref :788876 Greiner), un control positivo (RNA 250 ref : AM7155 Applied) que permiten validar los pipetados realizados por el robot así como los valores generados por el lector spectrostarNANO.

II. 2. Síntesis de los ADN complementarios

El Kit de transcripción inversa (RT) utilizado en el High Capacity Reverse Transcription Kit (Réf. 4368813, Life Technologies-Applied), utilizado según el protocolo suministrado. 500 ng de ARN totales diluidos en agua para un volumen final de 25 µL. A continuación son incubados durante 10 minutos a 25°C, luego 2 horas a 37°C en presencia de 25 µL de mezcla de reacción de High Capacity Reverse Transcription Kit 2X previamente preparada como se indica a continuación. Las diferentes manipulaciones se realizan por la plataforma MicrolabSTAR y las diferentes incubaciones son realizadas en el seno del TRobot (Biométra).

La mezcla de reacción de High Capacity Reverse Transcription Kit 2X para 1 reacción presenta la siguiente composición:

	Reactivos	volumen
15	RT tampón	5 µL
	dNTP tampón	2 µL
	Imprimador aleatorio	5 µL
	RNAsa out	0,5 µL
20	RT	2,5 µL
	H2O	10 µL

II. 3 PCR cuantitativa en tiempo real

El efecto de los tratamientos es evaluados por PCR cuantitativa en tiempo real con el bloque de 96 pocillos rápidos de 7900HT y los reactivos de Life Technologies-Applied. Se utilizaron las imprimaciones TaqMan gene expression assay:

- Gen de limpieza : beta-2-microglobulina (β2M): Hs99999907_m1
- Gen objetivo NOTCH 1: Hs00413187
- Gen objetivo NOTCH 2: Hs00225747

Mezcla de reacción para 1 reacción:

TaqMan Fast universal PCR master mix (2X) (Réf 4352043, 10 µL) TaqMan gene expression assay 20X (Hs00000000_m1), 1 mL H2O, 4 µL

Los 15 ml de la mezcla se colocan en los pocillos de una placa de 96 pocillos especialmente concebida para el aparato 7900HT (ref 4346906), se añaden 5 µL de agua (para el blanco) o 5 µL de diluciones sucesivas de ADNc (para la rango) o 5 µL de muestras en los pocillos correspondientes. La totalidad de las etapas se realizan por el MicrolabSTAR.

II. 4 Análisis de los resultados

La PCR cuantitativa en tiempo real puede ser utilizada si su capacidad está comprendida entre 90% y 110%. Esta eficacia es evaluada por la aplicación de un rango estándar a partir de diluciones en serie de ADNc extractos de células apropiadas. El valor de pendiente obtenido traduce la eficacia de amplificación; una PCR es eficaz al 100% cuando la regla de 2n (n = número de ciclos, a saber 40) es respetada y cuando el valor de la pendiente es de -3,32. Para cada muestra, el número de ciclos en el que aparece la señal se determina por la lógica SDS 2.3, gracias a la línea de calibración establecida con el rango estándar, de esta manera se calcula la concentración en número de copias de transcrito. Para un mismo ensayo, los niveles de expresión de los transcritos de interés obtenidos son normalizados con relación al valor obtenido para el gen de limpieza beta-2-microglobulina. Este gen, cuya expresión es constitutiva e invariante, permite liberarse de toda variación de cantidades entre ensayos y principalmente debido a eficacias de la etapa de Transcripción Inversa diferentes. La cuantificación de la actividad transcripcional se determina por la diferencia de Ct (umbral de ciclo) del gen objetivo y del gen de limpieza. Se trata de la cuantificación relativa que se obtiene por el cálculo siguiente, en el que el gen no tratado es igual a 1.

$$RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct} = 2^{Ct \text{ gen objetivo tratado} - Ct \text{ gen objetivo no tratado}} / 2^{-(Ct \text{ gen de limpieza tratado} - Ct \text{ gen de limpieza no tratado})}$$

Con el fin de evaluar variaciones de actividad transcripcional estadísticamente significativa, se utilizó el Test t de Student. Cada condición se realiza por triplicado (3 no tratados y 3 tratados en las mismas condiciones). El ensayo-F de Fischer se aplica en primer lugar comparando las dos matrices de datos. Las variaciones transcripcionales significativas serán aquéllas que tienen un Test t de Student inferior a alfa = 0,05. Los datos presentados en la parte

de Resultados son las relaciones de las cantidades obtenidas en las muestras tratadas frente a las muestras no tratadas, todo relacionado con el gen de limpieza Beta-2-microglobulina.

El ensayo estadístico de Student ha sido utilizado para comparar el ingrediente activo en función de su testigo disolvente. Los resultados han sido considerados como significativos para $p > 0,05$ (*).

5

Resultados

Se observa una estimulación de la expresión del gen NOTCH para la solución de extracto de hierbabuena CALMISKIN®.

10

Los resultados se presentan en las figuras 1 y 2.

Hay que indicar que el gen NOTCH1 está respondiendo a concentraciones de extracto más débiles que NOTCH 2.

Conclusiones

El extracto de hierbabuena estimula la expresión de los genes NOTCH 1 y 2.

Los resultados muestran que un extracto de hierbabuena estimula la expresión de la proteína NOTCH 1 en la gama de concentraciones de 0,09 % a 1,5 %, pero también de NOTCH 2 en la gama de concentración de 0,375 % a 1,5 %, de tal manera que este extracto tiene una eficacia sobre varios representantes de la familia de las proteínas NOTCH.

Ejemplo 2 - Composiciones cosméticas

25

El extracto de hierbabuena se utiliza a título de agente activo para mantener o regular la renovación de las células de la epidermis en las siguientes composiciones cosméticas:

1 - Loción

30

Se prepara una solución acuosa que comprende los activos siguientes (porcentaje en peso)

Calmiskin®	2
Glicerol	3,0
Extracto de Malva sylvestris	0,2
Heterósidos de Centella asiatica	0,02
Ácidos hialurónicos de alto y de bajo peso molecular	0,05
Excipientes qsp	100

40

Calmiskin® es una solución de extracto de hierbabuena, comercializada por la sociedad SILAB, preparada a partir de las partes aéreas de la planta

45 La loción se aplica diariamente sobre la cara.

2- Crema de día hidratante

Se prepara una emulsión hidratante, cuya fórmula se indica a continuación (% en peso):

50

<u>Fase A</u>	%
Calmiskin®	0,75
Solución a 1% de extracto de Vanda coerulea	0,3
Fénoxietanol	0,5
Goma de xantano	0,2
Acrilatos/C20-30 alquilacrilato copolímeros	0,15
EDTA tetrasódico	0,1
Agua	qsp
<u>Fase B</u>	
Poliisobuteno hidrogenado	4
Escualeno	3
Caprílico/cáprico triglicérido	3
Pentileno glicol	3

60

ES 2 864 643 T3

	Gliceril estearato	3
	PEG-100 estearato	2,5
	Cera de abejas	1,5
	Dicaprilil carbonato	1,5
5	Alcohol cetílico	1
	Alcohol de estearilo	1
	Dimeticona	1
	<u>Fase C</u>	
	Hidróxido de sodio	0,04
10	Agua	qsp 100

15 Se dispersan los gelificantes de la Fase A en agua, luego se calientan a 80-85°C, antes de solubilizar los compuestos. Los compuestos de la fase B se calientan a 85°C para formar una fase homogénea. Se emulsiona la Fase A en la fase B con la ayuda de una mezcladora Ystral.

La emulsión aceite/agua es neutralizada finalmente con la ayuda de una solución acuosa de hidróxido de sodio, luego se refrigera.

20 La composición obtenida es una crema hidratante destinada a ser aplicada sobre la cara, en particular sobre las zonas que presentan signos de envejecimiento o de sequedad cutánea.

3- Crema de protección solar de SPF 50

	INCI	% másico
25	Extracto acuoso de hierbabuena	0,1
	Agua	qs 100
	Butilenglicol dicaprato/dicaprilato	10,6
	Etilhexil metoxicinnamato	7,5
	Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol	5
30	Dicaprilil carbonato	4
	Butileno glicol	3,7
	Bis-etilhexiloxifenol metoxidenil triazina	3
	Dimeticona	2
	Caprilil meticona	2
35	VP/Eicoseno copolímero	2
	Behenil alcohol	2
	Glicerol	2
	Potasio cetil fosfato	2
	Cetearil alcohol	1,2
40	Ácido fenilbenzimidazol sulfínico	1
	Trometamina	1
	Fenoxietanol	0,9

45 La crema presenta un SPF de un valor igual a 50. La combinación del extracto de hierbabuena con los filtros UV permite proteger la epidermis contra la radiación UV y permite mantener la renovación celular cutánea por queratinocitos progenitores.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización cosmética de una composición que comprende una cantidad eficaz de un extracto de hierbabuena, todavía llamada *Mentha piperita*, para tratar una piel seca o madura que presenta signos de envejecimiento, de foto-envejecimiento, de flojedad o de sequedad cutánea, **caracterizada** porque la composición estimula la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores, y porque el extracto de hierbabuena es un extracto de las partes aéreas obtenido por una hidrólisis enzimática en medio acuoso.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, **caracterizada** porque las proteínas NOTCH son las proteínas NOTCH 1 y NOTCH 2.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 2, **caracterizada** porque la cuantificación de la expresión génica (RQ) del gen que codifica las proteínas NOTCVH 1 o NOTCH 2 medida por PCR cuantitativa (qRT.PCR) en tiempo real expresada con relación a un testigo no tratado es superior a 1.
- 20 4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque dicha composición contiene de 0,005 a 0,5 % en peso de materia seca del extracto con relación al peso de la composición.
- 25 5. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque la composición se aplica sobre la cara y más particularmente sobre el contorno del ojo, el escote, los labios y las manos, que son zonas expuestas a la radiación solar.
- 30 6. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque la composición contiene un activo que actúa sobre la expresión de las proteínas NOTCH seleccionado entre un extracto acuoso de brotes de haya (*Fagus Sylvatica*), o un extracto acuoso de flores de *Bellis perennis*.
- 35 7. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque la composición contiene un filtro UV y/o partículas capaces de reflejar la luz del sol.
8. Método de tratamiento cosmético para aumentar la renovación de las células de la epidermis de una piel que presenta signos de envejecimiento, de foto-envejecimiento, de flojedad o de sequedad cutánea, comprendiendo dicho método la aplicación sobre al menos una parte de la cara o del cuerpo de una cantidad eficaz de un extracto de hierbabuena, siendo dicho extracto un extracto de las partes aéreas obtenido por una hidrólisis enzimática en medio acuoso, que estimula la expresión de las proteínas NOTCH al nivel de los queratinocitos progenitores,

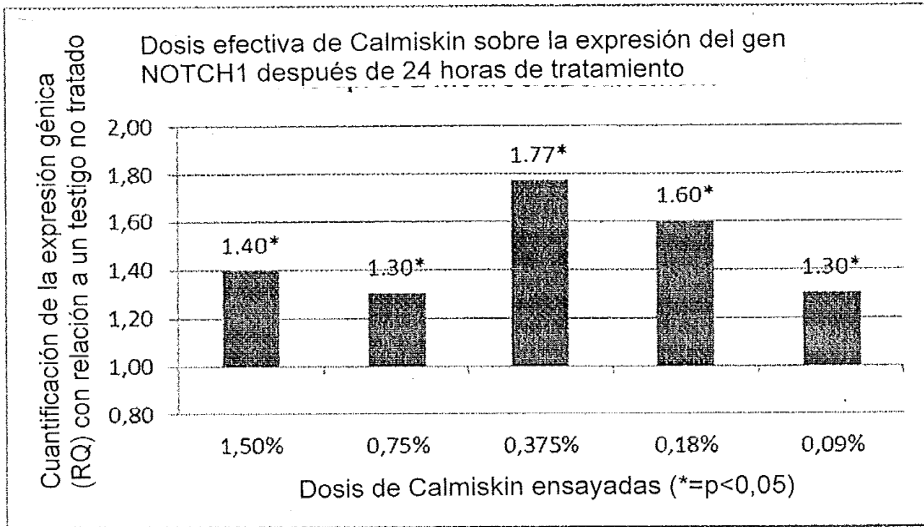


FIGURA 1

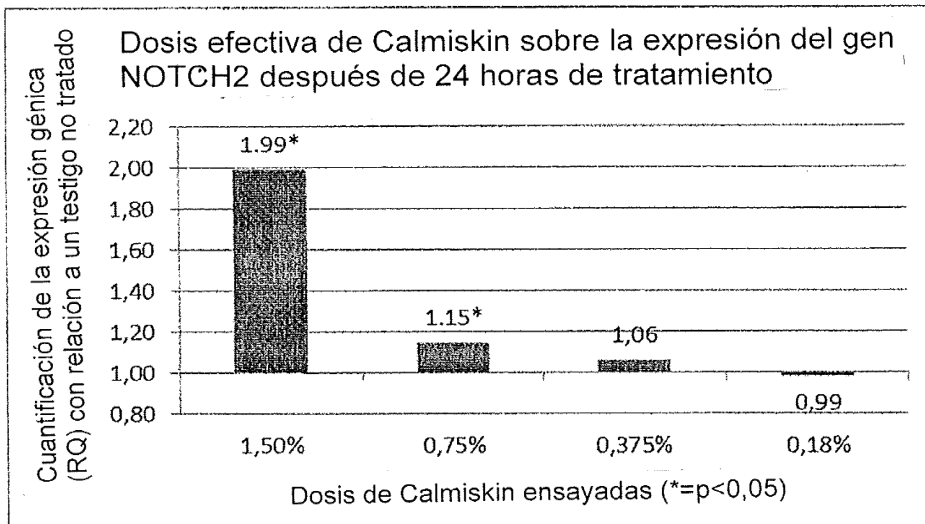


FIGURA 2