



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 286 254**

51 Int. Cl.:
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02733853 .2**
86 Fecha de presentación : **14.03.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1367993**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.12.2003**

54 Título: **Uso de un extracto de matricaria para regular factores de envejecimiento de la piel.**

30 Prioridad: **16.03.2001 US 276304 P**

73 Titular/es: **JOHNSON & JOHNSON CONSUMER
COMPANIES, Inc.
199 Grandview Road
Skillman, New Jersey 08858, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2007

72 Inventor/es: **Martin, Katharine, M. y
Saliou, Claude**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 286 254 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

Uso de un extracto de matricaria para regular factores de envejecimiento de la piel.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso cosmético de composiciones que comprenden extracto de matricaria.

Antecedentes de la invención

10 *Tanacetum parthenium*, una planta comúnmente conocida como matricaria, ha sido reconocida desde la Edad Media como poseedora de unas propiedades medicinales significativas cuando es tomada por vía oral como un febrífugo general, de ahí su nombre común en inglés (*feverfew*). Se han aislado muchos extractos de esta planta, y esos extractos se han usado para tratar por vía oral migrañas, artritis y síntomas bronquiales. Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 4.758.433 y la Solicitud de Patente PCT N° WO94/06800.

Los extractos de matricaria contienen muchos componentes. Aunque no se han aislado y caracterizado todos los componentes, los componentes conocidos de un extracto de matricaria contienen un número significativo de componentes biológicamente activos.

20 Hasta la fecha, los constituyentes químicos del extracto completo de matricaria incluyen, pero no se limitan a, apigenina-7-glucósido, apigenina-7-glucurónido, 1- β -hidroxiarbusculina, 6-hidroxikaempferol-3,7-4'-trimetil éter (tane-
tina), 6-hidroxikaempferol-3,7-dimetil éter, 8-11-reinaosina, 10-epicanina, ácido ascórbico, β -caroteno, calcio, cromo, crisantemólido, crisantemomina, crisarten-A, crsiarten-c, crisoeriol-7-glucurónido, cobalto, cosmosiina, epoxiartemorina, luteolina-7-glucósido, luteolina-7-glucurónido, mangnoliólido, partenólido, quercetagentina-3,7,3'-trimetil éter, quercetagentina-3'7-dimetil éter, reinaosina, tanapartina, tanapartina-1 α ,4 α -epóxido, tanapartina-1 β ,4 β -epóxido, β -costunólido, 3-6-hidroxi-partenólido, y 3,7,3'-trimetoxiquercetagentina.

30 El papel específico que cada uno de estos componentes juega en la actividad biológica de la matricaria es, sin embargo, desconocido hasta la fecha. No obstante se conoce alguna información sobre las reacciones alérgicas al extracto. Se cree que muchas de estas reacciones alérgicas están provocadas por γ -lactonas α -insaturadas tales como el partenólido. Véase, por ejemplo, Arch. Dermatol. Forsch. 1975, 251 (3): 235-44; Arch. Dermatol. Forsch. 1976, 255 (2): 111-21; Contact Dermatitis, 1988, 38 (4): 207-8; Am. J. Contact Dermatol. 1998-9 (1): 49-50; y Br. J. Dermatol, 1995, 132 (4): 543-47.

35 Mientras que hay informes de que el partenólido puede ser útil para inhibir el fotoenvejecimiento de la piel, véase la Patente de EE.UU. N° 6.130.254, no existen enseñanzas que describan el uso de un extracto de matricaria con cantidades reducidas de las γ -lactonas α -insaturadas causantes de alergias para regular los factores de envejecimiento de la piel o para tratar y prevenir lesiones medioambientales o agresiones externas.

40 Resumen de la invención

La presente invención proporciona el uso de un extracto de matricaria para regular los factores de envejecimiento de la piel en la piel en una composición que comprende un vehículo tópico cosméticamente aceptable y en el que dicha composición está sustancialmente exenta de partenólido.

Otras características y ventajas de la presente invención serán apreciables a partir de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

50 Descripción detallada de la invención

Se cree que el experto en la materia puede, basándose en la descripción del presente documento, utilizar la presente invención hasta su más completa magnitud. Las siguientes formas de realización específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas, y no limitantes del remanente de la descripción en modo alguno en absoluto.

55 Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente el experto habitual en la materia a la que pertenece la invención.

60 Según se usa en este documento, todos los porcentajes son en peso salvo que se especifique de otro modo.

Definiciones

65 Según se usa en este documento, "aplicación tópica" significa aplicar o extender directamente sobre el exterior de la piel usando, por ejemplo, el uso de las manos o un aplicador tal como una toallita.

Según se usa en este documento, "cosméticamente aceptable" significa que los extractos, los agentes cosméticamente activos o los ingredientes inertes que describe el término son adecuados para su uso en contacto con tejidos (por

ejemplo, la piel) sin una indebida toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable.

Según se usa en este documento, “regular la firmeza de la piel” significa la mejora de la firmeza o la elasticidad de la piel, evitando la pérdida de firmeza o de elasticidad de la piel, o previniendo o tratando la piel flácida, laxa y desprendida. La firmeza o la elasticidad de la piel pueden medirse mediante el uso de un cutómetro. Véase el Handbook of Non-Invasive Methods and the Skin, eds. J. Serup & G. Jemec, capítulo 14.3 (1995). La pérdida de la elasticidad o de la firmeza de la piel puede ser el resultado de varios factores incluyendo, pero no limitándose a, el envejecimiento, los daños medioambientales o el resultado de la aplicación de un cosmético sobre la piel.

Según se usa en este documento, “regular el tono de la piel” significa aclarar y/o oscurecer la piel (por ejemplo, aclarar lesiones pigmentadas u oscurecer livideces de la piel).

Según se usa en este documento, “regular la textura de la piel” significa suavizar la superficie de la piel para eliminar granos o fisuras de la superficie de la piel.

Según se usa en este documento, “regular las arrugas de la piel” significa prevenir, retrasar, detener o revertir el proceso de formación de arrugas y líneas finas en la piel.

Según se usa en este documento, “tratamiento de las agresiones externas en la piel” significa la reducción o la prevención del daño por agresiones externas en la piel. Algunos ejemplos de agresiones externas incluyen, pero no se limitan a, lesiones en la piel por el uso de limpiadores (por ejemplo, limpiadores tópicos que contienen tensioactivos), maquillaje, afeitado, así como lesiones medioambientales tales como de la luz UV (por ejemplo, lesiones por la luz solar o lesiones por fuentes no naturales tales como lámparas de UV y simuladores solares), ozono, gases de combustión, polución, cloro y compuestos que contienen cloro, y humo de cigarrillos. Los efectos de las agresiones externas sobre la piel incluyen, pero no se limitan a, lesiones oxidativas y/o nitrosativas y modificaciones en los lípidos, carbohidratos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos y vitaminas. Los efectos de las agresiones externas sobre la piel también incluyen, pero no se limitan a, la pérdida de la viabilidad celular, la pérdida o la alteración de las funciones celulares y cambios en la expresión de genes y/o proteínas.

Según se usa en este documento, “cantidad segura y eficaz” significa una cantidad de compuesto o de composición (por ejemplo, el extracto de matricaria) suficiente para inducir significativamente una modificación positiva en la dolencia que se va a regular o tratar, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz de compuesto o de composición variará según la dolencia en particular que se va a tratar, la edad y la condición física del usuario final, la gravedad de la dolencia que se va a tratar/prevenir, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante, el compuesto o composición específicos empleados y el vehículo tópico cosméticamente aceptable utilizado en particular, y factores similares.

Extracto de matricaria

Lo que se entiende por un “extracto de matricaria” es una mezcla de compuestos aislados de una planta del género *Chrysanthemum* o *Tanacetum* (denominada en lo sucesivo matricaria). Algunos ejemplos de matricaria incluyen, pero no se limitan a, *Chrysanthemum parthenium*, *Tanacetum parthenium* o *Matricaria parthenium*, así como los enumerados en CRC Ethnobotany Desk Reference 1998, ed. Timothy Johnson, p. 198-199, 823-824, 516-517 (CRC Press, Boca Raton, FL, EE.UU. 1998) y el 'The Plant Names Project (1999). International Plant Names Index. Publicado en Internet; <http://www.ipni.org> [accedido el 11 de enero de 2001].

Dichos compuestos pueden aislarse a partir de una parte o partes de la planta (por ejemplo, la parte aérea de la planta, tal como el tallo, la flor y las hojas) retirando físicamente un trozo de dicha planta, tal como moliendo una hoja de la planta. Dichos compuestos también pueden aislarse de la planta usando procedimientos de extracción conocidos en la materia (por ejemplo, el uso de disolventes orgánicos tales como alcoholes C₁-C₈, alquil C₁-C₈ polioles, alquil C₁-C₈ cetonas, alquil C₁-C₈ éteres, alquil C₁-C₈ ésteres del ácido acético, y cloroformo, y/o disolventes inorgánicos tales como agua, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, y bases inorgánicas tales como hidróxido sódico). En una forma de realización, el extracto de matricaria sólo contiene compuestos hidrófilos (por ejemplo, aislados usando un disolvente hidrófilo, tal como agua o etanol). En una forma de realización, el extracto de matricaria sólo contiene compuestos hidrófobos (por ejemplo, aislados usando un disolvente hidrófobo, tal como cloroformo). En una forma de realización, el extracto de matricaria contiene tanto compuestos hidrófilos como hidrófobos.

En una forma de realización, el extracto de matricaria está sustancialmente exento de γ -lactonas α -insaturadas. El término “sustancialmente exento de γ -lactonas α -insaturadas” se refiere a un extracto de matricaria con un contenido ponderal de las γ -lactonas α -insaturadas menor de aproximadamente el 0,2% en peso. Estas γ -lactonas α -insaturadas incluyen, pero no se limitan a, partenólido, 3- β -hidroxi-partenólido, costunólido, 3- β -constunólido, artemorina, 8- α -hidroxi-estafiatina, crisantemólido, mangnoliólido, tanapartina, tanapartina-1 α ,4 α -epóxido, tanapartina-1 β ,4 β -epóxido, crisantemonina y otros sesquiterpenos. Preferiblemente, el extracto de matricaria tiene un contenido ponderal de γ -lactonas α -insaturadas por debajo de aproximadamente el 0,02% en peso.

ES 2 286 254 T3

Las γ -lactonas α -insaturadas, incluyendo el partenólido, están presentes en la matricaria. Los procedimientos para la elaboración de extractos de matricaria que estén sustancialmente exentos de partenólido y otras γ -lactonas α -insaturadas se describen en la Solicitud de Patente PCT N° WO0074695.

5 La cantidad del extracto de matricaria presente en la composición dependerá del tipo de extracto usado. En una forma de realización, la composición comprende una cantidad segura y eficaz de dicho extracto de matricaria. El extracto estará típicamente presente en la composición en una cantidad del 0,001% al 20% en peso, en particular en una cantidad del 0,01% al 1% en peso.

10 El extracto de matricaria puede contener los siguientes compuestos: compuestos flavanoides/flavonas que incluyen, pero no se limitan a, tanetina, 3,7,3'-trimetoxiquercetagina, apigenina y sus derivados. Cuando hay presentes compuestos flavanoides/flavonas, están presentes en una concentración del 0,001% al 0,5% tal como entre el 0,005% y el 0,2% basado en el peso de la composición tópica.

15 *Composiciones tópicas*

Las composiciones tópicas útiles en la presente invención implican formulaciones adecuadas para su aplicación tópica en la piel. La composición comprende el extracto de matricaria y un vehículo tópico cosméticamente aceptable. En una forma de realización, el vehículo tópico cosméticamente aceptable es del 50% al 99,99%, en peso, de la composición (por ejemplo, del 80% al 95%, en peso, de la composición).

20 La composición está sustancialmente exenta de partenólido. Lo que se entiende por "sustancialmente exenta de partenólido" es que la composición comprende, en peso, menos del 0,1%, preferiblemente por debajo del 0,01%, más preferiblemente por debajo del 0,001% o no comprende nada de partenólido. En una forma de realización, la composición no comprende partenólido.

Las composiciones pueden elaborarse como una amplia variedad de tipos de producto que incluye, pero no se limita a, lociones, geles, barras, aerosoles, cremas de afeitar, ungüentos, lavados líquidos de limpieza y pastillas sólidas, champúes, pastas, polvos, espumas, cremas de afeitar, paños, parches, lacas de uñas, apósitos para heridas y vendas adhesivas, hidrogeles, películas y maquillaje, tales como bases de maquillaje, máscaras, y barras de labios. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de vehículos tópicos cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitándose a, disoluciones, emulsiones (por ejemplo, microemulsiones y nanoemulsiones), geles, sólidos y liposomas. Los siguientes son ejemplos no limitantes de dichos vehículos tópicos. Otros vehículos tópicos pueden ser formulados por los expertos habituales en la materia.

35 Las composiciones tópicas útiles en la presente invención pueden ser formuladas como disoluciones. Las disoluciones incluyen típicamente un disolvente acuoso (por ejemplo, del 50% al 99,99% o del 90% al 99% de un disolvente acuoso cosméticamente aceptable).

40 Las composiciones tópicas útiles en la invención en cuestión pueden formularse con una disolución que comprende un emoliente. Dichas composiciones contienen preferiblemente del 2% al 50% de un emoliente(s). Según se usa en este documento, "emolientes" se refiere a los materiales usados para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados, y pueden usarse en este documento. Sagarin, *Cosmetics, Science and Technology*, 2ª edición, vol. 1, págs. 32-43 (1972) y el *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, eds. Wenninger y McEwen, págs. 1656-61, 1626 y 1654-55 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 7ª edición, 1997) (en lo sucesivo "ICI Handbook") contienen numerosos ejemplos de materiales adecuados.

45 A partir de dicha disolución puede elaborarse una loción. Las lociones comprenden típicamente del 1% al 20% (por ejemplo, del 5% al 10%) de un emoliente(s) y del 50% al 90% (por ejemplo, del 60% al 80%) de agua.

Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una disolución es una crema. Una crema comprende típicamente del 5% al 50% (por ejemplo, del 10% al 20%) de un emoliente(s) y del 45% al 85% (por ejemplo, del 50% al 75%) de agua.

55 Otro tipo más de producto que puede formularse a partir de una disolución es un ungüento. Un ungüento puede comprender una base simple de aceites animales o vegetales o de hidrocarburos semisólidos. Un ungüento puede comprender del 2% al 10% de un emoliente(s) más del 0,1% al 2% de un agente(s) espesante(s). Una descripción más completa de los agentes espesantes o agentes incrementadores de la viscosidad útiles en este documento puede encontrarse en Sagarin, *Cosmetics, Science and Technology*, 2ª edición, vol. 1, págs. 72-73 (1972) y en el *ICI Handbook* págs. 1693-1697.

60 Las composiciones tópicas útiles en la presente invención formuladas como emulsiones. Si el vehículo es una emulsión, del 1% al 10% (por ejemplo, del 2% al 5%) del vehículo comprende un emulsionante(s). Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Algunos emulsionantes adecuados se describen en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 3.755.560, la patente de EE.UU. N° 4.421.769, McCutcheon's *Detergents and Emulsifiers*, edición norteamericana, págs. 317-324 (1986), y el *ICI Handbook*, págs. 1673-1686.

ES 2 286 254 T3

Las lociones y las cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente dichas lociones comprenden del 0,5% al 5% de un emoliente(s). Dichas cremas comprenderían típicamente del 1% al 20% (por ejemplo, del 5% al 10%) de un emoliente(s); del 20% al 80% (por ejemplo, del 30% al 70%) de agua; y del 1% al 10% (por ejemplo, del 2% al 5%) de un emulsionante(s).

5 Las preparaciones en emulsión simple para el cuidado de la piel, tales como lociones y cremas, del tipo de aceite en agua y del tipo de agua en aceite, son bien conocidas en la materia cosmética, y son útiles en la invención en cuestión. Las composiciones en emulsión multifásica, tales como las del tipo de agua en aceite, según se describen en las patentes de EE.UU. N° 4.254.105 y 4.960.764, también son útiles en la invención en cuestión. En general, dichas emulsiones simples multifásicas contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales.

15 Las composiciones tópicas de esta invención también pueden formularse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso usando un agente(s) gelificante(s) adecuado(s)). Algunos agentes gelificantes adecuados para geles acuosos incluyen, pero no se limitan a, gomas naturales, ácido acrílico y polímeros y copolímeros de acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetil celulosa e hidroxipropil celulosa). Algunos agentes gelificantes adecuados para aceites (tales como aceite mineral) incluyen, pero no se limitan a, copolímero hidrogenado de butileno/etileno/estireno y copolímero hidrogenado de etileno/propileno/estireno. Dichos geles comprenden típicamente entre el 0,1% y el 5%, en peso, de dichos agentes gelificantes.

20 Las composiciones tópicas de la presente invención también pueden formularse como una formulación sólida (por ejemplo, una barra basada en ceras, una composición para pastilla de jabón, polvo o un paño que contiene polvo).

25 Las formulaciones liposomales también son composiciones útiles de la invención en cuestión. Algunos ejemplos de liposomas son liposomas unilaminares, multilaminares y paucilaminares, que pueden contener o no fosfolípidos. Dichas composiciones pueden prepararse combinando en primer lugar hesperetina con un fosfolípido, tal como dipalmitoilfosfatidilcolina, colesterol y agua, según el método descrito en Mezei & Gulasekharan, "Liposomes- A Selective Drug Delivery System for the Topical Route of Administration: Gel Dosage Form", *Journal of Pharmaceutics and Pharmacology*, vol. 34 (1982), págs. 473-474, o una modificación del mismo. El lípido epidérmico con una composición adecuada para formar liposomas puede ser sustituido por el fosfolípido. La preparación de liposomas puede ser entonces incorporada en uno de los vehículos anteriores (por ejemplo, un gel o una emulsión de aceite en agua) con objeto de producir la formulación liposomal.

30 Otras composiciones y usos farmacéuticos de los liposomas aplicados tópicamente se describen en Mezei, M., "Liposomes as a Skin Drug Delivery System", *Topics in Pharmaceutical Sciences* (D. D. Breimer y P. Speiser, eds.), Elsevier Science Publishers B. V., Nueva York, N.Y., 1985, págs. 345-358, en la Solicitud de Patente PCT N° W096/31194 y en la Patente de EE.UU. N° 5.260.065.

35 Las composiciones tópicas útiles en la invención en cuestión, pueden contener, además de los componentes mencionados anteriormente, una amplia variedad de materiales adicionales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua usados convencionalmente en las composiciones para su uso sobre la piel, el cabello y las uñas, en sus niveles establecidos en la materia.

Agentes adicionales cosméticamente activos

45 En una forma de realización, la composición tópica comprende adicionalmente otro agente cosméticamente activo además del extracto de matricaria. Lo que se entiende por un "agente cosméticamente activo" es un compuesto que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre la piel, el cabello o las uñas, por ejemplo, agentes aclarantes, agentes oscurecedores tales como agentes autobronceadores, agentes antiacnéicos, agentes controladores del brillo, agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, filtros solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, detergentes/tensioactivos, humectantes, nutrientes, vitaminas, agentes energizantes, agentes antitranspirantes, astringentes, desodorantes, eliminadores del vello, agentes reafirmantes, agentes anticallusos y agentes para el acondicionamiento del cabello, las uñas y/o la piel.

50 En una forma de realización, el agente se elige de entre, pero no se limita a, el grupo constituido por hidroxiacidos, peróxido de benzoilo, resorcinol, azufre, ácido ascórbico, D-pantenol, hidroquinona, metoxicinamato de octilo, dióxido de titanio, salicilato de octilo, homosalato, avobenzona, poifenoles, carotenoides, capturadores de radicales libres, *spin traps*, retinoides tales como retinol y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores enzimáticos, minerales, hormonas tales como estrógenos, esteroides tales como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre tales como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre tales como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, péptidos tales como los descritos en la Solicitud de Patente WO00/15188, ácido lipoico, aminoácidos tales como prolina y tirosina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetilcoenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones tales como NADH y FADH₂, y otros extractos botánicos tales como aloe vera y soja, y derivados y mezclas de los mismos. El agente cosméticamente activo estará presente típicamente en la composición de la invención en una cantidad de desde el 0,001% al 20% en peso de la composición, por ejemplo, del 0,01% al 10%, tal como del 0,1% al 5%.

65 Algunos ejemplos de vitaminas incluyen, pero no se limitan a, vitamina A, vitaminas Bs tales como vitamina B3, vitamina B5 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K y vitamina E y derivados de las mismas.

ES 2 286 254 T3

Algunos ejemplos de hidroxiácidos incluyen, pero si no se limitan a, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico y ácido tartárico. Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Europea N° 273.202.

Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes solubles en agua tales como compuestos de sulfidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito sódico y N-acetilcisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina y ácido ascórbico y derivados del ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato de ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en aceite adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, butilhidroxitolueno, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles y ubiquinona. Algunos extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares.

Algunos ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino y própolis. Otros ejemplos de antioxidantes pueden encontrarse en las páginas 1612-13 del ICI Handbook.

Otros materiales

También puede haber presentes otros materiales diversos en las composiciones útiles en la invención en cuestión. Éstos incluyen humectantes, proteínas y polipéptidos, conservantes y un agente alcalino. Algunos ejemplos de dichos agentes se describen en el ICI Handbook, págs. 1650-1667. Las composiciones de la presente invención también pueden comprender agentes quelantes (por ejemplo, EDTA) y conservantes (por ejemplo, parabenos). Algunos ejemplos de conservantes y agentes quelantes adecuados se enumeran en las págs. 1626 y 1654-55 del ICI Handbook. Además, las composiciones tópicas útiles en este documento pueden contener coadyuvantes cosméticos convencionales, tales como colorantes, opacificantes (por ejemplo, dióxido de titanio), pigmentos y aromas.

Agua mineral

Las composiciones de la presente invención pueden prepararse usando un agua mineral. En una forma de realización, el agua mineral tiene una mineralización de al menos aproximadamente 200 mg/l (por ejemplo, desde 300 mg/l hasta 1000 mg/l). En una forma de realización, el agua mineral comprende al menos aproximadamente 10 mg/l de calcio y/o al menos aproximadamente 5 mg/l de magnesio.

La composición y las formulaciones que contienen dichas composiciones de la presente invención pueden prepararse usando una metodología que es bien conocida por el artesano experto habitual.

Ejemplo 1

Inhibición de MMP inducida por UV

La capacidad del extracto de matricaria de inhibir la metaloproteinasa-1 (MMP-1) de la matriz inducida por UV se evaluó en equivalentes epidémicos derivados de queratinocitos epidérmicos humanos normales. Las MMP son una familia de enzimas que juegan un papel importante en el remodelado fisiológico y la destrucción patológica de la matriz extracelular. Se sabe que dosis suberitematosas de luz UV inducen la secreción de MMP en la piel humana, lo que a su vez degrada la matriz extracelular y juega un papel significativo en la formación de arrugas por fotoenvejecimiento y la pérdida de firmeza y elasticidad. Véase G. J. Fisher, y col., *Nature* 379: 335-339 (1996) y G. J. Fisher y J. J. Voorhees, *J. Invest. Dermatol. Symposium Proceedings*, 3: 61-68 (1998).

Con objeto de evaluar la capacidad de extracto de matricaria de inhibir la MMP-1 inducida por UV, se obtuvieron equivalentes epidémicos de SkinEthic (Niza, Francia), y se cultivaron en medio sin fenol y sin hidrocortisona (SkinEthic). Entonces los equivalentes se trataron tópicamente con un 0% o un 0,5%, en peso, de extracto de matricaria (vendido como Extracto Seco de Matricaria D.J. de indena, S.p.A., Milán, Italia) durante 1 a 2 horas antes de irradiarlos con luz del espectro solar a unas dosis de 0, 5, 7, 9 y 11 DEM usando un simulador ultravioleta solar de 1000 Watt (Oriel, Stratford, CT, EE.UU.). Cuarenta y ocho horas después de la irradiación se recogió entonces el medio subyacente a cada equivalente y se analizó para evaluar la MMP-1 secretada mediante ELISA (Calbiochem, San Diego, CA, EE.UU.). Los resultados de dicho experimento se establecen en la Tabla 1.

TABLA 1

Luz UV (DEM)	MMP-1 (ng/ml)	
	0% de matricaria	1 % de matricaria
0	19,3 ± 2,12	14,175 ± 1,803
5	28,725 ± 11,561	12,575 ± 2,510
7	33,075 ± 4,207	15,25 ± 0,495
9	44,000 ± 7,990	16,425 ± 7,177
11	28,450 ± 10,041	11,075 ± 2,510

Estos resultados indican que la formulación que contiene extracto de matricaria fue capaz de proporcionar protección frente a la inducción de la MMP-1 tras una irradiación con luz del espectro solar a una dosis de hasta 11 DEM.

Ejemplo 2

Prevención de la pérdida de tioles inducida por el humo

La capacidad del extracto de matricaria de evitar la pérdida de tioles inducida por el humo se evaluó en fibroblastos dérmicos humanos normales (Clonetics, San Diego, CA). Los tioles, sobre todo el glutatión, son parte del sistema defensivo antioxidante endógeno celular. El glutatión sirve como un tampón redox, manteniendo así el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes. El glutatión también es el sustrato preferido de varias enzimas tales como las peroxidasas de glutatión (que descomponen peróxidos) y las glutatión-S-transferasas (un grupo importante de enzimas detoxificantes). Véase A. Meister, *Cancer Res.* 54: 1969s-1975s (1994).

Los antioxidantes cutáneos (tanto enzimáticos como no enzimáticos), incluyendo el glutatión, disminuyen tras una exposición a UV u ozono. Véase M. J. Connor y L. A. Wheeler, *Photochem. Photobiol.* 46: 239-246 (1987) y R. M. Tyrrell y M. Pidoux, *Photochem. Photobiol.* 47: 405-412 (1988). En modelos de cultivo celular, unos niveles bajos de glutatión (GSH) intracelular dan lugar a una mayor sensibilidad ante la radiación UV. Se ha demostrado que la aplicación tópica de derivados de cisteína en piel de rata protege frente a las fotolesiones inducidas por la radiación UV; esta ventaja se correlaciona con un aumento en la síntesis de GSH. Véase L. T. van den Broeke y G. M. J. Beijersbergen van Henegouwen, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 27: 61-65 (1995); K. Hanada, y col., *J. Invest. Dermatol.* 108: 727-730 (1997); y D. P. T. Steenvoorden, y col., *Photochem Photobiol.* 67: 651-656 (1998). Consecuentemente, el glutatión es un importante antioxidante endógeno, altamente responsable de los cambios ambientales, capaz de regular el tono y las arrugas de la piel, así como de tratar las agresiones externas.

En este experimento se incubaron fibroblastos dérmicos neonatales humanos normales en insertos Transwell en formato de 24 pocillos (Corning Costar, Cambridge, MA) con medios que contienen varias concentraciones de extracto de matricaria durante 24 horas antes de la exposición bien a placebo (falso) o bien a humo de cigarrillo (1 cigarrillo, cigarrillos BASIC Full Flavor 100's, Philip Morris, Richmond, VA) durante 10 minutos. Antes de la exposición al humo, se retiró el medio superyacente a los insertos que contienen el extracto de matricaria, y las células se lavaron 3 veces con disolución salina de Dulbecco tamponada con fosfato (Life Technologies, Gaithersburg, MD) antes de ser expuestas al humo sólo con el medio subyacente a los insertos. Inmediatamente después de la exposición, las células se incubaron durante otro período de 24 horas con el medio anterior. Las células se lavaron de nuevo, 5 veces con disolución salina de Dulbecco tamponada con fosfato, y entonces se midieron los tioles intracelulares añadiendo monobromobimano 60 μ M (Molecular Probes, Eugene, OR, EE.UU.) a las células e incubando a 37°C durante 30 minutos antes de la lectura de fluorescencia. En presencia de tioles, el monobromobimano se vuelve fluorescente. Esta fluorescencia se midió usando un lector de placas de fluorescencia CytoFluore (PerSeptive Biosystems, Framingham, MA, EE.UU.) ajustado con la siguiente combinación de filtros: excitación a 360 nm y emisión a 460 nm.

ES 2 286 254 T3

Los resultados de este experimento se establecen en la Tabla 2.

TABLA 2

	Concentración del extracto de matricaria ($\mu\text{g/ml}$)	Tioles (porcentaje de tioles contenidos en el grupo sin humo; media \pm DT)
Sin humo	0	100 \pm 12,2
Humo (10 min)	0	58,83 \pm 7,7
	1	70,32 \pm 16,7
	10	99,53 \pm 12,6
	25	103,5 \pm 4,8

Estos resultados indican que un extracto de matricaria proporcionó protección frente a la pérdida de tioles inducida por el humo de (los datos representan de 8 a 9 replicados a partir de 2 experimentos independientes).

Se entiende que, aunque la invención se ha descrito junto con una descripción detallada de la misma, la anterior descripción pretende ilustrar, y no limitar, el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de un extracto de matricaria para regular los factores de envejecimiento de la piel en la piel en una composición que comprende un vehículo tópico cosméticamente aceptable y en el que dicha composición está sustancialmente exenta de partenólido.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición es para mejorar la firmeza o la elasticidad de la piel.

10 3. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición es para regular el tono de la piel.

4. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición es para suavizar la superficie de la piel.

15 5. El uso de la reivindicación 1, en el que dicha composición es para retrasar el proceso de formación de arrugas o líneas finas en la piel.

6. El uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición comprende del 0,001%, en peso, al 20%, en peso, de dicho extracto de matricaria.

20 7. El uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición comprende adicionalmente retinol.

8. El uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición comprende adicionalmente un extracto de té verde.

25 9. El uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha composición comprende adicionalmente un extracto de soja.

30

35

40

45

50

55

60

65