

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 978**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)  
**A61K 8/35** (2006.01)  
**A61K 8/46** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2010 E 10251717 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2316413**

54 Título: **Compuestos que comprenden un inhibidor de NFκB y un promotor de colágeno no retinoide**

30 Prioridad:

**02.10.2009 US 572565**

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

**24.01.2017**

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.  
(100.0%)  
199 Grandview Road  
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

**KAUR, SIMARNA;  
ODDOS, THIERRY;  
SOUTHALL, MICHAEL y  
TUCKER-SAMARAS, SAMANTHA**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 597 978 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).

**Compuestos que comprenden un inhibidor de NFκB y un promotor de colágeno no retinoide****Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Se proporciona un compuesto o composición que comprende un inhibidor de NFκB y un promotor de colágeno no retinoide. Por ejemplo, la composición es útil para su aplicación tópica en la piel.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Puede considerarse que el envejecimiento de la piel se produce debido a la influencia de factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos incluyen los cambios naturales en la piel, que se regulan por medio de la estructura genética. Los factores extrínsecos incluyen las influencias exógenas como el daño provocado por los rayos UV, los factores medioambientales y similares.

[0003] El envejecimiento de la piel puede afectar de manera negativa a la elasticidad y la fuerza de la piel mediante cambios en los dos componentes principales de la matriz extracelular dérmica: el colágeno y la elastina, dos proteínas fibrosas. Por ejemplo, la elastina es una gran proteína fibrosa formada por el entrecruzamiento o 'cross-linking' de moléculas proteínicas de precursores de elastina (por ejemplo, tropoelastina) con filamentos espirales. El colágeno, más abundante que la elastina, es otra proteína fibrosa que forma la red estructural de la piel.

[0004] Se conocen diversos agentes que tienen efectos beneficiosos para inhibir la degradación de la elastina entrecruzada. Por ejemplo, se sabe que las metaloproteinasas de la matriz (MMPs, por sus siglas en inglés), un grupo de enzimas que pueden descomponer las macromoléculas de la matriz extracelular, desempeñan un papel importante en la degradación de la elastina. Se han descrito diversos extractos de plantas que son inhibidores de varias MMPs. Por ejemplo, J. L. Lamaison describe la inhibición de la elastasa (elastasa pancreática porcina) con extractos de plantas seleccionadas del grupo de las Rosaceae y atribuye la inhibición a los taninos que contienen. Ann. Pharmaceutiques Francaises 1990, 48, 335-340. M. Herrmann et al. desvelan que Sym-Matrix, un extracto hidroalcohólico de hoja de zarzamora, muestra actividad inhibitoria (SOFW Journal (2006), 132(4), 42-46).

[0005] Además, algunos compuestos naturales o sintéticos son conocidos por su efecto beneficioso para estimular la producción de precursores de elastina y/o estimular la formación de colágeno. Por ejemplo, los retinoides regulan y aumentan la producción de elastina en los fibroblastos (Liu et al., Am J Physiol. 1993 Nov; 265(5 Pt 1):L430-437). También se sabe que los retinoides estimulan la formación de colágeno. Por desgracia, los retinoides también tienen ciertos inconvenientes, como la propensión a irritar la piel.

[0006] Teniendo en cuenta lo explicado previamente, los inventores han visto la necesidad de encontrar nuevos agentes y combinaciones de estos agentes que pueden influir positivamente en la formación de colágeno sin que existan ciertos inconvenientes, como la irritación que puede producirse utilizando retinoides.

[0007] Sorprendentemente, los inventores han descubierto ahora los sorprendentes beneficios de un tipo particular de compuestos antiinflamatorios, agentes que inhiben el factor nuclear kappa-B (NFκB) de transcripción celular. Los inventores han descubierto que, cuando se combinan los inhibidores de NFκB con promotores de colágeno no retinoides, la composición tópica que contiene esta combinación muestra un aumento sorprendentemente grande, inesperado y sinérgico en la eficacia de la estimulación de colágeno.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] En uno de sus aspectos, la invención proporciona una composición que comprende un inhibidor de NFκB que es un resorcinol sustituido y un colágeno no retinoide que es un extracto de matricaria (Tanacetum parthenium).

[0009] De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar un signo del envejecimiento de la piel, que incluye aplicar tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento una composición que comprende un inhibidor de NFκB y un promotor de colágeno no retinoide.

[0010] Otras características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes gracias a la descripción detallada de la invención y a las reivindicaciones.

60 DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0011] Se cree que, basándose en la descripción del presente texto, una persona versada en la materia puede hacer uso de la presente invención en todo su alcance. Debe entenderse que las realizaciones específicas descritas a continuación son meramente ilustrativas, y no limitan de ningún modo el resto de la divulgación.

[0012] A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente

5 texto tienen el mismo significado que el que interpreta normalmente una persona con conocimientos ordinarios en el campo al que pertenece la invención. Además, todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas en el presente texto incluyen su referencia. A menos que se indique lo contrario, un porcentaje de concentración hace referencia a un porcentaje o concentración en peso (esto es, % (W/W)). A menos que se indique lo contrario, todos los rangos incluyen los extremos; por ejemplo, “de 4 a 9” incluye los extremos 4 y 9.

10 **[0013]** De manera opcional, los productos descritos en el presente texto pueden aportarse en su forma final ya envasada. En una realización, el envase es un contenedor como un tubo de plástico, metal o cristal o un bote que contiene la composición. Además, el producto puede contener embalajes adicionales como una caja de plástico o cartón para almacenar dichos contenedores. En una realización, el producto comprende una composición de la invención y contiene instrucciones que ayudan al usuario a aplicar la composición a la piel para tratar los signos o señales del envejecimiento de la piel tal y como se explica más abajo. Estas instrucciones pueden estar impresas en el contenedor, escritas en una etiqueta o en otro envase o embalaje adicional.

15 **[0014]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “aplicar tópicamente” significa poner directamente encima de o extender sobre la piel exterior, el cuero cabelludo o el pelo, por ejemplo, usando las manos o un aplicador como una toallita, un rodillo o un espray.

20 **[0015]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “cosméticamente aceptable” significa que los ingredientes que el término describe son aptos para usarse en contacto con tejidos (por ejemplo, piel o pelo) sin que haya toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica o similares.

25 **[0016]** Las composiciones de la presente invención son aptas para tratar los signos del envejecimiento de la piel. Tal y como se utiliza en el presente texto, “signos del envejecimiento de la piel” incluye la presencia de líneas y arrugas, la pérdida de elasticidad, una piel irregular y manchas. En una realización particularmente preferida, el signo de envejecimiento es la presencia de líneas y arrugas y/o la pérdida de elasticidad.

30 **[0017]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “tratar los signos del envejecimiento de la piel” hace referencia a paliar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia o signos de envejecimiento de la piel previamente descritos.

35 **[0018]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “arruga” incluye líneas finas, arrugas finas o arrugas gruesas. Los ejemplos de arrugas incluyen -pero no se limitan a- las líneas finas alrededor del ojo (por ejemplo, las ‘patas de gallo’), las arrugas en la frente o las mejillas, las líneas que surgen al fruncir el ceño y las líneas que surgen alrededor de la boca debido a la acción de reír.

40 **[0019]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “pérdida de elasticidad” incluye la pérdida de la elasticidad o la integridad estructural de la piel o el tejido, incluyendo -pero sin limitarse a- el tejido flojo, laxo o fofo. La pérdida de elasticidad o de la integridad estructural del tejido puede ser el resultado de diversos factores, incluyendo -pero sin limitarse a- el envejecimiento, las enfermedades, los cambios hormonales, los traumas mecánicos, los cambios medioambientales, o el resultado de la aplicación al tejido de productos como fármacos o cosméticos.

45 **[0020]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “piel irregular” significa una condición de la piel asociada con una pigmentación difusa o moteada, que puede clasificarse como hiperpigmentación, como la hiperpigmentación postinflamatoria.

**[0021]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “manchado” o “con manchas” hace referencia a una condición de la piel asociada con la rojez o el eritema.

50 **[0022]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “cosmético” hace referencia a una sustancia o preparación de belleza que preserva, restituye, confiere, estimula o realza la apariencia de belleza corporal o parece realzar la belleza o juventud, específicamente, si está relacionada con la apariencia del tejido o la piel.

55 **[0023]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “cantidad cosméticamente efectiva” hace referencia a una cantidad de un compuesto o composición fisiológicamente activos que es suficiente para tratar uno o más signos del envejecimiento de la piel, pero que es lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves. La cantidad cosméticamente efectiva del compuesto o composición variará dependiendo del problema particular que se esté tratando, la edad y la condición física del usuario final, la gravedad del problema que se esté tratando/previendo, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el compuesto o producto/composición específicos que se utilicen, el particular portador cosméticamente aceptable que se utilice y otros factores similares.

#### INHIBIDOR DE NFκB

65 **[0024]** Las composiciones de la presente invención incluyen un inhibidor de NFκB. Tal y como se utiliza en el presente texto, “inhibidor de NFκB” hace referencia a un compuesto que inhibe el factor nuclear kappa-B (NFκB) de

transcripción celular. En una realización, cuando se analiza según el TEST DE INHIBICIÓN DE NFκB tal y como se describe más adelante, el inhibidor de NFκB tiene un porcentaje de inhibición de NFκB de al menos alrededor de 35%, preferiblemente al menos alrededor de 55%, más preferiblemente al menos alrededor de 70% y más preferiblemente al menos alrededor de 90% cuando se analiza en una concentración que va, preferiblemente, de 1 microgramo por mililitro a alrededor de 100 microgramos por mililitro. Es decir, el compuesto muestra el Porcentaje de Inhibición de NFκB detallado en al menos una concentración que está en un rango de 1 microgramo por mililitro a 100 microgramos por mililitro. No es necesario que el compuesto muestre el Porcentaje de Inhibición de NFκB detallado en todas las concentraciones que van desde 1 microgramo por mililitro hasta 100 microgramos por mililitro, pero proporciona el Porcentaje de Inhibición de NFκB detallado con al menos una concentración en este rango.

**[0025]** En una realización preferida, el inhibidor de NFκB tiene un Porcentaje de Inhibición de NFκB de al menos alrededor del 35%, preferiblemente al menos alrededor del 55%, más preferiblemente al menos alrededor del 70%, y más preferiblemente al menos alrededor del 90%, cuando se analiza con una concentración de 10 microgramos por mililitro.

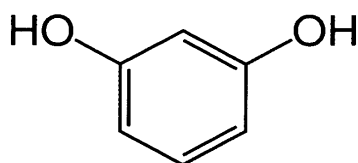
**[0026]** El TEST DE INHIBICIÓN DE NFκB se realiza del siguiente modo. Se utilizan células FB293, una línea estable de células epiteliales humanas transfectadas que contiene el gen reportero para NFκB. Por ejemplo, pueden obtenerse gracias a Panomics (Fremont, CA, EE UU). Las FB293 se preparan con una densidad de  $5 \times 10^4$  células/mL en un medio adecuado, por ejemplo, en el Medio de Cultivo Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) y se añade un 10% de suero bovino fetal (Invitrogen, San Diego, CA, EE UU). Las células FB293 se estimulan con 100ng/mL de Factor-α de Necrosis Tumoral (TNFα, disponible en Sigma-Aldrich de St Louis, MO, EE UU) en presencia de la muestra de prueba. De forma separada, se analiza una muestra de control a la que no se le ha aplicado ninguna muestra de prueba. Después de 24 horas de incubación a 37° C con un 5% de CO<sub>2</sub>, las células se rompen con 40 μL de tampón de lisis reportero (Promega, Madison, WI, EE UU). Se analiza una cantidad alícuota de 20 μL de lisado usando un kit de análisis de luciferasa (Promega) y se recuenta durante 10 segundos en un luminómetro Lmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE UU) con los datos representados como la unidad de luz relativa/segundo. El Porcentaje de Inhibición de NFκB de la muestra de prueba se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Inhibición de NFκB} = [1 - (L_{\text{muestra}} / L_{\text{control}})] * 100$$

donde  $L_{\text{muestra}}$  es la luminiscencia de la muestra y  $L_{\text{control}}$  es la luminiscencia del control.

**[0027]** El inhibidor de NFκB puede estar presente en la composición de la invención en cualquier cantidad adecuada, como, por ejemplo, desde alrededor del 0,01% de peso hasta alrededor del 100% de peso, preferiblemente desde alrededor del 0,1% hasta alrededor del 20%, más preferiblemente desde alrededor del 0,1% hasta alrededor del 5% y aún más preferiblemente desde alrededor del 0,2% hasta alrededor del 2%.

**[0028]** El inhibidor de NFκB es un resorcinol sustituido. El resorcinol es un compuesto de dihidroxifenol (esto es, 1,3 dihidroxibenceno) que tiene la siguiente estructura:



**[0029]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “resorcinol sustituido” hace referencia a un resorcinol que tiene al menos un sustituyente en la posición 2, 4, 5 ó 6. De este modo, el resorcinol sustituido puede tener un sustituyente como mínimo y cuatro sustituyentes como máximo. Tal y como se muestra más arriba, las posiciones 1 y 3 del resorcinol sustituido comprenden grupos -OH.

**[0030]** Es altamente preferible que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido estén libres de partes de fenilos (-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> aromáticos). En algunas realizaciones, todos los sustituyentes están libres de radicales o partes aromáticas (con o sin heteroátomos).

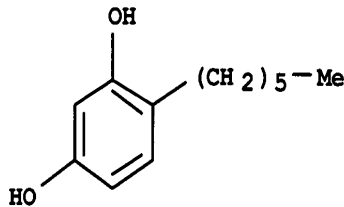
**[0031]** En otra realización, es preferible que todos los sustituyentes del resorcinol sustituido estén libres de las características o funcionalidades de la cetona (carbonilos unidos a otros dos átomos de carbono).

**[0032]** En algunas realizaciones preferidas, todos los sustituyentes del resorcinol sustituido están libres tanto de las funcionalidades del fenilo como de las funcionalidades de la cetona.

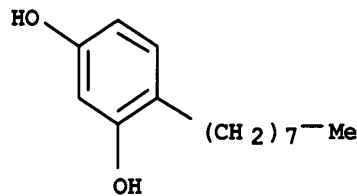
**[0033]** En algunas realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido incluye al menos un sustituyente que contiene de 5 a 11 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 5 a 9 átomos de carbono, y más preferiblemente de 5 a 8 átomos de carbono. En otras realizaciones, al menos un sustituyente comprende un grupo alquilo, como, por ejemplo, uno que tenga el número de átomos de carbono previamente descrito. Preferiblemente, el grupo alquilo es no saturado.

[0034] En algunas realizaciones, la posición 4 del resorcinol está sustituida y, en algunas realizaciones, solo la posición 4 está sustituida. En otra realización, la posición 4 está sustituida con un grupo alquilo. En algunas realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que comprende un grupo alquilo. En otras realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que consta de un grupo alquilo unido directamente a un anillo de benceno.

[0035] Los resorcinoles particularmente aptos incluyen 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol, particularmente 4-hexilresorcinol. Las estructuras de 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol se muestran a continuación:



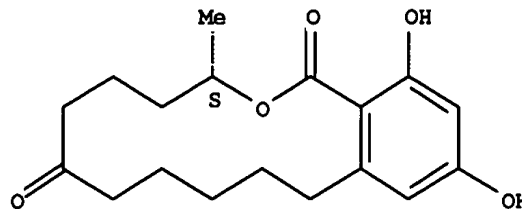
4-hexilresorcinol



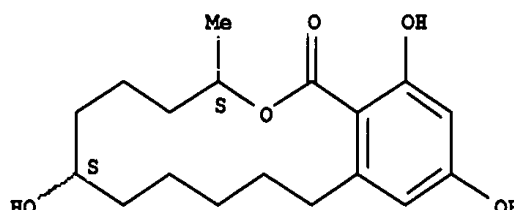
4-octilresorcinol

4-hexilresorcinol puede adquirirse comercialmente como "SYNOVEA HR" de Sytheon de Lincoln Park, NJ, EE UU. 4-Octilresorcinol puede adquirirse comercialmente de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut, EE UU.

[0036] En algunas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos dos sustituyentes en las posiciones 2, 4, 5 ó 6. De manera opcional, estos sustituyentes pueden unirse para formar un anillo, como, por ejemplo, un hidrocarburo cíclico alifático que opcionalmente comprende heteroátomos como el azufre y el oxígeno. Un sustituyente unido de este tipo puede comprender de 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 8 a 10 átomos de carbono, y puede incluir opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Los ejemplos de resorcinoles sustituidos aptos que comprenden sustituyentes cíclicos alifáticos que unen las posiciones 2 y 3 incluyen la Zearalanona y el β-Zearalanol:



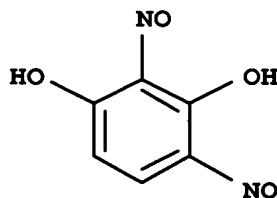
Zearalanona



β-Zearalanol

La Zearalanona y el  $\beta$ -Zearalanol pueden adquirirse comercialmente gracias a Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri, EE UU.

**[0037]** En otras realizaciones, el resorcinol sustituido comprende sustituyentes que contienen compuestos haluros o nitrosos. Los ejemplos aptos contienen -Cl o -N=O unidos directamente al anillo de benceno. Estos sustituyentes pueden existir, por ejemplo, en las posiciones 2 y 4, 2 y 6 ó 4 y 6. Un ejemplo de un resorcinol sustituido con dihaluro es 2,6-diclororresorcinol. Un ejemplo de un resorcinol sustituido con un dinitroso es 2,4-dinitrososorcinol:



2,4-dinitrososorcinol

2,6-diclororresorcinol y 2,4-dinitrososorcinol pueden adquirirse a través de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut, EE UU.

**[0038]** Los resorcinolos sustituidos se preparan utilizando medios y métodos conocidos en este ámbito, por ejemplo, utilizando técnicas descritas en la Patente de EE UU nº 4.337.370, cuyos contenidos se han incluido en el presente texto mediante sus referencias.

**[0039]** Los resorcinolos sustituidos pueden tener cualquier peso molecular que sea apto. En algunas realizaciones, el peso molecular del resorcinol sustituido está entre alrededor de 175 y alrededor de 300.

**[0040]** El resorcinol sustituido está presente en la composición en una cantidad segura y eficaz, como, por ejemplo, desde alrededor de 0,01% hasta alrededor de 10%, preferiblemente desde alrededor de 0,1% hasta alrededor de 5%, más preferiblemente desde alrededor de 0,2% hasta alrededor de 2% y más preferiblemente desde alrededor de 0,5% hasta alrededor de 1,5% del peso de la composición.

#### PROMOTOR DE COLÁGENO NO RETINOIDE

**[0041]** Tal y como se utiliza en el presente texto, "promotor de colágeno no retinoide" hace referencia a un tipo de compuestos que tienen la capacidad biológica de aumentar la producción de colágeno. De acuerdo con la presente invención, los promotores de colágeno no retinoides incluyen todos los compuestos sintéticos o naturales que pueden aumentar la producción de colágeno en el cuerpo humano.

**[0042]** Los promotores de colágeno no retinoides que son aptos pueden determinarse, por ejemplo, utilizando el ENSAYO DE PROMOTOR DE COLÁGENO. El ENSAYO DE PROMOTOR DE COLÁGENO se realiza de la siguiente manera. Se utilizan mioblastos cardíacos de rata H9C2, que pueden adquirirse a través de ATCC (Manassas, VA, EE UU). Los cultivos se conservan en un Medio de Cultivo Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EE UU) y se añade un 10% de suero bovino fetal, 2 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 50 ug/ml de estreptomina (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EE UU). Los cultivos de células se transfectan temporalmente con el promotor de colágeno 1A-constructo del reportero de luciferasa, que lleva el gen de luciferasa de luciérnaga, el cual puede obtenerse, por ejemplo, a través de PREMAS Biotech Pvt. Ltd (Haryana, India). En todas las transfecciones, se incluye como control interno un constructo con el promotor de timidina quinasa y el gen reportero de luciferasa de renilla (pRL-TK, Promega, Madison, Wisconsin, EE UU). Las células que crecen en placas de 48 pocitos se transfectan con 0,45 ug de ADN por pocito utilizando Lipofectamina 2000 (Invitrogen life technologies, Carlsbad, CA, EE UU). Un día después de la transfección, las células se tratan con unos agentes con las concentraciones señaladas durante aproximadamente 24 horas, antes de romperse para los ensayos de luciferasa, utilizando el Sistema de Reportero de Luciferasa Dual de Promega (Madison, WI, EE UU) y siguiendo el protocolo del fabricante. La actividad de la luciferasa de luciérnaga se mide primero (representa la actividad del promotor de colágeno) y después la luciferasa de renilla (control interno) utilizando un luminómetro LMAX de Molecular Devices (Sunnyvale, CA, EE UU). El índice de actividades de estas dos luciferasas (RLU) se usa para evaluar la actividad de cada promotor.

**[0043]** Preferiblemente, el promotor de colágeno no retinoide tiene una Actividad de Promotor de Colágeno de al menos 1,2, preferiblemente de al menos 1,25, y más preferiblemente de al menos 1,3; con una concentración que va de al menos 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (activamente), y preferiblemente una concentración que va de al menos 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (de forma activa).

**[0044]** Los promotores de colágeno incluyen extractos de matricaria (*Tanacetum parthenium*).

**[0045]** Tal y como se utiliza en el presente texto, “extracto” significa una composición de compuestos aislados a partir de una planta particular. Los compuestos pueden aislarse a partir de la planta entera o de una o más partes de la planta; por ejemplo, la flor, la semilla, la raíz, el rizoma, el tallo, el fruto y/o la hoja de la planta. El extracto puede aislarse extrayendo físicamente una parte de dicha planta y, por ejemplo, moliéndola. También se pueden aislar otros compuestos aptos de la planta utilizando técnicas de extracción bien conocidas en este ámbito (por ejemplo, usando disolventes orgánicos como alcoholes C1-C8 bajos, alquilo polioles C1-C8, alquilo cetonas C1-C8, alquilo éteres C1-C8, alquilo ésteres de ácido acético C1-C8 y cloroformo, y/o disolventes inorgánicos como agua, ácidos inorgánicos como ácido hidroclorídrico, y bases inorgánicas como hidróxido de sodio).

**[0046]** Con “extractos de matricaria” se hace referencia a extractos de la planta “*Tanacetum parthenium*”, tal y como puede producirse de acuerdo con los detalles desvelados en la Publicación de Solicitud de Patente de EE UU nº 2007/0196523, titulada “PARTHENOLIDE FREE BIOACTIVE INGREDIENTS FROM FEVERFEW (TANACETUM PARTHENIUM) AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION” (“Ingredientes bioactivos libres de partenólidos a partir de matricaria -*Tanacetum Parthenium*- y procesos para su producción”). Un extracto de matricaria particularmente apto está disponible comercialmente con una composición de alrededor del 20% de matricaria activa a través de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY, EE UU.

**[0047]** Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente eficaz de uno o más promotores de colágeno no retinoides. Las composiciones incluyen preferiblemente, y de forma activa, desde alrededor del 0,1% hasta alrededor del 10% de promotores de colágeno no retinoides, más preferiblemente desde alrededor del 0,5% hasta alrededor del 5% de promotores de colágeno no retinoides y más preferiblemente desde alrededor del 0,5% hasta alrededor del 2% de promotores de colágeno no retinoides.

**[0048]** El índice de concentración del inhibidor de NFκB y el promotor de colágeno no retinoide puede alterarse de acuerdo con la eficacia deseada de la composición para aumentar la formación de colágeno y también por otras razones (por ejemplo, la estabilidad de la composición, la estética y similares). Por ejemplo, el inhibidor de NFκB y el promotor de colágeno no retinoide pueden estar presentes en una concentración según la relación de peso (que se determina dividiendo la concentración en peso del inhibidor de NFκB por la concentración en peso del promotor de colágeno no retinoide) de entre alrededor de 0,001 y alrededor de 100, preferiblemente entre alrededor de 0,01 y alrededor de 10, y más preferiblemente entre alrededor de 0,02 y alrededor de 2. Estos rangos pueden expresarse de manera alternativa en “formato de proporción”, esto es, desde alrededor de 1:1000 hasta alrededor de 100:1, preferiblemente desde alrededor de 1:100 hasta alrededor de 10:1, y más preferiblemente desde alrededor de 1:50 hasta alrededor de 2:1.

#### Composiciones tópicas

**[0049]** Las composiciones de la presente invención se aplican tópicamente a la piel o pelo humanos. Además del inhibidor de NFκB y el promotor de colágeno no retinoide, la composición puede incluir adicionalmente un portador tópico cosméticamente aceptable que puede suponer desde alrededor del 50% hasta alrededor del 99,99%, en peso, de la composición (por ejemplo, desde alrededor del 80% hasta alrededor del 99%, en peso, de la composición). En una realización preferida de la invención, el portador tópico cosméticamente aceptable incluye agua.

**[0050]** Las composiciones pueden incluirse o realizarse en una amplia gama de tipos de productos que incluyen -pero no se limitan a- lociones, cremas, geles, bastoncillos, esprays, ungüentos, líquidos de limpieza y barritas sólidas, champús y acondicionadores de pelo, fijadores de pelo, pastas, espumas, polvos, espumas para el pelo, cremas de afeitar, toallitas, parches, hidrogeles, productos filmógenos, máscarillas faciales y mascarillas para la piel, películas y maquillajes como bases y rímel. Estos productos pueden contener diversos tipos de portadores tópicos cosméticamente aceptables incluyendo -pero sin limitarse a- disoluciones, suspensiones, emulsiones como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas. A continuación se ofrecen ejemplos no limitativos de dichos portadores. Aquellas personas con conocimientos habituales en este campo pueden desarrollar otros portadores.

**[0051]** Las composiciones útiles para esta invención pueden prepararse como disoluciones. Normalmente, las disoluciones (o soluciones) incluyen un disolvente acuoso u orgánico (por ejemplo, desde alrededor del 50% hasta alrededor del 99,99% o desde alrededor del 90% hasta alrededor del 99% de un disolvente acuoso u orgánico cosméticamente aceptable). Los ejemplos de disolventes orgánicos aptos incluyen propilenglicol, polietilenglicol (200-600), polipropilenglicol (425-2025), glicerol, 1,2,4-butanetriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanetriol, etanol y mezclas de estos compuestos.

**[0052]** Las composiciones útiles para la presente invención pueden prepararse como una disolución que comprende un emoliente. Estas disoluciones contienen preferiblemente desde el 2% hasta el 50% de emoliente(s). Tal y como se utiliza en el presente texto, “emolientes” hace referencia a los materiales que se usan para prevenir o aliviar la sequedad, por ejemplo, evitando la pérdida transepidérmica de agua de la piel. Los ejemplos de emolientes incluyen -pero no se limitan a- aceites vegetales, aceites minerales, ésteres grasos y similares.

[0053] Puede prepararse una loción a partir de una disolución de este tipo. Las lociones contienen habitualmente desde alrededor de un 1% hasta alrededor de un 20% (por ejemplo, desde alrededor de un 5% hasta alrededor de un 10%) de emoliente(s) y desde alrededor de un 50% hasta alrededor de un 90% (por ejemplo, desde alrededor de un 60% hasta alrededor de un 80%) de agua.

[0054] Una crema es otro tipo de producto que puede prepararse a partir de una disolución. Normalmente, una crema contiene desde alrededor de un 5% hasta alrededor de un 50% (por ejemplo, desde alrededor de un 10% hasta alrededor de un 20%) de emoliente(s) y desde alrededor de un 45% hasta alrededor de un 85% (por ejemplo, desde alrededor de un 50% hasta alrededor de un 75%) de agua.

[0055] Aunque es preferible que la composición de la presente invención contenga agua, alternativamente la composición puede ser un anhidro o un ungüento que no incluye agua sino disolventes orgánicos o de silicona, aceites, lípidos y ceras. Un ungüento puede contener una base simple de aceites vegetales o animales o hidrocarburos semisólidos. Un ungüento puede contener desde alrededor de un 2% hasta alrededor de un 10% de emoliente y desde alrededor de un 0,1% hasta alrededor de un 2% de agente(s) espesante(s).

[0056] La composición puede prepararse como una emulsión. Si el portador tópico es una emulsión, desde alrededor de un 1% hasta alrededor de un 10% (por ejemplo, desde alrededor de un 2% hasta alrededor de un 5%) del portador tópico contiene emulsionante(s). Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los ejemplos de emulsionantes aptos incluyen aquellos que se identifican como tales en el campo de los cuidados personales y las formulaciones cosméticas.

[0057] Las lociones y cremas pueden prepararse como emulsiones. Normalmente, estas lociones contienen desde un 0,5% hasta alrededor de un 5% de emulsionante(s). Estas cremas contienen normalmente desde alrededor de un 1% hasta alrededor de un 20% (por ejemplo, desde alrededor de un 5% hasta alrededor de un 10%) de emoliente(s); desde alrededor de un 20% hasta alrededor de un 80% (por ejemplo, desde alrededor de un 30% hasta alrededor de un 70%) de agua; y desde alrededor de un 1% hasta alrededor de un 10% (por ejemplo, desde alrededor de un 2% hasta alrededor de un 5%) de emulsionante(s).

[0058] Las preparaciones para el cuidado de la piel a base de emulsiones únicas, como las cremas o lociones, del tipo de aceite en agua y del tipo de agua en aceite, son bien conocidas en el campo de la cosmética y son útiles para la presente invención. Las composiciones de emulsión multifase, como las del tipo de agua-en-aceite-en-agua y del tipo de aceite-en-agua-en-aceite, también son útiles para la presente invención. En general, estas emulsiones simples o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes principales.

[0059] Las composiciones de esta invención también pueden prepararse como un gel (por ejemplo, un gel acuoso, de alcohol, de alcohol/agua o de aceite, usando uno o varios agentes gelificantes adecuados). Los agentes gelificantes adecuados para los geles acuosos y/o alcohólicos incluyen -pero no se limitan a- gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato, y derivados de celulosa (por ejemplo, hidroximetil celulosa e hidroxipropil celulosa). Los agentes gelificantes adecuados para aceites (como el aceite mineral) incluyen -pero no se limitan a- copolímeros hidrogenados de butileno/etileno/estireno y copolímeros hidrogenados de etileno/propileno/estireno. Normalmente, estos geles contienen entre alrededor de un 0,1% y un 5%, en peso, de los agentes gelificantes mencionados.

[0060] Las composiciones de la presente invención también pueden prepararse en una formulación o preparación sólida (por ejemplo, un bastoncillo de cera, una preparación de una barra de jabón, polvos, o un polvo que incluya una toallita).

[0061] Además de los componentes previamente mencionados, las composiciones útiles para la presente invención pueden contener una gran variedad de materiales adicionales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua que se usan habitualmente en las composiciones para la piel y el pelo, en los niveles habituales en este campo.

#### Agentes adicionales cosméticamente activos

[0062] En una realización, la composición contiene además otro agente cosméticamente activo. Tal y como se utiliza en el presente texto, un "agente cosméticamente activo" es un compuesto (por ejemplo, un compuesto sintético o un compuesto aislado de una fuente natural o un extracto natural) que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre la piel o el pelo, incluyendo -pero sin limitarse a- los agentes contra el acné, los agentes para regular el brillo, los agentes antimicrobianos, los agentes antiinflamatorios, los agentes antimicóticos, los agentes antiparásitos, los analgésicos externos, los protectores solares, los fotoprotectores, los antioxidantes, los agentes queratolíticos, los surfactantes, los hidratantes, los nutrientes, las vitaminas, los potenciadores de energía, los agentes antitranspirantes, los astringentes, los desodorantes, los agentes reafirmantes, los agentes para tratar los callos y otros agentes para el acondicionamiento del pelo y/o la piel.

[0063] En una realización, el agente se selecciona de -pero no se limita a- un grupo que consta de ácidos hidroxil, peróxido de benzoilo, D-pantenol, octil metoxicinimato, dióxido de titanio, octil salicilato, homosalato, avobenzona, carotenoides, radicales libres, trampas de espín, aminas (por ejemplo, neutrol), retinoides como el retinol y el



palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales, hormonas como los estrógenos, esteroides como la hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como el cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10, péptidos, aminoácidos como la prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetilcoenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH<sub>2</sub>, y otros extractos de plantas como aloe vera, matricaria, avena y derivados y mezclas de todos estos compuestos. Normalmente, el agente cosméticamente activo está presente en la composición de la invención en una cantidad que va desde alrededor de un 0,001% hasta alrededor de un 20% en peso de la composición (por ejemplo, desde alrededor de un 0,005% hasta alrededor de un 10%, como desde alrededor de un 0,01% hasta alrededor de un 5%).

**[0064]** Los ejemplos de vitaminas incluyen -pero no se limitan a- vitamina A, vitaminas B como la vitamina B3, la vitamina B5 y la vitamina B12, vitamina C, vitamina K, y diversas formas de vitamina E como tocoferoles alfa, beta, gamma o delta o sus combinaciones, y derivados de estos compuestos.

**[0065]** Los ejemplos de ácidos hidroxí incluyen -pero no se limitan a- ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico y ácido tartárico.

**[0066]** Los ejemplos de antioxidantes incluyen -pero no se limitan a- antioxidantes solubles en agua como los compuestos sulfhidrílicos y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina, ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, palmitato ascorbilo y polipéptido de ascorbilo). Los antioxidantes solubles en agua aptos para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen -pero no se limitan a- butilhidroxitolueno, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, tocoferol acetato), tocotrienoles y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes aptos para su uso en las composiciones de la presente 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. Los ejemplos de estos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino y própolis.

#### Otros materiales

**[0067]** También puede haber otros materiales presentes en la composición, como es sabido en este campo. Estos incluyen humectantes, reguladores de pH, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), fragancias y conservantes (por ejemplo, parabenos). Los ejemplos de estos agentes se recogen en las págs. 2922-23, 2926-28, y 2892 del Manual del ICI.

**[0068]** Los tintes o colorantes solubles en agua también pueden ser aptos para usarse en las composiciones de la presente invención. Los ejemplos de tintes aptos para las composiciones de la presente invención incluyen caramelo, carmín, derivados de la fluoresceína, metoxsaleno, trioxsaleno, colorantes azoicos, colorantes de antraquinona, azulenos azules, guajazuleno, chamuzuleno, eritrosina, rosa bengala, floxina, cianosis, dafinina, eosina G, eosina 10B, Ácido Rojo 51 (Acid Red 51), Tinte Rojo 4, Tinte Rojo 40, Tinte Azul 1 y Tinte Amarillo 5, u otras mezclas de estos compuestos.

**[0069]** Durante su uso, la cantidad de tinte o colorante de la composición puede variar desde alrededor de 0,0001 hasta alrededor de 0,1, preferiblemente desde alrededor de 0,0025 hasta alrededor de 0,025 (el porcentaje de peso se basa en el peso total de la composición).

**[0070]** Las composiciones y las preparaciones y productos que contienen estas composiciones de la presente invención pueden prepararse usando metodologías que resultan muy conocidas para las personas con conocimientos habituales en este campo.

#### Métodos de uso

**[0071]** Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse tópicamente a la piel de los mamíferos que necesita tratamiento debido a uno o más signos de envejecimiento de la piel, tal y como se ha descrito previamente. En una realización, las composiciones se aplican a la piel que necesita tratamiento debido a la aparición de líneas y arrugas y/o la pérdida de elasticidad. Las composiciones pueden aplicarse a la piel que necesita este tratamiento siguiendo un régimen adecuado; por ejemplo, cada mes, cada semana, cada dos días, cada día, dos veces al día y similares.

**[0072]** En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención también pueden ser útiles para tratar otras necesidades asociadas a la piel. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar la hiperpigmentación postinflamatoria, para reducir el tamaño de los poros, para reducir la producción de sebo y para aliviar las cicatrices. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse simultáneamente junto con -o varias horas después de- un exfoliante físico o mecánico como un tratamiento de microdermoabrasión, o con un exfoliante químico o un agente queratolítico como el ácido salicílico. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a la mucosa o a otro tejido como el

tejido vaginal, oral u ocular. En otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a heridas leves o zonas postoperatorias para facilitar el proceso de curación, para aliviar las picaduras de insectos o las zonas afectadas por una hiedra venenosa y otras condiciones similares de la piel, o, en general, para reducir el picor.

5 **[0073]** De acuerdo con la invención, la combinación de un inhibidor de NFκB y de un promotor de colágeno no retinoide proporciona un aumento, preferiblemente sinérgico, de la producción de colágeno mayor que el que proporcionan cualquier inhibidor de NFκB o el promotor de colágeno no retinoide por sí solos. Por ejemplo, la combinación puede proporcionar un aumento de la producción de colágeno, tal y como se mide mediante EL ENSAYO DE PROMOTOR DE COLÁGENO, del orden de al menos un 30-40%, preferiblemente al menos alrededor de un 40-50% y más preferiblemente mayor que alrededor de un 50% en comparación con el aumento de la producción de colágeno que proporciona el promotor de colágeno no retinoide por sí solo.

15 **[0074]** Se cree que, basándose en la descripción del presente texto, una persona versada en la materia puede obtener el máximo partido de la presente invención. Debe entenderse que las realizaciones específicas que se ofrecen a continuación son meramente ilustrativas, y no limitan en modo alguno el resto de la divulgación. Los ejemplos no limitativos que se ofrecen a continuación ilustran aún más la invención.

Ejemplo 1

20 **[0075]** El TEST DE INHIBICIÓN DE NFκB descrito previamente se realizó con unas muestras de análisis de Bay 11-7082 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE UU), Tetrahidrocurcuminoides CG (Sabinsa Corporation, Piscataway, NJ, EE UU), (no según la invención) y también con varias concentraciones de 4-hexilresorcinol. Los resultados se muestran en la Tabla 1, en la que se informa acerca de la Activación del Gen Reportero de NFκB (Luminiscencia, L) en las muestras de análisis y la muestra de control. También se informa sobre el Porcentaje de Inhibición de NFκB.

TABLA 1

	Activación del Gen Reportero de NFκB (Luminiscencia, L)	Porcentaje de Inhibición de NFκB
No tratado	1,2 ± 0,3	-
TNFα (100 ng/ml) Estimulado, "L <sub>control</sub> "	108,2 ± 8,5	-
TNFα + 4-Hexilresorcinol (50 ug/ml)	9,3 ± 0,9	91,40%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (10 ug/ml)	29,3 ± 9,2	72,90%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (5 ug/ml)	55,1 ± 1,7	50,90%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (1 ug/ml)	106,1 ± 1,9	1,90%
TNFα + Tetrahidrocurcuminoides CG (10 ug/ml)	37,8 ± 2,6	65,10%
Bay 11-7082 (25 uM)	11,3 ± 5,6	89,50%

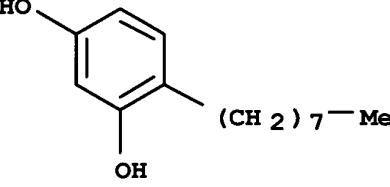
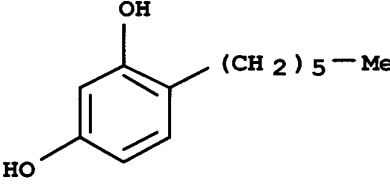
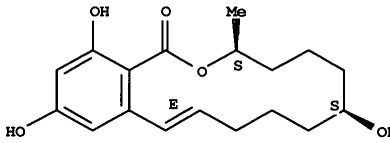
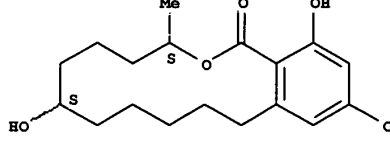
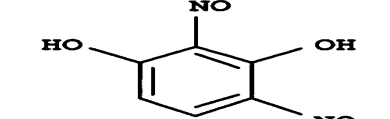
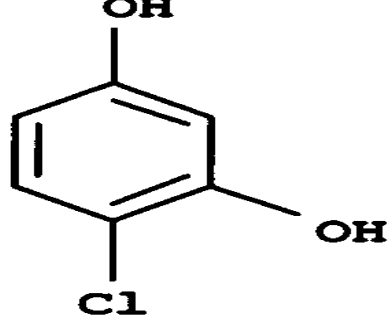
55 **[0076]** Bay 11-7082 y los Tetrahidrocurcuminoides CG mostraron una fuerte inhibición de NFκB. De manera inesperada, 4-hexilresorcinol también dio lugar a una reducción sustancial de la activación de NFκB. De manera aún más inesperada, 4-hexilresorcinol mostró una inhibición sustancial de NFκB incluso con bajas concentraciones.

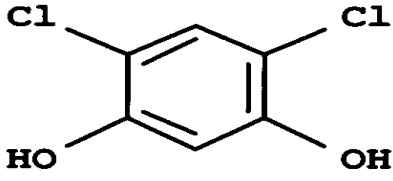
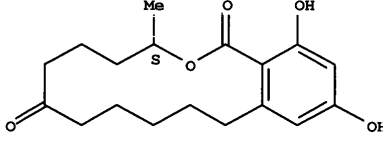
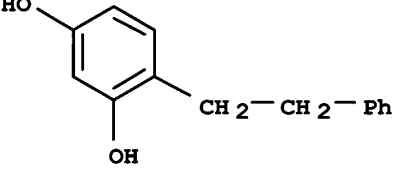
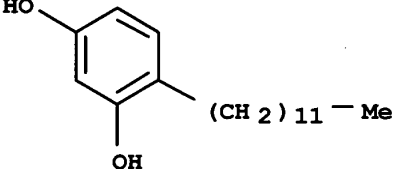
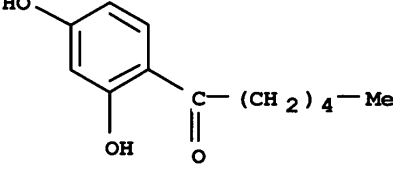
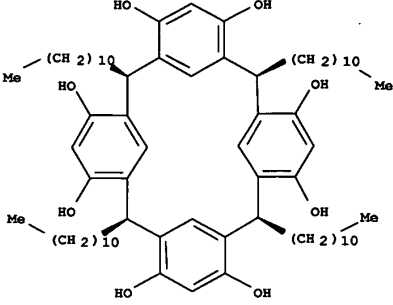
Ejemplo 2

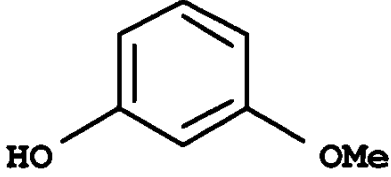
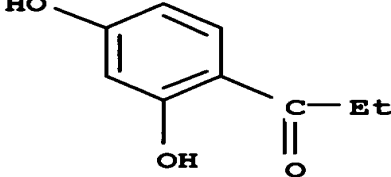
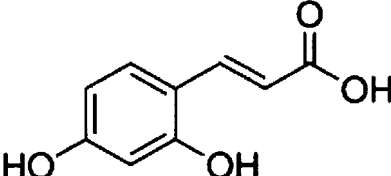
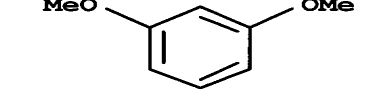
60 **[0077]** El TEST DE INHIBICIÓN DE NFκB descrito previamente se realizó con una serie de resorcinoles sustituidos; cada uno de ellos tenía una concentración de 10ug/ml. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

65

TABLA 2

	Estructura	Porcentaje de Inhibición de NFκB
4-Octilresorcinol		99,50%
4-Hexilresorcinol		92,40%
β-Zearalenol CAS#71030-11-0		87,10%
P-Zearalenol CAS#42422-68-4		76,56%
2,4-Dinitrosorcinol		51,78%
4-Clororesorcinol		51,63%

<p>2,6-Diclororresorcinol</p>		<p>51,54%</p>
<p>Zearalanona</p>		<p>50,95%</p>
<p>Fenitilresorcinol</p>		<p>31,80%</p>
<p>4-Dodecilresorcinol</p>		<p>20,87%</p>
<p>4-Caprilresorcinol</p>		<p>10,25%</p>
<p>C-Undecilcalix[4]-resorcinarena</p>		<p>4,87%</p>

3-Metoxifenol		0,00%
2',4'-Dihidroxiopropiofenona		-0,70%
Ácido 2,4-DIHIDROXICINÁMICO		-1,70%
1,3-Dimetoxibenceno		-1,70%

5 **[0078]** Gracias a la información de la Tabla 2 puede observarse que la mayor inhibición de NFκB se obtiene con los resorcinolos sustituidos que contienen solamente sustituyentes libres de características de fenilo, los resorcinolos sustituidos que contienen solamente sustituyentes libres de características de cetona y resorcinolos sustituidos que comprenden un sustituyente que tiene entre 5 y 11 átomos de carbono.

Ejemplo 3

10 **[0079]** EI ENSAYO DEL PROMOTOR DE COLÁGENO se realizó con los siguientes compuestos: *Tanacetum parthenium* (extracto de matricaria libre de partenóidos de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY, EE UU) y 4-hexilresorcinol (Synovea HR, de Sytheon Ltd). Los compuestos se diluyeron en un medio de cultivo celular (DMEM Media de Invitrogen, San Diego, CA, EE UU) con una concentración de extracto "activo", tal y como se indica en la Tabla 3 de más abajo. Los compuestos se añadieron a las células H9C2 transfectadas y se incubaron durante 24 horas.

15 **[0080]** Los resultados se muestran en la Tabla 3.

20

25

TABLA 3

Compuesto / Extracto	Concentraciones Respectivas de los Activos (en forma activa)	Actividad del Promotor de Colágeno 1A	Cambio del Porcentaje Respecto al Vehículo	Índice del Inhibidor de NFκB: Promotor de Colágeno
Control del Vehículo (DMSO)	0,01%	1,00 ± 0,27	-	
4-Hexilresorcinol	1 ug/ml	0,97 ± 0,17	-3,00%	
<i>Tanacetum parthenium</i>	1 ug/ml	1,22 ± 0,27	22,30%	
4-Hexilresorcinol + <i>Tanacetum parthenium</i>	1 ug/ml + 1 ug/ml	1,74 ± 0.25*	74,60%	1:1

\* = P<0,05 en comparación con el compuesto/extracto por sí solo usando una prueba t-Student pareada

**[0081]** Como se puede observar gracias a los resultados que se muestran en la Tabla 3, 4-hexilresorcinol y *Tanacetum parthenium* dieron cambios de porcentaje en el aumento del colágeno con respecto al control de vehículo de -3% y 22,3%, respectivamente. Por el contrario, la combinación de 4-hexilresorcinol y *Tanacetum parthenium* proporcionó una mejora del 74,6% en el aumento del colágeno con respecto al control del vehículo. Este resultado es mucho mayor del que se podía esperar debido a un mero efecto de adición.

#### Ejemplo 4

**[0082]** Se preparó una composición de acuerdo con la invención utilizando los ingredientes que se muestran en la Tabla 4 de más abajo:

TABLA 4

	Nombre INCI	Nombre comercial	Porcentaje
5	Agua desionizada	Agua purificada	77,00%
	Pentilenglicol	HYDROLITE 5	5,00%
10	Hexilresorcinol	SYNOVEA HR	1,00%
	Oleosoma	Oleosomas NATRULON OSF	10,00%
15	C12-15 Alquil Benzoato	FINSOLV TN	4,00%
	Amonio Acriloildimetil- taurato/Copolímero de VP	ARISTOFLEX AVC	2,00%
20	Chrysanthemum Parthenium (Matricaria) Jugo de Hoja/Flor/Tallo	Extracto de <i>Tanacetum parthenium</i>	1,00%
25	FINSOLV TN está disponible gracias a Finetex, Inc. de Elmwood Park, NJ, EE UU		
	HYDROLITE 5 está disponible gracias a Symrise de Teterboro, NJ, EE UU		
	SYNOVEA HR está disponible gracias a Sytheon de Lincoln Park, NJ, EE UU		
30	ARISTOFLEX AVC está disponible gracias a Clariant de Frankfurt, Alemania		
	NATRULON OSF oleosomas está disponible gracias a Lonza de Allendale, NJ, EE UU		

35 **[0083]** La composición se preparó con el siguiente método. Se pesó la Synovea HR y se disolvió en HYDRO-LITE 5 y se añadió agua desionizada para formar la Fase A. Los oleosomas y el Finsolv TN se mezclaron para formar la Fase B. La Fase B se añadió a la Fase A muy lentamente y mezclando continuamente. Se siguió realizando la mezcla durante 15 minutos hasta que se formó una emulsión uniforme. Se añadió ARISTOFLEX a la emulsión mezclando continuamente a alta velocidad para obtener una preparación espesa, fluida y homogénea.

40 **[0084]** Debe entenderse que, mientras que la invención se ha descrito junto con la descripción detallada del presente texto, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que queda determinado por el alcance de las reivindicaciones anexas. En las reivindicaciones se encuentran otros aspectos, ventajas y modificaciones.

45 LISTADO DE SECUENCIAS

**[0085]**

50 <110> JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.

<120> COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE NFKAPPAB Y UN PROMOTOR DE COLÁGENO NO RETINOIDE

55 <130> P055794EP

<150> US 12/572565

<151> 2002-10-09

60 <160> 6

<170> SeqWin99, versión 1.02

<210> 1

65 <211> 5

<212> PRT

ES 2 597 978 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>  
<223> Péptido promotor de colágeno

5  
<400> 1

Lys Thr Thr Lys Ser  
1 5

10  
<210> 2  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

15  
<220>  
<223> Péptido promotor de colágeno

<400> 2

20  
Val Phe Thr Arg Asn  
1 5

25  
<210> 3  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

30  
<220>  
<223> Péptido promotor de colágeno

35  
Thr Arg Asn Asp Lys Leu  
1 5

<400> 3

40  
<210> 4  
  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial

45  
<220>  
<223> Péptido promotor de colágeno

50  
<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (1) ... (1)  
<223> Xaa es Val, Ala, Leu, Met o está ausente

55  
<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (2) ... (2)  
<223> Xaa es Arg o Lys o está ausente, pero solo si (1) está ausente

60  
<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (3) ... (3)  
<223> Xaa es Phe o Tyr o está ausente, pero solo si (2) está ausente

65  
<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (4) ... (4)



ES 2 597 978 T3

- <223> Xaa es Thr, Ser, Ala o Lys
- <220>  
<221> VARIANTE  
5 <222> (5) ... (5)  
<223> Xaa es Arg o Lys
- <220>  
<221> VARIANTE  
10 <222> (6) ... (6)  
<223> Xaa es Asn, Asp, Gly o Gln
- <220>  
<221> VARIANTE  
15 <222> (7) ... (7)  
<223> Xaa es Asp, Asn o Glu o está ausente, pero solo si (8) está ausente
- <220>  
<221> VARIANTE  
20 <222> (8) ... (8)  
<223> Xaa es Lys o Arg o está ausente, pero solo si (9) está ausente
- <220>  
<221> VARIANTE  
25 <222> (9) ... (9)  
<223> Xaa es Leu, Met, Val, Ile, Phe o está ausente
- <400> 4
- 30 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 1 5
- <210> 5
- 35 <211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia Artificial
- <220>  
40 <223> Péptido promotor de colágeno
- <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (1) ... (1)  
45 <223> Xaa es Val, Ala, Leu o Met
- <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (2) ... (2)  
50 <223> Xaa es Arg o Lys
- <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (3) ... (3)  
55 <223> Xaa es Phe o Tyr
- <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (4) ... (4)  
60 <223> Xaa es Leu, Met, Val, Ile o Phe
- <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (5) ... (5)  
65 <223> Xaa es His, Tyr o Phe

<220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (6) ... (6)  
 <223> Xaa es Ser, Thr, Ala o Lys  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (7) ... (7)  
 <223> Xaa es Tyr o Phe  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (8) ... (8)  
 <223> Xaa es Asp, Asn o Glu  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (9) ... (9)  
 <223> Xaa es Leu, Met, Val, Ile o Phe  
 20  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (10) ... (10)  
 <223> Xaa es Lys o Arg  
 25  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (11) ... (11)  
 <223> Xaa es Asn, Asp, Gly o Gln  
 30  
 <400> 5  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 35 1 5 10  
 <210> 6  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia Artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Péptido promotor de colágeno  
 45  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (1) ... (1)  
 <223> Xaa es Cys o Ser  
 50  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (2) ... (2)  
 <223> Xaa es His, Tyr o Phe  
 55  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (3) ... (3)  
 <223> Xaa es Lys o Arg  
 60  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (4) ... (4)  
 <223> Xaa es Leu, Met, Val, Ile o Phe  
 65  
 <220>

<221> VARIANTE  
<222> (5) ... (5)  
<223> Xaa es Leu, Met, Val, Ile o Phe

5 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (6) ... (6)  
<223> Xaa es His, Tyr o Phe

10 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (7) ... (7)  
<223> Xaa es Asn, Asp, Gly o Gln

15 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (8) ... (8)  
<223> Xaa es Val, Ala, Leu o Met

20 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (9) ... (9)  
<223> Xaa es Asn, Asp, Gly o Gln

25 <220>  
<221> VARIANTE  
<222> (10) ... (10)  
<223> Xaa es Lys o Arg

30 <400> 6

35 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

1. Una composición o compuesto que comprende:

5 un inhibidor de NFκB; y  
un promotor de colágeno no retinoide;

de manera que el inhibidor de NFκB es un resorcinol sustituido; y  
de manera que el promotor de colágeno no retinoide es un extracto de matricaria (*Tanacetum parthenium*).

10 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el resorcinol sustituido comprende solamente sustituyentes libres de las características del fenilo.

15 3. La composición de la reivindicación 1, en la que el resorcinol sustituido comprende solamente sustituyentes libres de las características de la cetona.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende de 5 a 11 átomos de carbono.

20 5. La composición de la reivindicación 1, en la que el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente, y dicho sustituyente comprende de 5 a 11 átomos de carbono.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que el resorcinol sustituido se selecciona de un grupo que consta de 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol.

25 7. La composición de la reivindicación 1, en la que el resorcinol sustituido es 4-hexilresorcinol.

30 8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el inhibidor de NFκB y el promotor de colágeno no retinoide están presentes con una concentración en peso con un índice de alrededor de 1:50 a alrededor de 2:1.

9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende un portador tópico cosméticamente aceptable.

35 10. Un método cosmético para tratar un signo del envejecimiento de la piel, que incluye aplicar tópicamente a la piel con necesidad de tratamiento una composición como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

40 11. Una composición como la reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usarse en el tratamiento de un problema o afección que incluye la pérdida de la elasticidad de la piel, la hiperpigmentación, la hiperpigmentación postinflamatoria, el eritema, la reducción de la producción de sebo y la curación de cicatrices.

45

50

55

60

65