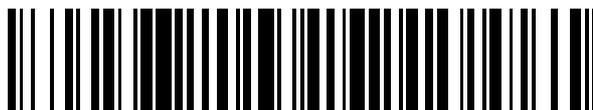


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 153**

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 10251715 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2319488**

54 Título: **Composiciones que comprenden un inhibidor de NFkB y un promotor de tropoelastina**

30 Prioridad:

02.10.2009 US 572545

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 598 153 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).

Composiciones que comprenden un inhibidor de NFkB y un promotor de tropoelastina**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

Se proporciona una composición que comprende un inhibidor de NFkB y un promotor de tropoelastina. La composición es útil, por ejemplo, para aplicación tópica a la piel.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Puede entenderse que el envejecimiento de la piel está influenciado por factores intrínsecos y factores extrínsecos. Los factores intrínsecos incluyen cambios naturales a la piel, que están regulados por la composición genética. Los factores extrínsecos incluyen influencias exógenas como daño por UV, factores medioambientales y similares.

20 El envejecimiento de la piel puede afectar adversamente a la elasticidad y la fuerza de la piel a través de cambios en los dos constituyentes principales de la matriz extracelular dérmica, el de las proteínas fibrosas colágeno y elastina. Por ejemplo, la elastina es una proteína fibrosa grande formada por la reticulación de las moléculas de proteínas precursoras de la elastina (por ejemplo tropoelastina) en filamentos espirales. El colágeno, más ubicuo que la elastina, es otra proteína fibrosa que forma la red estructural de la piel.

25 Ciertos agentes son conocidos por su efecto beneficioso de inhibición de la degradación de la elastina reticulada. Por ejemplo, se sabe que las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), un grupo de enzimas que son capaces de descomponer las macromoléculas en la matriz extracelular, juegan un papel importante en la degradación de la elastina. Se han descrito un número de extractos de plantas como 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 rosáceas y atribuye la inhibición a los taninos que contienen. Ann. Pharmaceutiques Francaises 1990, 48, 335-340. M. Herrmann et al. divulgan que la Sym-Matrix, un extracto de hojas de zarzamora hidroalcohólico muestra la actividad inhibidora de MMP-1, MMP-2 y MMP-9. SOFW Journal (2006), 132(4), 42-46.

30 Adicionalmente, ciertos compuestos naturales o sintéticos son conocidos por su efecto beneficioso en promover la producción de precursores de elastina y/o promover la formación de colágeno. Por ejemplo, los retinoides regulan por incremento la producción de elastina en los fibroblastos. Liu et al., Am J Physiol. 1993 Nov; 265(5 Pt 1):L430-437. Los retinoides también son conocidos por promover la formación de colágeno.

35 Además, también se ha observado que ciertos agentes influyen positivamente en la reticulación de la tropoelastina. Por ejemplo, la lisil oxidasa sirve como un enzima de reticulación y un elemento de supercódigo para asegurar la precipitación espacialmente definida de la elastina. Liu et al., Nature Genetics (2004), 36(2), 178-182. Valerie et al. divulgan un extracto de eneldo que induce la expresión génica de la lisil oxidasa (LOXL), que es responsable de la reticulación de elastina en adultos. Experimental Dermatology (2006), 15(8), 574-81. Adicionalmente, se divulgan la grosella, cardamomo, rábano negro, caja de acebo, goma de Asea foetida, hexenoato de etilo, butirato de metilo y decadienoato de etilo como promotores de la expresión génica de la LOXL. GB 2.438.999.

40 Así, se han propuestos numerosas vías y agentes para influir positivamente en la elastina y el colágeno, y las propiedades de la piel relacionadas con ellos. Sin embargo, los inventores han reconocido una necesidad de nuevos agentes y combinaciones de agentes que puedan influir positivamente además en la elastina o el colágeno, o preferiblemente ambos.

45 Los inventores han descubierto ahora sorprendentemente beneficios sorprendentes de una clase particular de compuestos antiinflamatorios, agentes que inhiben la transcripción celular del factor nuclear kappa-B (NFkB). Los inventores han descubierto que mientras que los inhibidores de NFkB no potencian necesariamente por sí mismos la actividad de la tropoelastina, cuando los inhibidores de NFkB se combinan con promotores de tropoelastina, las combinaciones resultantes muestran un estímulo sorprendentemente grande, inesperado y sinérgico en la eficacia de la promoción de la tropoelastina. Incluso más sorprendentemente, los inventores han identificado ciertos compuestos como derivados de resorcinol, desconocidos anteriormente por su actividad inhibidora en el NFkB, como particularmente adecuada para estimular dramáticamente la actividad de tropoelastina de los promotores de tropoelastina.

50 SUMARIO DE LA INVENCION

60 En un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un inhibidor de NFkB seleccionado del grupo consistente de resorcinol sustituidos que comprenden solamente sustituyentes libres de

funcionalidades de fenilo, tetrahidrocurcuminoides, y combinaciones de los mismos y un promotor de tropoelastina, seleccionado de extracto de zarzamora, matricaria (Tanacetum parthenium) o Phyllanthus niruri y combinaciones de los mismos.

5 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar un signo de envejecimiento de la piel, que comprende aplicar tópicamente a la piel con necesidad de dicho tratamiento una composición que comprende el inhibidor de NFκB anterior y el promotor de tropoelastina anterior.

10 Otras características y ventajas de la presente invención serán aparentes de la descripción detallada de la invención y de las reivindicaciones.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15 Se cree que alguien experto en la técnica puede, en base a la descripción de la presente, utilizar la presente invención en su grado más completo. Las siguientes realizaciones específicas deben interpretarse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la descripción en modo alguno.

20 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la invención. También, todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan por referencia. A menos que se indique lo contrario, un porcentaje o concentración se refiere a un porcentaje o concentración por peso (es decir, %P/P). A menos que se indique lo contrario, todos los intervalos incluyen los puntos finales, por ejemplo "de 4 a 9" incluye los puntos finales 4 y 9.

25 Los productos descritos en la presente pueden estar opcionalmente en forma envasada terminada. En una realización, el envase es un contenedor como un tubo o frasco de plástico, metal o vidrio que contiene la composición. El producto puede contener además envase adicional como una caja de plástico o cartón para almacenar dicho contenedor. En una realización, el producto comprende una composición de la invención y contiene instrucciones que dirigen al usuario para aplicar la composición a la piel para tratar los signos de envejecimiento de la piel como se expone más adelante. Tales instrucciones pueden estar impresas en el contenedor, insertadas en la etiqueta, o en cualquier envase adicional.

30 Como se usa en la presente, "aplicar tópicamente" significa extender o esparcir directamente en la piel externa, el cuero cabelludo, o cabello, por ejemplo, usando las manos o un aplicador como una toallita, rodillo o spray.

35 Como se usa en la presente, "cosméticamente aceptable" significa que los ingredientes que describe el término son adecuado para su uso en contacto con los tejidos (por ejemplo, la piel o el cabello) sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgicas o similares indebidas.

40 Las composiciones de la presente invención son adecuadas para tratar signos del envejecimiento de la piel. Como se usa en la presente, "signos de envejecimiento de la piel" incluye la presencia de líneas y arrugas, pérdida de elasticidad, piel desigual y manchas. En una realización particularmente preferida, el signo de envejecimiento es la presencia de líneas y arrugas y/o pérdida de elasticidad.

45 Como se usa en la presente, "tratar los signos de envejecimiento de la piel" se refiere a mitigar, reducir, prevenir, mejorar o eliminar la presencia de los signos de envejecimiento de la piel descritos con anterioridad.

50 Como se usa en la presente, "arruga" incluye líneas finas, arrugas finas o arrugas gruesas. Ejemplos de arrugas incluyen, pero no están limitados a, líneas finas alrededor de los ojos (por ejemplo, "patas de gallo"), arrugas en la frente y la mejilla, líneas de expresión y arrugas de la risa alrededor de la boca.

55 Como se usa en la presente, "pérdida de elasticidad" incluye pérdida de elasticidad o integridad estructural de la piel o tejido, incluyendo pero no limitado a flacidez, tejido laxo y flojo. La pérdida de elasticidad o integridad estructural del tejido puede ser un resultado de una variedad de factores, incluyendo pero no limitado a enfermedad, envejecimiento, cambios hormonales, traumas mecánicos, daño medioambiental, o el resultado de una aplicación de productos, como cosméticos o farmacéuticos, al tejido.

60 Como se usa en la presente "piel desigual" significa una condición de la piel asociada con pigmentación difusa o moteada, que puede clasificarse como hiperpigmentación, como hiperpigmentación post-inflamatoria.

Como se usa en la presente, "manchas" significa una condición de la piel asociada con enrojecimiento o eritema.

65 Como se usa en la presente, "cosmético" se refiere a una sustancia o preparación embellecedora que

conserva, restaura, confiere, simula o mejora la apariencia de la belleza corporal o parece que mejora la belleza o la juventud, específicamente cuando se refiere a la apariencia del tejido o la piel.

5 Como se usa en la presente, "cantidad cosméticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto o
composición fisiológicamente activo suficiente para tratar uno o más signos del envejecimiento de la piel, pero los
suficientemente bajo para evitar efectos secundarios serios. La cantidad cosméticamente efectiva del compuesto o
composición variará con la condición particular a ser tratada, la edad y la condición física del usuario final, la
10 severidad de la condición a ser tratada/prevenida, la duración del tratamiento, la naturaleza de otros tratamientos, el
compuesto específico o producto/composición empleada, el portador cosméticamente aceptable particular utilizado y
factores similares.

INHIBIDOR DE NFκB

15 Las composiciones de la presente invención incluyen un inhibidor de NFκB. Como se usa en la presente,
"inhibidor de NFκB" significa un compuesto que inhibe la transcripción celular del factor nuclear kappa-B (NFκB). En
una realización, el inhibidor de NFκB, cuando se prueba de acuerdo con la PRUEBA DE INHIBICION DE NFκB
como se define a continuación, 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%, lo más preferible al
20 menos alrededor del 90%, cuando se prueba a una concentración que es preferiblemente de 1 microgramo por
mililitro a alrededor de 100 microgramos por mililitro. Es decir, el compuesto demuestra el Porcentaje de inhibición de
NFκB enumerado a al menos una concentración en el intervalo de 1 microgramo por mililitro a 100 microgramos por
mililitro. El compuesto no necesita proporcionar el Porcentaje de inhibición de NFκB enumerado a todas las
concentraciones desde 1 microgramo por mililitro a 1000 microgramos por mililitro, si no que proporciona el
Porcentaje de inhibición de NFκB enumerado en al menos una concentración en este intervalo.

25 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%,
lo más preferible al menos alrededor del 90%, cuando se prueba a una concentración de 10 microgramos por
mililitro.

30 La PRUEBA DE INHIBICION DE NFκB se realiza de la siguiente manera. Se usan células FB293, una línea
celular epitelial humana transfectada estable que contiene el indicador génico para la NFκB. Pueden obtenerse de,
por ejemplo, Panomics (Fremont, CA). Las FB293 se colocan en placas a una densidad de 5×10^4 células/ml en un
medio adecuado, por ejemplo medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con un 10% de
35 suero bovino fetal (Invitrogen, San Diego, CA). Las células FB293 se estimulan con 100 ng/ml de Factor de Necrosis
Tumoral α (TNF α , disponible de Sigma-Aldrich de St Louis, MO), en presencia de la muestra de prueba. De manera
separada, se prueba una muestra de control en la que no se aplica la muestra de prueba. Después de una
incubación de 24 horas a 37° C con un 5% de CO₂, las células se lisan con 40 μ l de tampón de lisis indicador
40 (Promega, Madison, WI). Una alícuota de 20 μ l del lisado se ensaya usando un kit de ensayo de luciferasa
(Promega) y se cuenta durante 10 s en un luminómetro Lmax (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) con los datos
representados como la unidad de luz relativa/segundo. El Porcentaje de Inhibición de NFκB de la muestra de prueba
se calcula como:

$$45 \quad \text{Inhibición de NF}\kappa\text{B} = [1 - (L_{\text{muestra}}/L_{\text{control}})] * 100$$

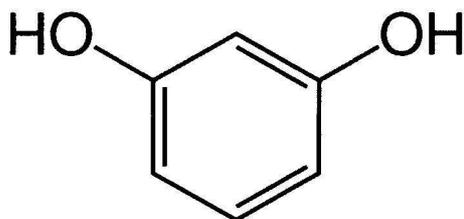
en donde L_{muestra} es la luminiscencia de la muestra y L_{control} es la luminiscencia del control.

50 El inhibidor de NFκB puede estar presente en la composición de la invención en cualquier cantidad
adecuada, como de alrededor del 0,01% en peso a alrededor del 100% en peso, preferiblemente de alrededor del
0,1% a alrededor del 20%, más preferiblemente de alrededor del 0,1% a alrededor del 5%, e incluso más
preferiblemente de alrededor del 0,2% a alrededor del 2%.

55 El inhibidor de NFκB se selecciona de un grupo consistente de los siguientes compuestos: resorcinoles
sustituídos que comprenden solamente sustituyentes libres de funcionalidades de fenilo, tetrahidrocurcuminoides
(como Tetrahidrocurcuminóide CG, disponible de Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ) y combinaciones de los
mismos.

60 En una realización preferida, el inhibidor de NFκB es un resorcinol sustituido que comprende solamente
sustituyentes libres de funcionalidades de fenilo. El resorcinol es un compuesto de fenol dihidroxilado (es decir, 1,3
dihidroxibenceno) que tiene la siguiente estructura:

65



5

10

Como se usa en la presente, "resorcinol sustituido" significa resorcinol que comprende al menos un sustituyente en la posición 2, 4, 5 o 6. Así, el resorcinol sustituido puede tener tan pocos como uno y tantos como cuatro sustituyentes. Las posiciones 1 y 3 del resorcinol sustituido comprenden grupos -OH, como se muestra con anterioridad.

15

Todos los sustituyentes del resorcinol sustituido están libres de restos de fenilo ($-C_6H_5$ aromáticos). En ciertas realizaciones, todos los sustituyentes están libres de restos aromáticos (con o sin heteroátomos).

20

En ciertas realizaciones preferidas, todos los sustituyentes del resorcinol sustituido están libres de tanto funcionalidades de fenilo como de funcionalidades de cetona.

25

En ciertas realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende de 5 a 11 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 5 a 9 átomos de carbono, lo más preferido de 5 a 8 átomos de carbono. En ciertas otras realizaciones, al menos un sustituyente comprende un grupo alquilo, como uno que tenga el número de carbonos descrito anteriormente. El grupo alquilo está preferiblemente insaturado.

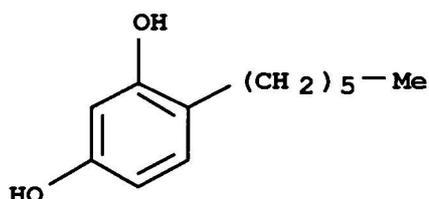
30

En ciertas realizaciones, la posición 4 del resorcinol está sustituida y, en ciertas realizaciones, sólo está sustituida la posición 4. En otra realización, la posición 4 está sustituida con un grupo alquilo. En ciertas realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que comprende un grupo alquilo. En ciertas otras realizaciones preferidas, el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente en la posición 4 que consiste de un grupo alquilo directamente enlazado con el anillo de benceno.

35

Los resorcinolos sustituidos particularmente adecuados incluyen 4-hexilresorcinol y 4-octilresorcinol, particularmente el 4-hexilresorcinol. Las estructuras del 4-hexilresorcinol y el 4-octilresorcinol son como se muestra a continuación:

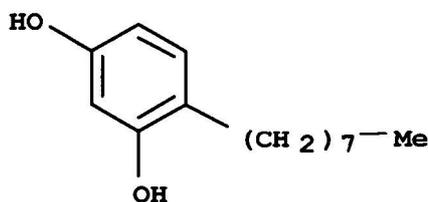
40



45

4-hexilresorcinol

50



55

4-octilresorcinol

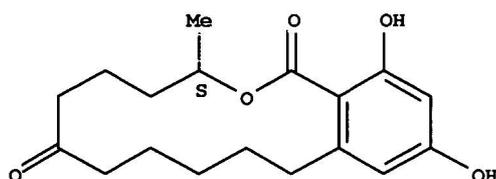
el 4-hexilresorcinol está comercialmente disponible como "SYNOVEA HR" de Sytheon de Lincoln Park, NJ. El 4-octilresorcinol está disponible comercialmente de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

60

En ciertas realizaciones, el resorcinol sustituido comprende al menos dos sustituyentes en las posiciones 2, 4, 5 ó 6. Dichos sustituyentes pueden estar opcionalmente enlazados para formar un anillo, como un hidrocarburo alifático cíclico que comprende opcionalmente heteroátomos como azufre u oxígeno. Dicho sustituyente enlazado puede comprender de 5 a 10 átomos de carbono, por ejemplo de 8 a 10 átomos de carbono, y opcionalmente incluye de 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de resorcinolos sustituidos adecuados que comprenden sustituyentes alifáticos cíclicos que unen las posiciones 2 y 3 incluyen Zearalanona y β -Zearalanol:

65

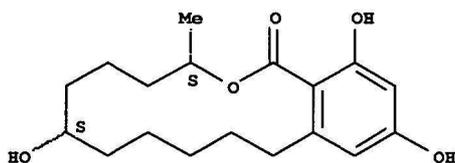
5



Zearalanona

10

15

 β -Zearalanol

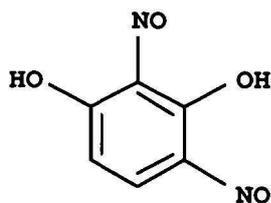
20

La Zearalanona y el β -Zearalanol están disponibles comercialmente de Sigma Chemicals de St. Louis, Missouri.

25

En ciertas otras realizaciones, el resorcinol sustituido comprende sustituyentes que contienen haluro y/o que contienen nitroso. Ejemplos adecuados contienen -Cl o -N=O enlazado directamente al anillo de benceno. Estos sustituyentes pueden existir por ejemplo en las posiciones 2 y 4, 2 y 6, o 4 y 6. Un ejemplo de resorcinol dihaluro-sustituido es el 2,6-diclororesorcinol. Un ejemplo de un resorcinol dinitroso sustituido es el 2,4-dinitrososorcinol:

30



2,4-dinitrososorcinol

35

el 2,6-diclororesorcinol y el 2,4-dinitrososorcinol están disponibles de City Chemical LLC de West Haven, Connecticut.

40

Los resorcinolos sustituidos se preparan por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, usando técnicas descritas en la Patente U.S. Nº 4.337.370, el contenido de la cual se incorpora en la presente por referencia.

45

Los resorcinolos sustituidos pueden tener cualquier peso molecular adecuado. En ciertas realizaciones, el peso molecular del resorcinol sustituido varía entre alrededor de 175 y alrededor de 300.

El resorcinol sustituido está presente en la composición en una cantidad segura y efectiva, como de alrededor del 0,01% a alrededor del 10%, preferiblemente de alrededor del 0,1% a alrededor del 5%, más preferiblemente de alrededor del 2% a alrededor del 2%, incluso más preferiblemente de alrededor del 0,5% a alrededor del 1,55%, por peso de la composición.

50 PROMOTOR DE TROPOELASTINA

55

"Promotor de tropoelastina", como se usa en la presente, se refiere a una clase de compuestos que poseen la actividad biológica de mejorar la producción de tropoelastina. Los promotores de tropoelastina, de acuerdo con la presente invención, incluyen todos los compuestos naturales y sintéticos que son capaces de mejorar la producción de tropoelastina en el cuerpo humano.

60

Los promotores de tropoelastina adecuados pueden determinarse, por ejemplo, usando el ENSAYO DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA. El ENSAYO DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA se realiza como sigue. Se usan mioblastos cardiacos de rata H9C2 (que se pueden adquirir, por ejemplo de ATCC de Manassas, VA). Los cultivos se mantienen en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Calif.) suplementado con un 10% de suero bovino fetal, 2 mM de glutamina, 100 unidades/ml de penicilina y 50 μ g/ml de estreptomina (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Los cultivos celulares se transfectan transitoriamente con el constructo indicador de luciferasa promotor de elastina (Elp2.2, un fragmento de promotor de elastina de 2,2 kb del nt -2267 al nt +2, que dirige el gen de luciferasa de luciérnaga, que puede obtenerse de Promega, Madison Wis.). El ADN se prepara por columnas Qiagen Maxi (Qiagen Valencia, CA). En todas las

65

transfecciones, se incluye un constructo con el promotor de timidina quinasa y el gen indicador de luciferasa de Renilla (pRL-TK, Promega, Madison Wis.) como un control interno. Típicamente, las células cultivadas en placas de 48 pocillos se transfectan con 0,45 µg de ADN total por pocillo usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Un día después de la transfección, las células se tratan con agentes en las concentraciones indicadas durante aproximadamente 24 horas antes de que se lisen para los ensayos de luciferasa, usando el Dual-Luciferase Reporter System de Promega (Madison, Wis.), siguiendo el protocolo del fabricante. Se mide primero la actividad de luciferasa de luciérnaga (que representa la actividad promotora de elastina), seguido por la luciferasa de renilla (control interno), usando un luminómetro LMAX, de Molecular Devices (Sunnyvale, CA). La proporción de estas dos actividades de luciferasa (RLU) se usa para evaluar la Actividad del Promotor de Tropoelastina.

El promotor de tropoelastina tiene preferiblemente una Actividad Promotora de Tropoelastina de al menos 1,1, preferiblemente al menos 1,25, más preferiblemente al menos 1,3 y lo más preferiblemente al menos 1,5, a al menos una concentración en el intervalo de 0,5 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (sobre una base activa), y preferiblemente al menos una concentración en el intervalo de 1,0 microgramos/mililitro a 2,5 miligramos por mililitro (sobre una base activa).

Aunque se contempla que el inhibidor de NFκB y el promotor de tropoelastina puedan ser uno y el mismo compuesto, molécula o grupo funcional, en una realización preferida, el inhibidor de NFκB y el promotor de tropoelastina son dos compuestos separados y distintos.

Los promotores de tropoelastina incluyen extractos de zarzamora, extractos de matricaria, extractos de *Phyllanthus niruri*.

En una realización particularmente preferida, el promotor de tropoelastina se selecciona de extractos de zarzamora, extractos de matricaria y combinaciones de los mismos.

Por "extracto de matricaria", se entiende un extracto de la planta "*Tanacetum parthenium*", como el que se puede producir de acuerdo con los detalles expuestos en la Publicación de Solicitud de Patente US Nº 2007/0196523, titulada "INGREDIENTES BIOACTIVOS LIBRES DE PARTENOLIDA DE MATRICARIA (TANACETUM PARTHENIUM) Y PROCESOS PARA SU PRODUCCION". Un extracto de matricaria particularmente adecuado está disponible comercialmente como alrededor del 20% de matricaria activa, de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY.

Por "extracto de zarzamora", se entiende una mezcla de compuestos aislados de la planta del género *Rubus*, y preferiblemente *Rubus fruticosus*. En una realización, los compuestos se aíslan de las flores de la planta. En una realización adicional, los compuestos se aíslan de flores secas de la planta. Tales compuestos pueden aislarse de una o más partes de la planta (por ejemplo, planta completa, flor, semilla, raíz, rizoma, tallo, fruta y/o hoja de la planta). En una realización preferida, el extracto de zarzamora es un extracto de hoja de zarzamora.

El proceso de extracción puede incluir retirar físicamente una pieza de dicha planta y, por ejemplo, molerla. La extracción adicional de compuestos adecuados puede aislarse también de la planta usando procedimientos de extracción bien conocidos en la técnica (por ejemplo, el uso de solventes orgánicos como alcoholes C₁-C₈ inferiores, polioles de alquilo C₁-C₈, cetonas de alquilo C₁-C₈, éteres de alquilo C₁-C₈, ésteres de alquilo C₁-C₈ de ácido acético y cloroformo, y/o solventes inorgánicos como agua, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico y bases inorgánicas como hidróxido de sodio.

Por ejemplo, un extracto de hoja de zarzamora puede prepararse por una extracción con agua, alcoholes como etanol o combinaciones de los mismos como el solvente. Sin embargo, se prefiere el extracto producido con un solvente que incluye tanto etanol como agua.

Las hojas de zarzamora preferiblemente se secan antes de la extracción. También es preferible usar sólo hojas de la planta de zarzamora para la extracción y no también otras partes de la planta como la fruta (moras) de la zarzamora o sus ramas y raíces.

En una realización, el proceso de extracción para la producción de un extracto de hoja de zarzamora comprende los pasos siguientes: a) adición a hojas de zarzamora de un solvente que contiene un alcohol seleccionado del grupo consistente de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, b) Extracción de las hojas de zarzamora con el solvente durante hasta 72 horas.

Los procedimientos detallados para preparar un extracto de hojas de zarzamora adecuado se divulgan en la Publicación de Solicitud de Patente US Nº 2008/0095719, la divulgación de la cual se incorpora en la presente en su totalidad.

Un extracto de zarzamora particularmente adecuado se produce extrayendo las hojas de *Rubus fruticosus*

con una mezcla de agua y etanol compuesto a una actividad de alrededor del 5% a alrededor del 10%, con una matriz de maltodextrina, disponible comercialmente de Symrise Inc. de Teterboro, NJ, y vendido bajo el nombre "SymMatrix."

5 Los extractos de "*Phyllanthus niruri*" pueden recolectarse y usarse como la planta completa, u opcionalmente pueden usarse una o más partes de la planta (por ejemplo, flor, semilla, raíz, rizoma, tallo, fruta y/o hoja de la planta). La planta *Phyllanthus niruri* o partes de la misma pueden dividirse finamente, como por molienda o trituración, a un polvo. Una forma triturada adecuada de la *Phyllanthus niruri* está disponible comercialmente de Raintree Nutrition, Inc., de Carson City, Nevada. Preferiblemente, se usa una fracción de bajo peso molecular de *Phyllanthus niruri*, por ejemplo una fracción de *Phyllanthus niruri* sustancialmente libre de especies moleculares que tienen un peso molecular de más de alrededor de 100.000 daltons. Preferiblemente, dicha fracción de bajo peso molecular es agua extraíble de la planta *Phyllanthus niruri*.

15 Las composiciones de la presente invención pueden incluir una cantidad cosméticamente efectiva de uno o más promotores de tropoelastina como las descritas anteriormente. Las composiciones incluyen preferiblemente, sobre una base activa, de alrededor del 0,1% a alrededor del 10% de promotores de tropoelastina, más preferiblemente de alrededor del 0,5% a alrededor del 5% de promotores de tropoelastina, y lo más preferible de alrededor del 0,5% a alrededor del 2% de promotores de tropoelastina.

20 La proporción de la concentración de NFκB con la concentración del promotor de tropoelastina en la composición puede variar de acuerdo con la eficacia deseada de la composición en la mejora de la formación de tropoelastina así como por otras razones (por ejemplo, la estabilidad de la composición, estética, y similares). Por ejemplo, el inhibidor de NFκB y el promotor de tropoelastina puede estar en una concentración por proporción de peso (que se determina dividiendo la concentración por peso del inhibidor de NFκB por la concentración por peso del promotor de tropoelastina) de alrededor de 0,001 a alrededor de 100, preferiblemente de alrededor de 0,01 a alrededor de 10, más preferiblemente de alrededor del 0,02 a alrededor de 2.

Composiciones Tópicas

30 Las composiciones de la presente invención se aplican tópicamente a la piel y/o el cabello humano. Además del inhibidor de NFκB y el promotor de tropoelastina, la composición puede incluir además un portador tópico cosméticamente aceptable que puede ser de alrededor del 50% a alrededor del 99,99%, por peso, de la composición (por ejemplo de alrededor del 80% a alrededor del 99%, por peso, de la composición). En una realización preferida de la invención el portador tópico cosméticamente aceptable incluye agua. El portador tópico cosméticamente aceptable puede incluir uno o más ingredientes seleccionados del grupo consistente de agentes humectantes, emolientes, aceites, humectantes y similares. En una realización, el portador tópico cosméticamente aceptable es o incluye un sustrato como una tela no tejida o material de película.

40 Las composiciones pueden hacerse en una amplia variedad de tipos de productos que incluyen pero no están limitadas a lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores, ungüentos, lavados líquidos de limpieza y barras sólidas, champús y acondicionadores para el cabello, fijadores para el cabello, pastas, espumas, polvos, espumas batidas, cremas de afeitar, toallitas, parches, hidrogeles, productos de formación de películas, máscaras faciales y máscaras para la piel, películas y maquillaje como bases y máscaras. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de portadores tópicos cosméticamente aceptables incluyendo, pero no limitados a soluciones, suspensiones, emulsiones como microemulsiones y nanoemulsiones, geles, sólidos y liposomas.

50 Las composiciones útiles en la presente invención pueden formularse como soluciones. Las soluciones típicamente incluyen un solvente acuoso u orgánico (por ejemplo de alrededor del 50% a alrededor del 99,99% o de alrededor del 90% a alrededor del 99% de un solvente acuoso u orgánico cosméticamente aceptable). Los ejemplos de solventes orgánicos adecuados incluyen propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, 1,2,4-butanotriol, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, y mezclas de los mismos.

55 Las composiciones útiles en la presente invención pueden formularse como una solución que comprende un emoliente. Dichas composiciones contienen preferiblemente de alrededor del 2% a alrededor del 50% de un emoliente. Como se usa en la presente, "emolientes" se refieren a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, como evitar la pérdida transepidérmica de agua de la piel. Ejemplos de emolientes incluyen pro no están limitados a, aceites vegetales, aceites minerales, ésteres grasos y similares.

60 Puede hacerse una loción a partir de dicha solución. Las lociones típicamente contienen de alrededor del 1% a alrededor del 20% (por ejemplo de alrededor del 5% a alrededor del 10% de un emoliente(s) y de alrededor del 50% a alrededor del 90% (por ejemplo, de alrededor del 60% a alrededor del 80%) de agua.

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

agua.

5 Aunque se prefiere que la composición de la presente invención incluya agua, la composición puede ser alternativamente anhidra o un ungüento que no incluya agua sino solventes orgánicos y/o de silicona, aceites, lípidos y ceras. Un ungüento puede contener una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Un ungüento puede contener de alrededor del 2% a alrededor del 10% de un emoliente(s) más de alrededor del 0,1% a alrededor del 2% de un agente(s) espesante.

10 La composición puede formularse como una emulsión. Si el portador tópico es una emulsión, de alrededor del 1% a alrededor del 10% (por ejemplo, de alrededor del 2% a alrededor del 5%) del portador tópico contiene un emulsionante(s). Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Ejemplos de emulsionantes adecuados incluyen los definidos típicamente como tales en la técnica de las formulaciones de cuidado personal y cosméticas.

15 Las lociones y cremas pueden formularse como emulsiones. Típicamente tales lociones contienen del 0,5% a alrededor del 5% de un emulsionante(s) Dichas cremas contienen típicamente de alrededor del 1% a alrededor del 20% (por ejemplo, de alrededor del 5% a alrededor del 10%) de un emoliente(s); de alrededor del 20% a alrededor del 80% (por ejemplo, de alrededor del 30% a alrededor del 70%) de agua; y de alrededor del 1% a alrededor del 10% (por ejemplo de alrededor del 2% a alrededor del 5%) de un emulsionante(s).

20 Las preparaciones de cuidado de la piel de emulsión simple, como lociones y cremas, del tipo aceite e n agua y del tipo agua en aceite son bien conocidas en la técnica cosmética y son útiles en la presente invención. Las composiciones de emulsión multifase, como el tipo agua en aceite en agua o el tipo aceite en agua en aceite, son también útiles en la presente invención. en general, dichas emulsiones simples o multifase contienen agua, emolientes, y emulsionantes como ingredientes esenciales.

30 Las composiciones de esta invención pueden formularse también como un gel (por ejemplo un gel acuoso, de alcohol, alcohol/agua o aceite usando un agente(s) gelificante adecuado. Los agentes gelificantes adecuados para geles acuosos y/o alcohólicos incluyen, pero no están limitados 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 aceite mineral) incluyen, pero no están limitados a, copolímero de butileno/etileno/estireno hidrogenado y copolímero de etileno/propileno/estireno hidrogenado. Tales geles contienen típicamente entre alrededor del ,% y el 5%, por peso, de tales agentes gelificantes.

35 Las composiciones de la presente invención pueden formularse también en una formulación sólida (por ejemplo, una barra a base de cera, composición de pastilla de jabón, polvo o una toallita que contiene polvo).

40 Las composiciones útiles en la presente invención pueden contener, además de los componentes anteriormente mencionados, una amplia variedad de materiales solubles en aceite adicionales y/o materiales solubles en agua usados convencionalmente en composiciones para su uso en la piel y el cabello, a sus niveles establecidos en la técnica.

Agentes Cosméticamente Activos Adicionales

45 En una realización, la composición contiene además otro agente cosméticamente activo. Como se usa en la presente, 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 en la piel o el cabello incluyendo, pero no limitado a, agentes anti-acné, gentes de control del brillo, agentes anti-microbianos, agentes antiinflamatorios, agentes anti-micóticos, agentes antiparasitarios, analgésicos externos, protectores solares, fotoprotectores, antioxidantes, agentes queratolíticos, surfactantes, humectantes, nutrientes, vitaminas, potenciadores de energía, agentes anti-transpiración, astringentes, desodorantes, agentes reafirmantes, agentes anti-callos, y agentes para el acondicionamiento del cabello y/o la piel.

55 En una realización el agente se selecciona del, pero no está limitado a, grupo consistente de hidroxiácidos, peróxido de benzoilo, D-pantenol, octilo de metoxicinnimato, dióxido de titanio, salicilato de octilo, homosalato, avobenzona, carotenoides, eliminadores de radicales libres, atrapadores, aminas (por ejemplo, neutrol), retinoides como retinol y palmitato de retinilo, ceramidas, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales, enzimas, inhibidores de enzimas, minerales, hormonas como estrógenos, esteroides como hidrocortisona, 2-dimetilaminoetanol, sales de cobre como cloruro de cobre, péptidos que contienen cobre como Cu:Gly-His-Lys, coenzima Q10 , péptidos, aminoácidos como prolina, vitaminas, ácido lactobiónico, acetilcoenzima A, niacina, riboflavina, tiamina, ribosa, transportadores de electrones como NADH y FADH2, y otros extractos botánicos como aloe vera, matricaria, harina de avena 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 alrededor del 0,001% a alrededor del 20% por peso de la composición, por ejemplo, de alrededor del 0,005% a alrededor del 10% como de alrededor del 0,1% a alrededor del 5%.

65

Ejemplos de vitaminas incluyen, pero no están limitados a, vitamina A, vitaminas B, como la vitamina B3, vitamina B5 y vitamina B12, vitamina C, vitamina K, y diferentes formas de vitamina E como tocoferoles alfa, beta, gamma o delta o sus mezclas, y derivados de las mismas.

5 Ejemplos de hidroxiácidos incluyen, pero no están limitados a ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, y ácido tartárico.

10 Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero no están limitados a, antioxidantes solubles en agua como compuestos de sulfhidrilo y sus derivados (por ejemplo, metabisulfito de sodio y N-acetil-cisteína), ácido lipoico y ácido dihidrolipoico, resveratrol, lactoferrina, y ácido ascórbico y derivados de 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 están limitados a, hidroxitolueno butilado, retinoides (por ejemplo, retinol y palmitato de retinilo), tocoferoles (por ejemplo, acetato de tocoferol), tocotrienoles, y ubiquinona. Los extractos naturales que contienen antioxidantes adecuados para su uso en las composiciones de esta invención incluyen, pero no están limitados a, extractos que contienen flavonoides e isoflavonoides y sus derivados (por ejemplo, genisteína y diadzeína), extractos que contienen resveratrol y similares. Los ejemplos de dichos extractos naturales incluyen semilla de uva, té verde, corteza de pino y propóleos.

20 Otros Materiales

También puede hacer presentes otros materiales en la composición, como se conoce en la técnica. Estos incluyen humectantes, ajustadores de pH, agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), fragancias y conservantes (por ejemplo, parabenos). ejemplos de tales agentes se enumeran en las páginas 2922-23, 2926-28, y 2892 del ICI Handbook.

30 Los colorantes solubles en agua o alcohol pueden ser también adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Ejemplo de colorantes adecuados para las composiciones de la invención incluyen caramelo, carmín, derivados de fluoresceína, metoxsalen, trioxsalen, colorantes azoicos, colorantes de antraquinona, azuleno azul, guajazulene, chamuzuleno, eritrosina, rosa de bengala, floxina, cianosina, dafinina, eosina G, cosin 10B, colorante rojo 51, colorante rojo 4, colorante rojo 40, colorante azul 1, y colorante amarillo 5, o mezclas de los mismos.

35 Cuando se usan, la cantidad de colorante en la composición puede variar de alrededor de 0,0001 a 0,1, preferiblemente de alrededor de 0,0025 a alrededor de 0,025, en porcentaje en peso en base en el peso total de la composición.

40 La composición y las formulaciones y productos que contienen dichas composiciones de la presente invención pueden prepararse usando metodología que es bien conocida por el experto en la técnica.

40 Métodos de Uso

45 Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse tópicamente a la piel mamífera que necesita de tratamiento para uno o más signos de envejecimiento como se ha descrito anteriormente. En una realización, las composiciones se aplican a la piel con necesidad de tratamiento para líneas y arrugas y/o pérdida de elasticidad. Las composiciones pueden aplicarse a la piel con necesidad de dicho tratamiento de acuerdo con un régimen de tratamiento adecuado, por ejemplo, mensualmente, semanalmente, cada dos días, diariamente, dos veces al día o similares.

50 En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden también ser útiles para tratar otras necesidades asociadas con la piel. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar hiperpigmentación post-inflamatoria, para reducir el tamaño de los poros, para reducir la producción de sebo, y para la mitigación de cicatrices. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse simultáneamente con o dentro de varias horas de un exfoliante mecánico o físico como un tratamiento de microdermoabrasión, o con un exfoliante químico o agente queratolítico, como el ácido salicílico. En ciertas otras realizaciones, las composiciones de la presente invención se aplican a heridas leves o sitios post-quirúrgicos para facilitar la curación, a picaduras de insectos, a hiedra venenosa o condiciones similares de la piel, o en general para mitigar el picor.

60 De acuerdo con la invención, la combinación de un inhibidor de NFκB y un promotor de tropoelastina proporciona un estímulo preferiblemente sinérgico en la promoción de la tropoelastina sobre el proporcionado por o el inhibidor de NFκB o el promotor de tropoelastina solos. Por ejemplo, la combinación puede proporcionar un aumento en la promoción de tropoelastina como se mide por el ENSAYO DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA en el orden de al menos alrededor del 30-40%, preferiblemente al menos alrededor del 40-50%, más preferiblemente más de alrededor del 50%, sobre la promoción de tropoelastina proporcionada por el promotor de tropoelastina

solamente.

Se cree que alguien experto en la técnica puede, en base a la descripción de la presente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Las siguientes realizaciones específicas deben entenderse como meramente ilustrativas, y no limitativas del resto de la divulgación en forma alguna. Los siguientes ejemplos no limitativos ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

La PRUEBA DE INHIBICION DE NFkB descrita anteriormente se realizó en muestras de prueba de Bay 11-7082 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), Tetrahydrocurcuminoides CG (Sabinsa Corporation, Piscataway, NJ), así como varias concentraciones de 4-hexilresorcinol. Los resultados se muestran en la Tabla 1, en la Activación del Indicador Génico de NFkB (Luminiscencia, L) se indica para las muestras de prueba y una muestra de control. También se indica la inhibición de NFkB porcentual.

Tabla 1

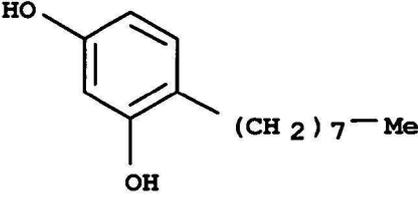
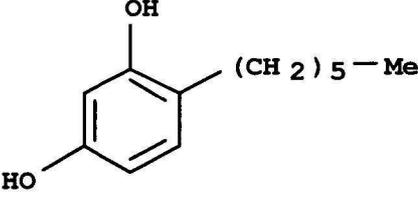
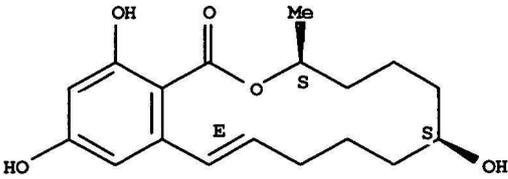
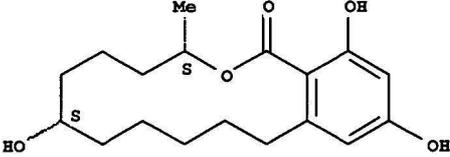
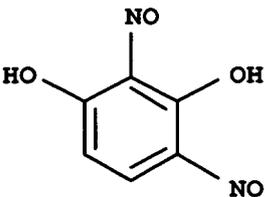
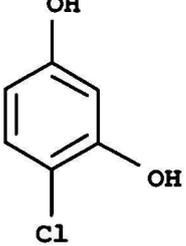
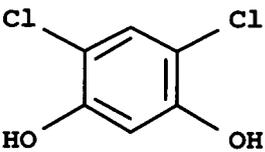
	Activación del Indicador Génico de NF-kB (Luminiscencia, L)	Inhibición de NF-kB Porcentual
Sin tratar	1.2 ± 0.3	–
TNFα (100ng/ml) Estimulado, "L _{control} "	108.2 ± 8.5	-
TNFα + 4-Hexilresorcinol (50 ug/ml)	9.3 ± 0.9	91.4%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (10 ug/ml)	29.3 ± 9.2	72.9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (5 ug/ml)	55.1 ± 1.7	50.9%
TNFα + 4-Hexilresorcinol (1 ug/ml)	106.1 ± 1.9	1.9%
TNFα + Tetrahydrocurcuminoides CG (10 ug/ml)	37.8 ± 2.6	65.1%
Bay 11-7082 (25 uM)	11.3 ± 5.6	89.5%

El Bay 11-7082 y los Tetrahydrocurcuminoides Cg mostraron inhibición de NFkB fuertes. Inesperadamente, el 4-hexilresorcinol también resultó en una reducción sustancial en la activación de NFkB. Incluso más inesperadamente, el 4-hexilresorcinol mostro inhibición de NFkB sustancial incluso a concentraciones bajas.

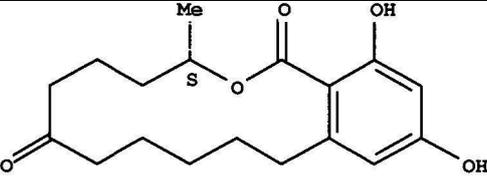
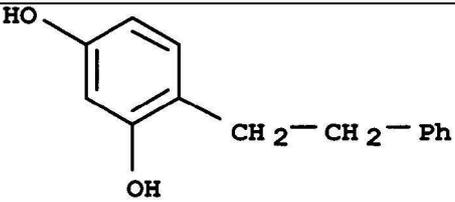
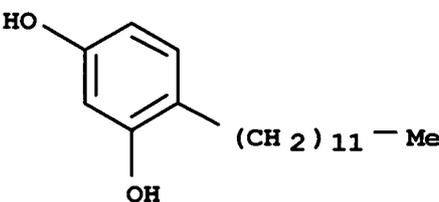
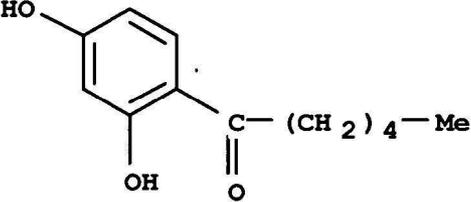
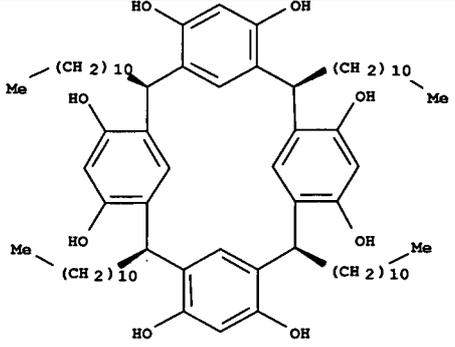
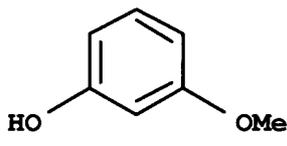
Ejemplo 2

La PRUEBA DE INHIBICION DE NFkB descrita anteriormente se realizó en una serie de resorcinolos sustituidos cada uno teniendo una concentración de 10ug/ml. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

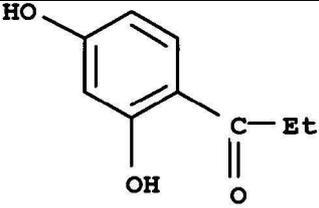
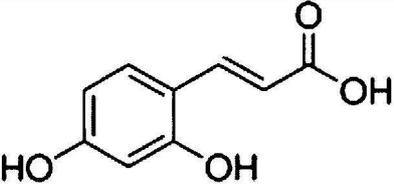
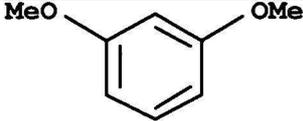
TABLA 2

	Estructura	Porcentaje de Inhibición de NF-kB
5 4-Octilresorcinol		99.5%
10 15 4-Hexilresorcinol		92.4%
20 25 β -Zearalenol CAS#71030-11-0		87.1%
30 35 β -Zearalanol CAS#42422-68-4		76.56%
40 45 2,4-Dinitrosorcinol		51.78%
50 55 4-Clororesorcinol		51.63%
60 65 2,6-Diclororesorcinol		51.54%

(continuación)

	Estructura	Porcentaje de Inhibición de NF-kB
5		
10	Zearalanona 	50.95%
15	Fenilresorcinol 	31.8%
20		
25	4-Dodecilresorcinol 	20.87%
30	4-Caproilresorcinol 	10.25%
35		
40	C-Undecilcalix[4]-resorcinareno 	4.87%
45		
50		
55	3-Metoxifenol 	0%
60		

(continuación)

	Estructura	Porcentaje de Inhibición de NF-kB
5 10		-0.7%
15 20		-1.7%
25		-1.7%

Puede observarse de los datos de la Tabla 2 que la inhibición de NFkB superior se proporciona por resorcinolos sustituidos que contienen solamente sustituyentes libres de funcionalidades de fenilo, resorcinolos sustituidos que contienen solamente sustituyentes libres de funcionalidades de cetona, y resorcinolos sustituidos que comprenden un sustituyente que tiene de 5 a 11 átomos de carbono.

Ejemplo 3

El ENSAYO DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA se realizó en los siguientes compuestos: *Tanacetum parthenium* (extracto de matricaria libre de partenolidas de Integrated Botanical Technologies de Ossining, NY), *Rubus fruticosus* (SymMatrix, de Symrise), células tratadas con varias preparaciones de *Phyllanthus niruri* (Raintree Nutrition, Inc., Carson City, Nevada) extraídas posteriormente con agua y fraccionadas para incluir sólo especies con peso molecular menor de 100.000 daltons y 4-hexilresorcinol (Synovea HR, Sytheon Ltd).

Los compuestos se diluyeron en medio de cultivo celular (Medio DMEM de Invitrogen, San Diego CA) a la concentración de "activo" indicada en la Tabla 3 a continuación. Los compuestos se añadieron a las células H9C2 transfectadas y se incubaron durante 24 horas. Las muestras de prueba se compararon con un vehículo de DMSO.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Compuesto/Extracto	Concentraciones Respectivas de Activos (en base activa)	Actividad del Promotor de Tropoelastina	Cambio Porcentual Sobre el Vehículo	Proporción de Inhibidor de NFκB: Promotor de Tropoelastina
Control de vehículo (DMSO)	0.01%	1.36 ± 0.33	-	
4-Hexilresorcinol	0.1 ug/ml	1.2 ± 0.12	-12%	
<i>Tanacetum parthenium</i>	1 ug/ml	1.54 ± .025	13.3%	
4-Hexilresorcinol + <i>Tanacetum parthenium</i>	0.1 ug/ml + 1 ug/ml	2.51 ± .023*	84.5%	1:10
<i>Tanacetum parthenium</i>	5 ug/ml	2.17 ± 0.18	59.3%	
4-Hexilresorcinol + <i>Tanacetum parthenium</i>	0.1 ug/ml + 5 ug/ml	2.94 ± 0.38*	115.8%	1:50
<i>Phyllanthus niruri</i>	0.1 ug/ml	1.62 ± 0.16	18.9%	
4-Hexilresorcinol + <i>Phyllanthus niruri</i>	0.1 ug/ml + 0.1 ug/ml	2.29 ± 0.20*	67.8%	1:1
<i>Rubus fruticosus</i>	0.5 ug/ml	1.33 ± 0.12	30.4%	
4-Hexilresorcinol + <i>Rubus fruticosus</i>	0.1 ug/ml + 0.5 ug/ml	2.42 ± 0.18*	77.3%	1:5

* = P<0.05 comparado con compuesto/extracto solamente usando una Prueba t de student emparejada

Como se puede observar de los resultados mostrados en la Tabla 3, el 4-hexilresorcinol y la *Tanacetum parthenium* demostraron cambios porcentuales en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del -12% y el 13,3%, respectivamente. Por el contrario, la combinación de tanto el 4-hexilresorcinol como la *Tanacetum parthenium* demostró una mejora del 84% en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo. Esto era mucho mayor que un mero efecto aditivo en el rendimiento.

Un efecto sinérgico similar se observó cuando la concentración de *Tanacetum parthenium* se elevó de 1 ug/ml a 5 ug/ml. La *Tanacetum parthenium* a la concentración más alta demostró un cambio porcentual en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del 59,3%, mientras que la combinación 4-hexilresorcinol y *Tanacetum parthenium* logró un cambio porcentual en la promoción de tropoelastina sobre el vehículo de control del 115,8%.

De manera similar, el 4-hexilresorcinol y la *Phyllanthus niruri* mostraron cambios porcentuales en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del -12% y el 18,9%, respectivamente. La combinación de 4-hexilresorcinol y *Tanacetum parthenium* logró un cambio porcentual sinérgico en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del 67,8%.

El 4-hexilresorcinol y la *Rubus fruticosus* mostraron cambios porcentuales en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del -12% y el 30,4%, respectivamente, mientras que la combinación de 4-hexilresorcinol y *Rubus fruticosus* logró un cambio porcentual en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del 77,3%. Esto era mucho mayor que lo que se esperaba de un mero efecto aditivo.

ENSAYOS DE PROMOTOR DE TROPOELASTINA adicionales demostraron el efecto sinérgico de otro inhibidor de NF-κB, tetrahidrocurcuminoides CG en combinación con *Tanacetum parthenium*. Los resultados se muestran en la Tabla 4 siguiente:

Tabla 4

Compuesto/Extracto	Concentraciones Respectivas de Activos (en base activa)	Actividad del Promotor de Tropoelastina	Cambio Porcentual Sobre el Vehículo	Proporción de Inhibidor de NFκB: Promotor de Tropoelastina
Control del Vehículo (DMSO)	0.01%	1.00 ± 0.13	-	
Tetrahidrocurcuminoides CG	10 ug/ml	0.72 ± 0.15	-28.0%	
<i>Tanacetum parthenium</i>	5 ug/ml	1.11 ± 0.23	11.4%	
Tetrahidrocurcuminoides CG + <i>Tanacetum parthenium</i>	10 ug/ml + 5 ug/ml	1.41 ± 0.20*	41.4%	2:1

* = P<0.05 comparado con compuesto/extracto solamente usando una Prueba t de student emparejada

Los Tetrahidrocurcuminoides CG y la *Tanacetum parthenium* mostraron cambios porcentuales en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del -28% y el 11,4% respectivamente, mientras que la combinación de Tetrahidrocurcuminoides CG y *Tanacetum parthenium* logró un cambio porcentual en la promoción de tropoelastina sobre el control de vehículo del 41,4%

Los datos demuestran claramente que la combinación de un inhibidor de NF-κB y un promotor de tropoelastina produce un aumento sorprendente y sinérgico en la actividad de promoción de tropoelastina.

Ejemplo 4

Se preparó una composición de acuerdo con la invención usando los ingredientes mostrados en la Tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Nombre INCI	Nombre comercial	Porcentaje
Agua desionizada	Agua purificada	77%
Pentileno glicol	HYDROLITE 5	5%
Hexil resorcinol	SYNOVEA HR	1%
Oleosoma	oleosomas NATRULON OSF	10%
Benzoato de Alquilo C12-15	FINSOLV TN	4%
Copolímero de Acriloidimetiltaurato de amonio/VP	ARISTOFLEX AVC	2%
Zumo de hoja/flor/tallo de <i>Chrysanthemum Parthenium</i> (Matricaria)	extracto de <i>Tanacetum parthenium</i>	1 %

FINSOLV TN está disponible de Finetex, Inc. de Elmwood Park, NJ
 HYDROLITE 5 está disponible de Symrise de Teterboro, NJ
 SYNOVEA HR está disponible de Sytheon de Lincoln Park, NJ
 ARISTOFLEX AVC está disponible de Clariant de Frankfurt, Alemania
 oleosomas NATRULON OSF de Lonza de Allendale, NJ

La composición se preparó por el método siguiente. El Synovea HR se pesó y disolvió en HYDROLITE 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 bajo mezclado continuo. El mezclado se continuó durante 15 minutos hasta que se formó una emulsión uniforme. Se añadió ARISTOFLEX a la emulsión bajo mezclado continuo a alta velocidad para obtener una formulación espesa, suave y homogénea.

Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito en conjunción con la descripción detallada de la

misma, la descripción anterior se pretende que ilustre y no limite el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones añadidas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro de las reivindicaciones.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende:

- 5 un inhibidor de NFκB; y
un promotor de tropoelastina;

10 en la que el inhibidor de NFκB se selecciona del grupo consistente de resorcinolos sustituidos que comprenden solamente sustituyentes libres de funcionalidades de fenilo, tetrahidrocurcuminoides y combinaciones de los mismos; y
en la que el promotor de tropoelastina se selecciona del grupo consistente de extractos de zarzamora, extractos de matricaria, extractos de *Phyllanthus niruri*, y combinaciones de los mismos.

15 2. La composición de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de NFκB es un resorcinol sustituido que comprende solamente sustituyentes libres de funcionalidades de fenilo.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que el resorcinol sustituido comprende solamente sustituyentes libres de funcionalidades de cetona.

20 4. La composición de la reivindicación 2, en la que el resorcinol sustituido comprende al menos un sustituyente que comprende de 5 a 11 átomos de carbono.

25 5. La composición de la reivindicación 2, en la que el resorcinol sustituido comprende un único sustituyente, dicho sustituyente comprendiendo de 5 a 11 átomos de carbono.

6. La composición de la reivindicación 2, en la que el resorcinol sustituido se selecciona del grupo consistente de 4-hexil resorcinol y 4-octil resorcinol.

30 7. La composición de la reivindicación 2, en la que el resorcinol sustituido es 4-hexil resorcinol.

8. La composición de cualquier reivindicación anterior, en la que el inhibidor de NFκB y el promotor de tropoelastina están presentes en una concentración por proporción en peso de alrededor de 0,001 a alrededor de 100.

35 9. La composición de cualquier reivindicación anterior, que comprende adicionalmente un portador tópico cosméticamente aceptable.

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

45 11. Una composición como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia, en la que dicho uso comprende tratar una condición seleccionada de pérdida de elasticidad de la piel, hiperpigmentación, hiperpigmentación post inflamatoria, eritema, reducción de la producción de sebo y la mitigación de cicatrices.

50

55

60

65