

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 047**

51 Int. Cl.:

A61K 8/97 (2007.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2009 PCT/EP2009/066049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.06.2010 WO10063674**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2009 E 09775137 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2370052**

54 Título: **Nuevo agente inhibidor de la secreción de sebo**

30 Prioridad:

01.12.2008 FR 0858183
12.12.2008 US 121917 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.12.2017

73 Titular/es:

BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS
(100.0%)
32, rue Saint-Jean-de-Dieu
69007 Lyon, FR

72 Inventor/es:

ABDUL-MALAK, NABIL y
REYMERMIER, CORINNE

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 648 047 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevo agente inhibidor de la secreción de sebo

5 La presente invención se relaciona con un nuevo inhibidor de la secreción de sebo y su uso en la producción de composiciones cosméticas y farmacéuticas, notablemente dermatológicas, para prevenir y/o disminuir la secreción de sebo, notablemente escualeno.

10 El sebo es producido por las glándulas sebáceas de la piel y está constituido por una mezcla de lípidos cuyo propósito es especialmente proteger la piel de la desecación y la acción de acidificación de los microbios y preservar su flexibilidad. El escualeno, o (E) 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,12,22-tetracosahexaeno, generalmente conocido como espinaceno o supreno, es un lípido presente en grandes cantidades que es característico del sebo humano.

Aunque la secreción de sebo es útil debido a que protege la piel, le confiere una apariencia que suele describirse como brillante, opaca o grasosa, especialmente cuando es excesivo, y en ocasiones causa la dilatación de los poros y/o la formación de espinillas, manifestaciones que tienden a percibirse como antiestéticas, desagradables o incómodas.

15 Además, esta seborrea puede ser la causa de patologías serias, por ejemplo, eccema seborreico o hipersecreción en los lactantes (comúnmente conocida como "corteza de leche").

20 En los campos de la cosmética y la dermatología, hay numerosos agentes para prevenir y/o disminuir directamente la secreción de sebo. Estos agentes, denominados seborreguladores, por ejemplo, gluconato de cinc o ácido azelaico, disminuyen directamente la producción de sebo por las glándulas sebáceas. También se usan otros agentes por su acción indirecta sobre la secreción de sebo, particularmente agentes exfoliantes, estimuladores de la renovación celular o agentes con acción astringente y/u opacante merced a la absorción de sebo.

25 Sin embargo, el solicitante actualmente desconoce agentes activos que puedan proveer un efecto satisfactorio, es decir, visible, rápido y duradero, sobre la secreción de sebo, sin causar un efecto de rebote o irritación en la piel y sin comprometer su luminosidad. El objetivo de la presente invención fue identificar nuevos inhibidores de la secreción de sebo, particularmente escualeno, que fueran alternativas útiles a los agentes activos disponibles en el mercado. En este contexto, la identificación de un inhibidor de la secreción de sebo que también sea útil para prevenir y/o disminuir la secreción de sebo de manera visible, rápida y duradera, ventajosamente sin causar un efecto de rebote, irritar la piel ni disminuir su brillo, notablemente mediante la formación de complejos con el sebo, es de gran interés cosmético y/o farmacéutico, especialmente dermatológico.

30 Según la presente invención, se descubrió que todos estos problemas técnicos pueden resolverse sorprendente e inesperadamente con un extracto de *Orthosiphon stamineus*. De hecho, se descubrió que con un extracto de *Orthosiphon stamineus* puede prevenirse y/o disminuirse la secreción de sebo, notablemente escualeno, de manera muy eficaz.

35 *Orthosiphon stamineus* es una planta perteneciente al género *Orthosiphon* de la familia Lamiaceae. Comúnmente se la conoce como "té de Java". Ya se han descrito extractos de esta planta para obtener un efecto blanqueador, antioxidante o antimicrobiano en aplicaciones cosméticas (JP2000095663). También se ha descrito la utilidad de las plantas del género *Orthosiphon* en el tratamiento de la hipertrofia prostática (WO2005087245).

40 Sin embargo, en función de las propiedades conocidas de este extracto, no se había inferido que pudiera ser útil para prevenir y/o limitar la secreción de sebo, particularmente el escualeno, según se descubrió en la presente invención.

45 El extracto de *Orthosiphon stamineus* tiene la ventaja de que no es irritante, no forma un complejo con el sebo y es eficaz muy rápidamente, especialmente en la piel de tipo caucásico o asiático. Además, aparte de su acción para prevenir y/o disminuir la secreción de sebo, el extracto de *Orthosiphon stamineus* tiene la ventaja de preservar y/o mejorar el brillo de la piel. Esto se debe principalmente al hecho de que no forma complejos con el sebo, no raspa la piel y particularmente no la ataca como algunos agentes de los antecedentes técnicos.

50 En contraste, este extracto regula la secreción de sebo directamente en las glándulas sebáceas y tiene un efecto prolongado. Esto tiene la ventaja de que se conserva el brillo natural de la piel. Por otra parte, el extracto de *Orthosiphon stamineus* mejora el brillo de la piel al prevenir y/o disminuir las imperfecciones relacionadas con una producción importante de sebo. En particular, se ha observado que el extracto según la invención refina el grano de la piel al disminuir el tamaño de los poros y tornarla más uniforme.

Algunas de estas propiedades del extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención sobre la secreción de sebo, particularmente escualeno, se demostrarán notablemente con mayor detalle en los ejemplos más adelante.

5 La presente invención se relaciona con el uso cosmético de un extracto de *Orthosiphon stamineus* en la prevención, la disminución y/o la demora de la secreción de sebo, particularmente escualeno, y en la prevención y/o la disminución de las manifestaciones antiestéticas, desagradables y/o incómodas asociadas a la secreción de sebo, especialmente en la prevención, la disminución y/o la demora de la dilatación del tamaño de los poros de la piel, la formación de espinillas, la apariencia brillante de la piel y/o el cabello y/o la comedogénesis.

10 La presente invención también se relaciona con el uso de un extracto de *Orthosiphon stamineus* en la preparación un producto farmacéutico, particularmente una composición dermatológica útil para prevenir y/o tratar al menos una patología asociada a la hiperproducción de sebo, notablemente escualeno, y particularmente hiperseborreas patológicas, eccema seborreico, hipersecreción en lactantes o cualquier combinación de éstos.

15 La presente invención también se relaciona con el uso de una composición cosmética o farmacéutica, notablemente dermatológica, que comprende un extracto de *Orthosiphon stamineus* en combinación con al menos un agente seleccionado entre agentes seborreguladores, preferiblemente seleccionado entre sarcosina, salicilato de cinc, gluconato de cinc, ácido azelaico o sus derivados, y/o al menos un agente con una propiedad complementaria seleccionado entre agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes que estimulan la síntesis de fibronectina, agentes para proteger el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF2), agentes que estimulan el crecimiento de los fibroblastos, agentes antibacterianos, absorbentes de sebo, agentes comedolíticos, antibióticos locales o cualquier mezcla de éstos, en la prevención, la disminución y/o la demora de la secreción de sebo, particularmente escualeno, y/o en la prevención, la disminución y/o la demora de la dilatación del tamaño de los poros de la piel, la formación de espinillas, la apariencia brillante de la piel y/o el cabello y/o la comedogénesis. En una forma de realización particular, el extracto de *Orthosiphon stamineus* está contenido en la composición cosmética o farmacéutica en una concentración de entre 0,001% y 10% en peso, ventajosamente entre 0,01% y 5% en peso de la composición total, y preferiblemente entre 0,1% y 3% en peso de la composición total.

25 La presente invención también se relaciona con el uso de esta composición farmacéutica en la prevención y/o el tratamiento de patologías asociadas a la hiperproducción de sebo, notablemente escualeno, y especialmente hiperseborreas patológicas, eccema seborreico y/o hipersecreción en lactantes.

30 Finalmente, la presente invención se relaciona con un método de cuidado y/o tratamiento cosmético que comprende aplicar diariamente por vía tópica un extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención o una composición cosmética según la invención para prevenir, disminuir y/o demorar la secreción de sebo, particularmente escualeno, y/o para prevenir y/o disminuir las manifestaciones antiestéticas, desagradables y/o incómodas asociadas a la secreción de sebo, especialmente para prevenir, disminuir y/o demorar la dilatación del tamaño de los poros de la piel, la formación de espinillas, la apariencia brillante de la piel y/o el cabello y/o la comedogénesis.

35 La presente invención se relaciona con el uso cosmético de un extracto de *Orthosiphon stamineus* en la prevención, la disminución y/o la demora de la secreción de sebo, particularmente escualeno, preferiblemente en forma de una composición cosmética.

La presente invención también se relaciona con el uso cosmético de un extracto de *Orthosiphon stamineus* para prevenir, disminuir y/o demorar la hiperseborrea.

40 Ventajosamente, con la presente invención también pueden prevenirse y/o disminuirse las manifestaciones antiestéticas, desagradables y/o incómodas asociadas a la secreción de sebo, particularmente escualeno, notablemente

- al prevenir, disminuir y/o demorar la secreción de sebo, particularmente escualeno,
- al prevenir, disminuir y/o demorar la dilatación de los poros de la piel,
- al prevenir, disminuir y/o demorar la formación de espinillas,

45 - al prevenir, disminuir y/o demorar la apariencia brillante de la piel y/o el cabello, y/o

- al prevenir, disminuir y/o demorar la comedogénesis.

Ventajosamente, en la presente invención también se provee el cuidado cosmético y/o el tratamiento de piel descrita como normal, seborreica, grasosa, poseedora de una tendencia a la formación de grasa y/o mixta o el cabello descrito como grasoso y/o con una tendencia a la formación de grasa.

La presente invención también se relaciona con el uso cosmético de un extracto de *Orthosiphon stamineus* en la manufactura de una composición farmacéutica, notablemente dermatológica, útil para prevenir y/o disminuir la secreción de sebo, particularmente escualeno.

5 Ventajosamente, con la presente invención puede prevenirse y/o disminuirse al menos una patología asociada a la hiperproducción de sebo, particularmente escualeno, notablemente hiperseborreas patológicas, eccema seborreico y/o hipersecreción en lactantes.

Un "inhibidor del sebo" es un agente útil para prevenir y/o disminuir la secreción de sebo por las glándulas sebáceas, notablemente la secreción de escualeno.

La "dilatación de los poros de la piel" es un incremento en el diámetro de los poros de la piel.

10 Un "agente separador" es un agente, un extracto de una planta o una molécula caracterizada útil para regular y preferiblemente inhibir la secreción de sebo, notablemente escualeno, por los sebocitos.

El agente según la invención es un extracto de *Orthosiphon stamineus*. Esta planta pertenece al género *Orthosiphon* de la familia Lamiaceae y comúnmente se denomina "té de Java".

15 El agente según la invención puede extraerse de plantas completas o una o más partes de plantas especialmente seleccionadas entre raíces, tallos, corteza, flores, semillas, germen, hojas o mezclas de éstos. El agente según la invención preferiblemente se extrae de las hojas de *Orthosiphon stamineus*.

20 El extracto puede obtenerse con métodos de extracción de plantas conocidos en la técnica, por ejemplo, macerando al menos una parte de una planta, preferiblemente entre 1% y 10% (p/p) en un solvente o una mezcla de solventes, preferiblemente un solvente prótico polar, ventajosamente agua, un alcohol, un glicol, un poliol o una mezcla de agua/alcohol, agua/glicol o agua/poliol (por ejemplo, agua mezclada con etanol, glicerol, butilenglicol u otros glicoles, tales como xilitol) en una proporción de entre 100/0 y 0/100 (v/v). Los extractos obtenidos se centrifugan, se filtran y/o se destilan para recuperar la fracción soluble activa (extracto en bruto).

El extracto de la planta preferiblemente se disuelve en un solvente, especialmente un solvente polar, por ejemplo, agua, un alcohol, un poliol, un glicol o una mezcla de éstos.

25 La sustancia activa puede concentrarse evaporando el solvente, por ejemplo, mediante una liofilización o una atomización.

30 Según una forma de realización ventajosa, el agente según la invención es un extracto obtenido mediante una extracción acuosa en caliente, preferiblemente a partir de hojas, preferiblemente mediante una percolación y opcionalmente después de un paso de secado. Posteriormente, el extracto se solubiliza en un vehículo acuoso, preferiblemente agua. El extracto se usa según la presente invención, opcionalmente después de una filtración.

Según una forma de realización preferida, el agente según la invención es un extracto obtenido mediante una percolación acuosa realizada a entre 30°C y 50°C, preferiblemente entre 35°C y 40°C.

35 Según la invención, el extracto de la planta *Orthosiphon stamineus* preferiblemente se usa solo o en una composición cosmética o farmacéutica, en una concentración de entre 1,10⁻⁴% y 10% en peso, ventajosamente entre 1,10⁻⁴% y 5% en peso, más particularmente entre 1,10⁻³% y 3% en peso de la composición final.

Según se mencionó con anterioridad, el extracto de *Orthosiphon stamineus* según la presente invención preferiblemente se usa en forma de composiciones cosméticas o farmacéuticas, preferiblemente dermatológicas.

Las composiciones según la invención pueden contener cualquier solvente, vehículo y/o excipiente apropiado, opcionalmente en combinación con otros compuestos de interés.

40 Por consiguiente, en estas composiciones, el excipiente contiene, por ejemplo, al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en conservantes, emolientes, emulsionantes, agentes tensioactivos, humectantes, espesantes, acondicionadores, opacantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes texturizantes, agentes para conferir brillo, agentes formadores de películas, solubilizantes, pigmentos, colorantes, fragancias y protectores solares. Estos excipientes preferiblemente se seleccionan del grupo que comprende aminoácidos, derivados de aminoácidos, poligliceroles, ésteres, polímeros, derivados de celulosa, derivados de lanolina, fosfolípidos, lactoferrinas, lactoperoxidasas, estabilizadores a base de sacarosa, vitamina E o sus derivados, ceras naturales o sintéticas, aceites vegetales, triglicéridos, insaponificables, fitosteroles, ésteres vegetales, siliconas o sus derivados, hidrolizados de proteínas, aceite de jojoba o sus derivados, ésteres solubles en grasa o agua, betaínas, óxidos de

5 aminas, extractos de plantas, ésteres de sacarosa, dióxidos de titanio, glicinas y parabenos, más preferiblemente del grupo que consiste en butilenglicol, éter estearat-2, estearat-21, glicol-15 estearílico, alcohol cetearílico, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, butilenglicol, tocoferoles naturales, glicerina, dihidroxietil fosfato de sodio, éter isopropil hidroxietílico, estearato de glicol, triisononanoína, cocoato de octilo, poliacrilamida, isoparafina, lauret-7, un carbómero, propilenglicol, glicerol, bisabolol, una dimeticona, hidróxido de sodio, dipolihidroxiestearato de PEG-30, triglicéridos cápricos/caprílicos, octanoato de cetearilo, adipato de dibutilo, aceite de semilla de uva, aceite de jojoba, sulfato de magnesio, EDTA, ciclometicona, goma xantana, ácido cítrico, lauril sulfato de sodio, aceites y ceras minerales, isostearato de isostearilo, dipelargonato de propilenglicol, isostearato de propilenglicol, PEG-8, cera de abeja, glicéridos de granos de palma hidrogenados, glicéridos de aceites de palma hidrogenados, aceite de lanolina, aceite de sésamo, lactato de cetilo, alcohol de lanolina, aceite de ricino, dióxido de titanio, lactosa, sacarosa, polietileno de densidad baja y una solución salina isotónica.

15 Ventajosamente, las composiciones mencionadas con anterioridad se formulan en una forma seleccionada del grupo que consiste en una solución acuosa u oleosa, una crema o un gel acuoso u oleoso, notablemente en un frasco o un tubo, especialmente un gel de ducha o un champú; una leche; una emulsión, una microemulsión o una nanoemulsión, notablemente de aceite en agua, agua en aceite, múltiple o siliconada; una loción, especialmente en una botella de vidrio o plástico, un frasco de dosificación o un aerosol; una ampolla; un jabón líquido; una barra dermatológica; un ungüento; una pomada; un producto anhidro, preferiblemente líquido, pastoso o sólido, por ejemplo, en forma de una barra; y un polvo.

20 El término "aplicación tópica", según se lo emplea en la presente, denota la aplicación de una composición según la presente invención en la superficie de la piel y/o las mucosas, notablemente mediante una aplicación directa o una atomización.

25 Preferiblemente, el extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención, preferiblemente en forma de una composición cosmética según la invención, se aplica sobre al menos un área del cuerpo donde la secreción de sebo es indeseable y/o excesiva, particularmente sobre al menos un área del cuerpo con manifestaciones antiestéticas, desagradables y/o incómodas y/o al menos en un área con hiperseborrea, donde estas áreas preferiblemente abarcan superficies del cuerpo seleccionadas entre la piel de la cara, incluyendo la frente, las mejillas y/o el mentón, el cuello, la espalda, el tórax, las manos y/o el pecho.

Las composiciones cosméticas según la invención son particularmente útiles en el cuidado cosmético y/o el tratamiento de piel normal, piel grasa, piel con una tendencia a la formación de grasa y/o piel mixta.

30 Preferiblemente, el extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica según la invención, se aplica sobre al menos un área del cuerpo donde la secreción de sebo es excesiva o induce al menos una patología y/o está asociada a ella, particularmente sobre al menos un área del cuerpo con hiperseborrea patológica, donde estas áreas preferiblemente abarcan superficies del cuerpo seleccionadas entre la piel de la cara, incluyendo la frente, las mejillas y/o el mentón, el cuello, la espalda, el tórax, las manos y/o el pecho.

35 Las composiciones farmacéuticas según la invención son particularmente útiles en el cuidado y/o el tratamiento de hiperseborreas patológicas, eccema seborreico y/o hipersecreción en lactantes.

40 El término "vehículo cosmético o dermatológico apropiado", según se lo emplea en la presente, se aplica a composiciones o componentes apropiados para usar en contacto con la piel humana, sin provocar toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuestas alérgicas ni efectos equivalentes.

45 Aquellos versados en la técnica han de conocer numerosos ingredientes cosméticamente activos para mejorar la salud y/o la apariencia física de la piel. Aquellos versados en la técnica han de poder formular composiciones cosméticas o dermatológicas para obtener los mejores efectos. Además, los compuestos descritos en la presente invención pueden tener un efecto sinérgico cuando se los combina. Estas combinaciones también están dentro del alcance por la presente invención. En CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, segunda edición (1992), se describen diversos productos cosméticos y farmacéuticos usados actualmente en la industria cosmética y farmacéutica que son particularmente apropiados para una aplicación tópica. Los ejemplos de estas clases de ingredientes abarcan, sin limitaciones, abrasivos, absorbentes, compuestos para propósitos estéticos, por ejemplo, fragancias, pigmentos, tintes, aceites esenciales o astringentes (por ejemplo, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, lactato de mentilo o destilado de avellana), agentes anti-acné, agentes antifloculantes, agentes antiespumantes, agentes antimicrobianos (por ejemplo, butilcarbamato de iodopropilo), antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes amortiguadores, agentes dilatadores, agentes quelantes, aditivos, agentes biocidas, desnaturizantes, espesantes, vitaminas o derivados o equivalentes de éstas, materiales formadores de películas, polímeros, opacantes, agentes para ajustar el pH, agentes reductores, despigmentantes, blanqueadores (por ejemplo, hidroquinona, ácido kójico, ácido ascórbico, ascorbil fosfato de magnesio o ascorbil glucosamina) y agentes acondicionadores (por ejemplo, humectantes).

Ventajosamente, el extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención puede usarse en una composición cosmética o farmacéutica, preferiblemente dermatológica, preferiblemente como las descritas con anterioridad, como único agente activo, especialmente como único agente activo regulador de la sequedad, o en combinación con uno o más agentes activos seleccionados entre los siguientes:

- 5 (1) otro agente seborregulador cosmético y/o dermatológico, preferiblemente sarcosina, cincgluconato, salicilato de cinc, ácido azelaico o derivados o mezclas de éstos; y/o
- (2) un agente con propiedades complementarias:
- 10 - un agente exfoliante y/o queratolítico, particularmente un alfa-hidroxiácido (AHA), notablemente ácido salicílico, opcionalmente en combinación con proteínas de acacia, ácido málico, opcionalmente junto con proteínas de almendras, ácido glicólico, ácido láctico, sus derivados o mezclas de éstos;
- un agente para estimular la síntesis de fibronectina, particularmente un extracto de maíz, tal como un extracto comercializado por el solicitante bajo la marca Deliner™;
- 15 - un agente para proteger el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF2) de la degradación y/o la desnaturalización en la matriz extracelular, especialmente un extracto de *Hibiscus abelmoschus*, según se describe en la solicitud de patente a nombre del solicitante presentada con el número FR0654316, o un agente para estimular el crecimiento de los fibroblastos, por ejemplo, el extracto de soja fermentado con péptidos comercializado bajo la marca Phytokine™ por el solicitante y descrito en la solicitud de patente EP1119344 B1 (Laboratoires Expanscience), y preferiblemente una combinación de estos dos extractos;
- 20 - un agente para estimular la síntesis de laminina, particularmente un extracto de malta modificado biológicamente, tal como el comercializado por el solicitante bajo la marca Basaline™;
- un agente para estimular la expresión y/o la actividad de la hialuronano sintetasa 2 (HAS2), por ejemplo, los extractos de plantas descritos en la solicitud de patente FR2 893 252 A1, particularmente un extracto acuoso de galanga (*Alpinia galanga*);
- 25 - un agente para estimular la síntesis de proteínas similares a lisil oxidasas (LOXL), por ejemplo, los descritos en la solicitud de patente FR2855968, particularmente un extracto de eneldo;
- un agente para estimular la síntesis de ATP intracelular, notablemente un extracto del alga *Laminaria digitata*;
- un agente absorbente de sebo, particularmente un talco y/o un polímero absorbente;
- un agente antibacteriano, notablemente el descrito en la solicitud de patente FR2863893, particularmente un extracto de boldo, tal como el extracto comercializado por el solicitante bajo la marca Betapur™;
- 30 - un agente con una acción general contra el envejecimiento, notablemente contra las manchas pigmentarias, particularmente nicotinamida o vitamina B3;
- un agente comedolítico, particularmente ácido retinoico o uno de sus derivados, por ejemplo, isotretinoína, adapaleno, ácido 13-cisretinoico o peróxido de benzoilo;
- un agente antibiótico local, particularmente eritromicina o fosfato de clindamicina; y
- 35 - cualquier mezcla de éstos.

Los agentes con propiedades complementarias preferiblemente se seleccionan entre AHA, un extracto de maíz, un extracto de *Hibiscus abelmoschus*, un extracto de soja fermentada que contiene péptidos, un extracto de malta modificado biológicamente, un talco, un polímero absorbente, un extracto de boldo, ácido retinoico o un derivado de éste, peróxido de benzoilo, eritromicina, fosfato de clindamicina o cualquier mezcla de éstos.

- 40 En este contexto, el uso combinado del extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención con una molécula de sarcosina, preferiblemente una molécula sintética o modificada, preferiblemente sin otro seborregulador, es particularmente ventajoso debido a que de esta manera se obtiene una acción seborreguladora completa, eficaz y duradera sobre cualquier tipo de piel, particularmente la piel descrita como caucásica o asiática. En este caso, la sarcosina y/o los derivados de ésta preferiblemente se usan en una concentración de entre $1,10^{-6}\%$ y 5% en peso de la composición total, preferiblemente entre $1,10^{-5}\%$ y $0,1\%$ en peso de la composición total, y más preferiblemente entre $1,10^{-4}\%$ y $5,10^{-2}\%$ en peso de la composición total.
- 45

5 La presente invención también se relaciona con un método de cuidado cosmético que comprende aplicar un extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención sobre al menos una parte del cuerpo, preferiblemente una superficie seleccionada entre la piel de la cara, incluyendo la frente, las mejillas, el mentón, el canal auditivo externo, la piel del cuello, la espalda, el tórax, las manos y/o el pecho, preferiblemente para prevenir y/o disminuir la secreción de sebo, particularmente escualeno, y/o para prevenir y/o disminuir los efectos antiestéticos, incómodos y/o desagradables de la secreción de sebo.

Ventajosamente, el extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención, preferiblemente en forma de una composición cosmética según la invención, se usa como una aplicación tópica regular y preferiblemente diaria durante al menos 10 días, preferiblemente durante 13 días, y más preferiblemente durante al menos 20 días.

10 Otros objetivos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes para aquellos versados en la técnica al leer la descripción explicativa, donde se proveen ejemplos meramente ilustrativos que no tienen por objeto limitar el alcance de la invención de modo alguno.

15 Los ejemplos forman una parte integral de la presente invención, y cualquier característica de la descripción general que parezca novedosa con relación a cualquier antecedente técnico, incluyendo los ejemplos, es una parte integral de la invención en su función y en su generalidad.

Por consiguiente, cada ejemplo tiene un alcance general.

Además, a menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes en los ejemplos están expresados en peso, las temperaturas están expresadas en grados Celsius y la presión es la presión atmosférica.

EJEMPLOS

20 **Ejemplo 1. Preparación de un extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención**

(a) Se obtiene un extracto de hojas de *Orthosiphon stamineus* mediante una percolación con agua al 5% (p/p), preferiblemente una percolación en caliente, especialmente a una temperatura de entre 35°C y 40°C.

La duración de la percolación ventajosamente es de entre 30 minutos y 24 horas, preferiblemente 10 horas, con agitación. La solución se ultrafiltra en tamices cerámicos con diversos umbrales de corte, notablemente 0,45 µM.

25 Posteriormente se seca el extracto obtenido, notablemente sobre un soporte de maltodextrina, y se lo solubiliza nuevamente en agua al 1% (p/p).

30 (b) Se obtiene un extracto de hojas de *Orthosiphon stamineus*. Este extracto se obtiene a partir de hojas trituradas con etanol al 7% (p/p) a reflujo o en una mezcla 75%/25% con agua, preferiblemente en agua. Se realiza una maceración durante la noche a 4°C o a temperatura ambiente, preferiblemente durante 2 horas a temperatura ambiente.

La solución se ultrafiltra en tamices cerámicos con diversos umbrales de corte, notablemente 0,45 µM. El extracto obtenido se seca y se solubiliza nuevamente en agua al 1% (p/p).

Ejemplo 2. Evaluación del efecto in vitro de un extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención sobre la secreción de sebo en piel humana normal

35 Principio

El principio de esta evaluación se basa en la medición de la biosíntesis de escualeno, un indicador específico de la producción de sebo humano por los sebocitos, a partir de ácido mevalónico radiomarcado.

Protocolo experimental

Los productos evaluados abarcaron

- 40
- un extracto según la invención, preparado según el ejemplo 1(a) y analizado en una concentración final de entre 0,5% y 2% en agua;
 - una solución acuosa de gluconato de cinc al 1% (10 mg/ml, $2,2 \times 10^{-2}$ mol/L), usada como control positivo; y
 - ninguna solución como control negativo.

Los productos se evaluaron según el siguiente experimento.

(1) Se incuban biopsias tomadas recientemente de piel humana (n=3) en 5 ml de un medio de cultivo durante 24 horas, en presencia o ausencia de los productos evaluados.

5 (2) Se agregan 2 µCi del producto radiactivo mevalonato 4-¹⁴C a las biopsias y se incuba el conjunto nuevamente durante 24 horas.

(3) Se extrae el medio de cultivo y la superficie de la piel con éter isopropílico, se secan las muestras de la piel y se determina su peso seco.

(4) Se someten los productos de la extracción a una cromatografía en una capa fina y se determina la cantidad de metabolitos del ¹⁴C-mevalonato (escualeno).

10 Resultados de la biosíntesis de escualeno

Se extrae el escualeno de la superficie de la piel en cultivo, se lo coloca en placas de HPTLC (cromatografía en capa delgada de alto rendimiento) y se estimula la migración agregando 10 µl de una referencia de escualeno, en presencia de heptano como solvente. La radiactividad del escualeno se visualiza de manera convencional. Se aplica cada punto radiactivo correspondiente al escualeno sobre placas de HPTLC y se mide la radiactividad con un contador de centelleo. Cada resultado se expresó en gramos de tejido seco.

15 Los resultados de la tabla 1 a continuación son los que se obtuvieron en extractos de medios de cultivo, que se expresaron como un porcentaje con relación al control negativo no tratado.

Tabla 1. Resultados de la biosíntesis de escualeno durante 24 horas (dpm de ¹⁴C/g de tejido seco); la síntesis de escualeno en explantes de piel humana normal se determinó en función de la transformación del 4-¹⁴[C] mevalonato

| Medición de la síntesis de escualeno | Valor medio | Desviación estándar |
|--------------------------------------|-------------|---------------------|
| Control negativo | 100 | 2,9 |
| Gluconato de cinc al 1% | 76,6 | 2,5 |
| Extracto según la invención al 2% | 70,8 | 2,3 |

20 Conclusiones

En función de estos resultados, se concluyó que el extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención inhibe la formación de escualeno, y por lo tanto, de sebo.

25 Mediante estudios específicos realizados en biopsias de piel abdominal, piel del pecho y piel del rostro, se comprobó que el extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención es igualmente activo sobre diversos tipos de piel.

Ejemplo 3. Evaluación del efecto in vivo de un extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención

Principio

El principio de esta evaluación se basa en el análisis clínico e instrumental de muestras de secreciones de sebo usando parches Sebutape™, según un método convencional.

30 Protocolo experimental

Los productos evaluados abarcaron

- un extracto según la invención, preparado según el ejemplo 1(a) y analizado en una concentración final de entre 0,5% y 2% en agua;
- una solución acuosa de gluconato de cinc al 1% (10 mg/ml, 2,2x10⁻² mol/L), usada como control positivo; y

- ninguna solución como control negativo.

Los productos se evaluaron según el siguiente experimento.

5 Voluntarios caucásicos y asiáticos se aplicaron un producto evaluado que desconocían una vez al día. Las evaluaciones clínicas e instrumentales basadas en la aplicación de parches Sebutape™ se realizaron los días 0, 14 y 28, y el contenido de las muestras de los parches Sebutape™ se evaluó cuantitativamente con un analizador de imágenes (análisis polarimétrico de imágenes). La determinación del nivel del escualeno en los parches Sebutape™ se realizó como se describe a continuación.

10 Se sometieron los parches Sebutape™ a una extracción con 10 ml de éter. Los residuos lipídicos se depositaron sobre nanoplacas con gel de sílice para HPTLC en un soporte de aluminio, con un carril reservado para alojar un depósito de 10 µg de una referencia de escualeno. Se estimuló la migración del contenido de las placas con heptano.

Los puntos correspondientes al escualeno fueron cuantificados mediante una densitometría en un instrumento ChromatoScan CS-93 (Shimadzu). Lectura se basó en la absorción a 450 nm, y el área de los picos se expresa en unidades arbitrarias en la tabla más adelante.

15 Resultados para el tamaño de los poros (análisis clínico)

Después de 28 días de tratamiento, se observó que el tamaño de los poros se redujo significativamente, 30%, en los voluntarios blancos que se habían aplicado el extracto del ejemplo 1(a) al 2% ($p < 0,001$), un resultado superior a la disminución de 17,5% observada en el grupo tratado con gluconato de cinc ($p < 0,01$).

Resultados para la biosíntesis de escualeno (análisis de los parches Sebutape™)

20 En función de los resultados, se demostró que, después de 28 días de tratamiento, el contenido de escualeno en el sebo se redujo 13% en los sujetos que se habían aplicado el extracto según el ejemplo 1(a) al 2% ($p < 0,01$). Esta disminución fue similar a la obtenida con gluconato de cinc (-14%, $p < 0,01$), y fue significativamente mayor que la obtenida con el placebo ($p < 0,001$), donde se observó un incremento leve en el contenido de sebo (+6%, NS).

Resultados para la secreción de sebo (análisis de los parches Sebutape™)

25 Después de 28 días de tratamiento, la cantidad de glándulas sebáceas activas se redujo 7,4% en los sujetos que se habían aplicado el extracto según el ejemplo 1(a) al 2% (en función de la cantidad de manchas presentes en los parches en comparación con el día 0).

Ejemplo 4. Evaluación in vivo del efecto de rebote después de la aplicación de un extracto de *Orthosiphon stamineus* según la invención

30 El experimento se realizó con voluntarios blancos y asiáticos, bajo las condiciones descritas en el ejemplo 3, con un tratamiento durante 28 días (la última aplicación fue el día 27 en la noche). Se realizaron evaluaciones el día 30 para determinar la persistencia del efecto de un extracto según la invención sobre la producción de sebo, dos días después de interrumpir el tratamiento.

Resultados para la apariencia brillante (evaluación clínica)

35 No se observó ningún efecto de rebote: dos días después de interrumpirse el tratamiento, la apariencia brillante se redujo significativamente, 31%, con el extracto según el ejemplo 1(a) al 2% ($p < 0,001$).

Resultados para el tamaño de los poros (evaluación clínica)

40 Dos días después de interrumpirse el tratamiento, se observó una disminución persistente en el tamaño de los poros con el extracto según el ejemplo 1(a) al 2%, que fue significativa con relación al primer día del estudio (-16%, $p < 0,001$).

En función de estos resultados, se comprobó la rapidez de la acción del extracto según la invención y la ausencia de un efecto de rebote.

Resultados para la textura de la piel (auto-evaluación)

Por otra parte, 2 días después de interrumpirse el tratamiento, 71% de los voluntarios asiáticos que se habían aplicado el extracto según el ejemplo 1(a) al 2% informaron que se había refinado el grano de su piel ($p < 0,05$). En comparación, apenas 52% de los voluntarios que se aplicaron el control positivo (gluconato de cinc) informaron una mejora en este parámetro.

5 Resultados para la secreción de sebo (análisis de los parches Sebutape™)

Dos días después de interrumpirse el tratamiento, la cantidad de glándulas sebáceas activas se redujo 14,6% en los sujetos que se habían aplicado el extracto según el ejemplo 1(a) al 2%.

Los resultados se resumen en la tabla 2 a continuación.

10 Tabla 2. Determinación de la cantidad de manchas presentes en los parches Sebutape™ después de 28 días, 2 días después de interrumpirse el tratamiento, en comparación con el día 0

| Glándulas sebáceas activas, % del día n con relación al día 0 | Día 28 | 2 días después del día 28 |
|---|--------|---------------------------|
| Gluconato de cinc al 1% | +8,5% | -3,8% |
| Extracto según la invención al 2% | -7,4% | -14,6% |

Ejemplo 5. Ejemplos de la preparación de composiciones según la invención

Según procedimientos conocidos por aquellos versados en la técnica, se mezclaron las partes A, B, C, D, E o F para preparar una composición según la presente invención.

15 Los "productos de la invención" representan un extracto de *Orthosiphon stamineus* que preferiblemente se obtuvo según el ejemplo 1(a).

Los productos de la invención también pueden tomar la forma de liposomas que contienen 5% de lecitina de soja, con una solución de soja cuaternizada (en una cantidad final de 600 g) obtenida según la siguiente forma de realización.

20 Se colocan 30 g de lecitina de soja, 12 g de una solución de soja cuaternizada y 1,5 g de un extracto de *Orthosiphon stamineus* preparado según el ejemplo 1(a) en una máquina para preparar píldoras y se los diluye con 447 g de agua pura de grado de laboratorio.

25 Después de agitar magnéticamente durante 10 minutos a temperatura ambiente, se homogeniza la mezcla vigorosamente durante 10 minutos para obtener una solución de liposomas con un tamaño medio de entre 100 y 800 nanómetros, dependiendo de las condiciones precisas de la homogenización.

La suspensión se agita suavemente durante 1 hora. Luego se agregan 90 g de butilenglicol, 6 g de fenoxietanol y 6 g de hidroxietilcelulosa (agente gelificante).

Formulación 5a

| | | |
|---|--------------------------------|----------|
| A | Agua | q.s. 100 |
| | Butilenglicol | 2 |
| | Glicerol | 3 |
| | Dihidroxietil fosfato de sodio | 2 |
| | Éter hidroxietil isopropílico | |
| B | Estearato de Glicol SE | 14 |

ES 2 648 047 T3

| | | |
|----------------|--|-----------|
| | Triisononanoína | 5 |
| | Cocoato de octilo | 6 |
| C | Butilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, pH ajustado en 5,5 | 2 |
| D | Productos de la invención | 0,01%-10% |
| Formulación 5b | | |
| A | Agua | q.s. 100 |
| | Butilenglicol | 2 |
| | Glicerol | 3 |
| | Poliacrilamida, isoparafina, lauret-7 | 2,8 |
| B | Butilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno | 2 |
| | Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno | 2 |
| | Butilenglicol | 0,5 |
| D | Productos de la invención | 0,01%-0% |
| Formulación 5c | | |
| A | Carbómero | 0,50 |
| | Propilenglicol | 3 |
| | Glicerol | 5 |
| | Agua | q. s. 100 |
| B | Cocoato de octilo | 5 |
| | Bisabolol | 0,30 |
| | Dimeticona | 0,30 |
| C | Hidróxido de sodio | 1,60 |
| D | Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno | 0,50 |
| E | Perfume | 0,30 |
| F | Productos de la invención | 0,01%-10% |

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso no terapéutico de un extracto de *Orthosiphon stamineus* para prevenir, disminuir y/o demorar la secreción de sebo, particularmente escualeno, donde el extracto de *Orthosiphon stamineus* se obtiene de las hojas o la planta mediante una extracción acuosa en caliente o una maceración en agua, un alcohol, un glicol, un poliol o una mezcla de agua/alcohol, agua/glicol o agua/poliol en una proporción de entre 100/0 y 0/100 (v/v).
- 10 2. El uso no terapéutico de un extracto de *Orthosiphon stamineus* para prevenir y/o disminuir las manifestaciones antiestéticas, desagradables y/o incómodas asociadas a la secreción de sebo, donde el extracto de *Orthosiphon stamineus* se obtiene de las hojas o la planta mediante una extracción acuosa en caliente o una maceración en agua, un alcohol, un glicol, un poliol o una mezcla de agua/alcohol, agua/glicol o agua/poliol en una proporción de entre 100/0 y 0/100 (v/v).
3. El uso según la reivindicación 2 para prevenir, disminuir y/o demorar la dilatación del tamaño de los poros de la piel, la formación de espinillas, la apariencia brillante de la piel y/o el cabello y/o la comedogénesis.
- 15 4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el cuidado cosmético y/o el tratamiento de piel descrita como normal, seboreica, grasosa, poseedora de una tendencia a la formación de grasa y/o mixta o el cabello descrito como grasoso y/o con una tendencia a la formación de grasa.
- 20 5. El uso de un extracto de *Orthosiphon stamineus* para preparar un producto farmacéutico, particularmente una composición dermatológica útil para prevenir y/o tratar al menos una patología asociada a la hiperproducción de sebo, notablemente escualeno, donde el extracto de *Orthosiphon stamineus* se obtiene de las hojas o la planta mediante una extracción acuosa en caliente o una maceración en agua, un alcohol, un glicol, un poliol o una mezcla de agua/alcohol, agua/glicol o agua/poliol en una proporción de entre 100/0 y 0/100 (v/v).
6. El uso según la reivindicación 5, donde la patología se selecciona entre hiperseborreas patológicas, eccema seboreico, hipersecreción en lactantes y cualquier combinación de éstos.
- 25 7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se aplica una concentración de entre 1,10⁻⁴% y 10% en peso, ventajosamente entre 1,10⁻⁴% y 5% en peso de la composición total.
8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se aplica una concentración de entre 1,10⁻³% y 3% en peso de la composición total.
9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el extracto de *Orthosiphon stamineus* se obtiene mediante una extracción acuosa en caliente, particularmente mediante una percolación a entre 30°C y 50°C.
- 30 10. El uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la aplicación se realiza en una superficie del cuerpo seleccionada entre la piel de la cara, incluyendo la frente, las mejillas y/o el mentón, el cuello, la espalda, el tórax, las manos y/o el pecho.
- 35 11. El uso de una composición cosmética que comprende un extracto de *Orthosiphon stamineus* en combinación con al menos un agente seleccionado entre agentes seborreguladores y/o al menos un agente con una propiedad complementaria seleccionado entre agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes que estimulan la síntesis de fibronectina, agentes para proteger el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF2), agentes que estimulan el crecimiento de los fibroblastos, agentes antibacterianos, absorbentes de sebo, agentes comedolíticos, antibióticos locales o cualquier mezcla de éstos para prevenir, disminuir y/o demorar la secreción de sebo, particularmente escualeno, y/o para prevenir, disminuir y/o demorar la dilatación del tamaño de los poros de la piel, la formación de espinillas, la apariencia brillante de la piel y/o el cabello y/o la comedogénesis, donde el extracto de *Orthosiphon stamineus* se obtiene de las hojas o la planta mediante una extracción acuosa en caliente o una maceración en agua, un alcohol, un glicol, un poliol o una mezcla de agua/alcohol, agua/glicol o agua/poliol en una proporción de entre 100/0 y 0/100 (v/v).
- 40 12. El uso de una composición según la reivindicación 11, donde *Orthosiphon stamineus* está presente en una concentración de entre 1,10⁻³% y 3% en peso de la composición total.
- 45 13. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, donde el extracto de *Orthosiphon stamineus* se obtiene mediante una extracción acuosa en caliente, particularmente mediante una percolación a entre 30°C y 50°C.
- 50 14. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el agente seborregulador se selecciona entre sarcosina, salicilato de cinc, gluconato de cinc, ácido azelaico, sus derivados o cualquier mezcla de éstos.

- 5 15. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, donde el agente con una propiedad complementaria se selecciona entre AHA, un extracto de maíz, un extracto de *Hibiscus abelmoschus*, un extracto de soja fermentada que contiene péptidos, un extracto de malta sometido a una modificación biotecnológica, un talco, un polímero absorbente, un extracto de boldo, ácido retinoico o un derivado de éste, peróxido de benzoílo, eritromicina, fosfato de clindamicina o cualquier mezcla de éstos.
- 10 16. Un método no terapéutico para el cuidado cosmético y/o el tratamiento que comprende aplicar diariamente por vía tópica un extracto de *Orthosiphon stamineus* según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14 para prevenir, disminuir y/o demorar la secreción de sebo, particularmente escualeno, y/o para prevenir y/o disminuir las manifestaciones antiestéticas, desagradables y/o incómodas asociadas a la secreción de sebo, especialmente para prevenir, disminuir y/o demorar la dilatación del tamaño de los poros de la piel, la formación de espinillas, la apariencia brillante de la piel y/o el cabello y/o la comedogénesis.
17. Un método según la reivindicación 16, donde la aplicación tópica diaria se realiza durante al menos 10 días, preferiblemente durante al menos 20 días.