

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 982**

51 Int. Cl.:

A61K 36/14 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2015 PCT/US2015/028818**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15183469**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2015 E 15722856 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3148559**

54 Título: **Composiciones tópicas que contienen extractos de 'Acmella oleracea' y sus usos**

30 Prioridad:
29.05.2014 US 201414290015

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2020

73 Titular/es:
**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:
**BONNER, PATRICIA;
DINAPOLI MARZANO, ALEXANDRIA;
KAMINSKI, CLAUDIA y
REYNERTSON, KURT A.**

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 755 982 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

Composiciones tópicas que contienen extractos de 'Acmella oleracea' y sus usos

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está relacionada con las composiciones que contienen extractos vegetales y se usan para tratar la piel. Más específicamente, la presente invención está relacionada con las composiciones que se componen de extractos de 'Acmella oleracea' y que presentan unas propiedades tópicas y analgésicas mejoradas.

10

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

[0002] Los eccemas, la psoriasis, el acné, la rosácea, la dermatitis irritante de contacto, la dermatitis atópica, la dermatitis alérgica, las dermatosis provocadas por la luz solar, la piel seca y las lesiones musculares son trastornos que causan picores, dolor, irritación y/o sensación de quemazón en la piel y/o los músculos. Durante muchos años, los consumidores han confiado en los agentes analgésicos para tratar estas enfermedades. Los agentes analgésicos disminuyen las sensaciones neurosensoriales, como las sensaciones de dolor, picor, irritación y quemazón, sin provocar pérdida de consciencia. A veces, a los analgésicos se les denomina medicamentos contra el dolor. Existen muchos tipos diferentes de medicamentos analgésicos que están disponibles tanto con prescripción médica como sin receta médica. Los ejemplos de medicamentos analgésicos incluyen la aspirina, el paracetamol o acetaminofeno, el ibuprofeno, el naproxeno, el inhibidor de COX-2 celecoxib y los medicamentos narcóticos, incluyendo la morfina, la oxidodona y la hidrocodona.

15

20

25

30

35

[0003] Los agentes analgésicos tópicos también se denominan 'contrairritantes' ('counter-irritants', en inglés). El nombre se deriva del hecho de que estos agentes causan un enrojecimiento de la piel haciendo que los vasos sanguíneos de esta se dilaten, lo cual proporciona una sensación balsámica de calor. El término 'contrairritante' hace referencia a la idea de que la irritación de las terminaciones nerviosas sensoriales altera o contrarresta el dolor en los músculos o articulaciones subyacentes que contienen dichos nervios. Los ejemplos de agentes analgésicos tópicos incluyen capsaicina, 'Oleoresin capsicum', salicilato de colina, etilsalicilato, salicilato de glicol, metilsalicilato, mentol, ácido salicílico y aceite de trementina. Si bien los agentes analgésicos son eficaces para aliviar la irritación, tienen algunos efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, algunos analgésicos ralentizan el ritmo cardíaco del consumidor. Otros analgésicos son difíciles de administrar tópicamente debido a cuestiones de permeabilidad de la piel. Hace tiempo que existe una necesidad de contar con composiciones que proporcionen un efecto analgésico a la piel y/o los músculos sin tener que utilizar los materiales analgésicos convencionales, aliviando o reduciendo así los edemas, el picor, el dolor, la irritación y/o las sensaciones de quemazón en la piel y/o los músculos a la vez que se evita utilizar materiales analgésicos convencionales.

40

[0004] 'Acmella oleracea' es un miembro de la familia de las Asteraceae (como la margarita) y el género 'Acmella'. El género 'Acmella' contiene alrededor de treinta especies de plantas nativas del continente americano. 'Acmella oleracea' (también conocida como 'hierba de los dientes' o 'paracress') proviene de Brasil y se cultiva a nivel mundial para usos medicinales, insecticidas y de jardinería.

45

[0005] 'Cistus ladanifer' es un miembro de la familia de las 'Cistaceae' y el género 'Cistus'. El género 'Cistus' contiene alrededor de veinte especies de arbustos perennes que se encuentran en suelos secos o pedregosos de la región mediterránea. Es una planta ornamental muy popular y también es la fuente del aceite de rosa de roca.

50

[0006] 'Cupressus sempervirens' es un miembro de la familia de las 'Cupressaceae' y el género 'Cupressus'. El género 'Cupressus' contiene alrededor de 15-25 especies de árboles con el nombre común de 'ciprés'. 'Cupressus sempervirens' es un árbol de hoja perenne de tamaño medio que es nativo del este de la región mediterránea. Se cultiva ampliamente como planta ornamental y también es una fuente de madera aromática y duradera y de aceite de ciprés italiano.

55

[0007] La presente invención está relacionada con el hallazgo inesperado de que los extractos de 'Acmella oleracea', en combinación con un extracto que contiene terpenos y se selecciona de un grupo que incluye a 'Cupressus sempervirens' y 'Cistus ladanifer', proporcionan unas propiedades analgésicas y tópicas sorprendentemente mejoradas.

RESUMEN DE LA INVENCION

60

[0008] Los autores de la solicitud han descubierto que, de manera inesperada, los extractos de 'Acmella oleracea', en combinación con un extracto de 'Cupressus sempervirens' que contiene terpenos y/o un extracto de 'Cistus ladanifer' que contiene terpenos, proporcionan unas propiedades analgésicas y tópicas sorprendentemente mejoradas.

65

[0009] Más particularmente, los autores de la solicitud han evaluado los extractos de 'Acmella oleracea' y han descubierto que estos extractos presentan, de forma inesperada y significativa, unos efectos analgésicos y tópicos

mejorados. Más específicamente, tal y como se detalla en los ejemplos del presente documento, las composiciones que incluyen combinaciones de extractos de 'Acmella oleracea' y uno o más extractos de 'Cistus ladanifer' que contienen terpenos y/o uno o más extractos de 'Cupressus sempervirens' que contienen terpenos proporcionan unas propiedades analgésicas y tópicas sorprendentemente mejoradas.

[0010] En otro aspecto, la presente invención está relacionada con una composición analgésica y tópica que comprende: entre un 0,1% y un 19% en peso de una composición que comprende un extracto de 'Acmella oleracea'; entre un 0,1% y un 19% en peso de al menos uno o más extractos de 'Cistus ladanifer' que contienen terpenos y/o al menos uno o más extractos de 'Cupressus sempervirens' que contienen terpenos; y un vehículo o portador; para usarse a fin de proporcionar una analgesia tópica.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0011] Los solicitantes han descubierto que, de manera inesperada, los extractos de 'Acmella oleracea', en combinación con un extracto de 'Cupressus sempervirens' que contiene terpenos y/o un extracto de 'Cistus ladanifer' que contiene terpenos, proporcionan unas propiedades analgésicas y tópicas sorprendentemente mejoradas. Se cree que los extractos de 'Acmella oleracea' incluyen alcanidas, incluyendo espilantol.

[0012] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'agente bloqueante de las sensaciones', y las variantes de esta, se refieren a los agentes que proporcionan iones de potasio en la zona de la piel en la que se administra la composición en cantidades eficaces para proporcionar un efecto analgésico a la piel sin que sea necesario usar materiales analgésicos convencionales.

[0013] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'efecto analgésico', y las variantes de esta, se refieren al alivio o la disminución de síntomas como el picor, el dolor, la irritación o la quemazón.

[0014] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'aplicar tópicamente', y las variantes de esta, se refieren al hecho de depositar directamente sobre o extender sobre la piel exterior, por ejemplo, usando las manos o un aplicador como un trapo, una toallita, un fuelle, un rodillo o un spray.

[0015] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'cosméticamente aceptable', y las variantes de esta, significa que el (los) producto(s), compuesto(s) o composición(es) que describe la expresión son adecuados para usarse en contacto con los tejidos de un mamífero (por ejemplo, la piel o el pelo) sin que haya una toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación o respuesta alérgica, y similares, no deseadas. No se pretende que esta expresión limite el compuesto/producto/composición que describe meramente para su uso como cosmético, es decir, el ingrediente/producto puede usarse como fármaco.

[0016] Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión 'vehículo o portador cosméticamente/dermatológicamente aceptable' significa que un vehículo o portador es adecuado para usarse en contacto con la piel sin que haya una toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación o respuesta alérgica, y similares, no deseadas.

[0017] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'emoliente' y las variantes de este se refieren a los productos o materiales que se usan para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Se conoce una gran variedad de emolientes adecuados y que pueden usarse en este caso. Consultar el 'International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook' (o 'Manual y diccionario internacional de ingredientes cosméticos'), eds. Wenninger y McEwen, págs. 1656-61, 1626, y 1654-55 ('The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc.', Washington, D.C., 7ª Edición, 1997) (en adelante denominado 'Manual INCI').

[0018] Tal y como se utilizan en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes de los ingredientes de las composiciones son porcentajes en peso de los ingredientes activos/sólidos basados en el peso total de la composición.

Extractos de 'Acmella oleracea'

[0019] Puede usarse cualquier extracto adecuado de la planta entera, las flores, el tallo, las hojas y/o las raíces de 'Acmella oleracea' de acuerdo con la presente invención. Los extractos adecuados pueden obtenerse a partir de la planta viva o la planta seca, de pequeños esquejes o de otras partes de la planta, y similares.

[0020] Los extractos de 'Acmella oleracea' que contienen alcanidas, incluyendo espilantol, están disponibles comercialmente de la mano de diversos proveedores. Por ejemplo, un extracto de 'Acmella oleracea' está disponible de la mano de GATTEFOSSÉ CORPORATION, Plaza 1, 115 West Century Road, Suite 340, Paramus, Nueva Jersey, Estados Unidos, 07652, con el nombre comercial de Gatuline® Expression.

[0021] Si bien el espilantol y otros compuestos pueden extraerse de toda la planta, se cree que la flor tiene la mayor concentración de estos preciados compuestos (Ref: Dias, A. M. A.; Santos, P.; Seabra, I. J.; Junior, R. N. C.; Braga,

M. E. M.; de Sousa, H. C.). El espilantol de las flores, las hojas y los tallos de 'Spilanthes acmella' (también denominada 'Acmella oleracea') puede usarse para obtener extractos de 'Acmella oleracea' mediante extracción selectiva de dióxido de carbono supercrítico (Ref: 'Journal of Supercritical Fluids', (2012), 61, 62-70). De manera alternativa, otros extractos adecuados de la planta entera, las flores, el tallo, las hojas y/o las raíces de 'Acmella oleracea' pueden obtenerse usando métodos convencionales, incluyendo -pero sin limitarse a- la extracción directa de material de la biomasa moliendo, macerando, escurriendo, exprimiendo, triturando, centrifugando y/o mediante procesos como la percolación en frío, la agitación/destilación, la extracción asistida por microondas, la extracción de gas comprimido de CO₂ supercrítico/subcrítico con o sin modificadores polares, la extracción con solventes a alta presión, la extracción con solventes acelerados, la extracción con agua caliente normal o presurizada, la extracción con agua caliente presurizada asistida con surfactantes, la extracción con aceites, la extracción de membranas, la extracción Soxhlet, la extracción/destilación de Goldfinger y/o los procesos que se desvelan, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. n.ºs 7442391, 7473435 y 7537791, de Integrated Botanical Technologies, LLC, y similares, o por otros métodos como la extracción con solventes, y similares. Puede usarse cualquiera de los diversos solventes existentes, incluyendo solventes polares, solventes no polares o combinaciones de dos o más de estos, en métodos que incluyan la extracción con solventes. Los solventes polares adecuados incluyen solventes inorgánicos como agua y similares, solventes polares orgánicos como alcoholes y los correspondientes ácidos orgánicos, por ejemplo alcoholes C₁-C₈, incluyendo metanol, etanol, propanol, butanol y similares, y ácidos orgánicos, incluyendo ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico y similares, polioles y glicoles, incluyendo polioles/glicoles C₁-C₈ y similares, y combinaciones de dos o más de estos compuestos. Los solventes no polares adecuados incluyen solventes orgánicos no polares como alcanos, incluyendo alcanos C₁-C₈, cicloalcanos, incluyendo alcanos C₁-C₈, alquiléteres, incluyendo alquiléteres C₁-C₈, éteres de petróleo, cetonas, incluyendo cetonas C₁-C₈, cloruro de metileno, etilacetato, xileno, tolueno, cloroforno, aceite vegetal, aceite mineral y similares. En otra realización, la extracción puede realizarse mediante los solventes no polares descritos anteriormente, o puede llevarse a cabo una extracción con fluidos supercríticos con o sin un modificador polar como alcoholes C₁-C₈, agua, polioles/glicoles C₁-C₈ o ácidos orgánicos C₁-C₈.

Extractos de 'Cistus ladanifer'

[0022] Puede usarse cualquier extracto adecuado de la planta entera, las flores, el tallo, las hojas y/o las semillas de 'Cistus ladanifer' de acuerdo con la presente invención. Los extractos adecuados pueden obtenerse a partir de la planta viva o la planta seca, de pequeños esquejes o de otras partes de la planta, y similares.

[0023] Los extractos de 'Cistus ladanifer' que contienen terpenos están disponibles comercialmente de la mano de diversos proveedores. Por ejemplo, un extracto de 'Cistus ladanifer' está disponible de la mano de Excellentia International (Edison, Nueva Jersey, Estados Unidos), con el nombre comercial de Ciste Oil.

Extractos de 'Cupressus sempervirens'

[0024] Puede usarse cualquier extracto adecuado de la planta entera, las flores, el tallo, las hojas y/o las semillas de 'Cupressus sempervirens' de acuerdo con la presente invención. Los extractos adecuados pueden obtenerse a partir de la planta viva o la planta seca, de pequeños esquejes o de otras partes de la planta, y similares.

[0025] Los extractos de 'Cupressus sempervirens' que contienen terpenos están disponibles comercialmente de la mano de diversos proveedores. Por ejemplo, un extracto de las hojas y las ramas de 'Cupressus sempervirens' está disponible de la mano de Excellentia International (Edison, Nueva Jersey, Estados Unidos), con el nombre comercial de Cypress Oil.

[0026] Si bien se sabe que los extractos de 'Acmella oleracea' que contienen espilantol presentan algunas propiedades analgésicas menores, hasta el momento se desconoce si estas propiedades pueden potenciarse sinérgicamente combinando los extractos de 'Acmella oleracea' con extractos de 'Cistus ladanifer' o 'Cupressus sempervirens', o con combinaciones de ambos.

[0027] Más particularmente, los extractos de 'Acmella oleracea' tienen un efecto analgésico biológico estándar. Los extractos de 'Cistus ladanifer' y 'Cupressus sempervirens' también presentan un efecto analgésico limitado.

[0028] Puede esperarse que combinar los extractos tenga un efecto aditivo. Este sería el caso si una dosis específica de extractos de 'Acmella oleracea' ofrece un resultado de '1' y una dosis específica de extractos que contengan terpeno ofrece un resultado de '1'. Puede esperarse que la combinación proporcione un resultado de '2'. Normalmente, esto es lo que sucede cuando 'Acmella oleracea' y los extractos que contienen terpeno actúan en diferentes vías o rutas para obtener el mismo resultado, o cuando la dosis de 'Acmella oleracea' y los extractos que contienen terpeno es lo suficientemente baja como para que su combinación proporcione más actividad al consumidor.

[0029] Otra posibilidad es que, simplemente, los procesos biológicos iniciados por los extractos de 'Acmella oleracea' no puedan 'activarse' más. Esto es lo que sucede habitualmente cuando las dos composiciones inciden sobre el mismo objetivo biológico, de manera que no se puede 'activar' aún más el proceso biológico.

5 [0030] Sin embargo, hemos descubierto que los extractos particulares de 'Cistus ladanifer' y 'Cupressus sempervirens' que contienen terpenos se combinan sinérgicamente con el extracto de 'Acmella oleracea' para potenciar -de forma inesperada- las propiedades analgésicas combinadas. Estos resultados inesperados se muestran en la sección de Ejemplos de más adelante.

10 [0031] Los compuestos de terpenos presentes en los extractos de 'Cistus ladanifer' y 'Cupressus sempervirens' pueden incluir -pero no se limitan a- α -pineno, β -pineno, viridiflorol, acetato de bornil, 1,8-cineol, canfeno, sabineno, mirceno, α -felandreno, α -terpineno, γ -terpineno, limoneno, p-cimeno, 1,8-cineol, 2,2,6-trimetilciclohexanona, fenchona, α -tujona, isomentona, benzaldehído, acetofenona, cis-citral, trans-citral, acetato de geraniol, cis-3-hexen-1-ol, trans-2-hexen-1-ol, linalool, terpinen-4-ol, borneol, α -terpineol, nerol, geraniol, eugenol, 3-careno, acetato de α -terpinilo, α -terpinoleno, cedrol, óxido de manoil y combinaciones de estos compuestos.

15 [0032] Los extractos de 'Cistus ladanifer' y 'Cupressus sempervirens' pueden obtenerse mediante destilación por vapor o extracción con solventes de las partes superiores de las plantas, tal y como se ha explicado previamente en relación con 'Acmella oleracea'.

20 [0033] La composición incluye una combinación de entre un 0,1% y un 19% en peso de la composición total de extracto de 'Acmella oleracea' y entre un 0,1% y un 19% en peso de la composición total de extracto de 'Cistus ladanifer' y 'Cupressus sempervirens'.

25 [0034] Además, las composiciones de la presente invención también pueden contener un agente bloqueante de las sensaciones. Con la expresión 'agente bloqueante de las sensaciones' quiere decirse que estos agentes proporcionan iones de potasio en la zona de la piel en la que se administra la composición en cantidades eficaces para proporcionar un efecto analgésico a la piel sin que sea necesario usar materiales analgésicos convencionales; esto puede hacerse administrando los iones de potasio directamente en la zona de la piel mediante la administración de la composición en esa zona, o generando los iones de potasio en la zona de la piel en la que se administra la composición. Estos agentes pueden seleccionarse de un grupo que incluye sales de potasio y agonistas de los canales de potasio. Las sales de potasio pueden usarse para administrar los iones de potasio en el sitio o punto de la piel que presenta los síntomas, mientras que los agonistas de los canales de potasio permiten que los iones de potasio se generen en el punto o sitio de la piel que presenta los síntomas. La cantidad de agente bloqueante de las sensaciones presente en las composiciones de la presente invención es eficaz para proporcionar iones de potasio en la composición en un rango de entre un 0,25% y un 10% -por ejemplo entre un 0,75% y un 2%- en peso de la composición.

35 [0035] Las sales de potasio adecuadas incluyen -pero no se limitan a- lactato de potasio, bromuro de potasio, carbonato de potasio, clorato de potasio, cloruro de potasio, cromato de potasio, cianuro de potasio, dicromato de potasio, yoduro de potasio, nitrato de potasio, sulfato de potasio, pirofosfato de potasio, fluorosilicato de potasio y tartrato disódico de potasio.

40 [0036] Los agonistas de los canales de potasio adecuados incluyen -sin ningún tipo de limitación- un grupo químicamente diverso de agentes como minoxidil, pinacidil, diazoxida, cromakalim, nicorandil y aprikalim. (Ver Lawson., 2000; Takano et. al., 2004, y los que aparecen en la tabla 4.3 de 'Biochemical Targets of Plant Bioactive Compounds', Polya., 2003). Sin pretender vernos limitados por esto, los agonistas de los canales de potasio provocan un flujo de potasio de las células. Esto da lugar a un estado hiperpolarizado que limita la capacidad del calcio para entrar de nuevo en las células y disminuye la excitabilidad celular. Los agonistas de los canales de potasio también afectan a las neuronas reduciendo la excitabilidad neuronal e interfiriendo con la neurotransmisión. Las sensaciones de picor, dolor, irritación y quemazón se transmiten mediante las neuronas sensoriales como las fibras C no mielinizadas. Así, los efectos de los agonistas de los canales de potasio sobre la neurotransmisión -o transmisión neuronal- inhiben estas sensaciones neurosensoras.

50 [0037] Las composiciones de la presente invención también pueden incluir un compuesto amina. Los compuestos amina adecuados incluyen -pero no se limitan a- la dimetiletanolamina ('DMEA') y la tetrahidroxipropil etilendiamina. La cantidad de compuesto amina puede ser de entre un 1% y un 5% o un 2,5% en peso de la composición total.

55 [0038] Las composiciones de la presente invención se preparan mediante técnicas estándares que son muy conocidas para las personas versadas en este campo. Si la composición comprende más de una fase, generalmente las diferentes fases se prepararán por separado, de manera que los componentes o materiales con una partición de fase similares se añaden en cualquier orden. Después, las dos fases se combinan removiendo vigorosamente para obtener un sistema multifase o de múltiples fases, por ejemplo, una emulsión o una dispersión. Normalmente, cualquier ingrediente de la formulación que tenga una alta volatilidad, o que sea susceptible de experimentar una hidrólisis a altas temperaturas, se añadirá después de mezclar las diferentes fases removiendo suavemente.

60 [0039] Las composiciones de la presente invención son útiles para aliviar o reducir los síntomas como el picor, el dolor, la irritación y/o las sensaciones de quemazón en la piel o los músculos proporcionando un efecto analgésico. 'Efecto analgésico' quiere decir que la composición, cuando se aplica a la zona de piel que presenta síntomas como picor, dolor, irritación y/o sensaciones de quemazón, proporciona un alivio o una reducción de dichos síntomas que

son similares al alivio o reducción de estos síntomas que proporcionan las composiciones analgésicas conocidas, pero sin los efectos secundarios negativos de estas composiciones analgésicas conocidas. Las composiciones se aplican tópicamente en la piel que presenta estas sensaciones. Tal y como se utiliza en el presente documento, 'aplicar tópicamente' significa depositar directamente sobre o extender sobre la piel exterior, por ejemplo, usando las manos o un aplicador como un trapo, una toallita, un fuelle, un rodillo o un espray. Tal y como se utiliza en el presente documento, 'cosméticamente aceptable' significa que el (los) producto(s), compuesto(s) o composición(es) que describe la expresión son adecuados para usarse en contacto con los tejidos de un mamífero (por ejemplo, la piel o el pelo) sin que haya una toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación o respuesta alérgica, y similares, no deseadas. No se pretende que esta expresión limite el compuesto/producto/composición que describe meramente a su uso como cosmético, es decir, el ingrediente/producto puede usarse como fármaco. Tal y como se utiliza en el presente documento, 'vehículo o portador tópico' se refiere a uno o más diluyentes de relleno líquidos o sólidos compatibles que son adecuados para su administración tópica a un mamífero. Los ejemplos de vehículos tópicos incluyen -pero no se limitan a- agua, ceras, aceites, emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, agentes gelificantes y mezclas de estos.

[0040] Las composiciones de la presente invención pueden proporcionarse en forma de formulaciones que son adecuadas para su aplicación tópica en la piel. La composición puede comprender un vehículo o portador tópico cosméticamente aceptable. El vehículo o portador tópico cosméticamente aceptable puede conformar entre un 50% y un 99,99% en peso de la composición, por ejemplo entre un 80% y un 95% en peso de la composición. Las composiciones pueden proporcionarse en forma de una amplia variedad de productos que incluyen -pero no se limitan a- composiciones líquidas y sólidas, como lociones, cremas, geles, bastones, espráis, cremas de afeitado, ungüentos, líquidos y lociones de limpieza, barritas sólidas, champús, pastas, polvos, espumas y toallitas. Estos productos pueden contener diversos tipos de vehículos tópicos cosméticamente aceptables, incluyendo -pero sin limitarse a- soluciones, emulsiones -por ejemplo, microemulsiones y nanoemulsiones-, geles, sólidos y liposomas. Los siguientes son ejemplos no limitativos de estos vehículos o portadores. Las personas versadas en la materia pueden preparar otros vehículos.

[0041] Las composiciones de la presente invención pueden prepararse como soluciones. Normalmente, las soluciones incluyen un solvente acuoso, por ejemplo, entre un 50% y un 99,99% o entre un 90% y un 99% de un solvente acuoso cosméticamente aceptable. Las composiciones tópicas de la presente invención pueden prepararse como una solución que comprende un emoliente. Preferiblemente, estas composiciones contienen entre un 2% y un 50% de emoliente(s). Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'emoliente' se refiere a los productos o materiales que se usan para la prevención o el alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Se conoce una gran variedad de emolientes adecuados y que pueden usarse en este caso. Consultar el 'International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook' (o 'Manual y diccionario internacional de ingredientes cosméticos'), eds. Wenninger y McEwen, págs. 1656-61, 1626, y 1654-55 ('The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc.', Washington, D.C., 7ª Edición, 1997) (en adelante denominado 'Manual INCI').

[0042] A partir de una de estas soluciones puede obtenerse una loción. Normalmente, las lociones contienen entre un 1% y un 20% de emoliente(s), por ejemplo entre un 5% y un 10%, y entre un 50% y un 90% de agua, por ejemplo entre un 60% y un 80%.

[0043] La crema es otro producto que puede prepararse a partir de una solución. Normalmente, una crema contiene entre un 5% y un 50% de emoliente(s), por ejemplo entre un 10% y un 20%, y entre un 45% y un 85% de agua, por ejemplo entre un 50% y un 75%.

[0044] El ungüento o pomada es otro producto que puede prepararse a partir de una solución. Un ungüento puede comprender una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Un ungüento puede contener entre un 2% y un 10% de emoliente(s) más un 0,1-2% de agente(s) espesante(s). En el Manual INCI (págs. 1693-1697) puede encontrarse una divulgación más completa sobre agentes espesantes o agentes que aumentan la viscosidad y que son útiles para la presente invención.

[0045] Las composiciones de la presente invención pueden prepararse en forma de emulsiones. Si el vehículo o portador es una emulsión, entre un 1% y un 10% del vehículo, por ejemplo entre un 2% y un 5%, comprende un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Algunos emulsionantes adecuados se desvelan, por ejemplo, en el Manual INCI (págs. 1673-1686).

[0046] Las lociones y las cremas pueden prepararse en forma de emulsiones. Normalmente, estas lociones comprenden entre un 0,5% y un 5% de emulsionante(s). Normalmente, estas cremas comprenden entre un 1% y un 20% de emoliente(s), por ejemplo entre un 5% y un 10%; entre un 20% y un 80% de agua, por ejemplo entre un 30% y un 70%; y entre un 1% y un 10% de emulsionante(s), por ejemplo entre un 2% y un 5%.

[0047] Las preparaciones para el cuidado de la piel que tienen una sola emulsión y son del tipo 'aceite en agua' o del tipo 'agua en aceite', como las lociones y las cremas, son muy conocidas en el campo de los cosméticos y son útiles para la presente invención. Las composiciones de emulsiones multifase, como las del tipo 'agua en aceite en agua', también son útiles para la presente invención. En general, estas emulsiones multifase o de una sola fase contienen

agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes fundamentales.

[0048] Las composiciones de la presente invención también pueden prepararse en forma de gel, por ejemplo un gel acuoso, usando agentes gelificantes adecuados. Los agentes gelificantes adecuados para los geles acuosos incluyen -pero no se limitan a- gomas naturales, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y acrilato, y derivados de celulosa, por ejemplo, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Los agentes gelificantes adecuados para aceites como el aceite mineral incluyen -pero no se limitan a- los copolímeros de butileno/etileno/estireno hidrogenados y los copolímeros de etileno/propileno/estireno hidrogenados. Normalmente, estos geles contienen entre un 0,1% y un 5% en peso de estos agentes gelificantes.

[0049] Las composiciones de la presente invención también pueden prepararse en forma de una formulación sólida, por ejemplo una barrita con base de cera, una composición para una pastilla de jabón, unos polvos o una toallita que contiene polvos.

[0050] Además de los componentes mencionados previamente, las composiciones de la presente invención pueden contener una gran variedad de materiales adicionales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua que se usan convencionalmente en composiciones para la piel, el pelo y las uñas en los niveles que se requieran en su campo correspondiente.

[0051] Las composiciones pueden aplicarse una o más veces al día, por ejemplo dos veces al día. La cantidad utilizada variará dependiendo de la edad y el estado físico del usuario final, la duración del tratamiento, el compuesto específico, el producto o la composición empleados, el vehículo o portador cosméticamente aceptable que se haya usado en particular, y factores similares. A continuación se describen diversos ejemplos. No debe interpretarse que la invención se vea limitada en modo alguno por los detalles de estos ejemplos.

EJEMPLOS

[0052] A continuación se describen diversos ejemplos. No debe interpretarse que la invención se vea limitada en modo alguno por los detalles de estos ejemplos.

Ejemplo 1. Metodología de inflamación provocada por el ácido araquidónico

[0053] Los grupos de inflamación provocada o inducida por el ácido araquidónico de diez ratones se pesaron y se colocaron en cuadrados de plexiglás individuales. El vehículo o artículo de prueba se administró tópicamente en la superficie exterior de ambas orejas. Tras concluir el tiempo de absorción (30 minutos - ±5 minutos y 60 minutos - ±5 minutos), el ácido araquidónico (oreja izquierda) y el etanol (oreja derecha) se administraron tópicamente en la superficie interior de la oreja de los ratones. 30 y 60 minutos (±5 minutos) después de administrar el ácido araquidónico y el etanol, se midió el grosor de la orejas con un micrómetro. La rojez o enrojecimiento se puntuó basándose en la observación de la oreja a simple vista. Los resultados se muestran en la Tabla 1 de más abajo como el porcentaje (%) de reducción vs. el placebo, de manera que, cuanto menor sea la puntuación, mayor será la eficacia.

Tabla 1: formulación y eficacia

Nombre INCI	1†	2†	3†	4	5†	6†	7	8†	9
Agua	QS								
Harina de avena	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cloruro sódico	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Cloruro de disterildimonio	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Alcohol cetílico	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Polidimetilsiloxano	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25

ES 2 755 982 T3

(Continuado)

5	Glicerina	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
	Alcohol bencílico	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60
10	Polímero cruzado de ciclopentasiloxano (y) PEG-12 dimeticona	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00	4,00
15	Alcohol (y) agua (y) extracto de 'Acmella oleracea'	-	1,00	-	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
20	Aceite de hoja de 'Mentha Arvensis' (y) aceite de cáscara de 'Citrus Medica Limonum' (limón) (y) aceite de 'Cupressus sempervirens' (y) aceite de 'Lavandula Hybrida' (y) aceite de 'Cistus ladanifer'	-	-	1,00	1,00	-	-	-	-	-
25										
30	Aceite de hoja de 'Mentha Arvensis'	-	-	-	-	1,00	-	-	-	-
35	Aceite de cáscara de 'Citrus Medica Limonum' (limón)	-	-	-	-	-	1,00	-	-	-
40	Aceite de 'Cupressus sempervirens'	-	-	-	-	-	-	1,00	-	-
45	Aceite de 'Lavandula Hybrida'	-	-	-	-	-	-	-	1,00	-
	Aceite de 'Cistus ladanifer'	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00
		100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
50	Resultados de la metodología con ácido araquidónico – 30 minutos	0,075 ± 0,011	0,096 ± 0,009	0,074 ± 0,007	0,072 ± 0,010	0,094 ± 0,013	0,077 ± 0,012	0,074 ± 0,012	0,114 ± 0,028	0,075 ± 0,013
55	Porcentaje (%) de reducción respecto al placebo	-	+28	-1	-4	+25	+3	-10	+52	0
60	Resultados de la metodología con ácido araquidónico – 60 minutos	0,077 ± 0,013	0,095 ± 0,008	0,077 ± 0,015	0,065 ± 0,009	0,080 ± 0,013	0,093 ± 0,009	0,060 ± 0,016	0,083 ± 0,014	0,069 ± 0,009
65	Porcentaje (%) de reducción respecto al placebo	-	+23	0	-16	+4	+21	-22	+8	-10

† = comparativa

* = GATULINE EXPRESSION, que contiene 'Acmella oleracea' y es fuente de espilantol.

** = V-TONIC, que es un aceite de 'Cupressus sempervirens' y puede contener monoterpenos, incluyendo α -pineno, limoneno, 3-careno, acetato de α -terpinilo, α -terpinoleno, cedrol, γ -terpineno y óxido de manolil.

El aceite de 'Cistus ladanifer' puede contener monoterpenos, incluyendo α -pineno, β -pineno, viridiflorol, acetato de bornil, 1,8-cineol, canfeno, sabineno, mirceno, α -felandreno, α -terpineno, γ -terpineno, limoneno, p-cimeno, 1,8-cineol, 2,2,6-trimetilciclohexanona, fenchona, α -tujona, isomentona, benzaldehído, acetofenona, cis-citral, trans-citral, acetato de geranilo, cis-3-hexen-1-ol, trans-2-hexen-1-ol, linalool, terpinen-4-ol, borneol, α -terpineol, nerol, geraniol y eugenol.

Ejemplo 2. Modelo neurosensorial

[0054] La inflamación neurosensorial, también denominada 'inflamación neurogénica', es un tipo de inflamación desencadenada por la activación de los nervios sensoriales de la piel. Algunas sustancias naturales que actúan sobre los receptores vaniloideos hacen que los nervios sensoriales (fibras C) liberen neuropéptidos inflamatorios, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. En la piel de ratón, se produce rápidamente una respuesta de edema tras la aplicación de un activador del receptor vaniloide, como la capsaicina o la resiniferatoxina (RTX). Los compuestos que inhiben la respuesta a la estimulación neurosensorial podrían ser útiles como analgésicos tópicos, inhibidores del picor o la irritación o agentes balsámicos para la piel irritada (ver la Patente de EE. UU. 6,090,811). De forma inesperada, hemos descubierto que una combinación de GATULINE EXPRESSION y V-TONIC inhibe la respuesta inflamatoria neurogénica a la resiniferatoxina.

[0055] Se usaron ratones albinos machos CD-1 de 7-9 semanas. La inducción de la inflamación neurogénica en la oreja del ratón se basó en método conocidos (Inoue H, et al., Br J Pharmacol. 110:1614-1620, 1993). Se preparó un volumen de 20 μ l de resiniferatoxina (0,05%) en acetona y se aplicó a las orejas izquierdas (7 ratones por cada grupo de tratamiento). La oreja derecha no se trató. Las formulaciones que contenían los agentes de prueba se aplicaron a la oreja izquierda (20 μ l) inmediatamente después de la prueba con resiniferatoxina. Los ratones se sacrificaron mediante inhalación de CO₂ 30 minutos después de aplicar las soluciones. Se extrajeron las orejas izquierdas y derechas, se extrajo una muestra de biopsia de 7 mm de cada oreja y se pesaron. Se calculó la diferencia en los pesos de las muestras de biopsia entre la oreja derecha y la oreja izquierda. Se calculó el porcentaje de inhibición comparando los tratamientos con la resiniferatoxina por sí sola. Los efectos de inflamación antineurogénica de los compuestos son evidentes en forma de inhibición del aumento de peso de las orejas. Los resultados se muestran en la Tabla 2 de más abajo.

Tabla 2

Porcentaje (%) de GATULINE EXPRESSION	Porcentaje (%) de V-TONIC	Porcentaje (%) de LACTATO de potasio	Porcentaje (%) de NEUTROL	Puntuación
Loción		1,0	1,0	27,96*
		2,5	2,5	41,86*
2,0				40,04
1,0				33,86*
0,8				18,68*
0,8	0,8			55,87
0,6	0,6			19,90
	0,8			0,73*
	1,0			6,51*
	2,0			31,23

ES 2 755 982 T3

(Continuado)

5	0,8	0,1	1,0	1,0	30,8
	Crema		2,5	2,5	31,67*
	2,0				27,25*
10	1,0				9,49*
	0,2	0,2			-6,30
15	0,4	0,4			6,98
	0,6	0,6			19,61
20	0,8	0,8			30,36
	0,8	0,8	2,5	2,5	52,73
25		0,8	2,5	2,5	31,23*
		1,0			-1,59
30		2,0			9,32*
* = comparativa					

35 **[0056]** Estos datos demuestran que los extractos que contienen espilantol en combinación con extractos que contienen compuestos de terpenos actúan sinérgicamente a la hora de reducir los edemas y, por lo tanto, también son eficaces para reducir el dolor y el picor asociados.

40

45

REIVINDICACIONES

1. Una composición analgésica tópica, que comprende:

5 un extracto de 'Acmella oleracea';
uno o más extractos de 'Cistus ladanifer' que contienen terpenos y/o uno o más extractos de 'Cupressus sempervirens' que contienen terpenos; y
un vehículo o portador.

10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que comprende una cantidad eficaz de extracto de 'Acmella oleracea' y una cantidad eficaz de uno o más extractos que contienen terpenos para inhibir la respuesta inflamatoria neurogénica a los compuestos irritantes de la piel.

15 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, de manera que comprende entre un 0,1% y un 19% en peso de la mencionada composición de extracto de 'Acmella oleracea'.

20 4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, de manera que comprende entre un 0,5% y un 5% en peso de la mencionada composición de extracto de 'Acmella oleracea' y entre un 0,5% y un 5% en peso de la mencionada composición de uno o más extractos que contienen terpenos.

25 5. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, de manera que el extracto que contiene terpenos comprende aceite de 'Cistus ladanifer'.

30 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, de manera que el extracto que contiene terpenos comprende aceite de 'Cupressus sempervirens'.

7. Una loción tópica que comprende la composición de acuerdo con la reivindicación 1.

35 8. Una composición analgésica tópica, que comprende:

entre un 0,1% y un 19% en peso de una composición que comprende un extracto de 'Acmella oleracea';
entre un 0,1% y un 19% en peso de al menos uno o más extractos de 'Cistus ladanifer' que contienen terpenos y/o al menos uno o más extractos de 'Cupressus sempervirens' que contienen terpenos; y
un vehículo o portador;
para usarse a fin de proporcionar una analgesia tópica.

40 9. La composición analgésica tópica para usarse de acuerdo con la reivindicación 8, de manera que la composición comprende una cantidad eficaz del extracto que comprende un extracto de 'Acmella oleracea' y una cantidad eficaz de los -uno o más- extractos que contienen terpenos para inhibir la respuesta inflamatoria neurogénica a los compuestos irritantes de la piel.

45 10. La composición analgésica tópica para usarse de acuerdo con la reivindicación 8, de manera que la composición comprende entre un 0,5% y un 5% en peso de la mencionada composición del extracto que comprende un extracto de 'Acmella oleracea' y entre un 0,5% y un 5% en peso de la mencionada composición de los -uno o más- extractos que contienen terpenos.

50 11. La composición analgésica tópica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, de manera que el extracto que contiene terpenos comprende aceite de 'Cistus ladanifer'.

55 12. La composición analgésica tópica para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, de manera que el extracto que contiene terpenos comprende aceite de 'Cupressus sempervirens'.