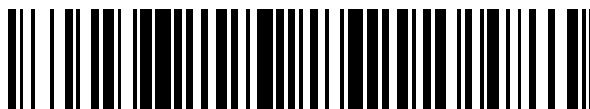


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 066**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2014** **PCT/EP2014/076356**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015** **WO15082520**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2014** **E 14806269 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020** **EP 3077061**

54 Título: **Composición para reducir los trastornos del envejecimiento de la piel, que comprende un retinaldehído y un extracto de *Leontopodium alpinum***

30 Prioridad:

03.12.2013 FR 1362015

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

30.10.2020

73 Titular/es:

GALEPHAR M/F (100.0%)
39, rue du Parc Industriel
6900 Marche-en-Famenne, BE

72 Inventor/es:

BAUDIER, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP

Observaciones:

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

ES 2 791 066 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

Composición para reducir los trastornos del envejecimiento de la piel, que comprende un retinaldehído y un extracto de *Leontopodium alpinum*

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición que comprende al menos un retinaldehído y/o uno de sus estereoisómeros y al menos un extracto de *Leontopodium alpinum*. La composición de la invención puede estar destinada en particular a un uso cosmético, dermatológico o farmacéutico, más particularmente para la prevención o el tratamiento de trastornos del envejecimiento de la piel asociados al envejecimiento fisiológico de la piel y/o el envejecimiento actínico de la piel y en particular para reducir la producción de agentes oxidantes y aumentar la síntesis de colágeno.

Antecedentes tecnológicos

La piel humana está constituida por dos tejidos, uno superficial, la epidermis, el otro profundo, la dermis. La epidermis humana natural está compuesta principalmente por tres tipos de células que son queratinocitos, la gran mayoría; melanocitos y células de Langerhans. Cada uno de estos tipos de células contribuye, por medio de sus funciones específicas, al papel esencial desempeñado en el organismo por la piel, en particular el papel de proteger al organismo de la agresión externa (clima, rayos ultravioleta, tabaco, etc.), denominada la "función de barrera". La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. También es su elemento nutritivo. Está constituida principalmente por fibroblastos y una matriz extracelular compuesta predominantemente por colágeno, elastina y una sustancia denominada sustancia fundamental. Estos componentes son sintetizados por los fibroblastos. Los leucocitos, mastocitos o también macrófagos tisulares también se encuentran ahí. Finalmente, los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas pasan a través de la dermis. La cohesión entre la epidermis y la dermis está asegurada por la unión dermoepidérmica. Esta es una región compleja con un espesor de aproximadamente 100 nm que comprende el polo basal de los queratinocitos basales, la membrana epidérmica y la zona sub-basal de la dermis superficial (Bernard P. Structure de la jonction dermo-épidermique. Objectif peau. 2001, 68: 87-93). Desde un punto de vista estructural, los hemidesmosomas, en los cuales se incorporan los filamentos de queratina (complejo hemidesmosoma-tonofilamentos), se distribuyen sobre la membrana plasmática de los queratinocitos basales. Con respecto a estos complejos hemidesmosoma-tonofilamentos, se encuentran filamentos de anclaje que pasan a través de la membrana basal epidérmica. Los filamentos de anclaje están unidos a la laminina-5 en el lado epidérmico. Finalmente, las fibrillas de anclaje constituyen la red sub-basal. Estas son estructuras curvilíneas que surgen y terminan en la cara profunda de la membrana basal y en donde las fibras de colágeno I, III y V se acoplan. Se ha demostrado que estas fibrillas de anclaje, que pueden visualizarse perfectamente por microscopía electrónica, están compuestas por colágeno tipo VII (en lo sucesivo en el presente documento colágeno VII). El colágeno VII se sintetiza por los queratinocitos y los fibroblastos, pero en mayor medida por los queratinocitos (Aumailley M, Rousselle P. Laminins of the dermo-epidermal junction. Matrix Biology. 1999, 18: 19-28; Nievers M, Schaapveld R, Sonnenberg A. Biology and function of hemidesmosomes, Matrix Biology, 1999, 18: 5- 17).

Por lo tanto, los colágenos son la mayoría de las proteínas de las matrices extracelulares. Hasta la fecha, se han identificado 20 tipos de colágenos y se han denotado I a XX. Se hace una distinción entre las diferentes familias de

colágeno entre estos tipos, en función de las estructuras formadas:

- la familia de los colágenos fibrilares (tipos I, II, III, V/XI) que, por lo tanto, forman fibras;
- la familia de los colágenos que forman la red de las 5 membranas basales que comprende colágeno tipo VI y tipo XVII;
- colágenos que forman redes hexagonales (tipo VIII y tipo X), filamentos perlados (tipo VI), FACIT (tipos IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX), las fibrillas de anclaje que corresponden al tipo VII;
- multiplexinas (tipos XV, XVII) y colágeno tipo XIII; cuyas funciones precisas no se conocen hasta la fecha.

En la piel, Los colágenos predominantemente presentes a lo largo de toda la dermis son los colágenos tipo I y III que forman la matriz extracelular de la dermis entera (son estos colágenos los que constituyen el 70-80 % del peso seco de la dermis).

Además, los colágenos no están sintetizados por los mismos tipos de células, los colágenos tipo I y III son producidos esencialmente por los fibroblastos dérmicos, mientras que el colágeno tipo VII es producido por los queratinocitos epidérmicos. Finalmente, la regulación de su expresión difiere de un colágeno a otro, por ejemplo, los colágenos I y VII no están regulados de la misma manera por ciertas citocinas, de hecho, el TNF alfa y la leucoregulina estimulan el colágeno VII y regulan negativamente el colágeno I.

Finalmente, todas las moléculas de colágeno son variantes de un precursor común que es la cadena alfa del procolágeno. Con el envejecimiento, el colágeno se vuelve delgado y aparecen arrugas en la superficie de la piel. El envejecimiento de la piel es un mecanismo genéticamente programado.

Además, ciertos factores ambientales, tales como la exposición a la radiación solar, aceleran el proceso de envejecimiento. La exposición repetida al sol da lugar a la formación de radicales libres. En el organismo, esta reacción se denomina estrés oxidativo. La producción de especies reactivas de oxígeno por lo tanto provoca daño al ADN, las proteínas o los lípidos, contribuyendo en particular a la aceleración del envejecimiento celular de la piel y/o apéndices cutáneos queratinizados. Bajo el efecto de la radiación UV, se inducen daños al ADN, promoviendo la formación de células de la piel foto-dañadas que constituyen uno de los signos del envejecimiento de la piel.

En particular, los efectos del estrés oxidativo afectan la respiración celular y se evidencian en particular por el envejecimiento acelerado de la piel, en particular, con un tono de piel opaco y/o gris, un tono de piel desigual, una pérdida de luminosidad cutánea y/o transparencia de la piel, la formación prematura de arrugas o líneas finas, en particular una pérdida de suavidad, flexibilidad y elasticidad de la piel, la aparición de manchas de pigmentación, en particular lentigo actínico.

La piel de esta manera parece mucho más envejecida en áreas expuestas al sol tales como el dorso de las manos o la cara.

En consecuencia, existe una creciente necesidad de composiciones destinadas a reducir los signos de envejecimiento de la piel.

El documento SIRCUIT cosmeceuticals Anonymous "REVELATION" (2013-01-04), p.1-2, XP055115517 ([web.archive.org/web/20130104084338/ http://www.sircuitskin.com/inc/sdeta](http://web.archive.org/web/20130104084338/http://www.sircuitskin.com/inc/sdeta)) describe un suero antiarrugas alrededor de los ojos, que contiene en particular un cultivo de células de meristemo de *Leontopodium Alpinum* y vitamina A (retinol), así como otros 8 principios activos (péptidos, beta glucano, arginina, tocotrienoles, antarticina y una fuente de ácido

betulínico).

La solicitud de patente US 2012/035130 A1 describe composiciones destinadas a aclarar la piel y también para tratar varios otros síntomas desagradables que incluyen arrugas, que contiene en particular una mezcla de gamma-ciclodextrina y retinal, así como, cuando sea apropiado, otros ingredientes, por ejemplo extractos vegetales.

5

Sumario de la invención

Un propósito específico de la presente invención es proponer una nueva composición sinérgica capaz de usarse en el campo cosmético o farmacéutico para limitar el envejecimiento de la piel, ya sea fisiológico o actínico, y en particular el envejecimiento provocado por la producción de radicales libres, una reducción en la elasticidad de la piel y/o por una degradación del colágeno en la estructura del tejido.

10

Sorprendentemente, el solicitante ha descubierto que una composición que comprende al menos un retinaldehído y/o uno de sus estereoisómeros y al menos un extracto de *Leontopodium alpinum* fue capaz de aumentar la síntesis de colágeno y reducir la producción de radicales libres, permitiendo bloquear los signos del envejecimiento.

La presente invención se refiere por lo tanto a una composición que comprende al menos un retinaldehído y/o uno de sus estereoisómeros y al menos un extracto de *Leontopodium alpinum*, cuyo extracto, de acuerdo con la invención, consiste en un 0,01 % a un 2 % en peso de una preparación celular de un cultivo de células de meristemo de *Leontopodium alpinum* en presencia de glicerina y goma xantana, disponible bajo la marca Leontopod stems GX®, que contiene un 20 % de células, un 0,3 % de goma xantana y para el resto de la glicerina, relativo al peso total de la composición.

15

En una realización particular, el retinaldehído de la invención se selecciona del grupo que comprende: trans-cis retinaldehído, retinaldehído todo trans o una mezcla de estos dos estereoisómeros.

20

En una realización particular, el retinaldehído representa del 0,01 al 2 % en peso, preferentemente del 0,05 al 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En una realización particular, el extracto de *Leontopodium alpinum* de acuerdo con la invención representa preferentemente del 0,05 al 2 % en peso con respecto al peso total de la composición.

25

En una realización particular, la composición comprende además al menos otro principio activo seleccionado del grupo que consiste en: crodamitón, ácido azelaico, arbutina y hialuronato sódico.

En una realización particular, el hialuronato sódico es un hialuronato sódico de alto peso molecular mayor de 750.000 dalton.

En una realización particular, el principio activo adicional representa del 0,1 al 2 % en peso, preferentemente del 0,5 al 1 % en peso con respecto al peso total de la composición.

30

Otros rasgos y ventajas de la presente invención serán evidentes al leer la siguiente descripción detallada y la realización preferida de la invención, dada a modo de ejemplo.

Descripción detallada

Por "cosmética o farmacéuticamente aceptable" se entiende medios adecuados para su uso en contacto con la piel y, en particular, con las células de la epidermis, sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica o respuesta similar, con una relación razonable de beneficio/riesgo.

35

Por "trastornos del envejecimiento de la piel", "signos de envejecimiento de la piel" o "signos cutáneos de envejecimiento", se entiende cualquier cambio en la apariencia externa de la piel debido al envejecimiento, ya sea fisiológico y/o actínico, tales como por ejemplo arrugas y líneas finas, piel arrugada, piel suave, piel adelgazada, piel opaca y sin lustro, falta de elasticidad y/o tono de la piel, pero también cualquier cambio interno de la piel que no siempre se evidencia por una
 5 apariencia externa cambiada, tales como por ejemplo cualquier degradación interna de la piel, particularmente de las fibras de colágeno, resultante de la exposición a los rayos ultravioleta, que puede dar lugar al adelgazamiento de la dermis. El solicitante ha descubierto de manera sorprendente e inesperada que la combinación sinérgica de un retinaldehído con un extracto de *Leontopodium alpinum* hace posible reducir la aparición de signos de envejecimiento de la piel y, en particular, la aparición de arrugas, estimulando la regeneración de colágeno y reduciendo la peroxidación lipídica
 10 provocada por los radicales libres.

Preferentemente, el retinaldehído o "retinal" de acuerdo con la invención es un derivado natural de la vitamina A. Preferentemente, el retinaldehído de acuerdo con la invención está presente en la forma 13-trans (todo trans) o 13-cis (trans-cis) o en forma de una mezcla de estos dos estereoisómeros.

El retinaldehído presente en la composición de acuerdo con la invención representa del 0,01 al 2 % en peso con respecto
 15 al peso total de la composición. Preferentemente, el retinaldehído representa del 0,05 al 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición. Preferentemente, el retinaldehído presente en la composición de acuerdo con la invención representa del 0,02 al 0,2 % en peso, preferentemente del 0,05 al 0,1 % de retinaldehído en peso con respecto al peso total de la composición.

La composición de acuerdo con la invención también comprende una preparación celular de un cultivo celular del
 20 meristemo de *Leontopodium alpinum*. *Leontopodium alpinum* o Edelweiss (flor de las nieves) es conocido en particular por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Investigaciones recientes han demostrado que el poder antioxidante de *Leontopodium alpinum* fue claramente mayor que el de los productos usados convencionalmente, tales como la vitamina E o el retinol.

De acuerdo con la invención, el extracto de *Leontopodium alpinum* usado en la composición de la invención es una
 25 preparación de un cultivo celular *in vitro* de células desdiferenciadas de *Leontopodium alpinum*, en particular de un cultivo celular de meristemo de *Leontopodium alpinum*. La preparación de células desdiferenciadas de *Leontopodium alpinum* se describen en la técnica anterior y en particular en el texto de la solicitud WO2001047538.

Se recogen las hojas de *Leontopodium alpinum* y se cortan, después se colocan en una placa de Petri en medio nutriente. Los callos primarios aparecen entre 2 y 5 semanas. A medida que se realizan subcultivos, las células se estabilizan y se
 30 transfieren en el mismo medio de cultivo líquido a un fermentador. Las células obtenidas en medio líquido se recuperan por filtración y después se colocan a -20 °C para congelar lentamente, promoviendo la formación de grandes cristales intracelulares que hacen posible romper las células.

El extracto de *Leontopodium alpinum* presente en la composición de acuerdo con la invención corresponde a una
 35 preparación de células a partir de un cultivo de células de meristemo de *Leontopodium alpinum* en presencia de glicerina y goma xantana, por ejemplo disponible bajo la marca Leontopod stems GX® que contiene un 20 % de células, un 0,3 % de goma xantana y siendo el resto glicerina.

El extracto de *Leontopodium alpinum* presente en la composición de acuerdo con la invención representa del 0,01 al 2 %

en peso, preferentemente del 0,05 al 2 % en peso de extracto de *Leontopodium alpinum* con respecto al peso total de la composición. Preferentemente, el extracto de *Leontopodium alpinum* presente en la composición de acuerdo con la invención representa del 0,2 al 2 % en peso, preferentemente del 0,5 al 1 % en peso de extracto de *Leontopodium alpinum* con respecto al peso total de la composición.

- 5 De acuerdo con una realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende además un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.

Por "vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable", se entiende cualquier sustancia adecuada para su uso en contacto con la piel y, en particular, las células de la epidermis, sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica o respuesta similar, con una relación razonable de beneficio/riesgo.

- 10 La composición de acuerdo con la invención puede estar en todas las formas galénicas usadas convencionalmente y, en particular, en forma de una solución acuosa o una suspensión acuosa, alcohólica o hidroalcohólica u oleaginosa; de una solución o dispersión de la loción o tipo de suero; de una emulsión, en particular de consistencia líquida o semi-líquida, del tipo OW, W/O o múltiple; de una suspensión o emulsión con una consistencia suave tipo crema (OW) o (W/O); de un gel acuoso o anhidro, o de cualquier otra forma cosmética o farmacéutica.

- 15 La forma de la composición cosmética o farmacéutica de la invención no está particularmente restringida y la composición cosmética o farmacéutica de la invención puede estar en cualquier forma, tales como un líquido, una pasta, un gel, un sólido o un polvo. La composición cosmética o farmacéutica de la invención específicamente se formula preferentemente en una composición cosmética o farmacéutica para la piel y los ejemplos de las mismas incluyen lociones para la piel, lociones, cremas, emulsiones, sueros, lacas, bases de maquillaje, delineadores de ojos, lápices de cejas, máscaras, 20 sombras de ojos, barras de labios, bálsamos labiales, polvos faciales, polvos y agentes protectores solares.

La composición de acuerdo con la invención puede ser acuosa o anhidra.

- Cuando la composición se presenta en forma acuosa, en particular en forma de una dispersión, de una emulsión o solución acuosa, puede comprender una fase acuosa, que puede comprender agua, un agua floral y/o un agua mineral. La composición es preferentemente una composición acuosa y después comprende agua en una concentración 25 preferentemente comprendida entre el 5 y el 98 % en peso, en particular el 20 y el 95 % en peso, mejor el 50 y el 95 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

Dicha fase acuosa puede comprender además uno o más disolventes orgánicos tales como un alcohol, en particular etanol, isopropanol, *terc*-butanol, *n*-butanol, polioles tales como glicerina, propilenglicol, butilenglicol, isoprenglicol, polietilenglicol, éteres de macrogol y poliol.

- 30 Cuando la composición de acuerdo con la invención está en forma de una emulsión, opcionalmente puede comprender además un tensioactivo, preferentemente en una cantidad del 0,01 al 30 % en peso con respecto al peso total de la composición. La composición de acuerdo con la invención también puede comprender al menos un agente co-emulsionante que puede elegirse de monoestearato de sorbitán etoxilado, monoestearato de sorbitán, monoestearato de glicerol, alcoholes grasos tales como alcohol estearílico o alcohol cetílico, o ácidos grasos y ésteres de poliol tales como 35 el estearato de glicerilo.

La composición de acuerdo con la invención también puede comprender una fase grasa, en particular constituida por cuerpos grasos que son líquidos a 25 °C, tales como aceites de origen animal, vegetal, mineral o sintético, volátil o no; de

cuerpos grasos que son sólidos a 25 °C tales como ceras de origen animal, vegetal, mineral o sintético; de cuerpos grasos pastosos; gomas y mezclas de los mismos.

Los aceites volátiles son generalmente aceites que tienen, a 25 °C, una presión de vapor de saturación al menos igual a 50 Pa (es decir, 0,5 milibares).

5 Entre los componentes de la fase grasa, debe mencionarse:

- siliconas cíclicas volátiles que tienen de 3 a 8 átomos de silicio, preferentemente de 4 a 6.
- ciclocopolímeros del tipo dimetilsiloxano/metilalquilsiloxano,
- siliconas lineales volátiles que tienen de 2 a 9 átomos de silicio.
- aceites volátiles que contienen hidrocarburos, tales como las isoparafinas y, en particular isododecano y aceites

10 fluorados.

- polialquil (C1-C20) siloxanos y, en particular, aquellos con grupos terminales trimetilsililo, entre los cuales pueden mencionarse polidimetilsiloxanos lineales y alquilmetilpolisiloxanos tales como cetil dimeticona (nombre CTFA),
- siliconas modificadas por grupos alifáticos y/o aromáticos, opcionalmente fluorados, o por grupos funcionales tales como grupos hidroxilo, tiol y/o amina.

15 - aceites de silicona fenilados,

- aceites de origen animal, vegetal o mineral y en particular aceites animales o vegetales formados por ácidos grasos y ésteres de poliol, en particular triglicéridos líquidos, por ejemplo aceites de girasol, maíz, soja, calabacín, semillas de uva, sésamo, avellana, albaricoque, almendra, cártamo o aguacate; aceites de pescado (escualano), tricaprocaprilato de glicerol, aceites vegetales o animales de fórmula en que representa el resto de ácido graso más alto que comprende de 7 a 19 átomos de carbono y R2 representa una cadena de hidrocarburo ramificada que contiene de 3 a átomos de carbono, por ejemplo, aceite de purcelina; aceite de parafina, aceite de vaselina, perhidroescualeno; germen de trigo, palo María, sésamo, macadamia, semillas de uva, colza, copra, cacahuete, palma, ricino, jojoba, aceite de oliva o germen de cereales; de ésteres de ácidos grasos; de alcoholes; de acetilglicéridos; de 10 octanoatos, decanoatos o ricinoleatos de alcoholes o de polialcoholes; de triglicéridos de ácidos grasos (como por ejemplo Neobee M5); de glicéridos;

25 - aceites fluorados y perfluorados;

- gomas de silicona;

- ceras de origen animal, vegetal, mineral o sintético tales como las ceras microcristalinas, parafina, vaselina neutra, vaselina, ozokerita, cera montana; cera de abeja, lanolina y sus derivados; Candellila, Ouricuri, carnaúba, ceras japonesas, manteca de cacao, ceras de lana de corcho o de caña de azúcar; aceites hidrogenados que son sólidos a 25 °C, ozokeritas, ésteres grasos y glicéridos que son sólidos a 25 °C; ceras de polietileno y ceras obtenidas por síntesis de Fischer-Tropsch; aceites hidrogenados que son sólidos a 25 °C; lanolinas; ésteres grasos que son sólidos a 25 °C; ceras de silicona; ceras fluoradas.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender además otro principio activo. Este principio activo adicional se usa para tratar y/o mejorar la acción del retinaldehído y/o uno de sus estereoisómeros y del extracto de Leontopodium alpinum en la infección tal como el acné.

El principio activo adicional se elige preferentemente del grupo que consiste en: crotamitón, ácido azelaico, arbutina y hialuronato sódico.

Por lo tanto, La adición de crotamitón a la composición de la invención hace posible en particular tratar el prurito de diversas etiologías y la dermatitis atópica.

La adición de ácido azelaico a la composición de la invención hace posible en particular tratar el acné por vía tópica, inhibiendo la tioredoxina reductasa (enzima de membrana), cuyo sustrato es un inhibidor de la tirosinasa.

5 La arbutina es activa en el tratamiento de áreas hiperpigmentadas y manchas marrones, asociada a la exposición prolongada a la radiación solar. De hecho, tiene el efecto de reducir el nivel de melanina y aclarar la piel y las marcas asociadas a las quemaduras solares. La adición de un principio activo tal a la composición de la invención permite mejorar la acción de la composición en el tratamiento de los signos del envejecimiento.

10 El hialuronato sódico de alto peso molecular (más de 750.000 dalton) es un agente hidratante, en particular se usa para promover la hidratación y para estimular la cicatrización y las defensas naturales de la piel. Debido a su acción hidratante sobre la piel, la adición de dicho principio activo a la composición de la invención hace posible mejorar la acción de la composición en el tratamiento de los signos del envejecimiento y, en particular, su acción antiarrugas.

15 El principio activo adicional presente en la composición de acuerdo con la invención representa del 0,1 al 2 % en peso, preferentemente del 0,5 al 2 % en peso con respecto al peso total de la composición. Preferentemente, el principio activo adicional presente en la composición de acuerdo con la invención representa del 0,2 al 2 % en peso, preferentemente del 0,5 al 1 % en peso con respecto al peso total de la composición.

20 De manera conocida, la composición de acuerdo con la invención puede comprender los adyuvantes que son habituales en el campo considerado, tales como los agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, aditivos hidrófilos o lipófilos, principios activos en particular hidrófilos o lipófilos, cosméticos o farmacéuticos, conservantes, agentes espesantes, vitaminas, reguladores de pH, antioxidantes, disolventes, perfumes, cargas, pigmentos, madre perla, filtros UV, absorbentes de olores y colorantes. Estos adyuvantes, dependiendo de su naturaleza, pueden introducirse en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en partículas esféricas lipídicas.

25 La naturaleza y la cantidad de estos adyuvantes pueden elegirse por un experto en la materia, sobre la base de su conocimiento general, para obtener la forma de presentación deseada para la composición. En cualquier caso, un experto en la materia se encargará de elegir todos los compuestos complementarios opcionales y/o su cantidad, de tal manera que las propiedades ventajosas de la composición según la invención no cambien, o sustancialmente no cambien, por la adición prevista.

La composición de acuerdo con la invención puede usarse para reducir los trastornos del envejecimiento de la piel.

La composición de acuerdo con la invención también puede usarse para tratar afecciones tales como el acné.

30 La composición de acuerdo con la presente invención es también un método para el tratamiento cosmético no terapéutico de la piel, que comprende la aplicación a la piel de esta composición para dejar a esta última en contacto, después opcionalmente para enjuagarla.

Este método de tratamiento cosmético no terapéutico puede implementarse en particular aplicando la composición cosmética como se definió anteriormente, de acuerdo con la técnica habitual para el uso de la composición, por ejemplo: 35 aplicación de cremas, geles, sueros, lociones, leches desmaquillantes o composiciones de protección solar.

Los ejemplos y la realización descritos ilustran la invención, que es susceptible de numerosas variantes accesibles para un experto en la materia.

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos y composiciones ilustran la invención sin limitarla de ninguna manera. En las composiciones, las proporciones indicadas son porcentajes en peso. Los extractos de *Leontopodium alpinum* usados en los ejemplos corresponden a una preparación de células a partir de un cultivo celular de meristemo de *Leontopodium alpinum* en presencia de glicerina y goma xantana, disponible bajo la marca registrada Leontopod stems GX® que contiene un 20 % de células, un 0,3 % de goma xantana y siendo el resto glicerina.

Ejemplo 1: Acción antirradical (in vitro):

La peroxidación lipídica es un caso típico de una reacción en cadena provocada por una ruta radical. La oxidación de los lípidos de la membrana da lugar a la formación de lipoperóxidos que se descomponen en diferentes productos de fragmentación, algunos de los cuales son muy tóxicos y agresivos para la piel.

Uno de los productos de fragmentación más significativos y agresivos es un aldehído, el malondialdehído (MDA) que exhibe toxicidad extrema por el puente cruzado de las proteínas, lípidos intracelulares y ADN.

Por lo tanto, parece que los radicales libres y la reacción en cadena en cascada que causan dentro del organismo, desempeñan un papel esencial en el proceso de envejecimiento de la piel.

Con este fin, cada uno de los dos principios activos se sometió al siguiente tratamiento de iniciación de peroxidación lipídica: La peroxidación de una emulsión de ácido linoleico fue causada por los radicales hidroxilo °OH.

Para medir la peroxidación de los lípidos, el solicitante llevó a cabo un ensayo in vitro de los complejos entre los productos de oxidación de lípidos y el ácido tiobarbitúrico de acuerdo con Morlière P et al. Biochim Biophys, Acta, 1991; 1084, p 261-268.

Estos complejos se denominan TBARS (sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico, por sus siglas en inglés "Thiobarbituric Acid Reactive Substances").

Para reproducir los efectos del estrés oxidativo, el solicitante trató durante 1 hora, una línea de fibroblastos L-929, mediante un complejo que comprende peróxido de hidrógeno y hierro; reconstituyendo de esta manera la reacción de Fenton, fuente de RLO y más particularmente de radical hidroxilo. Los resultados se dan en la Tabla 1.

Tabla 1: Efecto del retinaldehído, el extracto de *Leontopodium alpinum* y la composición de acuerdo con la invención (retinaldehído + extracto de *Leontopodium alpinum*) sobre la protección contra el estrés oxidativo y en particular la peroxidación lipídica (expresada en %)

Producto probado	Ganancia observada en la protección contra la peroxidación lipídica (en %)
Retinaldehído solo (0,05 % en peso)	32 %
extracto de <i>Leontopodium alpinum</i> (0,5 % en peso)	17 %
Retinaldehído (0,05 al 0,2 % en peso) + extracto de <i>Leontopodium alpinum</i> (0,2 al 0,5 % en peso)	52 al 195 %

Por lo tanto, estos resultados muestran un efecto sinérgico de retinaldehído y extracto de *Leontopodium alpinum* para la

protección contra el estrés oxidativo.

El mejor resultado se obtiene con la dosis del 0,2 % de retinaldehído con la dosis del 0,5 % de extracto glicerinado (195 % de protección contra la peroxidación lipídica)

A la dosis del 0,05 % de retinaldehído con 0,5 % de extracto de *Leontopodium alpinum* glicerinado, la ganancia en protección es nuevamente igual al 98 %.

A la dosis del 0,1 % de retinaldehído con 0,5 % de extracto de *Leontopodium alpinum* glicerinado la ganancia en protección de lípidos es igual al 132 %. El retinaldehído solo, en una dosis del 0,1 %, da una ganancia en protección igual al 52 %.

Estos resultados demuestran el efecto sinérgico de la combinación:

-Retinaldehído al 0,05 % y 0,5 % de extracto de *Leontopodium alpinum* glicerinado, es decir, 98 %.

mientras que el efecto aditivo es solo: 32 % + 17 %, es decir, un 49 %.

Con la dosis del 0,1 % de retinaldehído en presencia del 0,5 % de extracto de *Leontopodium alpinum* glicerinado la ganancia es igual al 132 %, mientras que el efecto aditivo es igual a: 52 % + 17 %, es decir, un 69 %.

Ejemplo 2: Regeneración de colágeno (cultivo celular in vitro)

El estudio se lleva a cabo midiendo la incorporación de prolina radiactiva en cultivos de fibroblastos dérmicos humanos.

Los cultivos de fibroblastos se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales de cultivo celular, a saber, en el medio MEM/M199 vendido por la empresa GIBCO, en presencia de bicarbonato sódico (1,87 mg/ml), L-glutamina (2 mM), penicilina (50 UI/ml) y suero de ternera fetal al 10 % (Gibco).

La prueba se lleva a cabo en cultivos celulares al 80 % de confluencia en placas de 24 pocillos. Los productos se ponen en contacto con las células durante 48 horas. El marcaje con prolina tritiada vendida por Amersham se lleva a cabo durante 24 horas. Los resultados se dan en la Tabla 2.

En estas condiciones experimentales, se observó una fuerte potenciación de la regeneración de colágeno con la combinación de retinaldehído y extracto de *Leontopodium alpinum*.

Tabla 2: Efecto del retinaldehído, extracto de *Leontopodium alpinum* y la composición de acuerdo con la invención (retinaldehído + extracto de *Leontopodium alpinum*) en la regeneración de colágeno (expresado en %)

	Efecto sobre la regeneración de colágeno (en %)
Retinaldehído solo (0,05 % en peso)	27 %
extracto de <i>Leontopodium alpinum</i> (0,5 % en peso)	11 %
Retinaldehído (0,05 al 0,1 % en peso) + extracto de <i>Leontopodium alpinum</i> (0,1 al 0,5 % en peso)	58 al 168 %

Estos resultados muestran por lo tanto un efecto sinérgico de retinaldehído y extracto de *Leontopodium alpinum* en la regeneración de colágeno.

El mejor resultado se obtiene con un 0,1 % de retinaldehído y un 0,5 % de extracto de *Leontopodium alpinum* glicerinado (168 % de regeneración de colágeno)

A la dosis del 0,05 % de retinaldehído y 0,5 % de extracto Leontopodium alpinum glicerinado la ganancia en regeneración es igual al 102 %.

A la dosis del 0,1 %, el retinaldehído produce el 55 % de la regeneración. Estos resultados confirman el efecto sinérgico de la combinación:

5 -Retinaldehído al 0,05 % con 0,5 % de extracto de Leontopodium alpinum glicerinado: ganancia del 102 %, mientras que el efecto aditivo es igual a: 27 % + 11 %, es decir, un 38 %.

-Retinaldehído al 0,1 % con 0,5 % de extracto de Leontopodium alpinum glicerinado: ganancia del 168 %, mientras que el efecto aditivo es igual a: 55 % + 11 %, es decir, un 66 %.

Ejemplo 3: Prueba clínica

10 Los 3 grupos se prueban con los mismos ingredientes y % de la formulación descrita en el ejemplo 3. Solo la composición de los principios activos es diferente:

1er grupo: un solo principio activo: el retinaldehído a la dosis del 0,05 % en peso

2o grupo: un solo principio activo: el extracto de Leontopodium alpinum glicerinado a la dosis del 0,5 % en peso.

Ejemplo 3: Estudios clínicos: acción antiarrugas de la composición

15 La formulación a continuación se probó clínicamente bajo control dermatológico usando un método para evaluar la actividad antiarrugas.

Formulación en forma de crema de emulsión O/W:

Componentes	Cantidad por peso
Trans-cis retinaldehído	0,05 g
extracto de raíz Leontopodium alpinum	500 mg
Triglicéridos/Cáprico/caprílico 30-70	8 a 10 g
Monoestearato de glicerol PEG 100	4 a 6 g
Parafina líquida	3 a 5 g
Propilenglicol	3 a 5 g
Escualano	1 a 3 g
Sepigel 305	1 a 2 g
Synthalen K	0,2 a 0,5 g
Trietanolamina	0,2 a 0,5 g
Colorante	0,2 a 2 g
Metilisotiazolinona	0,01 g
Agua purificada QSF	100 g

El método usado es la técnica de impresión cutánea combinada con análisis macro-fotográfico.

20 El análisis del microrrelieve cutáneo se realizó mediante la producción de impresiones faciales con un polímero de silicona (SILFLO) en 3 grupos de mujeres:

El 1er grupo (20 mujeres) se trata con 2 g de crema que contiene solo retinaldehído como principio activo, todos los días durante 90 días.

El 2o grupo (20 mujeres) se trata con 2 g de crema que contiene solo extracto de raíz de *Leontopodium alpinum* como principio activo.

El 3er grupo (25 mujeres) se trata con 2 g de crema que contiene la combinación de los 2 principios activos.

Las mediciones se llevan a cabo todas las semanas con un analizador de imagen de piel de acuerdo con el siguiente protocolo: La superficie de la réplica de silicona se iluminó con luz oblicua a 35° para generar sombras proyectadas que después se observaron usando una cámara CCD, conectada a un sistema informático.

La imagen digital obtenida se analizó para obtener los diferentes parámetros que caracterizan el relieve superficial de la piel de la cara. Los resultados de este estudio se dan en la tabla 3.

Los resultados de este estudio llevado a cabo en 65 mujeres de 27 a 85 años durante un período de tres meses se dan como un % de reducción en las arrugas en la Tabla 3.

Tabla 3: Efecto del retinaldehído, extracto de *Leontopodium alpinum* y la composición de acuerdo con la invención (retinaldehído + extracto de *Leontopodium alpinum*) sobre la reducción de la aparición de arrugas (expresado en %)

Producto probado	Retinaldehído solo			extracto de raíz de <i>Leontopodium alpinum</i> solo			Retinaldehído + extracto de raíz de <i>Leontopodium alpinum</i>		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tiempo (en meses)									
Arrugas leves	9 %	12 %	19 %	6 %	9 %	12 %	34 %	58 %	79 %
Arrugas moderadas	6 %	9 %	14 %	4 %	6 %	10 %	18 %	32 %	61 %
Arrugas profundas	3 %	4 %	5 %	2 %	3 %	3 %	12 %	19 %	32 %

El uso de la composición de acuerdo con la invención hace posible reducir la aparición de arrugas en aproximadamente un 79 % en el caso de arrugas leves, aproximadamente el 61 % en el caso de arrugas moderadas y aproximadamente el 32 % en el caso de arrugas profundas.

Estos resultados confirman de esta manera la potenciación muy fuerte de la acción antiarrugas de la combinación de retinaldehído con extracto de *Leontopodium alpinum*.

Ejemplo 4: Preparación de una crema O/W

Este ejemplo ilustra la preparación de una crema O/W que comprende un retinaldehído todo trans y un extracto de *Leontopodium alpinum*.

Componentes	Cantidad por peso
Retinaldehído todo trans	0,1 g
Extracto de <i>Leontopodium alpinum</i>	1 g
Triglicéridos/cáprico/caprílico	13 a 18 g
Monoestearato de glicerol	7 a 10 g
Parafina líquida	4 a 6 g
Propilenglicol	2 a 3 g
Escualano	3 a 5 g
Cera E en polvo	1 a 2 g
Carbopol 934	0,3 a 0,5 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,2 a 0,4 g
Parahidroxibenzoato de etilo	0,2 a 0,4 g
Colorante	0,2 a 1 g
Perfume hipoalergénico	0,2 a 1 g
Agua purificada QSF	100 g

Ejemplo 5: Preparación de un gel para el tratamiento del acné y la dermatitis seborreica.

Este ejemplo ilustra la preparación de un gel que comprende un retinaldehído trans-cis, un extracto de flores de *Leontopodium alpinum* y ácido azelaico, para el tratamiento del acné y la dermatitis seborreica.

Componentes	Cantidad por peso
Trans-cis retinaldehído	0,1 g
Extracto de flor de <i>Leontopodium alpinum</i>	0,5 g
Ácido azelaico	0,1 a 2 g
Macrogol 600P	4 a 5 g
Parafina líquida	4 a 5 g
Alcohol 95°	2 a 4 g
Aceite de ricino hidrogenado etoxilado	1 a 3 g
Carbopol 940	1 a 2 g
Acetato de tocoferol alfa	0,5 a 1 g
Parahidroxibenzoato de metilo	0,3 a 0,5 g
Colorante	0,2 a 1 g
Conservante ECOCERT	0,2 a 1 g
Perfume hipoalergénico	0,2 a 1 g
Agua purificada QSF	100 g

Ejemplo 6: Preparación de una crema para el tratamiento del prurito y la dermatitis atópica

Este ejemplo ilustra la preparación de una crema que comprende un retinaldehído trans-cis, un extracto de flores y hojas

de *Leontopodium alpinum* y crotamitón, para el tratamiento del prurito y la dermatitis atópica.

Componentes	Cantidad por peso
Trans-cis retinaldehído	0,2 g
Extracto de flores y hojas de <i>Leontopodium alpinum</i>	1 g
Crotamitón	0,1 a 2 g
Aceite de cártamo híbrido	8 a 12 g
Neobee M5	8 a 12 g
Monoestearato de glicerol PEG	7 a 10 g
Parafina líquida	4 a 6 g
Propilenglicol	2 a 4 g
Colorante	0,2 a 1 g
Conservante ECOCERT	1 a 2 g
Perfume hipoalergénico	0,2 a 1 g
Agua purificada QSF	100 g

Ejemplo 7: Preparación de un gel para el tratamiento de áreas hiperpigmentadas y manchas marrones

Este ejemplo ilustra la preparación de un gel que comprende un retinaldehído todo trans, un extracto de flor, hoja y tallo de *Leontopodium alpinum* y arbutina, para el tratamiento de áreas hiperpigmentadas y manchas marrones.

5

Componentes	Cantidad por peso
Retinaldehído todo trans	0,05 a 2 g
extracto de flor, hoja y tallo de <i>Leontopodium alpinum</i>	0,1 a 2 g
Arbutina	0,1 a 2 g
Polioxietilenglicol 600	2 a 8 g
Parafina líquida	2 a 8 g
Alcohol 95°	1 a 2 g
Aceite de ricino hidrogenado etoxilado 40 moles	1 a 2 g
Colorante	0,2 a 1 g
Conservante ECOCERT	0,2 a 1 g
Perfume hipoalergénico	0,2 a 1 g
Agua purificada QSF	100 g

Ejemplo 8: Preparación de una crema hidratante.

Este ejemplo ilustra la preparación de una crema hidratante que comprende un retinaldehído trans-cis, un cultivo celular de meristemo de *Leontopodium alpinum* e hialuronato sódico.

Componentes	Cantidad por peso
Trans-cis retinaldehído	0,01 a 0,05 g
cultivo celular de meristemo de <i>Leontopodium alpinum</i>	0,1 a 0,5 g

ES 2 791 066 T3

Hialuronato sódico	0,1 a 2 g
Aceite de vaselina	30 a 40 g
Cera de abejas	15 a 20 g
Lanolina	8 a 12 g
Monoestearato de sorbitán	1 a 2 g
Monoestearato de sorbitán etoxilado	2 a 3 g
Colorante	0,2 a 1 g
Conservantes	0,1 a 0,5 g
Agua purificada QSF	100 g

REIVINDICACIONES

- 1.Una composición que comprende al menos retinaldehído y/o un estereoisómero del mismo y del 0,01 al 2 % en peso de una preparación celular a partir de un cultivo celular de meristemo de *Leontopodium alpinum* junto con glicerina, goma xantana, disponible bajo la marca registrada Leontopod stems GX® que comprende un 20 % de células, un 0,3 % de goma xantana y siendo el resto glicerina, con respecto al peso total de la composición.
- 2.La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el retinaldehído se selecciona del grupo que consiste en: trans-cis retinaldehído, retinaldehído todo trans o una mezcla de estos dos estereoisómeros.
- 3.La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende del 0,01 al 2 % en peso, preferentemente del 0,05 al 0,1 % en peso de retinaldehído con respecto al peso total de la composición.
- 4.La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende del 0,05 al 2 % en peso de una preparación celular de un cultivo celular de meristemo de *Leontopodium alpinum* junto con glicerina, goma xantana, disponible bajo la marca registrada Leontopod stems GX® que comprende un 20 % de células, un 0,3 % de goma xantana y siendo el resto glicerina, con respecto al peso total de la composición.
- 5.La composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además al menos un principio activo adicional seleccionado del grupo que consiste en: crotamitón, ácido azelaico, arbutina y hialuronato sódico.
- 6.La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la cual el hialuronato sódico es un hialuronato sódico de un peso molecular superior a 75000 Dalton.
- 7.La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el principio activo adicional está presente entre el 0,1 y el 2 % en peso, preferentemente del 0,5 al 1 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 8.Uso de la composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para reducir los trastornos de senescencia de la piel.
- 9.Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento del acné.
- 10.Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, estando presente en forma acuosa que comprende una fase acuosa, comprendiendo dicha fase acuosa uno o varios disolventes orgánicos.
- 11.Composición de acuerdo con la reivindicación 10, en donde los disolventes orgánicos se seleccionan de alcoholes, tales como etanol, isopropanol, terc-butanol, n-butanol, polioles, tales como glicerina, propilenglicol, butilenglicol, isoprenglicol, polietilenglicol, éteres de macrogol y poliol.