

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 729**

51 Int. Cl.:

A61K 36/48 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2004 E 04767729 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1648482**

54 Título: **Utilización de una composición cosmética o farmacéutica que comprende un extracto rico en lupeol a título de principio activo para estimular la síntesis de las proteínas de estrés**

30 Prioridad:

18.07.2003 FR 0308796

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

07.06.2013

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
10, AVENUE DE L'ARCHE
92400 COURBEVOIE, FR**

72 Inventor/es:

**MSIKA, PHILIPPE;
PICCIRILLI, ANTOINE y
PICCARDI, NATHALIE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 406 729 T3

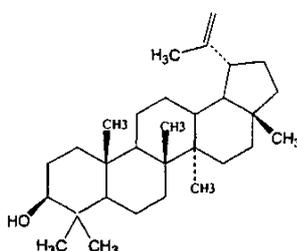
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Utilización de una composición cosmética o farmacéutica que comprende un extracto rico en lupeol a título de principio activo para estimular la síntesis de las proteínas de estrés.

La presente invención se refiere a la utilización de un extracto rico en lupeol para la fabricación de una composición farmacéutica o cosmética destinada a tratar y/o prevenir una degeneración de los tejidos conjuntivos.

El altramuz es una planta bastante extendida, que se encuentra en Europa, en Asia, así como en América del Norte y del Sur. Este vegetal es un pariente próximo del guisante, del haba, de la soja y de la judía. Se pueden citar varias especies de altramuz como las más conocidas: *lupinus albus* (altramuz blanco), *lupinus angustifolius* (altramuz azul), *lupinus luteus* (altramuz amarillo), *lupinus mutabilis* (tarwi), *lupinus graecus*, *lupinus micranthus* Guss, *lupinus hispanicus*, *lupinus pilosus*, *lupinus cosentinii*, *lupinus atlanticus*, *lupinus princei* y *lupinus somaliensis*. Una de las especies más corrientes en el territorio europeo es el altramuz blanco suave (*lupinus albus*), en particular la variedad Arès que presenta el gen pauper. El lupeol (1) pertenece a la familia de los triterpenos, y más particularmente a la de los alcoholes triterpénicos.



(1)

El lupeol presenta un cierto interés debido a sus numerosas actividades biológicas. Se conoce en particular por sus propiedades anti-inflamatorias (Singh S. *et al.*, Filoterapia, 1997, 68, N° 1, 9) y analgésicas (De Miranda A. L. *et al.*, Planta Med, 2000, 66(3), 284), su acción nefroprotectora con respecto a los metales pesados (Nagaraj M. *et al.*, J. Appl. Toxicol, 2000, 20(5), 413), su acción anti-histaminica (De Medrano Villar M. J. *et al.*, Methods Find Exp. Clin. Pharmacol., 1997, 19, N° 8, 515), sus actividades anti-mitóticas (Zachariah R. *et al.*, Indian J. Pharm. Sci., 1994, 56, N° 4, 129) y antivirales (Kahlos K., Filoterapia, 1996, 67, N° 4, 344).

El lupeol se conoce asimismo por sus propiedades antioxidantes. En efecto, el lupeol activa la regeneración de las enzimas antioxidantes cutáneas, que han sido dañadas por las toxinas medioambientales. Además, es un agente quimiopreventivo de la piel y permite la supresión de la toxicidad cutánea inducida por el peróxido de benzoilo (Saleem M, *et al.*, 2001, Lupeol, a triterpene, inhibits early responses of tumor prevention induced by benzoyl peroxide in murine skin, Pharmacol Res, 43(2): 127-134).

El lupeol permite el control de la proliferación de los queratinocitos, y se puede utilizar por lo tanto en composiciones anti-inflamatorias.

Se ha descubierto asimismo que el lupeol permite reducir eficazmente los riesgos de formación de cálculos y se utiliza, por lo tanto, en el tratamiento de las enfermedades urinarias (Malini MM, *et al.* (2000) Protective effect of triterpenes on calcium oxalate crystal induced peroxidative changes in experimental urolithiasis. Pharmacol Res. 41(4): 413-418).

El lupeol se puede utilizar asimismo como intermediario de síntesis, en particular para la preparación de fitohormonas y de análogos de esteroides.

El lupeol está presente en numerosos vegetales, tales como el *Aloe Vera* o la corteza de *Crataeva nurvala*. Se ha aislado varias veces a partir de diversas plantas, como el *Bresk*.

Se ha extraído asimismo de las cáscaras de altramuz. La solicitud de patente FR 2 822 821 describe un extracto de cáscaras de semillas de altramuz que contiene lupeol, ventajosamente el extracto presenta un porcentaje de lupeol superior al 30% en peso, preferentemente superior al 50% en peso. De manera aún más ventajosa, el extracto de cáscara de semillas de altramuz presenta un porcentaje de lupeol comprendido entre el 70 y el 100%.

La solicitud de patente FR 2 822 821 describe también un procedimiento de obtención de un extracto de cáscara de semillas de altramuz, que comprende por lo menos la sucesión de etapas siguientes:

- triturado de las cáscaras de altramuz,
- extracción de los lípidos totales contenidos en las cáscaras de altramuz trituradas con la ayuda de un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo constituido por los alcanos alifáticos, los alcanos aromáticos, los alcoholes alifáticos y sus derivados halogenados, y
- purificación de los lípidos obtenidos para obtener un extracto rico en lupeol.

Las proteínas del choque térmico (familia de HSP, "Heat stress" o "shock protein"), denominadas de aquí en adelante proteínas de estrés y abreviadas HSP, están presentes en todos los organismos desde bacterias hasta el ser humano. Existen 5 grupos principales de HSP caracterizados por su peso molecular

- 20-30 kDa;
- 50-60 kDa;
- 70 kDa;
- 90 kDa; y
- 100-110 kDa.

La ubiquitina, así como la hemo oxigenasa pertenecen asimismo a la gran familia de las HSP.

Las HSP están expresadas de manera constitucional en unas condiciones fisiológicas y poseen unas actividades básicas e indispensables para la síntesis proteica, protegiendo al mismo tiempo las células de numerosas agresiones tales como una elevación de temperatura, la radiación ultravioleta, la isquemia-reperfusión y la apoptosis.

La función de chaperón de las HSP es una de las grandes funciones proteicas que se ha descubierto. Inicialmente demostrada en el marco de un estrés térmico, la presencia de estas proteínas a un nivel ya importante de todas las células en ausencia de estrés, sugirió que participaban en el repliegue normal de las proteínas. Estos chaperones son capaces de inhibir la agregación de proteínas parcialmente desnaturalizadas y replegarlas utilizando ATP. Impiden las asociaciones inapropiadas de proteínas, y están implicadas en el transporte intracelular y la secreción de las proteínas.

La HSP47 es una proteína localizada en el retículo endoplásmico de las células (compartimento de la síntesis proteica) y se fija específicamente sobre los diferentes tipos de colágeno y de pro-colágeno, en particular de tipo I, II, III, IV y V. La HSP47 está implicada en el "sistema de control de calidad" de la célula, impidiendo que esta última segregue procolágeno con una estructura inadecuada. En el ser humano, se ha demostrado una correlación entre sobreexpresión del colágeno y HSP47.

Los colágenos representan aproximadamente el 30% de las proteínas totales y son los constituyentes principales de la matriz extracelular de los tejidos conjuntivos, tales como la dermis (70% de las proteínas de la matriz extracelular), el cartílago o el tejido conjuntivo gingival (del 60 al 65% de las proteínas). A día de hoy, se han descrito 19 tipos diferentes de colágenos. Por definición, poseen unos dominios en triple hélice en proporciones variables y forman unas estructuras organizadas dentro de la matriz extracelular, tales como fibrillas, filamentos o redes. Los colágenos son sintetizados a partir de un pro-colágeno por las células conjuntivas tales como los fibroblastos dérmicos y gingivales, así como por los condrocitos a nivel del cartílago articular. Las fibras de colágeno sintetizadas se refuerzan y se ensamblan en haces que constituyen la fibra de colágeno definitiva e insoluble, que podrá responder en el futuro a las tensiones de tracción.

Los tejidos conjuntivos juegan un papel importante como soporte y apoyo para los demás elementos constitutivos del órgano y como absorbente del choque. Por ejemplo, el tejido conjuntivo gingival asegura el apoyo de los dientes. A nivel cutáneo, la dermis es en particular responsable de la firmeza de la piel.

Una degeneración de los tejidos conjuntivos, relacionada con una alteración de la red colagénica, tal como una inhibición de la síntesis del colágeno y/o del pro-colágeno, una síntesis imperfecta del colágeno y/o del pro-colágeno, una degradación de las fibras de colágeno, una disminución del número de fibroblastos y de su metabolismo puede por lo tanto tener consecuencias importantes.

La solicitante ha descubierto que un extracto rico en lupeol puede ser utilizado asimismo para estimular la síntesis de las proteínas de estrés, y más particularmente para estimular la síntesis de HSP47 ("Heat Shock Protein 47") con el fin de tratar y/o prevenir la degeneración de los tejidos conjuntivos relativa a unos procesos internos y/o a unas agresiones externas.

La solicitante ha descubierto así que un extracto rico en lupeol puede permitir controlar la estructura normal del colágeno, por medio de la estimulación de la síntesis de HSP47, cuando la piel y/o las articulaciones y/o los tejidos conjuntivos gingivales están sometidos a un entorno estresante. Este entorno estresante puede ser una tensión física, inducida por ejemplo por una ganancia de peso, que puede conllevar en particular una variación del fenotipo y del metabolismo de los fibroblastos, una exposición a las radiaciones, en particular las radiaciones UV, una

senescencia o una inflamación.

5 Por el término de extracto "rico en lupeol" se entiende, en el sentido de la presente invención, un extracto que presenta un porcentaje de lupeol superior al 30% en peso, ventajosamente superior al 50% en peso, y de manera aún más ventajosa comprendido entre el 70 y el 100% en peso.

10 La presente invención tiene por objeto principal la utilización de un extracto rico en lupeol para la preparación de una composición cosmética o farmacéutica destinada a tratar y/o prevenir la degeneración de los tejidos conjuntivos a nivel de la dermis y/o del cartílago, y/o del tejido conjuntivo gingival, relacionada con una anomalía de la producción del colágeno.

15 Un extracto rico en lupeol según la presente invención se puede utilizar así en una composición cosmética destinada a tratar y/o prevenir la degeneración de los tejidos conjuntivos a nivel de la dermis y/o del cartílago, y/o del tejido conjuntivo gingival. Un extracto rico en lupeol puede ser utilizado asimismo para la preparación de un medicamento destinado a tratar y/o prevenir la degeneración de los tejidos conjuntivos a nivel de la dermis y/o del cartílago y/o del tejido conjuntivo gingival.

En el marco de la presente invención, se hablará indiferentemente de composición farmacéutica o de medicamento.

20 En el sentido de la presente invención, se entiende por "anomalía de la producción del colágeno" una síntesis insuficiente del colágeno y/o del procolágeno por los fibroblastos o los condrocitos, una síntesis imperfecta de los colágenos y/o de los pro-colágenos, una degradación de las fibras de colágenos, una disminución del número de fibroblastos o de condrocitos y de su metabolismo.

25 En el sentido de la presente invención, se entiende por "síntesis imperfecta" del colágeno, cualquier síntesis de un colágeno o pro-colágeno que presenta unas anomalías de estructura, no pudiendo ya desempeñar su función de apoyo mecánico de la piel y/o de las articulaciones y/o de los tejidos conjuntivos gingivales.

30 La anomalía de la producción del colágeno puede ser inducida por un factor de estrés interno o externo. Por ejemplo, bajo una tensión física, tal como una ganancia de peso, una sobrecarga ponderal, una distensión de los tejidos, en particular en el contexto de un embarazo, tras una radiación, en particular con rayos ultravioletas, tras una inflamación o en un estado de senescencia, los fibroblastos o los condrocitos, sometidos a estas tensiones externas, pueden sintetizar el colágeno de estructura anormal.

35 La anomalía de la producción del colágeno puede ser en particular una inhibición de la síntesis o una síntesis imperfecta de los pro-colágenos y colágenos, en particular de los pro-colágenos y/o colágenos de tipo I, II, III, IV o V.

40 El extracto rico en lupeol según la presente invención juega el papel de un promotor de la síntesis de las proteínas de estrés, en particular de la síntesis de la HSP47. Esta activación de las proteínas de estrés, ventajosamente de la HSP47, permite estimular el metabolismo y la proliferación de los fibroblastos y de los condrocitos y luchar así contra la degeneración de la red colagénica y/o prevenirla.

45 La composición cosmética según la invención está destinada a estimular la síntesis de las proteínas de estrés HSP, en particular la síntesis de las HSP47, y así la actividad de los fibroblastos y de los condrocitos.

La composición farmacéutica, o el medicamento, según la invención está destinada a estimular la síntesis de las proteínas de estrés HSP, en particular la síntesis de las HSP47, y así la actividad de los fibroblastos y de los condrocitos.

50 Según una variante ventajosa de la invención, la composición farmacéutica, o el medicamento, está destinada a tratar y/o prevenir las patologías articulares, en particular las patologías articulares no inflamatorias.

55 Las patologías articulares están caracterizadas por un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular que rodea los condrocitos. El cartílago articular, que está constituido principalmente por una red de fibras de colágeno, por un gel de proteoglicanos hidrófilos y por condrocitos, juega un doble papel mecánico esencial para la protección del hueso sub-condral. Por una parte, disminuye las fuerzas de fricción durante el desplazamiento de los segmentos óseos y, por otra parte, asegura la transmisión, la distribución y la amortiguación de las tensiones sufridas por la articulación. En la edad adulta, la renovación de la red colagénica en el cartílago articular es muy baja. Por lo tanto, es importante poder estimular la síntesis de los colágenos y de los pro-colágenos y/o atenuar una alteración de la red colagénica, que son los constituyentes principales del cartílago. La composición farmacéutica según la presente invención permite la estimulación de la síntesis de las HSP47, que permite así luchar contra la degeneración del tejido conjuntivo del cartílago articular, y/o prevenirla.

65 Ventajosamente, el medicamento según la invención está destinado a prevenir y/o tratar la artrosis, que se puede deber a una lesión primitiva del cartílago con modificación de la estructura de los tejidos conjuntivos y una disminución de los proteoglicanos.

El medicamento, o la composición farmacéutica, según la invención está destinado asimismo a prevenir y/o tratar las enfermedades periodontales. Particularmente, la composición farmacéutica según la invención está destinada a prevenir y/o tratar la gingivitis o la periodontitis.

5 Las enfermedades periodontales, cuya consecuencia última es la pérdida del diente, se traducen en particular por una degeneración de los tejidos conjuntivos gingivales. El tejido conjuntivo gingival está compuesto por 60 a 65% de colágenos. La composición farmacéutica según la presente invención permite luchar y/o prevenir la degeneración del tejido conjuntivo gingival, por medio de una estimulación de la síntesis de las HSP47, que permitirá promover la expresión del colágeno.

Según otra variante ventajosa de la invención, el medicamento según la invención está destinado a la prevención y/o al tratamiento de las estrías.

15 Las estrías pueden ser consideradas como un ataque de la célula fibroblástica caracterizada en particular por una inhibición de la expresión de los genes que codifican para la fibronectina, los colágenos de tipo I y II y una transformación de los fibroblastos en miofibroblastos bajo el efecto de las distensiones mecánicas. Esta degeneración del tejido colagénico conduce a la formación de una cicatriz dérmica atrófica. Uno de los principales factores desencadenantes es el estrés mecánico.

20 La composición farmacéutica según la presente invención es ventajosamente para aplicación tópica. Se entiende por aplicación tópica tanto una aplicación de la composición a nivel de la piel como a nivel bucal, en particular a nivel de las encías.

25 La composición farmacéutica según la invención se caracteriza porque la concentración en extracto rico en lupeol está comprendida entre el 0,001% y el 10% en peso, ventajosamente entre el 0,1 y el 10% en peso, en particular entre el 1 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica.

30 La composición cosmética según la presente invención permite favorecer la resistencia al estrés y a las tensiones mecánicas de la piel y/o de las articulaciones y/o de los tejidos conjuntivos gingivales.

Dicha composición cosmética permite que los tejidos conjuntivos resistan el estrés bajo una tensión física, tal como una ganancia de peso, una sobrecarga ponderal, una distensión de los tejidos en particular en el contexto de un embarazo, una irradiación, en particular con ultravioletas.

35 Según una variante ventajosa de la invención, la composición cosmética es útil como agente cicatrizante de la piel y/o de las articulaciones y/o de los tejidos conjuntivos gingivales y/o de las mucosas. En efecto, la composición cosmética según la invención permite estimular la actividad de los fibroblastos y de los condrocitos, que sintetizan el colágeno necesario para subsanar la pérdida de sustancia por un nuevo tejido.

40 La composición cosmética se utiliza ventajosamente para prevenir y/o tratar, en particular, las estrías o su aparición.

Según otra variante ventajosa de la invención, la composición cosmética es útil como agente reestructurante de la piel y/o de las mucosas.

45 La composición cosmética es también ventajosamente útil como agente anti-flacidez de la piel y/o de las mucosas. El envejecimiento cutáneo está caracterizado en particular por una disminución del número de fibroblastos, así como por una disminución de su actividad. La composición cosmética según la invención permite estimular el metabolismo y la proliferación de los fibroblastos. Por lo tanto, se utiliza ventajosamente para prevenir y/o retrasar el envejecimiento cutáneo cronológico, extrínseco, en particular debido al sol, al tabaco, a la contaminación, al estrés, y a la menopausia.

50 La composición cosmética según la invención actúa a nivel de la dermis de la piel. Según una variante ventajosa de la invención, la composición cosmética está destinada a las mujeres embarazadas.

55 La composición cosmética se puede utilizar asimismo como enjuague bucal o pasta dentífrica.

60 En el sentido de la presente invención, la expresión "pasta dentífrica" incluye todas las formulaciones clásicas de dentífrico, ya sea en forma en particular de un gel dentífrico, de una pasta de dentífrico o de una combinación pasta y gel dentífrico.

La composición cosmética es ventajosamente para aplicación tópica. Se entiende por aplicación tópica tanto una aplicación de la composición a nivel de la piel como a nivel bucal, en particular a nivel de las encías.

65 La composición cosmética según la invención se caracteriza porque la concentración de extracto rico en lupeol está comprendida entre el 0,001 y el 10% en peso, ventajosamente entre el 0,1 y el 10% en peso, en particular entre el 1

y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética.

El extracto rico en lupeol presenta un porcentaje superior al 30% en peso, ventajosamente superior al 50% en peso, y de manera aún más ventajosa comprendido entre el 70 y el 100% en peso.

5 Así, la composición cosmética según la invención se caracteriza porque la concentración en lupeol está comprendida entre el 0,0003 y el 10% en peso, ventajosamente entre el 0,007 y el 10% en peso, con respecto al peso total de la composición cosmética.

10 La composición que permite la aplicación de la invención comprende un soporte cosméticamente aceptable, es decir un soporte compatible con la piel y puede presentarse en cualquier forma galénica utilizada normalmente para una aplicación tópica, en particular en forma de una disolución acuosa, hidroalcohólica u oleosa, de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite o múltiple, de un gel acuoso u oleoso, de un producto anhidro líquido, pastoso o sólido, de una dispersión de aceite en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo dichas esférulas ser 15 nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas, o mejor unas vesículas lipídicas de tipo iónico o no iónico, de un dispositivo transdérmico o en cualquier otra forma para aplicación tópica.

Esta composición puede ser más o menos fluida y tener el aspecto de una crema blanca o coloreada, de una pomada, de una leche, de una loción, de un suero, de una pasta, de una espuma o de un gel.

20 Puede ser aplicada eventualmente sobre la piel en forma de aerosol. Puede presentarse asimismo en forma sólida, y por ejemplo en forma de barra. Puede ser aplicada asimismo por medio de un parche.

25 Ventajosamente, el medio cosméticamente aceptable es una disolución oleosa, una emulsión agua en aceite, una emulsión aceite en agua, una microemulsión, un gel oleoso, un gel anhidro, una dispersión de vesículas, de microcápsulas o de micropartículas, un dispositivo transdérmico.

30 La composición según la invención puede contener también los adyuvantes habituales en el campo cosmético, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los principios activos hidrófilos o lipófilos, los espesantes, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, los agentes quelantes, los absorbedores de olores, unos filtros químicos o minerales, unos pigmentos minerales, los tensioactivos, los polímeros, los aceites de silicona y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas clásicamente en los campos considerados, y por ejemplo del 0,01 al 20% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza, pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa, en las vesículas lipídicas o en las 35 nanopartículas.

40 Cuando la composición de la invención es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede estar comprendida entre el 5 y el 80% en peso, y preferentemente entre el 5 y el 50% del peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan de entre los utilizados clásicamente en el campo considerado. El emulsionante y el coemulsionante están presentes, en la composición, en una proporción comprendida entre el 0,3 y el 30% en peso, y preferentemente entre el 0,5 y el 20% del peso total de la composición.

45 Como aceites que se pueden utilizar en las composiciones que permiten realizar la invención, se pueden citar los aceites minerales, los aceites de origen vegetal (aceite de albaricoque, aceite de girasol, de ciruela), los aceites de origen animal, los aceites de síntesis, los aceites siliconados y los aceites fluorados (perfluoropolíéteres). También se pueden utilizar como materias grasas unos alcoholes grasos (alcohol cetílico), unos ácidos grasos, unas ceras (cera de abejas).

50 Como emulsionantes y coemulsionantes que se pueden utilizar en la invención, se pueden citar, por ejemplo, los ésteres de ácido graso y de polietilenglicol tales como el estearato de PEG-40, el estearato de PEG-100, los ésteres de ácido graso y de poliol tales como el estearato de glicerilo y el triestearato de sorbitán.

55 Como gelificantes hidrófilos, se pueden citar en particular los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos, las gomas naturales y las arcillas y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos, la sílice hidrófoba y los polietilenos.

60 Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de los compuestos y composiciones según la invención pueden ser determinados según los criterios tenidos en cuenta generalmente en el establecimiento de un tratamiento cosmético, preferentemente dermatológico, adecuado para un paciente como, por ejemplo, el peso corporal del paciente, el exceso de grasa constatada, el aspecto del tejido celulítico, la tolerancia al tratamiento, el tipo de piel.

65 La composición según la invención puede contener otros principios activos, tales como los péptidos de soja, los tripéptidos constituidos por aminoácidos glicina, histidina y lisina, las mezclas de estos péptidos y tripéptidos, y/o por

lo menos un alfa-hidroxi ácido del tipo ácido láctico, en particular para tratar y/o prevenir las estrías, o también cuando la composición se utiliza como agente anti-flacidez de la piel y/o de las mucosas, o para resistir el estrés bajo una tensión física tal como una ganancia de peso o una distensión de los tejidos conjuntivos en particular en el contexto de un embarazo.

5 En un modo de realización particular según la invención, la composición cosmética o farmacéutica contiene entre el 0,1 y el 10% en peso de un extracto rico en lupeol, ventajosamente entre el 0,1 y el 5% en peso, en particular entre el 1 y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición, así como unos péptidos de soja de tipo proteínas hidrolizadas de soja, o unos tripéptidos constituidos de aminoácidos glicina, histidina y lisina. Los péptidos de soja o los tripéptidos están presentes en la composición en una cantidad comprendida ventajosamente entre el 0,1 y el 10% en peso, aún más ventajosamente entre el 1 y el 5% en peso, aún más ventajosamente entre el 2 y el 4% en peso, con respecto al peso total de la composición. Ventajosamente, la composición contiene además un alfa-hidroxiácido, tal como el ácido láctico. El alfa-hidroxiácido está presente en la composición en una cantidad comprendida ventajosamente entre el 0,1 y el 20% en peso, aún más ventajosamente entre el 10 y el 15% en peso, con respecto al peso total de la composición.

Los péptidos de soja que se añaden ventajosamente a la composición en el marco de la presente invención pueden ser cualquier péptido obtenido mediante hidrólisis de proteínas extraídas de la soja, según unas condiciones de realización conocidas por el experto en la materia, en otras palabras, cualquier hidrolizado de soja. Preferentemente, estos péptidos de soja son unos péptidos que han sufrido además una fermentación por una cepa de microorganismo. De manera general, se obtiene un péptido de soja fermentada colocando un péptido de soja en un fermentador en presencia de glucosa, de sales minerales y de una cepa de microorganismo dada, en unas condiciones controladas de temperatura, de pH, de oxigenación y de duración. Después de la fermentación, se obtiene el péptido de soja fermentada por unas operaciones de separación y filtración clásicas. Esta técnica está realizada en particular por la compañía COLETICA que comercializa así diversos hidrolizados de proteínas vegetales fermentadas. Preferentemente, los péptidos de soja, fermentados o no, en la composición utilizada según la presente invención tienen un peso molecular comprendido entre aproximadamente 200 y aproximadamente 2000 Daltons, tal como se mide por ejemplo mediante electroforesis.

30 Un péptido de soja particularmente preferido para la composición utilizada según la invención es el péptido fermentado denominado "Phytokine[®]" tal como el comercializado por la compañía COLETICA.

Este péptido de soja fermentado específico, de peso molecular medio de aproximadamente 800 Daltons, se obtiene por fermentación de un péptido de soja por la cepa de micro-organismo *Lactobacillus* y su aminograma es el siguiente:

Número de residuos por 100 g

Hyp	0,39
Asp	12,64
Thr	2,93
Ser	4,29
Glu	20,08
Pro	7,31
Gly	7,95
Ala	7,76
Cys	ND*
Val	5,59
Met	0,96
Ile	4,46
Leu	7,42
Tyr	1,38
Phe	3,39
His	2,12
Hyl	0,09
Lys	5,73
Trp	ND*
Arg	5,53
βAla	ND
(*ND: no determinado)	

40 Por "tripéptidos constituidos por los aminoácidos glicina, histidina y lisina" se entiende, en particular, los tripéptidos de secuencia Gly-His-Lys, cuyos aminoácidos pueden estar en forma D, L o DL, eventualmente conjugados con un ácido carboxílico tal como el ácido acético, en forma de un complejo con un metal tal como el zinc o el cobre.

Entre los tripéptidos constituidos por los aminoácidos glicina, histidina y lisina, se prefiere utilizar el tripéptido "KOLLAREN-CPP", cuya denominación INCI es "tripéptido-1", tal como el comercializado por la compañía

SEPORGA. El "KOLLAREN-CPP" es un tripéptido de secuencia Gly-His-Ly conjugada con el ácido acético (acetato), en forma de un complejo con zinc.

5 El α -hidroxiácido puede ser cualquier α -hidroxiácido que permite obtener un efecto de exfoliación y/o de hidratación de la piel, tales como, por ejemplo, el ácido cítrico, el ácido pirúvico, el ácido glicólico o también el ácido láctico.

Un α -hidroxiácido particularmente preferido para la composición utilizada según la invención es el ácido láctico.

10 La composición utilizada según la invención comprende ventajosamente además un compuesto destinado a regular el pH de la composición según la invención, a un valor comprendido entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4, y preferentemente un valor de aproximadamente 3,5, en particular para neutralizar parcialmente el α -hidroxiácido. En particular, se puede utilizar la arginina o una alcanolamina, tal como la trietanolamina.

15 En un modo de realización particular de la presente invención, el lupeol se obtiene a partir de cáscaras de altramuз seleccionado ventajosamente de entre el grupo constituido por el *lupinus angustifolius*, el *lupinus albus*, el *lupinus luteus*, el *lupinus mutabilis*, el *lupinus graecus*, el *lupinus micranthus* Guss, el *lupinus hispanicus*, el *lupinus pilosus*, el *lupinus cosentinii*, el *lupinus atlanticus*, el *lupinus princei* y el *lupinus somaliensis*. Según una variante ventajosa de la invención, el lupeol se obtiene a partir de cáscaras de *lupinus albus*, preferentemente el *lupinus albus* de la variedad mejor portadora del gen pauper.

20 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

Ejemplo 1: Composición de un extracto rico en lupeol

25 La tabla 1 siguiente da una composición particular de extracto rico en lupeol utilizado en el marco de la presente invención, así como las especificaciones que debe satisfacer un extracto de lupeol para poder ser considerado como un extracto rico en lupeol según la presente invención.

Tabla 1

Criterio de composición	Resultados	Especificaciones
Aspecto	Sólido beige a amarillo claro	Sólido beige a amarillo claro
Cantidad de lupeol (g/100 g)	84,7	75,0-90,0
Cantidad de esteroides totales (g/100 g)	12,2	8,0-20,0
Composición relativa en esteroides (%)		
Beta-sitosterol	72,9	65,0-80,0
Campesterol	5,7	2,0-10,0
Stigmaesterol	21,4	15,0-30,0
Pérdida en la desecación (g/100 g) (1)	0,03	< 0,2

(1) 1 hora a 105°C

Ejemplo 2: Efecto de lupeol sobre la expresión del gen que codifica para la proteína de estrés HSP47.

35 Se ha utilizado el método de las "micromatrices de ADNc" para estudiar los efectos del producto sobre la expresión de los genes que codifican para unas proteínas estructurales y reguladoras de interés potencial en la fisiología cutánea. Dicho enfoque permite evaluar en una sola etapa los efectos de un producto o de un tratamiento sobre la expresión de los genes en un sistema biológico dado y obtener una identidad de los efectos de este tratamiento.

40 Condiciones de cultivo y productos ensayados

El producto se ha aplicado sobre unos fibroblastos cutáneos humanos cultivados en MEM/M199 durante 18 horas. El lupeol, en disolución en etanol, se ha ensayado a la concentración de 4,5 μ g/ml, esta concentración corresponde a una dosis no citotóxica.

Análisis de la expresión diferencial de los genes

La metodología utilizada es la preconizada por Clontech (Palo Alto, USA), y comprende:

- 50
- una etapa de extracción y purificación de los ARN totales;
 - una etapa de purificación de los ARN mensajeros según el protocolo AtlasPure (Clontech);
- 55
- el marcado de las sondas de ADN con P³² mediante transcripción inversa;

- la purificación de las sondas marcadas por cromatografía sobre columna de exclusión y verificación de la calidad y de la equivalencia mediante recuento por centelleo líquido; y
- hibridación de las membranas (proporcionadas por la compañía Custom ATLAS BIOAlternative) con las sondas radiomarcadas (68°C, una noche).

Análisis de los resultados

El análisis de las membranas tiene lugar mediante cuantificación directa de la radioactividad de los puntos luminosos con la ayuda de un PhosphorImager Cyclone (proporcionado por la compañía Packard Instrument).

Los resultados están expresados en unidades relativas (UR, radioactividad media de los puntos del doble punto luminoso que corresponde a cada gen, corregida del ruido de fondo y de las diferencias de intensidad de marcado de las sondas). En este experimento, se ha considerado de manera arbitraria que un gen estaba expresado de manera significativa cuando su UR era superior o igual a 2.

Los resultados se han analizado caso por caso, marcador por marcador. Arbitrariamente, el límite de significatividad se ha fijado en aproximadamente +30% del control para un efecto estimulante, es decir para un efecto superior al 130%.

Resultados

En las presentes condiciones experimentales, una incubación de 18 horas en presencia de 4,5 µg/ml de lupeol induce una regulación positiva de la expresión del gen que codifica para la HSP47 (véase la tabla 2).

Tabla 2

	Células control	Células + 4,5 mg/ml de Lupeol, 18 horas
UR	28,2	36,4 (129% del control)

Conclusión

Los resultados del ejemplo 2 sugieren que el lupeol podría estimular, de manera muy inesperada, el gen que codifica para la proteína de estrés HSP47 en unos fibroblastos cutáneos humanos en cultivo.

Ejemplo 3: Efectos del lupeol sobre la expresión de la proteína de estrés HSP47 en un modelo de fibroblastos en cultivo

Con el fin de verificar esta estimulación potencial de HSP47 revelada por la evaluación, se ha estudiado la expresión de la proteína HSP47 mediante la técnica de transferencia Western. Esta técnica consiste en:

- una separación de las diferentes proteínas sobre un gel de poliacrilamida en condiciones desnaturalizantes;
- una transferencia de las proteínas sobre una membrana específica (membrana PVDF, comercializada por la compañía Biorad);
- un marcado de la proteína de interés por un anti-cuerpo específico (HSP47, Stressgen);
- una revelación "colorimétrica" (Sigma Fast, BCPIP/NBT).

Se han ensayado diferentes concentraciones no citotóxicas (5, 10 y 20 µg/ml), así como varios tiempos de incubación (24 y 48 horas).

En las presentes condiciones experimentales, se han registrado una estimulación de la producción de HSP47 para una dosis de 20 µg/ml y un tiempo de incubación de 48 h.

Los inventores han demostrado, de manera muy sorprendente, que utilizando la técnica de las micromatrices, así como la técnica de transferencia Western, que el lupeol estimulaba la producción de HSP47 a nivel transcripcional (ARNm), y traduccional, es decir a nivel de las proteínas.

Ejemplo 4: Efectos del lupeol sobre unos fibroblastos sanos y unos fibroblastos de estrías

a) Células

En este estudio, se han utilizado los fibroblastos sanos (FS), los fibroblastos de estría roja o reciente (FVr), y los fibroblastos de estría blanca más antigua (FVb).

b) Tratamiento

Los fibroblastos se han cultivado en ausencia o en presencia de lupeol a la concentración de 7 µg/ml.

c) Efecto del lupeol sobre las capacidades de retracción de los fibroblastos cultivados en un retículo libre

Principio

El mecanismo de la retracción consiste en una agrupación y reordenación del colágeno por los fibroblastos. El colágeno se polimeriza en fibrillas sobre las cuales se unen las células. Estas últimas tiran de las fibrillas gracias a su movimiento migratorio, y reorganizan así la matriz. El retículo ve entonces disminuir su diámetro.

Método

La mezcla de fabricación de los retículos se ha vertido en unas cajas de Petri de 50 mm de diámetro. En algunos minutos a 37°C, se constituyó un gel. Los retículos se han cultivado con o sin lupeol. El porcentaje de retracción se ha determinado por la medición de los diámetros de retículos.

Resultados

En los primeros días, el diámetro del gel disminuye fuertemente. Los FS retractan la matriz más rápidamente que los FVr y los FVb. Ninguna diferencia significativa es visible entre los FVr y los FVb.

Los resultados se presentan en la tabla 3 siguiente. Por ejemplo, el D1: los retículos se retraen al 42% de su diámetro inicial para FS contra el 29% para FV. La adición del lupeol ralentiza la reacción. Por ejemplo, el D2: el lupeol ralentiza la retracción en el 20% para los FS, el 20% para los FVr y 10% para los FVb.

Tabla 3

	FS	FS + Lupeol	FVr	FVr + lupeol	FVb	FVb + lupeol
Diámetro del gel	2,5	3	3	3,6	2,9	3,2
% de disminución de la retracción	-	20	-	20	-	10

El lupeol disminuye por lo tanto las capacidades de retracción de los fibroblastos cultivados en un retículo de colágeno.

d) Efecto del lupeol sobre las fuerzas isométricas desarrolladas por unos fibroblastos cultivados en un retículo libre

Principio

La inhibición mecánica de la retracción del gel de colágeno en el que están incluidos los fibroblastos se traduce por la generación de una fuerza denominada "fuerza de retracción" o "fuerza isométrica".

Los retículos se desarrollan en una caja de cultivo que está constituida por 8 depósitos rectangulares. En cada uno se sumergen 2 láminas flexibles de silicio, cuyas partes inferiores están constituidas por rejillas sobre las cuales se engancha el retículo durante su polimerización. El retículo se desarrolla entre 2 láminas para alcanzar una forma rectangular ligeramente estrechada en el centro. Esta forma en mecánica clásica se designa como una forma en "diábolo". Estas láminas están equipadas, a nivel de su parte superior, con un sistema de indicador de nivel de tensión de oro depositado en su superficie. Bajo la influencia de la fuerza de retracción desarrollada por los fibroblastos, las láminas de silicio se deforman. Esto se traduce por una variación del valor de resistencia eléctrica del indicador de nivel de tensión, medida por medio de un puente de Wheastone. Esta variación indica la fuerza desarrollada dentro del retículo, medida en tiempo real por medio de una tarjeta de adquisición de PC y de un programa adecuado.

Método

La mezcla de fabricación de los retículos se ha vertido en los depósitos rectangulares de la caja de cultivo. En algunos minutos a 37°C, se constituyó un gel. Se añadió el medio de cultivo DMEMc con (7 µg/ml) o sin lupeol. Se midieron las fuerzas isométricas durante 48 horas.

Resultados

La figura 1 presenta los resultados de medición de las fuerzas isométricas en función del tiempo de cultivo. Las fuerzas isométricas aumentan durante las 8 primeras horas de cultivo. No se observa ninguna diferencia significativa entre los FS y los FVb. Después de 7 horas de cultivo, los FVr desarrollan unas fuerzas isométricas

significativamente más importantes que las de los FS y FVb (FVr: 5547 V ± 808; FS: 3583 V ± 1076; FVb: 3999 V ± 881). Para cada una de las 3 líneas celulares, la adición del lupeol disminuye significativamente las fuerzas isométricas (a 7 horas de cultivo: FVr + LU 113: 2488 V ± 1065; FS + LU 113: 1325 V ± 372; FVb + LU 113: 1365 V ± 228).

5 Así, el lupeol disminuye las fuerzas isométricas de los fibroblastos sanos y de estrías (rojas y blancas) cultivados en retículo estirado.

10 e) Efecto del lupeol sobre la morfología de los fibroblastos cultivados en retículo libre

10 *Principio*

15 Los fibroblastos son unas células de gran tamaño (100 µm) con una morfología fusiforme o estrellada. Su citoplasma contiene un conjunto de filamentos proteicos (filamentos intermedios, microtúbulos, filamentos de actina) que constituyen el armazón, o citoesqueleto, en estrecha relación con la membrana plásmica. El 10% de todas las proteínas celulares están constituidas por actina, polimerizada en forma de filamentos y de haces, que se describen frecuentemente con el nombre de *stree fibers*. Los filamentos de actina participan en la actividad contráctil del fibroblasto generando las fuerzas isométricas. Existen varios tipos de actina, entre ellas la actina fibrilar polimerizada (actina F) y la actina α de músculo liso o α smooth muscle actine (αSM actine).

20 *Método*

20 *1. Demostración de la actina F*

25 Se han cultivado los retículos estirados sobre un anillo de nylon durante 5 días en cajas de Petri (Ø 50 mm). Se han fijado con paraformaldehído al 3% en PBS durante 20 minutos, y después se han aclarado con PBS. Se han incubado a continuación con PBS + 0,1% de Triton X100 para permeabilizar la membrana. Los retículos se han incubado con la faloidina-FITC (2,5 µg/ml) durante 30 minutos en la oscuridad, y se han aclarado con PBS. Se han montado entre lámina y laminilla con una gota de Vectashield, y después se han observado con microscopio de fluorescencia bajo UV.

30 *2. Demostración de la actina αSM*

35 Se han cultivado los retículos estirados sobre un anillo de nylon durante 5 días en cajas de Petri (Ø 50 mm). Se han fijado con paraformaldehído al 3% en PBS durante 20 minutos, y después se han aclarado con PBS. Después, se han incubado con PBS + 0,1% de Triton X100 para permeabilizar la membrana de los anticuerpos, y después con H₂O₂ al 3% para eliminar las peroxidases endógenas. Los enlaces específicos se han bloqueado con BSA al 3% + 10% de suero de carnero en PBS. Los retículos se han incubado después, durante una noche con el anticuerpo primario anti-αSM actina de ratón diluido al 1/100, y después se han aclarado con PBS + BSA. El anticuerpo secundario anti-IgG de ratón acoplado con la peroxidasa diluida al 1/150 se ha aplicado durante una hora y después se ha aclarado con PBS + BSA. La revelación de la localización del marcado se ha realizado con una disolución de DAB que provoca un oscurecimiento de la peroxidasa. Los retículos se han contracolorado con hematoxilina de Harris durante 1-2 minutos. Se han montado entre lámina y laminilla, y después se han observado con microscopio óptico.

45 *Resultados*

50 *1. Demostración de la actina F (véase la figura 2)*

Los fibroblastos FS, FVr y FVb son alargados y fusiformes. Su citoplasma posee unas fibras de estrés de actina F.

Así, en presencia del lupeol, los fibroblastos FS, FVr y FVb pierden sus fibras de estrés de actina F y evolucionan hacia una forma estrellada.

55 *2. Demostración de la actina αSM (véase la figura 3)*

La actina αSM, revelada por la coloración marrón, está presente en forma granular en el citoplasma de los fibroblastos FVr. Los fibroblastos FS y FVb contienen poca actina αSM en forma granular.

60 En presencia de lupeol, los fibroblastos FS, FVr y FVb muestran un marcado débil de actina αSM.

Así, en presencia del lupeol (principio activo LU 113), la distribución citoplásmica de la red de actina no se conserva.

65 *f) Conclusión*

En conclusión, se ha demostrado en la presente memoria que el lupeol modificaba:

- las propiedades mecánicas de los fibroblastos sanos y de estrías: capacidades de retracción y fuerzas isométricas,

- 5 - la morfología de los fibroblastos, con una ausencia de las fibras de estrés.

Las estrías aparecen en los sitios en los que la piel está sometida a unas tensiones excesivas y en caso de fragilización de la dermis, o bien de manera constitucional, o bien por trastornos metabólicos, hormonales u otros. Los fibroblastos de estrías rojas (estrías recientes y evolutivas) tienen una capacidad contráctil importante, es decir, unas fuerzas isométricas elevadas y una red de fibras de estrés bien desarrollada.

Este estudio muestra que el lupeol favorece la relajación cutánea (disminución de las fuerzas isométricas y de las fibras de actina), y que su acción podría por lo tanto ser beneficiosa en las estrías.

- 15 En los ejemplos 5 a 10 siguientes, las proporciones se dan en porcentaje (p/p) y las abreviaturas CS significan Cantidad suficiente, CSP significan Cantidad Suficiente Para.

Ejemplo 5: Enjuague bucal

Extracto rico en lupeol	0,1 a 10%
Alcohol etílico	10%
Glicerina	10%
Aceite de ricino hidrogenado, etoxilado con 40 moles de EO (Crémophor co410)	0,5%
Poli(Metilvinileter/Ácido maleico (Gantrez S97BF)	0,2%
Sosa	0,15%
Fluoruro de sodio	0,05%
Aroma de canela-menta	0,1%
Triclosán	0,03%
Cloruro de zinc	0,01%
Sacarina sódica	0,01%
Colorante C.I. 16255 (E 124)	0,0025%
Agua purificada	CSP 100%

20

Ejemplo 6: Pasta dentífrica

Extracto rico en lupeol	0,1 a 10%
Monofluorofosfato de sodio	0,75%
Fluoruro de sodio	0,10%
Sorbitol al 70%	35%
Sílice sintética con fuerte poder abrasivo	13%
Sílice sintética con bajo poder abrasivo	5%
Carboximetilcelulosa sódica	1,6%
Laurilsulfato de sodio	1%
Aroma mentolado	0,85%
Óxido de titano	0,5%
Detergente de sosa	0,5%
Ciclamato de sodio	0,3%
Mentol	0,15%
Sacarina sódica	0,07%
Agua purificada	CSP 100%

Ejemplo 7: Crema anti-estrías

25

Agua	CSP 100%
Ácido láctico	10,0%
Trietanolamina	7,5%
Ciclometicona	5,4%
Palmitato de etilhexilo	4,5%
Glicéridos de Coco hidrogenados	3,0%

ES 2 406 729 T3

Metilsilanol de Lactato de sodio	3,0%
Propilenglicol	2,5%
Neopentanoato Isodecílico	2,0%
Proteína hidrolizada de Soja	2,0%
Estearato de glicerol	1,7%
Alcohol araquídico	1,6%
Alcohol cetílico	1,3%
Ácido esteárico	1,0%
Extracto rico en lupeol	0,1 a 10%
Alcohol behenílico	0,9%
Poliacrilamida	0,8%
Extracto de hojas de <i>Sophora Japonica</i>	0,5%
Glucósido araquídico	0,4%
Cera de abeja	0,4%
Isoparafina C13-14	0,4%
DEA-fosfato cetílico	0,3%
Gluconato de Zinc	0,2%
Glicerina	0,1%
Alcohol Cetearílico	0,1%
Palmitato cetílico	0,1%
Glicéridos de Coco	0,1%
Laureth-7	0,1%
Extracto de <i>Enteromorpha Compressa</i>	0,1%
Perfume	CS
Conservantes	CS

Ejemplo 8: Crema anti-estrías

Agua	CSP 100%
Ácido láctico	10,0%
Trietanolamina	7,5%
Cicloticona	5,4%
Palmitato de etilhexilo	4,5%
Glicéridos de Coco hidrogenados	3,0%
Metilsilanol de Lactato de sodio	3,0%
Propilenglicol	2,5%
Neopentanoato isodecílico	2,0%
Tripéptidos de secuencia Gly-His-Lys	2,0%
Estearato de glicerol	1,7%
Alcohol araquídico	1,6%
Alcohol cetílico	1,3%
Ácido esteárico	1,0%
Extracto rico en lupeol	0,1 a 10%
Alcohol behenílico	0,9%
Poliacrilamida	0,8%
Extracto de hojas de <i>Sophora Japonica</i>	0,5%
Glucósido araquídico	0,4%
Cera de abejas	0,4%
Isoparafina C13-14	0,4%
DEA-fosfato cetílico	0,3%
Gluconato de Zinc	0,2%
Glicerina	0,1%
Alcohol cetearílico	0,1%
Palmitato cetílico	0,1%
Glicéridos de Coco	0,1%
Laureth-7	0,1%

Extracto de <i>Enteromorpha Compressa</i>	0,1%
Perfume	CS
Conservantes	CS

Ejemplo 9: Crema anti-estrías

Agua	CSP 100%
Ácido láctico	10,0%
Trietanolamina	7,5%
Ciclometicona	5,4%
Palmitato de etilhexilo	4,5%
Glicéridos de Coco hidrogenados	3,0%
Metilsilanol de lactato de sodio	3,0%
Propilenglicol	2,5%
Neopentanoato Isodecílico	2,0%
Proteína hidrolizada de soja	1,0%
Tripéptidos de secuencia Gly-His-Lys	2,5%
Estearato de glicerol	1,7%
Alcohol araquídico	1,6%
Alcohol cetílico	1,3%
Ácido esteárico	1,0%
Extracto rico en lupeol	0,1 a 10%
Alcohol behenílico	0,9%
Poliacrilamida	0,8%
Extracto de hojas de <i>Sophora Japonica</i>	0,5%
Glucósido araquídico	0,4%
Cera de abeja	0,4%
Isoparafina C13-14	0,4%
DEA-Fosfato cetílico	0,3%
Gluconato de Zinc	0,2%
Glicerina	0,1%
Alcohol cetearílico	0,1%
Palmitato cetílico	0,1%
Glicéridos de Coco	0,1%
Laureth-7	0,1%
Extracto de <i>Enteromorpha Compressa</i>	0,1%
Perfume	CS
Conservantes	CS

5 Ejemplo 10: Gel reestructurante

Agua	CSP 100%
PEG-6	3,60%
Butilenglicol	2,70%
Dextrina	1,86%
Trimeticona de fenilo	1,20%
Extracto rico en lupeol	0,1 à 10%
polímeros cruzados de acrilatos/acrilato de alquilo de C10-30	0,60%
Polímero cruzado de dimeticona/dimeticona de fenilvinilo	0,30%
Extracto de flores de <i>Sophora Japonica</i>	0,20%
Goma de xantano	0,15%
PPG 26-Buteth-26	0,11%
4,5,7-Trihidroxiisoflavona	0,10%
Proteína de soja hidrolizada	0,10%
Glucosa	0,08%
Aceite de ricino hidrogenado PEG 40	0,07%

ES 2 406 729 T3

Sorbitol	0,04%
Extracto de <i>Centella Asiatica</i>	0,04%
Glicerina	0,04%
Ácido cítrico	0,02%
Extracto de <i>Enteromorpha Compressa</i>	0,02%
Perfume	CS
Conservantes	CS

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica o cosmética que comprende un extracto rico en lupeol para su utilización en el tratamiento o la prevención de una degeneración de los tejidos conjuntivos, a nivel de la dermis y/o del cartílago, en particular del cartílago articular, y/o del tejido conjuntivo gingival, relacionada con una anomalía de la producción de colágeno, en particular del colágeno de tipo I, II, III, IV o V.
- 10 2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, para activar la síntesis de las proteínas de estrés, en particular de la HSP47.
3. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición farmacéutica está destinada a tratar y/o prevenir las patologías articulares, tales como la artrosis, las enfermedades periodontales, tales como la gingivitis o la periodontitis, para tratar las estrías o prevenir su aparición.
- 15 4. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, como agente cicatrizante, agente reestructurante y agente anti-flacidez de la piel y/o de las mucosas.
- 20 5. Composición para su utilización según la reivindicación 4, caracterizada porque la composición cosmética permite que los tejidos conjuntivos resistan el estrés bajo una tensión física tal como una ganancia de peso, una sobrecarga ponderal, una distensión de dichos tejidos, en particular en el marco de un embarazo, una irradiación, en particular con ultravioletas.
- 25 6. Composición para su utilización según la reivindicación 4 o 5, para prevenir y/o retardar el envejecimiento cutáneo, para prevenir y/o tratar las estrías o su aparición.
- 30 7. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizada porque la composición cosmética está destinada a las mujeres embarazadas.
8. Composición para su utilización según la reivindicación 4, como enjuague bucal o pasta dentífrica.
9. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, caracterizada porque la composición cosmética es de aplicación tópica.
- 35 10. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizada porque la composición cosmética comprende entre el 0,001 y el 10% en peso de extracto rico en lupeol.
11. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el extracto presenta una tasa de lupeol superior al 30% en peso, preferentemente superior al 50% en peso.
- 40 12. Composición para su utilización según la reivindicación 11, caracterizada porque el extracto presenta una tasa de lupeol comprendida entre el 70 y el 100% en peso.
- 45 13. Composición para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el lupeol se obtiene a partir de las cáscaras de *lupinus albus*, preferentemente de *lupinus albus* de la variedad Ares que contiene el gen pauper.

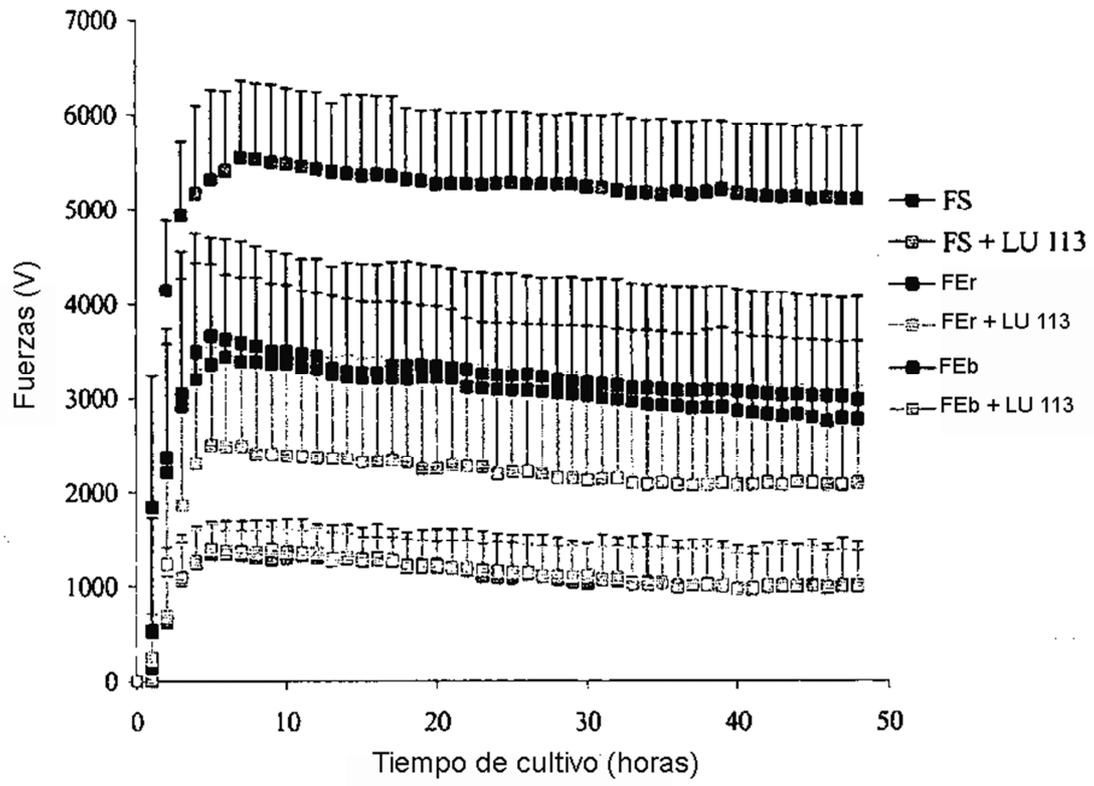


Figura 1

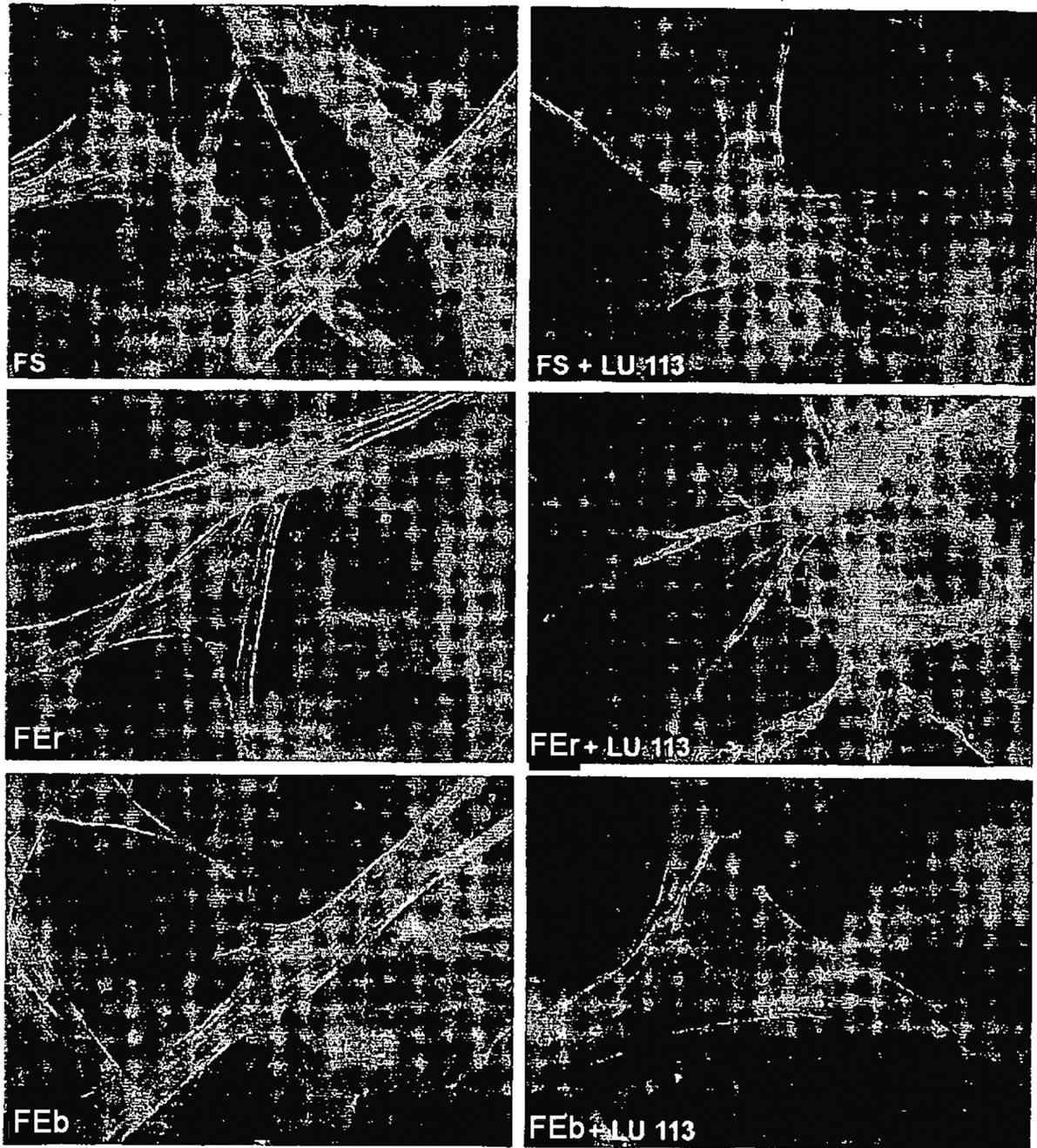


Figura 2

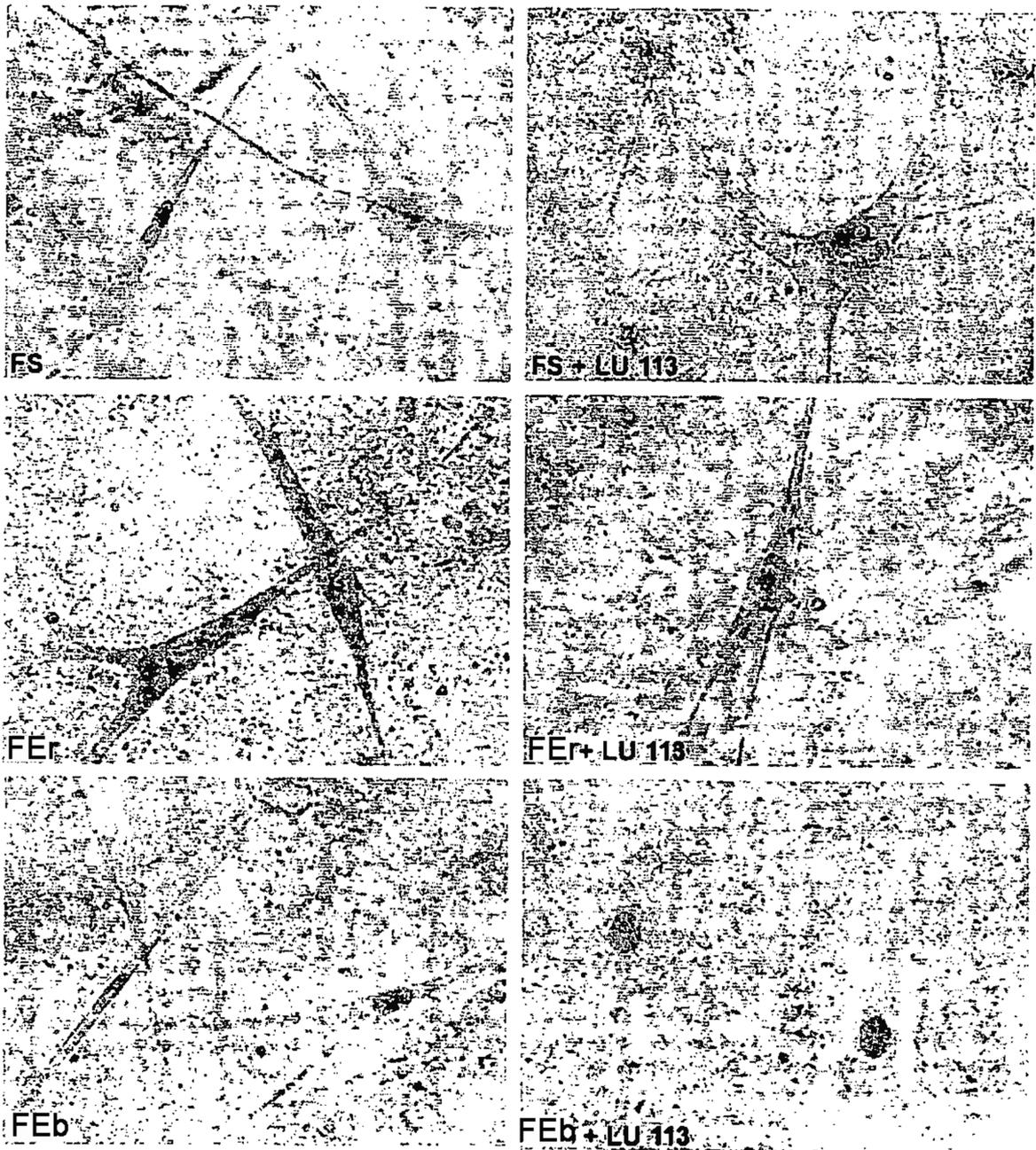


Figura 3