

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 784**

51 Int. Cl.:

**A61K 36/185** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2007.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**A61K 8/60** (2006.01)  
**A61Q 19/06** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/073838**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085230**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11804695 (2)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2654762**

54 Título: **Extracto de partes aéreas de Gynandropsis gynandra o Cleome gynandra y composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas que lo comprenden**

30 Prioridad:

**22.12.2010 FR 1061051**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.02.2019**

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)  
1, Place des Saisons  
92048 Paris La Défense Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**MSIKA, PHILIPPE;  
SAUNOIS, ALEX;  
BAUDOUIN, CAROLINE;  
LECLERE-BIENFAIT, SOPHIE y  
DEBROCK, SEBASTIEN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**Observaciones:**

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

ES 2 700 784 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

Extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* o *Cleome gynandra* y composiciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas que lo comprenden.

5 La invención se refiere a una composición, preferentemente cosmética, dermatológica o farmacéutica, que comprende un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra*, más ventajosamente hojas, y ventajosamente un excipiente apropiado.

10 Ventajosamente, el extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra*, en la composición, tiene un contenido comprendido entre el 0,01% y el 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

15 La invención tiene también por objeto un procedimiento de extracción de un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* y más ventajosamente de hojas, así como el extracto susceptible de ser obtenido mediante dicho procedimiento.

20 La invención se refiere también a una composición de este tipo o a un extracto de este tipo para su utilización en la prevención o el tratamiento de los trastornos o patologías de la piel, de las mucosas o de los faneros, para su utilización en la prevención o el tratamiento de los trastornos vasculares y/o de los problemas relacionados con la hiperseborrea, o para su utilización como producto anti-acneico, anti-envejecimiento, cicatrizante, hidratante, adelgazante y/o anti-celulitis, anti-alérgico y pro-pigmentante. La invención se refiere por último a un procedimiento de cuidado cosmético de la piel, de los faneros o de las mucosas, para mejorar su estado o su aspecto, que consiste en administrar este tipo de composición o este tipo de extracto.

25 *Gynandropsis gynandra* es una planta de la familia de las capparaceas. Sus nombres botánicos son los siguientes: *Gynandropsis gynandra* (L.) Briq o *Gynandropsis pentaphylla* o *Cleome gynandra*. Se designa también bajo diversos nombres vernáculos, que varían en función de las zonas geográficas. Se podrán citar:

30 \* "wouin wouin" en Jula (Sudoeste de Burkina) y Kynebdo en Moorea (centro de Burkina Faso) y numerosas denominaciones diferentes en los diferentes países de África;

\* Cleome, Gynandro, Mouzambre à fleurs blanches en francés;

35 \* Cat's whiskers o spider flower en inglés; y

\* Senfkapper, benzoinbaun en alemán.

40 Es una pequeña planta herbácea anual, planta cultivada de 15 a 30 cm de altura, que puede alcanzar 1,5 m de altura en su forma salvaje, de hojas pequeñas, tallos redondos, a veces rojizos. La floración está constituida por pequeñas flores azules a violetas pálidas. Los frutos son unas vainas alargadas de 4 a 6 cm de largo, que contienen numerosas semillas, minúsculas, negruzcas.

Se ha descrito que las hojas y los tallos contienen los compuestos siguientes:

- 45
- Isotiocianato (cleomina),
  - Núcleos esterólicos (lupeol, campesterol, epi-lupeol),
  - Vitamina C (127 - 484 mg/100 g),
  - $\beta$ -caroteno (6,7 - 18,9 mg/100 g),
  - Carbohidratos (4,4 - 6,4%),

50

  - Proteínas (3,1 - 7,7%),
  - Compuestos fenólicos (520 - 910 mg/100 g),
  - Calcio (213 - 434 mg/100 g), y
  - Magnesio (86 mg/100 g).

55 La presencia de alcaloides se menciona también por algunos autores, pero no por otros.

Se ha descrito que las hojas y los tallos contienen los compuestos siguientes:

- 60
- un 29,5% de proteínas
  - un 28% de lípidos (un 59% ácido linoleico y aproximadamente un 20% de ácido oleico)
  - Esteroles
  - Compuestos fenólicos (kaempferol, luteolina).

65 Las partes aéreas (tallo y hojas) se utilizan tradicionalmente para administración por vía oral. Teniendo en cuenta su reputación como planta con alto contenido en vitaminas y micro-nutrientes, se utiliza generalmente como planta alimenticia, tanto en el adulto como en el niño y es muy recomendada para mujeres embarazadas como

condimento para salsas y también como vegetales en sopas generalmente.

Las partes aéreas y las tortas obtenidas después de la extracción del aceite de las semillas se pueden utilizar como forraje para el ganado.

5 Por otro lado, unas preparaciones de hojas, tallos y semillas, tendrían propiedades insecticidas, vermífugas, antiparasitarias y antimicrobianas, y antioxidantes cuando se consumen por vía oral. El jugo de hojas se utilizaría utilizado en lavados oculares. Las semillas, consumidas por vía oral, presentarían propiedades antivomitivas.

10 En diferentes medicinas tradicionales (en particular en África o en India, la planta se utiliza por vía oral, esencialmente para el tratamiento de los dolores (dolores de cabeza, dolores relacionados con el parto, estómago), mordeduras de escorpión. Las hojas se pueden aplicar directamente sobre las heridas purulentas para prevenir la formación de pus.

15 Estudios farmacológicos recientes han reforzado algunos de estos usos tradicionales: actividad analgésica en el ratón por inyección intra-peritoneal de extractos de la planta (U.R. Ghogare *et al.*, Natural Product Research, 23 (4): 327-333 (2009)); efecto anti-artritis en la rata por vía oral (R.T. Narendhirakannan *et al.*, Molecular and Cellular Biochemistry, 276: 71-80 (2005)); efecto beneficioso anti-colesterol por vía oral (T. Johns, Journal of Ethnopharmacology, 66: 1-10 (1999)).

20 El documento *Philippine medicinal plants: Apoi-apoian* es un estudio botánico sobre la planta *Gynandropsis Gynandra*, que se puede utilizar para el tratamiento de diversas enfermedades de la piel.

25 El documento Narendhirakannan *et al.* describe un extracto de hojas secas de *Gynandropsis Gynandra* obtenido con etanol al 95%.

El documento FR 2 945 943 se refiere a la utilización de un extracto vegetal rico en polifenoles como agente activo cosmético. Este documento se refiere más particularmente a la utilización de un extracto de rosa que presenta naturalmente un contenido elevado en antocianos, como agente anti-oxidante.

30 Por otro lado, la solicitud americana US 2004/0028643A1 describe la selección de numerosas plantas, para su utilización en composiciones anti-envejecimiento. Los resultados dados en los ejemplos de esta solicitud americana revelan que el extracto de planta de *Cleome gynandra* (extracto metanólico de una parte no definida o de la totalidad de la planta) no muestra resultados satisfactorios. En particular, tras el ensayo actividad anti-DPPH, el extracto no se ha conservado con una actividad significativa.

35 Por el contrario, los inventores han descubierto que los extractos de partes aéreas (hojas, tallos, flores, semillas) de *Gynandropsis gynandra*, y ventajosamente los extractos de hojas, presentaban propiedades cosméticas y dermatológicas nunca descritas hasta la fecha. Los siguientes ejemplos muestran que el extracto de acuerdo con la invención tiene una actividad anti-DPPH significativa.

40 Es la primera vez que se utilizan extractos de partes aéreas de *Gynandropsis Gynandra* como tales, por sus propiedades específicas.

45 La invención tiene por objeto una composición que comprende, a título de principio activo, un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis Gynandra* (denominado en lo sucesivo extracto según la invención), ventajosamente de un extracto de hojas de *Gynandropsis Gynandra*, caracterizada por que el extracto comprende por lo menos un 3% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al peso del extracto seco.

50 Ventajosamente, los polifenoles son unos flavonoides. Según este carácter particular, el extracto comprende por lo menos un 1% en peso de flavonoides, ventajosamente por lo menos un 3% en peso, expresado en equivalente de rutina con respecto al peso del extracto seco.

55 El extracto de *Gynandropsis Gynandra*, según la invención, está eventualmente en asociación con un excipiente apropiado en la composición.

La composición es ventajosamente una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica.

60 La composición está destinada ventajosamente a ser aplicada por vía tópica externa sobre la piel, los faneros y/o las mucosas, en particular las pieles, los faneros y/o las mucosas sensibles o agredidas por el entorno, por ejemplo por los UV o la contaminación.

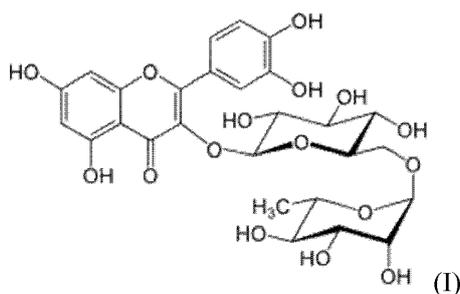
El extracto es ventajosamente un extracto de hojas de *Gynandropsis Gynandra*.

65 El extracto según la invención se caracteriza por su contenido en polifenoles (ensayo de Folin-Ciocalteu) que es de por lo menos un 3% en peso expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al peso del extracto

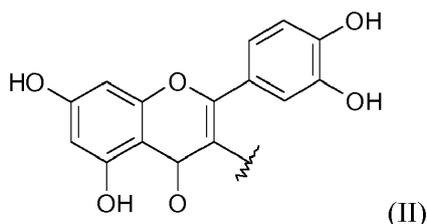
seco.

Entre los polifenoles presentes en este extracto, los flavonoides son particularmente interesantes. Así, en una variante ventajosa de la invención, el extracto según la invención puede estar caracterizado por su contenido en flavonoides (ensayo con cloruro de aluminio), que es de por lo menos un 1% en peso de flavonoides expresado en equivalente rutina con respecto al peso del extracto seco. Preferentemente, estos flavonoides están constituidos principalmente por rutina y por sus derivados.

La rutina es un compuesto de fórmula (I):



Los derivados de la rutina son ventajosamente los compuestos en los que se encuentra el residuo flavónico de la rutina, residuo de fórmula (II):



En los flavonoides contenidos en el extracto según la invención, se encuentra ventajosamente rutina y sus derivados en una proporción, en peso expresada en equivalente rutina con respecto al contenido en peso total de flavonoides, de por lo menos un 50%, ventajosamente por lo menos un 60%, más ventajosamente por lo menos un 70%, aún más ventajosamente por lo menos un 80%.

Según una variante ventajosa de la invención, el extracto contiene del 0% al 80%, ventajosamente del 10% al 80%, más ventajosamente del 30 al 70% de azúcares, expresándose los % en peso con respecto al peso del extracto seco.

El extracto según la invención contiene ventajosamente del 0 al 50% en peso, más ventajosamente del 0 al 20% en peso, aún más ventajosamente del 0 al 10% en peso de lípidos de *Gynandropsis Gynandra*; expresándose los % en peso con respecto al peso total del extracto.

El extracto según la invención contiene ventajosamente del 0 al 60% en peso, más ventajosamente del 0,5 al 30% en peso, aún más ventajosamente del 0,5 al 10% en peso de proteínas de *Gynandropsis Gynandra*; expresándose los % en peso con respecto al peso total del extracto (ensayo de Bradford).

Este extracto es susceptible de ser obtenido por extracción sólido-líquido de las partes aéreas, frescas o secas, de *Gynandropsis Gynandra* en un disolvente acuoso y glicólico y/o glicérico. Las partes aéreas son ventajosamente las hojas.

El disolvente se selecciona de entre las mezclas binarias de agua con el glicerol, un glicol como el propanodiol, o sus mezclas, en proporciones comprendidas entre el 10% y el 50% de agua con respecto a los otros disolventes.

Principalmente, se utilizan unas mezclas binarias de disolventes de tipo agua y un disolvente seleccionado de entre el glicerol o el propanodiol.

Más particularmente, se introducirá entre el 0,1 y el 50% en peso (en equivalente de materia seca) de partes de planta deseadas en el disolvente de extracción, y preferentemente entre el 1 y el 10% en peso, ventajosamente el 5% en peso (los % se expresan en peso de la materia seca con respecto al peso total utilizado). La parte seca de *Gynandropsis Gynandra* puede ser las hojas, los tallos, las flores, las semillas, solas o asociadas, y

preferentemente las hojas.

En presencia de glicerol, se seleccionará una proporción comprendida entre el 0 y el 100% de glicerol en agua, preferentemente entre el 30 y el 80%, y ventajosamente el 80% (los % se expresan en peso de glicerol con respecto al peso total agua+glicerol).

En presencia de glicol y más particularmente de propanodiol, se seleccionará una proporción comprendida entre el 0 y el 100% de propanodiol en agua, preferentemente entre el 10 y el 80%, y ventajosamente el 60% (los % se expresan en peso de propanodiol con respecto al peso total agua+propanodiol).

La temperatura de extracción está ventajosamente comprendida entre 4°C y 100°C, y preferentemente entre 10°C y 60°C, y más particularmente entre 15°C y 30°C.

La duración de extracción varía ventajosamente de 30 minutos a 4 horas, y preferentemente de 30 minutos a 2 horas, y más ventajosamente es de aproximadamente 1 hora.

Al final de la extracción, la materia seca residual se separa ventajosamente de la fase líquida, por ejemplo por filtración, decantación o centrifugación. La fase líquida así obtenida se puede filtrar con la ayuda de filtros de porosidad adecuada con el fin de obtener una solución límpida.

Estas primeras etapas de separación pueden ir seguidas de etapas de purificación, por ejemplo por ultrafiltración y/o nanofiltración, que permiten concentrar las moléculas de interés potenciales a costa de otras.

El extracto obtenido podrá presentarse en forma líquida pero también podrá secarse según los métodos conocidos por el experto en la técnica, la atomización o la liofilización, por ejemplo con o sin soporte, tal como la maltodextrina.

La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis Gynandra* que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- (a) dispersión en fase líquida en un disolvente adecuado de las partes aéreas de *Gynandropsis Gynandra*, y ventajosamente de las hojas,
- (b) sometimiento de la mezcla obtenida tras la etapa (a) a una extracción en un disolvente acuoso y/o glicólico y/o glicerólico;
- (c) centrifugación y/o filtración del extracto obtenido tras la etapa (b);
- (d) llegado el caso, ultrafiltración y/o diafiltración y/o nanofiltración del extracto obtenido tras la etapa (c);
- (e) tras la etapa (c) o (d), recuperación del extracto de partes aéreas de *Gynandropsis Gynandra*;
- (f) secado eventual del extracto obtenido en la etapa (e) sobre un soporte o no.

Durante la etapa (a), se utilizan ventajosamente las hojas en las proporciones siguientes: entre el 0,1 y el 50% de materia seca de hojas, preferentemente entre el 5 y el 20%, y ventajosamente el 5%, expresándose los porcentajes en peso de la materia seca con respecto al peso total utilizado.

La etapa (b) se realiza ventajosamente bajo agitación. No se ha añadido ninguna enzima.

Durante la etapa (c), se utilizan ventajosamente los disolventes seleccionados de entre las mezclas binarias de agua con el glicerol, un glicol como el propanodiol, o sus mezclas en una proporción ventajosamente comprendida entre el 30 y el 90% de estos disolventes en agua y más ventajosamente entre el 50 y el 80% (los % se expresan en peso de disolvente con respecto al peso total disolvente+agua).

El extracto se utiliza ventajosamente como agente activo en una composición tal como una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica, que puede comprender uno o varios excipientes apropiados. La composición puede comprender además por lo menos otro compuesto activo además del extracto de partes aéreas de *Gynandropsis Gynandra*. Este otro compuesto se puede seleccionar de entre todos los compuestos y sus equivalentes funcionales, enunciados anteriormente.

Este otro compuesto se puede seleccionar en particular de entre unos activos utilizados clásicamente en dermatología, farmacología o en cosmética y conocidos por el experto en la materia tales como los emolientes, los activos hidratantes, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, los agonistas PPAR, RXR o LXR, los agentes seborreguladores, los agentes anti-irritantes y/o antiinflamatorios y/o calmantes, los agentes antioxidantes, los agentes antienvjecimiento, los agentes

despigmentantes o hipopigmentantes, los agentes pigmentantes, los agentes lipolíticos o inhibidores de la lipogénesis o también los agentes anti-celulíticos o adelgazantes, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicas, los compuestos antifúngicos, los conservantes, los agentes anti-bacterianos, los pre y probióticos, los antibióticos, los inmunomoduladores.

5 Más particularmente, los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea que se pueden utilizar en asociación son ventajosamente el pantenol (vitamina B5), el arabinogalactano, el óxido de zinc, las ceramidas, el colesterol, el escualano y los fosfolípidos.

10 Los agentes seborreguladores que se pueden utilizar en asociación se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por los inhibidores de 5-alfareductasa. El zinc (y los derivados de zinc tal como sus sales gluconato, salicilato y ácido piroglutámico) y la espirolactona, presentan también una actividad sebo-supresora.

15 Otros seborreguladores de origen lipídico que actúan sobre la calidad del sebo, como el ácido linoleico presentan un interés.

El agente antiinflamatorio y/o antiirritante y/o calmante puede ser el arabinogalactano.

20 Los activos protectores solares que se pueden utilizar en asociación son ventajosamente unos filtros o pantallas solares UVB y/o UVA; tales como las pantallas o filtros minerales y/u orgánicos conocidos por el experto en la materia que adaptará su elección y sus concentraciones en función del grado de protección buscado.

25 Los conservantes que se pueden utilizar en asociación son, por ejemplo, los utilizados generalmente en cosmética, las moléculas con actividad antibacteriana (pseudo-conservantes) tales como los derivados caprílicos, como por ejemplo la caproliol glicina o el caprilato de glicerilo; el hexanodiol, el levulinato sódico, y los derivados de zinc y de cobre (gluconato y PCA).

30 Entre los activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar los extractos vegetales, en particular:

- los aceites vegetales tales como los aceites de soja y/o el aceite de colza (el aceite de aguacate (WO 2004/012496, WO 2004/012752, WO 2004/016106, WO 2007/057439), el aceite de altramuz, ventajosamente el aceite de altramuz blanco dulce (WO 98/47479), o una mezcla de estos aceites;

35 - el oleodestilado o los concentrados de aceite vegetal o animal, en particular de girasol, más ventajosamente unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el aceite de girasol concentrado en insaponificables (Soline<sup>®</sup>) (véase la solicitud internacional WO 01/21150) comercializada por los laboratorios Expanscience, los aceites concentrados en insaponificable de tipo aceite de aguacate, de colza, de maíz o de palma, útiles en particular por su actividad hidratante y/o emoliente, cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, anti-inflamatoria y/o antiirritante y/o calmante;

40

- los insaponificables de vegetales o de aceite vegetal, ventajosamente unos furanos de aguacate (Avocadofurane<sup>®</sup>), que se pueden obtener mediante el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 01/21605, los insaponificables de aguacate y/o de soja, más particularmente una mezcla de insaponificables de aguacate furánicos y de insaponificables de soja, ventajosamente en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3 (tal como Piasclédine<sup>®</sup>), los insaponificables de soja (tales como los obtenidos según el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 01/51596), los insaponificables esterólicos (típicamente unos insaponificables cuyo contenido en esteroides, en metilesteroides y en alcohol triterpénicos está comprendido entre el 20 y el 95% en peso, preferentemente del 45-65% en peso, con respecto al peso total del insaponificable), los fitosteroides, los ésteres de esteroides y los derivados vitamínicos, útiles en particular por su actividad cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, antienvjecimiento, antiinflamatoria;

45

- los péptidos o complejos de aminoácidos vegetales, en particular los péptidos de aguacate (tales como los descritos en la solicitud internacional WO 2005/105123), los péptidos de altramuz (tales como los obtenidos según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2005/102259), los péptidos de quinoa (tales como los descritos en la solicitud internacional WO 2008/080974), los péptidos de Maca tales como los descritos en la solicitud internacional WO 2004/112742), los péptidos de soja fermentada o no, los péptidos de arroz (tales como los descritos en la solicitud internacional WO 2008/009709), útiles en particular por su actividad hidratante y/o emoliente (aguacate), queratorreguladora (altramuz, quinoa), cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea (maca, quinoa, soja), antiinflamatoria y/o anti-irritante y/o calmante (altramuz, quinoa), antioxidante (aguacate), antienvjecimiento (altramuz, maca) pigmentante (arroz), los péptidos de Schizandra (tales como los descritos en la solicitud de patente FR 0 955 344), el extracto de semillas de *Acacia macrostachya* (tal como el descrito en la solicitud de patente FR 0 958 525) y unas semillas de *Vigna unguiculata* (tal como las descritas en la solicitud de

55

60

65

patente FR 0 958 529);

- 5 - los azúcares de vegetales, en particular los azúcares de aguacate (tales como los descritos en la solicitud WO 2005/115421), útiles en particular para sus propiedades queratorreguladora, cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, antiinflamatoria y/o anti-irritante y/o calmante;
- 10 - el avocadato de butilo (5 alpha Avocuta<sup>®</sup>), inhibidor de la 5-alfa reductasa (véanse los documentos WO 01/52837 y WO 02/06205) y típicamente, regulador de la secreción seborea que se encuentra aumentada en el acné o la caspa;
- 15 - los extractos ricos en polifenol, y más particularmente los extractos de frutos de aguacate (tales como los descritos en la solicitud FR 1 061 055) y los extractos de hojas de Maca (tal como los descritos en la solicitud FR 1 061 047);
- 20 - el lupeol (FR 2 822 821, FR 2 857 596) útil en particular para favorecer la cicatrización;
- un extracto total de altramuz (tal como los descritos en la solicitud internacional WO 2005/102259), particularmente adaptado para el tratamiento de las irritaciones;
- una manteca de Cupuaçu, particularmente apreciada por sus propiedades hidratantes.

Entre los activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar las oxazolinas, en particular las seleccionadas de entre el grupo constituido por la 2-undecil-4-hidroxiometil-4-metil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 4-hidroxiometil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroxiometil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroxiometil-1,3-oxazolina, preferentemente la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina (OX-100 o Cyclocéramide<sup>®</sup>; WO 2004050052, WO 2004050079, y WO 2004112741). Son particularmente útiles por su actividad antiinflamatoria y/o antiirritante y/o calmante, antioxidante, despigmentante, inmunomoduladora.

Entre los activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar los inhibidores de 5-alfareductasa, tales como el avocadato de butilo (5 alpha Avocuta<sup>®</sup>).

Todas estas asociaciones comprenden por lo menos otro compuesto activo, además del extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra*, y pueden comprender dos, tres, cuatro o más compuestos activos tales como los descritos anteriormente.

La composición según la invención se puede formular en forma de diferentes preparaciones adaptadas para una administración tópica, para una administración oral, rectal, vaginal, nasal, auricular o bronquial, así como para una administración parenteral. La composición según la invención se formula ventajosamente en forma de diferentes preparaciones adaptadas para una administración tópica, más particularmente para aplicación sobre la piel, y/o los faneros y/o las mucosas.

Según una primera variante, las diferentes preparaciones son adecuadas para la administración tópica e incluyen en particular las cremas, las emulsiones, las leches, las pomadas, las lociones, los aceites, las soluciones acuosas o hidro-alcohólicas o glicólicas, los polvos, los parches, los espráis, los champús, los esmaltes o cualquier otro producto para la aplicación externa.

Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de los compuestos y composiciones según la invención se pueden determinar según los criterios tenidos en cuenta generalmente en el establecimiento de un tratamiento farmacéutico, en particular dermatológico, cosmético o veterinario adaptado a un paciente o a un animal como, por ejemplo, la edad o el peso corporal del paciente o del animal, la gravedad de su estado general, la tolerancia al tratamiento, los efectos secundarios constatados, el tipo de piel. En función del tipo de administración deseada, la composición y/o los compuestos activos según la invención pueden comprender además por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en particular dermatológicamente aceptable, o un excipiente cosméticamente aceptable. Según la primera variante, se utiliza un excipiente adaptado para una administración por vía tópica externa. La composición según la presente invención puede comprender además por lo menos un adyuvante farmacéutico o cosmético conocido por el experto en la materia, seleccionado de entre los espesantes, los conservantes, los perfumes, los colorantes, unos filtros químicos o minerales, los agentes hidratantes, las aguas termales, etc.

La composición que comprende un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* que tiene las especificaciones indicadas está particularmente destinada a una utilización cosmética o dermatológica. La composición se formulará ventajosamente en forma de una preparación adaptada a una administración tópica.

La invención tiene también por objeto la composición según la invención o un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* tal como se ha definido anteriormente, para su utilización como composición cosmética,

farmacéutica, dermatológica, ventajosamente cosmética o dermatológica.

Ventajosamente, la composición o el extracto según la presente invención se utilizan en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos o patologías de la piel y/o de las mucosas y/o de los faneros.

5 En particular, la composición o el extracto según la presente invención se utilizan en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos relacionados con el acné.

10 La fisiopatología del acné se asocia a diferentes factores iniciadores entre los cuales: la hiper-seborrea, la hiper-queratinización folicular (comedogenesis), y la colonización bacteriana por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*). Estos factores están intrincados e interactúan los unos con los otros (Bellew *et al.* 2011, 10(6): 582-585).

15 La producción de sebo por las glándulas sebáceas tiene un papel crucial en el desarrollo de las lesiones de acné. En efecto, la hiper-seborrea asociada con la alteración cualitativa del sebo genera unas señales que pueden inducir a la hiper-queratinización y crear, así, un entorno propicio para la multiplicación de *P. acnés*.

20 El acné se asocia también a un desarrollo excesivo de *P. acnés*. Esta bacteria comensal se comporta como un patógeno oportunista favorecido por el entorno del acné (hiper-seborrea/inflamación/obstrucción del folículo). *P. acnés* produce numerosos factores que contribuyen a agravar la comedogénesis y la inflamación: señalización mediante TLR (receptores de tipo Toll) para inducir y mantener la inflamación, liberar enzimas que conducen a la ruptura de la pared del folículo, producción de factores quimiotácticos para la atracción del neutrófilo.

25 La composición o el extracto según la presente invención se utilizan por lo tanto también en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos relacionados con la hiper-seborrea, tal como la dermatitis seborreica (costra láctea), el acné y las pieles con tendencia acnéica, y los estados de caspa.

30 La composición o el extracto según la invención son particularmente útiles en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos vasculares, para la protección de los vasos sanguíneos y/o para actuar sobre la circulación sanguínea, en particular la microcirculación sanguínea.

35 La composición o el extracto según la invención se utilizan por lo tanto ventajosamente en la prevención y/o el tratamiento de la dilatación (crónica) de los capilares subcutáneos que se puede producir en las condiciones tales como la cuperosis, los eritemas cutáneos, la rosácea, el prurito, la piel y/o las mucosas reactivas, con enrojecimiento, que se deben en particular a una dilatación de los capilares subcutáneos.

40 La composición o el extracto según la invención se utiliza ventajosamente como producto anti-envejecimiento cronológico o foto-inducido en la prevención del envejecimiento, y del envejecimiento foto-inducido y, como producto cicatrizante, en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos relacionados con la circulación y con la organización cutánea.

45 Se entiende por trastornos relacionados con la cicatrización y con la organización cutánea, los trastornos que resultan de los procesos de cicatrización y de organización cutánea de la piel tales como piel suelta, estrías, herpes, grietas, fisuras, en particular a nivel de los senos.

50 En particular, la composición o el extracto según la invención se utilizan como producto hidratante, que interviene en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de la barrera o de la homeostasis de la piel, de los faneros (cabellos y uñas) y/o de las mucosas (encías, periodontitis, mucosas genitales), inmadura(s), normal(es) o madura(s).

55 Se entiende por trastornos de la barrera de la piel, de los faneros y/o de las mucosas, los trastornos que intervienen a nivel de la capa externa de la epidermis.

Se entiende por trastornos de la homeostasis de la piel, de los faneros y/o de las mucosas, los trastornos que resultan de los procesos de renovación y de equilibrio de las células tales como la psoriasis, la dermatitis de contacto, la dermatitis atópica, la piel seca (xerosis), la piel deshidratada y la piel fotosensibilizada.

60 La composición o el extracto según la invención se utilizan también ventajosamente en el tratamiento y/o la prevención de las inflamaciones debida a los rayos de cualquier tipo, en particular quemaduras de sol.

65 La composición o el extracto según la presente invención pueden utilizarse también ventajosamente como producto adelgazante en la regulación del tejido adiposo, de la celulitis y más particularmente mediante la inhibición de la lipogénesis.

La composición o el extracto según la invención se utilizan como producto anti-alérgico en la prevención y/o en el tratamiento de las reacciones o patologías alérgicas tal como la dermatitis alérgica, la dermatitis de contacto, el eczema y el prurito.

Ventajosamente, la composición o el extracto según la invención se pueden utilizar como producto propigmentante en la prevención y/o el tratamiento de las reacciones, trastornos o patologías de la piel que presentan trastornos de la despigmentación, tal como la piel despigmentada (vitíligo).

5 Ventajosamente, la composición o el extracto según la invención se pueden utilizar para la prevención y/o el tratamiento de las reacciones, trastornos o patologías de la piel o de las reacciones, trastornos o patologías de los faneros tales como el cabello (alopecia, caspa, hirsutismos, foliculitis) o de las reacciones, trastornos o patologías de las mucosas tales como las encías y periodontitis que pueden presentar unas gingivitis (encías sensibles de los recién nacidos, problemas de higiene, debidos al tabaquismo u otros), periodontopatías, o de las mucosas genitales que pueden presentar unas irritaciones de las esferas genitales machos o hembras externas o internas, relacionadas con una deficiencia de la inmunidad innata (péptidos antimicrobianos) o adquirida (celular, humoral, citoquinas).

15 La invención se refiere también a un procedimiento de cuidado cosmético de la piel y/o de los faneros y/o de las mucosas, para mejorar su estado y/o su aspecto, que consiste en aplicar sobre la piel y/o los faneros y/o las mucosas de los pacientes que lo necesitan una composición o un extracto según la presente invención.

20 En un modo de realización del procedimiento cosmético según la invención, la piel y/o los faneros y/o las mucosas en cuestión son ventajosamente los que son sensibles, están irritados, atacados por el entorno (UV, contaminación), en particular las pieles sensibles. Las pieles sensibles presentan frecuentemente unos enrojecimientos (en particular de la cara), típicamente con tirantezas o picores diarios.

25 El procedimiento cosmético según la invención tiene en particular el objetivo de mejorar los pacientes que sufren de acné y que presentan pieles con tendencia acnéica y también para mejorar los estados de caspa.

El procedimiento cosmético según la invención se caracteriza también por que la composición o el extracto es un producto antienviejecimiento cronológico o fotoinducido, hidratante, adelgazante y/o anticelulítico.

### 30 Ejemplo comparativo 1

Los tallos de *Gynandropsis gynandra* secados y triturados se ponen en suspensión bajo agitación al 5% en una mezcla etanol/agua 80/20 p/p durante 1 h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida por filtración, decantación o centrifugación y la fase líquida así obtenida se puede filtrar con la ayuda de filtros de porosidad adaptada con el fin de obtener una solución límpida. El extracto obtenido presenta las características siguientes:

- Azúcares totales (antrona): 41%/seco
- Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu) - eq. Ácido gálico: 7,7%/seco
- Proteínas (evaluación de Bradford): 3,1%/seco.

Este extracto presenta una actividad anti-radicalaria, anti-DPPH "*in tubo*", para la cual se ha podido determinar la concentración inhibidora 50 (IC50) y es de 0,2 mg de extracto seco, lo cual representa 19 µg de polifenoles en el medio de reacción.

### 45 Ejemplo 2

Los tallos con hojas de *Gynandropsis gynandra* secados y triturados se ponen en suspensión bajo agitación al 5% en una mezcla glicerol/agua 80/20 p/p durante 1 h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida por filtración, decantación o centrifugación y la fase líquida así obtenida se puede filtrar con la ayuda de filtros de porosidad adaptada con el fin de obtener una solución límpida. El extracto obtenido presenta las características siguientes:

- Azúcares totales (antrona): 65% /seco
- Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu) - eq. Ácido gálico: 6,4% /seco
- Contenidos en flavonoides (AIC13) - eq. rutina: 4%/seco
- Proteínas (evaluación de Bradford): 4,0% /seco.

Este extracto presenta una actividad anti-radicalaria, anti-DPPH "*in tubo*", para la cual se ha podido determinar la concentración inhibidora 50 (IC50) y es de 0,09 mg de extracto seco, lo cual representa 7,1 µg de polifenoles en el medio de reacción.

### 60 Ejemplo 3

65 Los tallos con hojas de *Gynandropsis gynandra* secados y triturados se ponen en suspensión bajo agitación al 5% en una mezcla propanediol/agua 60/40 p/p durante 1 h a temperatura ambiente. La materia seca residual se

separa de la fase líquida por filtración, decantación o centrifugación y la fase líquida así obtenida se puede filtrar con la ayuda de filtros de porosidad adaptada con el fin de obtener una solución límpida. El extracto obtenido presenta las características siguientes:

- 5
  - Azúcares totales (antrona): 32% /seco
  - Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu) - eq. ácido gálico: 7,6%/seco
  - Contenidos en flavonoides (AICI3) - eq. rutina: 4,8%/seco
  - Proteínas: 1%.

10 Este extracto presenta una actividad anti-radicalaria, anti-DPPH “*in tubo*”, para la cual se ha podido determinar la concentración inhibidora 50 (IC50) y es de 0,16 mg de extracto seco, lo cual representa 14 µg de polifenoles en el medio de reacción.

**Ejemplo 4: Composición para aplicación por vía tópica**

15 Los inventores presentan a continuación varias composiciones para aplicación por vía tópica. Los extractos de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* se pueden incorporar a diversos productos cosméticos tales como aguas de limpieza, emulsiones aceite en agua, emulsiones agua en aceite, aceites, leches, lociones, champús, productos espumantes y espráis, cuyas composiciones se presentan a continuación. Los porcentajes representan el peso con respecto al peso total de la composición.

AGUA DE LIMPIEZA PARA PIEL SENSIBLE

Nombre comercial o INCI	%
GLICINA DE CAPRILÓILO	Del 0 al 1%
DETERGENTE DE SOSA	Del 0 al 1%
SECUESTRANTE	Del 0 al 1%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
BETA CAROTENO	Del 0 al 2%
<b>Extracto de <i>Gynandropsis gynandra</i></b>	Del 0,01 al 10%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
PEG-32	Del 1 al 5%
PEG-7 PALMCOCOATO	Del 1 al 5%
GLUCONATO DE ZINC	Del 0 al 1%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
PERFUME	Del 0 al 1%
POLOXAMER 184	Del 1 al 5%

25 EMULSIÓN ANTI-ENVEJECIMIENTO

Nombre comercial o INCI	%
ISOPARAFINA LÍQUIDA	Del 5 al 20%
ESTEARATO DE ISOCETILO	Del 5 al 20%
HIDROXISTEARATO AL - MG	Del 5 al 20%
ABIL WE 09	Del 1 al 5%
GLICEROL	Del 1 al 5%
ACEITE VASELINA	Del 1 al 5%
ZINC ÓXIDO MICRONIZADO	Del 1 al 5%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
RETINOL	Del 0 al 1%
VITAMINA C	Del 0 al 5%
<b>Extracto de <i>Gynandropsis gynandra</i></b>	Del 0,01 al 10%
ISONONANOATO DE ISONONILO	Del 1 al 5%
CERA DE ABEJA	Del 1 al 5%
TÁRTRATO DE SODIO	Del 1 al 5%
CLORURO DE SODIO	Del 0 al 5%
GLICINA	Del 1 al 5%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
COLESTEROL	Del 0 al 1%
FITOSFINGOSINA	Del 0 al 1%
ÁCIDO TÁRTRICO	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%

## EMULSIÓN ANTI-ENROJECIMIENTOS

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
ESTEARATO PEG 40	Del 1 al 5%
GLICERIL ESTEARATO PEG 5	Del 1 al 5%
CERA CERESINA	Del 1 al 5%
MONOESTEARATO DE GLICEROL	Del 1 al 5%
ESTEARATO DE SORBITANO	Del 0 al 2%
ALCOHOL CETÍLICO	Del 0 al 2%
ALCOHOL DI-MALATO	Del 5 al 20%
ESFULÓSIDO	Del 0 al 2%
ACACIA DE JAPÓN	Del 0 al 5%
VITAMINA E	Del 0 al 1%
<b>Extracto de <i>Gynandropsis gynandra</i></b>	Del 0,01 al 10%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
PIROCTOLAMINA	Del 0 al 1%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
GLICEROL	Del 1 al 10%
GOMA XANTANA	Del 0 al 1%
ZINC PCA	Del 0 al 2%
ALMIDÓN DE ARROZ	Del 1 al 5%
NYLON 6	Del 0 al 2%
GEL DE POLIACRILAMIDA	Del 1 al 5%
VITAMINA B6	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%

## ESPRAY SOLAR SPF 50+

5

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
CAPRILO CAPRATO DE GLICEROL	Del 5 al 20%
CICLOPENTASILOXANO	De10 al 20%
CARBONATO DE DICAPRILILO	Del 5 al 20%
TINOSORB S	Del 1 al 10%
ÓXIDO DE TITANIO 100	Del 10 al 20%
HECTORITA	Del 0 al 5%
ALFA TOCOFEROL	Del 0 al 2%
LAURILGLUCÓSIDO-GLIESTEARATO	Del 0 al 100%
AGUA PURIFICADA B4	CSP 100%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 2%
PENTILENGLICOL	Del 0 al 5%
GLICEROL	Del 0 al 5%
GOMA XANTANA	Del 0 al 2%
<b>Extracto de <i>Gynandropsis gynandra</i></b>	Del 0,01 al 10%
ALOE VERA	Del 0 al 1%
GLUCONATO ZINC	Del 0 al 1%
CONSERVANTES	Del 0 al 2%
TINOSORB M	Del 1 al 10%

## EMULSIÓN ANTI-ACNEICA

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
ESTEASRATO PEG 40	Del 1 al 5%
GLICERIL ESTEARATO PEG 5	Del 1 al 5%
CERA CERESINA	Del 1 al 5%
MONOESTEARATO DE GLICEROL	Del 1 al 5%
ESTEARATO DE SORBITANO	Del 0 al 2%
ALCOHOL CETÍLICO	Del 0 al 2%
ALCOHOL DI-MALATO	Del 5 al 20%
VITAMINA E	Del 0 al 1%
VITAMINA B3	Del 0 al 5%
ÁCIDO LINOLEICO	Del 0 al 1%
<b>Extracto de <i>Gynandropsis Gynandra</i></b>	Del 0,01 al 10%

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
PIROCTOLAMINA	Del 0 al 1%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
GLICEROL	Del 1 al 10%
GOMA XANTANA	Del 0 al 1%
ZINC PCA	Del 0 al 2%
ALMIDÓN DE ARROZ	Del 1 al 5%
NYLON 6	Del 0 al 2%
GEL DE POLIACRILAMIDA	Del 1 al 5%
VITAMINA B6	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%

CHAMPÚ ANTICASPA

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
LAUROAMFOACETATO	Del 5 al 20%
COCOGLUCÓSIDO	Del 5 al 20%
DIESTEARATO DE PEG 6000	Del 1 al 5%
CONSERVANTES	Del 0 al 2%
VITAMINA F	Del 0 al 5%
PIROCTONA OLAMINA	Del 0 al 2%
<b>Extracto de <i>Gynandropsis gynandra</i></b>	Del 001 al 10%
PIRITONA DE ZINC	Del 0 al 1%
AJUSTADOR DE pH	Del 0 al 1%
SECUESTRAnte	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%

## 5 Ejemplo 5: Actividad biológica del extracto de *Gynandropsis gynandra*

### A. Actividad biológica en acné

#### A. 1. Acción sobre la hiper-seborrea: Inhibición de la síntesis de lípidos por unos sebocitos

10

- Material y métodos:

15

Se han tratado unos sebocitos humanos (línea SZ95), estimulados o no por el ácido araquidónico a 50  $\mu$ M, mediante el extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,005%; al 0,01% y al 0,02% (p/v de materia activa) o por un inhibidor de referencia durante 24 o 48 horas.

20

Al final del tratamiento, los lípidos neutros se han cuantificado por medición de fluorescencia después del marcado con rojo de Nilo. Esta medición, expresada en unidad de fluorescencia (RFU) refleja la síntesis "de novo" de lípidos intracelulares por los sebocitos.

25

Los resultados se analizaron estadísticamente por un análisis de variancia (ANOVA) con un factor seguido de un ensayo de Dunnett.

- Resultados y conclusión:

30

El extracto de GG ha inhibido fuerte y significativamente la producción de lípidos por sebocitos en condición basal (síntesis constitutiva) y estimulados por el ácido araquidónico (tabla 1).

Estos resultados muestran que el extracto de GG presenta un interés para regular la producción de sebo que aumenta en el acné.

Tabla 1: síntesis de lípidos por sebocitos

	24 HORAS				48 HORAS			
		RFU (media ± SEM)	Inhibición (%)		RFU (media ± SEM)	inhibición (%)		
Sebocitos en estado basal	Control	29640,28 ± 1019,29			97604,09 ± 3736,99			
	<b>GG 0,005%</b>	<b>25440,10 ± 198,28</b>	<b>14</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>74085,896 ± 1047,96</b>	<b>24</b>	<b>p&lt;0,05</b>	
	<b>GG 0,01%</b>	<b>22893,63 ± 475,55</b>	<b>23</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>46292,89 ± 2805,65</b>	<b>53</b>	<b>p&lt;0,001</b>	
	<b>GG 0,02%</b>	<b>19276,25 ± 883,24</b>	<b>35</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>43252,41 ± 1149,51</b>	<b>56</b>	<b>p&lt;0,001</b>	
	Inhibidor de referencia	29640,28 ± 1019,29	0	ns	45229,89 ± 10406,07	54	p<0,001	
Sebocitos estimulados por el ácido araquidónico	Ácido araquidónico	58393,80 ± 1667,47			263211,67 ± 19744,67			
	GG 0,005%	54804,64 ± 654,07	6	ns	209406,77 ± 5875,92	20	p<0,05	
	<b>GG 0,01%</b>	<b>45644,06 ± 623,10</b>	<b>22</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>108301,22 ± 4605,77</b>	<b>59</b>	<b>p&lt;0,001</b>	
	<b>GG 0,02%</b>	<b>30823,73 ± 1310,56</b>	<b>47</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>43726,41 ± 1809,07</b>	<b>83</b>	<b>p&lt;0,001</b>	
	Inhibidor de referencia	44282,33 ± 645,11	24	p<0,001	91723,64 ± 696,97	5	p<0,001	

## A.2. Acción sobre los factores agravantes del acné

5

### 1. Modelo de queratinocitos

- Material y métodos:

10 Se han preincubado unos queratinocitos humanos (línea NCTC-2544) o no (control) por el extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,01% y al 0,02% (p/v de materia activa) o las moléculas de referencia (dexametasona a  $10^{-7}$ M; indometacina a  $10^{-6}$ M) durante 24 horas. Se trataron después las células con PMA a 0,1 µg/ml (Forbol Miristato acetato) durante 24 horas, todavía en presencia de GG o de las referencias.

15 Al final del tratamiento, las cantidades de IL8 (interleucina 8) y de PGE2 (prostaglandina E2) segregadas se midieron por ELISA en los sobrenadantes de cultivo. Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

- Resultados y conclusión:

20

El extracto de GG ha inhibido fuerte y significativamente la producción de los mediadores que agravan el acné IL8 y PGE2 estimulada por PMA en queratinocitos (tabla 2).

El extracto de GG modula los factores agravantes precoces del acné.

25

Tabla 2: Producción de IL8 y de PGE2 por unos queratinocitos

	IL8 (ng/ml)	Inhibición	
Células controles	0,1 ± 0,0		
PMA 0,1 µg/ml	50,1 ± 1,8		
Dexametasona 10-7M	7,4 ± 0,8	85%	p<0,001
<b>GG 0,01%</b>	<b>28,3 ± 0,5</b>	<b>44%</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>GG 0,02%</b>	<b>17,6 ± 0,5</b>	<b>65%</b>	<b>p&lt;0,001</b>
	<b>PGE2 (ng/ml)</b>	<b>Inhibición</b>	
Células controles	0,039 ± 0,0		
PMA 0,1 µg/ml	138,4 ± 10,6		
Indometacina 10-6M	0,039 ± 0,0	100%	p<0,001

<b>GG 0,01%</b>	<b>24,1 ± 3,0</b>	<b>83%</b>	p<0,001
<b>GG 0,02%</b>	<b>9,8 ± 0,0</b>	<b>93%</b>	p<0,001

## 2. Modulación del efecto de *P. acnes* sobre unos queratinocitos

- Material y métodos:

5 Se han preincubado unos queratinocitos humanos (línea HaCaT) durante 48 h en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,0005%; al 0,002%; al 0,008% y al 0,031% (p/v de materia activa) o del inhibidor de referencia: nicotinamida.

10 Los queratinocitos se estimularon entonces por incubación durante 18 horas con una suspensión bacteriana de *P. acnes* (cepa ATCC6919).

Al final de la incubación, la cantidad de IL8 producida por los queratinocitos se midió en los sobrenadantes de cultivo mediante una técnica ELISA.

15 Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student: ns p>0,05 (no significativo); \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

- Resultados y conclusión:

20 La figura 1 representa la producción de IL8, en pg/ml, por unos queratinocitos estimulados por *P.acnes*, en función de la concentración de activo en %.

25 El extracto de GG ha inhibido significativamente la producción de IL8 inducida por *P. acnes* sobre unos queratinocitos (figura 1).

El extracto de GG modula el impacto de *P. acnes* en la fisiopatología del acné.

## 3. Estimulación de la expresión de péptidos anti-microbianos

- Material y métodos:

35 Se han tratado unos queratinocitos humanos normales, cultivados en un medio enriquecido en Ca<sup>++</sup>, durante 24 horas por el extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,005% (p/v de materia activa).

Al final del tratamiento, la expresión génica de los péptidos anti-microbianos (beta-defensinas 2 y 3 -hBD2, hBD3- y catelicidina LL37) se ha analizado por RT-PCR cuantitativa en tiempo real.

40 Los resultados se analizaron estadísticamente mediante ANOVA con un factor seguido de un ensayo de Dunnett: ns p>0,05 (no significativo); \*\* p<0,01; \*\*\*p<0,001.

- Resultados y conclusión:

45 El extracto de GG ha estimulado la expresión de los péptidos anti-microbianos por los queratinocitos (tabla 3).

Así, el extracto de GG permite limitar la colonización bacteriana de la piel y por lo tanto limitar la patogenicidad relacionada con *P. acnes*.

**Tabla 3: Expresión génica de los péptidos anti-microbianos hBD2, hBD3, LL37 en queratinocitos (Cantidad Relativa)**

	<b>HBD2</b>	<b>HBD3</b>	<b>LL37</b>
Células controles	1,00	1,00	1,00
<b>GG 0,005%</b>	<b>2,70 (+170% **)</b>	<b>1,85 (+85% ***)</b>	<b>1,51 (+51% ns)</b>

## 4. Modulación de la migración de neutrófilos

55 El neutrófilo tiene un papel importante en la fisiopatología del acné. Está presente en una alta cantidad en la piel acnéica debido en particular a numerosas sustancias quimiotácticas producidas por *P. acnes*.

- Material y métodos:

60 Se han pretratado unos neutrófilos humanos durante 30 minutos por el extracto de *Gynandropsis gynandra* al

0,001% y al 0,002% (p/v de materia activa) o por un inhibidor de referencia.

Las células se depositaron entonces en el sistema de migración “Transwell®”: los neutrófilos pretratados se depositaron en unos insertos posicionados en una placa receptora que contiene el quimioatrayente: fMLP (N-formil-Met-Leu-Phe) a 1 μM. Después de 2 horas de incubación, el número de neutrófilos que ha migrado se ha evaluado por medición de la actividad enzimática de la LDH (Lactato Deshidrogenasa).

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

- Resultados y conclusión:

La migración de los neutrófilos fue inhibida significativamente por el extracto de GG (tabla 4).

El extracto de GG impide por lo tanto el reclutamiento de neutrófilos en la piel descrito en el acné.

**Tabla 4: Migración de neutrófilos**

	Migración (%)	Inhibición con respecto a las células estimuladas por fMLP
Células controles	1,89 ± 0,2	
fMLP	25,1 ± 3,02	
Inhibidor	6,4 ± 0,26	-74% (p<0,01)
<b>GG 0,001%</b>	<b>8,65 ± 0,24</b>	<b>-66% (p&lt;0,01)</b>
<b>GG 0,002%</b>	<b>14,05 ± 1,26</b>	<b>-44% (p&lt;0,05)</b>

5. Inhibición de la producción de leucotrieno B4 por unos neutrófilos

El leucotrieno B4 es producido y liberado masivamente por el neutrófilo, tiene un papel en las lesiones de acné e induce la secreción de sebo.

- Material y métodos:

Se han preincubado unos neutrófilos humanos durante 15 minutos en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,002% y al 0,008% (p/v de materia activa). Se estimularon después las células por adición de zymosan opsonizado a 1 mg/ml.

Después de 10 minutos de incubación, el leucotrieno B4 (LTB4) liberado por las células se ha ensayado en los sobrenadantes de células mediante una técnica ELISA.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

- Resultados y conclusión:

El extracto de GG ha inhibido significativamente la producción de LTB4 inducida por el zymosan opsonizado sobre neutrófilos (tabla 5).

Así, el extracto de GG modula el impacto del neutrófilo y de LTB4 en el acné.

**Tabla 5: Producción de leucotrieno B4 por unos neutrófilos**

	LTB4 (pg/ml)	Inhibición	
Células controles	81,45 ± 7,16		
Células estimuladas	439,32 ± 3,01		
<b>GG 0,002%</b>	<b>199,17 ± 4,83</b>	<b>-54%</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>GG 0,008%</b>	<b>220,91 ± 1,75</b>	<b>-49%</b>	<b>p&lt;0,001</b>

6. Inhibición de la liberación de histamina por unos mastocitos

La histamina puede alterar la producción del sebo. En efecto, los sebocitos (células constitutivas de la glándula sebácea, responsables de la producción del sebo) presentan en su superficie unos receptores de histamina.

- Material y métodos:

Se han preincubado unos mastocitos durante 30 minutos en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,08% (p/v de materia activa) o de calcio a 10 mM (inhibidor de referencia de la liberación de histamina).

Los mastocitos fueron estimulados después por la sustancia P a 10 µM durante 15 minutos. Al final de la incubación, la histamina liberada se ha cuantificado por ELISA.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

- Resultados y conclusión:

El extracto de GG ha inhibido fuerte y significativamente la liberación de histamina por unos mastocitos estimulados por la sustancia P (tabla 6).

El extracto de GG modula el efecto de la histamina en el acné.

**Tabla 6: Liberación de histamina por unos mastocitos**

	Histamina (ng/ml)	Inhibición	
Control	20,1 ± 1,9		
Sustancia P	142,5 ± 9,6		
Calcio 10 mM	21,8 ± 1,0	-85%	p<0,01
<b>GG 0,08%</b>	<b>12,3 ± 1,3</b>	<b>-91%</b>	<b>p&lt;0,01</b>

### A.3. Estrés oxidante

En el acné, existe un estrés oxidante caracterizado por una fuerte producción de radicales libres oxigenados (RLO). La gravedad del acné está correlacionada con esta cantidad de RLO.

Por otro lado, el escualeno (constituyente lipídico del sebo) está oxidado en el acné.

#### 1. Efecto antioxidante

- Material y métodos:

Se han tratado unos queratinocitos humanos normales durante 24 horas por el extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,032% (p/v de materia activa) o vitamina C a 10 µg/ml (referencia antioxidante) antes de la incorporación de la sonda H2DCF-DA (incubación de 45 minutos).

Los queratinocitos fueron estimulados después por peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a 100 µM durante 20 minutos.

La producción de ROS (Reactive Oxygen Species) se ha evaluado por medición de fluorescencia.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

- Resultados y conclusión:

El extracto de GG ha inhibido la producción de ROS por unos queratinocitos en respuesta a un estrés oxidante inducido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (tabla 7), presenta por lo tanto un efecto antioxidante.

**Tabla 7: Producción de ROS en unos queratinocitos tratados por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

	ROS (Unidades de fluorescencia)	Inhibición	
Células estimuladas (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	1474,5 ± 93,32		
Referencia (Vit. C)	992,83 ± 93,96	33%	p<0,05
<b>GG 0,032%</b>	<b>981,33 ± 132,52</b>	<b>33%</b>	<b>p&lt;0,05</b>

#### 2. Protección contra la peroxidación lipídica

- Material y métodos:

Se han preincubado unas células de línea Jurkat durante 45 minutos en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,02% (p/v de materia activa) o BHT a 100 µM (referencia) y en presencia de la sonda fluorescente C11-fluor, específica de la peroxidación de los lípidos.

Las células se irradiaron después por unos UVA+B y después se incubaron durante 30 minutos en presencia de GG o de BHT.

Al final de la incubación, la cantidad de peróxidos lipídicos se ha evaluado por análisis en citometría de flujo de la

intensidad de fluorescencia (inversamente proporcional a la oxidación).

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

5 - Resultados y conclusión:

El extracto de GG ha protegido significativamente las células contra la peroxidación lipídica inducida por la irradiación con UV (tabla 8).

10 **Tabla 8: Peroxidación de los lípidos inducida por UV**

	Peróxidos lipídicos (% del control irradiado)	Protección (%)	
Células irradiadas (UV)	100		
BHT 100 µM	64	49%	p < 0,01
<b>GG 0,02%</b>	<b>83</b>	<b>23%</b>	<b>p &lt; 0,05</b>

A.4. Acción cicatrizante: estimulación de la migración queratinocitaria

15 Las lesiones de acné pueden conducir a la formación de cicatrices poco agraciadas.

Asimismo, el tratamiento del acné puede acompañarse de una acción pro-cicatrizante.

20 - Material y métodos:

Se ha realizado una herida artificial sobre una alfombra de queratinocitos humanos normales en monocapa.

25 Las células se han marcado con calceína y después se han incubado durante 72 horas en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,001% y al 0,005% (p/v de materia activa) o por la referencia (EGF a 10 ng/ml).

A 0, 24, 48 y 72 horas, la migración de los queratinocitos se ha seguido por microfotografía y se ha cuantificado por medición de superficie de la herida.

30 La figura 2 representa unas fotografías de células controles o de células incubadas en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,001% y al 0,005% (p/v de materia activa) o por la referencia (EGF a 10 ng/ml) a 0 (T0), 24 (T24), 48 (T48) y 72 horas (T72); siendo T0 el instante en el que se ha realizado la herida.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

35 - Resultados y conclusión:

El extracto de GG ha estimulado significativamente la migración de los queratinocitos (tabla 9, figura 2) con un recubrimiento total de la herida a partir de 48 horas.

40 El extracto de GG favorece por lo tanto el proceso de reepitelización durante la cicatrización cutánea.

**Tabla 9: Evaluación de la migración de los queratinocitos**

	Zona de migración (% de recubrimiento de la herida)		
	24h	48h	72h
Células control	62	68	71
Referencia (EGF)	95 (p<0,001)	99 (p<0,001)	100 (p<0,001)
<b>GG 0,001%</b>	<b>68 (ns)</b>	<b>96 (p&lt;0,001)</b>	<b>99 (p&lt;0,001)</b>
<b>GG 0,005%</b>	<b>72 (ns)</b>	<b>99 (p&lt;0,001)</b>	<b>99 (p&lt;0,001)</b>

45 B. Otras actividades biológicas

B.1. Inhibición de la lipogénesis en adipocitos

50 - Material y métodos:

55 Se han incubado unos adipocitos humanos normales durante 1 hora en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,02% (p/v de materia activa) o de la referencia (cerulenina a 20 µM). Después de la incubación, el marcador radioactivo [<sup>14</sup>C]-acetato se ha añadido y las muestras se han incubado durante la noche.

Al final de la incubación, se extraen los lípidos y se mide la radioactividad incorporada (que corresponde a la lipogénesis) por centelleo líquido.

5 Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

- Resultados y conclusión:

El extracto de GG ha inhibido significativamente la neosíntesis de los lípidos por unos adipocitos (tabla 10).

10

Así, este extracto presenta por lo tanto un efecto adelgazante.

**Tabla 10: Evaluación de la lipogénesis en unos adipocitos**

	Incorporación de acetato (cpm)	Inhibición	
Células controles	32895 ± 1358		
Referencia (Ceruleína)	14934 ± 671	55%	p<0,001
<b>GG 0,02%</b>	<b>26573 ± 227</b>	<b>19%</b>	<b>p&lt;0,05</b>

15

B.2. Aumento de la producción de melanina por unos melanocitos

- Material y métodos:

20 Se han cultivado unos melanocitos epidérmicos humanos normales durante 240 horas en presencia del extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,002% y al 0,01% (p/v de materia activa) y de NDP-MSH a 10<sup>-7</sup>M (estimulación de la síntesis de melanina).

Después de la incubación, se ha extraído la melanina de las células y se ha cuantificado por espectrofotometría.

25

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

- Resultados y conclusión:

30 El extracto de GG ha estimulado significativamente y potencializado el efecto del NDP-MSH sobre la producción de melanina (tabla 11).

El extracto presenta por lo tanto un efecto pro-pigmentante.

35

**Tabla 11: Producción de melanina por unos melanocitos**

	Melanina (µg/ml)	Estimulación	
Células controles	13,0 ± 1,1		
Control estimulado (NDP-MSH)	27,1 ± 0,9	+108%	p<0,001
<b>GG 0,002%</b>	<b>35,1 ± 0,3</b>	<b>+170%</b>	<b>p&lt;0,01</b>
<b>GG 0,01%</b>	<b>41,2 ± 0,5</b>	<b>+217%</b>	<b>p&lt;0,001</b>

B.3. Monitorización de actividad sobre células endoteliales

40 - Material y métodos:

Se han tratado unas células endoteliales microvasculares humanas por el extracto de *Gynandropsis gynandra* (GG) al 0,01% y al 0,02% (p/v de materia activa) durante 24 horas.

45 Después de la incubación, se ha analizado la expresión génica de los diferentes marcadores por RT-PCR cuantitativa en tiempo real con la ayuda de un PCR array.

- Resultados y conclusión:

50 Los resultados de la monitorización sobre células endoteliales han permitido mostrar que el extracto de *Gynandropsis gynandra* (tabla 12):

- inhibe la expresión génica de las moléculas pro-angiogénicas: PGF (Placental Growth Factor), PDGF (Platelet Derived Growth Factor B subunit) y VEGFR3 (Vascular endothelial growth factor receptor 3).

55

- estimula la expresión de moléculas anti-angiogénicas: trombospondina-1 y endostatina.

- estimula la expresión de moléculas implicadas en la vasoconstricción: calmodulina y endotelina-1.  
 → Estos efectos favorecen una inhibición de la angiogénesis y la dilatación vascular, y muestran por lo tanto una actividad anti-enrojecimiento de GG.
- estimula la expresión de moléculas implicadas en el refuerzo y la elasticidad de los vasos:  $\alpha$ SMA ( $\alpha$ Smooth Muscle Actin) y troponina 1.
- estimula la expresión de moléculas de defensa: Hemooxigenasa 1 (papel protector para evitar que el hemo libre participe en reacciones pro-oxidantes) y tioredoxina (reparación de los daños oxidativos en las proteínas).  
 → Estos efectos favorecen una actividad de refuerzo y de protección de las paredes vasculares por GG.

**Tabla 12: Selección de actividad en PCR array sobre células endoteliales**

<b>Expresión génica</b> (Cantidad relativa en % con respecto a las células controles)			
	Células controles	GG 0,01%	GG 0,02%
<b>Factores de crecimiento pro-angiogénicos</b>			
PGF	100	<b>64</b>	<b>53</b>
PDGFB	100	<b>84</b>	<b>62</b>
VEGFR3	100	<b>57</b>	<b>65</b>
<b>Moléculas anti-angiogénicas</b>			
Trombospondina-1	100	<b>148</b>	<b>183</b>
Endostatina	100	<b>112</b>	<b>220</b>
<b>Vasoconstricción</b>			
Calmodulina	100	<b>120</b>	<b>165</b>
Endotelino 1	100	<b>127</b>	<b>169</b>
<b>Refuerzo de los vasos/Elasticidad</b>			
$\alpha$ SMA	100	<b>127</b>	<b>183</b>
Troponina 1	100	<b>177</b>	<b>184</b>
<b>Defensa/Respuesta al estrés oxidativo</b>			
Hemo Oxigenasa 1	100	<b>185</b>	<b>320</b>
Tiorredoxina	100	<b>126</b>	<b>171</b>

## REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende a título de principio activo un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra*, caracterizada por que el extracto comprende por lo menos un 3% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al peso del extracto seco, siendo dichos polifenoles ventajosamente unos flavonoides, típicamente con un contenido de por lo menos un 1% en peso de flavonoides, expresado en equivalente de rutina con respecto al peso del extracto seco, y llegado el caso, un excipiente apropiado, siendo dicho extracto susceptible de ser obtenido por extracción sólido-líquido de las partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* en unas mezclas binarias de agua y de glicerol o de glicol tal como el propanodiol, conteniendo dicha mezcla binaria agua en unas proporciones comprendidas entre el 10 y el 50% con respecto al otro disolvente.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que la composición está destinada a ser aplicada por vía tópica externa sobre la piel, los faneros y/o las mucosas, en particular las pieles, los faneros y/o las mucosas sensibles o agredidas por el entorno.
3. Composición según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que el extracto es un extracto de hojas de *Gynandropsis gynandra*.
4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que las partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* son frescas o secas, ventajosamente secas.
5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además por lo menos otro activo, en particular seleccionado de entre el grupo constituido por los emolientes, los activos hidratantes, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, los agentes seborreguladores, los agentes anti-irritantes y/o antiinflamatorios y/o calmantes, los agentes antioxidantes, los agentes antienviejimiento, los agentes despigmentantes o hipopigmentantes, los agentes pigmentantes, los agentes lipolíticos o inhibidores de la lipogénesis o también los agentes anti-celulitis o adelgazantes, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicas, los compuestos antifúngicos, los conservantes, los agentes anti-bacterianos, los pre y probióticos, los antibióticos, los inmunomoduladores.
6. Composición según la reivindicación 5, caracterizada por que el otro activo se selecciona de entre:
- los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, preferentemente el pantenol,
  - los agentes seborreguladores, seleccionados preferentemente de entre los inhibidores de 5-alfareductasa, los derivados de zinc, la espirolactona, y el ácido linoleico,
  - los agentes antiinflamatorios y/o anti-irritantes y/o calmantes, preferentemente el arabinogalactano,
  - los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos, preferentemente los filtros o pantallas solares UVB y/o UVA,
  - los conservantes, seleccionados preferentemente de entre la capriloilglicina, el caprilato de glicerilo, el hexanodiol, el levulinato de sodio, los derivados de zinc y de cobre.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además por lo menos otro activo seleccionado de entre el grupo constituido por:
- los aceites vegetales, preferentemente el aceite de soja, el aceite de colza, el aceite de aguacate, el aceite de altramuz y ventajosamente el aceite de altramuz blanco dulce, o una mezcla de estos aceites,
  - los oleodestilados o los concentrados de aceite vegetal o animal, preferentemente de girasol, de aguacate, de colza, de maíz y de palma y ventajosamente concentrados en insaponificables,
  - los insaponificables de vegetales o de aceite vegetal, preferentemente los insaponificables de aguacates, los insaponificables de soja o sus mezclas, ventajosamente unos furanos de aguacate, y en particular una mezcla de insaponificables de aguacate furánicos y de insaponificables de soja en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3, los insaponificables esterólicos, los fitosteroles, los ésteres de esteroides y los derivados vitamínicos,
  - los péptidos o complejos de aminoácidos vegetales, preferentemente los péptidos de aguacate, los péptidos de altramuz, los péptidos de quinoa, los péptidos de Maca, los péptidos de soja fermentados o no, los péptidos de arroz, los péptidos de Schizandra, un extracto de semillas de *Acacia macrostachya* y un extracto de semillas de *Vigna unguiculata*,
  - los azúcares de vegetales, preferentemente los azúcares de aguacate,

- el avocadato de butilo,
  - 5 • los extractos ricos en polifenoles, preferentemente los extractos de aguacate y los extractos de hojas de Maca,
  - el lupeol,
  - 10 • un extracto total de altramuz,
  - las oxazolinas, preferentemente la 2-undecil-4-hidroxiometil-4-metil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 4-hidroxiometil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroxiometil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroxiometil-1,3-oxazolina y la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, y
  - 15 • sus mezclas.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que se trata de una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica.
- 20 9. Procedimiento de cuidado cosmético de la piel y/o de los faneros y/o de las mucosas, con vistas a mejorar su estado y/o su aspecto, que consiste en aplicar sobre la piel y/o faneros y/o mucosas de los pacientes que lo necesiten una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores o un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 25 10. Procedimiento de cuidado cosmético según la reivindicación 9 para las pieles, los faneros y/o las mucosas sensibles o agredidas por el entorno, o para las pieles, los faneros y/o las mucosas que presentan enrojecimientos, típicamente con tirantezas o picores diarios, o para regular la producción de sebo, o también los estados de caspa.
- 30 11. Procedimiento de cuidado cosmético según las reivindicaciones 9 o 10, caracterizado por que la composición o el extracto es un producto anti-envejecimiento cronológico o foto-inducido, o también un producto hidratante, adelgazante y/o anticelulitis.
- 35 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos relacionados con la hiperseborrea, preferentemente la dermatitis seborreica, o también del acné o de las pieles acnéicas, o para su utilización como producto cicatrizante, anti-alérgico y/o pro-pigmentante.
- 40 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos vasculares.
- 45 14. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de las siguientes condiciones: la cuperosis, los eritemas cutáneos, la rosácea, el prurito, la piel y/o las mucosas reactivas, con enrojecimientos, en particular debidas a una dilatación de los capilares subcutáneos.

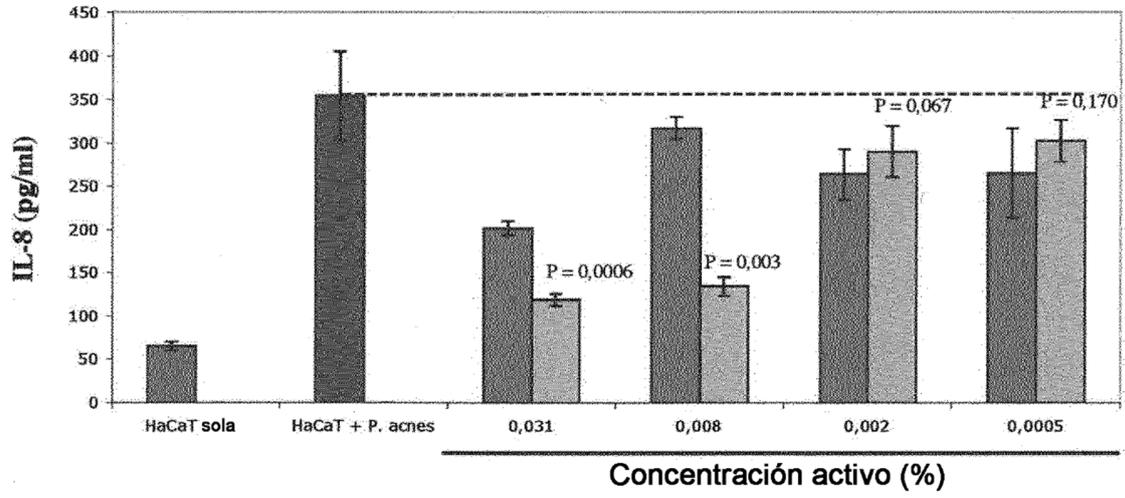


Figura 1

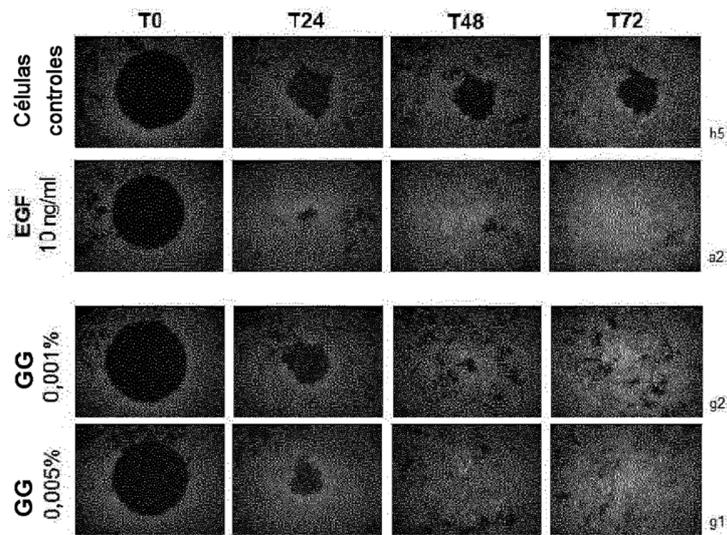


Figura 2