

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 832**

51 Int. Cl.:

A61K 36/31 (2006.01)
A23L 33/105 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/073834**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085226**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11801745 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2654765**

54 Título: **Extracto de partes aéreas de Maca rico en polifenoles y composición que lo comprende**

30 Prioridad:

22.12.2010 FR 1061047

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SAUNOIS, ALEX;
BAUDOIN, CAROLINE;
LECLERE-BIENFAIT, SOPHIE;
GARNIER, SÉBASTIEN y
MSIKA, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 727 832 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 Maca rico en polifenoles y composición que lo comprende.

5 La invención se refiere a un extracto de partes aéreas de Maca (*Lepidium meyenii*), ventajosamente a un extracto de hojas de Maca, rico en polifenoles, y más particularmente rico en flavonoides, así como a una composición que comprende un extracto de este tipo. La composición es ventajosamente cosmética, farmacéutica, dermatológica o nutracéutica.

10 La invención tiene también por objeto un procedimiento de extracción de un extracto de partes aéreas de Maca rico en polifenoles y más particularmente en flavonoides, así como el extracto susceptible de ser obtenido mediante dicho procedimiento.

15 La invención se refiere asimismo a una composición o 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, de las reacciones o patologías inflamatorias, o también para su utilización en la prevención o el tratamiento de las regulaciones del tejido adiposo o también en la prevención o el tratamiento de las alteraciones del tejido dérmico. La invención se refiere finalmente a un procedimiento de cuidado cosmético de la piel, de los faneros o de las mucosas, para mejorar su estado o su aspecto, que comprende la administración de una composición o extracto de este tipo.

La planta Maca (*Lepidium meyenii*)

Aspectos botánicos y agronómicos

25 La Maca, *Lepidium meyenii* Walp, de la familia de las Brassicaceae (Cruciferae) es una pequeña planta herbácea de 12 a 20 cm de altura. Su parte subterránea mide de 2 a 5 cm. Comprende una raíz pivotante rematada por la parte inferior de un hipocótilo ensanchado y carnoso. En estado seco, el conjunto recuerda la forma de un pequeño nabo. Según los cultivos, los hipocótilos presentan una gran diversidad de color que va del púrpura al amarillo claro.

Las hojas pinnatífidas forman una roseta y se renuevan desde su centro. Las pequeñas flores son autóгамas. El fruto es una pequeña silícula (4 a 5 mm) de dos valvas que comprenden cada una una semilla.

Componentes químicos de la semilla y partes aéreas

35 La bibliografía no señala ningún dato químico en cuanto a estos órganos de la Maca. Cabe señalar que las semillas de varias especies de *Lepidium* cultivadas en los Estados Unidos contienen unas cantidades significativas de lípidos (del 16 al 31%).

Propiedades biológicas

Los trabajos publicados relativos a las propiedades farmacológicas de la Maca son muy escasos.

45 La reputación del efecto del tubérculo de la Maca sobre la fertilidad se ha confirmado mediante un estudio farmacológico llevado a cabo sobre la rata. Este estudio ha permitido poner en evidencia un incremento de la fertilidad debido probablemente al aumento del desarrollo de los folículos de Graaf. Los artículos generales que detallan esta información se refieren a datos de accesos difíciles, incluyendo una tesis peruana presentada en 1961.

Utilizaciones

50 El tubérculo de la Maca o también los hipocótilos o raíces de la Maca que crecen bajo tierra ya se han utilizado en la técnica anterior.

55 En particular, el valor nutritivo del tubérculo de la Maca, parecido a cereales utilizados clásicamente en alimentación, hace de él un alimento selecto de gran interés para las poblaciones del altiplano peruano. Se consume fresco (en forma de bebida fermentada, cocida bajo ceniza), cocido (en forma de confitura o tarta) o bien seco (mezclado y hervido con agua o leche en forma de gachas, puré).

60 El tubérculo de la Maca se utiliza desde hace centenares de años en uso popular con fines medicinales para aumentar la fertilidad de los animales y de los seres humanos. Así, los conquistadores españoles habrían incrementado en gran medida la baja reproducción de su ganado gracias a la Maca.

65 Los Kallawayas, curanderos itinerantes de los Andes, prescribían a las mujeres estériles que deseaban ser fecundadas, el tubérculo fresco cortado en finas rodajas, en infusión, tres o cuatro días después de las últimas

reglas.

El tubérculo se utiliza también fresco, hervido y reducido a puré en cataplasma abdominal para provocar las reglas.

- 5 En la actualidad, la popularidad de la Maca se incrementa debido a las propiedades estimulantes y afrodisiacas que se le atribuyen. El tubérculo de la Maca está emparentado (abusivamente debido a un mercado potencial prometedor) con el ginseng (*Panax ginseng*), de ahí su nombre de ginseng peruano. El poder afrodisiaco del tubérculo se debería a la presencia de prostaglandinas y esteroides.
- 10 Entre las otras utilidades del tubérculo, aparece su interés en caso de trastornos respiratorios (tuberculosis), fatiga crónica, trastornos de la memoria, síntomas de la menopausia, en tratamiento durante crisis reumáticas, o también por su efecto laxante. Sin embargo, ninguna de estas indicaciones ha sido objeto de investigaciones científicas.
- 15 Por otro lado, las partes aéreas de Maca se consideran habitualmente como desechos, y por lo tanto nunca se han utilizado o aprovechado con fines cosméticos, dermatológicos, farmacéuticos o nutracéuticos.

Técnica anterior

- 20 El documento JP 2007 230987 describe un medicamento que comprende un extracto de Maca (*Lepidium meyenii Walp*) como ingrediente activo y que tiene una acción contra la obesidad y/o una acción hipocolesterolemizante.
- El documento US 2008/020067 se refiere a unos hidratantes para la piel, y en particular a un hidratante para la piel que contiene unos extractos de plantas del género Cruciferae, en particular plantas de Maca.
- 25 El documento EP 1 714 635 se refiere a un procedimiento de extracción eficaz de extracto de Maca con la ayuda de etanol.
- El documento EP 1 743 934 se refiere a una bebida alcohólica que contiene un extracto de Maca.
- 30 El documento JP 2009 067763 describe un extracto de Maca (*Lepidium meyenii Walp*) como agente para prevenir la resaca.
- El documento JP 2007 031371 describe un extracto de Maca (*Lepidium meyenii Walp*) como agente para prevenir los trastornos del sueño.
- 35 El documento JP 2010 235533 describe un extracto de hojas de Maca obtenido por extracción sólido-líquido con etanol.
- 40 El documento TELLEZ *et al.* describe la composición de un aceite de Maca obtenido por destilación.
- El documento DE 10 2008 021586 describe una composición nutricional para la producción de una bebida energética deportiva que puede comprender un extracto de Maca como componente vasoactivo.
- 45 El documento FR 2 885 052 describe la utilización de un extracto de Maca (*Lepidium meyenii*) para la preparación de un medicamento dermatológico de uso tópico para prevenir y tratar la deficiencia de la microcirculación cutánea.
- El documento FR 2 945 943 describe un extracto de planta rico en polifenoles que puede ser obtenido por extracción sólido-líquido.
- 50

Descripción de la invención

- Los inventores han descubierto que los extractos de partes aéreas de Maca (*Lepidium meyenii*), en particular los extractos de hojas, tallo, flores o semillas, y ventajosamente unos extractos de hojas, presentan unas propiedades cosméticas dermatológicas o farmacéuticas jamás descritas hasta ahora.
- 55 En particular, es la primera vez que unos extractos de partes aéreas de Maca se utilizan como tales, por sus propiedades específicas, en particular para mejorar la firmeza o la tonicidad de la piel, o también como agentes antienvjecimiento.
- 60 La invención tiene por objeto un extracto de partes aéreas de Maca rico en polifenoles, que contiene por lo menos un 5% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico, con respecto al peso del extracto seco.
- 65 Se entiende por extracto de partes aéreas de Maca rico en polifenoles, un extracto obtenido mediante unos procedimientos que permiten concentrar los polifenoles potencialmente presentes en las partes aéreas de Maca de manera que este extracto contenga por lo menos un 5% en peso de polifenoles expresado en equivalente de

ácido gálico con respecto al peso total del extracto seco, típicamente por evaluación de Folin-Ciocalteu.

Según una variante ventajosa de la invención, el extracto contiene, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al extracto seco obtenido, del 5% al 10% en peso de polifenoles.

5 El contenido en extracto seco en el extracto según la invención varía del 0,01 al 90%, ventajosamente del 0,5 al 50%, más ventajosamente del 0,5 al 15%, aún más ventajosamente del 0,5 al 5% en peso con respecto al peso total del extracto.

10 De manera particularmente ventajosa según la invención, los polifenoles son unos flavonoides tales como unos flavonoles.

El extracto según la presente invención contiene por lo menos un 2% en peso de flavonoides, expresado en equivalente rutina, con respecto al peso total del extracto seco, típicamente por evaluación con cloruro de aluminio.

15 Ventajosamente, el extracto de partes aéreas de Maca contiene por lo menos entre el 2 y el 4% en peso de flavonoides, expresado en equivalente rutina, con respecto al peso total del extracto seco.

20 Típicamente, los flavonoides del extracto según la presente invención son unos flavonoles, ventajosamente seleccionados de entre el grupo constituido por la quercetina, el kaempferol, sus derivados tales como sus derivados glicosilados, y sus mezclas.

25 En un modo de realización particular de la presente invención, los flavonoides contienen la quercetina y el kaempferol, sus derivados tales como sus derivados glicosilados, o sus mezclas, ventajosamente a una concentración de por lo menos un 30%, típicamente de por lo menos un 50% en peso, en particular de por lo menos un 70%, ventajosamente por lo menos un 80%, más ventajosamente por lo menos un 90%, expresado en equivalente de rutina, con respecto al peso total de los flavonoides.

30 Según una variante ventajosa de la invención, el extracto contiene además del 0% al 70%, ventajosamente del 10 al 60%, más ventajosamente del 20 al 50%, más ventajosamente del 30 al 40%, en peso de azúcares, estando los % expresados en peso con respecto al peso total del extracto seco, típicamente por dosificación HPLC.

35 El extracto según la invención contiene por otro lado 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, estando los % expresados en peso con respecto al peso total del extracto seco.

40 El extracto según la invención contiene por otro lado 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, estando los % expresados en peso con respecto al peso total del extracto seco, típicamente por evaluación de Bradford.

En el marco de la presente invención, las partes aéreas de Maca se seleccionan de entre el grupo constituido por las hojas, los tallos, las flores, las semillas o sus mezclas.

45 Los tubérculos de Maca, los hipocótilos de Maca y las raíces de Maca, que crecen bajo tierra, no pertenecen por lo tanto a las partes aéreas de Maca en el sentido de la presente invención.

De manera particularmente ventajosa, las partes aéreas son unas hojas de Maca.

50 Este extracto es susceptible de ser obtenido por extracción sólido-líquido de las partes aéreas, frescas o secas, de Maca en un disolvente seleccionado de entre unas mezclas binarias agua/glicerol y/o agua/glicol, en unas proporciones comprendidas entre el 30 y el 90%, de glicerol y/o de glicol en agua.

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

55 En un modo de realización particular, el disolvente de extracción es una mezcla hidro-glicerólica, y/o hidro-glicólica, tal como una mezcla agua-propanodiol, en una proporción comprendida entre el 30 y el 90% de glicerol, y/o de glicol en agua.

60 Más particularmente, en el marco de la extracción sólido-líquido de las partes aéreas, frescas o secas, de Maca, se introduce entre el 0,1 y el 50% en peso (en equivalente de materia seca) de partes de planta deseada en el disolvente de extracción, y preferentemente entre el 1 y el 10% en peso, típicamente el 5% en peso (estando los % expresados en peso de la materia seca con respecto al peso total utilizado). La parte seca de Maca puede ser las hojas, los tallos, las flores, las semillas, solos o asociados, y preferentemente las hojas.

65 En particular, en presencia de glicerol, se selecciona una proporción comprendida entre el 0 y el 100% de glicerol

en agua, preferentemente entre el 30 y el 80%, y ventajosamente el 50% (los % están expresados en peso de glicerol con respecto al peso total agua + glicerol).

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

10 La temperatura de extracción está comprendida ventajosamente 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 hasta 4h, y preferentemente de 30 minutos hasta 2h, y más ventajosamente es de aproximadamente 1h.

15 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 puede ser filtrada con la ayuda de filtros de porosidad adaptada con el fin de obtener una solución límpida.

20 Estas primeras etapas de separación pueden estar seguidas por unas etapas de purificación, por ejemplo, por ultrafiltración y/o nanofiltración, que permiten concentrar las potenciales moléculas de interés en detrimento de otras.

25 El extracto obtenido podrá presentarse en forma líquida, pero también se podrá secar según los procedimientos conocidos por el experto en la materia, la atomización o la liofilización, por ejemplo, con o sin soporte tal como la maltodextrina.

30 La descripción tiene asimismo por objeto un procedimiento de preparación de un extracto de partes aéreas de Maca, ventajosamente de las hojas de Maca, que comprende por lo menos una etapa de extracción sólido-líquido de las partes aéreas de Maca en una mezcla binaria de agua con un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por los gliceroles, los glicoles tales como el propanodiol, y sus mezclas.

Típicamente, el procedimiento comprende las etapas sucesivas siguientes:

35 (a) dispersión y extracción en un disolvente adaptado de partes aéreas de Maca y ventajosamente de las hojas, siendo el disolvente ventajosamente una mezcla binaria agua/glicerol y/o agua/glicol,

(b) centrifugación y/o filtración del extracto obtenido tras la etapa (a);

40 (c) llegado el caso, ultrafiltración y/o diafiltración y/o nanofiltración del extracto obtenido tras la etapa (b); y después

(d) recuperación del extracto de parte aéreas de Maca; y

(e) secado eventual del extracto obtenido en la etapa (d) sobre un soporte o no.

45 Durante la etapa (a), se utilizan ventajosamente las partes aéreas, en particular las hojas, en las proporciones siguientes: entre el 0,1 y el 50% de materia seca de hojas, y preferentemente entre el 5 y el 20%, y típicamente el 5%, estando los porcentajes expresados en peso de la materia seca con respecto al peso total utilizado (partes aéreas + disolvente).

50 La extracción de la etapa (a) se lleva a cabo ventajosamente bajo agitación. No se añade ninguna enzima.

55 Durante la etapa (a), se utilizan ventajosamente los disolventes siguientes en mezcla con agua: glicerol o propanodiol, en una proporción comprendida ventajosamente 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 del disolvente con respecto al peso total disolvente + agua).

La invención tiene asimismo por objeto una composición que comprende, como agente activo, un extracto de partes aéreas de Maca, eventualmente en asociación con un excipiente apropiado.

60 La composición es ventajosamente cosmética, farmacéutica, dermatológica o nutracéutica.

Dicha composición se formula preferentemente para ser administrada por vía tópica externa u oral.

65 Según una variante ventajosa de la invención, la composición contiene del 0,01 al 10%, típicamente del 0,01 al 5%, ventajosamente entre el 1 y el 5%, en peso de extracto, expresado en porcentaje de extracto seco.

Según otro aspecto de la invención, la composición comprende además por lo menos otro compuesto activo además del extracto de partes aéreas de Maca.

5 Este otro compuesto se puede seleccionar de entre todos los compuestos y sus equivalentes funcionales, enunciados a continuación.

10 Este otro compuesto se puede seleccionar en particular de entre unos agentes activos utilizados clásicamente en dermatología, en farmacéutica o en cosmética y conocidos por el experto en la materia, tales como los emolientes, los agentes activos hidratantes, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, los agentes sebo-reguladores, los agentes antiirritantes 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 anticelulitis o adelgazantes, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos (pigmentarios o ultrafinos), los compuestos antifúngicos, los conservantes, los agentes antibacterianos, los pre- y
15 probióticos, los antibióticos, los inmunomoduladores.

20 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.

25 Los agentes sebo-reguladores 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 del zinc tal como sus sales gluconato, salicilato y ácido piroglutámico) y la espirolactona, presentan también una actividad sebo-supresora. Son de interés otros sebo-reguladores de origen lipídico que actúan sobre la calidad del sebo, como el ácido linoleico.

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

30 Entre los agentes hipopigmentantes o despigmentantes, se puede citar la N-undecilenoil-L-fenilalanina (Sepiwhite®).

35 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 quien adaptará su elección y sus concentraciones en función del grado de protección buscado.

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

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

45 - 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 suave (WO 98/47479), o una mezcla de estos aceites;

50 - el oleodestilado o los concentrados de aceite vegetal o animal, en particular de girasol, más ventajosamente concentrados de girasol linoleicos, tales como el aceite de girasol concentrado en insaponificables (Soline®) (véase la solicitud internacional WO 01/21150) comercializado por los laboratorios Expanscience, los aceites concentrados en insaponificables 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, antiinflamatoria y/o antiirritante y/o calmante;

55 - los insaponificables de vegetales o de aceite vegetal, ventajosamente unos furanos de aguacate (Avocadofurane®), 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®), 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 alcoholes 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
60 cutánea, antienvjecimiento, antiinflamatoria;

65

- 5 - 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 (tal 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 fermentados 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 antiirritante y/o calmante (altramuz, quinoa), antioxidante (aguacate), antienvjecimiento (altramuz, maca), pigmentante (arroz);
- 10 - los azúcares de vegetales, en particular los azúcares de aguacate (tales como los descritos en la solicitud WO 2005/115421), útiles en particular por su actividad queratorreguladora, cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, antiinflamatoria y/o antiirritante y/o calmante;
- 15 - el avocadato de butilo (5 alpha Avocuta®), inhibidor de la 5-alfa reductasa (véanse los documentos WO 01/52837 y WO 02/06205), típicamente regulador de la secreción de seborrea que se encuentra aumentada en el acné o la caspa;
- 20 - los extractos ricos en polifenoles, y más particularmente los extractos de frutos de aguacate (tal como el descrito en la solicitud FR 1 061 047) y un extracto de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* (FR 1 061 051);
- el lupeol (FR 2 822 821, FR 2 857 596) útil en particular para favorecer la cicatrización,
- 25 - un extracto total de altramuz (tal como el descrito en la solicitud internacional WO2005/102259), particularmente adaptado para el tratamiento de las irritaciones;
- una manteca de Cupuaçu, particularmente apreciada por sus propiedades hidratantes;
- 30 - un extracto de semillas de *Acacia macrostachya* (FR 0 958 525), de semillas de *Schizandra sphenanthera* (FR 0 955 343 y FR 0 955 344), y de semillas de *Vigna unguiculata* (FR 0 958 529).

Entre los agentes activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar las oxazolinias, en particular las seleccionadas de entre el grupo constituido por la 2-undecil-4-hidroxi-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-hidroxi-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroxi-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroxi-1,3-oxazolina, preferentemente la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina (OX-100 o Cyclocéramide®; 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-alfa reductasa, tal como el avocadato de butilo (5 alpha Avocuta®).

Todas estas asociaciones comprenden por lo menos otro compuesto activo, además del extracto de partes aéreas de Maca, y pueden comprender dos, tres, cuatro o más compuestos activos tales como se han descrito anteriormente.

La composición según la invención puede ser formulada en forma de diferentes preparaciones adaptadas a una administración tópica, a una administración oral, rectal, vaginal, nasal, auricular o bronquial, así como a una administración parenteral.

La composición según la invención se formula ventajosamente en forma de diferentes preparaciones adaptadas a una administración tópica, más particularmente para la 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 aplicación externa.

Según una segunda variante, las diferentes preparaciones son adecuadas para una administración oral; pudiendo entrar el extracto de partes aéreas de Maca o bien en un complemento alimenticio o bien en una composición nutracéutica. El complemento alimenticio puede presentarse en forma del extracto de partes aéreas de Maca como tal o bien en forma de cápsulas o de cápsulas blandas de gelatina o vegetales en el marco de la presente invención. Dicho complemento alimenticio puede entonces contener del 10 al 100% en peso de partes aéreas de Maca.

Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de los compuestos y composiciones

5 según la invención pueden ser determinadas según los criterios generalmente tenidos en cuenta 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.

15 La composición que comprende un extracto de partes aéreas de Maca que tiene las especificaciones indicadas está destinada particularmente a una utilización cosmética, farmacéutica, dermatológica o nutracéutica.

En el marco de una utilización cosmética, farmacéutica o dermatológica, la composición se formulará ventajosamente en forma de una preparación adecuada para una administración tópica.

20 En el marco de una utilización con fines nutracéutico o cosmético ("cosmet-food"), la composición se formulará ventajosamente en forma de una preparación adecuada para una administración oral.

La invención tiene también por objeto la utilización de un extracto de partes aéreas de Maca para la preparación de una composición cosmética, farmacéutica, dermatológica o de una composición nutracéutica.

25 Ventajosamente, la composición o el extracto según la presente invención se utiliza 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.

30 De manera particularmente ventajosa, el extracto o la composición según la invención se utiliza en aplicaciones cosméticas, ventajosamente por vía tópica, en particular para el cuidado o la higiene de la piel y/o de las mucosas y/o de los faneros, tales como el cabello, o también para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de la piel y/o de las mucosas y/o de los faneros tales como el cabello.

35 La composición o el extracto según la presente invención también se puede utilizar ventajosamente en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos vasculares.

40 La composición o el extracto según la invención es particularmente útil para el fortalecimiento de los vasos sanguíneos, de las paredes y del tono vascular y/o para actuar sobre la estimulación de la circulación sanguínea, y/o para actuar sobre las células endoteliales, y contribuir así a un efecto drenante para luchar contra las piernas pesadas, las ojeras, la celulitis, la flaccidez cutánea.

El fortalecimiento del tono vascular favorece la vasoconstricción y el mantenimiento de la homeostasis de las paredes vasculares.

45 La composición o el extracto según la presente invención también se puede utilizar ventajosamente en la prevención y/o el tratamiento de las alteraciones del tejido dérmico.

Se puede citar como ejemplo de alteración del tejido dérmico los desequilibrios de la matriz dérmica tales como las arrugas, los problemas de cicatrización, la firmeza o la elasticidad de la piel.

50 Así, la composición o el extracto según la invención se utiliza también ventajosamente en la prevención del envejecimiento, en particular del envejecimiento intrínseco o también del envejecimiento fotoinducido y de la piel con estrías.

55 La composición o el extracto según la presente invención se puede utilizar también ventajosamente en la prevención y/o el tratamiento de las regulaciones del tejido adiposo, y más particularmente para la lucha contra la acumulación del tejido adiposo y la piel con celulitis.

60 En particular, la composición o el extracto según la invención está destinada a la prevención y/o al tratamiento de las reacciones o patologías alérgicas, inflamatorias, irritativas o 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, periodonto, mucosas, genitales) inmaduro(s), normal(es) o maduro(s)/envejecido(s).

65 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 equilibrio de las células tales como la psoriasis, la dermatitis de las nalgas, la dermatitis atópica, la piel seca (xerosa), la piel deshidratada y la piel fotosensibilizada.

5 Ventajosamente, la composición o el extracto según la invención se puede utilizar para la prevención y/o el tratamiento de las reacciones, trastornos o patologías:

- 10 - de la piel, tales como el acné, la rosácea o eritrocuperosis, la psoriasis, la dermatitis de las nalgas, la dermatitis atópica, el eczema, la dermatitis de contacto, la dermatitis irritativa, la dermatitis alérgica, la dermatitis seborreica (costra láctea), la piel sensible, la piel reactiva, la piel seca (xerosa), la piel deshidratada, la piel con rojeces, el eritema cutáneo, la piel fotoensibilizada, la piel pigmentada (melasma, pigmentación post-inflamatoria, etc.), la piel despigmentada (vitiligo), los herpes, las grietas, las picaduras, las grietas en particular de los senos, las quemaduras de sol, las inflamaciones que se deben a los rayos de cualquier tipo, las irritaciones por agentes químicos, físicos (por ejemplo, estrés de tensión para las mujeres embarazadas), bacteriológicos, fúngicos o virales, parasitarios (piojos, sarna, tiña, ácaros, dermatofitos), radiológicos o por deficiencia de la inmunidad innata (péptidos antimicrobianos) o adquirida (celular, humoral, citoquinas), y/o
- 15 - de las mucosas tales como las encías y periodonto que pueden presentar unas gingivitis (encías sensibles de los recién nacidos, problema de higiene, que se debe al tabaquismo u otros), enfermedades periodontales, o de las mucosas genitales que pueden presentar irritaciones de las esferas genitales machos o hembras externas o internas, y/o
- 20 - de los faneros, tales como las uñas (uñas quebradizas, frágiles, etc.) y del cabello (alopecia, caspa, hirsutismos, dermatitis seborreicas, foliculitis) inmaduro, normal o maduro, que presenta en particular trastornos del cuero cabelludo tales como las alopecias (o calvicie) androgenéticas, agudas, localizadas, cicatriciales, congénitas, occipitales del lactante, alopecia aerata, que se deben a la quimioterapia/radioterapia, o también el efluvio telógeno, el efluvio anágeno, la distrofia pilar, la tricotilomanía, la tiña o la caspa grasa o seca.

30 La invención se refiere asimismo 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 comprende la administración o que consiste en administrar una composición cosmética o un extracto según la presente invención.

35 En un modo de realización del procedimiento cosmético según la invención, la composición o el extracto según la invención se utiliza para mejorar la firmeza, la elasticidad o la tonicidad de la piel, o prevenir la falta de firmeza o de tonicidad o de elasticidad de la piel, o también para sintetizar y/o proteger la matriz extracelular, o también para prevenir y/o tratar las alteraciones del tejido dérmico.

40 En otro modo de realización del procedimiento cosmético según la invención, la composición o el extracto según la invención se utiliza como agente antienvjecimiento o antienvjecimiento de la piel, de los faneros o de las mucosas, en particular contra el envejecimiento intrínseco o extrínseco, en particular como agente foto-envejecimiento o agente anti-UV, o también como agente para luchar contra la acumulación del tejido adiposo y la piel con celulitis.

45 En otro modo de realización del procedimiento cosmético según la invención, la piel y/o los faneros y/o las mucosas considerados son ventajosamente los que presentan un trastorno de la circulación y del tono vascular.

Ejemplo 1

50 Los tallos con hojas de Maca secados y triturados se ponen en suspensión bajo agitación al 5% en una mezcla etanol/agua 10/90 p/p durante 1h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida o bien por filtración, decantación o bien por 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:

- 55 ▪ Extracto seco: 1,8%
- Azúcares totales (HPLC): 32%/seco
- Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu): 5,7%/seco
- 60 ▪ Flavonoides totales (AICI3): 1,7%

Este extracto presenta una actividad antirradicalaria, anti-DPPH "*in tubo*", para la cual se ha podido determinar la concentración inhibidora 50 (IC50) y es de 0,29 mg de extracto seco, lo cual representa 20 µg de polifenoles en el medio de reacción.

Ejemplo 2

Los tallos con hojas de Maca secados y triturados se ponen en suspensión bajo agitación al 5% en una mezcla glicerol/agua 50/50 p/p durante 1h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida o bien por filtración, decantación, o bien por 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:

- Extracto seco: 1,8%
- Azúcares totales (HPLC): 37% /seco
- Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu): 6,4%/seco
- Flavonoides totales (AlCl3): 2,2 %/seco

Este extracto presenta una actividad antirradicalaria, anti-DPPH “*in tubo*”, para la cual se ha podido determinar la concentración inhibidora 50 (IC50) y es de 0,26 mg de extracto seco, lo cual representa 16,5 µg de polifenoles en el medio de reacción.

Ejemplo 3

Los tallos con hojas de Maca secados y triturados se ponen en suspensión bajo agitación al 5% en una mezcla propanodiol/agua 80/20 p/p durante 1 h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida o bien por filtración, decantación, o bien por 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:

- Extracto seco: 1,1%
- Azúcares totales (HPLC): 40% /seco
- Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu): 7,6%/seco
- Flavonoides totales (AlCl3): 3,6%

Este extracto presenta una actividad antirradicalaria, anti-DPPH “*in tubo*”, para la cual se ha podido determinar la concentración inhibidora 50 (IC50) y es de 0,28 mg de extracto seco, lo cual representa 22,5 µg de polifenoles en el medio de reacción.

Ejemplo 4: Composiciones para aplicación por vía tópica

Los inventores presentan a continuación varias composiciones para aplicación por vía tópica. Los extractos de partes aéreas de Maca (PA Maca) 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 del producto con respecto al peso total de la composición.

AGUA DE LIMPIEZA PARA PIEL SENSIBLE

Nombre comercial o INCI	%
CAPRILOIL GLICINA	Del 0 al 1%
LEJÍA DE SOSA	Del 0 al 1%
SECUESTRANTE	Del 0 al 1%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
BETACAROTENO	Del 0 al 2%
Extracto de hojas de maca	De 0,01 a 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%

EMULSIÓN ANTI-EDAD

Nombre comercial o INCI	%
ISOPARAFINA LÍQUIDA	Del 5 al 20%
ESTEARATO DE ISOCETILO	Del 5 al 20%

Nombre comercial o INCI	%
HIDROXIESTEARATO AL - MG	Del 5 al 20%
ABIL WE 09	Del 1 al 5%
GLICEROL	Del 1 al 5%
ACEITE DE 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%
Extracto de hojas de maca	De 0,01 a 10%
ISONONANOATO DE ISONONILO	Del 1 al 5%
CIRA DE ABEJA	Del 1 al 5%
TARTRATO 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 RESTRUCTURANTE

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
POLIDECENO HIDROGENADO	Del 5 al 20%
LAURILGLUCÓSIDO-GLIESTEARATO	Del 1 al 5%
CARBONATO DE DICAPRILILO	Del 1 al 5%
GLICEROL	Del 5 al 20%
CARBOPOL	Del 0 al 1%
GOMA XANTANA	Del 0 al 1%
ÁCIDO ASIÁTICO	Del 0 al 1%
VITAMINA B5	Del 0 al 5%
Extracto de hojas de maca	De 0,01 a 10%
LEJÍA DE SOSA	Del 0 al 1%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%

5 LECHE PARA PIEL SECA, ATÓPICA

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
ACEITE DE ALMENDRA DULCE	Del 1 al 5%
ACEITE DE MAÍZ	Del 1 al 5%
ÁCIDO ESTEÁRICO	Del 1 al 5%
ALCOHOL CETÍLICO C16 C18	Del 0 al 1%
ANTIESPUMA 70414	Del 0 al 1%
ALCOHOL LÁURICO 110E	Del 1 al 5%
MONOLAURATO PEG 300	Del 0 al 1%
MONOLEATO DE GLICEROL	Del 0 al 1%
MONOSTEARATO DE GLICEROL	Del 1 al 5%
VITAMINA B12	Del 0 al 5%
Extracto de hojas de maca	De 0,1 a 10%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 1%
CITRATO TRISÓDICO	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
PERFUME	Del 0 al 1%
ACEITE DE CACAHUETE	Del 1 al 5%
ACEITE DE PALMA HIDROGENADO	Del 1 al 5%

ESPRAY CALMANTE

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
TRILAURETH-4 FOSFATO	Del 1 al 5%
CARBONATO DE DICAPRILILO	Del 1 al 5%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
ERITRITIL ÉSTER	Del 1 al 5%
ACEITE DE VASELINA FLUIDO	Del 1 al 5%
MANTECA DE KARITÉ	Del 0 al 1%
ACEITE VEGETAL	Del 0 al 1%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
LICOPENO	Del 0 al 5%
Extracto de hojas de maca	De 0,01 a 10%
LEJÍA DE SOSA	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%
GOMA XANTANA	Del 0 al 1%
CARBOPOL	Del 0 al 1%
SECUESTRANTE	Del 0 al 1%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 1%

CHAMPÚ ANTICASPA

5

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%
Extracto de hojas de maca	De 0,01 a 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%

Ejemplo 5: Composiciones para la administración por vía oral

10 Los extractos de hojas de maca se integran a composiciones orales, en composiciones que permiten la administración de 50 mg a 200 mg de extracto de hojas de maca por día.

1/ Composición antiestrías en forma de cápsulas blandas

- Extracto de partes aéreas de maca	30 mg
- Aceite de Awara	60 mg
- Aceite de colza rico en insaponificable	300 mg
- Vitamina del grupo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12),	CSP 100% de los ADR
- Tocotrienoles	CSP 50% ADR
- Vitamina E	
- Cera de abeja	
- Lecitina de soja	
- Gelatina alimentaria	
- Glicerina	CSP 1 cápsula blanda

15 Esta composición se administra de 4 a 6 cápsulas de 500 mg por día.

2/ Comprimidos anticaída del cabello

- Extracto de partes aéreas de maca	25 mg
- Extractos de cereales (trigo, alforfón, mijo, espelta) rico en aminoácidos azufrados	200 mg
- Vitamina C	CSP 50% de los ADR
- Glicosaminoglicanos procedentes de cartílagos de pescados	200 mg
- Glucidex IT 19 (agente de compresión)	CSP 1 comprimido de 800 mg

Esta composición se administra de 5 a 8 comprimidos por día.

3/ Ejemplos en barra polvo adelgazante

5	<ul style="list-style-type: none"> - Extracto de partes aéreas de maca 100 mg - Extracto de té rico en polifenoles 100 mg - Extracto de uva rico en OPC 50 mg - Betaglucanos de origen vegetal 100 mg - Goma xantana 1 mg - Ascorbato de sodio 0,3 mg - Maltodextrina CSP 5 g.
---	--

Esta composición se administra 2 veces por día.

Ejemplo 6: Actividades biológicas

10 **1. Fortalecimiento de las paredes vasculares**

a. Actividad sobre células endoteliales

15 Se ha estudiado el efecto del extracto de hojas de maca sobre unas células endoteliales dérmicas mediante un screening en PCR array.

Las células endoteliales son las células constitutivas de la pared vascular, tienen por lo tanto un papel preponderante para el mantenimiento del equilibrio vascular y regulan las interacciones entre el vaso sanguíneo y los tejidos circundantes (dermis).

✓ Material y procedimientos:

25 Se trataron unas células endoteliales microvasculares humanas mediante el extracto de hojas de maca (MC) al 0,005% y 0,01% (p/v de materia activa) durante 24 horas. Después de la incubación, se analizó la expresión génica de diferentes marcadores por RT-PCR cuantitativa en tiempo real con la ayuda de un PCR array.

✓ Resultados y conclusión:

30 Los resultados del screening sobre células endoteliales han permitido mostrar que el extracto de hojas de maca (tabla 1):

- 35 - estimula la expresión génica de moléculas implicadas en el fortalecimiento de los vasos: angiopoyetina 1 (papel en el establecimiento y la estabilización de los vasos), serpina 1 (anti-proteasa), caderina 5, fibrillina 1, integrina α V (moléculas de adhesión célula/célula o célula/matriz que tiene un papel en la estabilización de los vasos), α SMA o α actina del músculo liso y troponina 1 (fortalecimiento de los vasos/elasticidad);
- 40 - estimula la expresión génica de moléculas implicadas en el tono vascular: calmodulina (control de la permeabilidad vascular), endotelina 1 y ECE1 o Endothelin Converting Enzyme 1 (vasoconstricción);
- 45 - estimula la expresión génica de moléculas de defensa: Heme oxigenasa 1 (papel protector impidiendo al hemo libre participar en reacciones pro-oxidantes) y tioredoxina (reparación de los daños oxidativos de las proteínas); y
- 50 - inhibe la expresión génica de moléculas implicadas en la inflamación: CSF1 o factor estimulante de colonias de macrófagos 1 (control de la producción/diferenciación/función de los macrófagos) y selectina E (molécula de adhesión, papel en el reclutamiento de células inflamatorias).

Estos efectos favorecen una actividad estimuladora del tono vascular y del fortalecimiento de los vasos sanguíneos.

Tabla 1: *Screening de actividad en PCR array sobre células endoteliales*

	Expresión génica (Cantidad relativa en % con respecto a las células controles)		
	Células controles	MC 0,005%	MC 0,01%
Fortalecimiento de los vasos			
Angiopoyetina 1	100	142	207
Serpina 1	100	139	157
Caderina 5	100	121	198

Expresión génica (Cantidad relativa en % con respecto a las células controles)			
	Células controles	MC 0,005%	MC 0,01%
Fortalecimiento de los vasos			
Fibrilina 1	100	155	199
Integrina α V	100	145	174
α SMA	100	119	147
Troponina 1	100	116	201
Tono vascular			
Calmodulina	100	121	151
Endotelina 1	100	119	144
ECE 1	100	117	162
Respuesta al estrés			
Hemo oxigenasa 1	100	143	158
Tiorredoxina	100	131	140
Inflamación			
CSF 1	100	57	106
Selectina E	100	49	69

2. Protección y fortalecimiento de la matriz dérmica

a. Actividad sobre marcadores de la matriz dérmica

5

Se ha investigado la actividad del extracto de hojas de maca sobre la matriz dérmica en unos fibroblastos dérmicos analizando la expresión génica de diferentes marcadores:

10

- el colágeno de tipo I, componente mayoritario de la matriz extracelular dérmica, responsable de la firmeza y de la resistencia de la piel;

- la elastina, responsable de la elasticidad de la piel;

15

- la MMP1 (matriz metaloproteasas de tipo 1), responsable de la degradación de los colágenos de tipo I y III;

- la dermatopontina que tiene un papel en el ensamblaje de las fibras de colágeno, es importante para el mantenimiento de la estructura de la matriz extracelular dérmica y la flexibilidad del tejido;

20

- la decorina que se une a las fibras de colágeno para impedir la escisión por la MMP1;

- la fibronectina: glicoproteína de alto peso molecular que tiene un papel en la estructura de la matriz extracelular dérmica;

25

- la hialuronano sintasa 2: enzima implicada en la formación del ácido hialurónico, molécula higroscópica importante para la hidratación y la densidad de la piel.

✓ Material y procedimiento:

30

Se trataron unos fibroblastos dérmicos humanos normales durante 24 horas mediante el extracto de hojas de maca (MC) al 0,002% y al 0,005% (p/v de materia activa) o mediante el TGF β 1 a 5 ng/ml (referencia).

Al final de la incubación, se ha analizado la expresión génica de diferentes marcadores de la matriz dérmica por RT-PCR en tiempo real.

35

Los resultados se analizaron estadísticamente por una ANOVA de un factor seguida de un ensayo de Dunnett.

✓ Resultados y conclusión:

40

Como lo muestra la tabla 2, el extracto de hojas de maca ha aumentado significativamente la expresión génica del colágeno I, de la elastina, de la dermatopontina, de la decorina, de la fibronectina y de la hialuronano sintasa 2.

Por otro lado, el extracto de hojas de maca ha inhibido significativamente la expresión génica de la MMP1.

45

Estos resultados favorecen un fortalecimiento de la matriz extracelular dérmica.

Tabla 2: *Expresión génica de marcadores de la matriz dérmica en unos fibroblastos (Cantidad Relativa)*

	Control		TGFβ1	MC 0,002%		MC 0,005%	
Colágeno I	1,00	1,40	+40%	1,59	+59% (p<0,001)	1,23	+23%
Elastina	1,00	1,57	+57%	1,66	+66% (p<0,05)	1,25	+25%
MMP1	1,00	0,22	-78% (p<0,001)	0,58	-42% (p<0,001)	0,72	-28% (p<0,05)
Dermatopontina	1,00	1,34	+34% (p<0,05)	1,37	+37% (p<0,01)	1,28	+28% (p<0,05)
Decorina	1,00	nd	nd	1,35	+35% (p<0,05)	1,15	+15%
Fibronectina	1,00	2,41	+141% (p<0,001)	1,53	+53% (p<0,01)	1,42	+42% (p<0,05)
Hialuronano sintasa 2	1,00	nd	nd	1,40	+40% (p<0,01)	1,20	+20%

nd: no determinado

b. Actividad sobre un marcador de la matriz dérmica de los fibroblastos envejecidos

5 Se ha investigado el efecto del extracto de hojas de maca en unos fibroblastos dérmicos envejecidos prematuramente mediante tratamiento con H₂O₂, por análisis de la expresión génica del biglicano.

10 El biglicano es un pequeño proteoglicano que influye la fibrillogénesis del colágeno.

✓ Material y procedimiento:

Se han envejecido prematuramente unos fibroblastos dérmicos humanos normales por H₂O₂ a 600 μM.

15 Los fibroblastos se incubaron después durante 72 horas en presencia del extracto de hojas de maca (MC) al 0,005% y al 0,01% (p/v de materia activa) o de TGFβ a 10 ng/ml (referencia).

Después de la incubación, la expresión génica del biglicano se analizó por RT-PCR cuantitativa en tiempo real.

20 ✓ Resultados y conclusión:

La inducción de la senescencia de los fibroblastos por el tratamiento con H₂O₂ ha inhibido la expresión del biglicano, el extracto de hojas de maca ha permitido restaurar esta expresión (tabla 3).

25 El extracto de hojas de maca protege la matriz dérmica en condiciones de senescencia.

Tabla 3: *Expresión génica del biglicano en unos fibroblastos dérmicos envejecidos por H₂O₂*

Biglicano			
(Cantidad relativa)			
Fibroblastos controles	Fibroblastos envejecidos (H ₂ O ₂)	MC 0,005%	MC 0,01%
123	100	112	142

30 c. Inhibición de la producción de elastasa

Bajo la influencia de diferentes estímulos (inflamación, irradiación UV, etc.), los polinucleares neutrófilos humanos liberan unas especies oxigenadas y unas enzimas tales como la elastasa.

35 Un exceso de elastasa puede degradar las proteínas matriciales de la piel, tales como la elastina, los proteoglicanos, el colágeno, la decorina, etc.

El efecto del extracto de hojas de maca se ha evaluado sobre la liberación de elastasa por unos neutrófilos humanos.

40 ✓ Material y procedimiento:

45 Se trataron unos neutrófilos humanos durante 15 minutos por el extracto de hojas de maca (MC) al 0,005 y al 0,01% (p/v de materia activa) o por el ácido boswélico a 10 μg/ml (referencia) y después fueron estimulados por el calcio ionóforo A23187a 1 μM, durante 10 minutos.

La liberación de elastasa se ha evaluado por medición de la actividad elastasa mediante un procedimiento espectrofotométrico.

50 Los resultados se analizaron estadísticamente por un ensayo t de Student.

✓ Resultados y conclusión:

El extracto de hojas de maca ha inhibido significativamente la liberación de elastasa por unos neutrófilos (tabla 4).

5 Estos resultados muestran un efecto protector de la matriz dérmica.

Tabla 4: *Liberación de elastasa por unos neutrófilos*

	Elastasa (liberación clara; %)	Inhibición	
Calcio inóforo	100 ± 1,70		
Ácido boswélico 10 µg/ml	50,90 ± 7,49	-49%	p<0,001
MC 0,005%	81,40 ± 0,90	-19%	p<0,001
MC 0,01%	60,24 ± 5,96	-40%	p<0,001

10 3. Defensas antiinflamatorias y antioxidantes

a. Protección contra la peroxidación lipídica

✓ Material y procedimientos:

15 Se preincubaron unas células de línea Jurkat durante 45 minutos en presencia del extracto de hojas de maca (MC) al 0,005% y al 0,01% (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.

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

Al final de la incubación, se evaluó la cantidad de peróxidos lipídicos por análisis en citometría de flujo de la intensidad de fluorescencia (inversamente proporcional a la oxidación).

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

- Resultados y conclusión:

30 El extracto de hojas de maca ha protegido significativamente las células contra la peroxidación lipídica inducida por la irradiación con UV (tabla 5).

Tabla 5: *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
MC 0,005%	62	52%	p<0,01
MC 0,01%	59	56%	p<0,01

35 b. Inhibición de la inflamación inducida por PMA

✓ Material y procedimientos:

40 Se preincubaron unos queratinocitos humanos (línea NCTC-2544) o no (control) por el extracto de hojas de maca (MC) al 0,005% y al 0,01% (p/v de materia activa) o las moléculas de referencia antiinflamatorias (dexametasona a 10⁻⁷M; indometacina a 10⁻⁶M) durante 24 horas. Las células se trataron después por el PMA a 0,1 µg/ml (Forbol Miristato Acetato) durante 24 horas, todavía en presencia de MC o de las referencias.

45 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.

50 ✓ Resultados y conclusión:

El extracto de hojas de maca ha inhibido fuerte y significativamente la producción de los mediadores inflamatorios IL8 y PGE2 estimulada por PMA en unos queratinocitos (tabla 6).

55 Estos resultados muestran la actividad antiinflamatoria del extracto de hojas de maca.

Tabla 6: 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
MC 0,005%	24,7 ± 0,8	51%	p<0,001
MC 0,01%	19,3 ± 0,8	62%	p<0,001
	PGE2 (ng/ml)	Inhibición	
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
MC 0,005%	21,8 ± 1,8	84%	p<0,001
MC 0,01%	9,8 ± 0,0	93%	p<0,001

5 c. Inhibición de la inflamación inducida por *P. Acnes*

El efecto protector del extracto de hojas de maca frente a una inflamación inducida por el *propionibacterium acnes* se ha estudiado sobre unos queratinocitos por esta bacteria.

10 ✓ Material y procedimientos:

Se preincubaron unos queratinocitos humanos (línea HaCaT) durante 48h en presencia del extracto de hojas de maca (MC) al 0,008% y 0,031% (p/v de materia activa) o del inhibidor de referencia: nicotinamida.

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

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

20 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.

25 ✓ Resultados y conclusión:

La figura 1 representa la producción de IL8, en pg/ml, por unos queratinocitos estimulados por *P. acnes*, con un tiempo de pre-incubación de 18h, en función de la concentración de agente activo en %.

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

El extracto de hojas de maca modula por lo tanto la inflamación inducida por *P. acnes*.

35 4. Inhibición de la lipogénesis en adipocitos

✓ Material y procedimientos:

40 Se incubaron unos adipocitos normales durante 1 hora en presencia del extracto de hojas de maca (MC) al 0,005% y al 0,01% (p/v de materia activa) o de la referencia (cerulenina a 20 µM). Después de la incubación, se añadió el marcador radioactivo [¹⁴C]-acetato y se incubaron las muestras durante la noche.

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

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

- Resultados y conclusión:

50 El extracto de hojas de maca ha inhibido significativamente la neosíntesis de los lípidos por unos adipocitos (tabla 7).

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

Tabla 7: Evaluación de la lipogénesis en unos adipocitos

	Incorporación de acetato (cpm)	Inhibición	
Células controles	32895 ± 1358		
Referencia (Cerulenina)	14934 ± 671	55%	p<0,001
MC 0,005%	27331 ± 700	17%	p<0,05
MC 0,01%	23664 ± 960	28%	p<0,01

REIVINDICACIONES

1. Extracto de partes aéreas de Maca que contiene por lo menos un 5% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico, con respecto al peso total del extracto seco, siendo dichos polifenoles unos flavonoides con un contenido superior al 2% en flavonoides, expresado en equivalente de rutina con respecto al peso total del extracto seco, siendo dicho extracto susceptible de ser obtenido mediante extracción sólido-líquido de las partes aéreas de Maca en unas mezclas binarias agua/glicerol y/o agua/glicol, en una proporción comprendida entre el 30 y el 90% de glicerol y/o de glicol en el agua.
2. Extracto según la reivindicación 1, caracterizado por que los flavonoides contienen la quercetina, el kaempferol, sus derivados, o sus mezclas, ventajosamente a una concentración de por lo menos un 30%, típicamente de por lo menos un 50%, en peso, expresado en equivalente de ácido gálico, con respecto al peso total de los flavonoides.
3. Extracto según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que las partes aéreas son unas hojas de Maca.
4. Composición que comprende, como activo, un extracto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y ventajosamente un excipiente apropiado, caracterizada por que se trata de una composición cosmética, farmacéutica, dermatológica o nutracéutica.
5. Composición según la reivindicación 4, que comprende además otro compuesto activo además del extracto de partes aéreas de Maca, seleccionado en particular 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 sebo-reguladores, los agentes antiirritantes y/o antiinflamatorios y/o calmantes, los agentes anti-oxidantes, los agentes antienvjecimiento, los agentes despigmentantes o hipopigmentantes, los agentes pigmentantes, los agentes lipolíticos o inhibidores de la lipogénesis o también los agentes anticelulitis o adelgazantes, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos, los compuestos antifúngicos, los conservantes, los agentes antibacterianos, los pre- y probióticos, los antibióticos, y 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, el arabinogalactano y el óxido de zinc,
 - los agentes sebo-reguladores, seleccionados preferentemente de entre los inhibidores de 5-alfa reductasa, los derivados de zinc, la espironolactona, y el ácido linoleico,
 - los agentes antiinflamatorios y/o antiirritantes y/o calmantes, preferentemente el arabinogalactano,
 - los agentes hipopigmentantes o despigmentantes, preferentemente la N-undecilenoil-L-fenilalanina,
 - los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos, preferentemente los filtros y las pantallas solares UVB y/o UVA, y
 - los conservantes seleccionados preferentemente de entre la capriloil glicina, el caprilato de glicerilo, el hexanediol, el levulinato de sodio, los derivados de zinc y de cobre.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, 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 suave, 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 aguacates, 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 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 partes aéreas de *Gynandropis gynandra*,
- el lupeol,
- 10 • un extracto total de altramuz,
- una manteca de Cupuaçu,
- 15 • un extracto de semillas de *Acacia macrostachya*, un extracto de semillas de *Schizandra sphnanthera* y un extracto de semillas de *Vigna unguiculata*,
- 20 • las oxazolinias, 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 et la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, y

sus mezclas.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizada por que se formula para ser administrada por vía tópica u oral.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 o extracto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización 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.

10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 o extracto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos vasculares, y más particularmente que tiene como objetivo fortalecer las paredes y el tono vasculares.

11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 o extracto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización en la prevención y/o en el tratamiento de las reacciones o patologías alérgicas, inflamatorias, irritativas o de los trastornos de la barrera o de la homeostasis de la piel, de los faneros y/o de las mucosas inmaduro(s), normal(es), o maduro(s)/envejecido(s).

12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 o extracto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de las alteraciones del tejido adiposo, y más particularmente el tratamiento de las regulaciones del tejido adiposo, o para prevenir y/o tratar los trastornos de la circulación sanguínea y fortalecer el tono vascular.

13. 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, ventajosamente con vistas a mejorar la firmeza, la elasticidad o la tonicidad de la piel, y para luchar contra la acumulación del tejido adiposo y la piel con celulitis, o también para prevenir y/o tratar las alteraciones del tejido dérmico, o también para prevenir y/o tratar el envejecimiento, que comprende la administración de una composición cosmética tal como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 o un extracto tal como el definido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

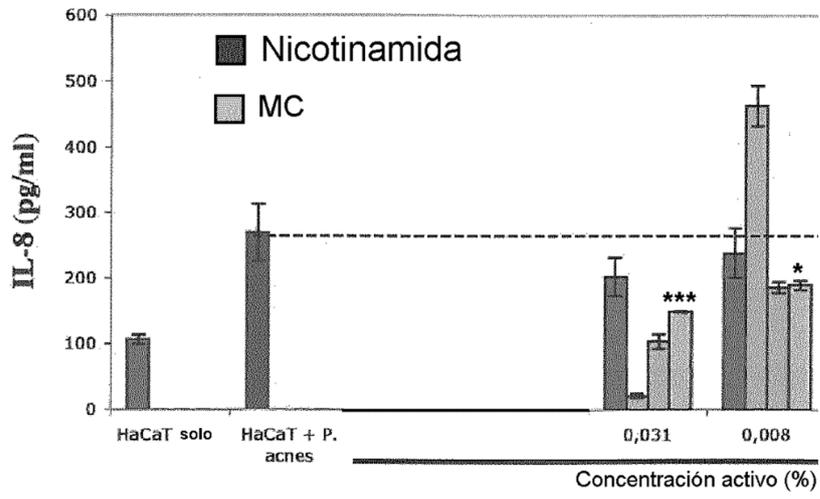


Figura 1