

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 624**

51 Int. Cl.:

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61K 8/9789** (2007.01)

**A61K 36/77** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61Q 19/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2018** **PCT/FR2018/051095**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2018** **WO18203000**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2018** **E 18728212 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025** **EP 3618802**

54 Título: **Uso de extracto de Nephelium lappaceum para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas**

30 Prioridad:

**05.05.2017 FR 1753987**

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

**04.06.2025**

73 Titular/es:

**BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS  
(100.00%)  
32, rue Saint-Jean-de-Dieu  
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**BARDEY, VINCENT;  
BONNET, ISABELLE;  
ECHARD, ANABELLE;  
PELLETIER, NICOLAS y  
VOGELGESANG, BORIS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 3 024 624 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

Uso de extracto de *Nephelium lappaceum* para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas

La presente invención se refiere al campo de la cosmética y la dermatología, en particular al nuevo uso cosmético y/o dermatológico de un extracto de la planta *Nephelium lappaceum* para aumentar la firmeza y/o elasticidad de la piel y/o de las mucosas.

El colágeno es una proteína constituyente principal de la matriz extracelular (MEC) presente en grandes cantidades en los tejidos de vertebrados. Es parte de una superfamilia de 29 miembros distintos, incluidos los colágenos fibrilares. El colágeno tipo I es el ejemplo más conocido, pero el colágeno tipo V también es un colágeno fibrilar. El colágeno tipo V se encuentra en los mismos tejidos que el colágeno tipo I y se sabe que ayuda a ensamblar fibras heterogéneas compuestas por estos dos tipos de colágeno. Por tanto, garantizan el mantenimiento de las estructuras y confieren a los tejidos su resistencia mecánica. Entonces, a nivel de la dermis, contribuye a la firmeza de estos tejidos, por lo tanto a la firmeza de la piel.

Durante el envejecimiento intrínseco de los tejidos, especialmente de la dermis y la epidermis, la expresión de colágeno disminuye, lo que conduce a una relajación de estos tejidos y, por tanto, a una pérdida de tono y firmeza de la piel. Varios factores extrínsecos también son responsables de la pérdida de firmeza de la piel y/o de las mucosas, en particular los agentes ambientales agresivos como las radiaciones UV, la contaminación y el tabaco. Otros factores intrínsecos también pueden ser responsables de la desorganización de las fibras de colágeno y de una disminución de la firmeza, en particular las variaciones hormonales y las variaciones de tensión en la piel y/o en las mucosas (aumento o pérdida rápida de peso).

La fibrilina-1 es también una proteína sintetizada por los fibroblastos, constituyendo la MEC a nivel de la dermis. Participa en la formación de fibras elásticas de elastina. Al igual que el colágeno, la expresión de esta proteína disminuye durante el envejecimiento de la piel y/o otros factores intrínsecos, particularmente hormonales y extrínsecos, particularmente ambientales, conduciendo a una relajación de los tejidos elásticos.

Otra proteína involucrada en la formación de fibras elásticas es LOX-L (Similar a la lisil oxidasa). Esta enzima permite la reticulación de la tropoelastina, que luego se deposita a nivel de las microfibrillas. Al igual que el colágeno y la fibrilina-1, su expresión disminuirá con el tiempo en la piel y las membranas mucosas.

Por último, mencionaremos las proteínas CYR61 (Inductor angiogénico rico en cisteína 61) que regulan ciertas síntesis de la MEC, la fibulina-5 que constituye las fibras elásticas o incluso la Emilina-1, una glicoproteína de la MEC asociada a las fibras elásticas. La formación y correcta disposición de las fibras elásticas dependerá de su nivel de expresión.

Estas proteínas, colágeno I, colágeno V, fibrilina-1, CYR61, Emilina-1, fibulina-5 y LOX-L constituyen por tanto objetivos privilegiados en el campo de la cosmética y la dermatología, ámbitos en constante demanda de principios activos alternativos para combatir la pérdida de firmeza y/o elasticidad.

Particularmente sorprendente fue que los inventores descubrieron que un extracto de la planta *Nephelium lappaceum* tiene la propiedad de aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas, en particular aumentando la expresión génica y/o proteica del colágeno tipo I y/o tipo V en la piel y las mucosas, pero también de aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas, en particular aumentando la expresión génica y/o proteica de la fibrilina-1, de LOX-L, fibulina-5 y Emilina-1.

El extracto según la invención es un extracto de la planta *N. lappaceum*. Este árbol, también llamado rambután, se encuentra en el sudeste asiático, especialmente en Malasia e Indonesia. Es un árbol de 10 a 20 metros de altura, que produce gran cantidad de frutos. Esta fruta comestible es conocida por sus propiedades organolépticas; Contiene dosis importantes de azúcares, vitamina C y hierro. También se han utilizado decocciones de raíces u hojas secas para combatir la fiebre.

El origen de la planta de la que se prepara el extracto según la invención es Vietnam. El extracto según la invención tiene la ventaja de ser eficaz sobre varios tipos de colágeno: colágeno tipo I y colágeno tipo V. El extracto permite por tanto aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas aumentando la expresión génica y/o proteica del colágeno tipo I, aumentando también la expresión de otros componentes de la MEC como el colágeno tipo V o reduciendo la expresión de CYR61. Otra ventaja del extracto según la invención es que permite aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas aumentando la expresión génica y/o proteica de la fibrilina-1 pero también de LOX-L, de fibulina-5 y de Emilina-1. Este extracto permite pues actuar sobre varios tipos de proteínas de la MEC, convirtiéndolo en un ingrediente cosmético y/o dermatológico completo.

El extracto según la invención tiene además la ventaja de ser un ingrediente de fácil formulación y de fácil fabricación a escala industrial. Es un ingrediente activo tópicamente aceptable para la piel y mucosas, que no presenta ningún riesgo de alergia.

Se ha descrito un gel corporal comercial con efecto reafirmante y compuesto por 10 extractos de plantas, entre ellos un extracto de *N. lappaceum*. Sin embargo, el ingrediente activo reafirmante es un extracto de pimienta que comprende capsaicina y ninguna actividad reafirmante, particularmente seleccionada entre la actividad reafirmante, la actividad anticelulítica y la actividad adelgazante, está asociada al extracto de *N. lappaceum*.

- 5 La solicitud KR20060007083 describe una composición cosmética que comprende un extracto de *N. lappaceum*, dicha composición se utiliza como agente blanqueador de la piel.

Se han descrito extractos de la planta preparados por extracción en diferentes disolventes, incluido el etanol, por su actividad antirradical en la solicitud WO2008066370. Asimismo, la solicitud JP2002145730 divulga varios efectos, incluido un efecto hidratante y antioxidante de las semillas de la planta *N. lappaceum*.

- 10 Lourith et al. (2017, Anais da Academia Brasileira de Ciencias, 89, 577-589) también describe extractos de pericarpio de lichi (*Lichi chinensis*) y de *N. lappaceum* por poseer actividad anti-colagenasa. Pero en ningún lugar de este documento se utiliza un extracto de *N. lappaceum* para aumentar la firmeza de la piel, ni para aumentar la expresión del colágeno tipo I o V en particular. Tampoco se menciona ningún extracto de hojas de *N. lappaceum*. Además, este documento informa sobre el uso preferencial del extracto de lichi en productos cosméticos antienvjecimiento, en lugar de *N. lappaceum*.

Ariffin Nor Hazwani et al. ((Biotechnology and bioprocess engineering, Korean Society for Biotechnology and Bioengineering, Seoul, KR, vol. 21, no.3, 22 de julio de 2016, páginas 337-354) se centran en el papel de las plantas asiáticas como agente protector de la epidermis. Este artículo divulga en particular el efecto curativo y antiinfeccioso de un extracto acuoso de hojas de rambután.

- 20 Finalmente, la solicitud KR20090056521 describe un extracto de *N. lappaceum* y lichi (*Lichi chinensis*) en una composición cosmética para la piel, que posee un efecto antiarrugas y que permite inhibir la degradación del colágeno por las metaloproteinasas (MMP), en particular MMP-1. Sin embargo, esta técnica anterior no describe un efecto de aumento de la expresión protéicas y/o genes del colágeno tipo I o V mediante un extracto de *N. lappaceum*, en particular mediante un extracto de hojas. En esta solicitud de patente tampoco se describe  
25 ningún efecto de este extracto sobre el aumento de la firmeza de la piel. Además, describe un efecto de inhibición sobre las proteinasas responsables de la degradación del colágeno, pero no un aumento en la expresión del colágeno tipo I o tipo V en particular. Así pues, según el conocimiento del solicitante, ningún documento describe el uso de un extracto de la planta *N. lappaceum* para aumentar la firmeza o elasticidad de la piel y/o de las mucosas o para aumentar la expresión de colágeno tipo I y tipo V, de fibulina-1, de Emilina-1,  
30 de LOX-L y/o de fibrilina, y/o disminuir la expresión de CYR61, en la piel y/o las mucosas.

La invención es tal como se define en las reivindicaciones.

Así pues, la invención se refiere, según un primer objeto, a la utilización cosmética de un extracto de *N. lappaceum* para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas.

- 35 La invención se refiere, según un segundo objeto, a la utilización cosmética de un extracto de *N. lappaceum* para aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas. De hecho, en el sentido de la invención, se distingue entre eficacia sobre la firmeza y eficacia sobre la elasticidad de la piel y/o de las mucosas. La firmeza está estrechamente relacionada con la densidad de la matriz extracelular, incluida, pero no limitada a la expresión de colágenos. La elasticidad está relacionada con la formación y ensamblaje de fibras elásticas, en la que participan las proteínas fibrilina-1, LOX-L, fibulina-5 y Emilina1.

- 40 A los efectos de la presente invención, se entiende por "uso cosmético" un uso no terapéutico, es decir, destinado a ser aplicado sobre toda o parte de una zona sana y no patológica de la piel o de las mucosas. Por "zona de piel sana y/o mucosa sana" se entiende una zona de piel y/o mucosa a la que se aplica el extracto según la invención y que un dermatólogo califica como "no patológica", es decir, que no presenta ninguna infección, cicatriz, enfermedad o afección cutánea como candidiasis, impétigo, psoriasis, eczema, acné o  
45 dermatitis, ni heridas o lesiones y/u otras dermatosis.

- El extracto según la invención se puede aplicar sobre toda o parte de la piel del cuerpo y/o de la cara donde se desea un aumento de firmeza y/o elasticidad, preferiblemente las piernas, los muslos, los brazos, el vientre, el escote, el cuello, toda o parte de la cara, preferiblemente las mejillas, la frente, el mentón, los labios, el contorno de los labios, el contorno de los ojos, la zona denominada "T" de la cara. A los efectos de la presente invención,  
50 la piel incluye el cuero cabelludo.

A los efectos de la presente invención, el término "colágeno" significa colágeno de tipo I, III, IV, V, VI, VII, XII, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XXIV y/o XXIX presente en la piel y/o mucosas. Preferiblemente según la invención se trata de colágeno tipo I y/o V, más preferiblemente colágeno tipo I.

- 55 El término "fibrilina" también significa fibrilina-1, fibrilina-2 y/o fibrilina-3, preferiblemente fibrilina-1 presente a nivel de la piel y/o de las mucosas.

El extracto de *N. lappaceum* según la invención es un ingrediente tópicamente aceptable. "Tópicamente aceptable" significa un ingrediente que es adecuado para aplicación tópica, no tóxico, no irrita la piel y/o las membranas mucosas, no induce una respuesta alérgica y no es químicamente inestable. El uso del extracto según la presente invención puede ser por vía oral o tópica. Ventajosamente se aplica por vía tópica. "Vía

tópica" significa la aplicación local directa y/o pulverización del ingrediente sobre la superficie de la piel y/o las mucosas.

El término "mucosa" significa la mucosa ocular, la mucosa vaginal, la mucosa urogenital, la mucosa anal, la mucosa nasal y/o la mucosa bucal, labial y/o gingival, preferiblemente la mucosa labial y/o bucal.

A los efectos de la presente invención, la expresión «aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas» significa un aumento de la firmeza a nivel de la piel y/o de las mucosas de al menos un 1%, preferiblemente de al menos un 3%, incluso más ventajosamente de al menos un 5% en presencia de un extracto de *N. lappaceum* según la invención. En una forma de realización ventajosa de la invención, se trata de un aumento medido *in vivo*, preferiblemente sobre la piel del rostro humano. Aún más preferiblemente, este aumento en la firmeza de la piel del rostro humano se mide después de la aplicación de una crema que comprende un extracto de hojas de *N. lappaceum*, preferiblemente presente en una cantidad de 0,1%, en peso respecto al peso total de la crema. Alternativamente, el extracto de hojas estará presente en una cantidad de 2% en peso con respecto al peso total de la crema. En este caso se tratará de un extracto preparado en agua en condiciones subcríticas en las condiciones descritas en el ejemplo 1e).

En una forma de realización ventajosa de la invención, la crema se aplica en la mitad del rostro de una población de 30 mujeres de 55 a 65 años, y la medición del aumento de firmeza se realiza tras 28 y 56 días de aplicación diaria de dicha crema, en comparación con la aplicación en las mismas condiciones de una crema placebo que no incluye el extracto de hojas de *N. lappaceum*.

La medición *in vivo* de la firmeza se puede determinar mediante métodos convencionales conocidos por el experto en la técnica, en particular mediante medición con un cutómetro, un Tonoderm™, de un DynaSKIN® asociado a un dermaTOP o a través de un dispositivo llamado SkinFibroMeter (Delfin). En una forma de realización especialmente ventajosa de la invención, la firmeza se evalúa midiendo la distribución de los volúmenes de la piel sometidos a deformación bajo presión del SkinFibroMeter, permitiendo evaluar las propiedades biomecánicas de la piel.

Además, "aumentar la elasticidad" de la piel y/o de las mucosas significa un aumento de la elasticidad medida *in vivo*, de al menos un 2%, ventajosamente de al menos un 4%, todavía ventajosamente de al menos un 6% en presencia del extracto según la invención con respecto a la elasticidad detectada en ausencia del extracto. En una forma de realización preferida de la invención, esta medición se realiza en la piel del rostro humano. Aún más preferiblemente, el aumento de la elasticidad de la piel del rostro humano se mide en presencia de una crema que comprende un extracto de hojas de *N. lappaceum*, ventajosamente presente en una cantidad de 1% en peso con respecto al peso total de la crema. Alternativamente, el extracto de hojas estará presente en una cantidad de 2% en peso con respecto al peso total de la crema. En este caso se tratará de un extracto preparado en agua en condiciones subcríticas en las condiciones descritas en el ejemplo 1e).

En una forma de realización ventajosa de la invención, la crema se aplica en la mitad del rostro de una población de 30 mujeres de entre 55 y 65 años, y la medición de la elasticidad se realiza tras 28 y 56 días de aplicación diaria de dicha crema, en comparación con la aplicación en las mismas condiciones de una crema placebo que no incluye el extracto de hoja de *N. lappaceum*. La medición de la elasticidad se puede realizar mediante un balistómetro, un corneómetro o un cutómetro. En una forma de realización ventajosa, se medirá mediante cutometría, técnica que permite medir la deformación mecánica de la piel sometida a succión.

El llamado método de proyección de franjas permitirá medir arrugas *in vivo*. Así, en el contexto de la presente invención, el término "reducir las arrugas" significa una reducción de al menos un 0,5%, preferiblemente al menos un 1%, incluso más preferiblemente al menos un 2% de las arrugas finas en presencia del extracto según la invención en comparación con el nivel de arrugas finas medido en ausencia del extracto. En una forma de realización preferida de la invención, esta medición se realiza en la piel del rostro humano. Aún más preferiblemente, la reducción de las arrugas finas en la piel del rostro humano se mide en presencia de una crema que comprende un extracto de hojas de *N. lappaceum*, ventajosamente presente en una cantidad de 1% en peso con respecto al peso total de la crema. Alternativamente, el extracto de hojas estará presente en una cantidad de 2% en peso con respecto al peso total de la crema. En este caso se tratará de un extracto preparado en agua en condiciones subcríticas en las condiciones descritas en el ejemplo 1e).

En una forma de realización ventajosa de la invención, la crema se aplica en la mitad del rostro de una población de 30 mujeres de 55 a 65 años, y la medición de las arrugas finas se realiza después de 28 y 56 días de aplicación diaria de dicha crema, en comparación con la aplicación en las mismas condiciones de una crema placebo que no incluye el extracto de hojas de *N. lappaceum*.

En una forma de realización ventajosa de la invención, el extracto de *N. lappaceum* no se combina con ningún extracto de la planta *L. chinensis*. En particular, el extracto según la invención preferiblemente no se combina con un extracto de fruta de *L. chinensis*.

De manera similar, el extracto según la invención preferiblemente no se combina con capsaicina (número CAS 404-86-4 ; masa molar 305,418 g/mol) o cualquier extracto vegetal que lo comprenda. En particular, el extracto según la invención no está combinado con un extracto de fruta de ninguna especie de planta del género *Capsicum* que comprenda capsaicina.

Un objeto de la presente invención es por tanto el uso cosmético de un extracto de *N. lappaceum* para aumentar la firmeza y/o elasticidad de la piel y/o de las mucosas, aumentando la expresión génica y/o proteica del colágeno tipo I, tipo V, de Emilina-1, de fibulina-5, de fibrilina, preferiblemente de fibrilina-1, y/o de LOX-L, y/o disminuyendo la expresión de CYR61.

En particular, un objeto de la presente invención es por tanto el uso cosmético de un extracto de *N. lappaceum* para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas, aumentando la expresión génica y/o proteica del colágeno tipo I y/o tipo V y/o disminuyendo la expresión de CYR61. Otro objeto particular de la presente invención es el uso cosmético de un extracto de *N. lappaceum* para aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas, aumentando la expresión génica y/o proteica de Emilina-1, de fibulina-5, de fibrilina, preferiblemente de fibrilina-1, y/o de LOX-L.

En el contexto de la invención, "aumento genético" significa un aumento en los ARNm que codifican la proteína de interés.

A los efectos de la presente invención, el término "aumentar la expresión génica y/o proteica del colágeno" significa un aumento de la expresión proteica y/o génica del colágeno de al menos un 4%, preferiblemente al menos un 20%, más preferiblemente al menos un 50%, ventajosamente al menos un 100% y muy ventajosamente al menos un 400%, en presencia del extracto de *N. lappaceum* según la invención, en comparación con la expresión proteica y/o génica del colágeno detectada en ausencia del extracto.

En una forma de realización ventajosa de la invención, la expresión de colágeno es la expresión proteica del colágeno tipo I y/o V, más preferiblemente del colágeno tipo I. Preferiblemente, dicha expresión se mide en fibroblastos humanos descritos como normales, es decir no patológicos, más preferiblemente en presencia de un extracto de *N. lappaceum* según la invención, ventajosamente en presencia del extracto 1a) o del extracto 1e).

Preferiblemente, la expresión proteica de colágeno tipo I y/o V se mide mediante técnica inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo anti-colágeno como se describe en las condiciones del ejemplo 2.

En una forma de realización particularmente ventajosa de la invención, un extracto de hojas de *N. lappaceum* se utiliza para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas mediante el aumento de la expresión génica y/o proteica, preferiblemente proteica, de colágeno tipo I y/o V, preferiblemente tipo I.

En una forma de realización alternativa de la invención, un extracto de hojas de *N. lappaceum* se utiliza para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas disminuyendo la expresión génica y/o proteica, preferiblemente la expresión proteica de CYR61.

El término "reducir la expresión génica y/o proteica de CYR61" significa una reducción en la expresión génica y/o proteica de al menos un 4%, preferiblemente al menos un 15%, más preferiblemente al menos un 30% en presencia del extracto de *N. lappaceum* según la invención, en comparación con el nivel de expresión proteica y/o génica de CYR61 detectado en ausencia del extracto. En una forma de realización ventajosa, se trata de una reducción de la expresión proteica CYR61, medida ventajosamente en fibroblastos humanos normales, es decir, no patológicos, medidos preferiblemente en presencia de un extracto de *N. lappaceum* según la invención, muy ventajosamente en presencia del extracto 1a) o 1e), en las condiciones descritas en el ejemplo 5.

Además, el término "aumentar la expresión génica y/o proteica de la fibrilina" significa aumentar la expresión proteica y/o génica de la fibrilina en al menos un 30%, preferiblemente en al menos un 50%, más preferiblemente en al menos un 100%, ventajosamente en al menos un 150% y muy ventajosamente en al menos un 200% en presencia del extracto de *N. lappaceum* según la invención en comparación con el nivel de expresión proteica y/o gen de fibrilina detectado en ausencia del extracto. En una forma de realización ventajosa, se trata de un aumento de la expresión proteica de fibrilina-1, ventajosamente medida en fibroblastos humanos normales, es decir, no patológicos, medidos preferiblemente en presencia de un extracto de *N. lappaceum*, ventajosamente en presencia del extracto 1a) o del extracto 1e), en las condiciones descritas en el ejemplo 4.

Así pues, según la invención, el extracto de *N. lappaceum* se utiliza para aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas, aumentando la expresión de fibrilina, ventajosamente fibrilina-1.

En una forma de realización alternativa de la invención, el extracto de *N. lappaceum* se utiliza para aumentar la elasticidad de la piel y/o las membranas mucosas aumentando la expresión génica y/o proteica de LOX-L. A los efectos de la invención, la expresión "aumentar la expresión génica y/o proteica de LOX-L" significa un aumento de al menos un 2%, preferiblemente al menos un 5%, más preferiblemente al menos un 10% y muy preferiblemente al menos un 15% de la expresión génica y/o proteica de LOX-L en presencia del extracto de *N. lappaceum* según la invención en comparación con el nivel de expresión proteica y/o gen de LOX-L detectado en ausencia del extracto. En una forma de realización ventajosa, se trata de un aumento de la expresión proteica LOX-L, ventajosamente medida en fibroblastos humanos normales, es decir, no patológicos, medidos preferiblemente en presencia de un extracto de *N. lappaceum* según la invención, muy ventajosamente en presencia del extracto 1a) o 1e). En otra forma de realización alternativa de la invención, el extracto aumenta la elasticidad de la piel y/o de las mucosas incrementando la expresión génica y/o proteica de la fibulina-5. A los efectos de la invención, la expresión "aumentar la expresión génica y/o proteica de la fibulina-5" significa un aumento de al menos un 2%, preferiblemente al menos un 5%, más preferiblemente al menos un 10% y muy preferiblemente al menos un 15% de la expresión génica y/o proteica de la fibulina-5 en presencia del extracto de *N. lappaceum* según la invención, en comparación con el nivel de expresión proteica y/o gen de fibulina-5 detectado en ausencia del extracto. En una forma de realización ventajosa, se trata de un aumento de la expresión proteica de fibulina-5, ventajosamente medida en fibroblastos humanos normales, es decir, no patológicos, medidos preferiblemente en presencia de un extracto de *N. lappaceum* según la invención, muy ventajosamente en presencia del extracto 1a) o 1e).

En otra forma de realización alternativa de la invención, el extracto aumenta la elasticidad de la piel y/o de las mucosas aumentando la expresión del gen y/o de la proteína de Emilina-1. A los efectos de la invención, se entiende por la expresión "aumentar la expresión génica y/o proteica de Emilina-1" un aumento de la expresión proteica y/o génica de Emilina-1 de al menos un 2%, preferiblemente de al menos un 5%, más preferiblemente de al menos un 10% y muy preferiblemente de al menos un 15% en presencia del extracto de *N. lappaceum* según la invención en relación al nivel de expresión proteica y/o génica de Emilina-1 detectado en ausencia del extracto. En una forma de realización ventajosa, se trata de un aumento de la expresión proteica de Emilina-1, ventajosamente medida en fibroblastos humanos normales, es decir, no patológicos, medido preferiblemente en presencia de un extracto de *N. lappaceum* según la invención, muy ventajosamente en presencia del extracto 1a) o 1e).

Un objeto de la presente invención es por tanto el uso cosmético de un extracto de *N. lappaceum* para aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas, aumentando la expresión génica y/o proteica de fibrilina-1, LOX-L, de fibulina-5 y/o de Emilina1. En una forma de realización ventajosa de la invención, un extracto de hojas y/o ramas y/o corteza y/o tallo y/o semillas, preferiblemente de hojas, de *N. lappaceum* se utiliza para aumentar la expresión génica y/o proteica de la fibrilina-1, de LOX-L, de fibulina-5 y/o de Emilina1, preferiblemente de la fibrilina-1, incluso preferiblemente la expresión proteica de la fibrilina-1, para aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas.

El extracto según la descripción puede ser todo o parte de la planta *N. lappaceum* seleccionado de corteza, hojas, ramas, tallo, fruto entero, pulpa de fruto, semillas, pericarpio, raíz. Preferiblemente según la descripción, el extracto es un extracto de hojas y/o semillas y/o pulpa y/o rama. Según la invención, el extracto es un extracto de hoja. Preferiblemente, se seca y/o tritura toda la planta o la parte de la planta en cuestión antes de la extracción.

A los efectos de la presente invención, se entiende por "pulpa" el fruto sin pericarpio y sin semilla. El término "pericarpio" se refiere a la cubierta exterior de la fruta, también conocida como cáscara. El término "corteza" también se refiere a la corteza del árbol y/o ramas. Así, por rama entendemos madera y corteza. El término "semilla" significa la semilla sin la pulpa.

El extracto puede obtenerse por diferentes métodos de extracción conocidos por el experto en la materia, elegidos entre maceración, decocción en caliente, por molienda incluida la ultrasónica, con ayuda de un mezclador, o bien puede obtenerse el extracto por extracción en agua en condiciones subcríticas. Preferiblemente la extracción se realiza mediante maceración. En una forma de realización especialmente ventajosa, la extracción se realiza en agua en condiciones subcríticas. Ventajosamente, la extracción no se realiza en condiciones supercríticas (CO<sub>2</sub>). La extracción puede realizarse a una temperatura entre 4°C y 300°C, incluida la temperatura ambiente, es decir una temperatura de 20°C. En una forma de realización preferida de la invención, la extracción se realizará a una temperatura de 60°C a 90°C, preferiblemente de 70°C a 85°C, y aún más preferiblemente a una temperatura de 80°C.

En una forma de realización alternativa de la invención, la extracción se realizará a una temperatura de 4°C a 25°C, más preferiblemente de 4°C a 20°C, más ventajosamente a temperatura ambiente, es decir 20°C.

En otra forma de realización alternativa más de la invención, la extracción se realizará en agua en condiciones subcríticas, a una temperatura comprendida entre 100°C a 374°C, ventajosamente entre 120°C a 250°C, todavía ventajosamente a 120°C. La extracción puede realizarse a una única temperatura determinada o a

temperaturas sucesivas crecientes. En una forma de realización ventajosa de la invención, la extracción se realizará secuencialmente a tres temperaturas crecientes de 120°C, 140°C y 160°C.

Se entiende por extracción en "condiciones subcríticas" la extracción en presencia de agua, en condiciones de temperatura superiores a 100°C y presión inferiores a 221 bares, tales que el agua permanece en estado líquido pero tiene una viscosidad y una tensión superficial inferiores a las del agua a temperatura ambiente, aumentando su constante dieléctrica.

Así, la presión de extracción estará comprendida entre 150 bares y 250 bares, preferiblemente entre 200 y 221 bares, ventajosamente en un autoclave de extracción a presión.

La extracción se puede llevar a cabo durante un período de 30 minutos a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 12 horas, más preferiblemente durante un período de 1 hora a 5 horas, y más ventajosamente durante un período de 1 hora a 2 horas. De manera muy ventajosa la extracción se realizará durante un período de 1 hora.

El extracto según la invención puede obtenerse por extracción en un disolvente o mezcla de disolventes, preferiblemente un disolvente polar prótico, y ventajosamente en agua, un alcohol, un glicol, un poliol, una mezcla de agua/alcohol, agua/glicol o agua/polio (tal como agua mezclada con etanol, glicerol y/o butilenglicol y/u otros glicoles tales como xilitol y/o propanodiol, etc.) de 99/1 a 1/99 (p/p), ventajosamente en agua como único disolvente. Así, en una forma de realización particular, el extracto es un extracto de hojas preparado en agua como único disolvente.

De forma particular, el extracto se obtiene mediante extracción acuosa. A los efectos de la presente invención, se entiende por "extracto obtenido por extracción acuosa" cualquier extracto obtenido por extracción con una solución acuosa que contenga más del 60% en peso, ventajosamente al menos el 70% en peso, en particular al menos el 80% en peso, más particularmente al menos el 90% en peso, en particular al menos el 95% en peso, de agua con respecto al peso total de la solución acuosa, más ventajosamente aún no contenga glicol y en particular no contenga alcohol, más particularmente contenga solo agua.

En una forma de realización alternativa, el extracto se obtiene por extracción en una mezcla de propanodiol y agua en proporciones respectivas (80, 20; v/v).

En otra forma de realización alternativa de la invención, la extracción puede realizarse también en presencia de un tensioactivo no iónico, preferiblemente elegido entre el lauril glucósido comercializado con el nombre Plantacare® 1200UP de BASF o caprilil/capril glucósido (Plantacare® 810 UP), preferiblemente caprilil/capril glucósido (Plantacare® 810 UP). La concentración en peso del tensioactivo no iónico podrá estar comprendida entre el 0,5% y el 5%, ventajosamente entre el 0,5 y el 1%, y aún más ventajosamente será del 1% en peso con respecto al peso total del extracto.

El extracto se puede obtener extrayendo una cantidad de 0,1% a 10% en peso de material fresco o seco, preferiblemente seco, de al menos una parte de la planta de *N. lappaceum* relativo al peso total de la mezcla disolvente/planta (p/p). Preferiblemente, el extracto se obtiene extrayendo una cantidad de 1% a 10% en peso, ventajosamente 5% a 10%, todavía ventajosamente 10% en peso de materia seca de al menos una parte de la planta, con relación al peso total de la mezcla constituida por el disolvente, preferiblemente agua, y la planta (p/p). En una forma de realización particular de la invención, el extracto se obtendrá a partir de una cantidad del 10% en peso de al menos parte de la planta respecto al peso total de la mezcla disolvente/planta (p/p) y luego se concentrará al 20%. Preferiblemente entonces, según la descripción, la parte de la planta serán las semillas.

Así, en una forma de realización ventajosa de la invención, el extracto se obtiene por maceración en agua como único disolvente, de una cantidad de 10% en peso de hojas secas de la planta *N. lappaceum* relativo al peso total de hojas y agua, a una temperatura de 80°C, durante un período de 1 hora, en las condiciones descritas en el ejemplo 1a). El extracto crudo obtenido se decanta posteriormente, se centrifuga y posteriormente se filtra. El extracto obtenido podrá opcionalmente ser secado y se presentará en forma de polvo.

En otra forma de realización, el extracto se obtiene por maceración a partir de una cantidad del 5% en peso de hojas secas de la planta *N. lappaceum* relativo al peso total de hojas y agua, a una temperatura de 80°C, durante un período de 1 hora, en las condiciones descritas en el ejemplo 1b). El extracto crudo obtenido se decanta posteriormente, se centrifuga y posteriormente se filtra.

En otra forma de realización más de la divulgación, el extracto se obtiene por maceración a partir de una cantidad de 10% en peso de rama seca de la planta *N. lappaceum* relativo al peso total de la rama y del agua, a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de 20°C, durante un período de 2 horas, en las condiciones descritas en el ejemplo 1c). Ventajosamente en este caso, la extracción se realiza en presencia de una concentración en peso del 1% de caprilil/capril glucósido (Plantacare® 810 UP). El extracto crudo obtenido se decanta posteriormente, se centrifuga y posteriormente se filtra.

En una 4<sup>ta</sup> forma de realización de la invención, la extracción se realiza mediante maceración a partir de una cantidad del 10% en peso de hojas secas de *N. lappaceum* en una mezcla de propanodiol/agua (80, 20; v/v) a una temperatura de 80°C durante un período de 1 hora, en las condiciones descritas en el ejemplo 1d). El extracto crudo obtenido se decanta posteriormente, se centrifuga y posteriormente se filtra.

5 En una 5<sup>a</sup> forma de realización de la invención, la extracción se realiza mediante extracción en agua en condiciones subcríticas, de una cantidad de 10% en peso de hojas secas de *N. lappaceum* en un autoclave de extracción a presión, a una temperatura de 250°C, bajo presión de 250 bares en las condiciones descritas en el ejemplo 1e). El extracto crudo obtenido se decanta posteriormente, se centrifuga y posteriormente se filtra. El extracto obtenido puede opcionalmente secarse.

10 En una 6<sup>a</sup> forma de realización de la descripción, la extracción se realizará mediante maceración de una cantidad del 10% en peso de pulpa de fruto respecto al peso total de pulpa y agua como único disolvente, a una temperatura de 80°C, durante un periodo de 1 hora, en las condiciones descritas en el ejemplo 1f). Alternativamente, la extracción de pulpa puede realizarse a partir de una cantidad de 10% en peso de pulpa, en una mezcla de propanodiol/agua (80, 20; v/v) a una temperatura de 80°C durante un período de 1 hora. En  
15 otra forma de realización alternativa, la extracción de pulpa puede llevarse a cabo mediante extracción en agua en condiciones subcríticas. El extracto crudo obtenido se decanta posteriormente, se centrifuga y posteriormente se filtra.

En una 7<sup>a</sup> forma de realización de la descripción, la extracción se realizará mediante maceración de una cantidad del 10% de semillas en peso respecto al peso total de las semillas y agua como único disolvente, a  
20 temperatura ambiente, es decir a 20°C, durante un período de 2 horas, en las condiciones descritas en el ejemplo 1g). Alternativamente, la extracción de semillas puede realizarse a partir de una cantidad de 10% en peso de semillas, en una mezcla de propanodiol/agua (80, 20; v/v) a una temperatura de 80°C durante un período de 1 hora. En otra forma de realización alternativa, la extracción de semillas puede realizarse mediante extracción en agua en condiciones subcríticas. El extracto crudo obtenido se decanta, se centrifuga y finalmente  
25 se filtra.

El extracto obtenido y utilizado según la invención puede luego ser centrifugado y/o filtrado y/o destilado para recuperar la fracción soluble, preferiblemente la fracción hidrosoluble. Preferiblemente, el sobrenadante obtenido se filtra a continuación, ventajosamente a un umbral de corte de 0,45 µm. Se pueden realizar etapas  
30 adicionales de decoloración y/o desodorización en el extracto en cualquier etapa de la extracción y de acuerdo con técnicas conocidas por los expertos en la materia. En particular, el extracto se puede decolorar con carbón activado.

El extracto puede luego concentrarse por evaporación del disolvente o secarse, por ejemplo, por liofilización o por atomización en presencia de maltodextrinas. El extracto quedará entonces en forma de polvo.

35 Así, en una forma de realización preferida de la invención, el extracto obtenido se atomizará en presencia de una concentración en peso de maltodextrinas comprendida entre el 20% y el 90%, preferiblemente entre el 40 y el 80%, todavía preferiblemente del 70 al 80% con respecto al peso total del polvo obtenido.

En una forma de realización particular de la invención, en particular para su uso en dermatología, el extracto de *N. lappaceum* obtenido se esteriliza.

40 El extracto puede utilizarse solo como ingrediente cosmético o dermatológico, o en una composición cosmética o dermatológica, que comprenda al menos un excipiente cosmética o dermatológicamente aceptable.

Cuando se utiliza solo en forma de ingrediente cosmético o dermatológico, se solubiliza preferiblemente y/o se diluye en un disolvente, en particular un disolvente polar, tal como agua, un alcohol, un poliol, un glicol, tal como pentilenglicol y/o butilenglicol y/o hexilenglicol y/o caprililglicol, o una de sus mezclas, preferiblemente una  
45 mezcla hidroglicólica, que todavía preferiblemente contiene un glicol elegido entre hexilenglicol, caprililglicol y sus mezclas. Ventajosamente, el extracto obtenido se diluye y/o se disuelve en una solución acuosa que contiene hexilenglicol, en particular que contiene entre 0,1 y 10% en peso de hexilenglicol, preferiblemente entre 0,5 y 5% en peso de hexilenglicol, con respecto al peso total de la solución acuosa. Ventajosamente, el extracto obtenido se diluye y/o se disuelve en una solución acuosa que contiene caprilil glicol, en particular que  
50 contiene entre 0,01 y 5% en peso de caprilil glicol, preferiblemente entre 0,1 y 1% en peso de caprilil glicol, con respecto al peso total de la solución acuosa. En particular, la solución acuosa en la que se encuentra el extracto de *N. lappaceum* según la invención comprende goma xantana, en particular entre 0,01 y 5% en peso de goma xantana con respecto al peso total de la solución acuosa, más particularmente entre 0,1 y 1% en peso de goma xantana con respecto al peso total de la solución acuosa.

55 Ventajosamente, la solución en la que se encuentra el extracto de *N. lappaceum* según la invención comprende hexilenglicol, caprililglicol y goma xantana.

En una forma de realización alternativa de la invención, el extracto se solubilizará en una solución acuosa que comprende glicerina en una concentración en peso con respecto al peso total del ingrediente cosmético de



50% a 85%, ventajosamente de 60% a 80%, todavía ventajosamente de 79%, biopropanodiol en una concentración en peso con respecto al peso total del ingrediente cosmético de 5% a 20%, ventajosamente de 10%, y agua.

5 El extracto también puede estar presente en una composición cosmética que comprende además al menos un excipiente cosméticamente aceptable. "Aceptable" significa un excipiente cosmético o amigable con la piel que no causa una respuesta alérgica y es químicamente estable.

10 Un objeto de la presente invención se refiere por tanto al uso del extracto de la planta *N. lappaceum* según la invención en una composición cosmética para aumentar la firmeza y/o la elasticidad de la piel y/o de las mucosas, aumentando la expresión génica y/o proteica del colágeno de tipo I y/o V, preferiblemente del colágeno de tipo I, de LOX-L, de fibulina-5, de Emilina-1 y/o de fibrilina, preferiblemente de fibrilina-1, y/o disminuyendo la expresión de CYR61, a nivel de la piel y/o de las mucosas.

15 La composición cosmética que comprende el extracto de *N. lappaceum* según la invención se puede aplicar, preferiblemente por vía tópica, en todo o parte del cuerpo y/o de la cara donde se desea un aumento de firmeza y/o elasticidad, preferiblemente las piernas, los muslos, los brazos, el vientre, el escote, el cuello, todo o parte de la cara, preferiblemente las mejillas, la frente, el mentón, los labios, el contorno de los labios, el contorno de los ojos, la zona denominada "T" de la cara.

20 En una forma de realización de la invención, el extracto está presente en la composición cosmética o dermatológica en una concentración de  $1,10^{-4}$  % a 10%, preferiblemente  $1,10^{-4}$  % a 5% y aún más preferiblemente de  $1,10^{-3}$  %, a 3% en peso, respecto al peso total de la composición. El o los excipientes pueden elegirse entre surfactantes y/o emulsionantes, conservantes, agentes tampón, agentes quelantes, desnaturalizantes, agentes opacificantes, ajustadores de pH, agentes reductores, agentes estabilizantes, espesantes, agentes gelificantes, polímeros formadores de película, cargas, agentes mateantes, agentes de brillo, pigmentos, colorantes, perfumes y mezclas de los mismos. La CTFA (Cosmetic Ingredient Handbook, Second Edition (1992)) describe varios excipientes cosméticos adecuados para su uso en la presente invención.

30 Ventajosamente, el o los excipientes se eligen del grupo que comprende poligliceroles, ésteres, polímeros y derivados de celulosa, derivados de lanolina, fosfolípidos, lactoferrinas, lactoperoxidasas, estabilizadores a base de sacarosa, vitamina E y sus derivados, gomas xantanas, ceras naturales y sintéticas, aceites vegetales, triglicéridos, insaponificables, fitoesteres, siliconas, hidrolizados proteicos, betaínas, aminóxidos, extractos vegetales, ésteres de sacarosa, dióxidos de titanio, glicinas y parabenos, y más preferiblemente del grupo que consiste en estearéth-2, estearéth-21, glicol-15 estearil éter, alcohol cetearílico, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, butilenglicol, caprilil glicol, tocoferoles naturales, glicerina, fosfato de dihidroxietil sodio, éter isopropílico hidroxietílico, estearato de glicol, triisononanoína, cocoato de octilo, poliacrilamida, isoparafina, laureth-7, carbómero, propilenglicol, hexilenglicol, glicerol, bisabolol, dimeticona, hidróxido de sodio, PEG 30-dipolihiidroxiestearato, triglicéridos cáprico/caprílico, octanoato de cetearilo, adipato de dibutilo, aceite de semilla de uva, aceite de jojoba, sulfato de magnesio, EDTA, ciclometicona, goma xantana, ácido cítrico, lauril sulfato de sodio, ceras y aceites minerales, isoestearato de isoestearilo, dipelargonato de propilenglicol, isoestearato de propilenglicol, PEG 8, cera de abejas, glicéridos de aceite de palmito hidrogenado, aceite de lanolina, aceite de sésamo, lactato de cetilo, alcohol de lanolina, aceite de ricino, dióxido de titanio, lactosa, sacarosa, polietileno de baja densidad, solución salina isotónica y mezclas de los mismos.

45 La composición cosmética según la invención puede elegirse entre una solución acuosa o aceitosa, una crema o un gel acuoso o un gel aceitoso, en particular un gel de ducha, una leche, una emulsión, una microemulsión o una nanoemulsión, en particular aceite-en-agua o agua-en-aceite o múltiple o siliconada, una mascarilla, un suero, una loción, un jabón líquido, una barra dermatológica, una pomada, una espuma, un parche, un producto anhidro, preferiblemente líquido, pastoso o sólido, por ejemplo en forma de polvos de maquillaje, de palo o de barra, en particular en forma de barra de labios. Ventajosamente se trata de una crema o un sérum.

50 La composición utilizada según la invención puede contener también principios activos cosméticos que produzcan un efecto complementario o sinérgico como por ejemplo principios activos antienvjecimiento. Estos incluyen ingredientes activos que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o previenen su degradación, agentes que estimulan la proliferación de queratinocitos, agentes calmantes e hidratantes y agentes que son activos en la regulación del tamaño de los poros y/o su apertura. Entre los ingredientes activos antienvjecimiento se mencionan:

55 • un agente que estimula la síntesis de fibronectina, en particular un extracto de maíz, comercializado en particular por BASF Beauty Care Solutions France con el nombre Deliner™ y palmitoil pentapéptido comercializado por la empresa SEDERMA bajo el nombre comercial Matrixil®;

• un agente que estimula la formación de fibras de colágeno como un extracto de *Origanum majorana* comercializado bajo el nombre Dermagenist™ por BASF Beauty Care Solutions France.

- un agente que estimula la expresión de perlecano y distroglicano en la matriz extracelular y/o en la membrana basal epitelial tal como por ejemplo un extracto de *Polygonum bistorta* comercializado bajo el nombre de Perlaura™ por BASF Beauty Care Solutions France.
- 5 • un agente para proteger el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2) de la matriz extracelular contra su degradación y/o desnaturalización, en particular un extracto de *Hibisco abelmoscus* como se describe en la solicitud de patente a nombre de BASF Beauty Care Solutions France presentada con el número FR0654316 y comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre Linefactor™ y/o un agente estimulante del crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, un extracto de soja fermentada que contiene péptidos, conocido como Phytokine™ comercializado por BASF Beauty Care Solutions France y también descrito en la solicitud de
- 10 patente EP1119344B1 (Laboratorios Expanscience), y preferiblemente una combinación de estos dos extractos;
- un agente que estimula la síntesis de laminina, en particular un extracto de malta modificado por biotecnología, comercializado en particular por BASF Beauty Care Solutions France con el nombre Basaline™;
- 15 • un agente que estimula la expresión y/o actividad de la hialuronano sintasa 2 (HAS2), tal como los extractos de plantas descritos en la solicitud de patente FR2893252 y en particular un extracto acuoso de Galanga (*Alpinia galanga*) y comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre Hyalufix™;
- un agente que estimula la síntesis similar a lisil oxidasa (LOXL) tal como un extracto de *Geophila cordifolia* y los descritos en la solicitud de patente FR2855968, y en particular un extracto de eneldo comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre de Lys'lastine™;
- 20 • un agente que estimula la síntesis intracelular de ATP, en particular un extracto de algas *Laminaria digitata*;
- un ingrediente activo que estimula la síntesis de glicosaminoglicanos, tal como un producto de fermentación de la leche
- un ingrediente activo estimulante del colágeno como el retinol y/o la vitamina C;
- 25 • un ingrediente activo inhibidor de las metaloproteinasas (MMP), tal como más particularmente las MMP 1, 2, 3, 9, tal como los retinoides y derivados, los oligopéptidos y lipopéptidos, los lipoaminoácidos, el extracto de hojas de *Argania spinosa* comercializado por BASF Beauty Care solutions France SAS bajo el nombre Arganyl™; licopeno; isoflavonas, quercetina, kaempferol, apigenina.
- un agente rehidratante, en particular esferas de relleno de ácido hialurónico comercializadas por BASF Beauty Care Solutions France (Hyaluronic Filling Spheres™).
- 30 • un agente para aumentar la expresión de LOX para aumentar la arquitectura epidérmica, como un extracto de *Cichorium intybus* comercializado bajo el nombre LOX-AGE™ por BASF Beauty Care Solutions France.
- un agente para aumentar la desglicación del colágeno y/o aumentar la expresión del colágeno tipo I, tal como una combinación de un extracto de hoja de *Salvia miltiorrhiza* y niacinamida comercializada por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre CollRepair™.
- 35 • un agente que estimula la síntesis de lumican y colágeno como un tetrapéptido sintético acetyl Gln Asp Val His comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre Dermican™ y descrito en la solicitud de patente WO2005120554.
- un agente protector y estimulante de la elastina y el colágeno como el extracto de hoja de *Manilkara multinervis* comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre Elestan™ y extracto de raíz
- 40 de *Eperua falcata* comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre Eperuline™.
- un agente antimanchas pigmentarias, en particular inhibiendo la síntesis de melanina, tal como el complejo sinérgico de extracto de *Pisum sativum* y dilaurato de sacarosa comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre Actiwhite™, o ácido hidroxifenoxipropiónico comercializado por BASF Beauty Care Solutions France bajo el nombre Radianskin™.
- 45 • un agente que estimula la firmeza y elasticidad de la piel tal como un extracto de *Khaya senegalensis*, comercializado por el solicitante bajo el nombre Collalift®18.

Los agentes estimulantes de la proliferación de los queratinocitos, preferiblemente utilizables en la composición según la invención, incluyen en particular retinoides tales como el retinol y sus ésteres, incluido el palmitato de retinilo, y el floriglucinol. Los agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos incluyen, por

ejemplo, minerales tales como el calcio y lignanos tales como el secoisolariciresinol, así como extracto de *Achillea millefolium* comercializado bajo el nombre Neurobiox™ por BASF Beauty Care Solutions France.

Como agentes calmantes preferiblemente utilizables en la composición según la invención, se pueden citar: los triterpenos pentacíclicos, el ácido ursólico y sus sales, el ácido oleanólico y sus sales, el ácido betulínico y sus sales, las sales de ácido salicílico y en particular el salicilato de zinc, el bisabolol, la alantoina, los aceites insaturados omega 3, la cortisona, la hidrocortisona, la indometacina y la beta-metasona, los agentes activos antiinflamatorios y en particular los descritos en la solicitud FR2847267, en particular el extracto de raíz de *Pueraria lobata* comercializado bajo el nombre Inhipase® por BASF Beauty Care Solutions France SAS, extractos de *Theobroma cacao*.

Entre los agentes activos sobre la regulación del tamaño de los poros y/o su apertura y/o sobre la producción de sebo, se citan como ejemplo un extracto de *Cichorium intybus* comercializado bajo el nombre LOX-AGE™ de BASF Beauty Care Solutions France, o sarcosina sintética comercializada bajo el nombre Mat-XS™ Clínica y/o un extracto de *Orthosiphon stamineus* tal como se describe en la solicitud de patente WO2010063674 en nombre de BASF Beauty Care Solutions France y comercializado bajo el nombre MAT XS™ Bright.

Como agentes hidratantes preferiblemente utilizables en la composición según la invención, se pueden citar: una asociación de pululano, de hialuronato de sodio y de alginato de sodio tal como la comercializada por BASF Beauty Care Solutions France con el nombre PatchH<sub>2</sub>O™.

Otro objeto de la descripción se refiere también a un método de cuidado cosmético que comprende la aplicación, por vía tópica u oral, preferiblemente por vía tópica, del extracto según la invención o de una composición cosmética que lo comprende para aumentar la firmeza y/o la elasticidad de la piel y/o de las mucosas.

Así, el método de cuidado cosmético según la descripción tiene por objeto aumentar la expresión génica y/o proteica del colágeno tipo I y/o V, preferiblemente colágeno tipo I, y/o disminuir la expresión de CYR61, a nivel de la piel y/o de las mucosas para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas.

Otro objeto de la descripción se refiere a un procedimiento de cuidado cosmético que comprende la aplicación tópica u oral, preferiblemente tópica, del extracto de *N. lappaceum* según la invención o una composición cosmética que la comprende para aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas, aumentando la expresión génica y/o proteica de la fibrilina, preferiblemente de la fibrilina-1, de la LOX-L, de la fibulina-5, y/o de la Emilina1, preferiblemente todavía de la fibrilina-1, y ventajosamente proteica, a nivel de la piel y/o de las mucosas.

En una forma de realización de la descripción, el procedimiento comprende la aplicación tópica sobre toda o parte de la piel del cuerpo y/o de la cara donde se desea un aumento de la firmeza y/o elasticidad, preferiblemente las piernas, los muslos, los brazos, el estómago, el escote, el cuello, toda o parte de la cara, preferiblemente las mejillas, la frente, el mentón, los labios, el contorno de los labios, el contorno de los ojos, la zona denominada "T" de la cara, del extracto según la invención o de una composición cosmética que lo comprenda.

Finalmente, otro objeto de la presente invención se refiere al extracto de *N. lappaceum* para su utilización, por vía tópica u oral y preferiblemente por vía tópica, solo o en una composición farmacéutica, preferiblemente dermatológica que lo comprenda, en la prevención y/o tratamiento de patologías que impliquen una pérdida de expresión proteica y/o génica del colágeno, preferiblemente del colágeno tipo I y/o una pérdida de firmeza patológica de la piel y/o de las mucosas tales como cuperosos, telangiectasias.

Finalmente, otro objeto de la presente invención se refiere al extracto de *N. lappaceum* para su utilización, por vía tópica u oral y preferiblemente por vía tópica, solo o en una composición farmacéutica, preferiblemente dermatológica que lo comprenda, en la prevención y/o tratamiento de patologías que cursan con una pérdida de expresión proteica y/o génica de la fibrilina, preferiblemente de la fibrilina tipo I, y/o una pérdida de elasticidad patológica de la piel y/o de las mucosas tales como la elastosis solar, la enfermedad de la cutis laxa y/o las estrías.

En una forma de realización de la invención, el extracto se incluye en la composición dermatológica o farmacéutica que comprende además al menos un excipiente dermatológica o farmacéuticamente aceptable, a una concentración de 1,10<sup>-4</sup> % a 10%, preferiblemente de 1,10<sup>-4</sup> % a 5% y de manera preferible 1,10<sup>-3</sup> %, a 3% en peso, respecto al peso total de la composición.

A continuación se presentan ejemplos referentes a la descripción de la invención. Estos ejemplos se dan con fines ilustrativos y no limitan de ningún modo el alcance de la invención. Cada uno de los ejemplos tiene un alcance general. Los ejemplos son parte integral de la presente invención y cualquier característica que parezca nueva respecto a cualquier técnica anterior a partir de la descripción tomada en su conjunto, incluidos los ejemplos, es parte integral de la invención.

**Ejemplos:**

**Ejemplo 1: Preparación de diferentes extractos de *N. lappaceum* según la invención**

**Ejemplo 1a)** El extracto se obtuvo por maceración en agua como único disolvente, de una cantidad de 10% en peso de hojas secas de la planta *N. lappaceum* relativo al peso total de hojas y agua como único disolvente, a una temperatura de 80°C, durante un período de 1 hora. El extracto crudo fue decantado, centrifugado y luego filtrado. Si es necesario, este extracto puede luego secarse.

**Ejemplo 1b)** El extracto se obtuvo por maceración a partir de una cantidad de 5% en peso de hojas de la planta *N. lappaceum* relativo al peso total de hojas secas y agua como único disolvente, a una temperatura de 80°C, durante un período de 1 hora. El extracto crudo se centrifugó y luego se filtró.

**Ejemplo comparativo 1c)** El extracto se obtuvo por maceración a partir de una cantidad de 10% en peso de ramas secas de la planta *N. lappaceum* relativo al peso total de las ramas y agua como único disolvente, a temperatura ambiente, es decir a una temperatura de 20°C, durante un período de 2 horas en presencia de una concentración en peso del 1% de caprilil/capril glucósido (Plantacare® 810 UP). El extracto crudo fue decantado, centrifugado y luego filtrado.

Los extractos obtenidos en los ejemplos 1a) a 1c) se concentraron posteriormente por evaporación del disolvente y se secaron por pulverización en presencia de maltodextrinas. Estos extractos vienen en forma de polvo.

**Ejemplo 1d)** La extracción se realizó mediante maceración a partir de una cantidad de 10% en peso de hojas secas de *N. lappaceum* en una mezcla de propanodiol/agua (80, 20; v/v) a una temperatura de 80°C durante un período de 1 hora. El extracto crudo fue decantado, centrifugado y luego filtrado.

**Ejemplo 1e)** La extracción se realizó a partir de una cantidad de 10% en peso de hojas secas de *N. lappaceum* en agua en condiciones subcríticas, en un autoclave de extracción a presión, a una temperatura de 250°C, bajo presión de 250 bares. El extracto crudo fue decantado, centrifugado y luego filtrado.

**Ejemplo comparativo 1f)** La extracción se realizó mediante maceración en agua como único disolvente a partir de una cantidad de 10% en peso de pulpa de fruto de *N. lappaceum* relativo al peso total de pulpa y agua, a una temperatura de 80°C durante un período de 1 hora. El extracto crudo fue decantado, centrifugado y luego filtrado.

**Ejemplo comparativo 1g)** La extracción se realizó mediante maceración en agua como único disolvente de una cantidad de 10% de semillas en peso respecto al peso total de semillas y agua, a temperatura ambiente, es decir 20°C, durante un período de 2 horas. El extracto crudo fue decantado, centrifugado y luego filtrado.

**Ejemplo comparativo 1h)** El extracto se obtuvo por maceración a partir de una cantidad de 10% en peso de rama seca de la planta *N. lappaceum* relativo al peso total de la rama y agua como único disolvente, a una temperatura de 80°C, durante un período de 1 hora. El extracto crudo fue decantado, centrifugado y luego filtrado.

**Ejemplo 2: Aumento de la expresión de colágeno tipo I en presencia de diferentes extractos de *N. lappaceum* según la invención.**

*Protocolo:* fibroblastos humanos denominados "normales", es decir que no presentan ninguna patología, de un donante sano de 34 años se cultivaron en un medio definido (FGM) durante un periodo de 48 horas en presencia de 2 concentraciones finales diferentes de distintos extractos de *N. lappaceum*. Luego se eliminó el medio celular. El mismo medio de cultivo sin adición de extracto según la invención se utilizó como testigo (Control). La estera celular resultante se lisó con solución de hidróxido de amonio.

La dosificación del colágeno tipo I se realizó a partir del lisado obtenido con un anticuerpo anti-colágeno I, utilizado a 500 ng/mL en una solución tampón (PBS). Después de un período de 60 minutos, se aplicó un anticuerpo secundario utilizado a 40 ng/mL durante un período de 60 minutos. Después del lavado, se añadió una solución reveladora y se midió la fluorescencia (ENVision, PerkinElmer). Los resultados de fluorescencia se normalizaron a la fluorescencia obtenida con el mismo medio celular en ausencia del extracto de *N. lappaceum* (Control) y se informó la cantidad de ADN obtenido en cada condición. Los resultados presentados corresponden al promedio de 6 ensayos (n=6). (Y: Desviación estándar).

Resultados:

Tabla 1

	PROM.	DE
Control	100	14
Extracto de hoja de <i>N. lappaceum</i> al 1% (p/v preparado según el ej. 1a)	290	72
Extracto de semilla de <i>N. lappaceum</i> al 10% (p/v medio) preparado según el ej. 1 g)	103	5
Extracto de rama de <i>N. lappaceum</i> al 10% (p/v medio) preparado según el ej. 1 h)	94	10
Extracto de pulpa de <i>N. lappaceum</i> al 10% (p/v medio) según el ej. 1f)	95	8

Conclusión: el extracto de hoja de *N. lappaceum* aumentó la expresión proteica del colágeno tipo I en al menos un 104% y hasta un 686% en los fibroblastos analizados.

#### 5 Ejemplo 3) Aumento de la expresión de colágeno tipo V en presencia de diferentes extractos de *N. lappaceum*

Protocolo: fibroblastos humanos denominados "normales", es decir que no presentan ninguna patología, de un donante sano de 34 años se cultivaron en un medio definido (FGM) durante un periodo de 48 horas en presencia de diferentes concentraciones finales de distintos extractos de *N. lappaceum*, luego se eliminó el medio celular. El mismo medio de cultivo sin adición de extracto según la invención se utilizó como testigo (Control). La estera celular obtenida fue lisada con solución de hidróxido de amonio, luego se realizó la dosificación de colágeno tipo V con un anticuerpo anti-colágeno V, diluido 1/4000 en una solución tampón (PBS). Después de un período de 60 minutos, se aplicó un anticuerpo secundario diluido 1/25000 durante un período de 60 minutos. Después del lavado, se añadió una solución reveladora y se midió la fluorescencia (ENVision, PerkinElmer). Los resultados de fluorescencia se normalizaron a la fluorescencia obtenida con el mismo medio celular en ausencia del extracto de *N. lappaceum* (Control) y se informó la cantidad de ADN obtenido en cada condición. Los resultados presentados corresponden al promedio de 3 ensayos (n=3) (DE: Desviación estándar).

Resultados:

Tabla 2

	PROM.	DE
Control	100	5
Extracto de hoja de <i>N. lappaceum</i> al 1% (p/v medio) preparado según el ej. 1a)	231	39
Extracto de rama de <i>N. lappaceum</i> al 0,1% (p/v medio) preparado según el ej. 1c)	176	24
Extracto de semilla de <i>N. lappaceum</i> al 1% (p/v medio) preparado según el ej. 1 g)	134	25
Extracto de pulpa de <i>N. lappaceum</i> al 0,5 % (p/v medio) preparado según el ej. 1f)	131	10
Conclusión: los extractos de <i>N. lappaceum</i> aumentaron la expresión proteica del colágeno tipo V en al menos un 4% y hasta al menos un 400% en los fibroblastos normales analizados, demostrando sus propiedades de aumento de la firmeza de la piel y las mucosas.		

#### Ejemplo 4: Aumento de la expresión de fibrilina-1 en presencia de diferentes extractos de *N. lappaceum*

Protocolo: Los fibroblastos humanos denominados normales, es decir que no presentan ninguna patología, de un donante sano de 34 años se cultivaron en un medio definido (FGM) durante un periodo de 48 horas en presencia de 2 concentraciones finales diferentes del extracto de *N. lappaceum*, luego se eliminó el medio celular. El mismo medio de cultivo sin adición de extracto se utilizó como testigo (Control). Luego, las células fueron recolectadas y lisadas con un tampón de lisis específico para realizar la inmunolocalización (transferencia Western). La concentración de proteínas se determinó mediante el método BCA. Las proteínas se identificaron mediante electroforesis capilar (ProteinSimple, EE. UU.) utilizando un anticuerpo primario antifibrilina y se inmunolocalizaron utilizando un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa. Los resultados se cuantificaron utilizando el software Compass (versión 2.7.1 (ProteinSimple)).

Resultados:

Tabla 3

	PROM.	DE
Control	100	9
Extracto de hoja de <i>N. lappaceum</i> al 1% (p/v medio) preparado según el ejemplo 1a)	239	56
Extracto de rama de <i>N. lappaceum</i> al 0,1 % (p/v medio) preparado según el ejemplo 1c)	148	1
Extracto de semilla de <i>N. lappaceum</i> al 1% (p/v medio) preparado según el ejemplo 1g)	272	95
Extracto de pulpa de <i>N. lappaceum</i> 0,5 % (p/v de medio) preparado según el Ejemplo 1f)	166	18
Conclusión: Los resultados mostraron un aumento de al menos 30% y hasta al menos 200% en la expresión protéica de fibrilina-1 en fibroblastos humanos normales, mostrando su capacidad para aumentar la elasticidad de la piel y/o membranas mucosas.		

#### Ejemplo 5: Disminución de la expresión proteica de CYR61 en presencia de un extracto de *N. lappaceum*

- 5 Protocolo: fibroblastos humanos denominados "normales", es decir que no presentan ninguna patología, de un donante sano de 34 años se cultivaron en un medio definido (FGM) durante un periodo de 48 horas en presencia de diferentes concentraciones finales de extractos de *N. lappaceum*, luego se elimina el medio celular. El mismo medio de cultivo sin adición de extracto según la invención se utilizó como testigo (Control). Luego se recogieron los sobrenadantes del cultivo para su análisis. La concentración de proteínas se determinó mediante el ensayo BCA (ensayo de ácido Bicinonónico). La expresión protéica se midió mediante transferencia Western (n = 4) (SallySue®, ProteinSimple®). La proteína de interés CYR61 se detectó mediante electroforesis capilar (anticuerpo AbCam (ab24448) e diluido 1/50) y luego se reveló con un anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa de rábano picante y un sustrato quimioluminiscente. Luego se detectó y cuantificó la señal quimioluminiscente (Compass® versión 2.7.1 (ProteinSimple®)).
- 10
- 15 Resultados:

Los resultados se expresan como porcentajes relativos respecto al nivel de expresión protéica de CYR61 en sobrenadantes de fibroblastos no tratados (Control).

Tabla 4

	PROM.	DE
Control	100	7,8
Extracto seco de hojas de <i>N. lappaceum</i> preparado según el ejemplo 1a) ( $4 \times 10^{-3}$ p/v medio)	79,4	8,2
Extracto seco de hojas de <i>N. lappaceum</i> preparado según el ejemplo 1a) ( $8 \times 10^{-3}$ p/v medio)	52,4	7,9

- 20 Conclusión: el extracto de hoja de *N. lappaceum* ha demostrado su capacidad para disminuir la expresión protéica CYR61. El extracto es por tanto activo sobre la firmeza de la piel y/o de las mucosas.

#### Ejemplo 6: Ejemplo de ingrediente cosmético

Las cantidades indicadas son en porcentaje en peso respecto al peso total del ingrediente cosmético.

##### Ejemplos 6a)

Extracto de <i>N. lappaceum</i> Ej. 1a) a 1e)	1-20% (p/p)
Maltodextrinas	80-99% (p/p)
Ejemplo 6b)	
Extracto de <i>N. lappaceum</i> Ej. 1a) a 1e)	1%
Glicerina	79%

Biopropanodiol	10%
Agua	10%

#### Ejemplo 7: Ejemplos de composiciones cosméticas

Las composiciones a continuación se preparan según métodos conocidos por los expertos en la materia, en particular con respecto a las diferentes fases que se deben mezclar entre sí.

- 5 \*El ingrediente cosmético se prepara de acuerdo con el Ejemplo 6 anterior. Las cantidades indicadas son en porcentaje en peso respecto al peso total de la composición.

7a)

Ingrediente cosmético*	0,2-0,3
EDTA	0,05
Esteareth-2	2,00
Esteareth-21	2,50
Alcohol cetearílico	1,00
Caprilato de propilheptilo	15,00
Hidróxido de sodio (30 % en solución)	0,10
Mezcla de fenoxietanol, clorfenesina, ácido benzoico, butilenglicol, ácido sórbico (Germazide™ PBS)	1,25
Mezcla de poliacrilato-X, isohexadecano y polisorbato 60	
(Sepigel™ SMS 60)	4,00
Agua	Qsp 100

7b)

Ingrediente cosmético*	0,2-0,3
EDTA	0,05
Esteareth-2	2,00
Esteareth-21	2,50
Alcohol cetearílico	1,00
Caprilato de propilheptilo	15,00
Hidróxido de sodio (30 % en solución)	0,10
Mezcla de fenoxietanol, clorfenesina, ácido benzoico, butilenglicol, ácido sórbico (Germazide™ PBS)	1,25
Mezcla de poliacrilato-X, isohexadecano y polisorbato 60 (Sepigel™ SMS 60)	4,00

Agua

Qsp 100

7c)

5 El procedimiento se lleva a cabo según métodos conocidos por los expertos en la materia para mezclar entre sí las diferentes fases A, B, C, D siguientes para preparar una composición según la presente invención. Las proporciones se expresan en %.

**Fase A**

Estearato de glicerilo, estearato de PEG-100	4,00
Diestearato de pentaeritrito	1,50
Isononanoato de cetearilo	3,00
Caprilato de propilheptilo	5,00
Caprilato de coco	2,00
Carbonato de dicaprilato	3,00
Dimeticona	1,00

**Fase B**

Agua	64,43
Propilenglicol, fenoxietanol, clorfenesina, metilparabeno	1,00
Glicerina	1,57
Goma xantana	0,20
Butilenglicol	2,00
Hidróxido de sodio, agua	0,15

**Fase C**

Carbómero	0,15
Agua	10

**Fase D**

Extracto de <i>N. lappaceum</i> obtenido según el ejemplo 6a)	1,00
---	------



## REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de un extracto de hojas de *Nephelium lappaceum* para aumentar la firmeza y/o elasticidad de la piel y/o de las mucosas.
2. Uso del extracto según la reivindicación 1 para aumentar la elasticidad de la piel y/o de las mucosas.
- 5 3. Uso del extracto según la reivindicación 1 para aumentar la firmeza de la piel y/o de las mucosas.
4. Uso del extracto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 4 tal que el extracto aumenta la expresión génica y/o proteica del colágeno tipo I y/o V, preferiblemente colágeno tipo I.
5. Uso del extracto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 y 4, tal que el extracto aumenta la expresión génica y/o proteica de LOX-L, de fibulina-5, de Emilina1 y/o de fibrilina-1, preferiblemente de fibrilina-1, incluso más preferiblemente la expresión proteica de fibrilina-1.
- 10 6. Uso del extracto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, de manera que el extracto se obtiene en un disolvente o una mezcla de disolventes tales como agua, un alcohol, un glicol, un poliol, una mezcla de agua/alcohol, agua/glicol o agua/poliol (tal como agua mezclada con etanol, glicerol y/o butilenglicol y/u otros glicoles tales como xilitol y/o propanodiol) de 99/1 a 1/99 (p/p), ventajosamente en agua como único disolvente, más preferiblemente en agua en condiciones subcríticas.
- 15 7. Uso del extracto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 tal que el extracto se atomiza en presencia de una concentración en peso de maltodextrinas comprendida entre 20% y 90%, preferiblemente entre 40 y 80%, más preferiblemente 70 a 80% con respecto al peso total del polvo obtenido.
- 20 8. Uso del extracto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el extracto se aplica en todo o parte del cuerpo, preferiblemente piernas, muslos, brazos, estómago, escote y/o cuello; y/o todo o parte del rostro, preferiblemente las mejillas, la frente, el mentón, los labios, el contorno de los labios, el contorno de los ojos y/o la zona denominada "T" del rostro.
9. Uso del extracto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el extracto es adecuado para aplicación por vía tópica.
- 25 10. Uso según la reivindicación 1 para prevenir y/o tratar las estrías.
11. Extracto de hoja de *Nephelium lappaceum* para su uso por vía tópica u oral, solo o en una composición dermatológica o farmacéutica que lo comprenda, en la prevención y/o tratamiento de patologías que impliquen una pérdida de expresión proteica y/o génica del colágeno, preferiblemente del colágeno de tipo I y/o una pérdida patológica de firmeza de la piel y/o de las mucosas elegida entre la cuperosis y las telangiectasias.
- 30 12. Extracto de hoja de *Nephelium lappaceum* para su uso por vía tópica u oral, solo o en una composición dermatológica o farmacéutica que lo comprenda, en la prevención y/o tratamiento de patologías que implican una pérdida patológica de elasticidad elegida entre la elastosis solar y/o la cutis laxa.