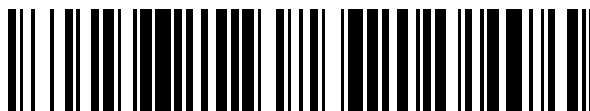


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 712**

51 Int. Cl.:
A61K 36/02 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03368024 .0**
96 Fecha de presentación: **28.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1350517**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.10.2003**

54 Título: **ADUCTO DE ALGAS EXTRAÍDO DE MACROALGAS ROJAS QUE COMPRENDE EL
DIPÉPTIDO CITRULINIL-ARGININA, SU PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y SU UTILIZACIÓN
DERMATOLÓGICA COMO AGENTE COSMÉTICO.**

30 Prioridad:
05.04.2002 MC 2484

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.02.2012

73 Titular/es:
**EXSYMOL S.A.M.
4 AVENUE PRINCE HEREDITAIRE ALBERT
MC-98000 MONTE CARLO, MC**

72 Inventor/es:
Seguin, Marie-Christine

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

ES 2 373 712 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

Aducto de algas extraído de macroalgas rojas que comprende el dipéptido citrulinil-arginina, su procedimiento de obtención y su utilización dermatológica como agente cosmético.

La presente invención tiene como objeto un aducto de algas del dipéptido natural citrulinil-arginina, su utilización no terapéutica dermatológica como agente para el cuidado y para el tratamiento de la piel y las faneras.

La literatura informa de la propiedad común a las macroalgas que consiste en utilizar el nitrógeno de fuentes externas presentes en el mar bajo forma de iones nitrato, nitrito, amonio, de reducirlo y por fin de almacenarlo bajo forma orgánica, especialmente en aminoácidos, proteínas y pigmentos (Hanisak M.D.(1983), *In* Carpenter, E.J. and Capone, D.G.(Eds) "Nitrogen in the marine environment". Academic press Inc.).

Así, en un extracto de alga roja *Grateloupia turuturu* (Miyazawa K. et al., Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries (1974), vol.40, pp.815-818), fue aislado y caracterizado estructuralmente por la primera vez un modelo orgánico nitrogenado bajo la forma del dipéptido citrulinil-arginina. Otras rhodophyceae tales como *Grateloupia filicina*, *Polyides rotundus*, *Polysiphonia lanosa* han sido identificadas después con la presencia del mismo dipéptido en la composición de sus extractos alcohólicos, y de manera particular el alga *Chondrus crispus*. En esta última por ejemplo, cuando es recolectada en el litoral del Canadá y al término del período invernal, el dipéptido citrulinil-arginina constituye el principal modelo orgánico nitrogenado y representa más del 50% del nitrógeno total presente en la planta (Laycock M.V. y col., *Can J. Biochem.* (1977), vol.55, pp.27-30).

A continuación, nuevos estudios realizados por el mismo grupo de investigadores canadienses sobre el alga *Chondrus crispus* han evidenciado sin embargo la influencia de otros factores fisiológicos además de la biodisponibilidad en nitrógeno de las aguas costeras canadienses en las condiciones de formación natural del dipéptido citrulinil-arginina en el alga (Laycock M.V. y col., *Can J. Biochem.* (1981), vol.59, pp.522-527). Han comprobado así que el contenido en citrulinil-arginina fluctuaba durante el año, con un proceso de acumulación de la molécula esencialmente a lo largo del invierno cuando la temperatura del agua es inferior a 15°C. La concentración máxima en dipéptido es por otro lado observada al finalizar el invierno. Los mismos autores subrayan igualmente, durante este proceso, el estado vegetativo de la planta, siendo su crecimiento limitado por las aguas frías. Por fin, un mínimo de irradiancia o de intensidad luminosa se revela también un elemento indispensable para este proceso.

Los autores de los trabajos mencionados anteriormente sin embargo no avanzan, para el dipéptido acumulado y almacenado, más que un papel de reserva potencial de nitrógeno, energético para la planta. Esta reserva es en efecto puesta a disposición y luego rápidamente consumida por ésta en cuanto las concentraciones en fuentes nitrogenadas externas en el mar disminuyen, especialmente con el regreso de la primavera. El dipéptido sostiene entonces la planta y le permite aprovechar plenamente las condiciones favorables a su crecimiento.

La utilización dermatológica por la solicitante del dipéptido citrulinil-arginina como agente de cuidado y de tratamiento para la piel y las faneras ha sido considerada por muchas razones.

En primer lugar, la literatura no informa, en los tejidos cutáneos y en las faneras de los mamíferos superiores, de la biosíntesis de dicho aporte favorable bajo esta forma.

A continuación, por la estructura y el número de átomos de nitrógeno del dipéptido citrulinil-arginina, tal aportación es susceptible de constituir, como su comportamiento observado en el alga, una fuente de nitrógeno importante e interesante por ejemplo en la piel en el proceso de cicatrización y de reparación de los tejidos cutáneos ya que una pérdida de nitrógeno es clásicamente observada durante el período postraumático (Chyun J.H. y col., *J. Nutr.* (1984), vol.114, pp.1697-1704). Se alude igualmente a los problemas de acidosis de una piel perturbada y el mantenimiento de un pH neutro intracelular con tal fuente de nitrógeno.

El interés del dipéptido como agente de cuidado y de tratamiento resulta igualmente de sus propiedades biológicas, descubiertas por la solicitante y expuestas en la descripción detallada de la invención a continuación. La acción favorable del dipéptido citrulinil-arginina sobre el metabolismo energético de fibroblastos en cultivo y un comportamiento citoestimulante han sido por ejemplo puestos en evidencia, respectivamente por una cuantificación del trifosfato de adenosina y una prueba de evaluación de la proliferación celular.

Correlativamente a la función fisiológica ejercida por el dipéptido en el alga y sobre la base de una sobre expresión conocida de las proteínas chaperonas (*Heat Shock Proteins* o HSP) en respuesta a un choque térmico negativo (Holland D.B. y col., *J. Invest. Dermatology* (1993), vol.101, pp.196-199), la solicitante ha demostrado el interés de utilizar el dipéptido a nivel cutáneo para responder a la necesidad de tratamiento de una piel sometida al frío. En estas condiciones desfavorables, la reserva energética constituida por la molécula citrulinil-arginina mejora la síntesis de proteínas al nivel de las células epidérmicas y permite favorecer la expresión de estas proteínas chaperonas.

La solicitante ha puesto igualmente en evidencia el interés del dipéptido para satisfacer la necesidad de tratamiento

de una piel sometida a una luminosidad reducida sin acentuación de la palidez y la pérdida de resplandor de la piel.

Además, de modo más secundario, es por ejemplo igualmente factible utilizar el dipéptido citrulinil-arginina como fuente de arginina y de citrulina, bajo la acción de las proteasas de la piel a medida que penetra cutáneamente. Una aportación exógena de estos dos aminoácidos y especialmente de arginina resulta actualmente de interés en dermatología. La arginina está así muy implicada en los procesos de cicatrización debido a su carácter antioxidante. Es descrito también como sustrato para la síntesis de colágeno (Chithra P. y col., J. Clin. Biochem. Nutr. (1995), vol.18, pp.111-117 y referencias citadas).

La presencia de la citrulina es descubierta en las proteínas epidérmicas (Kubilus J. y col., Biochim. Biophys. Acta (1979), vol.581, pp.114-121) y en las proteínas capilares (Rogers G.E. y col., Biochim. Biophys. Acta (1977), vol.495, pp.159-175), después de una conversión enzimática de los residuos de arginina laterales. La arginina y la citrulina son conocidas como los productos intermedios metabólicos del ciclo de la urea. Un aumento de la producción de urea endógena es buscado en los problemas de piel seca (Wohlrab J., Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. (2002), vol.15, pp.44-54).

Sin embargo, de manera inesperada y muy sorprendentemente, la solicitante ha comprobado el potencial genotóxico del susodicho dipéptido, tanto para la sustancia purificada extraída del alga *Chondrus crispus* como para una réplica conseguida por síntesis química.

Estos dos resultados proceden de investigaciones realizadas por la solicitante según las directivas de la OCDE 471, en el respeto de un método muy bien establecido actualmente en la búsqueda del potencial mutágeno para toda forma administrable en el hombre: el método de Ames (Kirkland D.J., Mutation Research (1994), vol.312, pp.195-199), (ICH steering committee, 19 Julio 1995, Guidance on specific aspect of regulatory genotoxicity tests for pharmaceuticals).

Resulta muy evidente que dicho comportamiento es absolutamente incompatible con la utilización en dermatología del dipéptido citrulinil-arginina.

En la presente invención se han realizado entonces las investigaciones con trabajos orientados hacia la obtención de formas de citrulinil-arginina desprovistas del potencial genotóxico, aunque conservando el conjunto de las actividades demostradas originalmente para el dipéptido.

La solicitante ha identificado así diferentes dipéptidos de síntesis, funcionalizados parcialmente o totalmente sobre tres de sus sitios posibles de sustitución, provistos de las mismas propiedades biológicas que éstas de la sustancia natural purificada. En cambio, las estructuras identificadas como tales no han presentado dicho efecto secundario inaceptable.

Paralelamente, la solicitante ha observado la supresión del carácter genotóxico para un extracto algal, enriquecido en polipéptidos o proteínas, y conseguido según el protocolo siguiente desarrollado por los inventores de la presente invención.

La invención tiene pues por primer objeto la obtención de un análogo del dipéptido natural, análogo también de origen de algas pero en el que no se encuentra el potencial genotóxico correspondiente a la molécula natural purificada. Las propiedades biológicas apreciadas en esta última se encuentran sin embargo conservadas en su totalidad.

La primera etapa del protocolo es una extracción de algas, especialmente de macroalgas rojas, preferentemente de *Chondrus crispus*, por medio de un solvente o de una mezcla de solventes aceptables en farmacia.

Dicha alga es preferentemente un alga que ha acumulado de modo óptimo 10% en peso seco de citrulinil-arginina con respecto al peso total del alga seca.

El procedimiento de extracción utilizable para conseguir el extracto objeto de la invención es ventajosamente puesto en práctica en condiciones tales que dicha extracción es realizada al reflujo del dicho solvente o mezcla de solventes, durante un período de 2 a 4 horas.

Como solvente preferido para dicha extracción, se utilizará preferentemente una mezcla de agua y de etanol amoniacal.

La segunda etapa está destinada a enriquecer la cantidad en peso de polipéptidos o proteínas de naturaleza intrínseca hasta un contenido total igual por lo menos al 20%.

Siguiendo una forma de realización ventajosa de la invención, el enriquecimiento resulta de una concentración de las proteínas nativas intrínsecas. Alternativamente, el enriquecimiento puede ser extrínseco y resulta de la incorporación de proteínas estándares utilizables en farmacia.

Preferentemente para estas proteínas incorporadas, se utilizarán proteínas vegetales o sus hidrolizados, tales como particularmente las proteínas de trigo o de soja.

5 Preferentemente para estas proteínas incorporadas, teniendo en cuenta la reglamentación vigente, se utilizará proteínas animales o sus hidrolizados, como particularmente, el colágeno o la elastina.

Preferentemente para estas proteínas incorporadas, se utilizará el colágeno marino o su hidrolizado.

10 Preferentemente para estas proteínas incorporadas, se utilizarán otras proteínas de algas o sus hidrolizados, como particularmente, la espirulina y las proteínas de microalgas.

Eventualmente al extracto obtenido puede ser incorporado un contenido titulado del dipéptido citrulinil-arginina conseguido por vía química, de manera que suplemente dicho extracto hasta el 10% en peso.

15 La tercera etapa es una etapa de tratamiento térmico de dicho extracto enriquecido en polipéptidos o proteínas.

Dicho tratamiento es realizado ventajosamente durante 3 horas a 40°C.

20 Innegablemente, a partir de su respuesta negativa a la prueba de Ames, dicho análogo obtenido con el protocolo descrito anteriormente constituye un producto estructuralmente nuevo, diferente de la molécula natural purificada, probablemente por su estado de aducto y de la existencia de numerosas interacciones con dichos polipéptidos o proteínas.

25 Un segundo objeto de la invención se refiere a la utilización de este aducto algal, calificado más comúnmente como extracto, como agente de cuidado y de tratamiento para la piel y las faneras.

30 Agente de cuidado y de tratamiento según la presente invención hace referencia a agentes que presentan, de modo general, una actividad reparadora y revitalizante que les permiten reaccionar mejor a las agresiones tal y como el frío o la oscuridad.

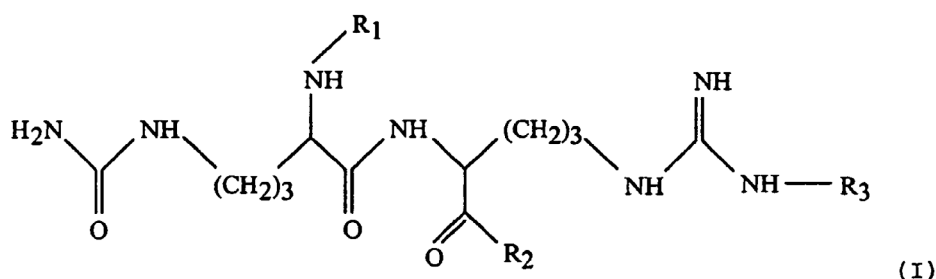
35 La solicitud internacional de patente publicada con el n° WO94/09750 considera una composición cosmética a base de derivados peptídicos de citrulina y de arginina. Unos derivados dipeptídicos son incluso dados a conocer ventajosamente. Las estructuras ejemplificadas son sin embargo diferentes de las objeto de la invención debido a una posición diferente del enlace peptídico, así como las propiedades deseadas.

40 La utilización cosmética de los análogos químicos de citrulinil-arginina ha sido ya descrita en una solicitud de patente depositada por la solicitante y publicada con el n° EP 1 060 739 A1. Se da a conocer una composición cosmética para el adelgazamiento a base de L-arginina, de un análogo de L-arginina o de uno de sus derivados, aplicable por vía tópica. Pero de nuevo, las propiedades buscadas al nivel cutáneo y de las faneras por los mismos análogos según la invención no son mencionadas ni siquiera sugeridas en ese documento anterior.

45 La búsqueda de una relación estructura/actividad, llevada a cabo por la solicitante sobre dichos análogos químicos, ha revelado que una condición esencial en la supresión del potencial genotóxico es la sustitución de la función α -amino de la unidad citrulina.

50 La sustitución de las funciones α -carboxi y guanido de la unidad arginina fue también considerada. Aunque conserva este carácter de no toxicidad, sin embargo, parece más accesoria permitiendo más bien una mejora de la eficacia de dichos análogos a los fines reivindicados.

Es así igualmente descrita la utilización dermatológica de análogos del dipéptido natural citrulinil-arginina, o cualquiera de sus sales, como agentes de cuidado y de tratamiento de la piel y las faneras, siendo dichos análogos representados por la fórmula general (I) siguiente:



55

en la que

R₁ representa un radical acilo o aciloxi,
 R₂ representa un radical hidroxilo, amina, alquilamina o alcoxi,
 y R₃ representa un átomo de hidrógeno o un radical hidroxilo.

De la misma manera que el análogo de origen a partir de algas descrito anteriormente, todos estos derivados no son potencialmente genotóxicos. Su utilización es, por lo tanto, totalmente aceptable en dermatología.

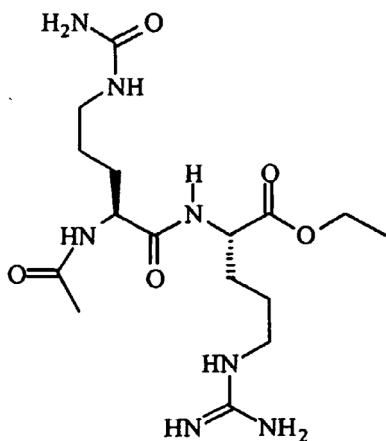
Estos derivados son simplemente sintetizados según los procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por acilación de la función α-amino y/o por esterificación de la función α-carboxílica.

Siguiendo una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) es tal que R₁ es un radical acilo o aciloxi, ventajosamente un radical acetilo, R₂ es un radical alcoxi, ventajosamente un radical etiloxi, y R₃ es un átomo de hidrógeno.

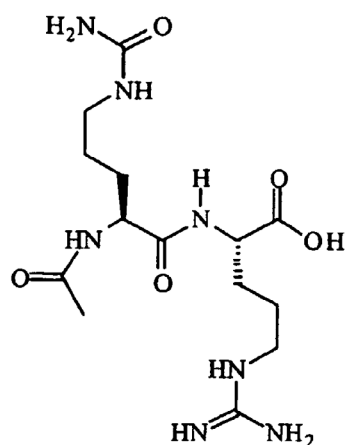
Otra forma de realización preferida consiste en utilizar ventajosamente un compuesto de fórmula general (I) en la que R₁ es un radical acilo o aciloxi, ventajosamente un radical acetilo, R₂ es un radical hidroxilo y R₃ es un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos a continuación constituyen una lista de dichos análogos.

N-acetil-L-citrulinil-L-arginina etil éster (NAc-L-CIT-L-ARG-OEt)



N-acetil-L-citrulinil-L-arginina (NAc-L-CIT-L-ARG)



Como se ha mencionado anteriormente, la molécula citrulinil-arginina purificada presenta particularmente una actividad sobre el metabolismo energético celular, propiedades citoestimulantes así como una acción potenciadora sobre la expresión de las proteínas chaperonas destinada a mejorar el comportamiento de una piel o de las faneras sometidas al frío.

Varias pruebas *in vitro* han sido realizadas para comparar las actividades del dipéptido natural purificado expuesto anteriormente con las del aducto de algas, objeto de la invención, y de algunos análogos químicos.

5 Las pruebas siguientes ilustran estos datos comparativos.

Prueba 1: influencia de análogos del dipéptido natural citrulinil-arginina sobre el metabolismo energético de fibroblastos en cultivo por una cuantificación del adenosina trifosfato (ATP). Comparación con el dipéptido natural purificado.

10 Las células de fibroblastos son cultivadas y son sembradas a la tasa de 10^5 células/ml en presencia de un medio empobrecido en factor de crecimiento (el 2% de suero de ternero fetal).

Sobre cada suspensión celular, la cantidad de ATP es medida por fotometría, determinando la disminución de la absorbancia a 340 nm, según las ecuaciones siguientes:

15 $ATP + 3\text{-fosfoglicerato} \rightarrow ADP + 1,3\text{-difosfoglicerato}$

$1,3\text{-difosfoglicerato} + NADH \rightarrow \text{gliceraldehído-3-P} + NAD + P$

20 Resultados:

	cantidad de ATP (nM/mg proteínas)
A (referencia sin activo)	26.7 +/- 5.2
A + Cit-Arg purificada 1%	88.62 +/- 8
A + aducto de algas 1%	96.2 +/- 6.2
A + N-Ac-Cit-Arg 1%	90.7 +/- 6.5

Prueba 2: demostración de las propiedades citoestimulantes de análogos del dipéptido natural citrulinil-arginina. Comparación con el dipéptido natural purificado.

25 La prueba ha sido realizada sobre una estirpe celular de fibroblastos humanos mantenidos en un medio de cultivo completado con el 2% de suero de ternero fetal (referencia).

La evaluación de la proliferación celular es efectuada mediante una prueba colorimétrica al rojo neutro (Borenfreund E. y col., (1984), Toxicol. Lett., vol.24, pp.119). La variación de crecimiento celular es conseguida midiendo entonces la densidad óptica a 540 nm, según la siguiente ecuación:

30
$$\% \text{ estimulación} = \frac{DO_{\text{activo}} - DO_{\text{referencia}}}{DO_{\text{referencia}}} * 100$$

35 Resultados:

Cit-Arg purificada (%)	0,016	0,031	0,063	0,125	0,5
% estimulación	2	25	30	32.5	36
aducto de algas (%)	0,016	0,031	0,063	0,125	0,5
% estimulación	8	32	38	44	52
N-Ac-Cit-Arg (%)	0,016	0,031	0,063	0,125	0,5
% estimulación	5	26	34	40	45

Prueba 3: acción de análogos del dipéptido natural citrulinil-arginina sobre la expresión por el frío de las proteínas chaperonas (HSP 72). Comparación con el dipéptido natural purificado.

40 Fueron expuestas unas epidermis reconstituidas humanas a una temperatura de 4°C, en ausencia de activo (referencia) luego en presencia del activo que se debe someter a prueba. La evaluación de la expresión de los HSP 72 ha sido detectada semicuantitativamente por inmunofluorescencia utilizando un anticuerpo monoclonal específico de HSP 72. Se basa en una evaluación global de la fluorescencia observada.

Cuanto más pronunciada es la fluorescencia mayores son las proteínas HSP 72 expresadas.

45 Resultados:

	referencia	Cit-Arg purificada	aducto de algas	N-Ac-Cit-Arg
HSP 72	++	+++	++++	+++

++: algunas células son fluorescentes

50 +++: numerosas células son fluorescentes

++++: la totalidad de las capas celulares vivas emite una fluorescencia

5 El interés del dipéptido o de sus análogos químicos para satisfacer las necesidades de una piel sometida a una luminosidad reducida ha sido demostrado por la realización de una prueba *in vivo* en un panel de hombres y de mujeres. La prueba ha sido realizada con el aducto de algas presente en la composición de una crema detallada a continuación, en combinación con sesiones de fototerapia.

10 Prueba 4: acción cutánea de una crema formulada con el 7% de extracto de algas en combinación con tratamientos de fototerapia.

La técnica de evaluación de tal acción a nivel cutáneo ha sido la de la autoevaluación por escala analógica. Dos series de sesiones de fototerapia han sido realizadas así:

15 - primera serie: diez personas anotan cada una los parámetros definidos por la solicitante, antes y después siguiendo un número preciso de sesiones en las condiciones de exposición siguientes:

Intensidad de la luz = 2.500 Lux

Tiempo de exposición = 20 minutos/día

Duración del tratamiento = 2 veces/semana durante un mes

20 - segunda serie: las mismas diez personas anotan los mismos parámetros, después de la aplicación tópica de una crema formulada con el 7% de extracto de algas, en las mismas condiciones de exposición.

Formulación de la composición que contiene dicho extracto:

25	gliceril estearato y steareth	10
	cetearilhexanoato	10
	aceite de nuez de macadamia ternilolia	10
	glicerol	3
	dimeticona	0,3
	metilparaben sódico	0,1
30	propilparaben	0,05
	imidazolidinilurea	0,3
	poliacrilamida y C13-14 isoparafina y laureth-7	1
	Extracto de <i>Chondrus</i> (titulado al 10% en citrulinil-arginina)	7
35	agua purificada csp	58,05

Resultados:

40 Se observa, para el 80% de los sujetos, una mejoría significativa de la hidratación que engendra un tacto uniforme y agradable, para el 70% un retorno de la luminosidad de la tez, en particular del rostro, integrado en las capas profundas dérmicas y que reducen la palidez de la piel.

La invención tiene igualmente por objeto la utilización del aducto de algas en o para la preparación de composiciones de utilización dermatológica no terapéutica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Aducto de algas extraído de macroalgas rojas, caracterizado porque está desprovisto de potencial genotóxico y es susceptible de ser obtenido por un procedimiento que comprende las etapas siguientes en el orden siguiente:
- extracción de dichas macroalgas rojas que comprenden el dipéptido natural citrulinil-arginina por medio de un solvente o de una mezcla de solventes aceptables en farmacia;
 - 10 - enriquecimiento de la cantidad en peso de polipéptidos o proteínas intrínsecas por proteínas nativas intrínsecas o las proteínas extrínsecas estándares utilizables en farmacia hasta un contenido total por lo menos igual a 20%;
 - eventualmente la incorporación de un contenido titulado del dipéptido citrulinil-arginina obtenido por vía química;
 - 15 - tratamiento térmico del extracto resultante.
2. Aducto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha alga es un alga que ha acumulado de manera óptima 10% en peso seco de citrulinil-arginina con respecto al peso total del alga seca.
- 20 3. Aducto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque dicha extracción es realizada a reflujo de dicho/a solvente o mezcla de solventes durante un periodo de 2 a 4 horas.
4. Aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicho/a solvente o mezcla de solventes es una mezcla de agua y de una solución etanólica amoniacal.
- 25 5. Aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicha etapa de enriquecimiento resulta de una concentración de dichos/as polipéptidos o proteínas intrínsecas.
6. Aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque dicha etapa de enriquecimiento resulta de la incorporación de una cantidad de proteínas estándares utilizables en farmacia.
- 30 7. Aducto según la reivindicación 6, caracterizado porque las proteínas estándares utilizables en farmacia son seleccionadas de entre las proteínas vegetales, las proteínas animales y las proteínas de algas, o sus hidrolizados respectivos, preferentemente las proteínas de trigo o de soja, el colágeno, la elastina, el colágeno marino, la espirulina, las proteínas de microalgas.
- 35 8. Aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la etapa de tratamiento es realizada durante 3 horas a 40°C.
9. Utilización no terapéutica del aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 20 como agente de cuidado y de tratamiento de la piel y las faneras.
- 40 10. Utilización del aducto según la reivindicación 9 como agente de cuidado y de tratamiento destinado a resultar una fuente potencial de nitrógeno.
- 45 11. Utilización del aducto según la reivindicación 9 como agente de cuidado y de tratamiento que permite activar el metabolismo energético celular.
12. Utilización del aducto según la reivindicación 9 como agente de cuidado y de tratamiento que presenta unas propiedades citoestimulantes.
- 50 13. Utilización del aducto según la reivindicación 9 como agente de cuidado y de tratamiento que permite mejorar el comportamiento de una piel o de faneras sometidas al frío.
14. Procedimiento de obtención de un aducto de algas de macroalgas rojas desprovisto de potencial genotóxico caracterizado porque comprende las etapas siguientes, en el orden siguiente:
- 55 a. la extracción de dichas macroalgas rojas que comprenden el dipéptido natural citrulinil-arginina por medio de un solvente o de una mezcla de solventes aceptables en farmacia;
- 60 b. el enriquecimiento de la cantidad en peso de polipéptidos o proteínas intrínsecas por las proteínas nativas intrínsecas o las proteínas extrínsecas estándares utilizables en farmacia hasta un contenido total por lo menos igual a 20%;
- 65 c. eventualmente la incorporación de un contenido titulado del dipéptido citrulinil-arginina obtenido por vía química;

d. el tratamiento térmico del extracto resultante.

- 5 15. Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque dicha extracción es realizada a reflujo de dicho/a solvente o mezcla de solventes durante un periodo de 2 a 4 horas.
16. Procedimiento según la reivindicación 14 ó 15, caracterizado porque dicho/a solvente o mezcla de solventes es una mezcla de agua y de una solución etanólica amoniacal.
- 10 17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque dicha etapa de enriquecimiento resulta de una concentración de dichos polipéptidos o proteínas intrínsecas.
18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, caracterizado porque dicha etapa de enriquecimiento resulta de la incorporación de una cantidad de proteínas estándares utilizables en farmacia.
- 15 19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, caracterizado porque la etapa de tratamiento es realizada durante 3 horas a 40°C.
- 20 20. Aducto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la macroalga roja es *Chondrus crispus*.