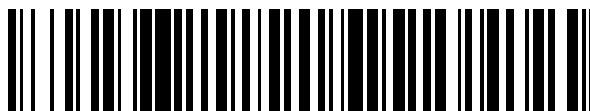


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 280**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/44** (2006.01)

**A61K 8/64** (2006.01)

**A61Q 19/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2000 E 00480049 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1060739**

54 Título: **Composición cosmética adelgazante a base de L-arginina o de uno de sus derivados**

30 Prioridad:

**16.06.1999 FR 9907631**

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

**31.07.2013**

73 Titular/es:

**EXSYMOL S.A.M. (100.0%)  
4 Avenue Albert II  
98000 Monte Carlo , MC**

72 Inventor/es:

**SEGUIN, MARIE-CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 416 280 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**

Composición cosmética adelgazante a base de L-arginina o de uno de sus derivados.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una nueva composición cosmética para el adelgazamiento a base de L-arginina, de un análogo de L-arginina, o de uno de sus derivados, que se presenta en una forma aplicable por vía tópica.

10 **Estado de la técnica**

La industria cosmética está permanentemente buscando nuevos agentes activos, siempre más potentes y realmente eficaces para luchar contra a las sobrecargas adiposas localizadas.

15 El tejido adiposo está constituido esencialmente por adipocitos, células metabólicamente muy activas que aseguran el mantenimiento del equilibrio energético dentro del organismo gracias a dos vías metabólicas antagonistas:

- la lipogénesis, es decir la biosíntesis, a partir de glucosa y de ácidos grasos, de triglicéridos almacenados después dentro de los adipocitos,
- la lipólisis que consiste en la hidrólisis de triglicéridos en glicerol y ácidos grasos libres.

Entre los productos cosméticos adelgazantes propuestos en el comercio, se encuentran unas composiciones que actúan por inhibición de la lipogénesis que contienen unos inhibidores de la captación o de la fijación de la glucosa necesaria para la síntesis de los triglicéridos.

Otros productos adelgazantes tienden a favorecer la lipólisis actuando sobre la tasa de AMPc que estimula la lipasa que permite la hidrólisis de los triglicéridos; la mayor parte de estos productos contienen unas bases xánticas, especialmente la cafeína, asociadas a menudo a unos extractos vegetales que pueden reforzar su actividad.

Algunos productos contienen también unos agentes activos que actúan sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  que inhiben y que estimulan respectivamente la lipólisis.

Se ha puesto en evidencia asimismo la influencia de las hormonas sexuales y de las catecolaminas sobre los receptores  $\beta$ , pero su utilización está prohibida en cosmética.

Recientes progresos en la comprensión de los mecanismos de regulación del adipocito permiten considerar nuevas estrategias cosméticas para productos adelgazantes de aplicación tópica.

40 El nuevo enfoque propuesto en esta patente es la utilización de un agente activo lipolítico tópico que actúa sobre el adipocito por liberación de un mediador celular.

Un equipo de científicos identificó recientemente un regulador potencial de la lipólisis: el radical monóxido de nitrógeno ( $\text{NO}^0$ ) o una forma redox asociada (Modulation of White Adipose Tissue Lipolysis by Nitric Oxide, Gaudiot *et al.*, J. Biol. Chem., 1998, 273, 13475-13481).

Resulta de estos trabajos que el radical  $\text{NO}^0$  puede, en un entorno redox apropiado, funcionar como un factor de estimulación de la lipólisis.

50 Sin embargo, la utilización del monóxido de nitrógeno o de un donante de  $\text{NO}^0$  no es compatible con una utilización en cosmética.

En efecto, el monóxido de nitrógeno tiene unas propiedades fisiológicas múltiples ya que es un mediador celular que actúa particularmente a nivel de los sistemas vascular y neuronal.

55  $\text{NO}^0$  es también una toxina celular potencial implicada en la respuesta inmunitaria. A nivel de la piel,  $\text{NO}^0$  participa en la respuesta inflamatoria (particularmente durante un estrés foto-inducido), modula la actividad melanocitaria, o la proliferación celular durante el proceso de cicatrización.

60 Además, en ciertas condiciones, el monóxido de nitrógeno puede generar *in vivo* unos subproductos tóxicos tales como el anión peroxinitroso.

**Exposición de la invención**

65 Por ello, uno de los objetivos de la presente invención es resolver una parte de los problemas evocados anteriormente proponiendo una composición cosmética para el adelgazamiento que contiene un agente activo

cosmético susceptible de generar el monóxido de nitrógeno de manera endógena.

La L-arginina es un sustrato natural de la NO-sintasa, enzima que metaboliza la arginina para liberar el monóxido de nitrógeno. Esta enzima está presente naturalmente en el seno del tejido adiposo y permite mantener una tasa basal de NO<sup>o</sup>.

Se probó que una aportación extracelular de L-arginina provocaba una producción de NO<sup>o</sup>.

Aunque esta enzima es muy específica, se ha demostrado recientemente que podía aceptar otros sustratos y particularmente un compuesto análogo de la L-arginina, la homo-L-arginina.

En el marco de este nuevo enfoque cosmético, también se ha tenido en consideración la aplicación tópica del agente activo, lo cual plantea la cuestión de su biodisponibilidad, es decir su capacidad para actuar sobre su objetivo biológico principal: el adipocito.

Este tipo de célula no está localizada de manera efectiva en la proximidad inmediata del sitio de aplicación del agente activo, sino en la capa profunda de la piel, la hipodermis.

Por eso, un objetivo importante de la invención, es aumentar la biodisponibilidad del agente activo cosmético según la invención.

Una de las características de la composición cosmética según la invención es por lo tanto reducir la degradación (por las arginasas) o la metabolización de la L-arginina (o de su análogo) por las capas superiores de la piel, o también mejorar la penetración cutánea de la L-arginina o de su análogo.

La NO-sintasa está presente asimismo en las células de las capas superiores de la piel tales como los queratinocitos, y los fibroblastos.

Otra característica de la invención es por lo tanto evitar asimismo posibles efectos secundarios indeseables que pueden resultar de la producción de NO<sup>o</sup> por las capas superiores de la piel.

Una consecuencia positiva de la presencia de NO-sintasa en las capas superiores de la piel es que la composición lipolítica a base de precursor de NO<sup>o</sup> será capaz de producir una señal lipolítica que se podrá transmitir hacia una capa más profunda, tal como la hipodermis.

Además, las células endoteliales, que forman la pared de los microvasos que irrigan la dermis y la hipodermis, poseen asimismo unas NO-sintasas y pueden participar por lo tanto en el efecto lipolítico.

Pueden contribuir también a la disminución de las sobrecargas adiposas por un mecanismo especial: el NO producido puede efectivamente inducir una vasodilatación que favorecerá el drenaje del tejido adiposo.

Por último, un modo de acción posible del radical NO<sup>o</sup>, sugerido por resultados experimentales muy recientes, podría proceder de su capacidad para oponerse a la multiplicación de los preadipocitos, de las células precursoras que van a diferenciarse en adipocitos maduros capaces de almacenar las grasas. Esta propiedad podría oponerse así muy eficazmente al aumento del tejido adiposo.

El objetivo de la presente invención es por lo tanto proponer la utilización de la L-arginina, de un análogo de la L-arginina, o de uno de sus derivados (o cualquiera de sus sales) que actúa como precursor endógeno de NO<sup>o</sup>, en unas composiciones cosméticas para el adelgazamiento administrables por vía tópica.

### **Descripción detallada de la invención**

Hasta hoy en día, no se ha reivindicado para el adelgazamiento ninguna utilización de la L-arginina, o de un análogo de la L-arginina precursor de NO<sup>o</sup>, o de uno de sus derivados.

La patente FR-A-2 758 724 propone una composición destinada a luchar contra a la celulitis y las sobrecargas adiposas a base de protamina, proteína que incluye entre otros arginina. La protamina tendría una acción inhibidora de la captación de ácidos grasos libres por el adipocito en el tejido adiposo sub-cutáneo. La protamina actuaría por lo tanto por inhibición de la lipogénesis, lo cual no es el efecto reivindicado en la presente invención.

La arginina también se utiliza en la patente FR-A-2 745 498 que describe una composición terapéutica que asocia arginina y silicio utilizada en un régimen hiperproteinado hipocalórico. Esta composición administrable por vía oral tiene como objetivo mejorar la eficacia de una dieta proteinada gracias a la actividad lipolítica del silicio y evitar los efectos secundarios sobre la función renal gracias a la arginina.

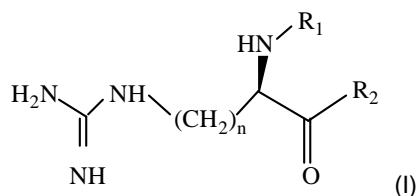
La patente EP-A-0 281 435 describe un producto terapéutico que consiste en un complejo de silanol y de

aminoácido, conviniendo dicho producto a la preparación de medicamentos reguladores y activadores del metabolismo, del crecimiento y de la multiplicación de algunas células. El agente activo es el silanol, cuya actividad biológica está mejorada por la complejación con un aminoácido natural que puede ser la L-arginina.

5 La solicitud de patente WO 2000/40217 A presentada el 07/01/2000, reivindica la prioridad del 08/01/1999, y fue publicada el 13/07/2000. Está solicitud, que da a conocer unas composiciones de uso tópico que comprende especialmente N-acetil-arginina para actuar sobre los desórdenes de la piel, ha entrado en fase regional europea bajo la referencia EP 1 143 925. Por consiguiente, el contenido de la solicitud de patente WO 2000/40217 tal y como se presentó es considerado como comprendido en el estado de la técnica en el sentido del artículo 54(3) y (4) CPE  
10 1973, con la condición de que la prioridad reivindicada por dicha solicitud sea reconocida válidamente.

Por último, según le consta al solicitante, la utilización de la L-arginina como precursor de NO<sup>o</sup> ya ha sido descrita (Cordeiro P.G., Santamaria E, Hu Q.Y. "Use of a nitric oxide precursor to protect pig myocutaneous flaps from ischemia-reperfusion injury" - Plastic & Reconstructive surgery, vol. 102, (1998) n<sup>o</sup>6, pp. 2040-2048), pero se trataba  
15 de proteger los tejidos del estrés oxidativo.

La presente invención tiene como objeto una composición cosmética para el adelgazamiento que comprende, en asociación con cualquier excipiente cosmético apropiado, por lo menos un compuesto que es un análogo de la L-arginina o uno de sus derivados, un derivado de la L-arginina o cualquiera de sus sales, teniendo dicho compuesto  
20 la fórmula general siguiente:



en la que:

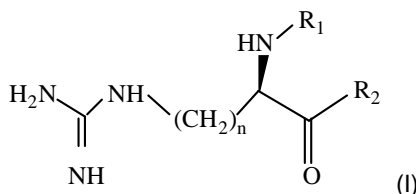
25 R1 representa un grupo hidroxilo, un radical acilo, aciloxi, o un aminoácido sustituido o no en su función  $\alpha$ -aminada libre, unido por un enlace peptídico,

30 R2 representa un grupo hidroxilo, un radical amina, alquilamina o alcoxi, un grupo sililoxi, o un aminoácido sustituido o no en su función  $\alpha$ -carboxílica libre, unido por un enlace peptídico,

y n es igual a 3 o 4,

35 siendo dicho compuesto diferente de la N-acetil-arginina y de la N-acetil-homoarginina.

Otro objeto de la invención es una composición cosmética para el adelgazamiento que comprende, en asociación con cualquier excipiente cosmético apropiado, por lo menos un compuesto que es un análogo de la L-arginina o uno de sus derivados, un derivado de la L-arginina o cualquiera de sus sales, teniendo dicho compuesto la fórmula  
40 general (I) siguiente:



en la que:

45 R1 representa un grupo hidroxilo, un radical acilo, aciloxi, o un aminoácido sustituido o no en su función  $\alpha$ -aminada libre, unido por un enlace peptídico,

R2 representa un grupo alcoxi, amina, alquilamina, un grupo sililoxi, o un aminoácido sustituido o no en su  
50 función  $\alpha$ -carboxílica, unido por un enlace peptídico,

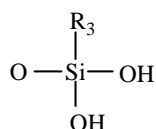
y n = 3 o 4.

Se debe observar que los radicales R1 y R2 son unos sustituyentes biodegradables de las funciones  $\alpha$ -amina o  $\alpha$ -carboxílica de la L-arginina, o de su análogo, pudiendo ser hidrolizados *in vivo* para reformar el aminoácido.

Siendo la L-arginina un sustrato natural de la NO-sintasa, es esencial que, en todos los compuestos según la invención, se respete la estereoquímica del carbono asimétrico de la L-arginina, para que estos compuestos sean reconocidos como sustratos por la NO-sintasa.

Los compuestos de fórmula (I) preferidos son aquellos para los cuales R1 representa un átomo de hidrógeno y R2 representa un grupo sililoxi.

Preferentemente, el grupo sililoxi tiene la fórmula general siguiente:



en la que R3 representa un grupo alquilo.

En este caso, una parte de los silanoles utilizados para la síntesis del compuesto (I) puede complejarse o combinarse mediante unos enlaces débiles con un grupo NH<sub>2</sub> de la L-arginina (o de su análogo), lo cual contribuye a aumentar la estabilidad del compuesto (I) y a evitar su metabolización en las capas superiores de la piel.

Dentro de estos compuestos, un compuesto preferido es el monometil silanotriol de L-arginina.

Un modo de realización particularmente ventajoso de la invención consiste en reducir temporalmente la polaridad de la L-arginina o de su análogo, de manera que se favorezca la penetración del agente activo en la epidermis.

Esto se realiza lo más simplemente por esterificación de la función α-carboxílica y/o amidificación de la función α-aminada, lo cual transforma estas funciones en no ionizables a un pH fisiológico.

La sustitución de las funciones α-carboxílicas y α-aminadas, por unos radicales a su vez hidrófobos contribuye a reforzar el carácter lipófilo de la molécula y favorecer su penetración cutánea.

La biodegradabilidad de los sustituyentes, es decir su capacidad para hidrolizarse en las condiciones de pH fisiológicos o en presencia de enzimas cutáneas, es un elemento importante de la invención porque los compuestos sustituidos en posición alfa no son biológicamente activos.

Preferentemente, su función hidroxiaminada se sustituye por un radical acetilo, o un sustituyente más hidrófobo tal como un radical *tert*-butiloxicarbonilo (Boc).

Preferentemente, la función α-carboxílica se sustituye con un radical R2 alcoxi o alquilamina portador de un grupo etilo o un sustituyente más hidrófobo tal como el radical *n*-butilo, *n*-octilo, o además por el pivaloiloximetilo, un sustituyente que tiene la particularidad de ser estable al pH externo de la piel (pH de aproximadamente 5) e hidrolizado a un pH cerca de la neutralidad, que es el pH de las capas más profundas de la piel.

También según otro modo de realización preferido de la invención, el compuesto de fórmula general (I) es tal que R1 y/o R2 es un aminoácido seleccionado de entre los aminoácidos siguientes: alanina, cisteína, glicina, hidroxiprolina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, valina, asparagina, ácido glutámico, ácido piro-glutámico, ácido aspártico, glutamina, arginina, histidina, lisina.

Preferentemente, el aminoácido es la alanina, la leucina, isoleucina, la fenilalanina, el triptófano o la valina que son aminoácidos hidrófobos que permiten reforzar la lipofilia del compuesto, para aumentar su afinidad por la piel.

Cuando el radical R2 es un aminoácido, preferentemente se debe sustituir su función α-carboxílica libre y/o la función α-aminada libre del aminoácido R1 de manera que se transforme esta función en no ionizable a pH fisiológico.

Preferentemente, estas funciones se sustituyen por los grupos citados anteriormente.

Como se ha dicho, un enfoque importante de la invención es proponer un precursor de NO<sup>o</sup>, la L-arginina o su análogo, cuya disponibilidad es compatible con una acción sobre la hipodermis, una capa profunda de la piel.

Es entonces útil realizar un compuesto con una forma apropiada para evitar que no sea metabolizado en las capas superiores de la piel antes de alcanzar la hipodermis.

Esto se obtiene en primera intención durante la sustitución de las funciones α-carboxílica y α-aminada de la L-

arginina. En efecto, estas formas son biológicamente inactivas (concepto de profármaco) y entonces no entrarán en las vías metabólicas que utilizan este aminoácido.

5 Estas formas no son particularmente un sustrato de la NO-sintasa (Hrabak A, Bajor T, Temesi A "Comparison of substrate and inhibitor specificity of arginase and nitric oxide (NO) synthase for arginine analogues and related compounds in murine and rat macrophages" - Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 198, (1994) pp. 206-212).

10 Esta resistencia a la "desactivación enzimática" por las capas superiores de la piel estará mucho más reforzada cuando el sustituyente R1 y/o el sustituyente R2 soporten un radical estérico voluminoso.

15 Así, cuando R1 es un radical aciloxi y/o R2 es un radical alcoxi o alquilamina, la cadena alquilo de estos radicales puede ser un grupo isopropilo, isobutilo, sec-butilo o terciobutilo.

Además, cuando R1 y/o R2 es un aminoácido, éste se selecciona de entre los aminoácidos que poseen una cadena lateral voluminosa tales como la valina, la leucina o la isoleucina.

20 Según un otro modo de realización que permite aumentar la resistencia a la degradación enzimática del compuesto (I), los radicales R1 y/o R2 se seleccionan de entre unos aminoácidos sustratos de enzimas específicas de manera que hacen que dicho compuesto sea menos sensible a la desactivación enzimática durante su paso por las capas superiores de la piel.

25 Tales aminoácidos pueden ser la citrulina, la homoserina, la norvalina, la ornitina, la penicilamina o la sarcosina. Según este modo de realización, un compuesto particularmente interesante es el dipéptido natural L-citrulinil-arginina (R1 = citrulina y R2 = OH) producido por una alga roja (*Chondrus Crispus*).

30 Un objetivo especialmente importante de la invención es proponer un precursor de NO<sup>o</sup> que no provoca ni ningún efecto secundario molesto, lo cual es inaceptable para un agente activo cosmético.

35 Así, como ya se ha especificado, la composición cosmética de la invención está realizada de manera que evite la producción de NO<sup>o</sup> por las células de las capas superiores de la piel.

40 Los queratinocitos o los fibroblastos poseen normalmente solamente una forma de NO-sintasa llamada "constitutiva" que produce el NO<sup>o</sup> solamente en cantidad muy baja (cantidades compatibles con el papel de mensajero celular de NO<sup>o</sup>), y solamente en respuesta a estímulos muy específicos.

45 Sin embargo, estas células, en ciertas condiciones patológicas (especialmente inflamación), pueden expresar unas formas llamadas "inducibles" de NO-sintasa capaces de producir cantidades más importantes de NO<sup>o</sup>.

50 En este contexto, un modo de realización particular de la invención tiene como objetivo: oponerse a un subproducto tóxico del radical NO<sup>o</sup>, el ácido peroxinitroso (HOO NO), que puede ser producido cuando la piel está sometida a un estrés oxidativo y cuya toxicidad se refuerza en presencia de metales de transición.

55 El principio consiste en condensar el precursor de NO<sup>o</sup> en una molécula capaz de oponerse a la toxicidad del ácido peroxinitroso, que sería liberado durante la "bioactivación" por las enzimas cutáneas.

Según este modo de realización particular de la invención, se condensa en la L-arginina o su análogo, un sustituyente R1 o R2 biodegradable que posee una función tiol (SH) o tioéter.

60 En efecto, el átomo de azufre confiere la posibilidad de fijar los iones metálicos que participan en la formación de especies citotóxicas derivadas del radical NO<sup>o</sup>, y por consiguiente de neutralizarlos.

Además, se sabe que *in vivo* los aminoácidos con un grupo tiol, y más especialmente la cisteína, constituyen un blanco privilegiado del ácido peroxinitroso.

65 Entonces, se condensará ventajosamente en la L-arginina o su análogo los aminoácidos que poseen una función tiol seleccionados de entre la L-cisteína, la N-acetil-cisteína, la L-metionina o la penicilamina.

Otros aminoácidos convienen también para evitar posibles efectos secundarios debidos a la formación de ácido peroxinitroso, y más especialmente la L-histidina que posee un núcleo imidazol confiriéndole la propiedad de secuestrar los radicales libres que pueden ser generados por el ácido peroxinitroso (descomposición homolítica para formar OH<sup>o</sup> y NO<sup>o</sup>). Además, la histidina es conocida por sus propiedades de quelación de los metales de transición que catalizan las reacciones tóxicas asociadas al ácido peroxinitroso.

También se puede elegir ventajosamente el ácido glutámico o el ácido aspártico cuyas funciones α-carboxílicas le confieren propiedades de quelación de los metales de transición.

Las composiciones cosméticas según la invención pueden contener ventajosamente por lo menos un compuesto con propiedades anti-oxidantes de manera que neutraliza los radicales libres que pueden generar el ácido peroxinitroso, y que repara los daños causados por esta especie (agente peroxidante de las membranas celulares).

5 Preferentemente, este compuesto anti-oxidante es un pseudodipéptido del tipo de los obtenidos por acoplamiento de la histamina y de un aminoácido, comercializados por la solicitante y descritos en la solicitud de patente internacional WO94/19325.

10 Un modo particular de realización de la invención consiste en obtener una composición que comprende un precursor que permite la síntesis endógena de NO modificando favorablemente el estado oxido-reducción del tejido adiposo.

15 En efecto, según Gaudiot *et al*, la actividad lipolítica del monóxido de nitrógeno está modulada por su estado de oxido-reducción (NO°, NO+ o NO-), y es particularmente apropiado crear un estado oxido-reducción (tisular o intracelular) que va a optimizar la actividad lipolítica de este mensajero.

20 Esto puede obtenerse asociando al compuesto de fórmula general (I) un anti-oxidante tal como la vitamina E (y otros tocoferoles aparentados), la vitamina C (ácido ascórbico y derivados), o un pseudodipéptido del tipo de los mencionados previamente.

25 Se puede así condensar ventajosamente en la L-arginina o su análogo un compuesto que presenta propiedades antioxidantes. Ya se han mencionado ciertos de estos compuestos tales como los aminoácidos, pero la cisteína y preferentemente la N-acetil-cisteína están particularmente indicadas en la medida en que se ha descrito su actividad en el estado oxido-reducción de las células.

30 Por otra parte, cuando el compuesto de fórmula general (I) es el monometil silanotriol de L-arginina, el monometil silanotriol producido durante la hidrólisis del compuesto puede también modular el estado de oxido-reducción celular de manera que potencie el efecto lipolítico.

35 Finalmente, en la medida en que el objeto de la invención consiste en aportar a la piel un sustrato de la NO-sintasa apropiado para inducir la formación endógena de NO, cualquier aditivo que favorece la actividad de esta enzima se podría inscribir en el marco de este enfoque.

40 Se ha demostrado que los compuestos que soportan un grupo tiol reducido son necesarios para una actividad enzimática máxima. Así, la cisteína y otros compuestos que contienen un tiol son unos aditivos preferidos.

45 Se puede citar también el NADPH, un co-factor necesario para la actividad de la enzima, que se consume durante la formación del NO°

50 Cualquier sustancia que pueda contribuir a aumentar la tasa de NADPH en las células cutáneas podrá entonces favorecer un efecto lipolítico NO-dependiente.

Asimismo, el calcio o cualquier sustancia que pueda aumentar la tasa de calcio intra-celular (este elemento es también un cofactor de la enzima).

55 A este respecto, el monometil silanotriol de L-arginina es uno de los compuestos indicados, en la medida en que el monometil silanotriol puede favorecer el aporte en calcio a las células (tratamiento de la osteoporosis).

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse con métodos conocidos por el experto en la materia.

60 Las composiciones cosméticas según la invención pueden utilizarse bajo diferentes formas compatibles en cosmética es decir bajo la forma de solución, de emulsión o dispersión, bajo la forma de liposomas, micropartículas o nanopartículas o también sobre matrices poliméricas orgánicas, de sílice u otros soportes minerales.

65 Se elegirán preferentemente las formas apropiadas para favorecer la penetración intradérmica, tales como las microemulsiones, los liposomas además del Emulzome®, microdispersión fluida de cuerpo graso/agua comercializado por la solicitante, que presenta una bioafinidad elevada para la piel.

Las composiciones según la invención pueden presentarse bajo cualquier forma cosméticamente apropiada, y particularmente bajo cualquier forma apropiada para una utilización tópica: crema, leche, loción, gel, spray, parche.

70 Todos los aditivos y excipientes comúnmente utilizados en la industria cosmética pueden utilizarse en la invención con tal que sean compatibles con el compuesto de fórmula general (I).

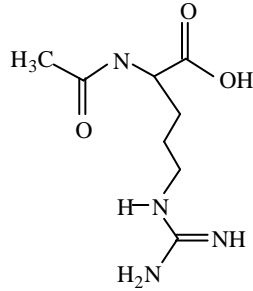
75 Dentro de los aditivos y excipientes, se puede citar el Transcutol® (éter monometílico de dietileno glicol), el  $\alpha$ -Bisabolol, el ácido oleico o además la urea que, además de sus propiedades específicas, favorecen la penetración cutánea.

Así, los ejemplos siguientes ilustran de manera no limitativa las composiciones cosméticas según la invención.

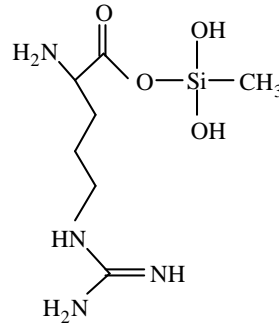
Ejemplos de estructuras:

5

N-acetil-L-arginina

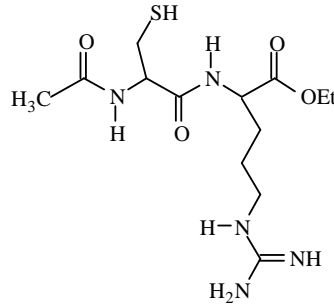


Monometil silanotriol de L-arginina



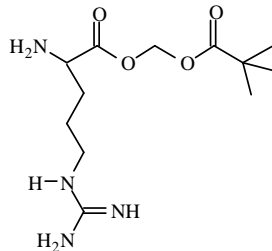
10

N-acetil-L-cisteinil-L-arginina etiléster



15

L-arginilpivaloiloximetiléster



**Ejemplo 1: Emulsión fluida (microdispersión aceite en agua)**

20	Sepigel 305®(Poliacrilamida)	4,00 g
	C13-14 isoparafina, Laureth-7) triglicéridos de ácidos cáprico y caprílico	5,00 g
	miristato de isopropilo	5,00 g
	diheptanoato de neopentilglicol	2,00 g
	glicerina (glicerol)	5,00 g
25	poliisobuteno hidrogenado	2,15 g
	ciclometicona	0,60 g
	heptanoato de estearilo	1,43 g
	imidazolidinil urea	0,30 g
	fenoxietanol	0,20 g
30	Monometil silanotriol de L-arginina	4,00 g
	ALISTIN® (solución hidroglicólica de clorohidrat de carcinina al 10 %)	0,20 g
	α-bisabolol	0,50 g
	EDTA disódico	0,10 g
35	Agua	csp 100,00 g



**Ejemplo 2: Gel glicólico**

	Carbómero	0,50 g
	Transcutol® (etoxidiglicol)	2,00 g
5	Propilenglicol	1,00 g
	Sorbitol	1,00 g
	Oleth-20	1,50 g
	Fenoxi etanol	0,50 g
	N-acetil-L-arginina	5 g
10	Solución hidroglicólica de L-piroglutamihistamina al 10%	0,20 g
	Urea	3,00 g
	EDTA disódico	0,10 g
	Hidróxido de sodio	0,10 g
15	Agua	csp 100,00 g

**Ejemplo 3: Crema adelgazante**

	Sepigel 305® (Poliacrilamida, C13-14 isoparafina, Laureth 7)	2,00 g
	imidazolidinil urea	0,30 g
20	parahidroxibenzoato de metilo sódico	0,10 g
	parahidroxibenzoato de propilo	0,05 g
	N-acetil-L-cisteinil-L-arginina etiléster	4,70 g
	Tegocare 150 (estearato de glicerilo, steareth-25, ceteth-20, alcohol estearílico)	10 g
25	octanoato de cetearilo	10,00 g
	aceite de macadamia	10,00 g
	dimeticona copoliol	0,30 g
	dimeticona	0,20 g
	glicerina	3,00 g
30	ácido oleico	1,00 g
	Agua	csp 100,00 g

**Ejemplo 4: Leche adelgazante**

35	Sepigel 501®(copolímeros de acrilamida, Aceite de parafina, polisorbato-85)	2,00 g
	isononanoato de octilo	2,00 g
	dimeticona copoliol	0,50 g
	cetearil glucósido	0,80 g
40	poliisobuteno hidrogenado	0,54 g
	ciclometicona	0,15 g
	heptanoato de estearilo	0,36 g
	imidazolidinil urea	0,20 g
	fenoxietanol	0,30 g
45	L-arginilpivaloiloximetilester	3,50 g
	urea	1,50 g
	Agua	csp 100,00 g

**Ejemplo 5: Estudio comparativo de la difusión cutánea**

50 Ratas "hairless" se sacrifican por inyección intra-cardiaca de pentobarbital; la piel ventral se recupera y la hipodermis se extrae con el bisturí.

55 Se depositan 0,2 ml por cm<sup>2</sup> de solución a estudiar en un fragmento de piel (dermis y epidermis) y después se coloca en una celda de difusión. La difusión se realiza contra un tapón fosfato que contiene 0,5 % de tween 20.

A distintos tiempos, el tapón fosfato se reemplaza y la arginina se cuantifica por HPLC en las fracciones de dializado recuperadas.

Productos ensayados (solución a 30 mM)	% de difusión después de 5 h
L-Arginina	15
Monometil silanotriol de L-arginina	42
N-acetil L-arginina	47
N-acetil-L-cisteinil-L-arginina metilester	61
L-arginilpivaloiloximetilester	51

60

**Ejemplo 6: Actividad lipolítica *in vitro***

Se estudia la actividad lipolítica *in vitro* de soluciones que contienen unos compuestos según la invención al 4%.

5 La referencia negativa es la solución que sirve para diluir los agentes activos ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  0,01 M).

La referencia positiva es la cafeína a 1,5 g/l.

10 Se incuban unos fragmentos de tejido adiposo perirenal de conejos machos en un tapón Krebs-Ringer bicarbonato, pH 7,4, que contiene 5,5 mM de glucosa, 40 mg/ml de suero de albúmina bovina. El volumen total de incubación es de 3 ml con las sustancias a ensayar preparadas en 0,01 M  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  y adicionadas en un volumen de 0,1 ml. Las preparaciones se ponen bajo agitación a 37°C, bajo una atmósfera de 95 %  $\text{O}_2$  y 5 %  $\text{CO}_2$ .

15 Las tasas de actividad lipolíticas se cuantifican por la liberación del glicerol en el medio de incubación y se expresan por gramo de lípido. El glicerol se dosifica por duplicado mediante el método enzimático: gliceroquinasa, glicerofosfato deshidrogenasa (Boehringer-Mannheim), método de Wieland, modificado por Vaughan.

Resultados

	Glicerol (nmoles/g de lípidos)
Referencia	0,75±0,3
Monometil silanotriol de L-arginina 15 mg/l	1±0,5
Monometil silanotriol de L-arginina 30 mg/l	2,40±0,35
Monometil silanotriol de L-arginina 45 mg/l	2,5±0,35
Cafeína 1,5 g/l	1,45±0,25

20

**Ejemplo 7: ensayo *in vivo* en ratas**

25 Tres lotes de 4 ratas ZUCKER *fa/fa* definidos de manera homogénea fueron introducidos en el animalario 8 semanas. El experimento empieza cuando las ratas tienen 9 semanas y unos pesos comparables ( $240 \pm 15$  g); se ponen en cajas individuales con agua y granulados *ad libidum*. Se practica una depilación circularmente en todas las ratas en la parte mediana de manera que se tatúe un eje entre el cuello y la cola.

30 En un lote I, se aplica diariamente en la parte depilada la emulsión definida en el ejemplo 1, hasta absorción retirando cualquier exceso.

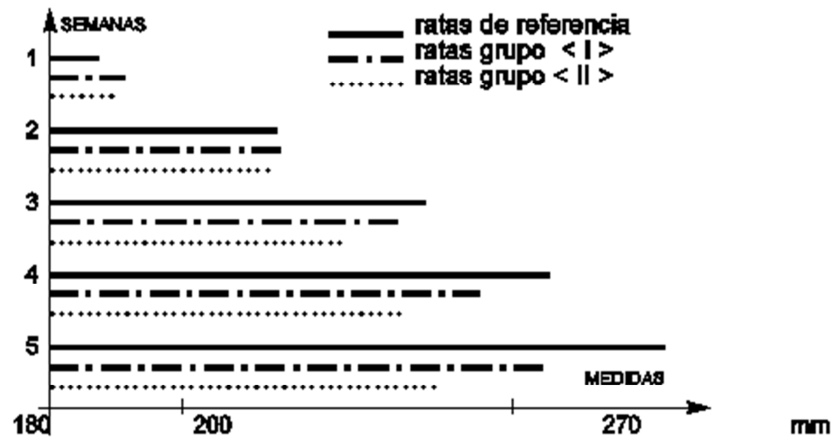
En un lote II, se practica cada dos días una ionización de salicilato de arginina al 1% bajo 12 voltios a razón de 0,006 mA/cm<sup>2</sup> durante 7 mn, estando 2 electrodos tratantes de 2,5 cm<sup>2</sup> fijados lateralmente a los costados de la rata y unidos al polo positivo.

35 Un tercer lote sirve de referencia (lote T).

Estos experimentos se realizan durante 5 semanas.

40 Los resultados siguientes muestran una diferencia significativa en el aumento de la masa adiposa entre las ratas tratadas y las ratas de referencia.

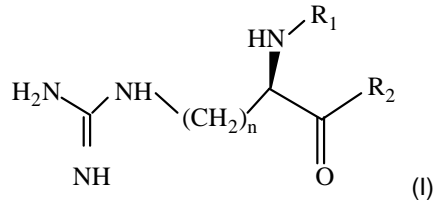
Semana	1		2		3		4		5	
	Peso g	Medidas mm	Peso g	Medidas mm	Peso g	Medidas mm	Peso g	Medidas mm	Peso g	Medidas mm
Lote T	275,5	187,25	315,75	214,25	347,25	237	375,5	255,75	402,5	273,25
Lote I	282	191,25	318,75	215	347,25	232,75	368,25	245,25	386,5	254,75
Lote II	280,25	189,75	318,25	213,25	345,5	224,25	367,25	233,25	386,25	238,5



**REIVINDICACIONES**

1. Composición tópica cosmética para el adelgazamiento, caracterizada porque comprende,

5 en asociación con cualquier excipiente cosméticamente apropiado, por lo menos un compuesto que es un análogo de la L-arginina o uno de sus derivados, un derivado de la L-arginina o cualquiera de sus sales, teniendo dicho compuesto la fórmula general (I) siguiente:



10

en la que:

R<sub>1</sub> representa un grupo hidroxilo, un radical acilo, aciloxi o un aminoácido sustituido o no en su función α-aminada libre, unido por un enlace peptídico,

15

R<sub>2</sub> representa un grupo hidroxilo, un radical alcoxi, amina, alquilamina, un grupo sililoxi o un aminoácido sustituido o no en su función α-carboxílica, unido por un enlace peptídico,

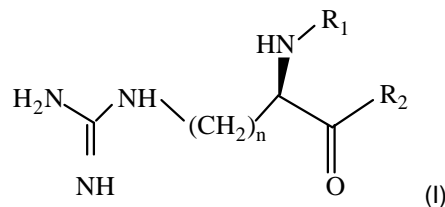
y n = 3 o 4

20

siendo dicho compuesto diferente de la N-acetil-arginina y de la N-acetil-homoarginina.

2. Composición tópica cosmética para el adelgazamiento, caracterizada porque comprende, en asociación con cualquier excipiente cosméticamente apropiado, por lo menos un compuesto que es un análogo de L-arginina o uno de sus derivados, un derivado de la L-arginina, o cualquiera de sus sales, teniendo dicho compuesto la fórmula general (I) siguiente:

25



30

en la que:

R<sub>1</sub> representa un grupo hidroxilo, un radical acilo, aciloxi, o un aminoácido sustituido o no en su función α-aminada libre, unido por un enlace peptídico,

35

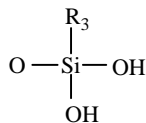
R<sub>2</sub> representa un grupo alcoxi, amina, alquilamina, un grupo sililoxi, o un aminoácido sustituido o no en su función α-carboxílica, unido por un enlace peptídico,

y n = 3 o 4.

40

3. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque n = 3.

4. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizada porque R<sub>2</sub> representa un grupo sililoxi que tiene la fórmula general siguiente:



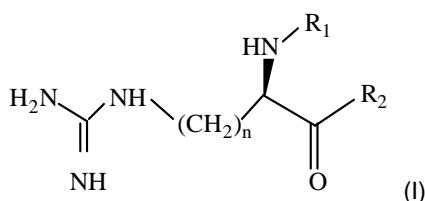
45

en la que R<sub>3</sub> representa un grupo alquilo.

5. Composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque dicho compuesto de fórmula (I) es el monometil silanotriol de L-arginina.

50

- 5 6. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizada porque dicho compuesto de fórmula (I) es tal que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es un aminoácido sustituido o no en su función α-amino o α-carboxílica, seleccionado de entre los aminoácidos siguientes: alanina, cisteína, glicina, hidroxiprolina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, prolina, hidroxiprolina, serina, treonina, triptófano, asparagina, valina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido pir-glutámico, glutamina, arginina, histidina, lisina.
- 10 7. Composición cosmética según la reivindicación 6, caracterizada porque dicho compuesto de fórmula general (I) es tal que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es la alanina, la leucina, la isoleucina, la fenilalanina, el triptófano o la valina.
- 15 8. Composición cosmética según la reivindicación 6, caracterizada porque dicho compuesto de fórmula general (I) es tal que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> es la metionina, la cisteína, la histidina, el ácido aspártico o el ácido glutámico.
- 20 9. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizada porque dicho compuesto de fórmula (I) es tal que R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> representa un aminoácido sustituido o no en su función α-amino o α-carboxílica, seleccionado de entre los aminoácidos siguientes: citrulina, homoserina, norvalina, ornitina, penicilamina o sarcosina.
- 25 10. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizada porque dicho compuesto de fórmula (I) es tal que R<sub>1</sub> es un radical acilo o aciloxi que soporta un grupo isopropilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo y/o R<sub>2</sub> es un radical alcoxi o alquilamina que soporta un grupo isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, isobutilo, n-octilo, o pivaloiloximetilo.
- 30 11. Composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende además un antioxidante tal como la vitamina E, el ácido ascórbico o sus derivados, o un aminoácido que tiene un grupo tiol tal como la N-acetil-cisteína.
- 35 12. Composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque comprende además un pseudodipéptido del tipo de los obtenidos por acoplamiento de la histamina y de un aminoácido.
- 40 13. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque contiene además un activador de NO-sintasa tal como el NADPH, el calcio, o cualquier sustancia apropiada para aumentar la tasa de calcio intracelular.
- 45 14. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque se presenta en cualquier forma utilizada habitualmente en cosmética, a saber: crema, leche, loción, gel, parche o spray.
15. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque dicho compuesto es un precursor endógeno de NO°.
16. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque es apta para actuar sobre un adipocito por liberación de NO°.
17. Utilización de por lo menos un compuesto que es un análogo de L-arginina o uno de sus derivados, un derivado de la L-arginina o cualquiera de sus sales, en la preparación de una composición farmacéutica, en aplicación tópica, para el adelgazamiento, por liberación endógena de NO°, teniendo dicho compuesto la fórmula general (I) siguiente:



50 en la que:

- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un radical acilo, aciloxi o un aminoácido sustituido o no en su función α-aminada libre, unido por un enlace peptídico,
- 55 R<sub>2</sub> representa un radical alcoxi, amina, alquilamina, un grupo sililoxi o un aminoácido sustituido o no en su función α-carboxílica, unido por un enlace peptídico,

y n = 3 o 4.