

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 320**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/64</b>	(2006.01) <b>A61P 31/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/67</b>	(2006.01) <b>A61Q 7/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/455</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/23</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/738</b>	(2006.01)	
<b>A61K 38/05</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/04</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/14</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2006 E 06125317 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1795181**

54 Título: **Utilización de la asociación del dipéptido tirosina-arginina y de la niacinamida como antagonista de sustancia P**

30 Prioridad:

**05.12.2005 FR 0553729**

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

**26.11.2013**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)  
14, RUE ROYALE  
75008 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**POTIN, ANTHONY**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 431 320 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

Utilización de la asociación del dipéptido tirosina-arginina y de la niacinamida como antagonista de sustancia P

La presente invención tiene por campo técnico el tratamiento cosmético o dermatológico de las pieles y/o de las mucosas y/o de los cueros cabelludos.

5 La invención tiene por objeto la utilización de la asociación sinérgica del dipéptido tirosina-arginina, tal como se define en las reivindicaciones, y de la niacinamida como antagonista de sustancia P, para la preparación de una composición para tratar los desórdenes asociados a un exceso de síntesis y/o de liberación de sustancia P definida en las reivindicaciones.

10 La invención tiene asimismo por objeto la utilización de la asociación del dipéptido tirosina-arginina, tal como se define en las reivindicaciones, y de la niacinamida para tratar las pieles sensibles, así como un procedimiento cosmético de tratamiento de las pieles sensibles.

Existen en los mamíferos unos polipéptidos que pertenecen a la familia de las taquininas que ocasionan en las fibras musculares lisas unas contracciones rápidas. Entre los compuestos de esta familia, se puede citar la neuroquinina  $\beta$ , la neuriquinina  $\alpha$  y la sustancia P.

15 La sustancia P es un elemento químico polipeptídico (undecapéptido), elaborado y liberado por una terminación nerviosa. La localización de la sustancia P es específica de las neuronas, tanto en el sistema nervioso central como en los órganos de la periferia. Así, numerosos órganos o tejidos reciben aferencias de neuronas de sustancia P, se trata en particular de las glándulas salivales, del estómago, del páncreas, del intestino (en este, la distribución de la sustancia P está superpuesta al plexo nervioso intrínseco de Meissner y de Auerbach), del sistema cardio-vascular,  
20 de la glándula tiroidea, de la piel, del iris y de los cuerpos ciliares, de la vejiga y por supuesto de los sistemas nerviosos central y periférico.

Debido a la distribución ubicua de la sustancia P, numerosos desórdenes están asociados a un exceso de síntesis y/o de liberación de sustancia P.

25 La sustancia P interviene en particular en la transmisión del dolor y en las enfermedades del sistema nervioso central (por ejemplo la ansiedad, las psicosis, las neuropatías, los trastornos neurodegenerativos de tipo demencia senil de Alzheimer, demencia de los enfermos de sida, enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, síndrome de Korsakoff, esclerosis múltiple, esquizofrenia), en enfermedades respiratorias (tales como por ejemplo las bronco-neumonías) e inflamatorias (tales como por ejemplo la poliartritis reumatoide), en síndromes alérgicos (tales como por ejemplo el asma, las rinitis alérgicas, las faringitis alérgicas, la urticaria, las dermatitis eczematosas), en las  
30 enfermedades gastro-intestinales (tales como por ejemplo las úlceras, las colitis, la enfermedad de Crohn), en los desórdenes cutáneos (tales como por ejemplo el acné rosácea, la psoriasis, las enfermedades pruriginosas, el herpes, las fotodermatosis, las dermatitis atópicas, las dermatitis de contacto, los líquenes, los pruritos, los prurigos, los eritemas en particular solar, las picaduras de insectos), en fibrosis y otros trastornos de la maduración de los colágenos (tales como por ejemplo la esclerodermia) en trastornos cardio-vasculares, trastornos vasospásticos (tales como por ejemplo las migrañas, la enfermedad de Reynaud), en unos desórdenes inmunológicos, en trastornos del tracto urinario (tales como por ejemplo la incontinencia, la cistitis), en enfermedades reumáticas, en algunas enfermedades dermatológicas (tales como el eczema) y en las afecciones oftalmológicas (tales como por ejemplo las conjuntivitis, las uveítis, los pruritos oculares, los dolores oculares, las irritaciones).

35 Más específicamente, cuando es liberada a nivel de la piel, la sustancia P ejerce una vasodilatación y una extravasación plasmática que puede ocasionar rojez cutánea y edema.

La utilización de antagonista de sustancia P es un medio eficaz de prevenir y/o atenuar y/o tratar las manifestaciones citadas anteriormente.

Por antagonista de sustancia P, se entiende cualquier compuesto susceptible de inhibir parcialmente, incluso totalmente, el efecto biológico de la sustancia P.

45 Particularmente, para que una sustancia sea reconocida como antagonista de sustancia P, esta debe ocasionar una respuesta farmacológica coherente (que incluye o no su fijación al receptor de la sustancia P) por ejemplo en uno de los ensayos siguientes:

- la sustancia antagonista debe disminuir la extravasación del plasma a través de la pared vascular ocasionada por la capsaicina o por una estimulación nerviosa antidrómica, o bien

50 - la sustancia antagonista debe provocar una inhibición de la contracción de los músculos lisos ocasionada por la administración de sustancia P.

Se ha puesto en evidencia también que la sustancia P podía ser responsable de manifestaciones cutáneas que caracterizan las pieles sensibles, por piel se entiende cualquier superficie cutánea del cuerpo que incluye el cuero cabelludo así como las mucosas y semi-mucosas (tales como los labios).

De manera general, las pieles sensibles se definen por una reactividad particular de la piel.

5 Esta reactividad cutánea se traduce clásicamente por la manifestación de signos de incomodidad en respuesta a la puesta en contacto del sujeto con un elemento de activación que puede tener diversos orígenes. Puede tratarse de la aplicación de un producto cosmético en la superficie de la piel sensible, de la toma de alimentos, de la exposición a variaciones brutales de temperaturas, a la contaminación atmosférica y/o a rayos ultravioletas o infrarrojos. Existen asimismo unos factores asociados como la edad y el tipo de piel. Así, las pieles sensibles se encuentran más  
10 frecuentemente entre las pieles secas o grasas que entre las pieles normales.

La aparición de estos signos de incomodidad, que aparecen en los minutos siguientes a la puesta en contacto del sujeto con el elemento de activación, es una de las características esenciales de las pieles sensibles. Se trata principalmente de sensaciones disestésicas. Se entiende por sensaciones disestésicas, unas sensaciones más o menos dolorosas sentidas en una zona cutánea como los picores, hormigueos, comezones, quemaduras, acaloramientos, incomodidades, tiranteces, etc. Estos signos subjetivos existen lo más frecuentemente en ausencia  
15 de signos clínicos visibles tales como la rojez y las descamaciones y en ausencia de reacción inflamatoria. Se sabe ahora que estas reacciones de irritación y de intolerancia cutánea están en particular relacionadas con una liberación de neuropéptidos por las terminaciones nerviosas de la epidermis y de la dermis.

Por oposición a las pieles calificadas de alérgicas, la reactividad de una piel sensible no revela ningún proceso inmunológico. Su mecanismo de respuesta se denomina "aspecífico". Es, por tanto, para distinguirla de las pieles que manifiestan unas reacciones inflamatorias y alérgicas de tipo dermatosis, eczema, y/o ictiosis, y frente a las cuales ya han sido propuestos un cierto número de tratamientos.

Por razones evidentes, la ausencia de signos visibles hace difícil el diagnóstico de la piel sensible. La mayoría de las veces, este diagnóstico se basa en el interrogatorio al paciente. Esta sintomatología tiene además la ventaja de permitir diferenciar la piel sensible, de la irritación o de la alergia de contacto para las cuales existen sin embargo  
25 signos inflamatorios visibles.

En consecuencia, el desarrollo de productos para "pieles sensibles" ha necesitado disponer de herramientas de evaluación de la reacción sensorial de la piel. Las primeras herramientas se inspiraron, a partir de su concepción, en la característica esencial de las pieles sensibles, a saber la presencia de signos de incomodidad ocasionados por  
30 una aplicación tópica.

Así, el "stinging test" con ácido láctico ha sido el primer ensayo propuesto. Se ha realizado por el registro de las sensaciones de picores contados por un voluntario después de la aplicación de una solución de ácido láctico al 10% sobre las aletas de la nariz. Los sujetos que presentaron unas sensaciones moderadas o fuertes de picores son denominados "stingers" y son considerados como de piel sensible. Debido a esta sensibilidad cutánea a la aplicación  
35 tópica de producto, estos sujetos son entonces seleccionados para ensayar unos productos denominados de pieles sensibles.

Más recientemente, para activar específicamente las terminaciones nerviosas periféricas, implicadas en la incomodidad y denominadas nociceptores, recientemente identificadas por estar implicadas en la piel sensible, se han propuesto nuevos ensayos que utilizan precisamente otros inductores de incomodidad, como la capsaicina.

40 Este segundo tipo de ensayo, descrito en la solicitud EP 1 374 913, constituye asimismo otro medio particularmente útil para el diagnóstico de las pieles sensibles.

En el sentido de la presente invención, las pieles sensibles cubren las pieles irritables y las pieles intolerantes.

Una piel intolerante es una piel que reacciona por unas sensaciones de acaloramiento, de tiranteces, de hormigueos y/o de rojezes, a diferentes factores tales como la aplicación de productos cosméticos o dermatológicos o de jabón.  
45 En general, estos signos están asociados a un eritema y a una piel hiper-seborreica o acnéica, incluso rosaceiforma, con o sin llagas.

Una piel irritable es una piel que reacciona por un prurito, es decir por unos comezones o picores, a diferentes factores tales como el medio ambiente, las emociones, los alimentos, el viento, las fricciones, la cuchilla de afeitarse, el agua dura con altas concentraciones de cal, las variaciones de temperatura, la humedad o la lana.

50 Los cueros cabelludos "sensibles" tienen una semiología clínica más unívoca: las sensaciones de comezones y/o de picores y/o de acaloramiento son esencialmente desencadenados por unos factores locales tales como las fricciones, el jabón, los tensioactivos, el agua dura con alta concentración de cal, los champúes o lociones. Estas sensaciones son asimismo a veces desencadenadas por unos factores tales como el medio ambiente, las emociones y/o los alimentos. Un eritema y una hiperseborrea del cuero cabelludo, así como un grado casposo,  
55 están frecuentemente asociados a los signos anteriores.

La solicitante ha puesto en evidencia que la asociación del dipéptido tirosina-arginina y de la niacinamida presenta una actividad significativamente mejorada como antagonista de sustancia P, con respecto a la actividad de cada uno de estos activos tomados separadamente. Por lo tanto, aparece como ventajoso utilizar la asociación niacinamida y dipéptido para el tratamiento de los desórdenes relacionados con una liberación excesiva de sustancia P.

- 5 La invención tiene así por objeto la utilización, en una composición cosmética o farmacéutica, en una cantidad eficaz del dipéptido tirosina-arginina y de niacinamida como antagonista de sustancia P.

El dipéptido tirosina-arginina es conocido por sus propiedades antálgicas y calmantes (WO 98/07744), se ha descrito asimismo como mio-relajante.

- 10 El documento WO 98/09985 describe la utilización de diferentes dipéptidos como agente inhibidor de la actividad de los linfocitos y de los macrófagos y como anti-inflamatorio para, en particular, el tratamiento o la mejora de las enfermedades del colágeno o de las dermis.

El dipéptido corresponde a la fórmula general siguiente: R1-L-Tyr-L-Arg-R2 con

- 15 - R1 que es un átomo de hidrógeno o un grupo  $\text{-R3-C=O}$  y R3 es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente hidroxilada, o un grupo arilo, un grupo aril-alquilo, un grupo alquiloxi o un grupo arilalquiloxi, y

- R2 que es una función hidroxilo; un grupo  $\text{-O-R4}$  con R4 que es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono; un grupo  $\text{-NH2}$  o  $\text{-NHX}$  con X que es una cadena alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

- 20 Puede que, por cuestiones de resistencia a la degradación, sea ventajoso utilizar una forma protegida del péptido. La forma de la protección debe ser una forma biológicamente compatible. Numerosas formas de protección biológicamente compatibles pueden ser consideradas como, por ejemplo, la acilación o la acetilación del extremo amino-terminal o la amidación del extremo carboxi-terminal.

Preferiblemente, se utilizará el éster N-acetil-tirosina-arginina-O-hexadecilo que presenta unas propiedades de lipofilia, de estabilidad y de bio-disponibilidad ventajosas.

La síntesis del dipéptido y de sus formas modificadas se describe en el documento WO 98/07744.

- 25 Se designará a continuación indiferentemente por "dipéptido" o "dipéptido tirosina-arginina" o "dipéptido tyr-arg", el dipéptido tirosina-arginina, tal como se define en las reivindicaciones.

La niacinamida, también denominada ácido nicotínico, nicotinamida o también vitamina B3, es la piridincarboxamida-3, miembro de la familia de las 8 vitaminas B hidrosolubles.

- 30 La vitamina B3 es necesaria para la respiración celular, ayuda al metabolismo energético y de los glúcidos, lípidos y proteínas, a la circulación sanguínea. Esta vitamina se conoce asimismo por presentar unas propiedades anti-inflamatorias. El documento WO 2004/000333 propone la realización de una combinación de éster de ácido graso de un polihidroxicarbo y de un derivado de una carboxipiridina con fines de tratamientos de los trastornos cutáneos.

Los síntomas de una carencia en vitamina B3 comprenden la indigestión, la fatiga, incluso los vómitos y la depresión.

- 35 Más particularmente, la asociación de niacinamida y de dipéptido tirosina-arginina se puede utilizar para prevenir y/o atenuar la intensidad de las rojeces cutáneas y/o los edemas cutáneos ligeros, aclarar y/o uniformizar la tez y/o ocultar las rojeces de la superficie y/o atenuar los signos de la microcirculación cutánea, es decir hacer menos visibles los micro-vasos sanguíneos aparentes en particular en la cara.

- 40 La asociación de niacinamida y de dipéptido podrá también ser utilizada para evitar un aspecto hinchado de la piel provocado por unos edemas ligeros y, por ejemplo, estar formulada en cuidados para afinar la silueta, el cuello y/o el óvalo de la cara, disminuir las bolsas debajo de los ojos, tratar los tobillos y las piernas hinchadas, etc.

- 45 La utilización de la asociación de niacinamida y de dipéptido tirosina-arginina podrá también ser destinada al tratamiento de las pieles sensibles, en particular las pieles intolerantes o irritables, para prevenir y/o disminuir las sensaciones disestésicas, para prevenir y/o disminuir los picores y/o los hormigueos y/o los comezones y/o los acaloramientos y/o la incomodidad cutánea y/o las tiranteces de la piel.

- Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de una cantidad eficaz de niacinamida y del dipéptido tirosina-arginina para la preparación de una composición destinada a tratar los desórdenes asociados a un exceso de síntesis y/o de liberación de sustancia P, siendo dichos desórdenes los desórdenes cutáneos seleccionados entre la urticaria, las dermatitis eczematosas, el acné rosácea, la psoriasis, el herpes, las fotodermatitis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, el liquen, los prurigos, las enfermedades pruriginosas, las fibrosis, los trastornos de la maduración del colágeno, la esclerodermia, el eczema.

La asociación de niacinamida y de dipéptido tirosina-arginina está particularmente adaptada al tratamiento de las señales del acné rosácea, en particular de su primer grado.

5 El acné rosácea es una dermatosis común crónica y progresiva relacionada con una relajación vascular. Afecta principalmente a la parte central de la cara y se caracteriza por el enrojecimiento de la cara y los sofocos, el eritema facial, las pápulas, las pústulas y la telangiectasia. En los casos graves, particularmente en el hombre, el tejido blando de la nariz puede hincharse y producir una hinchazón bulbosa denominada rinofima.

El acné rosácea evoluciona generalmente en 4 grados:

10 - grado 1, relajaciones vasculares que tienen un componente neurógeno (hacia los 20 años). Los pacientes tienen brotes repentinos de rubor paroxístico de la cara y del cuello, con una sensación de calor, pero sin signos sistémicos. Después de las crisis, la piel de la cara se vuelve normal. Estos “flushes” se desencadenan por los cambios de temperatura (que conlleva a veces una termofobia), la absorción de bebidas calientes o con alcohol.

- grado 2, eritemato-telangiectásico (hacia los 30 años). Las zonas malares son difusamente rojas. Se observan unos capilares dilatados que constituyen la clásica cuperosis. A diferencia del grado 1, la rojez es permanente. Además de las mejillas, pueden estar afectados el mentón y la parte media de la frente.

15 - grado 3, de las pápulo-pústulas (hacia los 40 años). Sobre un fondo de eritema se desarrollan unas pápulas y unas pústulas de algunos milímetros de diámetro, sin comedones asociados. Esta dermatosis puede estar muy extendida, a veces a la parte lampiña del cuero cabelludo en el hombre, pero respeta el contorno de la boca y de los ojos. Los pacientes se quejan de una piel sensible, con intolerancia subjetiva a la mayoría de los tópicos y de los cosméticos grasos.

20 - grado 4, del rinofima (hacia los 50 años o más tarde). Esta fase tardía afecta principalmente los hombres, al contrario de los otros grados. La nariz está aumentada de volumen, difusamente roja y los orificios foliculares están dilatados. La piel se ensancha progresivamente.

25 La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético, caracterizado por que se aplica una cantidad eficaz de la asociación dipéptido tirosina-arginina y niacinamida sobre la piel, sobre el cuero cabelludo y/o sobre las mucosas de las zonas cutáneas para prevenir y/o atenuar las rojeces y/o los signos de microcirculación cutánea y/o los edemas cutáneos.

La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento cosmético de tratamiento de las pieles sensibles, caracterizado por que se aplica una cantidad eficaz de la asociación niacinamida y dipéptido tirosina-arginina sobre la piel, sobre el cuero cabelludo y/o sobre las mucosas.

30 Se ha visto antes lo que es una piel irritable. La irritación cutánea puede tener múltiples causas. Pueden ser causas intrínsecas, relacionadas con el desajuste de los mecanismos fisiológicos que conducen a una piel normal. Pero pueden ser asimismo causas extrínsecas, como unos compuestos irritantes que entrarían en contacto con la piel.

35 Así, la presente invención tiene también por objeto un procedimiento cosmético para disminuir la irritación cutánea, caracterizado por que se utiliza, mediante aplicación sobre la piel, el cabello y/o las mucosas, la asociación de niacinamida y de dipéptido.

40 Los procedimientos cosméticos de la invención se pueden utilizar en particular aplicando las composiciones higiénicas o cosméticas tales como se han definido anteriormente, según la técnica de utilización habitual de estas composiciones. Por ejemplo: aplicación de cremas, de geles, de sueros, de lociones, de barras, de leches de desmaquillado o de composiciones protectoras solares sobre la piel o sobre el cabello seco, aplicación de una loción para cabello sobre cabellos mojados, de champúes, o también aplicación de dentrífico sobre las encías.

45 Las cantidades eficaces de niacinamida y de dipéptido corresponden a la cantidad necesaria de cada uno de los dos compuestos para presentar un efecto mejorado. Los ensayos realizados en el ámbito de la presente invención (véanse los ejemplos 1 y 2) han permitido poner en evidencia de manera sorprendente que la asociación niacinamida y dipéptido conduce a una actividad antagonista de sustancia P muy superior que la actividad de estos activos tomados separadamente.

Más particularmente, en las composiciones según la invención que comprenden en un medio fisiológicamente aceptable, el dipéptido está presente en concentraciones comprendidas entre el 0,001% y el 20%, preferentemente entre el 0,01% y el 10% y la niacinamida está presente en concentraciones comprendidas entre el 0,01% y el 20%, preferentemente entre el 0,1% y el 10%.

50 De manera ventajosa, la composición según la invención comprenderá además al menos un agente calmante.

Como ejemplos de agentes calmantes utilizables en las composiciones de la invención, se pueden citar:

\* el ácido beta-glicirretínico, los extractos que los contienen, como por ejemplo el extracto de *Glycyrrhiza Glabra* (regaliz) y los complejos que los contienen como el complejo alantoína/ácido glicirretínico;

## ES 2 431 320 T3

- \* los plánc tons, liofilizados o no, sus extractos y sus complejos;
  - \* la escina y los extractos vegetales que las contienen, como el extracto de castaño de india;
  - \* los derivados de xantina como el clorhidrato de dietilaminoetil-teofilina y la cafeína;
  - 5 \* las aguas y extractos (por ejemplo acuosos, hidroalcohólicos o hidroglicólisis) de flores y de plantas, como el agua de aciano, el agua de manzanilla, el agua de menta, el agua de tila, el agua de rosa, los extractos de rosáceas (ej: *Rosa Gallica*), los extractos de peonía, los extractos de espinillo blanco, los extractos de milenrama, los extractos de malva, los extractos de caléndula, los extractos de meliloto, los extractos de salvia, el agua de saúco, los extractos de ginkgo biloba, los extractos de árnica, los extractos de orégano, los extractos de té verde, los extractos de flor de nenúfares, los extractos de lirio, los extractos de corteza de abedul, los extractos de *Aloe vera*;
  - 10 \* el ácido asiático y los extractos vegetales que los contienen como la *Centella Asiatica*;
  - \* los extractos de frutos, como el extracto de piña, el extracto de papaya; de guayaba;
  - \* las algas en particular de tipo *Laminaria* (por ejemplo rojas o marrones);
  - \* los pirrolidona carboxilatos y en particular de zinc (Zn-PCA) o de cobre (Cu-PCA);
  - \* los aceites de origen vegetal, como el aceite de semilla de colza y el aceite de karité;
  - 15 \* los aceites esenciales, por ejemplo de cilantro, de melisa, de lavanda, de menta, de manzanilla y sus mezclas;
  - \* el ácido acexámico y el ácido transexámico (ácido trans-4, aminometilciclohexano carboxílico);
  - \* el ácido ursólico y los extractos que los contienen, como el extracto de hoja de romero;
  - \* los polisacáridos que contienen fucosa, como el FUCOGEL 1000, vendido por Solabia (solución acuosa que comprende el 1% de materia seca de polisacárido que comprende fucosa, galactosa y ácido galacturónico);
  - 20 \* los electrolitos y en particular una mezcla acuosa que comprende del 30 al 35% de cloruro de magnesio, del 20 al 28% de cloruro de potasio, del 3 al 10% de cloruro de sodio, del 0,2 al 1% de cloruro de calcio, del 0,1 al 0,6% de bromuro de magnesio y de 0,1 a 0,5% de insolubles, siendo dicha mezcla denominada aquí "mezcla de sales del mar Muerto" ("Dead Sea Bath Salts"), ya que corresponde a las principales sales contenidas en el mar Muerto;
  - \* los galactolípidos, por ejemplo, procedente de avena, tales como por ejemplo el digalactosil diglicérido o el monogalactosil diglicérido;
  - 25 \* los aminoácidos, sus derivados y sus sales, tales como la sal de sodio de aminoácidos injertados sobre cadenas de cocoilo, comercializado en forma de una mezcla bajo la denominación de SEPICALM S por la compañía SEPPIC, la capriloilglicina, comercializado bajo la denominación LIPACIDE C8G por la compañía SEPPIC y la mezcla de capriloilglicina, de canela y de sarcosina comercializado bajo la denominación de SEPICONTROL A5 por la compañía SEPPIC;
  - 30 \* los antagonistas de TNF-alfa tales como la lisofilina, el A802715, la sulfasalazina, el CDP-571 (anticuerpo anti-TNF-alfa), el MDL-201112;
  - \* los antagonistas de sustancia P tales como la sendida, la espantida II, y los péptidos descritos en la solicitud EP-A-680749, los extractos de bacteria filamentosa descritos en la solicitud EP-A-761204;
  - 35 \* los antagonistas de CGRP, tales como el CGRP 8-37, los anticuerpos anti-CGRP, o unos extractos vegetales a actividad antagonista del CGRP (ej.: *Iris pallida*);
  - \* las sales divalentes de estroncio, de zinc, de manganeso, de magnesio, de calcio, tales como las descritas en los documentos WO-A-96/19184, WO-A-96/19182 y WO-A-96/19228.
  - y sus mezclas.
  - 40 Preferiblemente, el agente calmante se podrá seleccionar entre los extractos de rosa, el bisabolol, el D-pantenol, la alantoína, el madecacosido, los extractos de centella asiática, el glicirricinato de potasio o la cafeína.
  - La cantidad de agente(s) calmante(s) puede ir, por ejemplo, del 0,001 al 20% en peso y preferiblemente de 0,01 a 15% en peso con respecto al peso total de la composición.
  - 45 Según el destino de la composición según la invención, podrá asimismo comprender unos activos seleccionados por el experto en la materia de tal manera que no perjudiquen al efecto de la asociación niacinamida y dipéptido.
- Entre estos activos, se pueden citar:

- los agentes descamantes e hidratantes:

Por "agente descamante", se entiende cualquier compuesto capaz de actuar:

5 - bien directamente sobre la descamación favoreciendo la exfoliación, tal como los  $\beta$ -hidroxiácidos, en particular el ácido salicílico y sus derivados (de los cuales el ácido n-octanoil 5-salicílico); los  $\alpha$ -hidroxiácidos, tales como los ácidos glicólico, cítrico, láctico, tártrico, málico o mandélico; la urea; el ácido gentísico; las oligofucosas; el ácido cinámico; el extracto de *Saphora Japonica*; el resveratrol y algunos derivados de ácido jasmónico;

10 - o bien sobre la enzimas implicadas en la descamación o la degradación de los corneodesmosomas, las glicosidasas, la enzima quimotriptica del estrato (SCCE) incluso otras proteasas (tripsina, de tipo quimotripsina). Se pueden citar los agentes quelantes de las sales minerales: el EDTA; el ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminotriacético; los compuestos aminosulfónicos y en particular el ácido (N-2-hidroxiethylpiperazin-N-2-etano)sulfónico (HEPES); los derivados del ácido 2-oxotiazolidin-4-carboxílico (procisteína); los derivados de ácidos alfa aminados de tipo glicina (tales como se describen en el documento EP-0 852 949, así como el metilglicina diacetato de sodio comercializado por BASF bajo la denominación comercial de TRILON M; la miel; los derivados de azúcar tales como la O-octanoil-6-D-maltosa y la N-acetilglucosamina.

15 Por "agente hidratante" se entiende:

20 - bien un compuesto que actúa sobre la función de barrera, para mantener la hidratación del estrato córneo, o un compuesto oclusivo. Se pueden citar las ceramidas, los compuestos con base esfingoides, las lecitinas, los glicosfingolípidos, los fosfolípidos, el colesterol y sus derivados, los fitosteroles (estigmasterol,  $\beta$ -sitosterol, campesterol), los ácidos grasos esenciales, el 1-2-diacilglicerol, la 4-cromanona, los triterpenos pentacíclicos tales como el ácido ursólico, la vaselina y la lanolina;

- o bien un compuesto que aumenta directamente la cantidad en agua del estrato córneo, tal como la trealosa y sus derivados, el ácido hialurónico y sus derivados, el glicerol, el pentanodiol, el pidolato de sodio, la serina, el xilitol, el lactado de sodio, el poliácido de glicerol, la ectoína y sus derivados, el quitosano, los oligo- y polisacáridos, los carbonatos cíclicos, el ácido N-lauroilpirrolidona carboxílico, y la N- $\alpha$ -benzoil-L-arginina;

25 - o bien un compuesto que activa las glándulas sebáceas, tal como los derivados esteroides (entre ellos la DHEA, sus derivados 7-oxidados y/o 17-alkilados y las sapogeninas), el dihidrojasmonato de metilo, y la vitamina D y sus derivados.

Estos compuestos pueden representar del 0,001% al 30%, y preferentemente del 0,01% al 20% del peso total de la composición según la invención.

30 La composición según la presente invención, que comprende los agentes descamantes e hidratantes citados anteriormente, está destinada ventajosamente a la prevención o al tratamiento del desecamiento de la piel y en particular de las xerosis.

- Los agentes despigmentantes, anti-pigmentantes o pro-pigmentantes:

35 Los agentes despigmentantes o anti-pigmentantes susceptibles de ser incorporados en la composición según la presente invención comprenden, por ejemplo, los compuestos siguientes: el ácido kojico; el ácido elágico; la arbutina y sus derivados, tales como las descritas en las solicitudes EP-895 779 y EP-524 109; la hidroquinona; los derivados de aminofenol, tales como los descritos en las solicitudes WO 99/10318 y WO 99/32077, y en particular el N-colesteriloxycarbonil-para-aminofenol y el N-etiloxycarbonil-para-aminofenol; los derivados de iminofenol, en particular los descritos en la solicitud WO 99/22707; el ácido L-2-oxotiazolidin-4-carboxílico o procisteína, así como sus sales y ésteres; la D-panteteína sulfonato de calcio, el ácido ascórbico y sus derivados, en particular el glucósido de ascorbilo; y los extractos de plantas, en particular de regaliz, de morera, de escutelaria y de *Bacopa Monnieri*, sin que esta lista sea limitativa.

Como agente pro-pigmentante, se puede citar el extracto de pimpinela (*Sanguisorba Officinalis*) comercializado por MARUZEN y los extractos de crisantemo (*Chrysanthemum Morifolium*).

45 - los agentes anti-glicación:

Por "agente anti-glicación" se entiende un compuesto que previene y/o que disminuye la glicación de las proteínas de la piel, en particular unas proteínas de la dermis tales como el colágeno.

50 Ejemplos de agentes anti-glicación son los extractos vegetales de la familia de las *Ericaceae*, tales como un extracto de arándano (*Vaccinium angustifolium*); la ergotioneína y sus derivados; y los hidroxiestilbenos y sus derivados, tales como el resveratrol y el 3,3', 5,5'-tetrahidroxiestilbeno. Estos agentes anti-glicación están descritos en las solicitudes FR 2 802 425, FR 2 810 548, FR 2 796 278 y FR 2 802 420, respectivamente. El resveratrol es particularmente preferido para una utilización en esta invención.

- los inhibidores de NO-sintasa

5 Unos ejemplos de inhibidores de NO-sintasa que convienen a una utilización en la presente invención comprenden en particular un extracto de vegetal de la especie *Vitis Vinifera*, que está comercializado en particular por Euromed bajo la denominación de "Leucocyanidines de raisins extra", o también por Indena bajo la denominación de Leucoselect<sup>®</sup>, o finalmente por Hansen bajo la denominación de "Extrait de marc de raisin"; un extracto de vegetal de la especie *Olea europaea* preferentemente obtenido a partir de hojas de olivo, y es en particular comercializado por VINYALS en forma de extracto seco, o por Biología & Tecnología bajo la denominación comercial de Eurol BT; y un extracto de un vegetal de la especie *Ginkgo biloba* preferentemente un extracto acuoso seco de este vegetal vendido por Beaufour con el nombre de comercial "Ginkgo biloba extrait standard".

10 La composición según la invención que comprende un inhibidor de NO-sintasa, tal como se ha definido anteriormente, se puede utilizar ventajosamente para prevenir o tratar las pieles sensibles.

- los agentes anti-seborreicos:

Cuando la composición según la invención comprende un agente anti-seborreico tal como un inhibidor de 5 $\alpha$ -reductasa, este se puede seleccionar en particular entre:

- los retinoides, y en particular el retinol;
- 15 - el azufre y los derivados azufrados;
- las sales de zinc tales como el lactato, el gluconato, el pidolato, el carboxilato, el salicilato y/o el cisteato de zinc;
- el cloruro de selenio;
- la vitamina B6 o la piridoxina;
- 20 - la mezcla de capriloilglicina, de sarcosina y de extracto de *cinnamomum Zeylanicum* comercializado en particular por SEPPIC bajo la denominación comercial de Sepicontrol A5<sup>®</sup>;
- un extracto de *Laminaria Saccharina* comercializado en particular por SECMA bajo la denominación comercial de Phlorogine<sup>®</sup>;
- un extracto de *Spiraea Ulmaria* comercializado en particular por SILAB bajo la denominación comercial de Sebonormine<sup>®</sup>;
- 25 - unos extractos de vegetales de las especies *Arnica Montana*, *Cinchona succirubra*, *Eugenia caryophyllata*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Mentha piperita*, *Rosmarinus officinalis*, *Salvia oficinalis* y *Thymus vulgaris*, todos comercializados por ejemplo por MARUZEN;
- un extracto de *Serenoa Repens* comercializado en particular por EUROMED;
- unos extractos de plantas de género *Silybum*; y
- 30 - unos extractos de *Eugenia Caryophyllata* que contiene eugenol y glucósido de eugenilo.

El inhibidor de 5 $\alpha$ -reductasa representa por ejemplo del 0,001% al 10%, y preferentemente del 0,01 al 5% del peso total de la composición según la invención.

- los inhibidores de lisil y/o propil hidroxilasa:

35 Unos ejemplos preferidos de inhibidores de lisil y/o propil hidroxilasa utilizables en la composición según la presente invención son el 3-óxido de 2,4-diamino-pirimidina o 2,4 DPO descrito en la solicitud de patente WO 96/09048 y el 3-óxido de 2,4-diamino-6-piperidino-pirimidina o "Minoxidil" descrito en las patentes US-4,139,619 y US- 4,596,812. Estos compuestos están presentes, por ejemplo, en la composición según la invención en una cantidad del 0,001 al 5% en peso, y mejor en una cantidad del 0,01 al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- los agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que impiden su degradación:

40 Entre los activos que estimulan las macromoléculas de la dermis o que impiden su degradación, se pueden citar los que actúan:

- bien sobre la síntesis del colágeno, tales como los extractos de *Centella Asiatica*; los asiaticósidos y derivados; el ácido ascórbico o vitamina c y sus derivados; los péptidos de síntesis tales como la iamina, el biopéptido CL o palmitoiloligopéptido comercializado por SEDERMA; los péptidos extraídos de vegetales, tales como el hidrolizado de soja comercializado por COLETICA bajo la denominación comercial Phytokine<sup>®</sup>; y sus hormonas vegetales tales como las auxinas y los lignanos.
- 45



- o bien sobre la síntesis de elastina, tales como el extracto de *Saccharomyces Cerevisiae* comercializado por LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin<sup>®</sup>; y el extracto de alga *Macrocystis pyrifera* comercializado por SECMA bajo la denominación comercial de Kelpadelié<sup>®</sup>;
- 5 - o bien sobre la síntesis de los glicosaminoglicanos, tales como el producto de fermentación de la leche por *Lactobacillus vulgaris*, comercializado por la compañía BROOKS bajo la denominación comercial de Biomin yogourth<sup>®</sup>; el extracto de alga marrón *Padina pavonica* comercializado por ALBAN MÜLLER bajo la denominación comercial de HSP3<sup>®</sup>; y el extracto de *Saccharomyces cerevisiae* disponible en particular de SILAB bajo la denominación comercial de Firmalift<sup>®</sup> o de LSN bajo la denominación comercial de Cytovitin<sup>®</sup>;
- 10 - o bien sobre la síntesis de la fibronectina, tales como el extracto de zooplancton Salina comercializado por SEPORGA bajo la denominación comercial de GP4G<sup>®</sup>; el extracto de levadura disponible en particular de ALBAN MULLER bajo la denominación comercial de Drieline<sup>®</sup>; y el palmitoil-pentapéptido comercializado por SEDERMA bajo la denominación comercial de Matrixil<sup>®</sup>;
- 15 - o bien sobre la inhibición de las metaloproteinasas (MMP) tales como más particularmente las MMP 1, 2, 3, 9. Se pueden citar: los retinoides y derivados, los oligopéptidos y los lipopéptidos, los lipoaminoácidos, el extracto de malta comercializado por COLETICA bajo la denominación comercial de Collalift<sup>®</sup>; los extractos de arándano o de romero; el licopeno; las isoflavonas, sus derivados o los extractos vegetales que los contienen, en particular los extractos de soja (comercializado por ejemplo por ICHIMARU PHARCOS bajo la denominación comercial de Flavostérone SB<sup>®</sup>), de trébol rojo, de lino, de kakkon o de salvia;
- 20 - o bien sobre la inhibición de las serina proteasas tales como la elastasa leucocitaria o la catepsina G. Se pueden citar: el extracto de semillas de leguminosas (*Pisum Sativum*) comercializado por LSN bajo la denominación comercial de Parelasyt<sup>®</sup>; los heparinoides; y los pseudodipéptidos tales como el ácido {2-[acetil-(3-trifluorometil-fenil)-amino]-3-metil-butirilamino}acético.
- 25 Entre los activos que estimulan las macromoléculas epidérmicas, tales como la filagrina y las queratinas, se puede citar en particular el extracto de altramuz comercializado por SILAB bajo la denominación comercial de Structurine<sup>®</sup>; el extracto de yemas de haya *Fagus sylvatica* comercializado por GATTEFOSSE bajo la denominación comercial de Gatuline<sup>®</sup>; y el extracto de zooplancton Salina comercializado por SEPORGA bajo la denominación comercial de GP4G<sup>®</sup>.
- los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos o de los queratinocitos y/o la diferenciación de los queratinocitos:
- 30 Los agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos utilizables en la composición según la invención se pueden seleccionar, por ejemplo, entre las proteínas o los polipéptidos vegetales, extraídos en particular de la soja (por ejemplo un extracto de soja comercializado por LSN bajo la denominación de Eleseryl SH-VEG 8<sup>®</sup> o comercializado por SILAB bajo la denominación comercial de Raffermine<sup>®</sup>); y las hormonas vegetales tales como las giberelinas y las citoquinas.
- 35 Los agentes que estimulan la proliferación de los queratinocitos utilizables en la composición según la invención comprenden en particular los retinoides tales como el retinol y sus ésteres de los cuales el palmitato de retinilo; la adenosina; el floriglucinol, los extractos de tortas de nuez comercializadas por GATTEFOSSE; y los extractos de *solanum tuberosum* comercializado por SEDERMA.
- 40 Los agentes que estimulan la diferenciación de los queratinocitos comprenden, por ejemplo, los minerales tales como el calcio; un extracto peptídico de altramuz tal como el comercializado por SILAB bajo la denominación comercial de Structurine<sup>®</sup>; el beta-sitoesteril-sulfato de sodio tal como el comercializado por SEPORGA bajo la denominación comercial de Phytocohésine<sup>®</sup>; y un extracto hidrosoluble de maíz tal como el comercializado por SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl<sup>®</sup>; un extracto peptídico de *Voandzeia subterranea* tal como el comercializado por Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de Filladyn LS 9397<sup>®</sup>; y los lignanos tales como el secoisolariciresinol.
- 45 - los agentes mio-relajantes o dermo-descontracturantes:
- Los agentes miorelajantes o dermo-descontracturantes utilizables en la composición según la invención comprenden la alverina y sus sales, el gluconato de manganeso, el Diazepam, el hexapéptido Argireline R comercializado por LIPOTEC, ciertas aminas secundarias y terciarias carboniladas, la adenosina, así como las sapogeninas y los extractos naturales, en particular de *Wild Yam* que los contiene, así como los extractos de *Boswellia Serrata*.
- 50 - los agentes antimicrobianos:
- Los agentes antimicrobianos susceptibles de ser utilizados en la composición según la invención se pueden seleccionar en particular entre el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi difenil éter (o triclosano), el 3,4,4'-triclorobanilido, el fenoxietanol, el fenoxipropanol, el fenoxiisopropanol, el hexamidin-isetionato, el metronidazol y sus sales, el miconazol y sus sales, el itraconazol, el terconazol, el econazol, el ketoconazol, el saperconazol, el fluconazol, el
- 55

clotrimazol, el butoconazol, el oxiconazol, el sulfaconazol, el sulconazol, el terbinafina, el ciclopirox, la ciclopiroxolamina, el ácido undecilénico y sus sales, el peróxido de benzoilo, el ácido 3-hidroxibenzoico, el ácido 4-hidroxibenzoico, el ácido fítico, el ácido N-acetil-L-cisteína, el ácido lipoico, el ácido azelaico y sus sales, el ácido aracídónico, el resorcinol, el 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxil difeniléter, el 3,4,4'-triclorocarbanalido, el octopirox, la octoxiglicerina, la octanoilglicina, el caprililglicol, el ácido 10-hidroxi-2-decanoico, el diclorofenilimidazol dioxolano y sus derivados descritos en la patente WO9318743, el farnesol, las fitoesfingosinas y sus mezclas.

Los agentes antimicrobianos preferidos son el triclosan, el fenoxietanol, la octoxiglicerina, la octanoilglicina, el ácido 10-hidroxi-2-decanoico, el caprililglicol, el farnesol y el ácido azelaico.

A título de ejemplo, el agente antimicrobiano se puede utilizar en la composición según la invención en una cantidad que representa del 0,1 al 20% y preferentemente del 0,1 al 10% del peso total de la composición.

- los agentes tensores:

Por "agente tensor" se entiende unos compuestos capaces de ejercer una tracción sobre la piel, que tiene por efecto atenuar temporalmente las irregularidades de la superficie de la piel, tales como las arrugas o las arrugas pequeñas.

Entre los agentes tensores utilizables en la composición según la presente invención, se pueden citar en particular:

- 15 (1) los polímeros sintéticos, tales como los látex de poliuretano o los látex acrílico-silicona, en particular los descritos en la solicitud de patente EP-1038519, tales como un polidimetilsiloxano injertado con propiltio(poliacrilato de metilo), propiltio(polimetacrilato de metilo) y propiltio(poliácido metacrílico), o también un polidimetilsiloxano injertado con propiltio(polimetacrilato de isobutilo) y propiltio(poliácido metacrílico). Tales polímeros siliconados injertados son vendidos en particular por 3M bajo las denominaciones comerciales VS 80, VS 70 o LO 21,
- 20 (2) los polímeros de origen natural, en particular (a) los poliholósidos, por ejemplo (i) en forma de almidón procedente en particular de arroz, de maíz, de patata, de mandioca, de guisante, de trigo, de avena, etc. o (ii) en forma de caragenasas, alginatos, agares, gelanos, polímeros celulósicos y pectinas, ventajosamente en dispersión acuosa de micropartículas de gel, y (b) los látex constituidos por la resina shellac, la goma de sandárica, los damares, los elemíes, los copales, los derivados celulósicos, y sus mezclas.
- 25 (3) las proteínas e hidrolizados de proteínas vegetales, en particular de maíz, de centeno, de trigo, de alforfón, de sésamo, de espelta, de guisante, de haba, de lenteja, de soja y de altramuces,
- (3) los silicatos, en particular los filosilicatos y en particular las *Laponites*,
- (4) las micropartículas de cera, seleccionadas por ejemplo entre las ceras de Carnauba, de Candelilla o de Alfa,
- 30 (5) las partículas coloidales de carga inorgánica que tienen un diámetro medio en número comprendido entre 0,1 y 100 nm, preferentemente entre 3 y 30 nm, y seleccionadas por ejemplo entre: la sílice, los compuestos sílice-alúmina, el óxido de cerio, el óxido de circonio, la alúmina, el carbonato de calcio, el sulfato de bario, el sulfato de calcio, el óxido de zinc y el dióxido de titanio.

- los agentes anti-polución o anti-radicalario:

- 35 Mediante la expresión "agente anti-polución" se entiende cualquier compuesto capaz de atrapar el ozono, los compuestos aromáticos mono- o policíclicos tales como el benzopireno y/o los metales pesados tales como el cobalto, el mercurio, el cadmio y/o el níquel. Por "agente anti-radicalario" se entiende cualquier compuesto capaz de atrapar los radicales libres. como agentes que atrapan el ozono utilizables en la composición según la invención, se puede citar en particular la vitamina c y sus derivados, de los cuales el glucósido de ascorbilo; los fenoles y polifenoles, en particular los taninos, el ácido elágico y el ácido tánico; la epigallocatequina y los extractos naturales que los contienen; los extractos de hoja de olivo; los extractos de té, en particular de té verde; los extractos de romero; los ácidos fenoles, en particular el ácido corogénico; los estilbenos, en particular el resveratrol; los derivados de aminoácidos azufrados, en particular la S-carboximetilcisteína; la ergotioneína; la N-acetilcisteína; unos quelantes como la N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibencil)etilendiamina o una de sus sales, complejos metálicos o ésteres; unos carotenoides tales como la crocetina; y unas materias primas diversas como la mezcla de arginina, ribonucleato de histidina, manitol, adenosinatrifosfato, piridoxina, fenilalanina, tirosina y ARN hidrolizado comercializado por los Laboratoires Sérobiologiques bajo la denominación comercial de CPP LS 2633-12F<sup>®</sup>, la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl<sup>®</sup>, la mezcla de extracto de fumaria y de extracto de limón comercializada bajo la denominación de Unicotrozon C-49<sup>®</sup> por Induchem, y la mezcla de extractos de ginseng, de patata, de melocotón, de trigo y de cebada vendida por PROVITAL bajo la denominación comercial de Pronalen Bioprotect<sup>®</sup>.
- 50

Como agentes que atrapan los compuestos aromáticos mono- o policíclicos utilizables en la composición según la invención, se pueden citar en particular los taninos tales como el ácido elágico; los derivados indoles, en particular el indol-3-carbinol; los extractos de té, en particular de té verde, los extractos de Jacinta de agua o *Eichornia*

*Crassipes*; y la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl®.

Finalmente, como agentes que atrapan los metales pesados utilizables en la composición según la invención, se pueden citar en particular los agentes quelantes tales como la EDTA, la sal pentasódica de etilendiamina tetrametilenfosfónica, y la N,N'-bis-(3,4,5-trimetoxibencil)etilendiamina o una de sus sales, complejos metálicos o ésteres; el ácido fítico; los derivados de quitosana; los extractos de té, en particular de té verde; los taninos tales como el ácido elágico; los aminoácidos azufrados tales como la cisteína; los extractos de jacinto de agua (*Eichornia Crassipes*); y la fracción hidrosoluble de maíz comercializada por SOLABIA bajo la denominación comercial de Phytovityl®.

- 10 Los agentes anti-radicalarios utilizables en la composición según la invención comprenden, además de algunos agentes anti-polución mencionados anteriormente, la vitamina E y sus derivados tales como el acetato de tocoferilo; los bioflavonoides; la co-enzima Q10 o ubiquinona; ciertas enzimas como la catalasa, el superóxido dismutasa y los extractos de gérmenes de trigo que los contienen, la lactoperoxidasa, la glutatión peroxidasa y las quinonas reductasas; el glutatión; el benciliden-alcánfor; las bencilcilanonas; las naftalenonas sustituidas; los pidolatos; el fitantriol; el gamma-orizanol; la guanosina; los lignanos y la melatonina.

- los activos lipolíticos o que tienen una actividad favorable, directa o indirecta, sobre la disminución del tejido adiposo:

Entre los derivados susceptibles de favorecer la lipólisis se pueden encontrar:

1) los inhibidores de fosfodiesterasa, tales como:

- 20 - los derivados xánticos como la cafeína y sus derivados, en particular las 1-hidroxi-7-xantinas descritas en el documento FR-A-2.617.401, la cafeína citrato, la teofilina y sus derivados, la teobromina, la acefilina, la aminofilina, la cloroetilteofilina, la diprofilina, la diniprofilina, la etamifilina y sus derivados, la etofilina, la proxifilina;

- las asociaciones que contienen unos derivados xánticos, como la asociación de cafeína y de silanol (derivado metilsilanotriol de cafeína), y por ejemplo el producto comercializado por Exsymol bajo la denominación de cafeisilano C;

- los compuestos de origen natural que contienen unas bases xánticas y en particular de la cafeína, tales como los extractos de té, de café, de guaraná, de mate, de cola (*Cola Nitida*) y en particular el extracto seco de fruta de guaraná (*Paulina Sorbilis*) que contiene del 8 al 10% de cafeína;

- 30 - la efedrina y sus derivados que pueden encontrarse en particular en el estado natural en las plantas tales como el *Ma Huang* (*Ephedra plant*);

2) los extractos vegetales y los extractos de origen marino, que son, o bien activos sobre los receptores a inhibir, tales como los  $\beta$ -2-bloqueadores, los NPY-bloqueadores (descritos en la patente EP 838217), o bien que inhiben la síntesis de los receptores a LDL o VLDL, o bien activos para estimular los receptores  $\beta$  y las proteínas G, que conducen a la activación de la adenilciclasa. Como extractos vegetales de este tipo, se pueden citar, por ejemplo:

- 35 - la *Garcinia Cambogia*,

- los extractos de *Bupleurum chinensis*,

- los extractos de hiedra trepadora (*Hedera Helix*), de árnica (*Arnica Montana L*), de romero (*Rosmarinus officinalis L*), de caléndula (*Calendula officinalis*), de salvia (*Salvia officinalis L*), de ginseng (*Panax ginseng*), de corazoncillo (*Hypericum Perforatum*), de rusco (*Ruscus aculeatus L*), de ulmaria (*Filipendula ulmaria L*), de ortosifón (*Orthosiphon Stamincus Benth*), de abedul (*Betula alba*), de cecropia y de argania.

- 40 - los extractos de *ginkgo biloba*,

- los extractos de cola de caballo,

- los extractos escina,

- los extractos de cangzhu,

- 45 - los extractos de *chrysanthellum indicum*,

- los extractos de dioscóreas ricas en diosgenina o la diosgenina o hecogenina pura y sus derivados.

- los extractos de las plantas del género *Armeniacea*, *Atractylodis Platicodon*, *Sinom-menum*, *Pharbitidis*, *Flemingia*,

- los extractos de *Coleus* tales como *C. Forskohlii*, *C. blumei*, *C. esquirolii*, *C. scutellaroïdes*, *C. xanthantus* y *C. Barbatius*, tal como el extracto de raíz de *Coleus Barbatius* que contiene el 60 % de forskolina,

- los extractos de *Ballote*,

- los extractos de *Guioa*, de *Davallia*, de *Terminalia*, de *Barringtonia*, de *Trema*, de *Antirobia*.

5 Como extracto de origen marino, se pueden citar los extractos de algas o de fitoplancton, tales como el rodisterol o el extracto de *Laminaria Digitata*, comercializado bajo la denominación de PHYCOX75 por Secma, el alga esqueletonema descrita en la patente FR 2 782 921 o las diatomeas descritas en la patente FR 2774292.

3) los péptidos o proteínas

- los péptidos derivados de la hormona paratiroidea, tales como se describen en las patentes FR 2 788058 y FR 2781231 de Séderma, o los péptidos descritos en el documento FR 2 786 693, incluso otro péptido que tiene propiedades lipolíticas,

10 - las protaminas y sus derivados, tales como las descritas en el documento FR-A-2,758,724. La cantidad de activo(s) lipolítico(s) puede variar en una amplia medida y depende de la naturaleza del o de los activos utilizados. De manera general, el o los activos adelgazantes están presentes en una concentración que va del 0,001 al 20% y preferentemente del 0,1 al 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

- los agentes que actúan sobre la microcirculación;

15 Los activos que actúan sobre la microcirculación (vasoprotector o vasodilatador) se pueden seleccionar entre los flavonoides, las ruscogeninas, los esculosidos, la escina extraída del castaño de India, los nicotinatos, la hesperidin metil chalcona, los aceites esenciales de lavanda o de romero, los extractos de Ammi Visnaga.

20 La cantidad de estos activos puede variar en una amplia medida. De manera general, estos activos están presentes en una concentración que va del 0,01 al 15% y preferentemente del 0,05 al 10% en peso con respecto al peso total de la composición.

- y los agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células:

Los activos en cuestión son los que actúan sobre el metabolismo energético cutáneo tal como, por ejemplo, y de manera no limitativa, la síntesis de ATP, los que intervienen en la cadena respiratoria de la célula o en las reservas energéticas. Se puede citar la coenzima Q10 (ubiquinona), el citocromo C, la creatina o también la fosfocreatina.

25 Unos compuestos tópicos cuya utilización puede, en circunstancias particulares tales como una piel reactiva, una piel que padece acné rosácea, unas concentraciones elevadas de dichos compuestos, etc., llevar a la aparición de enrojecimientos cutáneos, son utilizados en composiciones cosméticas o dermatológicas, y por supuesto para otros efectos.

30 Así, se utilizan unas composiciones cosméticas que contienen unos activos queratolíticos, para luchar contra el envejecimiento, y en particular unos activos exfoliantes o unos activos que favorecen la renovación celular, tales como los  $\alpha$ -hidroxi-ácidos (en particular ácidos láctico, glicólico, cítrico), los  $\beta$ -hidroxi-ácidos (en particular los ácidos salicílicos, n-octanoil-5-salicílico) y los retinoides (en particular el ácido retinoico todo trans o 13-cis, retinol). Desafortunadamente, si estos activos son utilizados en cantidades demasiado importantes, pueden provocar unos enrojecimientos cutáneos y su utilización puede por lo tanto ser limitada. Pueden tratarse asimismo de conservantes,  
35 de tensioactivos, de perfumes, de disolventes o de propulsores.

La presencia de un antagonista de sustancia P en forma de la asociación de niacinamida y del péptido tirosina-arginina en una composición que comprende un producto susceptible de presentar un efecto irritante permite atenuar fuertemente, incluso suprimir este efecto irritante.

40 Esto permite además aumentar la cantidad de principio activo susceptible de presentar un efecto irritante con respecto a la cantidad de principio activo normalmente utilizada, para una eficacia mejorada.

El empleo de antagonista de sustancia P permite en particular multiplicar de 2 a 10 veces la cantidad de principio activo con efecto irritante con respecto al estado de la técnica, atenuando todo o parte de las molestias mencionadas anteriormente.

45 Para que su aplicación concierna al campo cosmético o terapéutico, las composiciones según la invención pueden ser administradas por vía oral, enteral o también por vía tópica, se prefiere la administración por vía tópica.

En el caso de una administración por vía oral, las composiciones según la invención pueden presentarse en cualquier forma adecuada, tal como una solución bebible, unas cápsulas, gragea, cápsula blanda o dura, unos comprimidos para tragar o para masticar, unos granulados para disolver, un jarabe, alimento sólido o líquido, etc.

50 Por medio fisiológicamente aceptable según la invención, se entiende un medio compatible con la piel, las mucosas y/o el cuero cabelludo, y sus faneras.

La composición según la invención puede presentarse en las formas galénicas clásicamente utilizadas para una aplicación tópica, y en particular en forma de dispersiones de tipo loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o a la inversa (E/H), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semisólida o sólida de tipo crema o gel, o también de emulsiones múltiples (E/H/E o H/E/H), de microemulsiones, de nanoemulsiones, de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico, o unas dispersiones de cera/fase acuosa. Estas composiciones son preparadas según los métodos habituales.

Pueden asimismo presentarse en forma de un sistema transdérmico que permite una liberación activa o pasiva del o de los activos por transdermia, por ejemplo de tipo parche o gel parche (hidrogel).

Cuando la composición está en forma de emulsión, la proporción de la fase oleosa de la emulsión puede ir, por ejemplo, del 5 al 80% en peso, y preferentemente del 5 al 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan entre los clásicamente utilizados en el campo cosmético o dermatológico. Las composiciones en forma de emulsión pueden estar libres de emulsionante, en el caso en el que la composición comprenda un emulsionante y/o un coemulsionante, estos últimos están generalmente presentes en la composición en una proporción que va del 0,3 al 30% en peso, y preferentemente del 0,5 al 20% en peso con respecto al peso total de la composición.

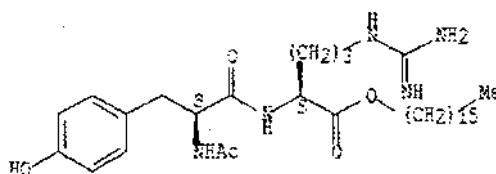
La composición de la invención puede así constituir una composición de tratamiento o de cuidado de la piel (incluyendo el cuero cabelludo), unas fibras queratínicas (cabellos, pestañas, cejas), unas uñas o unos labios, o una composición de protección solar o de bronceado artificial, o también un producto de limpieza o de desmaquillado de la piel, de los cabellos, de las cejas o de las pestañas, un producto desodorante o también un compuesto perfumante. Está entonces generalmente no coloreada o poco coloreada, y puede contener eventualmente unos activos cosméticos o dermatológicos. Se pueden utilizar entonces como base de cuidado para la piel o los labios (bálsamo de labios, que protegen los labios del frío y/o del sol y/o del viento), como crema de cuidado de día o de noche para la piel de la cara y/o del cuerpo. Puede, además, presentarse en forma de champú tratante o no, colorante o no, y de acondicionador del cabello.

La composición según la invención puede asimismo constituir una composición cosmética coloreada y en particular una composición de maquillaje de la piel, de las fibras queratínicas (cabellos o pestañas) y/o de las mucosas, en particular una base de maquillaje, un colorete, una sombra para mejillas o para párpados, un compuesto anti-ojeras en barra, una barra de labios o un brillo de labios, que presenta eventualmente unas propiedades de cuidado o de tratamiento. Preferiblemente, podrá tratarse de una composición de maquillaje coloreada (beige o verde) destinada a corregir el color de la tez.

La invención se ilustrará mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

Ejemplo 1: Evaluación histológica de la superficie media de los capilares sanguíneos

Los ensayos de los ejemplos 1 y 2 siguientes se realizaron con la niacinamida a una concentración final del 0,5% y el éster N-acetil-tirosina-arginina-decahexilo proporcionado por la compañía Sederma a una concentración final del 0,1%, su estructura química es la siguiente:



La actividad de cada uno de los activos y de su asociación se evalúa en un modelo de piel humana mantenida en supervivencia.

Después de varias horas de reequilibrado de la piel con un medio de cultivo (antibiótico + SVF), el medio de cultivo se renueva y la sustancia P a 10  $\mu$ M, con o sin cada uno de los activos o su asociación, se añaden al medio de cultivo.

Ya sean solos o en asociación, los activos son utilizados a las concentraciones finales del 0,1% para la niacinamida y del 0,5% para el dipéptido.

El análisis morfométrico de la superficie ( $\mu$ m<sup>2</sup>) ocupada por la luz de los vasos se realiza por observación microscópica sobre cortes: los fragmentos de pieles son fijados en el líquido de Bouin e incluidos en parafina y después teñidos por hemalun-eosina. La dilatación vascular se evalúa mediante un recuento del número de vasos dilatados sobre el conjunto del corte histológico (16 campos con ampliación 40).

Este análisis permite determinar la superficie media ( $\mu$ m<sup>2</sup>) ocupada por los vasos en la dermis.

El tratamiento con la sustancia P a 10  $\mu\text{M}$  conduce a un aumento de la superficie del 63% con respecto a la piel sana (161,6 $\pm$ 56,6  $\mu\text{m}^2$  contra 99 $\pm$ 57,6  $\mu\text{m}^2$  para la piel sana).

Tratamiento	Porcentaje de capilares sanguíneos dérmicos dilatados
Piel control	99 $\pm$ 57,5
Piel + sustancia P	161,6 $\pm$ 56,6
Piel + sustancia P + niacinamida	108 $\pm$ 27,6
Piel + sustancia P + dipéptido	103,16 $\pm$ 34
Piel + sustancia P + niacinamida + dipéptido	69,1 $\pm$ 14,8

5 La superficie de los capilares dilatados está significativamente disminuida con respecto a las pieles tratadas por la sustancia P, después de la aplicación de cada uno de los dos activos (para cada uno  $p < 0,05$ ).

La asociación de los dos activos provoca una disminución significativa de la superficie media de los capilares con respecto a las pieles sometidas a la sustancia P, pero también con respecto a la piel control.

Ejemplo 2: Evaluación histológica del edema dérmico

10 A partir de los cortes realizados en el ejemplo 1, la evaluación del edema se realiza con la ayuda de resultados semicuantitativos:

- resultado 0: sin edema
- resultado 1: edema muy ligero
- resultado 2: edema moderado
- resultado 3: edema importante

15 El resultado de la piel control es de 0,86  $\pm$  0,7. El tratamiento con la sustancia P conduce a un aumento del resultado del edema del 121% (1,9  $\pm$  0,64).

Tratamiento	Porcentaje de capilares dérmicos dilatados
Piel control	0,86 $\pm$ 0,7
Piel + sustancia P	1,9 $\pm$ 0,7
Piel + sustancia P + niacinamida	1,03 $\pm$ 0,64
Piel + sustancia P + dipéptido	1 $\pm$ 0,6
Piel + sustancia P + niacinamida + dipéptido	0,78 $\pm$ 0,3

El tratamiento por cada uno de los activos permite disminuir el edema de manera significativa con respecto a las pieles estimuladas por la sustancia P ( $p < 0,05$ ).

20 La asociación de los dos activos provoca asimismo una disminución del edema dérmico con respecto a las pieles sometidas a la sustancia P y con respecto a la piel control.

Para cada uno de estos dos ejemplos, la aplicación de uno u otro de los activos niacinamida y dipéptido permiten devolver el parámetro medido a un estado que corresponde al control.

25 La asociación de niacinamida y de dipéptido permite disminuir significativamente el diámetro de dilatación de los vasos sanguíneos y condice asimismo a una disminución de los edemas cutáneos, con una actividad superior con respecto a cada uno de los activos tomados separadamente.

En conclusión, el efecto de la asociación niacinamida y dipéptido está significativamente mejorado con respecto al efecto de cada uno de los activos tomados separadamente y demuestra bien las ventajas que resultan de la asociación de estos dos activos.

30

Ejemplo 3: Composiciones

Emulsión aceite en agua

A - Agua	CSP 100 %
Conservantes	0,5%
Glicerina	5%
Niacinamida	2,5%
Dipéptido	2,5%
Cafeína	0,3%
Dipéptido	1%
B - Estearato de glicerilo y estearato de PEG-100	3%
Ácido esteárico	1%
Alcohol cetílico	2%
Isononanoato de isononilo	10%
Acrilato de copolímero	0,3%
C - Ciclohexasiloxano	5%
Carbómero	0,3%
Goma de xantana	0,2%

5

Modo de realización

La fase A se calienta a 85°C bajo agitación hasta la obtención de una fase límpida y después se deja volver a 70°C.

La fase B se calienta a 70°C y se homogeneiza bajo agitación y después se añade a la fase A para la puesta en emulsión bajo agitación. El conjunto se deja volver a 30°C.

10 La goma de xantana y el carbómero se dispersan en el ciclohexaciloxano a temperatura ambiente hasta la obtención de una fase homogénea y después se añade a la mezcla A+B.

El conjunto se deja volver a temperatura ambiente.

Se obtiene una emulsión homogénea destinada a tratar los problemas de enrojecimiento cutáneo.

Loción capilar anticaída

Sulfato de dextrano 500kD	0,5%
Aminexilo	1,5%
Ácido salicílico	0,2%
Dipéptido	2%
Niacinamida	3%
Propilenglicol	30%
Alcohol etílico	40,5%
Agua csp	100%

15

## ES 2 431 320 T3

### Composición exfoliante

Sulfato de dextrano 1000kD	1%
Ácido glicólico	10%
Ácido láctico	10%
Dipéptido	3%
Niacinamida	2%
Calcio-D-panteteína sulfonato	1%
Agua	15%
Etanol csp	100%

### Parche despigmentante

Se prepara un gel de composición siguiente:

Vitamina C	2%
Ácido salicílico	0,2%
Niacinamida	4%
dipéptido	4%
Metil sulfonil metano	5%
Glicerina	5%
Alginato de sodio	10%
alcohol polivinílico	10%
Poliacrilato de sodio (Aronvis S de NIHON JUNYAKU)	5%
Conservantes	1%
Agua csp	100%

5

Después de la mezcla de los componentes, el gel así obtenido se extiende sobre un soporte de no –tejido y después se corta para formar un parche.



## REIVINDICACIONES

1. Utilización de la asociación de niacinamida y del dipéptido tirosina-arginina que corresponde a la fórmula general siguiente: R1-L-Tyr-L-Arg-R2 con
- 5 - R1 que es un átomo de hidrógeno o un grupo -R3-C=O y R3 es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente hidroxilada, o un grupo arilo, un grupo aril-alquilo, un grupo alquiloxi o un grupo arilalquiloxi, y
- R2 que es una función hidroxilo; un grupo -O-R4 con R4 que es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono; un grupo -NH<sub>2</sub> o -NHX con X que es una cadena alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para prevenir y/o disminuir los enrojecimientos y/o hinchamientos cutáneos.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, para prevenir y/o atenuar la intensidad de los enrojecimientos cutáneos, aclarar y/o uniformizar la tez y/o ocultar los enrojecimientos de la superficie y/o atenuar la microcirculación aparente.
3. Utilización según la reivindicación 1, para evitar un aspecto hinchado de la piel y/o afinar la silueta, el cuello y/o el óvalo de la cara y/o disminuir las bolsas debajo de los ojos y/o tratar los tobillos y las piernas hinchadas.
- 15 4. Utilización de la asociación de niacinamida y del dipéptido tirosina-arginina que corresponde a la fórmula general siguiente: R1-L-Tyr-L-Arg-R2 con
- R1 es un átomo de hidrógeno o un grupo -R3-C=O y R3 es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente hidroxilada, o un grupo arilo, un grupo aril-alquilo, un grupo alquiloxi o un grupo arilalquiloxi, y
- 20 - R2 es una función hidroxilo; un grupo -O-R4 con R4 que es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono; un grupo -NH<sub>2</sub> o -NHX con X que es una cadena alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para tratar las pieles y/o los cueros cabelludos sensibles.
5. Utilización según la reivindicación 4, para tratar las pieles intolerantes o irritables.
6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, para prevenir y/o disminuir las sensaciones disestésicas.
- 25 7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, para prevenir y/o disminuir los picores y/o los hormigueos y/o las comezones y/o los acaloramientos y/o las incomodidades cutáneas y/o las tirantezas de la piel.
8. Utilización de niacinamida y del dipéptido tirosina-arginina que corresponde a la fórmula general siguiente: R1-L-Tyr-L-Arg-R2 con
- 30 - R1 es un átomo de hidrógeno o un grupo -R3-C=O y R3 es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente hidroxilada, o un grupo arilo, un grupo aril-alquilo, un grupo alquiloxi o un grupo arilalquiloxi, y
- R2 es una función hidroxilo; un grupo -O-R4 con R4 como una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono; un grupo -NH<sub>2</sub> o -NHX con X como una cadena alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para la preparación de una composición destinada al tratamiento de los desórdenes asociados a un exceso de síntesis y/o de liberación de sustancia P, siendo dichos desórdenes unos desórdenes cutáneos seleccionados entre la urticaria, las dermatitis eczematosas, el acné rosácea, la psoriasis, el herpes, las fotodermatosis, la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, el liquen, los prurigos, las enfermedades pruriginosas, las fibrosis, los trastornos de la maduración del colágeno, la esclerodermia, el eczema.
- 35 9. Utilización según la reivindicación 8, caracterizada por que el desorden cutáneo es el primer y/o el segundo grado del acné rosácea.
- 40 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicho dipéptido es el éster N-acetil-tirosina-arginina-O-hexadecilo.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración en dipéptido está comprendida entre el 0,001% y el 20%.
- 45 12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración en niacinamida está comprendida entre el 0,01% y el 20%.
13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la asociación de niacinamida y de dicho dipéptido tirosina-arginina está formulada en una composición que comprende además un agente calmante seleccionado entre los extractos de rosa, el bisabolol, el D-pantenol, la alantoina, el madecacosido, los extractos de centella asiática, el glicirricinato de potasio o la cafeína.
- 50

14. Procedimiento cosmético para prevenir y/o atenuar los enrojecimientos y/o los signos de la microcirculación cutánea y/o los hinchamientos cutáneos y/o las pieles sensibles y/o las irritaciones cutáneas, caracterizado por que se aplica sobre la piel, el cuero cabelludo y/o las mucosas, una cantidad eficaz de niacinamida y de dipéptido tirosina-arginina que corresponde a la fórmula general siguiente: R1-L-Tyr-L-Arg-R2 con

- 5
- R1 es un átomo de hidrógeno o un grupo -R3-C=O y R3 es una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada, eventualmente hidroxilada, o un grupo arilo, un grupo aril-alquilo, un grupo alquiloxi o un grupo arilalquiloxi, y
  - R2 es una función hidroxilo; un grupo -O-R4 con R4 como una cadena alquilo de 1 a 20 átomos de carbono; un grupo -NH<sub>2</sub> o -NHX con X como una cadena alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.