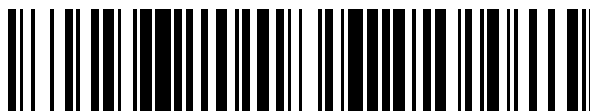


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 675**

51 Int. Cl.:

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2002 E 02805813 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 1458349**

54 Título: **Composición que comprende por lo menos una oxazolina para inhibir la migración de las células de Langerhans, y sus utilizaciones**

30 Prioridad:

**27.12.2001 FR 0116917**

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

**11.02.2015**

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)  
10, AVENUE DE L'ARCHE  
92400 COURBEVOIE, FR**

72 Inventor/es:

**MSIKA, PHILIPPE;  
PICCARDI, NATHALIE y  
PICCIRILLI, ANTOINE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 528 675 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 que comprende por lo menos una oxazolona para inhibir la migración de las células de Langerhans, y sus utilizaciones.

5 La presente invención se refiere al el tratamiento farmacéutico, en particular dermatológico de la piel. Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización de una composición que contiene por lo menos un compuesto activo seleccionado de entre las oxazolininas, eventualmente en asociación con por lo menos otro compuesto tal como un inhibidor de metaloproteasas, un inhibidor de PKC, un agente antiinflamatorio, un agente calmante, un inmunosupresor, un agente quelante de iones, una oxazolidinona, un derivado de ácido carbámico o una alcanolamida, para los tratamientos objeto de las reivindicaciones.

15 Otro objeto de la presente invención es una composición de este tipo para su utilización como medicamento en los tratamientos objeto de las reivindicaciones, ventajosamente para inhibir la migración de células tales como los dendrocitos dérmicos, los monocitos, los linfocitos y en particular las células de Langerhans a consecuencia por ejemplo de un estímulo exterior o "señal de peligro" de origen químico, físico, biológico y más particularmente inmunitario, cuya intensidad sería suficientemente importante para inducir una perturbación de la homeostasis cutánea. Las oxazolininas, así como su asociación con un inhibidor de metaloproteasas, un inhibidor de PKC, un agente anti-inflamatorio, un agente calmante, un inmunosupresor, un agente quelante de iones, una oxazolidinona, un derivado de ácido carbámico o una alcanolamida y las composiciones farmacéuticas que los contienen son útiles para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento o a la prevención de las patologías cutáneas de origen alérgico y/o inflamatorio y/o irritativo y/o de la incomodidad cutánea (pieles sensibles, reactivas o intolerantes).

25 La descripción describe asimismo un método de tratamiento cosmético de las pieles y/o de las mucosas sensibles, irritadas, intolerantes, con tendencia alérgica, envejecidas, sometidas a una señal de peligro, que presentan un desorden de la barrera cutánea, que presentan rojeces cutáneas, o que presenta un trastorno, un desequilibrio o un desorden inmunológico no patológico, que consiste en aplicar sobre la piel y/o las mucosas dicha composición.

30 Una de las funciones principales de la piel es la protección del organismo contra agresiones del medio exterior. Esta protección está asegurada en gran medida gracias a la cooperación de células presentes en la piel, que son capaces en presencia de este agente nocivo de generar una respuesta inflamatoria y/o inmunitaria dirigida contra el agente nocivo. Son las células dendríticas, las células de Langerhans (CL) de la epidermis, y dendrocitos dérmicos, los monocitos, los linfocitos, los queratinocitos, los mastocitos y las células endoteliales vasculares.

35 Las CL son unas células dendríticas procedentes de la médula ósea y que residen en los tejidos no linfoides tales como la piel y las mucosas (boca, pulmón, vesícula, recto, vagina). En la piel, las CL se intercalan entre los queratinocitos epidérmicos en posición suprabasal. En el plano ultraestructural, se caracterizan por la presencia de un organelo específico de origen membranario, el gránulo de Birbeck. En el plano inmunohistoquímico, las CL expresan en particular la molécula CD1a y las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II.

40 Las CL desempeñan una función determinante en la inmunidad, como células presentadoras del antígeno. En efecto, unos experimentos en ratones demuestran que las CL capturan los antígenos presentes a nivel de la epidermis y migran hacia los tejidos linfoides drenantes de la piel, donde presentan el antígeno a las células T. La iniciación de la respuesta inmune cutánea depende de la capacidad de las CL para dejar la epidermis para migrar hasta los ganglios proximales. Esta migración puede estar influenciada por diferentes factores: la expresión de moléculas de adherencia, las proteínas de la matriz extracelular, haptenos, citocinas, etc. Sin embargo, los mecanismos involucrados en la migración de las CL aún no han sido completamente aclarados. En particular, antes de alcanzar los ganglios linfáticos, las CL deben no sólo atravesar la unión dermoepidérmica (JDE), sino que necesitan crearse un camino a través de la matriz extracelular dérmica (MEC). La JDE está compuesta principalmente de laminina 5, colágeno tipo IV y VII, de nidógeno y de perlecan. La MEC que rodea los fibroblastos de la dermis contiene esencialmente colágenos del tipo I y III.

55 La maduración, así como la iniciación y la regulación de la migración de las CL depende de las citocinas pro-inflamatorias tales como la IL-1 $\beta$  (interleucina-1-beta) y el TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis alfa). De ello resulta que cualquier agresión cutánea, más particularmente cualquier reacción inflamatoria y/o irritante, capaz de inducir una cantidad suficiente de una u otra de estas citocinas o de ambas, es capaz de estimular la migración de las CL y por lo tanto facilitar la reacción alérgica si estas CL están asociadas a un antígeno.

60 Se pueden observar patologías del tipo dermatológico como un resultado de la migración de las CL a consecuencia de la captura de un antígeno de superficie. En el eczema atópico, las CL son capaces de fijar unos IgE en superficie y de inducir una respuesta inmunitaria patológica. En el eczema de contacto, las CL desempeñan una función central, ya que captan y tratan el antígeno antes de presentarlo a los linfocitos T. El antígeno lo mantendrá en memoria y la reacción inmunitaria se accionará en el segundo contacto.

65 Considerando lo anterior, es muy deseable poder modificar la capacidad migratoria de los dendrocitos dérmicos, de los monocitos, de los linfocitos, de las células de Langerhans (CL), para intentar aumentar el umbral de tolerancia o

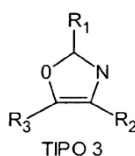
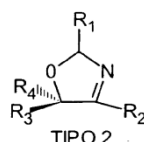
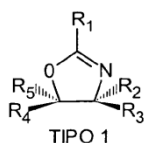
limitar la reactividad de la piel alérgica y/o inflamatoria y/o irritada así como de la piel atópica y/o sensible y/o reactiva y/o incómoda. Este es el problema que pretende resolver la presente invención. Los inventores han demostrado de manera muy sorprendente e inesperada, que unos compuestos tales como las oxazolininas permiten inhibir de manera espectacular la migración de las células tales como las células de Langerhans, inducida en particular por la presencia de un agente alérgeno.

Las oxazolininas forman una clase particular de compuestos cuyas aplicaciones se conocen desde hace mucho tiempo (J. A. Frump, Chemical Reviews, 1971, vol. 71, nº 5, pp 484-505). Estos compuestos se usan efectivamente como agentes de revestimiento, agentes protectores de superficie, agentes estabilizantes, dispersantes, en particular iones metálicos tales como agentes plastificantes, tensioactivos, inhibidores de corrosión, agentes anti-espuma o también como aditivos en los aceites minerales lubricantes y los adhesivos. Por otra parte, las oxazolininas también son conocidas por sus propiedades anti-microbianas y anti-fúngicas y se usan a este respecto como agentes conservantes. En el plano farmacológico, las oxazolininas tienen propiedades diversas tales como una acción reguladora del sistema nervioso central (tranquilizantes), una acción anti-depresiva, un agente vasoconstrictiva, una acción de reducción del apetito, una acción inhibidora de las acetilcolinesterasas, y una acción sedante. Sin embargo, las oxazolininas nunca se habían descrito en la técnica anterior como capaces de inhibir la migración de células de Langerhans inducida en particular por la presencia de un agente alérgeno.

La patente US nº 4.876.249 describe unas composiciones terapéuticas que comprenden un principio activo y a título de excipiente para favorecer la penetración del principio activo una oxazolinina.

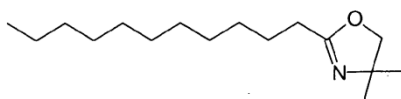
La patente US nº 5.360.811 describe unos 2-amino-1,3-propanodiolos que comprenden unos grupos oxazolininas y unos grupos tienilos.

La presente invención se refiere así a la utilización de un compuesto activo para inhibir la migración de las células de Langerhans seleccionadas de entre el grupo de las oxazolininas. Ventajosamente, la composición es una composición cosmética o farmacéutica, en particular dermatológica, que comprende por lo menos un excipiente cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las oxazolininas de acuerdo con la invención responden a las fórmulas generales siguientes:



en las que R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas, así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por los radicales hidroxilo (OH) y alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas, así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por el radical hidroxilo (OH), alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilos (COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Por el término "alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se entiende en el sentido de la presente invención un radical alcoxi cuyo grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

Preferentemente, dicha oxazolinina es una oxazolinina de tipo 1 seleccionada de entre el grupo compuesto por la 2-undecil-4-hidroximetil-4-metil-1,3-oxazolinina, por la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolinina, por la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolinina, por la 4-hidroximetil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolinina, la (E)-4-hidroximetil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolinina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroximetil-1,3-oxazolinina. Más preferentemente, dicha oxazolinina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolinina denominada OX-100 de fórmula:



Se conocen numerosas vías de síntesis para preparar los compuestos oxazolininas de acuerdo con la invención. De

esta manera, éstas se pueden preparar mediante síntesis química haciendo reaccionar un ácido graso (o un éster metílico) y un amino-alcohol, normalmente en presencia de un agente azeotrópico con el fin de favorecer la eliminación del agua formada (y del metanol formado). Otra vía de síntesis posible consiste en condensar una haloamida en presencia de una base fuerte o de carbonato de sodio (R. M. Lusskin, J. Amer. Chem. Soc., 72, (1950), 5577). Las oxazolinas también pueden ser sintetizadas por reacción de los epóxidos sobre los nitrilos, por reacción de cloruro de tionilo sobre las hidroxiamidas, o también por acción de un ácido sobre una aziridinilfosfina.

De acuerdo con un modo de realización de la invención, la composición puede comprender además por lo menos un inhibidor de la migración de las células de Langerhans seleccionadas de entre el grupo de los inhibidores de metaloproteasas matriciales (MMP).

Por "compuestos inhibidores de las metaloproteasas matriciales (MMP)" se entiende según la invención a cualquier compuesto conocido por el experto en la materia por su capacidad de inhibir la actividad de degradación de la matriz extracelular por las MMP. Las MMP constituyen una familia de enzimas (actualmente se han identificado y caracterizado más de una veintena) dependientes del zinc, de estructura muy conservada, que tienen la capacidad de degradar los componentes de la matriz extracelular. Se clasifican según la naturaleza de su sustrato en colagenasas, gelatinasas y estromelisin. También se pueden sintetizar por diferentes tipos celulares a nivel de la piel (fibroblastos, queratinocitos, macrófagos, células endoteliales, eosinófilos, células de Langerhans, etc.). El grupo de las MMP está constituido así por cuatro sub-clases: (1) las colagenasas, (2) las gelatinasas, (3) las estromelinas y (4) las MMP del tipo membranas (MT-MMP). La actividad de las MMP puede ser modulada por unos inhibidores de proteinasas presentes naturalmente tales como los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP; en particular TIMP-1 y TIMP-2). En particular, el compuesto activo para inhibir la migración de las células de Langerhans es un compuesto inhibidor de por lo menos una MMP seleccionado de entre el grupo constituido por las MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-7, MMP-13 y MMP-18. Como "compuesto de inhibición de las MMP" como compuesto activo para inhibir la migración de las células de Langerhans según la presente invención, se entiende en particular los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), la alfa-2-macroglobulina, los inhibidores del activador plasminógeno, los quelantes de zinc, la briostatina-1, los antibióticos (doxiciclinas, minociclinas, etc.), los péptidos sintéticos o naturales que tienen una estructura similar a los sustratos de las MMP (batimastat, marimastat, etc.), los retinoides (en particular los retinoides no aromáticos tales como el retinaldehído, la tretinoína y el ácido retinoico 9-cis, la vitamina A, los retinoides monoaromáticos tales como el etretinato, la all-transacitretina y la motrerinida, y los retinoides poliaromáticos tales como el adapaleno, el tazaroteno, el tamibaroteno y la arotinoide metil sulfona), los antioxidantes (los atrapadores de oxígeno singlete, etc.), los anti-cancerígenos (o "anti-metastáticos"), los hidrolizados de malta tales como Colalift comercializados por la compañía Coletica, los extractos de algas marinas tales como Kelpadélie comercializados por la compañía Secma, los extractos de cartílago de tiburón tales como el complejo MDI comercializados por la compañía Atrium, los péptidos de arroz como por ejemplo Colhibin comercializado por la compañía Pentapharm, los extractos peptídicos de lupino. Más particularmente, el compuesto inhibidor de las MMP de acuerdo con la presente invención se selecciona de entre el grupo constituido por los extractos peptídicos de lupino o "péptidos de lupino" tales como los descritos en la solicitud de patente FR 99 04 875 presentada el 19 de abril de 1999 a nombre de la compañía Laboratoires Pharmascience. En particular, se podría citar el extracto peptídico descrito en la solicitud FR 99 04875 bajo la denominación extracto B (LU105). De acuerdo con otro modo preferido de realización, dicho inhibidor de las MMP se selecciona de entre el grupo constituido por los retinoides.

De acuerdo con un modo de realización particular de la invención, la composición también puede comprender además por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de PKC, los agentes anti-inflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolidinonas, los derivados de ácido carbámico, en particular el (1-hidroximetil-tridecil)-ácido carbámico y el (1-hidroximetil-undecil)-ácido carbámico, y las alcanolamidas. Este o estos compuestos seleccionados de entre el grupo constituido por los inhibidores de PKC, los agentes anti-inflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolidinonas, los derivados de ácido carbámico, en particular el (1-hidroximetil-tridecil)-ácido carbámico y el (1-hidroximetil-undecil)-ácido carbámico, y las alcanolamidas permiten modificar y/o limitar la reacción irritante o de sensibilización, e incluso para algunos de ellos también inhibir la migración de las células dendríticas, más particularmente de las células de Langerhans, de los dendrocitos dérmicos, de los monocitos, de los linfocitos, de los queratinocitos, de los mastocitos y de las células endoteliales.

Por "PKC" o "proteínas cinasas C" se entiende en el sentido de la presente invención las enzimas que catalizan una reacción de fosforilación en un sustrato celular.

Cuando están activadas, las PKC fosforilan residuos de serina o treonina específicos en unos sustratos proteicos, que varían según el tipo celular. En numerosas células, la activación de las PKC aumenta la transcripción de genes específicos.

Las proteínas cinasas C (PKC) son unas proteínas codificadas por una familia de genes (11 isoformas diferentes). En particular se sabe que estas proteínas están involucradas en la transducción de señales extracelulares mediadas por los factores de crecimiento, las citocinas, así como por cierto número de otras moléculas biológicas. La proteína cinasa  $\beta$ 2 (PKC- $\beta$ 2) aparece expresada específicamente por las CL de la epidermis.

De esta manera, cualquier compuesto conocido por el experto en la materia que inhiba la actividad de fosforilación de las PKC se puede usar como compuesto inhibidor de las PKC de acuerdo con la presente invención. Se puede citar por ejemplo los polipéptidos descritos en la solicitud WO 99/43805 (Incyte Genomics Inc.).

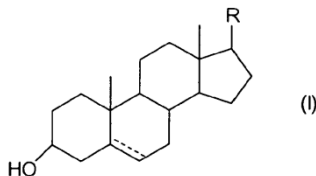
En particular, el compuesto inhibidor de las PKC se selecciona de entre el grupo constituido por los inhibidores no específicos de las PKC, los inhibidores específicos de la isoforma PCK-β2, y las asociaciones de éstos.

Más particularmente, el compuesto inhibidor de las PKC, se selecciona de entre el grupo constituido por los compuestos fenólicos y polifenólicos, las procianidinas, (catequinas, epicatequinas, etc.), la alfa-amirina, el lupeol, el lineolato de lupeol, los esteroides, los estanoles, los alcoholes triterpénicos y sus homólogos hidrogenados, los antibióticos tales como la estaurosporina, Ro-318425 (o 2-(8)-(aminometil)-6,7,8,9-tetrahidropiridol(1,2-a)indol-3-il)3-(1-metil-indol-3-ilmaleimida, HCl) tal como la comercializada por la compañía Calbiochem, los compuestos que actúan por competición con los activadores fisiológicos de las PKC tales como el diacilglicerol y el forbol éster, los lípidos cutáneos de tipo (liso)esfingolípidos, lisofosfolípidos tales como las ceramidas y pseudoceramidas, esfingosinas y fitoesfingosinas, las esfinganinas, los derivados, precursores, análogos y homólogos de estos compuestos, de origen natural o sintético.

Por "compuestos fenólicos y polifenólicos", se entiende según la invención los fenoles simples, las benzoquinonas, los ácidos fenólicos, las acetofenonas, los ácidos fenilacéticos, los ácidos hidroxicinámicos, las cumarinas e isocumarinas, las cromonas, las naftoquinonas, las xantonas, las antraquinonas, los flavonoides, los lignanos y neolignanos, las ligninas, las chalconas, las dihidrochalconas, las auronas, las flavonas, los flavonoles, los dihidroflavonoles, las flavanonas, los flavanoles, los flavandioles o leucoantocianidinas, las antocianidinas, los isoflavonoides, los biflavonoides, las proantocianidinas y los taninos condensados.

Por "esteroides" se entiende más particularmente según la invención el esteroide, es decir el compuesto perhidro-1,2-ciclopentanofenantreno que tiene un grupo hidroxilo en la posición 3, y los análogos del esteroide de fórmula general (I) a continuación.

Así, preferentemente, los esteroides que se pueden usar de acuerdo con la invención responden a la fórmula general siguiente:



en la que la insaturación en líneas punteadas en la posición 5 corresponde a la insaturación en el caso de los esteroides, R representa una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, insaturada o no, que comprende de 1 a 25 átomos de carbono. En particular, R se selecciona de entre el grupo constituido por los grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, los grupos alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, los grupos alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, los grupos alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, los grupos cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, los grupos alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> halogenados, los grupos alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> halogenados. El término "halogenado" designa uno o varios sustituyentes halógeno, a saber uno o varios átomos de cloro, flúor, bromo o yodo.

Entre los esteroides que se pueden usar ventajosamente de acuerdo con la invención, se pueden citar en particular el β-sitosterol, el α-sitosterol, el γ-sitosterol, el estigmasterol, el campesterol o también el brassicasterol y las mezclas de éstos. Por ejemplo β-sitosterol se puede usar en la forma del producto denominado "Ultra" (que comprende principalmente β-sitosterol) tal como el comercializado por la compañía Kaukas. En el caso de una utilización de una mezcla de esteroides, se puede citar por ejemplo el producto denominado "Generol" que comprende principalmente β-sitosterol, (aproximadamente 50% en peso), estigmasterol, brassicasterol y campesterol tal como el comercializado por la compañía Cognis o también el producto "Primal" de la compañía Kaukas.

Entre los alcoholes triterpénicos que se pueden usar ventajosamente de acuerdo con la invención, se pueden citar en particular β-amirina, el eritrodioleol, el taraxasterol, el cicloartenol, el 24-metilencicloartanol, el lupeol, el lanosterol y las mezclas de éstos.

Por "homólogos hidrogenados" de un alcohol triterpénico, se entiende según la invención el o los compuestos alcohol(es) triterpénico(s) correspondiente(s) cuyo(s) enlace(s) insaturado(s) eventualmente presente(s) han sido hidrogenado(s) (es decir transformado(s) en enlace saturado) según unos métodos conocidos por el experto en la materia.

Más particularmente, el compuesto inhibidor de las PKC se selecciona de entre el grupo constituido por los esfingolípidos y los lisofosfolípidos tales como:

- las ceramidas
- las esfingosinas
- los galactocerobrosidos
- las psicosisinas
- 5 - los sulfátidos
- los lisosulfátidos
- las esfingomielinas, y
- las lisoesfingomielinas.

10 Se pueden citar asimismo más particularmente, como compuesto inhibidor de las PKC, los lípidos cutáneos de tipo esfingolípidos y lisofosfolípidos.

15 Como esfingolípidos, se pueden citar los más elementales tales como la esfingosina (D eritro dihidroxi 1,3 amino 2 octadeceno 4t) y sus isómeros, la fitoesfingosina (D ribo trihidroxi 1,3,4 amino 2 octadecano) y sus isómeros. Pero también, los lisoesfingolípidos (entre los cuales, el lisosulfátido y la psicosisina), la sulfogalactosilesfingosina, la esfinganina (2-amino 1,3 octadecano diol) y las esfingomielinas.

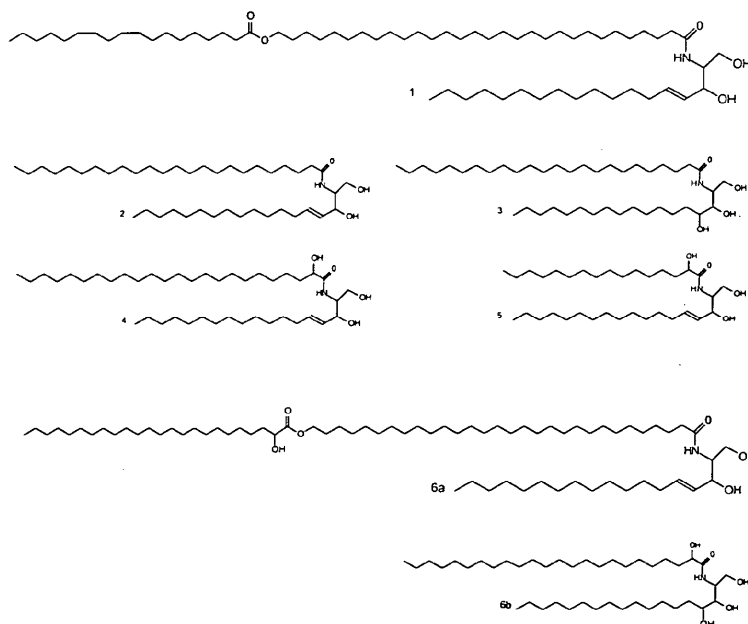
20 Como fosfolípidos, se pueden citar los de las familias de los fosfatidilamino-alcoholes y de los fosfatidilpolioles. El grupo de los fosfatidilamino-alcoholes comprende en particular las fosfatidiletanolaminas (o fosfatidilcolaminas), las fosfatidilcolinas, las fosfatidilserinas, las N-acilfosfatidiletanolaminas. El de los fosfatidilpolioles comprende por su parte, los fosfatidilcolinositales, las difosfo-inositidas, las lisodifosfo-inositidas, los fosfatidilgliceroles y los cardiolípidos.

25 Se pueden citar más particularmente, como compuesto inhibidor de las PKC las ceramidas, en particular las ceramidas del cemento intercorneocitario de la epidermis así como los precursores de las ceramidas que son la esfingosina y la fitoesfingosina.

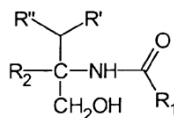
30 De una manera general, las ceramidas pueden ser sintetizadas químicamente (se habla en particular de pseudo-ceramidas), o ser de origen animal (unas concentraciones relativamente altas de esfingolípidos están presentes en el encéfalo y la columna vertebral de los mamíferos), de origen vegetal (principalmente cerebrosidos y otros esfingolípidos glicosilados) o también ser unos derivados de levaduras (configuración estereoquímica idéntica a la de las ceramidas naturalmente presentes en la piel humana).

35 Las ceramidas del cemento intercorneocitario de la epidermis pueden estar separadas mediante los métodos convencionales (cromatografía sobre capa fina) en seis fracciones, que corresponden a unos compuestos que difieren por la naturaleza de los ácidos grasos y la naturaleza de la base implicada (esfingosinas, insaturadas, o fitoesfingosinas, saturadas). La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras respectivas presentes en estas fracciones, de acuerdo con la clasificación de Werts y Downing. La fracción 6 puede ser subdividida a su vez mediante unos métodos más finos en dos entidades, las ceramidas 6a y 6b.

40 Tabla 1: las seis fracciones principales de ceramidas de la epidermis



- De esta manera, las ceramidas 1, las menos polares, comprenden una estructura muy particular que se encuentra de nuevo en la ceramida 6a: un omega-hidroxiácido de cadena larga que amidifica la base, y unido en su extremo omega por un enlace éster a otro ácido graso (0-acilceramidas). En el caso de la fracción 1, los ácidos grasos unidos a la esfingosina están esencialmente en C24, C26, C30, C32 o C34, pudiendo ser saturados, monoetilénicos (principalmente para los C30, C32 y C34) o dietilénicos (C32 y sobre todo C34). En cuanto al ácido graso unido al extremo omega del anterior, se trata, de manera muy predominante para las ceramidas 1, del ácido linoleico, siendo muy conocido el papel esencial de la función de barrera híbrida de la epidermis.
- La fracción 2, de estructura más clásica (esfingosinas o dihidroesfingosinas unidas por un enlace amida a un ácido graso, principalmente C20 a C28), es la más abundante.
- La fracción 3 es bastante similar, radicando la única diferencia en la naturaleza de la base que, en este caso, está representada esencialmente por las fitoesfingosinas, saturadas.
- Las fracciones 4 y 5 están caracterizadas esencialmente por la presencia de alfa-hidroxiácidos unidos a una esfingosina.
- La fracción 6b es similar a las fracciones 4 y 5, que comprende un alfa hidroxiácido, pero unido a una fitoesfingosina, saturada.
- La fracción 6a, como la ceramida 1, comprende el motivo característico que se encuentra solamente a nivel de las ceramidas de la epidermis, es decir el enlace éster entre el hidroxilo en omega de un ácido graso unido a una esfingosina, y el grupo carboxílico de un ácido graso terminal, que, esta vez, no es el ácido linoleico, sino un alfa-hidroxiácido.
- También conviene citar las fitoceramidas (ceramidas de base fitoesfingosina), las colesterol-ceramidas sintéticas, los galacto o gluco cerobrósidios.
- Por último, entre los compuestos inhibidores de las PKC que se pueden usar de acuerdo con la presente invención, la esfingosina está presente en el estado natural en la piel, y desempeña entre otros, una función importante en la función de barrera del estrato córneo, como precursor de los esfingolípidos (ceramidas y esfingoglicolípidos). Se puede derivar de una fuente biológica tal como unos extractos de cerebros bovinos o mediante síntesis, a partir de la serina, por ejemplo como se describe en el artículo de Newman, J. Am. CHEM., 95 (12): 4098 (1973). Más particularmente, se pueden citar las formas isoméricas de la esfingosina, D-eritro, L-treo, L-eritro y D-treo. La forma D-eritro es la forma presente con mayor frecuencia en la naturaleza.
- De acuerdo con la presente invención, los compuestos inhibidores de las PKC que se pueden usar comprenden los isómeros, los derivados (sales, complejos, etc.), los análogos, los homólogos, los precursores y los metabolitos de los compuestos inhibidores de las PKC descritos anteriormente.
- Los agentes anti-inflamatorios que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con las oxazolininas son unos agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINS).
- Los agentes calmantes que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con las oxazolininas son ventajosamente unos derivados de regaliz y unos derivados del alfa-bisabolol.
- Los inmunosupresores que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con las oxazolininas son ventajosamente el tacrolimus, el pimecrolimus, y la ciclosporina.
- Los quelantes de iones que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con las oxazolininas son ventajosamente unos quelantes químicos seleccionados ventajosamente de entre el grupo constituido por el ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA) y sus sales de sodio, de potasio, de calcio disódico, de diamonio, de trietanololamida (TEA-EDTA), el ácido hidroxietil etilen diamina tetraacético (HEDTA) y su sal trisódica, el ácido dietilentriammina pentacético (DTPA) y sus mezclas. Los quelantes de iones también pueden ser unos quelantes biológicos seleccionados ventajosamente de entre el grupo constituido por la metalotioneína, la transferina, la lactoferina, la calmodulina, el quitosán metilen fosfonato, y sus mezclas.
- Los iones quelados son ventajosamente los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Co}^+$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Zr}^{2+}$ ,  $\text{Zr}^{4+}$ , pero también los iones de cromo a nivel de oxidación II y III tales como  $\text{Cr}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$  y  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ .
- Las alcanolamidas que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con las oxazolininas son ventajosamente unas alcanolamidas que responden a la fórmula general siguiente:



en la que R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub> que comprende de 0 a 6 insaturaciones y que comprende eventualmente por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo formado por los radicales hidroxilo (OH), los alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y los alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilos (COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

5 R' y R'' representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> que comprende de 0 a 6 insaturaciones y que comprende eventualmente por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo formado por radicales hidroxilos (OH), y los alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), siempre y cuando R' represente un grupo hidroxilo, R'' represente un hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que  
10 comprende de 0 a 3 insaturaciones y, eventualmente, por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo formado por radicales hidroxilos (OH), los alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y los alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilos (COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> que comprende de 0 a 6 insaturaciones y que comprende eventualmente por lo menos un sustituyente seleccionado de entre el grupo  
15 formado por los radicales hidroxilos (OH), los alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y los alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilos (COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Por el término "alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)", se entiende en el sentido de la presente invención, un radical alcoxi cuyo grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

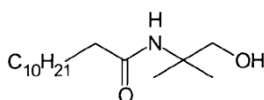
20 Ventajosamente, el radical R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo lineal saturado que comprende de 2 a 40 átomos de carbono (de C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>), ventajosamente 6 a 22 átomos de carbono (de C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>), de manera más ventajosa de 8 a 18 átomos de carbono (de C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>), y aún todavía más ventajosa de 10 a 16 átomos de carbono (de C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>).

25 En otro modo de realización de la invención, el radical R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo que comprende de 1 a 40 átomos de carbono (de C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>), ventajosamente de 2 a 40 átomos de carbono (de C<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>), preferentemente de 6 a 22 átomos de carbono (de C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>) y aún más preferida de 8 a 18 átomos de carbono (de C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>), que comprende de 1 a 6 insaturaciones, y que comprende eventualmente por lo menos un radical hidroxilo, alcoxi o alcoxi carbonilo tales como los definidos anteriormente.

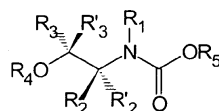
30 De acuerdo con un modo de realización de la invención, R' y R'' representan, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>.

De acuerdo con otro modo de realización de la invención, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>.

35 Según una variante ventajosa de la invención, dicha alcanolamida es la alcanolamida denominada AK100 de fórmula:



40 Los derivados de ácido carbámico que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con las oxazolininas son ventajosamente unos derivados de ácido carbámico que responden a la fórmula general siguiente:



en la que:

45 R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

50 R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH),

55 R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);



R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo del tipo RxCO en el que Rx es un radical alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH).

5 De acuerdo con un modo de realización, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otro modo de realización, R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, ventajosamente de C<sub>9</sub>-C<sub>18</sub>, más ventajosamente de C<sub>9</sub>-C<sub>13</sub>, aún más ventajosamente de C<sub>11</sub>-C<sub>13</sub>, y/o R'<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

10

De acuerdo con otro modo de realización, R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno.

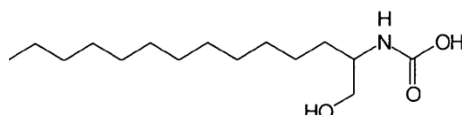
De acuerdo otro modo de realización, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno.

15 En un modo de realización particular, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, ventajosamente de C<sub>9</sub>-C<sub>18</sub>, más ventajosamente C<sub>9</sub>-C<sub>13</sub>, todavía más ventajosamente de C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub>, y R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R'<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan un átomo de hidrógeno.

Ventajosamente, el derivado de ácido carbámico se selecciona de entre el grupo constituido por el (1-hidroximetil-tridecil)-ácido carbámico y el (1-hidroximetil-undecil)- ácido carbámico.

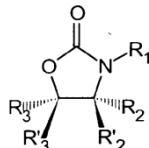
20

El (1-hidroximetil-tridecil)-ácido carbámico puede estar representado por la fórmula siguiente:



25

Las oxazolidinonas que se pueden usar en el marco de la presente invención en asociación con las oxazolininas son ventajosamente unas oxazolidinonas que responden a la fórmula general siguiente:



30 en la que:

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

35

R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

40

R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representan, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH).

De acuerdo con un modo de realización, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno.

45

De acuerdo con otro modo de realización, R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, ventajosamente de C<sub>9</sub>-C<sub>18</sub>, más ventajosamente de C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>, y aún más ventajosamente de C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>, y/o R'<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno.

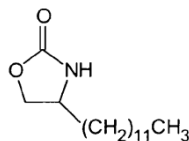
50 De acuerdo con otro modo de realización, R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno.

En un modo de realización particular, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo lineal saturado de C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>, ventajosamente de C<sub>9</sub>-C<sub>18</sub>, más ventajosamente de C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>, todavía más ventajosamente de C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub>, y R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R'<sub>3</sub> representan un átomo de hidrógeno.

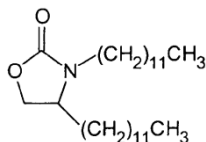
55

Ventajosamente, la oxazolidinona se selecciona de entre el grupo constituido por la 4-dodecil-oxazolidin-2-ona, la 3,4-didodecil-oxazolidin-2-ona y 4,5-didodecil-oxazolidin-2-ona.

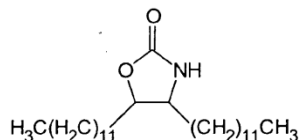
La 4-dodecil-oxazolidinona-2-ona puede estar representada por la fórmula siguiente:



5 La 3,4-didodecil-oxazolidin-2-ona puede estar representada por la fórmula siguiente:



10 La 4,5-didodecil-oxazolidin-2-ona puede estar representada por la fórmula siguiente:



Las alcanolamidas, las oxazolidinonas y los derivados de ácidos carbámicos son unos compuestos inhibidores de la migración de las células de Langerhans.

15 La composición se caracteriza por que la concentración de oxazolona está comprendida ventajosamente entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% en peso, y más particularmente entre 0,01 y 3% en peso, con respecto al peso total de la composición.

20 La composición es ventajosamente una composición cosmética o farmacéutica, en particular dermatológica. La composición puede ser formulada en forma de diferentes preparaciones adaptadas para una administración tópica, una administración oral o rectal, para una administración parenteral. Preferentemente, las diferentes preparaciones están adaptadas para la administración tópica e incluyen las cremas, las pomadas, las lociones, los aceites, los parches, los pulverizadores o cualquier otro producto para aplicación externa. Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de los compuestos y composiciones descritos pueden ser determinados de acuerdo con los criterios tenidos en cuenta normalmente en el establecimiento de un tratamiento cosmético o farmacéutico, preferentemente dermatológico, adaptado para un paciente tal como por ejemplo la edad o el peso corporal del paciente, la gravedad de su estado general, la tolerancia al tratamiento, los efectos secundarios constatados, el tipo de piel. En función del tipo de administración deseado, la composición y/o los compuestos activos descritos pueden comprender además por lo menos un excipiente cosméticamente aceptable o farmacéuticamente aceptable, en particular dermatológicamente aceptable. Preferentemente, se utiliza un excipiente adaptado para administración por vía tópica externa. La composición puede comprender además por lo menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente conocido por el experto en la materia, seleccionado de entre los espesantes, los conservantes, los perfumes, los colorantes, filtros químicos o minerales, los agentes hidratantes, las aguas termales, etc.

La presente invención se refiere al uso de por lo menos un compuesto activo seleccionado de entre el grupo de las oxazolinonas tales como las definidas anteriormente o de una composición según la invención para la preparación de un medicamento destinado a inhibir la migración de las células dendríticas, de los dendrocitos dérmicos, de los monocitos, de los linfocitos, de los queratinocitos, de los mastocitos y de las células endoteliales.

Dicho medicamento está destinado a inhibir la migración de las células de Langerhans.

45 Dicho medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención de las reacciones o patologías alérgicas, y/o inflamatorias, y/o irritantes de la piel y/o de las mucosas, en particular de la boca, de los pulmones, de la vejiga, del recto, de la vagina.

De manera ventajosa según la presente invención, el medicamento está destinado al tratamiento y/o a la prevención de las reacciones o patologías de la piel y/o de las mucosas consecutivas a la migración de las células, tales como las células de Langerhans, inducida por una señal de peligro. Se entiende por "señal de peligro" en el sentido de la presente invención cualquier señal que conduzca en particular a la producción de citocinas inflamatorias o cualquier señal inmunológica verdadera de tipo penetración de un alérgeno.

De acuerdo con un modo de realización de la presente invención, el medicamento está destinado al tratamiento y/o a la prevención de las reacciones o patologías inducidas por haptenos químicos o metálicos.

5 De acuerdo con otro modo de realización de la presente invención, el medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención de las pieles y/o de las mucosas sensibles y/o reactivas y/o incómodas y/o intolerantes y/o que presentan un trastorno de la barrera cutánea y/o que presenta un desequilibrio inmunológico relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco (sol, contaminación) u hormonal.

10 Se ha demostrado en efecto que el envejecimiento de la piel ocasionaba una modificación del estado inmunitario de ésta y que las células inmunológicas podían modificar su localización inicial a consecuencia de una migración descontrolada.

15 La composición descrita, así como los compuestos activos descritos, permiten reducir la respuesta inmunitaria inducida por la migración de CL que han fijado unas IgE en superficie. Esta es la razón por la cual la presente invención se refiere asimismo al uso de una composición tal como la descrita y destinada a inhibir la migración de las células de Langerhans o de por lo menos un compuesto activo seleccionado de entre el grupo de las oxazolinas tales como las descritas anteriormente para el tratamiento o la prevención del eczema atópico. La composición descrita, así como los compuestos activos descritos, están destinados también al tratamiento o a la prevención del eczema de contacto, en la medida en la que permiten reducir una respuesta inmunitaria inducida en particular por  
20 captura de un antígeno, tratamiento y presentación de este antígeno a los linfocitos T por las CL.

25 La composición descrita, así como los compuestos activos descritos, se utilizan asimismo para el tratamiento y/o la prevención de patologías inflamatorias, en particular de dermatosis inflamatorias tales como la psoriasis, de las dermatitis irritativas, de las enfermedades autoinmunes, de la prevención, la foto-inmuno-supresión o del rechazo de injerto. Por "foto-inmuno-supresión" en el sentido de la presente invención, se entiende designar la disminución de la respuesta inmunitaria inducida por los ultravioletas solares, y más particularmente por los ultravioletas B.

30 Por último, uno de los objetos de la presente invención es asimismo utilizar una composición descrita, así como los compuestos activos descritos, para disminuir el carácter alergizante y/o irritante de una composición, que puede ser una preparación farmacéutica o una preparación cosmética, o de un perfume. Por "carácter alergizante", se entiende el poder de algunos compuestos contenidos en dichas preparaciones para comportarse como alérgenos, es decir unos compuestos capaces de inducir una reacción de hipersensibilidad inmediata y/o inflamatoria.

35 En los diferentes usos mencionados anteriormente del compuesto activo seleccionado de entre el grupo de las oxazolinas tales como las definidas anteriormente, éste puede ser utilizado en asociación con por lo menos un inhibidor de la migración de las células de Langerhans seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de metaloproteasas matriciales (MMP), los inhibidores de PKC, los agentes antiinflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolidinonas, los derivados de ácido carbámico y las alcanolamidas, tales como se han definido anteriormente.

40 La composición y los compuestos activos descritos se describen también para un uso en cosmetología. La presente invención describe asimismo un método de tratamiento cosmético de las pieles y/o de las mucosas seleccionadas de entre las pieles y/o las mucosas sensibles, irritadas, intolerantes, con tendencia alérgica, envejecidas, sometidas a una señal de peligro, que presentan un trastorno de la barrera cutánea, que presentan rojeces cutáneas, o que  
45 presentan un desorden o un desequilibrio inmunológico no patológico relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco u hormonal, caracterizado por que consiste en aplicar sobre la piel y/o las mucosas una composición cosmética según la invención o por lo menos un compuesto activo seleccionado de entre el grupo de las oxazolinas tales como las definidas anteriormente. El compuesto activo seleccionado de entre el grupo de oxazolinas tales como las definidas anteriormente también se puede aplicar en asociación con por lo menos otro compuesto  
50 seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de metaloproteasas matriciales (MMP), los inhibidores de PKC, los agentes antiinflamatorios, los agentes calmantes, los inmunosupresores, los quelantes de iones, las oxazolidinonas, los derivados de ácido carbámico y las alcanolamidas tales como se han definido anteriormente. En el marco del método de tratamiento cosmético, el desorden o el desequilibrio inmunológico no patológico es un desequilibrio temporal o no de la función inmunitaria de la piel sin carácter de gravedad.

55 Otras características y ventajas de la invención aparecen en la continuación de la descripción con los ejemplos representados a continuación. En estos ejemplos se hará referencia a las figuras siguientes. Estas figuras y ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención y en ningún caso pueden ser interpretados como capaces de limitar su alcance.

60 **Figuras**

65 Figura nº 1: Índice de migración de células de Langerhans recién aisladas a partir de piel humana y activadas por DNSB. Efecto de la molécula de oxazolina OX100 (2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina). (1) células control; (2) células sensibilizadas por el hapteno DNSB; (3) células sensibilizadas por el hapteno DNSB + OX100 (1 µM).

Figura nº 2: Porcentaje (%) de migración de células dendríticas procedentes de sangre de cordón, después de la activación por el hapteno. Efecto de la molécula de oxazolina OX100 (2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina). (1) células sensibilizadas por el hapteno BB; (2) células sensibilizadas por el hapteno BB + OX100 (1 µM).

5 **Ejemplos**

**Ejemplo 1: Ejemplo de composición según la presente invención**

	% en peso
Agua	CSP 100
Polideceno hidrogenado	8 a 15
Glicerina	8 a 15
Carbonato de dicaprililo	3 a 7
Glucósido de laurilo	1,5 a 3
Poligliceril-2 dipolihidroxiestearato	1,5 a 4
Extracto peptídico de lupino (proteína hidrolizada)	0,2 a 3
Acrilato/Copolímero de acrilato de alquilo de C <sub>10-30</sub>	0,4
Hidroximetilglicinato de sodio	0,4
Goma xantana	0,3
Oxazolina OX100	0,01 a 0,7
Hidróxido de sodio	0,07
Ácido cítrico	0,03

10 **Ejemplo 2: Estudio de la actividad de la OX100 en la inhibición de migración de las CL recién aisladas a partir de fragmentos de piel humana**

1) Materiales y métodos

15 *1.1 Obtención de las células de Langerhans*

Se obtuvieron unas suspensiones de células epidérmicas mediante tratamiento enzimático (tripsina al 0,05% durante 18h a +4°C) de fragmentos de piel humana normal procedentes de cirugía plástica. Las suspensiones obtenidas contienen un promedio de 2 a 4% de CL. La obtención de suspensiones que contienen un promedio de 70% de CL se basa en el principio de la centrifugación en gradiente de densidad (Lymphoprep™) y eliminación de los queratinocitos.

*1.2 Preparación de los medios*

25 El medio de base seleccionado para el conjunto del estudio fue el RPMI 1640 (Gibco BRL, Francia). La molécula de OX100 suministrada por Pharmascience, a la concentración de 10<sup>-2</sup> M en solución en DMSO (dimetil sulfóxido) se diluyó en RPMI-1640 y se probó a 1 µM.

*1.3 Sensibilización de las CL*

30 Como agente de sensibilización se utilizó DNSB (Sigma Aldrich), forma soluble del DNCB (dinitro-cloro-benceno) solubilizado en RPMI-BSA y utilizado a la concentración de 50 µM.

*1.4 Migración de las CL*

35 Se utilizó un sistema de cámara de cultivo de dos compartimentos (Falcon, Becton Dickinson, Francia). El compartimento superior está separado del compartimento inferior por una membrana de porosidad de 8 µm, en la cual se depositaron 50 µg/cm<sup>2</sup> de Matrigel. La membrana se recubrió entonces con proteínas formando una película equivalente a una membrana basal (laminina, colágeno IV, nidógeno, entactina, heparano sulfato proteoglicanos).  
 40 Las células recuperadas en el medio RPMI-BSA solo o en presencia de los diferentes productos se depositan en el compartimento superior. En el compartimento inferior, se añade sobrenadante de cultivo de fibroblastos humanos normales. Después de 18 horas de incubación a 37°C, el número de células vivas que han atravesado el Matrigel y que se encuentran en el compartimento inferior se cuenta bajo un microscopio (las CL son fácilmente identificables por su forma dendrítica). Cada ensayo se realiza por triplicado.

2) Resultados

2.1 Los resultados se presentan en la tabla 1 siguientes y están ilustrados por el histograma de la figura 1.

50 Tabla 2: Índice de migración de las CL

	1	2	3
Índice de migración	1	2,55	0,98

Leyenda para la tabla 2 y del histograma de la figura 1:

- 1: Células control
- 5 2: Células sensibilizadas por el hapteno DNSB
- 3: DNSB + OX100 (1  $\mu$ M)

2.2 Migración de las CL

- 10 Los resultados representan la relación entre el número de células que migraron en presencia de DNSB +/- OX100 y el número de células que migraron en las condiciones normales (células control no sensibilizadas y no tratadas). Las CL recién aisladas de la epidermis no tienen una capacidad de migración elevada. En la expresión de los resultados, la capacidad de migración de las CL control (no tratadas y no sensibilizadas) se fijó arbitrariamente en 1.
- 15 El tratamiento de las células con el hapteno DNSB estimuló la migración de las CL de manera significativa (+155%) con respecto a las células normales no estimuladas (células control). La OX100 a la concentración de 1  $\mu$ M inhibe de manera significativa la migración de las CL inducida por el DNSB. Las células así tratadas tienen un índice de migración comparable al de las células control no sensibilizadas.
- 20 Los inventores han demostrado, utilizando unas CL recién aisladas, colocadas en un sistema de cámara de cultivo de dos compartimentos (que permite migración celular), que de manera completamente sorprendente, la OX100 inhibe de manera significativa la migración de las CL. En las condiciones experimentales utilizadas por los inventores, las células tratadas por la OX100 tienen un índice de migración comparable al de las células control no sensibilizadas.

**Ejemplo 3: estudio de la actividad de la OX100 en la inhibición de la migración de las células dendríticas generadas *in vitro* a partir de precursores CD34+ procedentes de sangre de cordón**

1) Materiales y métodos

1.1 Generación de tipo Langerhans *in vitro*

Las células mononucleadas se obtuvieron a partir de sangre de cordón umbilical de donantes sanos, por centrifugación en Ficoll. Las células CD34+ se purificaron a continuación por inmunoselección con la ayuda del anticuerpo específico y de bolas magnéticas (Miltenyi Biotech, Alemania). Las células CD34+ se cultivaron en presencia de GM-CSF (100 ng/ml), TNF- $\alpha$  (2,5 ng/ml) en RPMI adicionado con 10% de suero de ternera fetal, durante 5 días. La adición de TGF- $\beta$ 1, factor que favorece la diferenciación de las células hacia la vía células de Langerhans, se realizó el 5º día de cultivo.

1.2 Preparación de los medios (igual al ejemplo 2)

1.3 Sensibilización de las CL

Se trataron las células con el hapteno BB el 7º día (base de Brandowski, 1,17  $\mu$ g/ml) durante 24 horas, y luego se sometieron a la prueba de migración.

1.4 Migración de CL (igual al ejemplo 2)

2) Resultados

2.1 Los resultados de dos experimentos independientes se presentan en la tabla 3 siguiente y están ilustrados por el histograma de la figura 2.

Tabla 3: Porcentaje de células dendríticas generadas *in vitro* que migraron

	1	2
Experimento 1	17	12
Experimento 2	24	20,3

Leyenda para la tabla 2 y del histograma de la figura 2:

- 1: células sensibilizadas por el hapteno BB
- 2: BB + OX100 (1  $\mu$ M)

## 2.2 Migración de las CL

Los resultados representan el porcentaje de células que migraron en presencia de los diferentes productos probados. El porcentaje se calcula relacionando el número de células recuperadas en el compartimento inferior de la cámara de migración, con el número de células sometidas a la migración. En los experimentos 1 y 2, la OX100 inhibe respectivamente en 29 y 15% la migración de las células dendríticas.

La OX100 a la concentración de 1  $\mu\text{M}$ , inhibe de manera significativa la migración de las células dendríticas generadas *in vitro* y activadas por el hapteno BB.

### Ejemplo 4: Estudio de la actividad de la oxazolina OX100, sola o en asociación con LU105, en la inhibición de la migración de las células dendríticas en el ratón

#### 1) Materiales y métodos

##### 1.1 Reactivos

El FITC (Fluoresceína isotiocianato, Sigma, St Louis, MO) se diluyó extemporáneamente en una mezcla acetona:dibutilftalato (1:1).

##### 1.2 Inhibidores

La oxazolina OX100 y el LU105 (LU 105 es un inhibidor de MMP, que corresponde a un extracto peptídico de lupino blanco comercializado por la compañía Expanscience bajo el nombre comercial Actimp 193<sup>®</sup>) fueron suministrados por "Laboratoires Expanscience" y formulados solos o en asociación en un vehículo inerte compatible con una aplicación tópica [oxazolina OX100 (0,1%)  $\pm$  LU105 (2%)]. Las diferentes formulaciones se aplicaron en las orejas de ratón dos veces al día durante 4 días consecutivos. Tres horas después de la última aplicación, se aplicó 1,5% de FITC en ambas orejas (una tratada y la otra no tratada (control)).

##### 1.3 Migración de las células de Langerhans (CL) y de las células dendríticas CD en el ratón

El efecto de las dos moléculas se evaluó *in vivo* en el ratón. Se recubrió la piel de las dos orejas con 1,5% FITC (2 x 5  $\mu\text{l}$ ). 24 horas después, los ratones fueron sacrificados y se preparó una suspensión celular a partir de los ganglios auriculares y cervicales (ganglios drenantes, en lo sucesivo denominados GL) o a partir de los ganglios poplíteos (ganglios no drenantes, control negativo). Los tejidos se cortaron y las células se separaron por filtración (filtro de 100  $\mu\text{M}$ , Falcon; Becton Dickinson) y después se lavaron. Las células se centrifugaron a continuación durante 10 minutos a 600 x g ( $\text{m} \times \text{s}^{-2}$ ) en un gradiente de metrizamida (14,5% en RPMI 1640; 7,5% SVF). Se recuperaron las células de la interfaz, se enjuagaron y luego se marcaron con un AC anti-CDS86 conjugado con PE, biot-MHC CLII mAbs más estreptavidina-Cya (PharMingen) y se analizaron mediante citometría de flujo. Solamente se contaron las células FITC+, PE+ y Cya+ ya que representan la población de células que migró de la piel hacia las GL a consecuencia de la aplicación del hapteno.

## 2. Resultados

La aplicación tópica del vehículo solo no provoca ninguna modificación del número de CD FITC+ a nivel de las GL. Por lo tanto, el vehículo no tiene ningún efecto en las capacidades migratorias de las CD.

Los resultados referentes a la migración de las CD se presentan en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4:

	OXAZOLINA OX100 (0,1 %)	LU105 (2%)	OXAZOLINA OX100 (0,1%) + LU105 (2%)
Inhibición de la migración en %	30	40	90

La migración de las CD a nivel de las GL, a consecuencia de la aplicación del hapteno FITC, se inhibe en unas proporciones comparables y sin diferencia significativa por la oxazolina OX100 a la dosis de 0,1% y el LU105 a la dosis de 2%.

Cuando están asociados los dos tipos de moléculas, esta inhibición es casi total. En conclusión, se ha demostrado de manera totalmente sorprendente, utilizando un modelo de ratón sensibilizado por el hapteno FITC, que la oxazolina OX100 inhibe significativamente la migración de las CD hacia las GL. Por otro lado, la oxazolina OX100 y el LU105 actúan en sinergia para inhibir la migración de las CD en el ratón sensibilizado.

### Ejemplo 5: Estudio de la actividad de la oxazolina OX100, sola o en asociación con AK100, en la inhibición de la migración de las células dendríticas en el ratón

#### 1. Materiales y métodos

##### 1.1 Reactivos

El FITC (fluoresceína isotiocianato, Sigma, St. Louis, MO) se diluyó extemporáneamente en una mezcla acetona:dibutilftalato (1:1).

##### 1.2 Inhibidores

La oxazolina OX100 y AK100 (descrita anteriormente) fueron suministrados por los "Laboratoires Expanscience", y formulados solos o en asociación en un vehículo inerte compatible con una aplicación tópica [OX100 (0,05%) ± AK100 (0,05%)]. Las diferentes formulaciones se aplicaron en las orejas de ratones dos veces al día durante 4 días consecutivos. Tres horas después de la última aplicación, se aplicó 1,5% de FITC en ambas orejas (una tratada y la otra no tratada (control)).

##### 1.3 Migración de las células de Langerhans (CL) y de las células dendríticas (CD) en el ratón

Se evaluó el efecto de las dos moléculas *in vivo* en el ratón. Se recubrió la piel de ambas orejas con 1,5% FITC (2 x 5 µl) en 24 horas después, los ratones fueron sacrificados y se preparó una suspensión celular a partir de los ganglios auriculares y cervicales (ganglios drenantes, en lo sucesivo denominados GL) o a partir de los ganglios poplíteos (ganglios no drenantes, control negativo). Los tejidos se cortaron y las células se separaron por filtración (filtro de 100 µM, Falcon; Becton Dickinson) y luego se lavaron. Las células se centrifugaron a continuación durante 10 minutos a 600 x g ( $m \times s^{-2}$ ) en un gradiente de metrizamida (14,5% en RPMI 1640; 7,5% SVF). Se recuperaron las células de la interfaz, se enjuagaron y luego se marcaron con un AC anti-CDS86 conjugado con PE, biot-MHC CLII mAbs, más estreptavidina-Cya (PharMingen) y se analizaron mediante citometría de flujo. Solamente se contaron las células FITC+ POR EJEMPLO+ y Cya+ ya que representan la población de células que migró de la piel hacia las GL a consecuencia de la aplicación del hapteno.

#### 2. Resultados

La aplicación tópica del vehículo solo no ocasiona ninguna modificación del número de CD FITC+ a nivel de las GL. Por lo tanto, el vehículo no tiene ningún efecto en las capacidades migratorias de las CD.

Los resultados que hacen referencia a la migración de las CD se presentan en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

	OX100 (0,05%)	AK100 (0,05%)	OX100 (0,05%) + AK100 (0,05%)
Inhibición de la migración en %	15	15	40

La migración de las CD a nivel de las GL, a consecuencia de la aplicación del hapteno FITC, se inhibe en unas proporciones comparables y sin diferencia significativa por OX100 a la dosis de 0,05% y AK100 a la dosis de 0,05%.

Cuando están asociados los dos tipos de moléculas, esta inhibición es mayor. En conclusión, se ha demostrado así de manera sorprendente, utilizando un modelo de ratones sensibilizados por el hapteno FITC, que la oxazolina OX100 inhibe de manera significativa la migración de las CD hacia las GL. Por otra parte, OX100 y AK100 actúan en sinergia para inhibir la migración de las CD en el ratón sensibilizado.

### Ejemplo 6: Evaluación de los efectos de una crema cosmética de día que comprende la oxazolina OX100 para piel hipersensible, irritada o piel con predisposición alérgica

Una crema de día cosmética que comprende 0,1% en peso de OX100 y 2% de extracto peptídico de lupino blanco, LU105, con respecto al peso total de la crema, se probó en sujetos humanos voluntarios, con la colaboración de médicos dermatólogos.

Los objetivos principales eran evaluar la eficiencia clínica y aceptabilidad cosmética de dicha crema de día en el contexto de un uso normal del producto.

El producto de ensayo, puesto a la disposición del médico con la información pública necesaria, fue propuesto por el dermatólogo a su paciente especificando modos de aplicación diaria suficientes, o sea por lo menos 2 aplicaciones al día. El producto se aplicó sobre la cara por la mañana y por la noche en una piel limpia y seca. En total, la duración del estudio para cada sujeto fue de 4 semanas con dos observaciones, registradas antes y después de este periodo de 4 semanas de aplicación.

En la consulta final, el sujeto fue preguntado de manera no directiva sobre la aparición eventual de efectos indeseables locales.

- 5 Las pruebas, según el protocolo descrito anteriormente, se efectuaron en 73 mujeres de las cuales 37 tienen una piel sensible y 36 tienen una piel irritada.

10 Los resultados se evaluaron en una escala que varía de 0 a 9. Una marca de 0 corresponde a una evolución de la piel, antes y después del tratamiento, nula, una marca que varía de 1 a 3 corresponde a una evolución de la piel, antes y después del tratamiento, ligera, una marca de 4 a 6 corresponde a una evolución de la piel, antes y después del tratamiento, moderada, y una marca de 7 a 9 corresponde a una evolución en la piel, antes y después del tratamiento, importante.

15 Los resultados se presentan en la tabla 6 siguiente.

<i>Evaluación clínica dermatólogo</i>		Muestra global (73 mujeres)	Grupo piel sensible (37 voluntarias)	Grupo piel irritada (36 voluntarias)
Eritema	Nota media sobre 10 el D0	3,89	4,16	3,61
	Nota media sobre 10 el D30	1,73	1,95	1,50
	% evolución del D0 al D30	-56%	-53%	-58%
Sequedad	Nota media sobre 10 el D0	4,33	4,62	4,03
	Nota media sobre 10 el D30	1,47	1,57	1,36
	% evolución del D0 al D30	-66%	-66%	-66%
Descamación	Nota media sobre 10 el D0	2,71	2,59	2,83
	Nota media sobre 10 el D30	0,75	0,59	0,92
	% evolución del D0 al D30	-72%	-77%	-68%
Edema	Nota media sobre 10 el D0	0,90	1,08	0,72
	Nota media sobre 10 el D30	0,10	0,11	0,08
	% evolución del D0 al D30	-89%	-90%	-88%
Vesículas	Nota media sobre 10 el D0	0,40	0,73	0,06
	Nota media sobre 10 el D30	0,03	0,05	0,00
	% evolución del D0 al D30	-93%	-93%	-100%
Rugosidad	Nota media sobre 10 el D0	1,71	1,94	1,47
	Nota media sobre 10 el D30	0,38	0,49	0,28
	% evolución del D0 al D30	-78%	-75%	-81%
Prurito	Nota media sobre 10 el D0	2,96	3,16	2,75
	Nota media sobre 10 el D30	0,63	0,57	0,69
	% evolución del D0 al D30	-79%	-82%	-75%
Picores	Nota media sobre 10 el D0	2,95	3,62	2,25
	Nota media sobre 10 el D30	0,59	0,68	0,50
	% evolución del D0 al D30	-80%	-81%	-78%
Sensación de quemazón	Nota media sobre 10 el D0	3,16	3,97	2,33
	Nota media sobre 10 el D30	0,49	0,57	0,42
	% evolución del D0 al D30	-84%	-86%	-82%
Dolor	Nota media sobre 10 el D0	0,81	0,97	0,64
	Nota media sobre 10 el D30	0,07	0,05	0,08
	% evolución del D0 al D30	-92%	-94%	-87%

Apreciación global del dermatólogo

(Nota media sobre 10)

Mejora de las señales objetivas	6,11	6,36	6,23
Mejora de los síntomas subjetivos	6,3	6,75	6,52
Producto adaptado al cuidado de la piel sensible, irritada o alérgica	6,38	7,14	6,75

20 Estos diferentes resultados muestran que dicha crema de día mejora significativamente el estado de las pieles hipersensibles, irritadas o con predisposición alérgica.

Dicha crema, formulada sin perfume ni colorante, asegura así una hidratación eficaz de las capas superiores de la epidermis y aporta una respuesta adaptada a las pieles hipersensibles, irritadas o con predisposición alérgica.

25 Además, la crema probada fue evaluada por las consumidoras como muy agradable de uso, con buenas cualidades



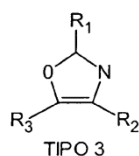
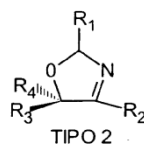
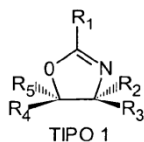
5 cosméticas, tales como una textura agradable, un tacto no graso, una sensación de comodidad después de la aplicación. Desde el punto de vista de la eficacia, las voluntarias percibían una disminución de la reactividad de la piel a unos ambientes agresivos contaminantes o secantes, un descenso de las irritaciones y de los síntomas subjetivos de la piel sensible, una mejora de la tolerancia a los productos cosméticos (productos de lavado), un efecto protector y calmante inmediato y a largo plazo (75% de la población), un descenso de los picos de incomodidad (73%), una mejora del umbral de tolerancia (70%). Globalmente, el 89% de ellas están satisfechas con la crema probada.

10 En conclusión, se ha demostrado de manera completamente sorprendente, que la OX100 en asociación con LU105 inhibe casi la totalidad de la migración de las CD hacia las GL. Por otra parte, OX100 y LU105 actúan en sinergia para inhibir la migración de las CD en el ratón sensibilizado.

15 De esta manera se ha demostrado sorprendentemente, que las mismas proporciones de OX100 y de LU105 incorporadas a una crema cosmética permiten asegurar una hidratación eficaz de las capas superiores de la epidermis y aportar una respuesta adaptada a las pieles hipersensibles, irritadas o con predisposición alérgica.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto activo para inhibir la migración de las células de Langerhans que es una oxazolina que responde a las fórmulas generales siguientes:



5 en la que R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>40</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas, así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por los radicales hidroxilo (OH) y alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado  
10 o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas así como uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo formado por el radical hidroxilo (OH), alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> carbonilos (COOC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

15 para la obtención de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de las reacciones alérgicas, y/o inflamatorias, y/o irritativas de la piel y/o de las mucosas.

2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención de las pieles y/o de las mucosas sensibles y/o reactivas y/o intolerantes y/o incómodas y/o que presentan un trastorno de la barrera cutánea y/o que presentan un desequilibrio inmunológico relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco u hormonal.

3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el medicamento está destinado al tratamiento o a la prevención del eczema atópico y/o de contacto, de las dermatosis inflamatorias tales como la psoriasis, de las dermatitis irritativas, de las enfermedades autoinmunes, de la foto-inmuno-supresión o del rechazo de injerto.

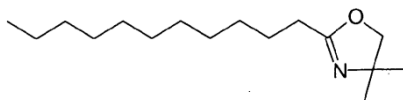
4. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el medicamento está destinado a disminuir el carácter alergizante y/o irritante de una composición o de un perfume.

5. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el medicamento está destinado a prevenir y/o tratar las pieles y/o las mucosas sensibles, irritadas, intolerantes, con tendencia alérgica, envejecidas, sometidas a una señal de peligro, que presentan un trastorno de la barrera cutánea, que presentan rojeces cutáneas o que presentan un desequilibrio inmunológico no patológico relacionado con el envejecimiento intrínseco, extrínseco u hormonal.

6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el medicamento comprende además un agente antiinflamatorio no esteroideo.

7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicha oxazolina es una oxazolina de tipo 1 seleccionada de entre el grupo compuesto por la 2-undecil-4-hidroximetil-4-metil-1,3-oxazolina, por la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, por la (E)-4-,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, por la 4-hidroximetil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroximetil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroximetil-1,3-oxazolina.

8.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que dicha oxazolina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina denominada OX-100 de fórmula:



45

9.- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la concentración en oxazolona está comprendida entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10% en peso, con respecto al peso total del medicamento.

5 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el medicamento comprende además:

■ un inhibidor de metaloproteasas (MMP) seleccionado de entre el grupo constituido por

10 ○ los inhibidores tisulares de metaloproteinasas seleccionados de entre el grupo constituido por TIMP-1 y TIMP-2,

○ la alfa-2-macroglobulina,

15 ○ la briostatina-1,

○ los antibióticos,

20 ○ los péptidos sintéticos o naturales que tienen una estructura similar a los sustratos de las MMP seleccionados de entre el grupo constituido por el batimastato y el marimastato,

○ los retinoides,

25 ○ los antioxidantes,

○ los hidrolizados de malta,

○ los extractos de algas marinas,

30 ○ los extractos de cartílago de tiburón, y

○ los extractos peptídicos de lupino

35 ■ los inhibidores de PKC seleccionados de entre el grupo constituido por los compuestos fenólicos y polifenólicos, las procianidinas, la alfa-amirina, el lupeol, el linoleato de lupeol, los esteroides, los estanoles, los alcoholes triterpénicos y sus homólogos hidrogenados, los antibióticos, Ro-318425 (o 2-(8)-(aminometil)-6,7,8,9-tetrahidropiridol(1,2-a)indol-3-il)3-(1-metil-indol-3-ilmaleimida, HCl), el diacilglicerol y el forbol éster, los lisoesfingolípidos, los lisofosfolípidos, las esfingosinas y las fitoesfingosinas, las esfinganinas,

40 ■ los agentes calmantes seleccionados de entre el grupo constituido por los derivados de regaliz y los derivados del alfa-bisabolol,

■ los inmunosupresores,

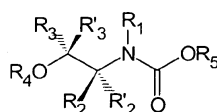
45 ■ los quelantes de iones seleccionados de entre el grupo constituido por el ácido etilendiamina-tetraacético (EDTA) y sus sales de sodio, de potasio, de calcio disódico, de diamonio, de trietanololamida (TEA-EDTA), el ácido hidroxietil etilen diamina tetraacético (HEDTA) y su sal trisódica, el ácido dietilentriammina pentacético (DTPA) y sus mezclas

50 ■ los quelantes de iones biológicos seleccionados de entre el grupo constituido por la metalotioneína, la transferina, la lactoferina, la calmodulina, el quitosán metilen fosfonato, y sus mezclas

■ las alcanolamidas,

55 ■ las oxazolidinonas y

■ los derivados de ácido carbámico que responden a la fórmula general siguiente:



60 en la que:

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>, lineal o ramificado, saturado o insaturado,

que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

5  $R_2$  y  $R'_2$  representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_1-C_{30}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH),

10  $R_3$  y  $R'_3$  representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de  $C_1-C_{30}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH);

15  $R_4$  y  $R_5$  representan, de manera independiente, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo del tipo  $R_xCO$ , en el que  $R_x$  es un radical alquilo de  $C_1-C_{30}$ , lineal o ramificado, saturado o insaturado, que comprende eventualmente una o varias insaturaciones etilénicas y/o acetilénicas, así como uno o varios sustituyentes hidroxilo (OH).

11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada por que dicho inhibidor de las MMP se selecciona de entre el grupo constituido por los extractos peptídicos de lupino, preferentemente el extracto B (LU105)

20 12. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada por que dicho inhibidor de las MMP se selecciona de entre el grupo constituido por los retinoides.

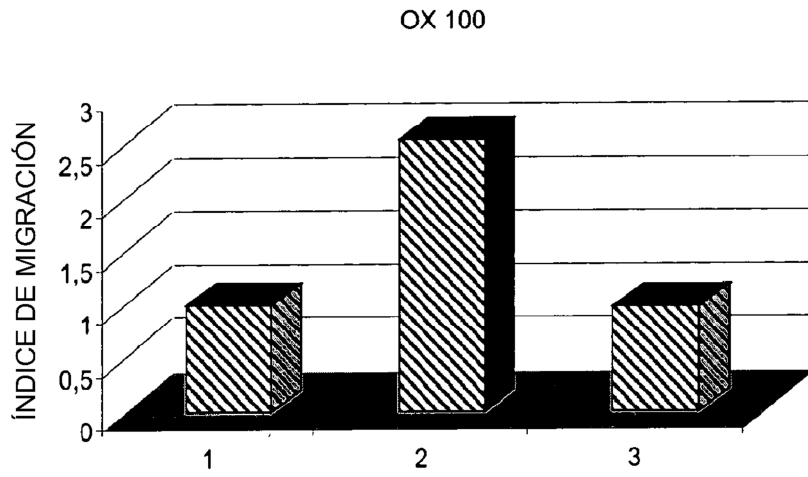


FIG. 1

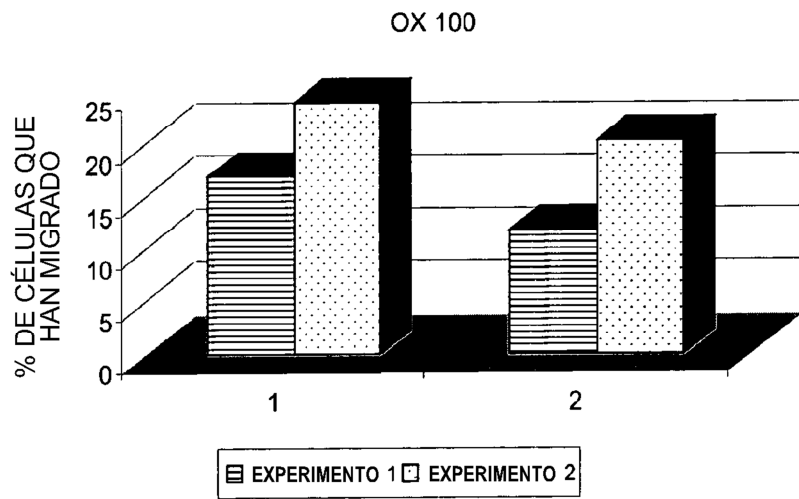


FIG. 2