

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 524**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61Q 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2012 E 12719767 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2706976**

54 Título: **Nuevo principio activo anti-enrojecimiento y composiciones cosméticas que lo comprenden**

30 Prioridad:

13.05.2011 FR 1154181

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

08.06.2016

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
10, Avenue de l'Arche
92400 Courbevoie, FR**

72 Inventor/es:

**MSIKA, PHILIPPE;
BAUDOUIN, CAROLINE y
MENU, FRANCK**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 573 524 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

Nuevo principio activo anti-enrojecimiento y composiciones cosméticas que lo comprenden.

- 5 La presente invención se refiere a la prevención y al tratamiento del enrojecimiento de la piel, frecuentemente considerado como antiestético. Se refiere al empleo del arabinogalactano y de composiciones que lo comprenden, para la prevención y el tratamiento del enrojecimiento. Una composición particularmente eficaz contra el enrojecimiento de la piel comprende el arabinogalactano y unos péptidos de altramu. Se presenta un método de prevención y/o de tratamiento del enrojecimiento de la piel, que comprende la administración, a una persona propensa al enrojecimiento cutáneo, de una composición que comprende arabinogalactano.

Introducción

- 15 El enrojecimiento de la piel es un trastorno cutáneo, esencialmente presente en la cara, que puede tener orígenes diversos. Puede ser de corta duración ("flushes") o permanente. Se pueden manifestar unos criterios secundarios, como sensaciones de quemaduras, de picores, de manchas rojas, una sequedad cutánea o un edema facial. Según la gravedad de este enrojecimiento, el problema estético puede ser muy intenso y estar acompañado de consecuencias sociales desastrosas. Se estima que el 10% de la población europea está afectada.

- 20 Las personas que presentan enrojecimiento cutáneo presentan generalmente una sensibilidad anormal de la piel al medio ambiente, y a numerosos factores como: las bebidas calientes, el alcohol, los cambios de temperatura, los alimentos condimentados, el ejercicio, el estrés y las emociones fuertes, el sol, etc.

- 25 La aparición de este enrojecimiento es poco conocida y multifactorial: implica unos factores genético, inflamatorio y vascular.

- 30 Recientemente, el equipo de Pr Gallo ha descubierto [1] y puesto en evidencia la implicación de una respuesta inmune innata alterada en la iniciación de los trastornos cutáneos, y propone diferentes mecanismos moleculares y elementos clave interconectados en la aparición del enrojecimiento: 1) inmunidad innata alterada; 2) trastornos vasculares; 3) microbios; 4) estrés oxidativo y el sol.

1- Desregulación de la respuesta inmune innata

- 35 El sistema inmune innato implica un sistema de reconocimiento que incluye los receptores TLR (Toll-Like Receptors), capaces de responder a numerosos estímulos medioambientales, como los UV, los microbios, las agresiones físicas o químicas. Tras la etapa de reconocimiento, la respuesta inmune innata se inicia con una producción controlada de mediadores, tales como citoquinas y péptidos antimicrobianos (PAM). Entre los PAM, las catelicidinas LL37 poseen unas propiedades antimicrobianas, pero están también implicadas en la cicatrización y en el inicio de la respuesta inmune adquirida por propiedades de quimiotactismo. Para liberar la forma activa de catelicidina LL37, la pro-forma debe ser escindida por una enzima de tipo serina proteasa denominada calicreína 5 o también SCTE ("stratum corneum tryptic enzyme").

- 45 En biopsias de sujetos que presentan enrojecimiento (en particular debido a una dilatación de los vasos sanguíneos superficiales en la superficie de la piel), la cantidad de catelicidinas LL37 aumenta en gran medida. En comparación con la piel normal, las catelicidinas LL37 no están solamente presentes en cantidad más abundante, sino que tienen un perfil peptídico diferente, en consecuencia estas catelicidinas se denominan "variantes LL37". Estas variantes LL37 presentan propiedades vasoactivas y pro-inflamatorias induciendo la producción de IL8 y de ciertos mediadores pro-angogénicos [2,3]. La presencia de estas variantes LL37 en cantidad importante en las pieles propensas al enrojecimiento se explica por una producción anormal de la proteasa calicreína 5, que madura las pro-formas en formas activas de LL37 [4]. Estas proteasas calicreínas son también capaces de degradar los corneodesmosomas y están por lo tanto implicadas en la descamación. Son capaces también de digerir elementos de la matriz extracelular (MEC) como los colágenos I, II, III, IV, la fibronectina y la laminina. Así, considerando que la producción de KLK5 aumenta en ciertos trastornos cutáneos, estas proteasas podrían desempeñar un papel importante en las reacciones inflamatorias asociadas y afectar a la matriz dérmica y vascular.

- 55 Todo esto ha sido confirmado experimentalmente por la inyección de los péptidos LL37 o de la enzima KLK5 en la piel de ratón, induciendo una inflamación cutánea (eritema, vasodilatación) que mimetiza los cambios observados en la eritro-cuperosis [5].

- 60 El mismo equipo acaba de demostrar que la expresión del receptor TLR2 aumenta anormalmente [6], aumentando esto la susceptibilidad a ciertos estímulos y llevando a una producción aumentada de calicreínas y de catelicidinas, y por lo tanto a una respuesta exacerbada que los mismos estímulos no hubieran inducido en sujetos normales. La figura 1 ilustra la implicación de la respuesta inmune innata.

2. Trastornos vasculares

Numerosas personas presentan por episodios unos "flushes"; esto lleva a la hipótesis de una hiper-reactividad vascular que desempeñaría un papel importante en este fenómeno antiestético. Algunos estudios muestran un aumento del flujo sanguíneo en las lesiones cutáneas de sujetos que presentan enrojecimiento cutáneo [8]. Los factores que desencadenan estos "flushes", como el estrés emocional, la comida condimentada, las bebidas calientes, las temperaturas del medio ambiente elevadas y la menopausia, agravan la aparición del enrojecimiento y sostienen la teoría vascular [8].

La eritro-cuperosis se refiere a la presencia de enrojecimiento en la superficie de la piel asociado a pequeños vasos capilares localizados principalmente a nivel de la cara o, a veces, del escote. Existe innegablemente una neoangiogénesis (neovascularización o síntesis de nuevos vasos sanguíneos) en la aparición de este enrojecimiento, que lleva a telangiectasias (pequeños vasos perceptibles) [9]. El estímulo inicial sigue siendo desconocido, a pesar de que el sol y otros factores del medio ambiente sean candidatos sugeridos para causar este fenómeno.

Bajo el efecto de reacciones vasomotoras repetidas, se producen unas lesiones de la red linfática responsables de una inflamación persistente, molesta para la persona.

Esto induce la activación de células capaces de producir unas moléculas pro-inflamatorias, unos factores de crecimiento angiogénicos, como el VEGF o FGF2, y proteasas como las metaloproteinasas o MMP. Las MMP degradan la matriz extracelular del tejido cutáneo y liberan así unos factores de crecimiento angiogénicos, y degradan las paredes vasculares que permiten que migren las células endoteliales [10]. La neoangiogenesis consiste en la formación de nuevos vasos a partir de vasos existentes a través de unas modificaciones morfológicas y funcionales de las células endoteliales vasculares. Un nivel de expresión elevado de VEGF se ha medido en la piel de personas que presentan enrojecimiento [11, 12].

Por otro lado, las catelicidinas podrían también ser desencadenadoras de la hipervascularidad y de la angiogénesis en la aparición de enrojecimiento cutáneo [5, 13].

Las etapas clave de la angiogénesis son las siguientes:

- Liberación por las células del entorno de mediadores deletéreos: citoquinas, proteasas como MMP, y factores de crecimiento pro-angiogénicos;
- El equilibrio bascula a favor de mediadores pro-angiogénicos: VEGF/FGF2 (o bFGF) que son:
 - segregados por las células del entorno,
 - liberados de la matriz extracelular por los MMP;
- Activación de las células endoteliales
- Degradación de la pared vascular por los MMP
- Migración y proliferación de las células endoteliales
- Formación de un nuevo vaso

En la aparición del enrojecimiento cutáneo, la exposición solar, el estrés oxidativo y algunos microbios son unos factores que desencadenan y agravan el fenómeno antiestético.

3- Papel de las bacterias y parásitos

El *Demodex Folliculorum* es un parásito saprófito (ácaro) que coloniza el folículo pilosebáceo y cuya densidad puede aumentar durante enrojecimiento cutáneo. Una bacteria *Bacillus oleronius* se ha aislado de Demodex: 1 parásito que contiene 40 bacterias. Esta bacteria *B. oleronius* induce la proliferación de las células mononucleares y provoca una respuesta inflamatoria en las personas que presentan enrojecimiento asociados a pústulas. Además, *B. oleronius* libera unas moléculas que estimulan la inmunidad innata a través de las TLR.

4- Estrés oxidativo y sol

Los radicales libres oxigenados (ROS) aumentan en las lesiones de eritro-cuperosis, pero la localización precisa de estos ROS está sin determinar. La fuente celular de los ROS serían los leucocitos y los queratinocitos. Tras la liberación de los ROS, una cascada de señales celulares se pone en marcha para inducir la producción de mediadores pro-inflamatorios (TNF α por los queratinocitos) y de MMP (por los fibroblastos). Así, los ROS contribuyen al daño del material dérmico y vascular y a la respuesta inflamatoria.

Los UV causan los "flushes" y agravan el enrojecimiento cutáneo. Los UV inducen la angiogénesis en el ratón y estimulan la producción de VEGF, de FGF2 en los queratinocitos y la piel de ratón. Los UV generan también unos ROS y estimulan la producción de mediadores inflamatorios (IL8) y de MMP. Los UV estimulan la a través de TLR2 y en particular inducen la producción de LL37. Los UV alteran cualitativamente y cuantitativamente el tejido conjuntivo dérmico que es el soporte de la red vascular. Los mediadores (inflamatorios, angiogénicos y MMP) producidos por los UV destruyen las paredes vasculares, estimulan las células endoteliales que permiten una extravasación, una vasodilatación y una inflamación. Así, las anomalías de material elástico (elastosa) y colagénica constituyen un mal soporte para los vasos y contribuyen a la formación de eritema y de telangiectasias. Los UV inducen por lo tanto unas lesiones dérmicas y vasculares [1].

Técnica anterior

Se conocen pocos compuestos para la prevención y/o el tratamiento del enrojecimiento de la piel. El aceite de cáñamo es conocido por atenuar los síntomas. En caso de ataque bacteriano, se pueden prescribir unas cremas antibióticas. Unos esteroides tópicos pueden tener un efecto a corto plazo, pero a largo plazo tienden a agravar los síntomas de la cuperosis. Un tratamiento con láser permite destruir los vasos superficiales de la epidermis del paciente durante algunos años: este tratamiento costoso debe, sin embargo, ser repetido regularmente.

Se han descrito unas composiciones que contienen quitosano y una amida de ácido dicarboxílico de cadena corta/media, que forma una película después de la aplicación sobre la piel, para prevenir y tratar el enrojecimiento cutáneo (WO 2009/150257). También se han propuesto unas composiciones a base de moduladores de los receptores de PACAP (Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide) para disminuir el enrojecimiento cutáneo (WO 2010/007175). También se han descrito unas composiciones a base de plantas, tales como:

- composiciones que comprenden extractos de té verde y/o de soja, en asociación con extractos de hojas de Ginkgo Biloba (FR 2 885 301);
- composiciones que comprenden cafeína (FR 2 855 050);
- composiciones que comprenden péptidos de altramuz que poseen propiedades de inhibición de las metaloproteasas (WO 00/62789).

Los arabinogalactanos

Los arabinogalactanos (también denominados galactoarabinanos) son unos polisacáridos. Están presentes en cantidades variables en múltiples vegetales, hongos y bacterias. Los arabinogalactanos son unas fibras solubles naturales que pueden ser extraídas a partir de bacterias o de plantas tales como el café o los alerces.

El arabinogalactano es un polímero compuesto por dos tipos de sacáridos, la galactosa y la arabinosa, en una relación 6:1 respectivamente.

Se han descrito unos métodos de extracción del arabinogalactano, en particular a partir de café (EP 1 600 461, WO 2007/099997) y de alerce (EP 0 866 808). En el comercio, los arabinogalactanos más corrientes son los procedentes de alerce, un árbol particularmente rico en arabinogalactanos.

El arabinogalactano tiene numerosos efectos sobre el metabolismo de los mamíferos; a título de ejemplo, se pueden citar los efectos siguientes:

- los arabinogalactanos son unas fibras no digeribles que tienen una acción prebiótica, es decir que favorecen la proliferación, en el tubo digestivo, de bacterias útiles para el organismo.
- el arabinogalactano tiene la reputación de estimular el sistema inmunitario. La solicitud EP 1 600 461 reivindica en particular la adición de arabinogalactano en unos alimentos con el fin de obtener unos "alimentos saludables". El arabinogalactano estimula la secreción de interleucina-12, lo cual favorece la reparación del ADN (FR 2 836 378).
- la solicitud WO 2010/020379 describe unas composiciones que comprenden arabinogalactano para la prevención y el tratamiento de las enfermedades alérgicas e inflamatorias: el arabinogalactano tiene la propiedad de disminuir significativamente la secreción de IgE.
- la solicitud WO 2010/052327 describe el arabinogalactano como un compuesto activo para la prevención de las estrías. En efecto, el arabinogalactano presenta las propiedades siguientes:
 - favorece la renovación celular, en particular de los fibroblastos;
 - estimula la expresión del colágeno de tipo I y III;

- inhibe la secreción de IL-1 β .

De manera muy sorprendente, los inventores de la presente solicitud han puesto en evidencia otro efecto beneficioso del arabinogalactano en el tratamiento y la prevención del enrojecimiento de la piel. El arabinogalactano presenta en efecto unas propiedades interesantes en la limitación de la proliferación de las células endoteliales cuando tienen lugar los episodios de enrojecimiento cutáneo. Su acción anti-enrojecimiento está por otro lado estimulada cuando se utiliza en combinación con unos péptidos de altramuz.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un método de prevención y/o de tratamiento del enrojecimiento de la piel, que comprende la administración de una composición que comprende arabinogalactano, a una persona susceptible de formar o que tiene enrojecimiento.

La composición puede comprender además otros compuestos anti-enrojecimiento, tales como en particular unos péptidos de altramuz. Una asociación de este tipo presenta unos efectos sinérgicos sobre los diferentes fenómenos moleculares que intervienen en la aparición del enrojecimiento.

Descripción detallada de la invención

Por sus propiedades reguladoras de los fenómenos de inmunidad innata y de neoangiogénesis, el arabinogalactano permite disminuir la reactividad de ciertos tipos de pieles susceptibles de desarrollar enrojecimiento, y prevenir y tratar así la aparición de este enrojecimiento. Siendo el arabinogalactano procedente de planta, una de las ventajas de la invención es proponer a las personas propensas al enrojecimiento cutáneo, y por lo tanto que tienen una piel particularmente sensible, una composición que comprende esencialmente unos productos naturales.

El "enrojecimiento de la piel" designa unos eritemas faciales y unas telangioectasias, de cualquier origen.

Mediante la expresión "prevención del enrojecimiento de la piel" se entiende, según la presente invención, una acción que permite evitar o por lo menos reducir la formación de enrojecimiento antiestético, mediante la aplicación de la composición, antes y durante un evento conocido por provocar la aparición de enrojecimiento, tal como una exposición solar o un estrés.

Mediante la expresión "tratamiento del enrojecimiento de la piel" se entiende, según la presente invención, una acción que permite disminuir los síntomas antiestéticos mediante la aplicación de la composición sobre el enrojecimiento aparecido.

Mediante la expresión "composición que comprende arabinogalactano" se entiende, según la presente invención, que el compuesto "arabinogalactano" es el principio activo de la composición, es decir que tiene una acción propia, como tal, en la prevención y el tratamiento del enrojecimiento de la piel. Como se demuestra en los ejemplos, el arabinogalactano actúa sobre diferentes factores moleculares implicados en la aparición de enrojecimiento: inhibición de la expresión de LL37, inhibición de la proliferación de las células endoteliales e inhibición de la expresión de VEGF.

Por "persona susceptible de formar o que tiene enrojecimiento" se entiende una persona que juzga antiestético y problemático el enrojecimiento en la cara, sea cual sea la fase a la que este enrojecimiento pueda ser clasificado desde un punto de vista clínico.

Según un aspecto preferido de la invención, dicha composición se administra por vía tópica, en particular en zonas de la piel susceptibles de formar enrojecimiento, y en particular en la cara.

La composición puede también ser administrada por vía oral, en particular en forma de comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, grageas, emulsiones, geles o en forma de complementos o productos alimenticios.

Según un aspecto preferido de la invención, el arabinogalactano utilizado se extrae de alerce. Un procedimiento de extracción se describe en particular en la solicitud de patente EP 0 866 808. Según un aspecto preferido de la invención, el alerce, del cual procede el arabinogalactano, se cultiva de manera razonable y duradera. El arabinogalactano puede también ser extraído de hierbas, en particular de cola de zorro, de fleo de los prados, de dátilo o de centeno.

Preferentemente, la composición anti-enrojecimiento según la invención comprende arabinogalactano en una proporción comprendida entre el 0,01% y el 10% en peso, ventajosamente entre el 1 y el 5%, y más preferentemente en una proporción de aproximadamente 2% en peso con respecto al peso total de la composición.

Según un aspecto preferido de la invención, la composición anti-enrojecimiento comprende por lo menos otro agente anti-enrojecimiento, seleccionado en particular de entre la lista siguiente: los péptidos de altramuz, el permetol, la

genisteína, el esculósido, el sulfato de dextrano, la hesperidina metil-chalcona, los retinoides, la licochalcona, la oximetazolina, la quinetina, el extracto de regaliz, la vitamina P like, el extracto de acebo, la *Sophora Japonica*, el extracto de hamamelis, el rusco, los antibióticos tales como la doxiciclina, los polifenoles, entre ellos los taninos, los ácidos fenólicos, los antocianos, los procianidoles, los flavonoides, con por ejemplo la quercetina, los extractos de té verde, de frutos rojos, de cacao, de uva, de *Pasiflora incarnata*, de *Citrus*.

Cada uno de estos compuestos tiene una acción propia que tiene como objetivo amplificar o favorecer la acción del arabinogalactano sobre el enrojecimiento de la piel.

Según un aspecto preferido de la invención, dicha composición comprende arabinogalactano y unos péptidos de altramuz.

Por "péptidos de altramuz" se entiende cualquier preparación que comprende un extracto de altramuz enriquecido en péptidos, tales como, por ejemplo, las preparaciones siguientes:

- los hidrolizados proteicos de altramuz Structurine® y Anagéline®, comercializados por la compañía Silab;
- el hidrolizado peptídico de altramuz "Sweet Blue Lupine Peptides®", comercializado por la compañía Oat Cosmetics.

Una preparación preferida de péptidos de altramuz es la preparación comercializada por la compañía Laboratoires Expanscience, obtenida según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2005/102259.

En particular, la composición según la invención comprende entre el 0,01% y el 10% de arabinogalactano, y entre el 0,01% y el 10% de péptidos de altramuz.

Una composición preferida comprende el 2% de arabinogalactano y el 0,2% de péptidos de altramuz.

Según un aspecto preferido de la invención, la composición anti-enrojecimiento comprende además por lo menos un agente calmante y reestructurante, seleccionado en particular de entre los agentes siguientes:

- un extracto peptídico de quinoa
- una oxazolina
- un concentrado de aceite de girasol
- un acetato de vitamina E
- así como las diversas mezclas de estos compuestos.

Cada uno de estos compuestos tiene una acción propia que tiene como objetivo amplificar, complementar o favorecer la acción del arabinogalactano y, opcionalmente, unos péptidos de altramuz en las pieles propensas a enrojecimiento.

Por "extracto peptídico de quinoa" se entiende, en particular, un extracto a partir de semillas de quinoa, tal como se describe en la solicitud WO 2008/080974, estando este extracto caracterizado por que comprende del 10 al 90% en peso de péptidos y del 10 al 50% en peso de azúcares con respecto al peso total de dicho extracto y siendo utilizado por sus propiedades reparadoras de la barrera y anti-inflamatorias.

Los concentrados de aceite de girasol que pueden ser utilizados en el marco de la presente invención en asociación con el arabinogalactano son ventajosamente unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el activo comercializado por los Laboratoires Expanscience, Soline® (véase la solicitud internacional WO 01/21150) en particular por su actividad reestructurante y anti-irritante y/o calmante.

Las oxazolininas que pueden ser utilizadas en el marco de la presente invención en asociación con el arabinogalactano son ventajosamente unas oxazolininas seleccionadas de entre el grupo constituido por 2-undecil-4-hidroxi-metil-4-metil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 4-hidroxi-metil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroxi-metil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroxi-metil-1,3-oxazolina. De manera aún más ventajosa, dicha oxazolina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, denominada OX-100 o Cyclocéramide® (véanse las solicitudes internacionales WO 2004050052, WO 2004050079, y WO 2004112741). Son particularmente útiles por su actividad anti-inflamatoria y/o anti-irritante y/o calmante.

La composición según la invención puede comprender además por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los agentes hidratantes y/o cicatrizantes y/o reestructurantes y/o anti-irritantes y/o calmantes y/o antioxidantes y/o anti-envejecimiento.

Los activos hidratantes/emolientes pueden ser la glicerina o sus derivados, la urea, el ácido pirrolidona carboxílico y sus derivados, el ácido hialurónico de cualquier peso molecular, los glicosaminoglicanos y cualquier otro polisacárido

de origen marino, vegetal o biotecnológico como, por ejemplo, la goma de xantana, el Fucogel[®], unos ácidos grasos como el ácido láurico, el ácido mirístico, los ácidos grasos poli- y mono-insaturados de tipo omega 3, 6 y 7, 9 como el ácido linoleico y el ácido palmitoleico, algunas mantecas como la manteca de karité.

Los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea que pueden ser utilizados en asociación son, ventajosamente, el pantenol (vitamina B5), el óxido de zinc, el ácido madecásico o asiático, el sulfato de dextrano, la coenzima Q10, la glucosamina y sus derivados, la condroitina sulfato y globalmente los glucosaminoglicanos, el sulfato de dextrano, las ceramidas, el colesterol, el escualeno, los fosfolípidos. Se pueden también utilizar unos agonistas PPAR (rosiglitazona, pioglitazona), RXR, LXR.

Los agentes anti-inflamatorios y/o anti-irritantes y/o calmantes pueden ser el ácido glicirretínico (los derivados de regaliz) con sus sales y ésteres, el ácido lipoico, el beta-caroteno, la vitamina B3 (niacinamida, nicotinamida), la vitamina E, la vitamina C, la vitamina B12, el licopeno o la luteína, las aguas de manantial o termales (agua de Avena, agua de la Roche Posay, agua de Saint Gervais, agua de Uriage, agua de Gamarde) o también la dapsona tópica, o los medicamentos antiinflamatorios esteroideos (AIS), tales como los corticoides, o no esteroideos (AINS). Se pueden citar también las isoflavonas, en particular de soja, como por ejemplo la genisteína/genistina, daidzeína/daidzina.

Los antioxidantes que pueden ser utilizados en asociación se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por los tioles y los fenoles, por los derivados de regaliz, como el ácido glicirretínico con sus sales y ésteres, el alfa bisabolol, el ácido lipoico, la vitamina B12, la vitamina B3 (niacinamida, nicotinamida), las vitaminas C, las vitaminas E, la co-enzima Q10, el krill, el glutatión, el BHT por butilhidroxitolueno, el BHA por butilhidroxianisol, el licopeno o la luteína, el beta-caroteno. En el grupo de los antioxidantes, se encuentran también las sustancias anti-glicación tales como la carnosina o algunos péptidos, la n-acetil-cisteína, así como las enzimas antioxidantes o antirradicalarias como la SOD (super óxido dismutasa), la catalasa, la glutatión peroxidasa, la tioredoxina reductasa y sus agonistas.

Los agentes anti-edad pueden ser la vitamina C, el ácido hialurónico de cualquier peso molecular, los retinoides como el retinol, el retinal y los retinoides; en particular los retinoides no aromáticos tales como el retinaldehído, la tretinoína, la isotretinoína y el ácido retinoico 9-cis, la vitamina A, los retinoides monoaromáticos tales como el etretinato, la all-trans acitretina y la motrerinida, y los retinoides poliaromáticos tales como el adapaleno, el tazaroteno, el tamibaroteno y el arotinoide metil sulfona.

Además, la composición según la invención puede comprender también unos filtros y pantallas solares minerales u orgánicas (pigmentarias o ultrafinas), unos compuestos antifúngicos, unos conservantes y unos agentes antibacterianos.

Los activos protectores solares que pueden ser utilizados en asociación son, ventajosamente, unos filtros o pantallas solares UVB y/o UVA; tales como las pantallas o filtros minerales y/u orgánicos conocidos por el experto en la materia que adaptará su elección y sus concentraciones en función del grado de protección buscado. A título de ejemplo de activos protectores solares, se puede citar, en particular, el dióxido de titanio, el óxido de zinc, el metileno-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol (nombre comercial: TINOSORB M) y el bis-etilhexiloxifenol-metoxifenil-triazina (nombre comercial: TINOSORB S), el octocrileno, el metoxidibenzoilmetano de butilo, el ácido tereftalilidenedialcanfor sulfónico, el 4-metilbencilideno de alcanfor, la benzofenona, el metoxicinamato de etilhexilo, el etilhexil dimetil PABA, la dietilhexil butamido triazona.

Los compuestos antifúngicos que pueden ser utilizados en asociación son, ventajosamente, el econazol y el cetoconazol.

Los conservantes que pueden ser utilizados en asociación son, por ejemplo, los utilizados generalmente en cosmética o en nutracéutica, las moléculas de actividad antibacteriana (pseudo-conservantes) tales como los derivados caprílicos, como por ejemplo la capriloilglicina y el caprilato de glicerilo, tales como el hexanodiol, y levulinato sódico, los derivados de zinc y de cobre (gluconato y PCA), la fitoesfingosina y sus derivados, el peróxido de benzoílo, la piroctona olamina, la piritiona zinc, el sulfuro de selenio. Los conservantes antisépticos que pueden ser utilizados en asociación son, por ejemplo, el triclosán, la clorhexidina, los amonios cuaternarios.

Los antibióticos que pueden ser utilizados en asociación son, ventajosamente, el ácido fucídico, la penicilina, las tetraciclinas, la pristinamicina, la eritromicina, la clindamicina, la mupirocina, la minociclina, la doxiciclina. Los agentes antivirales que pueden ser utilizados en asociación son, ventajosamente, el aciclovir y el valaciclovir.

Entre los principios activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar los extractos vegetales, en particular:

- los aceites vegetales tales como los aceites de soja y/o el aceite de colza, el aceite de aguacate (WO 2004/012496, WO 2004/012752, WO 2004/016106, WO 2007/057439), el aceite de altramuz, ventajosamente el aceite de altramuz blanco dulce (WO 98/47479), el aceite de pepita de calabaza

(seborregulador), el aceite de melaleuca (anticaspa), el aceite de borraja (anticaspa), el aceite de enebro;

- 5 - el oleodestilado o los concentrados de aceite vegetal o animal, en particular de girasol, más ventajosamente unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el principio activo comercializado por los Laboratoires Expanscience, Soline[®] (véase la solicitud internacional WO 01/21150), de aguacate, de colza, de maíz o de palma, útiles en particular por su actividad hidratante y/o emoliente, cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, anti-inflamatoria y/o anti-irritante y/o calmante;
- 10 - los insaponificables de vegetales o de aceite vegetal, ventajosamente el Avocadofurane[®] (furanos de aguacate, que pueden ser obtenidos mediante el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 01/21605), los insaponificables de aguacate y de soja, más particularmente una mezcla de insaponificables de aguacate furánicos y de insaponificables de soja, en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3 (tales como Piasclédine[®]), los insaponificables de soja (tal como se obtienen según el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 01/51596), los insaponificables esterólicos
- 15 (insaponificables cuyo contenido en esteroides, en metilesteroides y en alcoholes triterpénicos está comprendido entre el 20 y el 95% en peso, preferentemente el 45-65% en peso, con respecto al peso total del insaponificable), los fitosteroides, los ésteres de esteroides y los derivados vitamínicos, útiles en particular por su actividad cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, anti-edad, antiinflamatoria,
- 20 - los péptidos o complejos de aminoácidos vegetales, en particular los péptidos de aguacate (tal como los descritos en la solicitud internacional WO 2005/105123), los péptidos de altramuz (tales como los obtenidos según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2005/102259), los péptidos de quinoa (tal como los descritos en la solicitud internacional WO 2008/080974), los péptidos de maca, tal como los descritos en la solicitud internacional WO 2004/112742), los péptidos de soja fermentada o no, los péptidos de arroz (tal
- 25 como los descritos en la solicitud internacional WO 2008/009709), útiles en particular por su actividad hidratante y/o emoliente (aguacate), queratorreguladora (altramuz, quinoa), cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea (maca, quinoa, soja), anti-inflamatoria y/o anti-irritante y/o calmante (altramuz, quinoa, esquizandra), antioxidante (aguacate), antiedad (altramuz, maca, aguacate), pigmentante (arroz);
- 30 - los azúcares de vegetales, en particular los azúcares de aguacate (tal como los descritos en la solicitud WO 2005/115421), útiles en particular por su acción queratorreguladora, cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, anti-inflamatoria y/o anti-irritante y/o calmante;
- 35 - el 5 alfa Avocuta[®] (butilo avocadate), inhibidor de la 5-alfa reductasa (véanse los documentos WO 01/52837 y WO 02/06205) y regulador de la secreción seboreica que se encuentra aumentada en el acné o en la caspa;
- un extracto de fruto de aguacate enriquecido en polifenoles (tal como se describe en la solicitud FR 1 061 055);
- 40 - un extracto de hojas de maca (tal como se describe en la solicitud FR 1 061 047);
- un extracto de *gynandropsis gynandra* (tal como se describe en la solicitud FR 1 061 051);
- 45 - el lupeol (FR 2 822 821, FR 2 857 596) útil en particular para favorecer la cicatrización,
- un extracto total de altramuz (tal como los descritos en la solicitud internacional WO 2005/102259), particularmente adecuado para el tratamiento de las irritaciones;
- 50 - las isoflavonas, como por ejemplo las isoflavonas de soja;
- una manteca de cupuacu, particularmente apreciada por sus propiedades hidratantes;
- 55 - un extracto peptídico y osídico de semillas de *Acacia macrostachya* (FR 0 958 525), adecuado por sus propiedades hidratantes;
- 60 - un extracto de semillas de *Vigna unguiculata* (FR 0 958 529);
- un extracto de fruta de *Schizandra sphenanthera* (tal como los descritos en las solicitudes FR 0 955 344, WO 2011/012612) y un extracto peptídico de *schizandra* (FR 0 955 343 y WO 2011/012615) adecuado por sus propiedades anti-inflamatorias y anti-acneicas.

La composición tópica según la invención comprende también un vehículo apropiado que puede ser cualquier vehículo entre los conocidos por el experto en la materia, para obtener una composición cosmética utilizable según la invención, en particular en forma de una crema, de una loción, de un gel, de un aerosol, de un parche, de agua, de una pomada, de leche o de aceite, eventualmente en forma de una emulsión, con además unos componentes conocidos por el experto en la materia para mejorar, modificar o estabilizar la composición desde un punto de vista

cosmético.

Para la ingestión por vía oral, son posibles numerosas formas de realización y en particular de complementos alimenticios. Su formulación se realiza mediante los procedimientos habituales para producir unos comprimidos, unas cápsulas duras, unas cápsulas blandas, unas grageas, unas emulsiones, unos geles. En particular, el arabinogalactano y los demás principios activos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de complementos alimenticios o de alimentos enriquecidos, por ejemplo unas barras alimenticias, unos polvos compactos o no, unas bebidas, unos productos lácteos, y en particular unos yogures o yogures bebibles. Los polvos pueden ser diluidos en agua, sodas, zumos de frutas, productos lácteos o a base de soja, de arroz, o ser incorporadas en barras alimenticias.

Las condiciones de realización para preparar estas composiciones según la invención forman parte de los conocimientos generales del experto en la materia.

La presente invención se refiere asimismo a una utilización de arabinogalactano para prevenir y/o tratar la aparición del enrojecimiento sobre la piel.

La presente invención se refiere también a la utilización de una combinación de arabinogalactano y de péptidos de altramuz para prevenir y/o tratar la aparición del enrojecimiento sobre la piel.

La presente invención se refiere también a una composición terapéutica que comprende arabinogalactano para su utilización en la prevención y/o el tratamiento del enrojecimiento cutáneo.

La invención se refiere también a un método de prevención y/o de tratamiento del enrojecimiento cutáneo, que comprende la administración por vía tópica u oral de una composición que comprende arabinogalactano.

La presente invención se refiere asimismo a una composición que comprende arabinogalactano y péptidos de altramuz para su utilización en la prevención y/o el tratamiento del enrojecimiento cutáneo.

La invención se refiere asimismo a un método de prevención y/o de tratamiento del enrojecimiento cutáneo, que comprende la administración por vía tópica u oral de una composición que comprende arabinogalactano y péptidos de altramuz.

La presente invención se refiere asimismo a una composición que comprende arabinogalactano para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de la rosácea.

En efecto, el enrojecimiento puede estar asociado a las fases precoces de la rosácea, una afección benigna crónica de la piel, que afecta esencialmente la cara y que se traduce por unos "flushes", un eritema permanente, unas pápulas, unas pústulas y unas telangectasias.

Se han propuesto cuatro fases de la rosácea:

- * Fase I: rosácea eritematotelangectásica: flush, eritema persistente y telangectasias;
- * Fase II: rosácea o rosácea papulopustulosa: eritema persistente, pápulas y pústulas;
- * Fase III: Fimas o rosácea fimatosa;
- * Fase IV: rosácea ocular.

La invención se refiere también a un método de prevención y/o de tratamiento de la rosácea, que comprende la administración por vía tópica u oral de una composición que comprende arabinogalactano.

La presente invención se refiere asimismo a una composición que comprende arabinogalactano y péptidos de altramuz para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de la rosácea.

La invención se refiere asimismo a un método de prevención y/o de tratamiento de la rosácea, que comprende la administración por vía tópica u oral de una composición que comprende arabinogalactano y péptidos de altramuz.

Figuras

Figura 1: Papel clave de la inmunidad innata en la aparición del enrojecimiento en las personas propensas al enrojecimiento, con respecto a la piel normal; revisión según Bevins CL y Liu FT [7]

Figura 2: Sinergia de los efectos de la combinación arabinogalactano y péptidos de altramuz sobre la expresión de LL37 y VEGF.

Ejemplos

En los ejemplos *in vitro*, los principios activos se diluyen a razón del 0,2% para el arabinogalactano, y del 0,02% para los péptidos de altramuz; en las composiciones cosméticas finales, las concentraciones utilizadas serán diez veces superiores (un 2% de arabinogalactano, un 0,2% de altramuz).

1. Efectos del arabinogalactano y de la combinación arabinogalactano y péptidos de altramuz sobre la expresión génica de la calicreína 5 (KLK5) y de la catelicidina (LL37)

Con el fin de evaluar la actividad potencial del arabinogalactano, eventualmente en asociación con unos péptidos de altramuz, en la fase inflamatoria del enrojecimiento cutáneo, se ha estudiado el efecto de este complejo de principios activos sobre la expresión génica de la catelicidina LL37 y de la calicreína 5 (KLK5) inducidas por un análogo de la vitamina D (calcitriol) en queratinocitos.

Material y métodos

Se cultivaron unos queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) en medio de cultivo diferenciado suplementado en Ca^{++} .

Se trataron los queratinocitos durante 24 horas con los principios activos arabinogalactano (ARG)/péptidos de altramuz (PLU) a las concentraciones del 0,2%/0,02% solos o en asociación; en presencia o no de calcitriol (análogo de la vitamina D).

Al final del tratamiento, se eliminaron los sobrenadantes de cultivo y los ARN totales se extrajeron, se analizaron y se ensayaron. Se amplificaron los ADNc neosintetizados relativos a los genes de interés (LL37 y KLK5) o a los genes de referencia selectivamente mediante PCR en tiempo real sobre iQ5 [biorad] mediante la tecnología SybGreen.

Para cada muestra, el nivel de expresión del gen de interés se normalizó mediante el nivel de expresión del gen de referencia más estable (gen GAPDH). A partir de los cálculos de ΔCt ($\text{Ct}_{\text{gen de interés}} - \text{Ct}_{\text{gen de referencia}}$) y de $\Delta\Delta\text{Ct}$ ($\Delta\text{Ct}_{\text{control}} - \Delta\text{Ct}_{\text{tratado}}$), se midió la cantidad relativa del gen de interés: $\text{QR} = (1+E)^{\Delta\Delta\text{Ct}}$, considerando que E (la eficacia) es igual a 1, se obtiene por lo tanto $\text{QR} = 2^{\Delta\Delta\text{Ct}}$.

Se verificó la significatividad de los resultados sobre los valores de ΔCt , mediante un análisis de varianza de un factor seguido de un ensayo de Tuckey.

El % de inhibición de la expresión LL37 y KLK5 se calcula de la siguiente manera:

$$[(\text{QR (estim. calcitriol)} - \text{QR (tratamiento activo)}) / \text{QR (estim. calcitriol)}] * 100$$

Resultados

Expresión génica de LL37 (Tabla 1 y figura 2):

El calcitriol ha estimulado en gran medida y de manera significativa la expresión génica de la LL37 por los queratinocitos (+812%, $p < 0,001$).

El arabinogalactano utilizado al 0,2% inhibe significativamente en un 18% la expresión de la LL37.

La asociación de principios activos arabinogalactano + péptidos de altramuz inhibe en un 53% la expresión génica de la LL37 inducida por el calcitriol. Esta inhibición resulta del efecto sinérgico de la asociación del arabinogalactano con los péptidos de altramuz. En efecto, ensayados solos, estos principios activos inhiben más moderadamente la expresión de LL37.

Tabla 1

	Media ΔCt ($\text{Ct}_{\text{LL37}} - \text{Ct}_{\text{GAPDH}}$)	Desviación típica	$\Delta\Delta\text{Ct}$	Expresión de LL37 cantidad relativa	% de inhibición
Células controles	14,21	0,69		1,00	
Control estimulado (Calcitriol)	11,02	0,28	3,19	9,12 \$\$\$	
ARG 0,2%	11,31	0,57	2,9	7,46*	18,2%
PLU 0,02%	11,14	0,66	3,07	8,39 ns	7,9%
ARG 0,2% + PLU 0,02%	12,12	1,10	2,09	4,25**	53,3%

\$\$\$ $p < 0,001$ frente a células controles

**p<0,01;*

p<0,05 frente a control estimulado;

ns: no significativo

5 Expresión génica de KLK5 (Tabla 2):

El calcitriol estimuló en gran medida y de manera significativa la expresión génica de la calicreína 5 por los queratinocitos (+149%, p<0,001).

- 10 La asociación de principios activos arabinogalactano + péptidos de altramuz inhibió claramente la expresión génica de la KLK5 inducida por el calcitriol (39% de inhibición).

Tabla 2

	Media ΔCt ($Ct_{KLK5} - Ct_{GAPDH}$)	Desviación típica	$\Delta\Delta Ct$	Expresión de KLK5 Cantidad relativa	% de inhibición
Células controles	3,78	0,99	0	1,00	
Control estimulado (Calcitriol)	2,46	1,35	1,32	2,49 \$\$\$	
ARG 0,2% +PLU 0,02%	3,18	1,25	0,6	1,52	39,3%

- 15 \$\$\$ p<0,001 frente a células controles

Conclusión

- 20 En estas condiciones experimentales, la asociación de principios activos arabinogalactano + péptidos de altramuz ha permitido modular de manera sinérgica la expresión de la catelicidina LL37, así como la enzima responsable de su maduración, la calicreína 5.

- 25 Así, la asociación arabinogalactano/péptidos de altramuz contribuye a modular la inducción de la respuesta inmune e inflamatoria dependiente de la vía TLR2/KLK5/LL37 en la aparición del enrojecimiento cutáneo.

2. Actividad sobre los parámetros vasculares: proliferación de células endoteliales

Material y métodos

- 30 Se han incubado unas células endoteliales microvasculares dérmicas humanas normales durante 24 o 48 horas en ausencia (control) o en presencia de los principios activos arabinogalactano (ARG)/péptidos de altramuz (PLU) a las concentraciones del 0,2%/0,02% solos o en asociación y en presencia de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), activador de referencia.

- 35 Al final de la incubación, se ha evaluado la viabilidad de las células mediante un método espectrofotométrico: el p-nitrofenilfosfato (PNPP) se transforma en p-nitrofenol por las fosfatasa de las células viables y la absorbancia a 405 nm de p-nitrofenol es directamente proporcional al número de células viables.

- 40 Los resultados se expresan en forma de porcentaje de la señal "PNPP" del control sin VEGF a T0 (media $\pm$ desviación típica).

- 45 La significatividad estadística de las diferencias entre las condiciones "células estimuladas VEGF" y "VEGF + principios activos" se ha evaluado mediante un análisis de variancia con un factor seguido de un ensayo de Holm-Sidak.

El % de inhibición de la proliferación se calcula según la ecuación siguiente:

$$[(\text{tratamiento activo}) - (\text{VEGF estimulado})] / [(\text{control sin VEGF}) - (\text{VEGF estimulado})] \times 100$$

- 50 Resultados

2.1. Proliferación de las células endoteliales en presencia de VEGF (Tabla 3):

- 55 El VEGF, factor angiogénico, estimula el crecimiento de las células endoteliales con respecto a las células controles (no tratadas con VEGF): +78,9% (p<0,01) después de 24 horas de incubación y +159% (p<0,01) después de 48 horas de incubación.

- 60 En presencia de arabinogalactano, esta estimulación de crecimiento disminuye en un 17% en 24 h, casi un 10% en 48 h.

En presencia de la combinación arabinogalactano + péptido de altramuz, la proliferación de las células endoteliales inducida por el VEGF se inhibe significativamente (un 50% y un 25% de inhibición en 24 y 48h respectivamente), con una acción sinérgica de los dos principios activos.

5

Tabla 3

	T24h - %/control (sin VEGF) T0	% de inhibición a 24h	T48h - %/control (sin VEGF) T0	% de inhibición a 48h
Células control sin VEGF	163,3 ± 8		162,8 ± 8,3	
Controles estimulados VEGF	213,2 ± 10,8		262,6 ± 5	
ARG 0,2%	204,7 ± 7,1	17,03%	252,9 ± 6	9,71%
PLU 0,02%	209,1 ± 6,4	8,22%	259,3 ± 7,2	3,31%
ARG 0,2% + PLU 0,02%	187,8 ± 4,1	50,90% p<0,05	237,2 ± 9,9	25,45% p<0,05

El arabinogalactano, limitando la proliferación de las células endoteliales, contribuye a limitar la fase precoz de la angiogénesis.

10

La asociación arabinogalactano + péptidos de altramuz es más eficaz que el arabinogalactano sólo para limitar esta proliferación celular.

15 2.2. Expresión génica de marcadores de la angiogénesis: VEGF, FGF2, HIF1α, trombospondina

Con el fin de comprender el efecto anti-angiogénico del arabinogalactano, se ha estudiado la expresión génica mediante unos queratinocitos de ciertos marcadores implicados en la angiogénesis.

20 - la expresión de VEGF y FGF2, factores de crecimiento pro-angiogénicos: VEGF (Vascular endothelial growth factor) es el principal factor de crecimiento del endotelio vascular. Es una citoquina vasoactiva e inflamatoria potente que actúa directamente sobre las células endoteliales estimulando su migración y su proliferación, y favorece por lo tanto la neoangiogénesis. Además, el VEGF conlleva un aumento de la permeabilidad de las células endoteliales, cuyas proteínas plasmáticas se verterán en la matriz extracelular (hiperpermeabilidad vascular). El VEGF tiene propiedades quimiotácticas que permiten el reclutamiento de las células inflamatorias. El VEGF es segregado por los queratinocitos, fibroblastos, mastocitos, células inflamatorias y células endoteliales. El VEGF, así como sus receptores, aumentan en las lesiones de sujetos que presentan enrojecimiento cutáneo [12].

25

30 FGF2 o bFGF: factor de crecimiento sintetizado por los queratinocitos, fibroblastos, células inflamatorias y células endoteliales y potente regulador de la angiogénesis en sinergia con el VEGF.

- HIF1α, factor de transcripción de VEGF,
- la trombospondina, factor anti-angiogénico.

35

Material y métodos

Unos queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) se han incubado en presencia del complejo de principios activos arabinogalactano (ARG)/péptidos de altramuz (PLU) a las concentraciones del 0,2%/0,02% solos o en asociación.

40

Al final del tratamiento, se eliminaron los sobrenadantes de cultivo y los ARN totales se extrajeron, se analizaron y se ensayaron. Los ADNc neosintetizados relativos a los genes de interés (VEGF, FGF2, HIF1α, THBS1) o a los genes de referencia se han amplificado selectivamente por PCR en tiempo real sobre iQ5 [Biorad] mediante la tecnología SybrGreen.

45

Para cada muestra, el nivel de expresión del gen de interés se ha normalizado por el nivel de expresión del gen de referencia más estable (gen GAPDH). A partir de los cálculos de ΔCt ($Ct_{\text{gen de interés}} - Ct_{\text{gen de referencia}}$) y de $\Delta\Delta Ct$ ($\Delta Ct_{\text{control}} - \Delta Ct_{\text{tratado}}$), se ha medido la cantidad relativa del gen de interés: $QR = (1+E)^{\Delta\Delta Ct}$, considerando que E (eficacia) es igual a 1, se obtiene por lo tanto $QR = 2^{\Delta\Delta Ct}$.

50

El significado de los resultados se ha verificado en los valores de ΔCt mediante un análisis de varianza de un factor seguido de un ensayo de Dunnett.

55 El % de inhibición se calcula para VEGF, FGF2 y HIF1α:

$$[(QR(\text{control}) - QR(\text{tratamiento activo})) / QR(\text{control})] * 100$$

El % de estimulación se calcula para THBS1:

$$[(QR (\text{tratamiento activo}) - QR (\text{control})) / QR (\text{control})] * 100$$

Resultados

2.2.1. Expresión génica del VEGF (Tabla 4 y figura 2):

El arabinogalactano inhibe significativamente la expresión de VEGF en un 29%.

La asociación de principios activos arabinogalactano/péptidos de altramuz inhibió muy fuertemente y de manera significativa la expresión de VEGF por unos queratinocitos (un 86% de inhibición) y de manera muy superior a los principios activos ensayados solos. Esta inhibición resulta del efecto sinérgico de la asociación del arabinogalactano con los péptidos de altramuz.

Tabla 4

	Media ΔCT ($CT_{VEGF} - CT_{GAPDH}$)	Desviación típica	$\Delta\Delta CT$	Expresión de VEGF Cantidad relativa	% de inhibición
Células controles	8,53	0,58		1	
ARG 0,2%	9,03	0,62	-0,5	0,707**	29,3%
PLU 0,02%	8,7	0,98	-0,17	0,889 ns	11,1%
ARG 0,2% + PLU 0,02%	11,44	1,34	-2,91	0,133 ***	86,7%

*** p<0,001;

** p<0,01 frente a células controles:

ns: no significativo

2.2.2. Expresión génica de FGF2 (Tabla 5):

La asociación de principios activos arabinogalactano/péptidos de altramuz inhibió total y significativamente la expresión de FGF2 por unos queratinocitos.

Tabla 5

	Media ΔCT ($CT_{FGF2} - CT_{GAPDH}$)	Desviación típica	$\Delta\Delta CT$	Expresión de FGF2 Cantidad relativa	% de inhibición
Células controles	6,97	0,83		1	1
ARG 0,2% + PLU 0,02%	14,34	1,37	-7,37	0,006 ***	99,4%

*** p<0,001 frente a células controles

2.2.3. Expresión génica de HIF1 α (Tabla 6):

La asociación de principios activos arabinogalactano/péptidos de altramuz inhibió significativamente la expresión del factor de transcripción de HIF1 α por unos queratinocitos (un 54% de inhibición).

Tabla 6

	Media ΔCT ($CT_{HIF1-\alpha} - CT_{GAPDH}$)	Desviación típica	$\Delta\Delta CT$	Expresión de HIF1 α Cantidad relativa	% de inhibición
Células controles	5,5	1,3		1	
ARG 0,2% + PLU 0,02%	6,63	1,22	-1,13	0,456 **	54,3%

** p<0,01 frente a células controles

2.2.4. Expresión génica de la trombospondina-1 (Tabla 7):

La asociación de principios activos arabinogalactano/péptidos de altramuz estimuló significativamente la expresión de la trombospondina, factor anti-angiogénico, por unos queratinocitos (un 76% de aumento).

Tabla 7

	Media ΔCT (CT_{THBS-1} - CT_{GAPDH})	Desviación típica	$\Delta\Delta CT$	Expresión de la THBS1 (QR)	% de estimulación
Células controles	4,34	1,8	0	1	
ARG 0,2% + PLU 0,02%	3,52	1,44	0,82	1,765 *	76,5%

* p<0,05 frente a células controles

Conclusión

En las condiciones experimentales presentadas anteriormente, se ha podido mostrar que la asociación de principios activos arabinogalactano/péptidos de altramuz modula la expresión de factores implicados en la inducción de la angiogénesis, a favor de un efecto anti-angiogénico. En efecto, los principios activos han podido disminuir la expresión de los marcadores pro-angiogénicos (FGF2, VEGF) y aumentar la expresión de un marcador anti-angiogénico (THBS1). Además, un efecto inhibitorio se ha podido observar también en el factor de transcripción de VEGF (HIF1- α), lo que sugiere una regulación por los principios activos aguas arriba de VEGF a través de su factor de transcripción.

Así, desfavoreciendo la angiogénesis, fenómeno precoz de la neovascularización, la asociación arabinogalactano y péptidos de altramuz contribuye a limitar la activación de las células endoteliales y la síntesis de nuevos vasos sanguíneos.

2.3. Expresión génica de los MMP-2 y -9, marcadores de la neo-vascularización

El efecto de la asociación de principios activos arabinogalactano/péptidos de altramuz se ha buscado sobre unos genes implicados en los fenómenos moleculares de la neo-vascularización.

Así, se ha estudiado la expresión génica de dos matrices metaloproteinasas: la MMP-2 y la MMP-9, responsables de la degradación de la matriz extracelular y que favorecen la migración de las células endoteliales, etapa de la angiogénesis, necesaria para la formación de nuevos vasos sanguíneos.

El efecto de los principios activos se ha buscado en condición basal (para el estudio de la MMP2) o preventiva en capas celulares que han sufrido un estrés inflamatorio inducido por PMA (para la MMP9).

Material y métodos

Unos queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK) se preincubaron durante 24h en presencia de los principios activos arabinogalactano (ARG)/péptidos de altramuz (PLU) a las concentraciones del 0,2%/0,02%. El PMA se añadió después para un tiempo total de tratamiento de 40h.

Para la evaluación en condiciones basales, las células se incubaron simplemente durante 40h en presencia de los principios activos arabinogalactano (ARG)/péptido de altramuz (PLU) a las concentraciones del 0,2%/0,02%.

Al final del tratamiento, se eliminaron los sobrenadantes de cultivo y los ARN totales se extrajeron, se analizaron y ensayaron. Los ADNc neosintetizados relativos a los genes de interés (MMP2, MMP9) o a los genes de referencia se amplificaron selectivamente por PCR en tiempo real sobre iQ5 [Biorad] mediante la tecnología SybrGreen.

Para cada muestra, se normalizó el nivel de expresión del gen de interés mediante el nivel de expresión del gen de referencia más estable (gen GAPDH). A partir de los cálculos de ΔCt ($Ct_{\text{gen de interés}} - Ct_{\text{gen de referencia}}$) y de $\Delta\Delta Ct$ ($\Delta Ct_{\text{control}} - \Delta Ct_{\text{tratado}}$), se midió la cantidad relativa del gen de interés: $QR = (1+E)^{\Delta\Delta Ct}$, considerando que E (eficacia) es igual a 1, se obtiene por lo tanto $QR = 2^{\Delta\Delta Ct}$.

El significado de los resultados se verificó sobre los valores de ΔCt , mediante un análisis de varianza de un factor seguido de un ensayo de Dunnett (para la MMP2) o de Tuckey (para la MMP9).

El % de inhibición se calcula así para MMP2:

$$[(QR(\text{control}) - QR(\text{tratamiento activo})) / QR(\text{control})] * 100$$

El % de inhibición se calcula así para MMP9:

$$[(QR(\text{PMA estimulado}) - QR(\text{tratamiento activo})) / QR(\text{PMA estimulado})] * 100$$

Resultados

2.3.1. Expresión génica de MMP2 (Tabla 8):

- 5 La asociación de principios activos arabinogalactano/péptidos de altramuz inhibió significativamente la expresión génica de MMP2 (23% de inhibición).

Tabla 8

	Media ΔCT ($CT_{MMP2} - CT_{GAPDH}$)	Desviación típica	$\Delta\Delta CT$	Expresión de MMP2 Cantidad relativa	% de inhibición
Células controles	6,99	0,72		1	1
ARG 0,2% + PLU 0,02%	7,38	0,98	-0,39	0,76 *	23,7%

* p<0,05 frente a células controles

2.3.2. Expresión génica de MMP9 (Tabla 9):

- 15 El PMA estimuló significativamente y en gran medida la expresión génica de la MMP9 en los queratinocitos. En estas condiciones, la asociación de principios activos arabinogalactano y péptidos de altramuz ha permitido inhibir la expresión génica de MMP9 inducida por PMA (un 54% de inhibición).

Tabla 9

	Media ΔCT ($CT_{MMP9} - CT_{GAPDH}$)	Desviación típica	$\Delta\Delta CT$	Expresión de MMP9 Cantidad relativa	% de inhibición
Células controles	8,87	1,16		1	
Control estimulado (PMA)	2,32	1,03	6,55	93,70 \$\$\$	
ARG 0,2% + PLU 0,02%	3,46	0,7	5,41	42,51 *	54,6%

\$\$\$ p<0,001 frente a células controles

* p<0,05 frente a control estimulado

Conclusión

En las condiciones experimentales descritas anteriormente, se ha mostrado un efecto inhibitor de la expresión de las proteinasas matriciales MMP2 y MMP9 para la asociación arabinogalactano/péptidos de altramuz.

Así, reduciendo la degradación de la matriz extracelular, los principios activos contribuyen a limitar la afluencia de células endoteliales, etapa precoz de la neo-vascularización.

3. Actividad sobre un parámetro inflamatorio: IL8

Material y métodos

Se han preincubado unos queratinocitos humanos (de línea NTCT 2544) durante 24 horas con los principios activos arabinogalactano (ARG)/péptidos de altramuz (PLU) a las concentraciones del 0,2/0,02%; o con la molécula de referencia dexametasona.

La inflamación se indujo después mediante un tratamiento con PMA durante 24 horas, todavía en presencia de los principios activos o de la molécula de referencia.

Al final de la incubación, las cantidades de interleucina-8 (IL-8) presentes en los sobrenadantes de cultivo se midieron mediante ELISA.

El significado de los resultados se verificó mediante un análisis de varianza con un factor seguido de un ensayo de Tuckey.

El % de inhibición se calcula según la fórmula siguiente:

$$[(\text{PMA estimulado}) - (\text{tratamiento activo})/(\text{PMA estimulado})] * 100$$

Resultados (Tabla 10)

El tratamiento por PMA estimuló claramente la liberación de IL8 mediante los queratinocitos, la dexametasona

inhibió claramente esta liberación (-81%), estos resultados validan el ensayo. La asociación de principios activos arabinogalactano + péptidos de altramuz inhibió significativamente la liberación de IL8 inducido por el PMA (un 33% de inhibición).

5

Tabla 10

	IL8 (ng/ml)	
Células controles	0,1033 +/- 0,002	
Control estimulado (PMA)	30,60 +/- 1,888	\$\$\$
Dexametasona 10 ⁻⁷ M	5,967 +/- 0,203	80,5% ***
ARG 0,2% + PLU 0,02%	20,40 +/- 1,559	33,3% **

\$\$\$ p<0,001 frente a células controles

*** p<0,001

10 ** p<0,01 frente a control estimulado

Conclusión

15 En estas condiciones experimentales, la asociación de principios activos arabinogalactano + péptidos de altramuz ha presentado un efecto modulador del mediador inflamatorio, la IL8.

Conclusión general

20 El arabinogalactano presenta los efectos siguientes:

- una acción inhibitoria sobre la expresión de LL37 (tabla 1) y sobre la expresión de VEGF (tabla 4),
- una limitación de la proliferación de las células endoteliales después de la estimulación por VEGF (Tabla 3)

25 Esto hace del mismo un buen principio activo para la prevención y/o el tratamiento del enrojecimiento.

La asociación de este principio activo con unos péptidos de altramuz permite obtener unos resultados mucho mejores aún, mediante una acción sobre la mayoría de los factores implicados en el enrojecimiento cutáneo, tales como los factores inmunitarios e inflamatorios y los factores vasculares y dérmicos.

30 4. Ejemplos de composiciones para aplicación por vía tópica

Los inventores presentan a continuación varias composiciones para aplicación por vía tópica. El arabinogalactano y los péptidos de altramuz pueden ser incorporados a diversos productos cosméticos, tales como aguas de limpieza, emulsiones, cremas, leches, lociones, productos espumantes y aerosoles, cuyas composiciones se presentan a

35 continuación.

EMULSIÓN ANTI-ENROJECIMIENTO SPF 20

AGUA (WATER)	CSP 100%
GLICERINA	De 1 a 15%
DICAPRILIL CARBONATO	De 1 a 10%
DICAPRILIL ÉTER	De 1 a 10%
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	De 1 a 10%
ESTEARATO DE GLICERIL	De 1 a 5%
FILTROS SOLARES QUÍMICOS	De 1 a 10%
BUTYROSPERMUM PARKII (SHEA) BUTTER	De 1 a 5%
ALCOHOL CETÍLICO	De 1 a 5%
PALMITATO DE DEXTRINA	De 0 a 2%
LAURETH-23	De 0 a 2%
ACRILATO DE HIDROXIETILO/COPOLÍMERO ACRILOILDIMETIL TAURATO SÓDICO	De 0 a 2%
ESTEARATO DE PEG-75	De 0 a 2%
CERA ALBA (BEESWAX)	De 0 a 2%
CONSERVANTES	De 0 a 2%
CETETH-20	De 0 a 0,5%
STEARETH-20	De 0 a 0,5%
DECIL GLUCÓSIDO	De 0 a 0,5%
GOMA DE XANTANA	De 0 a 0,5%
ACETATO DE TOCOFERILO	De 0 a 0,5%
ALCOHOL CETEARÍLICO	De 0 a 0,5%

CETIL PALMITATO	De 0 a 0,5%
COCOGLICÉRIDOS	De 0 a 0,5%
EXTRACTO PEPTÍDICO DE QUINOA	De 0,01 a 10%
CICLOCERAMIDAS	De 0,01 a 10%
ARABINOGALACTANO	De 0,01 a 10%
CONCENTRADO DE ACEITE DE GIRASOL	De 0,01 a 10%
COLORANTE	De 0 a 0,5%
ÁCIDO CÍTRICO	De 0 a 0,5%

EMULSIÓN HIDRATANTE ANTI-ENROJECIMIENTO

AGUA (WATER)	CSP 100%
GLICERINA	De 1 a 15%
DICAPRILATO DE PROPANODIOL	De 1 a 15%
CARBONATO DE DICAPRILILLO	De 1 a 15%
ESTEARATO DE GLICERILLO CITRATO	De 1 a 5%
CONSERVANTES	De 1 a 5%
ALCOHOL CETÍLICO	De 1 a 5%
ACRILATOS/POLÍMERO RETICULADO DE ACRILATO DE ALQUILLO C10-30	De 0 a 2%
CAPRILATO DE GLICERILLO	De 0 a 2%
GLUTAMATO ESTEROILO SÓDICO	De 0 a 2%
ACETATO DE TOCOFERILO	De 0 a 2%
HIDRÓXIDO SÓDICO	De 0 a 2%
EXTRACTO PEPTÍDICO DE QUINOA	De 0,01 a 10%
CICLOCERAMIDAS	De 0,01 a 10%
PÉPTIDOS DE ALTRAMUZ	De 0,01 a 10%
ARABINOGALACTANO	De 0,01 a 10%
CONCENTRADO DE ACEITE DE GIRASOL	De 0,01 a 10%
BISABOOL	De 0 a 2%

5 AGUA DE LIMPIEZA PARA PIEL SENSIBLE

Nombre comercial o INCI	%
CAPRILOIL GLICINA	De 0 a 1%
LEJÍA DE SOSA	De 0 a 1%
SECUESTANTE	De 0 a 1%
BUTILENGLICOL	De 1 a 5%
BETACAROTENO	De 0 a 2%
CICLOCERAMIDAS	De 0,01 a 10%
ARABINOGALACTANO	De 0,01 a 10%
CONSERVANTES	De 0 a 1%
PEG-32	De 1 a 5%
PEG-7 PALMCOCOATO	De 1 a 5%
GLUCONATO DE ZINC	De 0 a 1%
ÁCIDO CÍTRICO	De 0 a 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
PERFUME	De 0 a 1%
POLOXAMER 184	De 1 a 5%

EMULSIÓN ANTI-EDAD

Nombre comercial o INCI	%
ISOPARAFINA LÍQUIDA	De 5 a 20%
ESTEARATO DE ISOCETILO	De 5 a 20%
HIDROXIESTEARATO AL - MG	De 5 a 20%
ABIL WE 09	De 1 a 5%
GLICEROL	De 1 a 5%
ACEITE DE VASELINA	De 1 a 5%
ÓXIDO DE ZINC MICRONIZADO	De 1 a 5%
BUTILENGLICOL	De 1 a 5%
RETINOL	De 0 a 1%
VITAMINA C	De 0 a 5%
ARABINOGALACTANO	De 0,01 a 10%

ES 2 573 524 T3

Nombre comercial o INCI	%
PÉPTIDOS DE ALTRAMUZ	De 0,01 a 10%
PÉPTIDOS DE MACA	De 0,01 a 10%
ISONONANOATO DE ISONONILO	De 1 a 5%
CERA DE ABEJAS	De 1 a 5%
TARTRATO DE SODIO	De 1 a 5%
CLORURO DE SODIO	De 0 a 5%
GLICINA	De 1 a 5%
CONSERVANTES	De 0 a 1%
COLESTEROL	De 0 a 1%
FITOESFINGOSINA	De 0 a 1%
ÁCIDO TÁRTRICO	De 0 a 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%

EMULSIÓN REESTRUCTURANTE

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
POLIDECENO HIDROGENADO	De 5 a 20%
LAURILGLUCÓSIDO-GLIESTEARATO	De 1 a 5%
CARBONATO DE DICAPRILIO	De 1 a 5%
GLICEROL	De 5 a 20%
CARBOPOL	De 0 a 1%
GOMA DE XANTANA	De 0 a 1%
ÁCIDO ASIÁTICO	De 0 a 1%
VITAMINA B5	De 0 a 5%
ARABINO GALACTANO	De 0,01 a 10%
EXTRACTO PEPTÍDICO DE QUINOA	De 0,01 a 10%
LEJÍA DE SOSA	De 0 a 1%
CONSERVANTES	De 0 a 1%
ÁCIDO CÍTRICO	De 0 a 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%

5 LECHE para PIEL SECA, ATÓPICA

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
ACEITE DE ALMENDRA DULCE	De 1 a 5%
ACEITE DE MAÍZ	De 1 a 5%
ÁCIDO ESTEARICO	De 1 a 5%
ALCOHOL CETÍLICO C16 C18	De 0 a 1%
ANTIESPUMANTE 70414	De 0 a 1%
ALCOHOL LÁURICO 11OE	De 1 a 5%
MONOLAURATO PEG 300	De 0 a 1%
MONOLEATO DE GLICEROL	De 0 a 1%
MONOSTEARATO DE GLICEROL	De 1 a 5%
VITAMINA B12	De 0 a 5%
ARABINO GALACTANO	De 0,1 a 10%
CONCENTRADO DE ACEITE DE GIRASOL	De 0,01 a 10%
PÉPTIDOS DE ALTRAMUZ	De 0,01 a 10%
CONSERVANTES	De 0 a 1%
ÁCIDO CÍTRICO	De 0 a 1%
CITRATO TRISÓDICO	De 0 a 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
PERFUME	De 0 a 1%
ACEITE DE CACAHUETE	De 1 a 5%
ACEITE DE DE PALMA HIDROGENADO	De 1 a 5%

AEROSOL SOLAR SPF 50+

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
CAPRILIO CAPRATO DE GLICEROL	De 5 a 20%
CICLOPENTASILOXANO	De 10 a 20%
CARBONATO DE CAPRILIO	De 5 a 20%
TINOSORB S	De 1 a 10%

Materia prima/Nombre comercial o INCI	%
ÓXIDO DE TITANIO 100	De 10 a 20%
HECTORITA	De 0 a 5%
TOCOFEROL ALFA	De 0 a 2%
LAURILGLUCÓSIDO-GLIESTEARATO	De 0 a 10%
AGUA PURIFICADA B4	CSP 100%
ÁCIDO CÍTRICO	De 0 a 2%
PENTILENGLICOL	De 0 a 5%
GLICEROL	De 0 a 5%
GOMA DE XANTANA	De 0 a 2%
ARABINOGALACTANO	De 0,01 a 10%
ALOE VERA	De 0 a 1%
GLUCONATO ZINC	De 0 a 1%
CONSERVANTES	De 0 a 2%
TINOSORB M	De 1 a 10%

5. Ejemplos de formulaciones de composiciones para administración por vía oral

- 5 El arabinogalactano y los péptidos de altramuz se integran a unas composiciones orales, en unas composiciones que permiten la administración de 50 mg a 200 mg por día.

1/ Composición anti-enrojecimiento en forma de cápsulas blandas

- ARABINOGALACTANO	30 mg
- PÉPTIDOS DE ALTRAMUZ	30 mg
- Aceite de Awara	60 mg
- Aceite de colza rica en insaponificable	300 mg
- Vitamina del grupo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12),	CSP 100% de CDR
- Tocotrienoles	CSP 50% CDR
- Vitamina E	
- Cera de abejas	
- Lecitina de soja	
- Gelatina alimenticia	
- Glicerina CSP 1 cápsula blanda	

- 10 Esta composición se administra de 4 a 6 cápsulas de 500 mg por día.

2/ Ejemplos en barra polvo calmante

- ARABINOGALACTANO	100 mg
- PÉPTIDOS DE ALTRAMUZ	100 mg
- Extracto de té rico en polifenoles	100 mg
- Extracto de uva rico en OPC	50 mg
- Betaglucanos de origen vegetal	100 mg
- Goma de xantana	1 mg
- ascorbato de sodio	0,3 mg
- maltodextrina	CSP 5 g.

- 15 Esta composición se administra 2 veces por día.

Referencias

- 20 [1] Yamasaki K y Gallo RL. The molecular pathology of rosacea. 2009, J Dermatol Science; 55:77-81.
- [2] Koczulla R, von Degenfeld G, Kupatt C, Krotz F, Zahler S, Gloe T *et al.* An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL37/hCAP-18. 2003, J Clin Invest; 111:1665-72.
- 25 [3] Rodríguez-Martínez S, Cancino-Díaz JL, Vargas-Zuniga LM, Cancino-Díaz ME. LL-37 regulates the overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and c-IAP-2 in human keratinocytes. 2008, Inter J Dermatol; 47:457-62.
- [4] Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM *et al.* Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. 2006, FASEB J; 20:2068-80.

- [5] Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A *et al.* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. 2007, Nat Med; 13:975-80.
- 5 [6] Yamasaki K, Kanada K, Macleod DT, Borkowski AW, Morizane S, Nakatsuji *et al.* TLR2 expression is increased in Rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. 2011, J Invest Dermatol; 131:688-697
- [7] Bevins CL y Liu FT. Rosacea: skin innate immunity gone away, 2007, Nat Med; 13:904-906
- 10 [8] Guzman-Sanchez Da, Ishiuiji Y, Patel T, Fountain J, Chan YH, Yosipovitch G. enhanced skin blood flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulo-pustular rosacea. 2007, J Am Acad dermatol;
- [9] Laquer V, Hoang V, Nguyen A, Kelly KM. Angiogenesis in cutaneous disease: Parte II. 2009, J Am Acad Dermatol; 61: 945-58.
- 15 [10] Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic interventions. 1999, J Clin Invest; 103:1237-41
- [11] Gomaa AH, Yaar M, Eyada MM, Bhawan J. Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. 2007, J Cutan Pathol; 34:748-53.
- 20 [12] Smith JR, Lanier VB, Braziel RM, Falkenhagen KM, White C, Rosenbaum JT. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. 2007, Br J Ophthalmol; 91:226-229.
- 25 [13] Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y *et al.* Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. 2005, J Immunol; 175:4662-8.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende arabinogalactano para su utilización en la prevención y/o el tratamiento del enrojecimiento de la piel en una persona susceptible de formar o que tiene enrojecimiento.
2. Composición para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición se administra por vía tópica.
3. Composición para su utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición se administra por vía oral.
4. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que el arabinogalactano se extrae de alerce.
5. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el arabinogalactano está presente en dicha composición en una proporción comprendida entre el 0,01% y el 10% en peso con respecto al peso total de la composición.
6. Composición para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que dicha composición comprende por lo menos otro agente anti-enrojecimiento seleccionado de entre: los péptidos de altramuz, el permetol, la genisteína, el esculósido, el sulfato de dextrano, la hesperidina metilchalcona, los retinoides, la licochalcona, la oximetazolina, la quinetina, el extracto de regaliz, la vitamina P like, el extracto de acebo, la *Sophora Japonica*, el extracto de hamamelis, el rusco, el ácido fucídico, la penicilina, las tetraciclinas, la pristinamicina, la eritromicina, la clindamicina, la mupirocina, la minociclina, la doxiciclina, los polifenoles incluyendo los taninos, los ácidos fenólicos, los antocianos, los procianidoles, los flavonoides, el extracto de té verde, el extracto de frutos rojos, el extracto de cacao, el extracto de uva, el extracto de *Pasiflora incarnata*, y el extracto de *Citrus*.
7. Composición para su utilización según la reivindicación 6, caracterizada por que dicha composición comprende arabinogalactano y péptidos de altramuz.
8. Composición para su utilización según la reivindicación 7, caracterizada por que dicha composición comprende entre el 0,01% y el 10%, preferentemente el 2% de arabinogalactano.
9. Composición para su utilización según la reivindicación 6, caracterizada por que dicha composición comprende entre el 0,01% y el 10%, preferentemente el 0,2% de péptidos de altramuz.
10. Arabinogalactano para su utilización para prevenir y/o tratar la aparición del enrojecimiento de la piel.
11. Combinación de arabinogalactano y de péptidos de altramuz para prevenir y/o tratar la aparición del enrojecimiento de la piel.
12. Composición que comprende arabinogalactano para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de la rosácea.
13. Composición que comprende arabinogalactano y péptidos de altramuz para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de la rosácea.

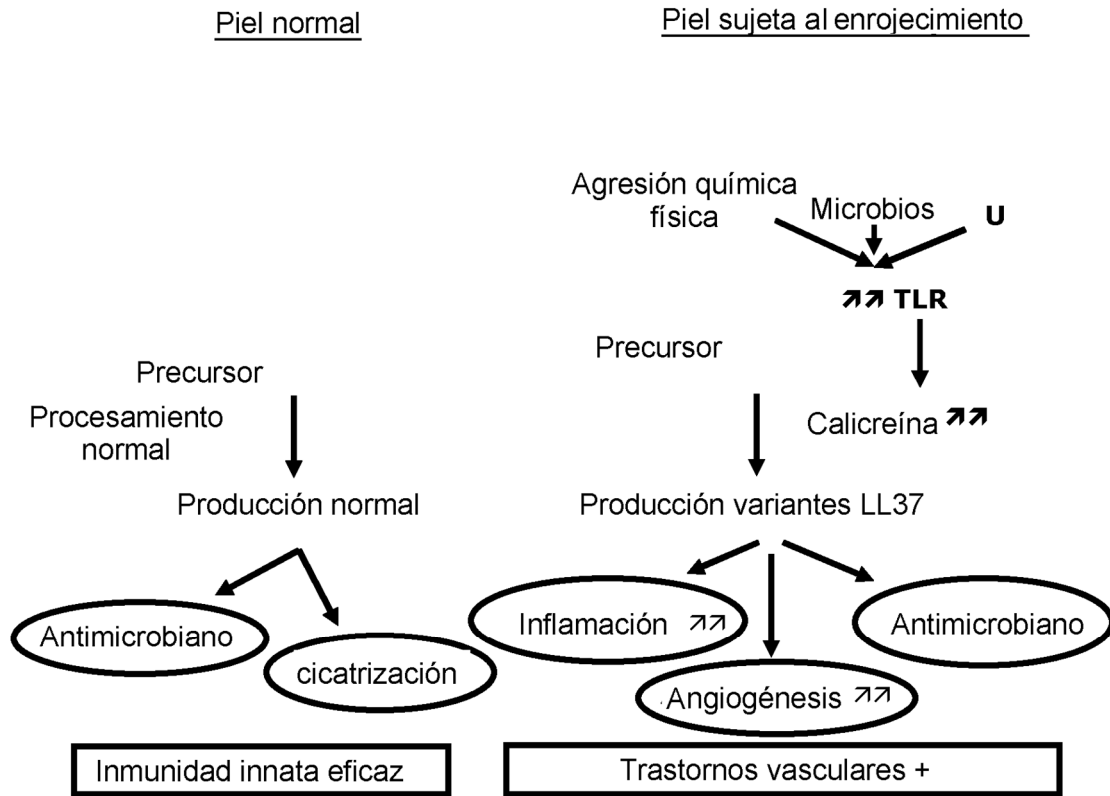


Figura 1

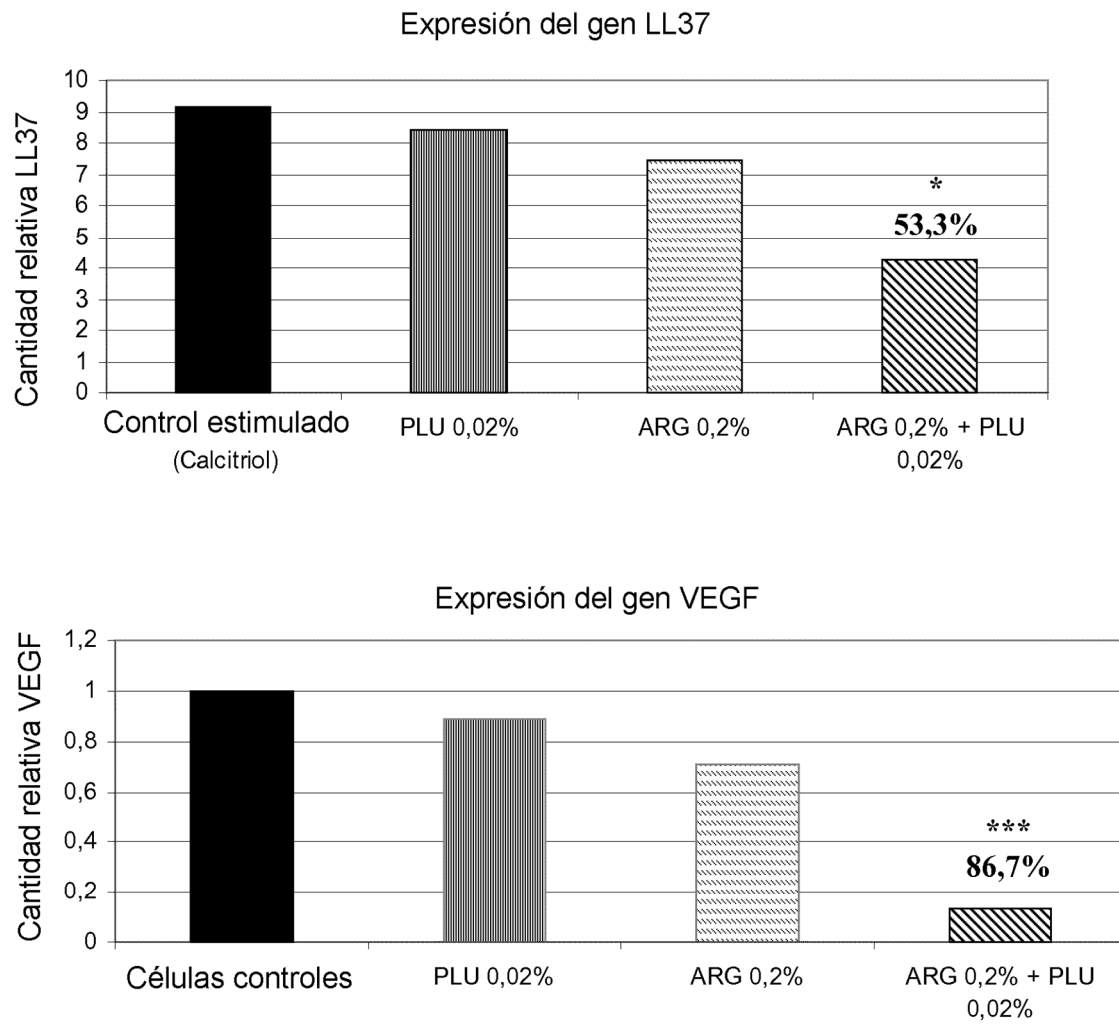


Figura 2