



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 199 534**

51 Int. Cl.:

A61K 38/34 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 36/03 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **99401720 .0**

86 Fecha de presentación : **08.07.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **0972522**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2000**

54 Título: **Composición anti-inflamatoria.**

30 Prioridad: **15.07.1998 FR 98 09055**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.02.2004**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **16.04.2008**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **16.04.2008**

73 Titular/es: **L'ORÉAL**
14, rue Royale
75008 Paris, FR

72 Inventor/es: **Mahe, Yann;**
Billoni, Nelly;
Breton, Lionel y
Bui-Bertrand, Lien

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 199 534 T5

DESCRIPCIÓN

Composición anti-inflamatoria.

5 La presente invención tiene por objeto una composición que comprende a título de principio activo al menos la asociación en una cantidad eficaz de un derivado de la hormona estimuladora de los melanocitos de tipo α (α -MSH) o de cualquier equivalente biológico funcional, y de un extracto de alga de origen marino siendo el indicado extracto una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo. La invención se refiere igualmente a la utilización de una asociación de este tipo en una composición para
10 combatir las alteraciones que producen un proceso inflamatorio y la utilización de dicha asociación para la preparación de una composición cosmética.

La inflamación (o proceso inflamatorio) es un conjunto de reacciones biológicas que se encuentra a cualquier escala animal. En el hombre, dos enfermos de tres presentan un síndrome inflamatorio. La inflamación puede estar
15 localizada. La misma puede definirse como la primera respuesta a cualquier agresión local por una serie de reacciones no específicas desencadenadas sea cual fuere la causa inicial y que se desarrollan en tres etapas sucesivas: vascular, celulo-vascular y fibrosis tisular.

Existe un grado sintomático de la inflamación que va desde el síntoma de incomodidad cutánea, tirantezas, come-
20 zones con el hinchamiento, con dolor, con rojez y/o con calor. Estos síntomas se deben generalmente a la infiltración de los tejidos lesionados por un edema y/o por la vasodilatación de los capilares.

Los signos de inflamación pueden llegar hasta la fiebre, un estado de malestar general y/o un aumento de la
25 concentración de ciertas proteínas de plasma sanguíneo.

Este es un fenómeno que implica entre otros, una serie de reacciones celulares locales y la liberación de citoquinas
y otros mediadores tales como la sustancia P, las prostaglandinas, los leucotrienos, la bradiquinina, la histamina o
también la serotonina.

30 La inflamación se manifiesta por una modificación del flujo sanguíneo con, al nivel del emplazamiento agredido, un aumento de la permeabilidad vascular que produce una fuga de proteínas plasmáticas hacia el fluido extracelular, así como una extravasación de células sanguíneas, particularmente leucocitos neutrófilos y macrófagos hacia el emplazamiento inflamatorio.

35 Estos fenómenos son de hecho el resultado de la acción de los mediadores de la inflamación.

Entre los factores implicados en estos fenómenos inflamatorios, se pueden citar las citoquinas de las cuales en particular la interleuquina 1- α , la interleuquina 1- β , la interleuquina 6, los factores de necrosis tumoral α y β (TNF- α y - β), las quimioquinas como la interleuquina 8 o el factor quimiotáctico y activador de los monocitos (MCAF), o tam-
40 bién otros factores quimiotácticos responsables del reclutamiento de células linfocitarias, monocitarias, de Langerhans o basófilos a nivel del emplazamiento inflamatorio, tales como los leucotrienos B-4, o también otros factores implicados en la cascada inflamatoria, tales como el ácido araquidónico, o las prostaglandinas, de las cuales en particular las prostaglandinas E2.

45 Los fenómenos inflamatorios están asociados con numerosas alteraciones que van desde la simple incomodidad cutánea hasta estados patológicos.

Se pueden citar a título de ejemplo las alteraciones cutáneas tales como las pieles sensibles, la incomodidad cu-
tánea, las tirantezas cutáneas, los comezones cutáneos, la hinchazón cutánea, el dolor cutáneo, la rojez cutánea, la
50 sensación de calor cutáneo, los eritemas, en particular debidos a los rayos ultravioleta, el prurito, el eritema nudoso, la urticaria, las picaduras de insectos, las alergias, la alopecia en estas fases inflamatorias, las afecciones articulares tales como la poliartritis reumatoide, la artrosis, la tendinitis, la periartritis, las espondilartropatias o los ataques arti-
culares de las enteropatías crónicas, las afecciones reumáticas, tales como el reumatismo articular agudo, la poliartritis
55 reumatoide, las afecciones pulmonares tales como el enfisema, la mastocitosis sistémica, la psoriasis o también otras afecciones dermatológicas como la policondritis atrofiante, la eritemalgia, la necrobiosis lipoidica. Se puede también citar el lupus eritematoso diseminado.

Sea cual fuere el fenómeno considerado, existe un punto común para todos estos mecanismos que se traduce
por una reacción inflamatoria cuya faceta terminal puede medirse por la liberación por las células mastocitarias,
60 endoteliales, queratinocitarias, fibroblásticas, melanocitarias y/o de Langerhans de la piel de al menos un mediador de la inflamación tal como la histamina, la serotonina, la heparina, los leucotrienos, las prostaglandinas, las citoquinas, el monóxido de nitrógeno o especies oxigenadas reactivas.

Particularmente, se sabe que a nivel de las capas superficiales de la piel, los queratinocitos en respuesta a una
65 señal proinflamatoria (quimioquinas, citoquinas como la interleuquina-1) liberan la interleuquina-8 lo cual contribuye al desencadenamiento del proceso inflamatorio.

ES 2 199 534 T5

Se investiga desde hace numerosos años, en la industria farmacéutica sustancias que permitan tratar la inflamación. A este respecto, son numerosísimas las que han sido ya descritas, conocidas en la literatura bajo las denominaciones de anti-inflamatorios esteroideos o no esteroideos (AIS o AINS) y de las cuales se encontrará una descripción en, por ejemplo, la obra de Schorderet y Dayer "Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques", 1992, capítulo 37, páginas 541-561, 2ª edición, Frison-Roche/Slatkine editores.

Además de que los anti-inflamatorios conocidos presentan a menudo efectos secundarios nada despreciables, es interesante disponer de nuevos productos con actividad anti-inflamatoria, particularmente para afecciones cutáneas menores, tales como, por ejemplo, las pieles sensibles, la incomodidad cutánea, las tirantezas cutáneas, los comezones cutáneos, la inflamación cutánea, el dolor cutáneo, la rojez cutánea, la sensación de calor cutáneo, los eritemas, en particular debidos a las radiaciones ultravioleta, y el prurito.

El fin de la presente invención es por consiguiente poder disponer de un producto nuevo que presente una actividad anti-inflamatoria y que no presente efectos secundarios notables.

Este fin y otros son alcanzados por la presente invención que tiene por objeto una composición que comprende a título de principio activo al menos la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado de la hormona estimuladora de los melanocitos de tipo α (α -MSH) o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino siendo el indicado extracto una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo.

Según la invención, el derivado peptídico es un derivado de la hormona estimuladora de los melanocitos de tipo α (α -MSH) o Melanotropina.

La α -MSH se describió originalmente como producida por la glándula pituitaria, pero el cerebro en general, la sangre, la piel y otros tejidos son capaces igualmente de producir la α -MSH.

Así, en la epidermis, se ha mostrado por Schauer y coll. (J. Clin. Invest. 93, Mayo 1994 páginas 2258-2262) que los queratinocitos son una fuente de α -MSH.

Receptores de la α -MSH están presentes en numerosos tipos celulares y particularmente en los folículos pilosos de la cabellera humana (Pigment cell Res. 4:193-8, 1991).

La α -MSH (1-13) es conocida por su actividad antipirética, su actividad anti-inflamatoria y su actividad propigmentante. Este neuropéptido es conocido por inhibir la inflamación inducida por citoquinas u otros mediadores de la inflamación así como por productos irritantes.

La señal antipirética de la α -MSH reside en su secuencia carboxi-terminal y puede ser imitada por el tripéptido 11-13 carboxi-terminal (L)Lys(L)Pro(L)Val (Watanabe *et al.* Brain research Bulletin, Vol.32, páginas 311-314, 1993).

Así, las patentes US 5028592 Y WO 88/00833 tratan de proteger la utilización del tripéptido (L ó D)Lys-(L)Pro-(L ó D)Val en un procedimiento de tratamiento terapéutico anti-inflamatorio y en la preparación de un medicamento para tratar la inflamación.

Otros derivados de la α -MSH son conocidos por su actividad anti-inflamatoria. Por ejemplo la solicitud de patente WO 95/08564 describe la actividad anti-inflamatoria de compuestos que comprenden al menos una secuencia de 4 ácidos aminados de la α -MSH conjugados con ácido tióctico. Esta solicitud de patente se incorpora a título de referencia.

De este modo, en la solicitud de patente WO 95/08564, se puede citar más particularmente los compuestos I a VI siguientes:

- I [(DL) Lip] Glu --- His --- D. homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- II [(DH) Lip] Glu --- His --- D. homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- III [(DL) Lip] Glu --- His --- ParaFluoroPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- IV [(DL) Lip] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH₂
- V [N. Lipoyl-Lysine] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- VI [N. Lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- VII [N. Lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH₂

así como los derivados de estas moléculas en forma de sales de ésteres o de amidas.

ES 2 199 534 T5

La sociedad SEPORGA comercializa así un producto bajo la marca MODULENE® constituido por un derivado peptídico de α -MSH y dotado de propiedades anti-inflamatorias.

5 La firma solicitante ha descubierto de forma sorprendente e inesperada que las propiedades anti-inflamatorias de derivados de la α -MSH pueden mejorarse por la asociación de estos últimos con un extracto de alga de origen marino siendo el indicado extracto una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo.

10 Así la firma solicitante ha podido mostrar que la asociación de un derivado peptídico de la α -MSH y de un extracto de alga de origen marino, según la invención, presenta un efecto anti-inflamatorio superior a la simple adición de los efectos anti-inflamatorios que pueden presentar los productos tomados por separado. Además la firma solicitante ha mostrado que la asociación produce un efecto anti-inflamatorio cuando cada uno de los productos de la asociación se utiliza en esta a una concentración para la cual, utilizados solos, no producen ningún efecto.

15 Así, aparte de la ventaja de la asociación presenta un efecto anti-inflamatorio superior al de los productos tomados por separado, permite la utilización de cada uno de los productos de la asociación a unas concentraciones inferiores a las utilizadas para cada uno de los productos tomados por separado.

A este respecto, los ejemplos presentados a continuación ilustran estas propiedades.

20 Así, la invención tiene por primer objeto una composición que comprende a título de principio activo al menos la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino siendo el indicado extracto una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo.

25 Por equivalente biológico funcional, se entiende un péptido funcionalmente equivalente en términos de función biológica de los cuales uno al menos de los residuos de ácido aminado puede haber sido cambiado por un residuo de ácido aminado con un índice hidropático similar.

30 El índice hidropático es un índice atribuido a los ácidos aminados en función de su hidrofobicidad y de su carga (Kyte *et al.* (1982) *J. Mol. Biol.*, 157 : 105).

35 En el ámbito de los ácidos aminados, la geometría de las moléculas es tal que las mismas pueden teóricamente presentarse en forma de isómeros ópticos diferentes. Existe en efecto una conformación molecular del ácido aminado (aa) tal que desvía a la derecha el plano de polarización de la luz (conformación dextrógira o D-aa), y una conformación molecular del ácido aminado (aa) tal que desvía a la izquierda en el plano de polarización de la luz (conformación levógira o L-aa).

40 La naturaleza solo ha retenido para los ácidos aminados naturales la conformación levógira. Consecuentemente sí el péptido utilizado en las composiciones según la invención es de origen natural, este estará constituido por ácidos aminados de tipo L-aa.

45 Sin embargo, la síntesis química en laboratorio permite preparar ácidos aminados con las dos conformaciones posibles. A partir de este material de base es posible incorporar durante la síntesis de péptidos tanto ácidos aminados en forma de isómeros ópticos dextrógira o levógira.

Se pueden así incorporar en la síntesis de péptidos residuos de ácidos aminados Lisina-Prolina-Valina indistintamente bajo su forma D-Lisina (D-Lys), L-Lisina (L-Lys), D-Prolina (D-Pro), L-Prolina (L-Pro), D-Valina (D-Val) o L-Valina (L-Val).

50 Así, el derivado peptídico de la invención puede ser un péptido cuyos residuos ácidos aminados se encuentran indistintamente en forma de isómeros ópticos dextrógira o levógira.

Se pueden citar así los péptidos que contienen al menos uno de los tripéptidos siguientes:

55 **D-Lys-D-Pro-D-Val,**
D-Lys-D-Pro-L-Val,
D-Lys-L-Pro-D-Val,
60 **L-Lys-D-Pro-D-Val,**
D-Lys-L-Pro-L-Val,
L-Lys-D-Pro-L-Val,
65 **L-Lys-L-Pro-D-Val,**
L-Lys-L-Pro-L-Val.

Según la invención, puede utilizarse bien entendido más de un péptido. En este caso la mezcla de péptidos puede estar constituida por una de las combinaciones posibles de los péptidos indicados anteriormente.

5 Puede suceder que por cuestiones de resistencia a la degradación sea necesario utilizar según la invención una forma protegida del péptido. La forma de la protección debe evidentemente ser una forma biológicamente compatible. Numerosas formas de protección biológicamente compatibles pueden considerarse como por ejemplo la acilación o la acetilación del extremo aminoterminal y/o la amidación del extremo carboxi-terminal.

10 Así, la invención el péptido de la invención puede ser un péptido en una forma protegida o no.

De preferencia se utiliza según la invención, una protección basada en la acilación o la acetilación del extremo amino-terminal y/o en la amidación del extremo carboxi-terminal.

15 Particularmente, según la invención el derivado peptídico de la α -MSH es elegido entre los derivados peptídicos que comprenden al menos el tripéptido Lys-Pro-Val, comprendiendo los derivados peptídicos al menos una secuencia de 4 ácidos aminados de la α -MSH conjugados o no con ácido tióctico y más precisamente los compuestos descritos en la solicitud de patente WO 95/08564.

20 De preferencia se utilizan los compuestos I a VI siguientes:

- I [(DL) Lip] Glu --- His --- D. homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- II [(DH) Lip] Glu --- His --- D. homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- 25 III [(DL) Lip] Glu --- His --- ParaFluoroPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- IV [(DL) Lip] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH₂
- V [N. Lipoyl-Lysine] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- 30 VI [N. Lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- VII [N. Lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH₂

35 así como los derivados de estas moléculas en forma de sales de ésteres o de amidas.

Un derivado peptídico que comprende al menos el tripéptido Lys-Pro-Val preferentemente utilizado según la invención es el tripéptido Lys-Pro-Val propiamente dicho y más particularmente el tripéptido Lys-Pro-Val para el cual al menos el residuo de ácido aminado Prolina se encuentra en la conformación no natural dextrógrica (residuo DPro).

40 Otro derivado preferencialmente utilizado según la invención es el derivado vendido bajo la denominación MODULENE[®] por la sociedad SEPORGA.

45 El péptido utilizado según la invención bien entendido puede ser de origen natural. Se subentiende que puede haber sido purificado a partir de material biológico natural. A este respecto se puede citar en ejemplo la α -MSH, ampliamente presente en el sistema nervioso central y que es entre otros posible purificar a partir de la glándula pituitaria.

Sin embargo, con los progresos de ingeniería química, es fácil ahora sintetizar en forma de péptidos, incluso de longitud importante.

50 Así, el derivado peptídico de la invención puede ser un péptido de origen natural o sintético.

En la composición de la invención, el derivado peptídico puede ser una mezcla de derivados peptídicos.

55 El extracto de alga de origen marino es una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo.

Preferentemente, el indicado extracto de algas de origen marino es un extracto de algas pardas de la familia de las Laminaires. Aún más preferentemente, el alga parda es un alga de la especie *Laminaria digitata*.

60 Un extracto particularmente preferido es una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga parda, tal como particularmente se describe en la solicitud de patente FR2753628, incorporada aquí a título de referencia.

65 A este respecto, un extracto de alga de origen marino particularmente preferido según la invención es un extracto vendido por la sociedad CODIF INTERNATIONAL, bajo la denominación PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION[®] que es una solución concentrada de un oligosacárido obtenido por despolimerización enzimática controlada de polisacáridos membranares de un alga parda. Comprende el encadenamiento de dos ácidos úricos: ácido manurónico y el ácido gulurónico.

ES 2 199 534 T5

Bien entendido, la composición de la invención es una composición que esta destinada para un uso cosmético o farmacéutico.

5 La cantidad de cada uno de los elementos de la asociación utilizable según la invención depende evidentemente del efecto buscado y debe encontrarse en una cantidad eficaz para la asociación presente el efecto buscado, particularmente un efecto anti-inflamatorio.

10 Así para proporcionar un orden de magnitud, la composición de la invención puede comprender el derivado peptídico en una cantidad ponderal que representa de $10^{-6}\%$ a 10% del peso total de la composición y preferentemente en una cantidad que representa de $10^{-3}\%$ a 5% del peso total de la composición.

15 De igual modo para proporcionar un orden de magnitud, la composición de la invención puede comprender el extracto de alga en una cantidad ponderal que representa del 0,01% al 10% del peso total de la composición y preferentemente en una cantidad que representa del 0,02% al 5% del peso total de la composición.

20 La invención tiene igualmente por objeto la utilización, a título de principio activo, de la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino en una composición o para la preparación de una composición, destinándose la asociación o la composición a tratar la inflamación, siendo el indicado extracto una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo.

25 Según este aspecto particular de la invención, la asociación de un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de un extracto de alga de origen marino, es tal como la definida anteriormente en el texto.

30 La invención tiene además por objeto la utilización, a título de principio activo, de la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino siendo el indicado extracto una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo en una composición o para la preparación de una composición, estando la asociación o la composición destinada a inhibir parcial o totalmente la producción de interleuquina-8, particularmente por los queratinocitos de la piel.

Se han visto previamente en el texto ejemplos de alteraciones que producen procesos inflamatorios.

35 Estas alteraciones inflamatorias pueden ser cutáneas o sistémicas.

Así, las composiciones que utilizan la asociación de al menos un derivado peptídico de la α -MSH y de al menos un extracto de alga de origen marino según la invención están destinadas para combatir las alteraciones que producen un proceso inflamatorio y más particularmente las alteraciones cutáneas.

40 Particularmente las composiciones según la invención están destinadas para combatir las afecciones cutáneas tales como las pieles sensibles, la incomodidad cutánea, las tirantezas cutáneas, los comezones cutáneos, la inflamación cutáneo, el dolor cutáneo, la rojez cutánea, la sensación de calor cutáneo, los eritemas, en particular debidos a las radiaciones ultravioleta, el prurito, el eritema nudoso, la urticaria, las picaduras de insectos, las alergias, la alopecia en estas fases inflamatorias.

45 Aún más particularmente las composiciones según la invención están destinadas para combatir las irritaciones cutáneas y/o los herpes y/o las sensaciones disestésicas y/o las sensaciones de calentamiento y/o los pruritos de la piel y/o de las mucosas.

50 Sea cual fuere la forma de la invención, la composición según la invención puede ingerirse, inyectarse o aplicarse sobre la piel (sobre cualquier zona cutánea del cuerpo), los cabellos, las uñas o las mucosas (bucal, malar, gingival, genital, conjuntiva). Según el modo de administración la composición según la invención puede presentarse bajo cualquiera de las formas galénicas normalmente utilizadas.

55 Para una aplicación tópica sobre la piel, la composición puede tener la forma particularmente de solución acuosa o aceitosa o de dispersión del tipo de loción o suero, de emulsiones de consistencia líquida o semi-líquida del tipo de leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o a la inversa (E/H), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda del tipo de crema o gel acuoso o anidras, o también de microcápsulas o micropartículas, o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico. Estas composiciones se preparan según los métodos usuales.

60 Los mismos pueden igualmente utilizarse para los cabellos en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, o en forma de cremas, geles, emulsiones, espumas o también en forma de composiciones para aerosol que comprenden igualmente un agente propulsor bajo presión.

65 Para la inyección, la composición puede presentarse en forma de loción acuosa, aceitosa o en forma de suero. Para los ojos, la misma puede presentarse en forma de gotas y para la ingestión, la misma puede presentarse en forma de cápsulas, granulados, jarabes o comprimidos.

ES 2 199 534 T5

Las cantidades de los diferentes constituyentes de las composiciones según la invención son las clásicamente utilizadas en los ámbitos considerados.

5 Estas composiciones constituyen particularmente cremas de limpieza, de protección, de tratamiento o de cuidado para la cara, para las manos, para los pies, para los grandes pliegues anatómicos o para el cuerpo, (por ejemplo cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquillantes, cremas de maquillaje de fondo, cremas antisolares), maquillajes de fondo fluidos, leches de desmaquillaje, leches corporales de protección o de cuidado, leches para después de tomar el sol, lociones, geles o espumas para el cuidado de la piel, como lociones de limpieza, lociones antisolares, lociones de bronceado artificial, composiciones para el baño, composiciones desodorantes que comprenden un agente bactericida, 10 geles o lociones para después del afeitado, cremas depilatorias, composiciones contra las picaduras de insectos, composiciones anti-dolor, composiciones para tratar ciertas enfermedades de la piel como el eczema, el acné rosácea, la soriasis, los líquenes, los pruritos graves.

15 La composición según la invención puede igualmente consistir en preparaciones sólidas que constituyen jabones o pastillas de jabón de limpieza.

La composición puede también acondicionarse en forma de una composición para aerosol incluyendo igualmente un agente propulsor bajo presión.

20 La composición según la invención puede también ser una composición para tratamientos capilares, y particularmente un champú, una loción de marcado, una loción tratante, una crema o un gel para el peinado, una composición de tintes (particularmente tintes por oxidación) eventualmente en forma de champús colorantes, lociones reestructurantes para los cabellos, una composición de permanente (particularmente una composición para el primer tiempo de una permanente), una loción o un gel anticaída, un champú antiparasitario, etc.

25 La composición puede también ser para uso buco-dental, por ejemplo una pasta dentífrica. En este caso, la composición puede contener adyuvantes y aditivos usuales para las composiciones de uso bucal y particularmente agentes tensioactivos, agentes espesantes, agentes humectantes, agentes de pulido tales como la sílice, diversos ingredientes activos como los fluoruros, en particular el fluoruro de sodio, y eventualmente agentes edulcorantes como el sacarinato de sodio. 30

35 Cuando la composición es una emulsión, la proporción de la fase grasa puede oscilar entre un 5% y un 80% en peso, y preferentemente entre un 5% y un 50% en peso con relación al peso total de la composición. Los aceites, las ceras, los emulsionantes, y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión son elegidos entre los clásicamente utilizados en el ámbito cosmético. El emulsionante y el coemulsionante están presentes, en la composición, en una proporción que oscila entre un 0,3% y un 30% en peso, y preferentemente entre un 0,5 y un 20% en peso con relación al peso total de la composición. La emulsión puede además contener vesículas lipídicas.

40 Cuando la composición es una solución o un gel aceitoso, la fase grasa puede representar más del 90% del peso total de la composición.

45 De forma conocida, la composición cosmética puede contener igualmente adyuvantes habituales en el ámbito cosmético, tales como los gelificantes hidrófilos o lipófilos, los aditivos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros, los absorbedores de olor y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las clásicamente utilizadas en el ámbito cosmético, y por ejemplo del 0,01% al 10% del peso total de la composición. Estos adyuvantes, según su naturaleza pueden ser introducidos en la fase grasa, en la fase acuosa y/o en las esferulas lipídicas.

50 Como aceites o ceras utilizables en la invención, se pueden citar los aceites minerales (aceite de vaselina), los aceites vegetales (fracción líquida de manteca de caridad, aceite de girasol), los aceites animales (peridroescualeno), los aceites de síntesis (el aceite de Purcellin), los aceites o ceras siliconadas (ciclometicona) y los aceites fluorados (perfluoropolíéteres), las ceras de abeja, de carnauba o parafina. Se pueden añadir a estos aceites alcoholes grasos y ácidos grasos (ácido esteárico).

55 Como emulsionantes utilizables en la invención, se pueden citar por ejemplo el estearato de glicerol, el polisorbato 60 y la mezcla de PEG-6/PEG-32/Glicol Steárate vendido bajo la denominación Tefose R 63 por la sociedad Gattefosse.

60 Como disolventes utilizables en la invención, se pueden citar los alcoholes inferiores, particularmente el etanol y el isopropanol, el propilen glicol.

65 Como gelificantes hidrófilos, que se pueden utilizar en la invención, se pueden citar los polímeros carboxivinílicos (carbomer), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilatos/alquilacrilatos, las poliacrilamidas, los polisacáridos tales como la hidroxipropilcelulosa, las gomas naturales y las arcillas, y, como gelificantes lipófilos, se pueden citar las arcillas modificadas como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos como los estearatos de aluminio y la sílice hidrófoba, etilcelulosa, polietileno.

ES 2 199 534 T5

La composición puede contener otros agentes activos hidrófilos como las proteínas o los hidrolizados de proteína, los ácidos aminados, los polioles, la urea, la alantoína, los azúcares y los derivados de azúcar, las vitaminas hidrosolubles, los extractos vegetales, y los hidroxiácidos.

5 Como agentes activos lipófilos, se pueden utilizar el retinol (vitamina A) y sus derivados, el tocoferol (vitamina E) y sus derivados, los ácidos grasos esenciales, las cerámidas, los aceites esenciales, el ácido salicílico y sus derivados.

10 La presente invención tiene además por objeto una composición cosmética, caracterizada por el hecho de que la indicada composición está destinada para la aplicación sobre la piel, sobre los cabellos, y/o sobre las mucosas, una composición tal como la descrita anteriormente.

15 La presente invención tiene más particularmente por objeto una composición cosmética que tiene un efecto calmante cutáneo, caracterizada por el hecho de que la indicada composición, está destinada para la aplicación sobre la piel, sobre los cabellos, y/o sobre las mucosas, una composición tal como la descrita anteriormente.

20 La composición cosmética de la invención puede utilizarse particularmente aplicando las composiciones higiénicas o cosméticas tales como las definidas anteriormente, según la técnica de utilización habitual de estas composiciones. Por ejemplo: aplicación de cremas, geles, sueros, lociones, leches de desmaquillaje o de composiciones antisolares o para después de tomar el sol sobre la piel o sobre los cabellos secos, aplicación de una loción sobre cabellos mojados, champúes o también aplicación de dentífrico sobre las encías.

Los ejemplos y composiciones siguientes ilustran la invención sin limitarla en modo alguno. En las composiciones las proporciones indicadas son porcentajes en peso, salvo mención contraria.

25 Ejemplo 1

Dosificado de la interleuquina-8 inducida por la interleuquina-1 en el sobrenadante de células DK7

Principio y fin del estudio

30 Este ensayo permitió evaluar el potencial anti-inflamatorio de moléculas diversas, sobre una clase celular queratinocitaria (DK7). En este ensayo se imita una situación inflamatoria exacerbando la producción de IL-8 de las DK7 mediante el aporte de IL-1 α en el medio de cultivo. Se midió, seguidamente, el efecto de una molécula por su acción inhibidora respecto a esta producción exacerbada.

35 *Origen de las células:* células humanas inmortalizadas (infectadas SV40-T-Ag + Human Papilloma Virus 16 E6/E7) no tumorales denominadas DK7-Nestlé investigación descrita en la solicitud de patente PCT/EP96/05812 (Sociedad de los productos Nestlé).

40 *Modo operativo*

Células DK7 mantenidas en forma congeladas se pusieron previamente en cultivo según los protocolos clásicos en un matraz de 75 cm² previamente recubierto con una solución de "revestimiento" (5 mg de fibronectina humana (Sigma) + 5 ml de vitrogen 100 (colágeno bovino purificado para cultivo/PC0701/Collagen corporation) + 50 ml de una solución al 0,1% de BSA (BSA/ref:343020/Biofluids) + 440 ml de medio NR1) en presencia de 20 ml de medio NR2 (A partir de 500 ml de medio suero libre de base NR1 (biofluidos n° P185-500), añadir 2,5 ml de extracto pituitario bovino (BPE) (biofluidos n° 210) y 5 ml de antibiotico/antimicótico (ref : 15240-C39/GIBCO)). Las células se cultivaron entonces hasta confluencia.

50 Las células se desprendieron entonces del matraz por tripsinización según las técnicas clásicas. El D=0, las células se sembraron en una (unas) placa(s) prerrevestida con 96 pocillos a razón de 200 μ l del medio mediante pocillos (densidad celular: 6.10⁴ células/ml).

El D=1, las células se pusieron en contacto con el producto que se trata de someter a ensayo.

55 Después de 30 a 50 minutos del tratamiento con IL-1 se añadieron 2,5 ng/ml al medio de cultivo.

Las células se incubaron entonces durante 24 horas a 37°C.

60 El dosificado de IL-8 en los sobrenadantes así como un dosificado de proteínas precedido de un ensayo XTT/BrdU fueron entonces realizados.

Dosificado de IL-8

65 Este dosificado se realizó con ayuda de un kit ELISA/IL-8 (código RPN 2764/Biotrak/Amersham) según los datos del proveedor.

El dosificado se realizó en un volumen de 50 μ l del medio de cultivo.

ES 2 199 534 T5

La densidad óptica se leyó en 450 nm con la ayuda de un espectrofotómetro “Labsystems Multiskan Multisoft”.

Dosificado de proteína

5 Un dosificado de proteína se realizó en cada muestra con la ayuda de un kit de dosificado proteínico (BCA protein assay kit/ref: 23225/Pierce) mantenido a temperatura ambiente.

Productos sometidos a ensayo

10 DM1 = MODULENE® a 1 μ M;

DM10 = MODULENE® a 10 μ M;

15 Phyco = PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION® a 50 μ M

DM1+ Phyco = MODULENE® a 1 μ M = PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION® a 50 μ M

20 DM10+ Phyco = MODULENE® a 10 μ M = PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION® a 50 μ M

Control: células tratadas con IL-1 y no tratadas con uno de los compuestos a someter a ensayo.

Resultados

25 Los datos del dosificado de IL-8 se expresan en pg de IL-8 por μ g de proteínas:

	IL-8	% inhibición
30 Control	44,04	-
DM1+ Phyco	24,73	43,8
DM10+ Phyco	22,71	48,4
35 DM1	43,69	0,8
DM10	34,89	20,8
Phyco	52,95	0

40 La asociación DM + Phyco inhibe de forma significativa la producción del IL-8 producida en el lote de control.

45 La asociación DM1 + Phyco inhibe la producción del IL-8, mientras que DM1 solo no tiene ningún efecto sobre IL-8. Este resultado demuestra el efecto de sinergia de la asociación MODULENE® + PHYCOSACCHARIDES ANTI-INFLAMMATION®.

Ejemplo 2

50 *Ejemplos de formulaciones que ilustran la invención. Estas composiciones fueron obtenidas por simple mezcla de los diferentes componentes*

Composición 1

Crema de día:

55 Phycosaccharide anti-inflammation®* 5,00%

Modulene®** 1,00%

60 estearato de sucrosa 4,00%

alcohol estearílico 2,00%

ciclohexiloxano 9,00%

65 aceite mineral 4,00%

ES 2 199 534 T5

	glicerina	5,00%
	goma de xantano	0,30%
5	carbomer	0,50%
	conservantes	0,30%
	perfume	0,30%
10	agua	csp100

Composición 2

15 *Fluido de tratamiento:*

	Phycosaccharide anti-inflammation ^{®*}	1,00%
20	Modulene ^{®**}	1,00%
	alcohol estearílico	0,40%
	estearato de sorbitano	1,50%
25	glicerina	5,00%
	goma de xantano	0,20%
30	carbomer	0,10%
	ciclohexasilosano	7,00%
	conservantes	0,30%
35	perfume	0,20%
	agua	csp100

40 Composición 3

Loción:

45	Phycosaccharide anti-inflammation ^{®*}	0,02%
	Modulene ^{®**}	1,00%
	propilenglicol	2,00%
50	extracto de flores de aciano	0,10%
	conservantes	0,10%
55	PEG 60 aceite de castor hidrogenado	0,40%
	perfume	0,10%
	agua	csp100

60 Phycosaccharide anti-inflammation^{®*}: oligosaccharide origine *Laminaria digitata* (P.M. 3500 daltons) al 5% en agua.

65 Modulene^{®**}: lipolipéptido estabilizado mediante dextrano (1%) en solución acuosa estabilizada (Fenonip 0,3%).

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende a título de principio activo al menos la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico de la α -MSH (hormona estimuladora de los melanocitos de tipo α) o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino siendo el indicado extracto una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo.

2. Composición según la reivindicación anterior, **caracterizada** por el hecho de que el derivado peptídico de la α -MSH es elegido entre los derivados peptídicos que comprenden al menos el tripéptido Lys-Pro-Val, los derivados peptídicos que comprenden al menos una secuencia de 4 ácidos aminados de la α -MSH conjugados con ácido tióctico.

3. Composición según la reivindicación precedente, **caracterizada** por el hecho de que el derivado peptídico que comprende al menos el tripéptido Lys-Pro-Val es el tripéptido Lys-Pro-Val.

4. Composición según la reivindicación precedente, **caracterizada** por el hecho de que el derivado peptídico que comprende al menos el tripéptido Lys-Pro-Val es el tripéptido Lys-Pro-Val para el cual al menos el residuo de ácido aminado Pro se encuentra en la conformación no natural dextrógira.

5. Composición según la reivindicación 2 **caracterizada** por el hecho de que el derivado peptídico de la α -MSH es elegido entre los compuestos I a VI siguientes:

- I [(DL) Lip] Glu --- His --- D. homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- II [(DH) Lip] Glu --- His --- D. homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- III [(DL) Lip] Glu --- His --- ParaFluoroPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- IV [(DL) Lip] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH₂
- V [N. Lipoyl-Lysine] Glu --- His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- VI [N. Lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- Gly --- NH₂
- VII [N. Lipoyl-Lysine] His --- D.homoPhe --- Arg --- Trp --- NH₂

así como los derivados de estas moléculas en forma de sales de ésteres o de amidas.

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** por el hecho de que el extracto de alga de origen marino es un extracto de algas de color pardo de la familia de las Laminaires.

7. Composición según la reivindicación anterior, **caracterizada** por el hecho de que el alga de color pardo es de la especie *Laminaria digitata*.

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por el hecho de que el derivado peptídico se encuentra en una cantidad ponderal que representa del 10⁻⁶% al 10% del peso total de la composición.

9. Composición según la reivindicación precedente, **caracterizada** por el hecho de que el derivado peptídico se encuentra en una cantidad que representa el 10⁻³% al 5% del peso total de la composición.

10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** por el hecho de que el extracto de alga se encuentra en una cantidad ponderal que representa del 0,01% al 10% del peso total de la composición.

11. Composición según la reivindicación anterior, **caracterizada** por el hecho de que el extracto de alga se encuentra en una cantidad que representa del 0,02% al 5% del peso total de la composición.

12. Utilización, a título de principio activo, de la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino constituido de una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo para la preparación de una composición, estando la asociación o la composición destinadas para tratar la inflamación.

13. Utilización, a título de principio activo, de la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino constituido de una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo para la preparación de una composición, estando la asociación o la composición

ES 2 199 534 T5

destinada para inhibir parcial o totalmente la producción de interleuquina-8, particularmente por los queratinocitos de la piel.

5 14. Utilización, a título de principio activo, de la asociación en una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino constituido de una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo para la preparación de una composición, estando la asociación o la composición destinada para combatir las alteraciones cutáneas.

10 15. Utilización según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque las alteraciones cutáneas están seleccionadas entre: las pieles sensibles, la incomodidad cutánea, las tirantezas cutáneas, los comezones cutáneos, la inflamación cutánea, el dolor cutáneo, la rojez cutánea, la sensación de calor cutáneo, los eritemas, en particular debidos a las radiaciones ultravioleta, el prurito, el eritema nudoso, la urticaria, las picaduras de insectos, las alergias, la alopecia en estas fases inflamatorias.

15 16. Utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, **caracterizada** porque las alteraciones cutáneas están seleccionadas entre: las irritaciones cutáneas y/o los herpes y/o las sensaciones disestésicas y/o las sensaciones de calentamiento y/o los pruritos de la piel y/o las mucosas.

20 17. Utilización de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico o funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino constituido de una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo para la preparación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque la indicada composición es una composición cosmética para aplicación sobre la piel, sobre los cabellos, y/o sobre las mucosas.

25 18. Utilización de al menos un derivado peptídico de la α -MSH o de cualquier equivalente biológico funcional, y de al menos un extracto de alga de origen marino constituido de una solución de oligosacáridos obtenida por despolimerización enzimática de polisacáridos membranares de alga de color pardo para la preparación de una composición según la reivindicación anterior, **caracterizada** porque la indicada composición es una composición cosmética que tiene un efecto calmante cutáneo.

30

35

40

45

50

55

60

65