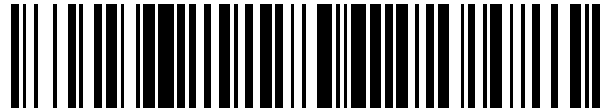


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 795**

51 Int. Cl.:

A61Q 17/04 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2002 E 02368145 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1325735**

54 Título: **Utilización de derivados de la L-arginina como agentes fotoprotectores y que optimizan la respuesta melánica en unas composiciones cosméticas**

30 Prioridad:

04.01.2002 MC 2478

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

04.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SEGUIN, MARIE-CHRISTINE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 427 795 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Utilización de derivados de la L-arginina como agentes fotoprotectores y que optimizan la respuesta melánica en unas composiciones cosméticas.

5 La presente invención tiene como objeto la utilización cosmética de derivados de la L-arginina como agentes fotoprotectores y que optimizan la respuesta melánica, de manera particular en una composición prevista para proteger la piel contra los efectos nefastos del sol.

10 La radiación solar induce a nivel de la piel una superproducción de pigmentos fotoprotectores, las melaninas, por los melanocitos. Numerosas estrategias han sido descritas que prevén modificar la actividad de estas células, y en particular el funcionamiento de una enzima clave de la melanogénesis, la tirosinasa.

15 Sin embargo, los mecanismos implicados en este proceso de pigmentación cutánea se precisan poco a poco, y se sabe hoy que una exposición de la piel a las radiaciones ultravioletas (UV) induce la producción de múltiples factores endógenos que modulan la actividad de los melanocitos. El descubrimiento de estos agentes, producidos tanto por los melanocitos como los queratinocitos, ha conducido a la definición de una entidad funcional situada en las capas profundas de la epidermis, la unidad "melano-epidérmica" (T.D. Fitzpatrick, *Biology of the melanin pigmentary system* (1979), T.D. Fitzpatrick Ed, McGraw Hill Book Co, N.Y., pp. 131-163) donde se realiza una cooperación celular entre queratinocitos y melanocitos.

20 Se acepta desde entonces que el monóxido de nitrógeno (NO) es uno de estos agentes endógenos capaces de activar la melanogénesis, a través de su acción sobre la unidad "melano-epidérmica". Algunos estudios han demostrado así que en respuesta a un estímulo por los UV, por un lado, los melanocitos reaccionan produciendo NO endógeno que induce una sobreexpresión de la tirosinasa (M. Sasaki, *Pigment Cell Res.*, vol. 13 (2000), pp. 248-252). Por otro lado, los queratinocitos producen igualmente NO quien activa a su vez la síntesis de los pigmentos melánicos a través de este efecto de comunicación celular entre melanocitos y queratinocitos adyacentes (C. Roméro-Graillet, *J. Clin. Invest.*, vol. 99 (1997), pp. 635-642).

25 También, existe una necesidad de actuar sobre esta unidad "melano-epidérmica", en particular sobre la cooperación celular dentro de esta unidad, y por lo tanto de actuar sobre la producción de NO.

30 Sin embargo, el NO es considerado desde hace mucho tiempo como poco compatible con una utilización cosmética debido a la multiplicidad de sus efectos biológicos (actor importante de la respuesta inflamatoria, vasodilatador, neuromediador) y especialmente destructores (citotóxico, generador *in vivo* de radicales libres y de subproductos tóxicos como el anión peroxinitroso, inductor de la apoptosis).

35 Sin embargo, trabajos más recientes han subrayado las propiedades protectoras de NO con un efecto antioxidante sobre una piel sometida a los UV-B (S.C. Lee, *British J. of Dermatology*, vol. 142 (2000), pp. 653-659) y sobre todo un papel de mensajero biológico esencial en numerosos procesos fisiológicos útiles.

40 Esta dualidad de los efectos de NO se explica en gran parte por la co-existencia en los tejidos, y especialmente en los tejidos cutáneos, de dos formas diferentes de la enzima especializada en la producción de NO, la NO-sintasa (NOS). Se distingue en efecto, la isoforma indutible de la NO-sintasa (iNOS), presente en los tejidos solo bajo ciertas condiciones, de la isoforma constitutiva (cNOS) siempre presente en los tejidos. Estas dos isoformas tienen papeles biológicos diferentes.

45 El problema planteado es por lo tanto reforzar la protección de la piel contra los efectos nefastos del sol actuando sobre el mecanismo NO-dependiente de su respuesta melánica, mientras se toma en cuenta la situación fisiológica anteriormente descrita, a saber la dualidad de los efectos del NO, y el hecho de que la inducción de efectos secundarios indeseables es inaceptable para un producto cosmético.

50 El nuevo enfoque propuesto en esta patente se basa por lo tanto en la utilización de activos que optimizan la respuesta melánica después de un estímulo UV, favoreciendo la producción de NO en la epidermis, sin por eso inducir una producción anormal de NO por las células cutáneas. Idénticamente, otra característica importante de la invención es evitar eventuales efectos secundarios indeseables que puedan resultar de una producción anormal de NO por estas células cutáneas en la ausencia de un estímulo por los UV.

55 En la perspectiva de suministrar a la NO-sintasa "materia prima", la arginina bajo su forma L (L-ARG) parece una solución a dicho problema, puesto que se trata del sustrato natural de dicha NO-sintasa, y es considerada como el precursor natural del NO.

60 Es importante subrayar que este papel de precursor es muy distinto del de activador o de inductor, por ejemplo, del grado de expresión de la enzima y que en ningún caso, un aporte de arginina puede inducir una superproducción de NO.

65

La baja biodisponibilidad de la arginina depositada en la superficie de la piel constituye sin embargo un obstáculo principal para una utilización del arginina con los fines reivindicados, mientras que la unidad "melano-epidérmica" está situada en las capas profundas de la epidermis. En efecto, su baja penetración cutánea, consecuencia de una estructura muy polar, y su metabolización por las capas superiores de la piel se oponen a su utilización por la unidad "melano-epidérmica."

El objetivo de la presente invención es por consiguiente proponer la utilización de derivados de arginina, capaces de reformar *in vivo* un sustrato de la NO-sintasa, y que poseen una biodisponibilidad compatible con una estimulación de la unidad "melano-epidérmica". Otra característica de la utilización de estos derivados según la invención es reducir la metabolización de la L-arginina por las capas superficiales de la epidermis.

Por este aporte exógeno de L-arginina en forma de derivados de arginina según la invención, se permite optimizar el funcionamiento de mecanismos cutáneos NO-dependientes, en respuesta a una exposición de la piel a la radiación solar. En efecto, los UV provocan, tanto a nivel de los queratinocitos que de los melanocitos, la aparición de la forma inducible de la NO-sintasa (iNOS) que únicamente produce, sobre la arginina naturalmente presente en la piel, una cantidad fisiológica de NO insuficiente. Una aportación de arginina exógena resulta por lo tanto necesaria para un buen funcionamiento de la unidad "melano-epidérmica" puesto que, en los mamíferos, prácticamente todas las células utilizan arginina de origen extra-celular (S.M. Morris Jr, Annu. Rev. Nutr., vol. 12 (1992), pp. 81-101). Este mismo problema ha sido evocado para otras situaciones como el proceso de cicatrización (J-H. Chyun, J. of Nutrition, vol. 114 (1984), pp. 1697-1704) o ciertas situaciones patológicas (M.A. Creager, J., Clin. Invest., vol. 90 (1992), pp. 1248-1253).

Además, es conocido que las isoformas llamadas "constitutivas" de la NO-sintasa no reaccionan a un aporte exógeno de arginina. Necesitan en efecto ser pre-activadas por otros agentes como el calcio y la calmodulina. Por consiguiente, una nueva vez, un aporte exógeno biodisponible según la invención no puede inducir, en la ausencia de un estímulo por los UV, una producción indeseable de NO a nivel de la piel.

Por otro lado, también es importante observar que melanocitos y queratinocitos expresan la iNOS en respuesta a los UV. Las condiciones fisiológicas favorables a la utilización de los derivados según la invención se reúnen por lo tanto ya que estos derivados podrán actuar entonces sobre los dos constituyentes de la unidad "melano-epidérmica" y que podrán favorecer realmente la actividad de ésta.

Otra ventaja relativa a la utilización de los derivados de arginina, objetos de la invención, está relacionada con su poder fotoprotector, especialmente con motivo de su carácter antioxidante. Es muy conocido en efecto que la radiación solar es una causa principal de estrés oxidativo a nivel cutáneo y especialmente a nivel de los melanocitos, particularmente vulnerables. Protegerlos con la utilización de los derivados de arginina según la invención equivale a actuar sobre la respuesta melánica y especialmente a favorecer la producción de melanina. Además, el poder protector de estos derivados es completado por los efectos conocidos (comportamiento quelante con respecto a iones metálicos, capacidad para formar *in situ* los agentes fotoprotectores que son los nitroso-tioles) de los subproductos procedentes de su biotransformación, especialmente de la L-arginina.

A este día, y según le consta al solicitante, ninguna utilización de la arginina o de derivados del arginina ha sido reivindicada como actor de la pigmentación cutánea, y en particular del proceso de hiper-pigmentación inducido por el sol.

Al contrario, la petición de patente japonesa publicada bajo el n° JP 3 178 912 A2 preconiza el empleo de arginina y de algunos de sus derivados como agente de blanqueo.

La asociación de un derivado de arginina, el N^w-monometil-L-arginina acetato, a unos filtros solares con el objetivo de reforzar la protección contra los efectos negativos de la radiación solar ha sido descrita (G.M. Halliday, Redox Rep., vol. 4(6) (1999), pp. 316-318). Este derivado no entra en el campo de la invención y sobre todo difiere de los objetos de la invención por su principio de acción, en la medida en que se trata de un inhibidor de NO-sintasa y que no reforma tampoco L-arginina en contacto con la piel. Asimismo, con una secuencia que comprende por lo menos cuatro aminoácidos análogos de la hormona MSH ("Melanocyte Stimulating Hormone"), los péptidos descritos en la solicitud de patente FR 2 170 340 no interfieren en el alcance de la presente invención, expresándose la actividad reivindicada por estos derivados peptídicos, en el caso de un efecto sobre la melanogénesis, únicamente mediante una acción sobre la enzima tirosinasa.

Por otro lado, la solicitud de patente WO 00/44368 tiene en cuenta agentes capaces de activar la producción de NO endógeno y de estimular la melanogénesis. Se trata de dioles terpénicos capaces, según diferentes estudios publicados por los mismos autores (D.A. Brown, J. Invest. Dermatol., vol. 110 (1998), pp. 428-437 et D.A. Brown, Pigment Cell Res., vol. 12 (1999), pp. 36-47), de provocar la síntesis de melanina en la ausencia de radiación solar. En un enfoque de "auto-bronceado", los efectos del sol son reproducidos por la utilización de estos activos, pero esto no es el efecto reivindicado en la presente invención.

La sociedad Beiersdorf propone la aplicación de arginina por vía tópica para producir *in situ* un agente fotoprotector

de tipo nitroso-tiol (G. Sauermann, Proc. of the 19th IFSCC Congress (1996), R089). Esta aplicación no se refiere a un proceso de pigmentación foto-inducido y especialmente a una optimización de la respuesta melánica.

5 Unos derivados lipófilos de arginina han sido descritos (T. Cavaletti "Lipoaminoacids are powerful scavengers of free radicals" Proc. of the 16th IFSCC Congress, vol. 2 (1990), pp. 354-363) y propuestos como agente anti-radicalario, pero no pueden reformar *in situ* el aminoácido de partida.

10 Según le consta al solicitante, ningún derivado antioxidante del arte anterior que posee estas propiedades ha sido utilizado para actuar sobre la respuesta melánica UV-inducida. Ciertamente, se encuentran todavía derivados profármacos a base de arginina ya que son capaces de formar arginina *in vivo*, pero en un contexto donde la arginina no es el principio activo (H. Tsunematsu "Synthesis and enzymatic hydrolysis of aspirin-basic aminoacid ethyl esters" Int. J. Pharmaceutics, vol. 68 (1991), pp. 77-86). Se encuentra asimismo una secuencia peptídica a base de arginina en la solicitud de patente FR 2 788 777, pero no prevé ninguna acción sobre la respuesta melánica. 15 Asimismo, las patentes JP 08337519 (Chemical Abstract 126: 176685) y US nº 3.159.485 dan a conocer respectivamente unos compuestos de tipo N-acil-arginina y N-acetil-arginina, pero en estos documentos no se prevé ninguna acción sobre la respuesta melánica.

20 Por último, el modo de acción de los derivados objetos de la invención debe ser distinguido claramente del de una familia de compuestos llamados "donadores de NO" (por ejemplo: S-nitroso-N-acetilpenicilamina, 1-propamina,3-(2-hidroxi-2-nitroso-1-propilhidrazina) cuyo efecto sobre la melanogénesis ha sido descrito (A.A. Oureshi, J. Invest. Dermatol., vol. 108, IV (1997), pp. 627). Estos agentes producen NO sin utilizar los sistemas biológicos que son las NO-sintasas, los co-factores, etc. Este principio de acción es muy diferente del de la invención y es incompatible con una utilización en cosmética.

25 La familia de derivados de la arginina, objetos de la presente invención, ha sido descrita ya en parte en una solicitud de patente europea registrada por la solicitante y publicada bajo el nº EP 1 060 739 A1. Ésta describe en efecto una composición cosmética adelgazante por vía tópica a base de derivados de arginina.

30 Las recientes experiencias realizadas por la solicitante han mostrado que estos mismos derivados podían ser utilizados como agentes capaces de optimizar la respuesta melánica y por lo tanto de proteger la piel contra los efectos nefastos del sol, también mediante sus propiedades protectoras intrínsecas.

35 Aunque las diferentes isoformas de la NO-sintasa presentan una fuerte especificidad con respecto a la arginina, ha sido demostrado (C. Moali *et al.*, Biochemistry, 37(29) (1998), pp. 10453) que podían aceptar sin embargo otros sustratos, y especialmente un compuesto análogo de la L-arginina, la homo-L-arginina.

40 Es por eso que la presente invención tiene como objeto la utilización cosmética de una familia de derivados de la L-arginina, o de cualquiera de sus sales, como agentes foto-protectores y que optimizan la respuesta melánica, siendo mencionados dichos derivados en la reivindicación 1.

45 Todos estos derivados poseen una biodisponibilidad mejorada con un carácter lipófilo apropiado para favorecer su penetración cutánea, y unas características estructurales que se oponen a su metabolización por las enzimas que pueden utilizar la arginina (NO-sintasas, arginasas).

Esto se realiza sencillamente por esterificación de la función α -carboxílica y/o amidificación de la función α -amina, transformaciones que vuelven, por un lado, estas funciones no ionizables a pH fisiológico y que refuerzan el carácter lipófilo, y, por otra parte, los derivados obtenidos insensibles a la acción de las NO-sintasas y de las arginasas.

50 Es también útil que los radicales R₁ y R₂ sean unos sustituyentes biodegradables, que puedan ser hidrolizados en las condiciones de pH fisiológico o en presencia de enzimas cutáneas para reformar *in vivo* arginina, o su análogo.

55 Como la NO-sintasa inducible es sensible a la configuración de su sustrato, es esencial que, en todos los compuestos según la invención, la configuración del carbono asimétrico de la arginina (o estereoquímica), sea idéntica a la de la arginina utilizable por la NO-sintasa (forma L).

60 Otro modo de realización particularmente ventajoso de la invención consiste en sustituir las funciones α -carboxílica y/o α -amina de la arginina, por radicales a su vez hidrófobos que contribuirán a reforzar el carácter lipófilo de la molécula precursora, y por lo tanto a favorecer todavía más la penetración del activo en la epidermis. Esto se consigue cuando la función α -amina de la arginina es sustituida por un radical poco polar, como el grupo acetilo, o por un sustituyente más hidrófobo tal como un radical propionilo o terc-butiloxicarbonilo (Boc). Esto se consigue igualmente cuando la función α -carboxílica de la arginina es esterificada por un radical etilo, o por un sustituyente todavía más hidrófobo tal como el radical isopropilo, *n*-butilo, *n*-octilo, o todavía por el pivaloiloximetilo, sustituyente que tiene la particularidad de ser estable al pH externo de la piel (alrededor de pH 5) e hidrolizado a pH cerca de la neutralidad, y que es el pH de las capas más profundas de la piel.

65 En la perspectiva de obtener un derivado lo más lipófilo posible, cuando el radical es un α -aminoácido, es preferible

sustituir su función α -carboxílica libre de manera que se vuelva no ionizable a pH fisiológico.

Según un otro modo de realización que permite aumentar la resistencia del compuesto a los sistemas enzimáticos cutáneos, los α -aminoácidos utilizados para formar los radicales son elegidos de entre los aminoácidos sustratos de enzimas específicas. Estos derivados encontrarán entonces sobre su paso en las capas superiores de la piel menos enzimas capaces de biotransformarlos. Tales aminoácidos, sustituidos o no sobre sus funciones α -amina o α -carboxílica, pueden ser la citrulina, la homoserina, la norleucina, la norvalina, la ornitina, la penicilamina o la sarcosina. Según este modo de realización, un derivado particularmente interesante es el dipéptido natural L-citrulinil-L-arginina producido por un alga roja (*Chondrus crispus*)

Por último, un modo de realización particularmente interesante de la invención consiste en realizar unos derivados cuyo potencial fotoprotector es tan elevado como sea posible. Según este modo de realización particular de la invención, se condensa sobre la L-arginina un sustituyente biodegradable apropiado para reforzar de manera particular el poder antioxidante del derivado.

El objeto de la invención es el derivado en el que la arginina es condensada al aminoácido L-tirosina sustituido o no sobre su función α -amina o α -carboxílica. En efecto, este aminoácido posee, además de las características ya evocadas (hidrófobo, antioxidante), la propiedad de ser el sustrato de la tirosinasa, una enzima clave en la biosíntesis de las melaninas. Este modo de realización particular de la invención presenta por lo tanto la particularidad de poder favorecer la pigmentación cutánea UV-inducida, actuando sobre dos actividades enzimáticas necesarias para la respuesta melánica: la actividad de la NO-sintasa y la actividad de la tirosinasa, y aportando a estas enzimas sus sustratos respectivos.

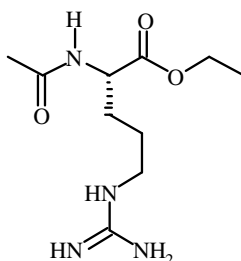
Los compuestos pueden ser preparados según los métodos conocidos por el experto en la materia.

Los ejemplos siguientes dan una lista no limitativa de los derivados según la invención, e ilustran de manera no limitativo los modos de utilización posibles de dichos derivados.

Ejemplos de estructura:

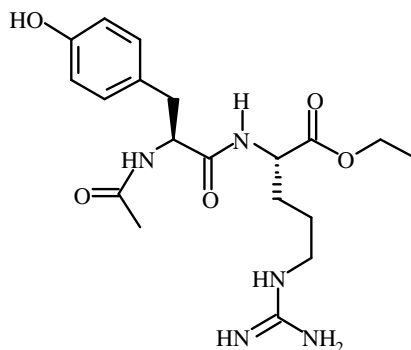
N-acetil-L-arginina etil éster

(NAc-L-ARG-OEt)



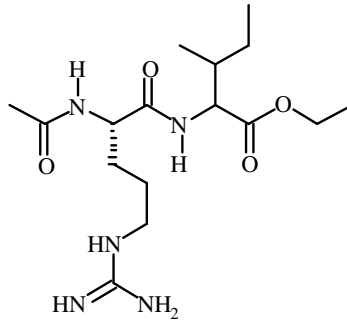
N-acetil-L-tirosil-L-arginina etil éster

(NAc-L-TIR-L-ARG-OEt)



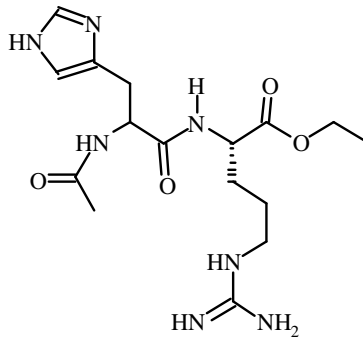
N-acetil-L-arginil-(D o L)-isoleucina etil éster

(NAc-L-ARG-(D,L)-ILE-OEt)



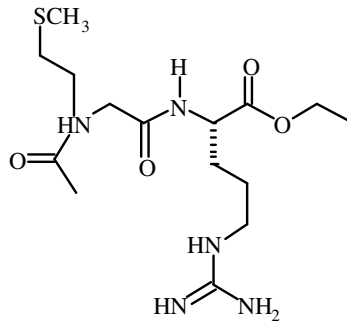
5 N-acetil-(D o L)-histidil-L-arginina etil éster

(NAc-(D,L)-HIS-L-ARG-OEt)



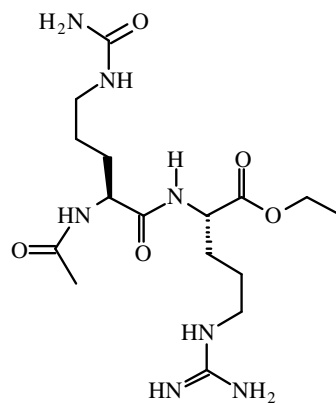
10 N-acetil-(D o L)-metionil-L-arginina etil éster

(NAc-(D,L)-MET-L-ARG-OEt)



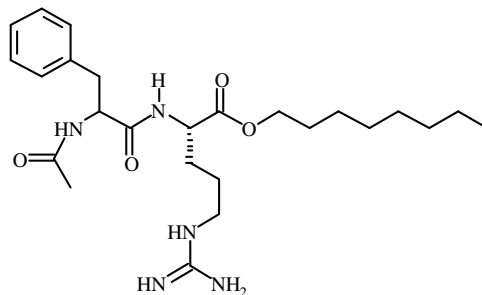
15 N-acetil-L-citrulinil-L-arginina etil éster

(NAc-L-CIT-L-ARG-OEt)



N-Acetil-(D o L)-fenilalanil-L-arginina octil éster

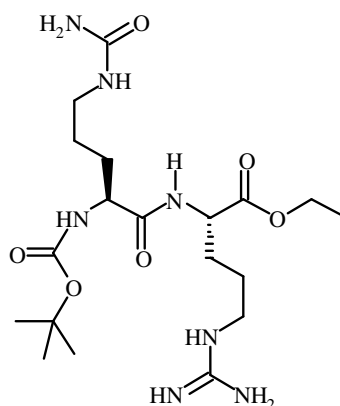
(NAc-(D,L)-PheALA-L-ARG-Ooctil)



5

N-Boc-L-citrulinil-L-arginina etil éster

(NBoc-L-CIT-L-ARG-OEt)



10

Ejemplos de actividad:

Test 1: demostración del poder protector de los derivados de arginina (medición de la captura del radical hidróxilo OH•).

El test, realizado según el método descrito por B. Halliwell *et al.* (Analytical Biochem., vol. 165 (1987), pp. 215-219), pone en evidencia la protección de la desoxiribosa por la sustancia testada (S) contra los efectos del radical OH•. El poder protector es deducido de la comparación de las cinéticas de reacción, expresadas por una constante de velocidad de S sobre OH• (captura de OH•)

Resultados:

Sustancia S	Constante de velocidad de captura (M-1.S-1)
L-Arginina	1,5 (±0,2)x10 ⁹
NAc-L-ARG-OEt	5,2 (±0,2)x10 ⁹
NAc-L-ARG-L-ILE-OEt	6,1 (±0,4)x10 ⁹
NAc-L-HIS-L-ARG-OEt	9,0 (±0,2)x10 ⁹
L-Histidina	2,5 (±0,2)x10 ⁹
NAc-(D,L)-MET-L-ARG-OEt	0,7 (±0,2)x10 ¹⁰
NAc-L-TIR-L-ARG-OEt	8,1 (±0,3)x10 ⁹

Las constantes de velocidad corresponden al valor medio (± D.S) calculado a partir de 3 experimentos independientes.

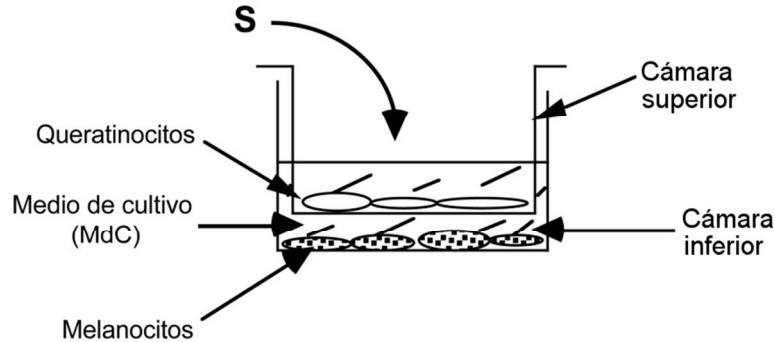
Test 2: demostración del efecto de los derivados de arginina sobre la unidad "melano-epidérmica" y la respuesta melánica.

Se ha puesto a punto un modelo experimental que reproduce la unidad "melano-epidérmica", y que permite poner en evidencia los efectos de un aporte exógeno de derivados de arginina sobre la respuesta melánica después de una radiación U.V. (efecto directo sobre los melanocitos e indirecto mediante la "comunicación celular" entre

queratinocitos y melanocitos).

Se trata de un modelo de co-cultivo *in vitro* de melanocitos y de queratinocitos (ver representación esquemática del modelo), que posee un medio de cultivo (MdC) particular.

5



El fondo poroso de la cámara superior permite el paso, de un compartimento al otro, de los factores endógenos secretados por las células (NO) y la sustancia (S)

10

Resultados:

Sustancia S adicionada al co-cultivo	co-cultivo + MdC "ARG = 84 mg/L ^{na} sin irradiación	co-cultivo + MdC "ARG = 84 mg/L ^{na} irradiada por UVB	co-cultivo + MdC "ARG free ^{nb} irradiada por UVB
0 (sin adición)	22,0 (±0,5)	40,6 (±5)	26,4 (±3,3)
NAc-ARG-OEt (0,48 mM)	24,4 (±1,2)	38,4 (±4,5)	43,8 (±5,1)
NAc-ARG-OEt (0,24 mM)	20,9 (±2,3)	42,6 (±3,2)	37,5 (±2,2)
NAc-ARG-OEt (0,12 mM)	23,1 (±0,8)	39,5 (±3,4)	30,7 (±3,1)
NAc-HIS-ARG-OEt (0,48 mM)	18,8 (±0,8)	40,7 (±4)	42,5 (±4,9)
NAc-HIS-ARG-OEt (0,24 mM)	22,5 (±1,0)	36,2 (±2,5)	41,0 (±1,5)
NAc-HIS-ARG-OEt (0,12 mM)	22,7 (±0,8)	41,6 (±2,5)	38,8 (±2,3)

a: el medio de cultivo contiene concentraciones supra-fisiológicas de arginina (MdC estándar)

b: el medio de cultivo reproduce una concentración fisiológica insuficiente en arginina

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de por lo menos un derivado de la L-arginina, o cualquiera de sus sales, en la preparación de una composición cosmética como agente que optimiza la respuesta melánica por aumento de ésta después de un estímulo U.V., favoreciendo la producción de óxido nítrico (NO) en la epidermis, sin por eso inducir una producción anormal de NO por las células cutáneas, siendo dicho derivado elegido de entre el N-acetil-L-arginina etil éster, el N-acetil-L-tirosil-L-arginina etil éster, el N-acetil-L-arginil-(D,L)-isoleucina etil éster, el N-acetil-(D,L)-histidil-L-arginina etil éster, el N-acetil-(D,L)-metionil-L-arginina etil éster, el N-acetil-L-citrulinil-L-arginina etil éster, el N-acetil-(D,L)-fenilalanil-L-arginina octil éster, el N-Boc-L-citrulinil-L-arginina etil éster.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-acetil-L-arginina etil éster.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-acetil-L-tirosil-L-arginina etil éster.
4. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-acetil-L-arginil-(D,L)-isoleucina etil éster.
- 20 5. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-acetil-(D,L)-histidil-L-arginina etil éster.
6. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-acetil-(D,L)-metionil-L-arginina etil éster.
- 25 7. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-acetil-L-citrulinil-L-arginina etil éster.
8. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-acetil-(D,L)-fenilalanil-L-arginina octil éster.
- 30 9. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque el derivado de la L-arginina es el N-Boc-L-citrulinil-L-arginina etil éster.