

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 162**

51 Int. Cl.:

C07K 5/11 (2006.01)
A61K 38/07 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2008 PCT/CA2008/001226**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2009 WO09003283**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008 E 08783164 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2164858**

54 Título: **Nuevos compuestos, uso de los mismos en aplicaciones cosméticas y cosmocéuticas, y composiciones que los comprenden**

30 Prioridad:

29.06.2007 US 947144 P
31.10.2007 US 984136 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2017

73 Titular/es:

LUCAS MEYER COSMETICS CANADA INC.
(100.0%)
Place de la Cité, Tour de la Cité, 2600 Boulevard
Laurier, Suite 900
Québec, QC G1V 4W2, CA

72 Inventor/es:

HOCQUAUX, MICHEL;
LOING, ESTELLE y
BEDOS, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 605 162 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

Nuevos compuestos, uso de los mismos en aplicaciones cosméticas y cosmocéuticas, y composiciones que los comprenden

5

Referencia cruzada con las solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad, en virtud de 35 USC § 119(e), respecto a la solicitud provisional de EE.UU. con n.º de serie 60/947.144, presentada el 29 de junio de 2007, y de la solicitud provisional de EE.UU. con n.º de serie 60/984.136, presentada el 31 de octubre de 2007.

10

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a composiciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas, y a complementos alimentarios. Más concretamente, la presente invención se refiere a compuestos, a composiciones y a métodos de tratamiento/prevenición para enfermedades de la piel, por ejemplo, para prevenir o tratar los signos del envejecimiento de la piel, tales como las arrugas y las líneas finas, así como la pérdida de firmeza y de elasticidad de la piel.

15

20 Antecedentes de la invención

La epidermis y la dermis, que están separadas por la membrana basal, constituyen el recubrimiento cutáneo en la hipodermis. La epidermis es la capa más superficial de la piel, y le proporciona resistencia e impermeabilidad.

25

Aunque, en la epidermis, coexisten diferentes tipos de células, los queratinocitos constituyen la mayor parte de esta capa y desempeñan un papel en la resistencia proporcionada por la barrera mucocutánea. La actividad principal de estas células es la síntesis de las queratinas, que representan cerca del 90 % de toda la proteína de la epidermis.

30

La dermis, la capa interna de la piel, es tejido conjuntivo compuesto por células (esencialmente fibroblastos) dispersadas en un medio complejo denominado matriz extracelular (MEC). Dicha matriz consiste en fibras de colágeno y elastina, glicoproteínas (fibronectina y laminina) y proteoglicanos. La matriz extracelular sirve como una estructura para las células, permitiendo la cohesión de los tejidos y de los órganos en los organismos pluricelulares.

35

Las interacciones entre las células de la epidermis y de las fibras de la dermis desempeñan un papel importante en el control del comportamiento celular, tal como en la curación, por ejemplo, pero también proporcionan estabilidad a la unión dermoepidérmica (UDE), que ancla la epidermis a la dermis y forma una barrera de protección. La UDE actúa en varios niveles. En primer lugar, sirve como un soporte mecánico, usando la red de colágeno IV para anclar firmemente la epidermis a la dermis. También desempeña un papel biológico mediante el establecimiento de relaciones directas con las células basales de la epidermis. Sirve además como un importante depósito de factores de crecimiento. Por último, da apoyo a los queratinocitos durante el proceso de curación.

40

La UDE consiste en dos láminas: (A) *la lámina basal*, a la que se adhieren las células epidérmicas. La lámina basal se compone, a su vez, de dos capas: la lámina lúcida y la lámina densa. Aquí es donde se encuentra el colágeno de tipo IV, los proteoglicanos y las glicoproteínas, componentes que se organizan en los filamentos de anclaje que crean las láminas. Las lamininas son glicoproteínas que permiten a los queratinocitos adherirse a la lámina basal. Hay muchas lamininas presentes en la lámina basal, entre las que las más comunes son la laminina-5, la laminina-6 y la laminina 7, y la laminina-1. La laminina-5 (también conocida como laminina 332), una proteína de la matriz de múltiples usos, es la laminina que se encuentra más comúnmente en la membrana basal de la piel. Es la proteína de adhesión más común para las células de la epidermis. La laminina-5 tiene un doble fin: puede inducir una adhesión celular fuerte y estratégica o, por el contrario, puede producir una adhesión débil, temporal para la migración celular. Esta propiedad se ilustra bien en la piel, ya que, aunque la laminina-5 ancla la epidermis, también desempeña un papel en la migración de los queratinocitos durante el proceso de curación. Los estudios de curación de la piel *in vivo* han demostrado una mayor expresión de pre-laminina-5 en la MEC de los queratinocitos situados en la zona de colonización de la herida, lo que indica que la ausencia de maduración proteolítica fomenta la migración celular. La laminina-5 desempeña además un papel clave en la reestructuración celular y en la formación de cicatrices.

55

(B) *La lámina reticular*. También conocida como sublámina densa, está conectada a la dermis y consiste en una matriz densa formada en parte de los filamentos de colágeno VII, III y I, y sustancias básicas. El colágeno VII, sintetizado principalmente por los queratinocitos, es el componente principal de la sublámina densa, y representa una fibra de anclaje esencial. Conectada a la laminina-5 o al colágeno IV de la lámina densa, la proteína fibrilar de anclaje, el colágeno VII, llega hasta la matriz dérmica. Las fibras de anclaje forman estructuras sólidas cuyo papel funcional es atar la lámina densa de la dermis papilar, donde se adhieren a las fibras de colágeno dérmicas constituidas por el colágeno de tipo I, III y V. En su extremo N-terminal, cada triple hélice de colágeno VII está flanqueada por un dominio NC1 globular. Dos de estas cadenas se unen a sus extremos C-terminales para formar un dímero. Estos dímeros son fibrillas estriadas cortas que se combinan lateralmente para formar fibrillas de anclaje. El colágeno VII interactúa con el resto de componentes de la matriz extracelular a través de su dominio NC1,

60

65

uniéndose a la laminina-5 y anclando la membrana basal de la dermis, donde se conecta con los otros tipos de colágeno (I y III). Parece que algunas enfermedades genéticas y huérfanas se pueden deber a una ausencia de colágeno VII. Cualquier molécula que se encuentra en una cualquiera de la lámina basal y/o la lámina reticular tal como el colágeno, los proteoglicanos y las glicoproteínas incluyendo las lamininas se denomina en el presente documento molécula de UDE.

El envejecimiento de la piel se produce como consecuencia de dos procesos: (1) un proceso intrínseco, correspondiente al envejecimiento cronológico; y (2) un proceso extrínseco, producido principalmente por el efecto nocivo de la exposición al sol y a la contaminación ambiental.

Tras el envejecimiento, se pueden observar cambios importantes producidos dentro de los componentes conjuntivos de la dermis: el colágeno pierde su aspecto habitual y fascicular, mientras que la sustancia fundamental aumenta, el material elástico se reduce y la población de fibroblastos pasa a quedarse "en reposo". Además, durante el proceso de envejecimiento de la piel, la UDE va perdiendo progresivamente su capacidad para cumplir su función mecánica, dando lugar a un debilitamiento de la superficie de contacto de la epidermis y la dermis. El envejecimiento dérmico resultante es diferente en cada individuo, y se relaciona con los antecedentes genéticos y la exposición a múltiples agresiones.

Uno de los objetivos de la investigación cosmetológica es controlar o prevenir el envejecimiento de la piel. En la actualidad, se sabe que las metodologías tradicionales basadas en el suministro de queratinocitos y en el metabolismo de los fibroblastos no son adecuadas, en particular, a la luz de los datos recientes sobre la UDE. Los documentos WO97/18235 y WO2005/009456 desvelan compuestos peptídicos acilados para su uso en tratamientos cosméticos de la piel y del cabello.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevas metodologías de prevención y/o tratamiento de las afecciones cutáneas tales como el envejecimiento de la piel.

Sumario de la invención

El objeto de la presente invención se define en las reivindicaciones. En el presente documento, se describe un compuesto de fórmula I (SEQ ID NO: 5):



en la que: A y B son independientemente entre sí, un resto de L-lisina, un resto de D-lisina, o un resto de L- o D-lisina, en el que el grupo NH_2 de la cadena lateral comprende una modificación, en el que dicha modificación es (i) una sustitución con un hidrógeno, (ii) una acetilación, (iii) una benzoilación o (iv) una palmitoilación; Gly es un resto de glicina; His es un resto de L- o D-histidina; R es una modificación amino-terminal de fórmula $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CO-}$, en la que $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7$ o 8 ; R' es un grupo de fórmula (II):



en la que: Z y Z' son independientemente entre sí hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo fenilo, un grupo hexilo, un grupo decilo o un grupo hexadecilo; o uno de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, o mezclas de los mismos, o una de sus sales.

En una realización específica del compuesto de la presente invención, $n = 4$, y Z y Z' son hidrógeno. En otra realización específica, A y B son independientemente entre sí un resto de L-lisina o un resto de D-lisina. En otra realización específica, los restos de lisina e histidina están en configuración L. También se describen los compuestos $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO: 1) o $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO: 2). En la presente invención, el compuesto es $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO: 1). En SEQ ID NO: 1 a 4, -Lys-NH₂ denota una amidación del grupo carboxílico del resto de lisina (es decir, -CONH₂).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, y un excipiente o vehículo tópica, cosmética o farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para prevenir, reducir, retrasar o tratar una afección cutánea en un sujeto, comprendiendo dicha composición el compuesto de la presente invención, y un excipiente o vehículo tópica, cosmética o farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento, se describe una composición para inducir o aumentar la producción de al menos una molécula de unión dermoepidérmica (UDE) en un sistema biológico, comprendiendo dicha composición el compuesto de la presente invención, y un excipiente o vehículo tópica, cosmética o farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención para prevenir, reducir, retrasar o tratar una afección cutánea en un sujeto.

5 En el presente documento, se describe el compuesto de la presente invención para inducir o aumentar la producción de al menos una molécula de unión dermoepidérmica (UDE) en un sistema biológico.

10 En una realización específica de la composición, dicha cantidad eficaz está entre aproximadamente 10^{-8} M y aproximadamente 10^{-2} M. En otra realización específica, dicha cantidad eficaz está entre aproximadamente 10^{-6} M y aproximadamente 10^{-5} M. En otra realización específica, dicha composición es una composición tópica. En otra realización específica, dicha composición es una solución acuosa, una crema, una emulsión de agua en aceite, una emulsión de aceite en agua, un gel, un pulverizado, una pomada, una loción o una pasta. En otra realización específica, la composición comprende además al menos un agente activo adicional.

15 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un uso del compuesto de la presente invención, o de la composición de la presente invención, para prevenir, reducir, retrasar o tratar una afección cutánea.

20 En una realización específica, el uso del compuesto o de la composición de la presente invención es para la preparación de un medicamento para prevenir, reducir, retrasar o tratar una afección cutánea.

25 En otra realización específica, dicha afección cutánea es una afección cutánea relacionada con el envejecimiento. En otra realización específica, dicha afección cutánea relacionada con el envejecimiento es la aparición o la presencia de (a) arrugas, (b) líneas finas, o (c) tanto (a) como (b), en la piel. También se describen realizaciones, en las que dicha afección cutánea es una lesión en la piel. En otra realización específica, dicha lesión de la piel se asocia al tratamiento quirúrgico, la dermoabrasión, el tratamiento con láser o el peeling.

También se describe el uso del compuesto o de la composición para inducir o aumentar la producción de al menos una molécula de unión dermoepidérmica (UDE) en un sistema biológico.

30 En otra realización específica descrita en el presente documento, dicha al menos una molécula de UDE es (a) laminina-5, (b) colágeno VII, o (c) tanto (a) como (b). En otra realización específica, dicho sistema biológico es una célula, un tejido o un órgano. En otra realización específica, dicha célula es una célula de la piel. En otra realización específica, dicho órgano es la piel.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de prevención, reducción, retraso o tratamiento de una afección cutánea en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención, o de la composición de la presente invención, a dicho sujeto. En una realización específica del método, dicha afección cutánea es una afección cutánea relacionada con el envejecimiento. En otra realización específica, dicha afección cutánea relacionada con el envejecimiento es la aparición o la presencia de (a) arrugas, (b) líneas finas, o (c) tanto (a) como (b), en la piel. También se describe una realización, en la que dicha afección cutánea es una lesión de la piel. También se describe una realización, en la que dicha lesión de la piel está asociada con el tratamiento quirúrgico, la dermoabrasión, el tratamiento con láser o el peeling. En otra realización específica, la administración es tópica. En otra realización específica, dicha cantidad eficaz está entre aproximadamente 10^{-8} M y aproximadamente 10^{-2} M de dicho compuesto. En otra realización específica, dicha cantidad eficaz está entre aproximadamente 10^{-6} M y aproximadamente 10^{-5} M de dicho compuesto.

45 También se describe un método de inducción o aumento de la producción de al menos una molécula de unión dermoepidérmica (UDE) en un sistema biológico, comprendiendo dicho método poner en contacto dicho sistema biológico con el compuesto de la presente invención, o la composición de la presente invención. En una realización específica del método, dicha al menos una molécula de UDE es (a) laminina-5, (b) colágeno VII, o (c) tanto (a) como (b). En otra realización específica, dicho sistema biológico es una célula, un tejido o un órgano. En otra realización específica, dicha célula es una célula de la piel. En otra realización específica, dicho órgano es la piel.

55 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit o un envase que comprende el compuesto de la presente invención, o la composición de la presente invención, junto con instrucciones para prevenir, reducir, retrasar o tratar una afección cutánea en un sujeto.

60 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit o un envase que comprende el compuesto de la presente invención, o la composición de la presente invención, y un recipiente.

Otros objetos, ventajas y características de la presente invención serán más evidentes tras la lectura de la siguiente descripción de las realizaciones específicas de la misma, dada meramente a modo ilustrativo con referencia a las figuras adjuntas.

65

Breve descripción de las figuras

En las figuras adjuntas:

5 La Figura 1 es una fotografía de las patas de gallo de una persona voluntaria el día 0 y el día 28 tras la aplicación de una composición que comprende el péptido I.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la evolución media de la rugosidad de las patas de gallo tras 28 y 56 días de aplicación de una composición que comprende el péptido I.

10 La Figura 3 es un gráfico que muestra la evolución media de la rugosidad de la red cutánea de las patas de gallo tras 28 y 56 días de aplicación de una composición que comprende el péptido I; y

15 La Figura 4 es una imagen de ultrasonidos de alta resolución (20 MHz) de la textura de la dermis el día 0 y el día 168 tras la aplicación de una composición que comprende el péptido I o un placebo.

Descripción de las realizaciones ilustrativas

20 El solicitante ha encontrado que una familia de compuestos, más concretamente, los compuestos de fórmula I que se presentan a continuación, son útiles para el tratamiento de una afección cutánea, por ejemplo, para prevenir, retrasar, reducir o tratar los efectos del envejecimiento en la piel. Las reivindicaciones definen el alcance de la invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):

25 Un compuesto de fórmula I (SEQ ID NO: 5):



30 en la que:

A y B son independientemente entre sí, un resto de L-lisina, un resto de D-lisina, o un resto de L- o D-lisina, en el que el grupo NH₂ de la cadena lateral comprende una modificación, en el que dicha modificación es (i) una desaminación (por ejemplo, una sustitución con un hidrógeno), (ii) una acetilación, (iii) una benzoilación o (iv) una palmitoilación;

Gly es un resto de glicina;

His es un resto de L- o D-histidina;

40 R es una modificación amino-terminal de fórmula CH₃-(CH₂)_n-CO-, en la que n = 4;

R' es un grupo de fórmula (II):



en la que:

50 Z y Z' son hidrógeno;

o uno de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, o mezclas de los mismos, o una de sus sales.

En realizaciones específicas, la modificación amino-terminal R proporciona un equilibrio hidrófilo/lipófilo útil que favorece la penetración en la piel.

55 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos en forma enantiomérica o diastereoisomérica. Por consiguiente, la presente invención proporciona enantiómeros y diastereoisómeros, y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de fórmula (I).

60 En el presente documento, se describen los compuestos CH₃-(CH₂)₄-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 1) o CH₃-(CH₂)₆-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 2). En el presente documento, el compuesto anteriormente mencionado es CH₃-(CH₂)₄-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 1).

65 Los aminoácidos del compuesto de la presente invención pueden estar presentes en su configuración L natural, configuración D no natural, o como una mezcla racémica (DL).

En una realización específica, los restos de lisina y de histidina del compuesto están en configuración L.

El compuesto de fórmula I de la presente invención se puede obtener eficazmente a través de síntesis química clásica o mediante síntesis enzimática a través de procesos conocidos por los expertos en la materia.

De acuerdo con la invención, se puede preparar un compuesto de fórmula general (I) siguiendo los procesos químicos de síntesis en solución o sobre un soporte sólido, por ejemplo, la síntesis sobre un soporte con resina. Entre las resinas que se prestan a este uso están la resina Rink (o resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenoxi) (H. Rink, *Tetrahedron Let.*, 1987, 28, 3787) y la resina MBHA (o resina de 4-metil-benzhidrilamina) (G. R. Matsueda *et al.*, *Peptides*, 1981, 2, 45).

Los productos iniciales obtenidos suelen ser aminoácidos protegidos. Los grupos protectores pueden ser un grupo acetilo (Ac) o un grupo 9-fluorenil-metoxicarbonilo (Fmoc) en la función amino primaria, un grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), un grupo tritilo (Trt) y un grupo 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc) en funciones de la cadena lateral. Las técnicas y los métodos de lavado, acoplamiento y desprotección de aminoácidos/péptidos son bien conocidos en la técnica. El péptido así obtenido se puede analizar usando técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectroscopia de masas.

El compuesto de la presente invención se puede modificar usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, para aumentar su estabilidad y/o para facilitar su captación/absorción y/o para mejorar cualquier otra característica o propiedad deseable del compuesto conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto se puede ciclar, las cargas del compuesto se pueden neutralizar y el compuesto se puede enlazar con otras fracciones químicas.

El compuesto anteriormente mencionado puede adoptar la forma de una sal preparada a partir de cualquier ácido fisiológicamente aceptable, orgánico o inorgánico. En una realización, la sal anteriormente mencionada es una sal que estabiliza el compuesto y que es tolerada por la piel. En una realización, la sal anteriormente mencionada es una sal de acetato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición (por ejemplo, una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica) o un suplemento alimentario, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo.

La presente invención engloba métodos de administración del compuesto en una cantidad eficaz para proporcionar un resultado deseado. Cuando se usa el compuesto de la presente invención por vía tópica, por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) está presente a una concentración de entre aproximadamente 10^{-8} M y aproximadamente 10^{-2} M en la composición de la presente invención. En una realización adicional, el compuesto de fórmula (I) puede estar presente a una concentración de entre aproximadamente 10^{-6} M y aproximadamente 10^{-5} M en la composición de la presente invención. En otra realización, el compuesto de fórmula (I) está presente a una concentración de entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg (es decir, de 0,5 a 50 ppm o de $0,88 \times 10^{-6}$ M a $0,88 \times 10^{-4}$ M) en la composición de la presente invención.

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede formular en una composición cosmética aplicable por vía tópica (por ejemplo, una formulación tópica). Los ejemplos no limitantes de dichas composiciones de aplicación tópica incluyen crema para el cuidado de la piel, crema limpiadora, pomada, loción para el cuidado de la piel, gel para el cuidado de la piel, espuma para el cuidado de la piel, composición de protección solar, crema desmaquillante, loción desmaquillante, crema de base de maquillaje, base de maquillaje líquida, preparado de baño y ducha, desodorante, composición antitranspirante, productos para el afeitado, gel o loción para después del afeitado, composición de productos de belleza, crema depilatoria, composición de jabón, composición del limpiador de manos, pastilla limpiadora, producto para el cuidado del bebé, producto para el cuidado del cabello, champú, fijador capilar, loción de tratamiento, crema capilar, gel capilar, composición de coloración, composición de reestructuración, composición permanente, composición de anticaída capilar, o cualquier otra composición que esté adaptada para el uso en un régimen cosmético tópico.

Las cremas, como es bien conocido en las técnicas de formulación farmacéutica y cosmética, son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, bien de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema son lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada fase "interna", en general, se compone de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera a la fase oleosa en volumen, y en general, contiene un humectante. El emulsionante de una formulación en crema, en general, es un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Las lociones son preparados para aplicarse en la superficie de la piel sin fricción, y normalmente, son preparados líquidos o semilíquidos, en los que hay partículas sólidas, incluyendo el agente activo, presentes en una base de agua o de alcohol. Las lociones son habitualmente suspensiones de sólidos, y preferentemente, para el presente fin, comprenden una emulsión oleosa líquida del tipo de aceite en agua. Las lociones son formulaciones preferidas para

el tratamiento de zonas grandes del cuerpo, debido a la facilidad de aplicación de una composición más fluida. En general, es necesario que la materia insoluble de una loción esté finamente dividida. Las lociones normalmente contienen agentes de suspensión para producir mejores dispersiones, así como compuestos útiles para situar y mantener el agente activo en contacto con la piel, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, o similares.

Las soluciones son mezclas homogéneas preparadas mediante la disolución de una o más sustancias químicas (solutos) en un líquido, de modo que las moléculas de la sustancia disuelta se dispersen entre las del disolvente. La solución puede contener otras sustancias químicas cosmocéuticamente aceptables para tamponar, estabilizar o conservar el soluto. Los ejemplos comunes de disolventes usados en la preparación de soluciones son etanol, agua, propilenglicol o cualquier otro vehículo cosmocéuticamente aceptable.

Los geles son sistemas de tipo suspensión, semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de una manera esencialmente uniforme por todo el líquido portador, que normalmente es acuoso, pero también contienen preferentemente un alcohol y, opcionalmente, un aceite. Las "macromoléculas orgánicas", es decir, los agentes gelificantes, son polímeros de ácido acrílico reticulados tales como la familia de polímeros "carbómeros", por ejemplo, carboxipolialquilenos, que se pueden obtener en el mercado con la marca Carbopol™. Otros ejemplos son los polímeros hidrófilos tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxipropileno-polioxietileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como goma de tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes de dispersión tales como alcohol o glicerina, o el agente de gelificación puede dispersarse por trituración, mezcla mecánica o agitación, o combinaciones de las mismas.

Las pomadas son preparados semisólidos normalmente a base de vaselina u otros derivados del petróleo. La base de la pomada específica que se vaya a usar, como será apreciado por los expertos en la materia, será aquella que proporcione una serie de características deseables, por ejemplo, emoliencia o similares. Al igual que con otros excipientes o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19ª Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 1399-1404, las bases de pomada pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases en emulsión; y bases hidrosolubles. Las bases de pomada oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomadas emulsionables, conocidas también como bases de pomada absorbentes, contienen poco o nada de agua, e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de pomada en emulsión son bien emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomada hidrosolubles preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; de nuevo, véase "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" para obtener más información.

Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que el agente activo se suspende en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o las fabricadas a partir de geles acuosos monofásicos. La base de una pasta grasa, en general, es vaselina o vaselina hidrófila, o similares. Las pastas preparadas a partir de geles acuosos monofásicos incorporan, en general, carboximetilcelulosa o similares como base.

Las formulaciones también se pueden preparar con liposomas, micelas y microesferas. Los liposomas son vesículas microscópicas que tienen una pared lipídica que comprende una bicapa lipídica y, en el presente contexto, tienen encapsulados uno o más componentes de las formulaciones antienvjecimiento. Los preparados liposomales del presente documento incluyen preparados catiónicos (cargados positivamente), aniónicos (cargados negativamente) y neutros. Los liposomas catiónicos se pueden obtener fácilmente. Por ejemplo, hay liposomas de *N*-[1-2,3-dioleiloxi]propil]-*N,N,N*-trietilamonio (DOTMA) disponibles con la marca comercial Lipofectin™ (GIBCO BRL, Grand Island, N. Y.). Del mismo modo, los liposomas aniónicos y neutros también se pueden obtener fácilmente, por ejemplo, de Avanti Polar Lipids (Birmingham, Ala.), o se pueden preparar fácilmente usando materiales que se pueden obtener fácilmente. Dichos materiales incluyen fosfatidilcolina, colesterol, fosfatidiletanolamina, dioleoilfosfatidilcolina (DOPC), dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG) y dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE), entre otros. Estos materiales también se pueden mezclar con DOTMA en proporciones apropiadas. Los métodos de preparación de liposomas en los que se usan estos materiales son bien conocidos en la técnica.

Las micelas se conocen en la técnica por componerse de moléculas de tensioactivo dispuestas de manera que sus grupos de cabeza polares formen una cubierta exterior esférica, mientras que las cadenas de hidrocarburos hidrófobas se orientan hacia el centro de la esfera, formando un núcleo. Las micelas se forman en una solución acuosa que contiene un tensioactivo a una concentración lo suficientemente alta para que se produzcan micelas de manera natural. Los tensioactivos útiles para la formación de micelas incluyen, pero sin limitación, laurato de potasio, octanosulfonato de sodio, decanosulfonato de sodio, dodecanosulfonato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, bromuro de deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro

de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, polioxil-8-dodeciléter, polioxil-12-dodeciléter, nonoxinol 10 y nonoxinol 30.

5 De igual manera, se pueden incorporar microesferas a las presentes formulaciones. Al igual que los liposomas y las micelas, las microesferas tienen esencialmente encapsulados uno o más componentes de las presentes formulaciones. En general, aunque no necesariamente, están formadas de lípidos, preferentemente lípidos cargados tales como fosfolípidos. La preparación de microesferas lipídicas es bien conocida en la técnica, y se describe en los textos y en la bibliografía pertinente.

10 En una realización, la composición de la presente invención comprende además al menos un principio/agente activo adicional. En una realización adicional, el al menos un principio activo adicional mencionado anteriormente modula al menos uno de entre diferenciación celular, actividad metabólica celular, estructura celular, proliferación celular, procesos extracelulares y pigmentación.

15 La composición de la presente invención puede comprender además al menos uno de un agente que module la diferenciación o la proliferación celular, un agente anestésico, agente antiacné, agente antienvjecimiento, agente antibacteriano, agente anticelulítico, agente antifúngico, agente antiinflamatorio, agente antiirritante, agente antioxidante, agente antiparasitario, agente anticontaminante, agente antipruriginoso, agente antirroscia, agente antiseborrea, agente antiestrés, agente antitelangiectasia, agente antiviral, agente antiarrugas, agente para el cuidado del bebé, agente de baño y corporal, agente calmante, agente de limpieza, agente de síntesis de colágeno, agente inhibidor de la elastasa, agente exfoliante, agente de peeling facial, agente reafirmante, agente para el cuidado de los pies, agente de eliminación de radicales libres, agente modulador de la función inmune, agente queratolítico, agente de lifting, agente desmaquillante, agente estimulante de la melanogénesis, agente para el cuidado del cabello, agente inhibidor de la metaloproteinasas matricial, agente humectante, agente absorbente del aceite, agente osmorregulador, agente antifotoenvejecimiento, agente protector, agente rejuvenecedor, agente regenerador, agente de reestructuración, agente para la piel sensible, agente de productos para el afeitado, agente potenciador de las defensas de la piel, agente aclarador de la piel, agente de reparación de la piel, agente de adelgazamiento, agente alisador, agente suavizante, agente calmante, agente de protección solar, agente de bronceado sin sol, agente tonificante y agente blanqueador, o cualquier otro agente adaptado para su uso en un régimen cosmético que comprenda la aplicación tópica de dicha composición cosmética, y que complementa o suplementa el efecto del compuesto de la presente invención.

35 Sin limitación, los agentes que modulan la diferenciación o la proliferación celular incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinilo, ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoilo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retiniléster), vitamina D y sus derivados (colecalfiferol, ergocalciferol, 25-hidroxicolecalciferol), factores de crecimiento y derivados de estradiol.

45 Sin limitación, los anestésicos incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen clorhidrato de lidocaína y sus derivados.

50 Sin limitación, los agentes antiacné incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen peróxido de benzoilo, ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinol, ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoilo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retiniléster), ácido salicílico, azufre, cal sulfurada, alcohol y acetona.

55 Sin limitación, los agentes antienvjecimiento/antiarrugas incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen ácido hialurónico, carboxilato de sodio-2-pirrolidona, glicosaminoglicanos, quinetina, ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinilo, ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoilo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retiniléster), factor de crecimiento epidérmico, ceramida, cloruro de etilbisiminometilguaiaicol de manganeso, inhibidores de la glicación, extracto de *Chrysanthellum indicum* y extracto de *Aphanizomenon flos-aquae*.

65 Sin limitación, los agentes antibacterianos incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de

levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de eucalipto, fosfato de clindamicina, cavacrol, eritromicina y los antibióticos pertenecientes al grupo de las tetraciclinas.

5 Sin limitación, los agentes antifúngicos incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen econazol, ketoconazol, miconazol, anfotericina B, terbinafina y octopirox.

10 Sin limitación, los agentes antiinflamatorios incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen alantoína, vitamina E y sus derivados (α -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocoferol), aceite de manzanilla, aceite de ginkgo biloba y extracto de *Camellia sinensis*.

15 Sin limitación, los agentes antiirritantes/calmantes/suavizantes incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen alantoína, extracto de *Camellia sinensis*, aceite de lavanda, aloe vera, extracto de tilo, extracto de *Epilobium angustifolium*, extracto de *Chrysanthellum indicum*, extracto de *Cola nitida* y extracto de fermento de alteromonas.

20 Sin limitación, los agentes antioxidantes incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen furfuraldenina, pantenol, ácido lipoico, ubiquinona, niacinamida, melatonina, catalasa, glutatión, superóxido dismutasa, polifenoles, cisteína, alantoína, cinetina, vitamina C y sus derivados (palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de magnesio, alcorbil-fosfato de sodio), vitamina E y sus derivados (α -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocoferol), extracto de semilla de uva y extracto de *Camellia sinensis*.

25 Sin limitación, LOS agentes antipruriginosos incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen tenaldina, trimeprazina, ciproheptadina.

30 Sin limitación, los agentes antirrosácea/antitelangiectasia incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen metronidazol, vasoconstrictores, peróxido de benzoílo, ácido azelaico, azufre, proteínas de soja y glicosaminoglicanos.

35 Sin limitación, los agentes antiseborrea incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen derivados de progesterona, isoleutrol e hinoquitilol.

40 Sin limitación, los agentes para pieles sensibles incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen aceite de rosa y aceite de jazmín.

45 Sin limitación, los agentes de limpieza incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen laurilsulfato de amonio, laurilétersulfato de amonio, cocamida MEA, laurilsulfato de trietanolamina, estearato de sodio y extracto de hoja de ortiga.

50 Sin limitación, los agentes de síntesis de colágeno incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinilo, ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoílo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapalene, β -caroteno, retiniléster), vitamina C y sus derivados (palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de magnesio, ascorbil-fosfato de sodio), factores de crecimiento y sus derivados.

- 5 Sin limitación, los agentes exfoliantes incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen ácidos alfa/beta-hidroxiácidos, ácido salicílico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico y polvo de cáscara de nuez.
- 10 Sin limitación, los agentes de peeling facial incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen ácido glicólico, ácido láctico, ácido tricloroacético y fenol.
- 15 Sin limitación, los agentes reafirmantes/tensores incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen dimetilaminoetanol, activos neurocosméticos (de tipo BotoxTM), quitosano, extracto de árnica, aceite de hinojo dulce y extracto de papaya.
- 20 Sin limitación, los agentes de eliminación de radicales libres/anticontaminación/antiestrés incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de semilla de uva, alfa-tocoferol y sus ésteres, superóxido dismutasa, algunos agentes quelantes de metales, vitamina C y sus derivados (palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de magnesio, ascorbil-fosfato de sodio).
- 25 Sin limitación, los agentes para el cuidado del cabello incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen poli-D-glucosamina, poli-N-acetil-D-glucosamina, cloruro de estearalconio y laurilsulfato de trietanolamina.
- 30 Sin limitación, los agentes inhibidores de las metaloproteinasas matriciales incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de *Camellia sinensis*, polifenoles, extracto de *Spatholobi caulis*, extracto de *Euonymus alatus*, extracto de *Rhizoma notopterygii*, quercetina, glicosaminoglicanos, polimetoxi-flavonoide, N-acetil-cisteína, 2-furildioxima, isoflavona, vitamina C y sus derivados (palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de magnesio, ascorbil-fosfato de sodio), ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinilo, ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoílo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β-caroteno, retiniléster) y derivados de hidroxamato.
- 35 Sin limitación, los agentes humectantes incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de pepino, carboxilato de sodio-2-pirrolidona, PCA de sodio, hialuronato de sodio, quitina y sus derivados, alfa-hidroxiácidos, ácido hialurónico y proteína de trigo hidrolizada.
- 45 Sin limitación, los agentes osmorreguladores incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen manitol, dulcitol y betaína.
- 50 Sin limitación, los agentes protectores incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen poli-N-acetil-D-glucosamina, poli-D-glucosamina, alquilamidas, quitosano, extracto de *Chrysanthellum indicum*, extracto de *Camellia sinensis* y extracto de fermento de alteromonas.
- 55 Sin limitación, los agentes de rejuvenecimiento incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de romero, extracto de palo de rosa, extracto de geranio y vitamina E y sus derivados (α-tocoferol, δ-tocoferol, γ-tocoferol).
- 60 Sin limitación, los agentes de rejuvenecimiento incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de romero, extracto de palo de rosa, extracto de geranio y vitamina E y sus derivados (α-tocoferol, δ-tocoferol, γ-tocoferol).
- 65

5 Sin limitación, los agentes de reparación de la piel incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinilo, ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoilo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retiniléster), alantoína, extracto de eucalipto, aceite de lavanda, aceite de rosa y activadores de la síntesis del colágeno, y activadores de componentes de la matriz extracelular de la piel.

10 Sin limitación, los agentes adelgazantes/anticelulíticos incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de *Chrysanthellum indicum*, dihidromiricetina, teobromina, teofilina, aminofilina, cafeína, clorhidrato de isopropilarterenol, epinefrina, agonistas de α -MSH, activadores de la adenilato ciclasa e inhibidores de la fosfodiesterasa.

20 Sin limitación, los agentes de protección solar/fotoenvejecimiento incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen PABA (ácido *p*-aminobenzoico) y derivados, gluconolactona, salicilatos, cinnamatos, benzofenonas, dibenzoilmetanos, oxibenzona, vitamina E y sus derivados (α -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocoferol), cloruro de etilbisiminometilguaiacol de manganeso, glicosaminoglicanos, ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinol, ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoilo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retiniléster), dióxido de titanio, metoxicinamato de octilo, benzofenona, salicilato de octilo, extracto de *Epilobium angustifolium*, extracto de *Rumex occidentalis*, extracto de *Chrysanthellum indicum*, extracto de *Camellia sinensis* y extracto de fermento de alteromonas.

30 Sin limitación, los agentes de bronceado sin sol/estimulantes de la melanogénesis incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen dihidroxiacetona, agonistas de α -MSH, activadores de la adenilato ciclasa e inhibidores de la fosfodiesterasa.

35 Sin limitación, los agentes tonificantes incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de ortiga, extracto de flor de naranja, extracto de palo de rosa y extracto de hamamelis.

40 Sin limitación, los agentes de blanqueamiento/pigmentación incluyen extractos de plantas, extractos de algas, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de plantas leguminosas, fermentos, hidrolizados proteolíticos, péptidos, extractos de levadura y sus derivados, extractos de microorganismos, extractos de derivados animales y compuestos sintéticos. Más concretamente, dichos agentes incluyen extracto de arbutina, ácido azelaico, vitamina C y sus derivados (palmitato de ascorbilo, ascorbil-fosfato de magnesio, ascorbil-fosfato de sodio), hidroquinona, *N*-acetil-4-*S*-cisteanimilfenol, ácido kójico, melanostat (melanostatina), tretinoína, ácido retinoico y sus derivados (retinol, retinaldehído, palmitato de retinol, el ácido *trans*-retinoico, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, glucuronoides de retinoilo, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retiniléster), extracto de *Ruminex occidentalis*, regaliz, morera, *Arctostaphylos uva-ursi* (gayuba), inhibidores de la tirosinasa, inhibidores de la transferencia de melanosomas y eliminadores de melanina.

55 En una realización, la composición de la presente invención comprende además un portador, vehículo, excipiente o aditivos tópicos farmacéuticamente aceptables (es decir, portador, vehículo, excipiente o aditivos tópica/cosméticamente aceptables). Dicho portador, vehículo, excipiente o aditivos son bien conocidos en la técnica, y se pueden usar, por ejemplo, para mejorar la formulación final con respecto a las propiedades organolépticas, la penetración en la piel y la accesibilidad del principio activo. Los ejemplos de portadores, vehículos o excipientes incluyen: agente de tamponamiento, agente portador, agente quelante, agente acondicionador, agente colorante, agente antiadherente, agente emoliente, agente emulsionante, agente filmógeno, agente espumante, agente humectante, agente de lactilato, agente lipófilo, agente lubricante, agente neutralizante, agente oleoso, agente opacificante, agente conservante, agente solubilizante, agente disolvente, agente estabilizador, agente tensioactivo, agente espesante, agente de viscosidad, agente absorbente de agua, agente humidificador, perfume y agua termal.

65 La composición de la presente invención puede formularse para proporcionar un sistema de administración específicamente controlada. Los ejemplos no limitantes de dichos sistemas de administración incluyen el sistema de administración lenta, el sistema de administración rápida, el sistema de administración inmediata, el sistema de administración retrasada, el sistema de administración de orden cero y el sistema de administración de velocidad

- 5 doble o múltiple. Dichos sistemas de administración controlada se pueden conseguir con formulaciones específicas, incluyendo sistemas químicos de administración, emulsiones múltiples, microemulsiones, nanoemulsiones, encapsulados tales como liposomas, microesferas, nanoesferas, microesponjas, perlas y ciclodextrinas, matrices poliméricas, conjugados cosméticos poliméricos, cuerpo oleoso/oleosina, película molecular liposoluble, parches para la piel, dosis unitarias.
- 10 Sin limitación, los agentes de tamponamiento son sales de bases/ácidos, compatibles con la naturaleza de la piel y con su pH. El acetato de sodio es un ejemplo de un agente tampón usado con frecuencia.
- 15 Sin limitación, los agentes portadores son ingredientes capaces de ayudar a la aplicación del principio activo. El isohexadecano es un ejemplo de un portador de uso frecuente.
- 20 Sin limitación, los agentes quelantes son ingredientes capaces de unir cationes monovalentes y divalentes, tales como EDTA tetrasódico y EDTA disódico.
- 25 Sin limitación, los agentes acondicionadores son ingredientes con acción lubricante y efecto hidratante, tales como cloruro de cetrimonio, cloruro de dicetildimonio, trideceth-12, cuaternio-Z7, cuaternio-18, policuaternio-10, metosulfato de behentrimonio, alcohol cetearílico, dimetilamina de estearamidopropilo, trimetilsililamodimeticona, isolaueth-6, octoxinol-4, dimeticona, dimeticonol, ciclopentasiloxano, pareth-7, pareth-9, ácido linoleico y glicerina.
- 30 Sin limitación, los agentes antiadherentes son ingredientes capaces de adsorberse sobre materiales pegajosos y reducir su tendencia a adherirse, tales como ciclopentasiloxano, dimeticona y vinildimeticona, feniltrimeticona, ésteres de isopropilo, ésteres de isoestearato, sebacato de dimetilo y sebacato de dipropilo.
- 35 Sin limitación, los agentes emolientes son ingredientes con acción lubricante y efecto hidratante, tales como palmitato de isopropilo, aceite de semilla de girasol, aceite mineral, estearato de estearilo, miristato de isopropilo, lanolina, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclopentasiloxano, dimeticona, vinildimeticona, bis-fenilpropildimeticona, alquildimeticona, estearato de sorbitán, diestearato de sacarosa, alcohol miristílico, lactato de miristilo, acetato de cetilo, dicaprilléter, floraéster-20, aceite de soja maleado, ciclometicona, manteca de karité, aceite de coco hidrogenado, palmitato de isopropilo, siloxisilicato de diisostearoil-trimetilopropano y benzoato de alquilo.
- 40 Sin limitación, los agentes emulsionantes son ingredientes capaces de prevenir la separación de sustancias no miscibles en una emulsión, de ayudar a distribuir de manera uniforme una sustancia en otra, de mejorar la textura, la homogeneidad, la consistencia y la estabilidad, tales como alcohol cetearílico, estearato de glicerilo, polímero reticulado de acrilato de alquilo, ácido esteárico, cera emulsionante, oleato de sorbitán, estearato de sorbitán, polisorbato, glicopolisorbato de polietileno, trietanolamina, ciclopentasiloxano, copoliol de dimeticona, PEG-30 dipolihiidroxiestearato, diestearato de sacarosa, estearato de PEG-100, dioctilsulfosuccinato de sodio, poliácridamida, isoparafina, laureth-7, fosfato de cetilo, cetilfosfato de DEA, estearato de glicol, alcohol estearílico, alcohol cetílico, metosulfato de behentrimonio y cetareth-2.
- 45 Sin limitación, los agentes filmógenos son ingredientes capaces de formar una película dimensionalmente estable y continua para reducir al mínimo la pegajosidad de la fórmula, tal como proteína de trigo, copolímero de eicoseno, perfluorometilisopropiléter, siloxi-silicato de diisostearoil-trimetilopropano, trimetilsiloxisilicato, dimeticona, vinildimeticona y ciclopentasiloxano.
- 50 Sin limitación, los agentes espumantes son ingredientes capaces de regular la cantidad de aire en un producto, tales como lauramida DEA y cocamida MEA, lauriléter-sulfosuccinato disódico, *N*-octadecil-sulfosuccinamato disódico, laurilsulfato de amonio, laurilsulfato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio y 2-etilhexilsulfato de sodio.
- 55 Sin limitación, los agentes humectantes son ingredientes capaces de mantener la humedad constante y de retener la humedad, tales como glicerina, PEG-8, butilenglicol y propilenglicol.
- 60 Sin limitación, los agentes lubricantes son ingredientes capaces de añadir deslizamiento y de reducir la fricción para mejorar la aplicación, tales como dimeticona y copoliol de dimeticona.
- 65 Sin limitación, agentes neutralizantes son ingredientes capaces de cambiar el equilibrio ácido-base, tales como trietanolamina e hidróxido de sodio.
- Sin limitación, los agentes opacificantes son ingredientes capaces de cambiar el aspecto de un producto transparente o translúcido a un aspecto más cremoso o perlado, tal como estearato de glicerilo y estearato de PEG-100.
- Sin limitación, los agentes conservantes son ingredientes capaces de retrasar o prevenir el deterioro microbiano o químico, y de proteger contra la decoloración, tales como DMDM-hidantoina, metilparabeno, propilparabeno,

fenoxietanol, etilparabeno, butilparabeno, imidazolidinil-urea, diazolidinil-urea, cuaternio-8, cuaternio-14, cuaternio-15, propilenglicol, ácido deshidroacético, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona y Germaben.

5 Sin limitación, los agentes solubilizantes son ingredientes capaces de permitir que ingredientes incompatibles se conviertan en parte de una solución homogénea, tales como polisorbato, cetareth, esteareth y PEG.

10 Sin limitación, los agentes estabilizadores son ingredientes capaces de mantener las propiedades físicas y químicas durante y después del procesamiento, de prevenir o limitar los cambios en las propiedades físicas de una sustancia durante la vida del producto, tales como polietileno, cloruro de sodio, alcohol estearílico, goma de xantano, EDTA tetrasódico y copoliol de dimeticona.

15 Sin limitación, los agentes tensioactivos son ingredientes capaces de reducir la tensión superficial cuando se disuelven en agua o en una solución acuosa, de reducir la tensión interfacial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido, tales como dioctilsulfosuccinato de sodio, octoxinol-40, isolaueth-6, laurilsulfato de amonio, alcohol laurílico, lauramida-DEA y cocoamidopropil-betaína.

20 Sin limitación, los agentes espesantes son ingredientes capaces de absorber el agua para conferir cuerpo, mejorar la consistencia o la textura, y estabilizar una emulsión, tales como ácido esteárico, silicato de magnesio y aluminio, carbómero, polímero reticulado de acrilato de alquilo, poliacrilamida, isoparafina, laureth-7, alcohol cetílico, goma de xantano, alquildimeticona, hidroxietilcelulosa, estearato de glicerilo, tetraestearato de pentaeritrito, alcohol estearílico y policuaternio-10.

25 Sin limitación, los agentes de viscosidad son ingredientes capaces de controlar el grado de fluidez y la resistencia interna al flujo presentadas por un fluido, tales como silicato de magnesio y aluminio, caprililglicol y alcohol miristílico.

Sin limitación, los agentes absorbentes de agua son ingredientes capaces de absorber el agua del producto para mantener la humedad, tales como polímero de carboxivinilo, copolímero acrílico, poliacrilamida, polisacáridos, goma natural, arcilla, arcilla modificada, sal metálica y ácido graso.

30 Sin limitación, los agentes humidificadores son ingredientes capaces de reducir la tensión superficial del agua para una mejor penetración o distribución por la superficie, tales como caprilato, caprililglicol, caprato de glicerilo, poligliceril-2 caprato, poligliceril-6, poligliceril-3-laurato y TEA-laureth-sulfato.

35 El compuesto o la composición de la presente invención pueden envasarse de cualquier manera adecuada, incluyendo, pero sin limitación, un tarro, un frasco, un tubo, una varilla, un aplicador de bola rotatoria, un dispositivo de pulverización de aerosol, etc., de la manera convencional. El compuesto o la composición de la presente invención se podrían envasar como un kit de dos o más compartimentos separados, que incluya uno que contenga los principios activos y un segundo que contenga un vehículo tópica/dermatológicamente aceptable, que se puedan mezclar entre sí en algún momento determinado antes de la aplicación. Por ejemplo, los principios activos, en forma de una crema, un polvo, un comprimido, una cápsula o un líquido, pueden estar contenidos en envases sellados, de un solo uso, que se puedan abrir para mezclarse con el vehículo tópicamente aceptable, que también se puede almacenar en forma previamente medida en envases sellados de un solo uso. Como alternativa, los principios activos y el vehículo tópicamente aceptable se pueden proporcionar en mayores cantidades, de las que se podría retirar la cantidad necesaria usando varios dispositivos de medición tales como una cuchara o taza de medición para sólidos, o un vial o un gotero calibrado para líquidos. El compuesto o la composición de la presente invención se pueden dispersar sobre un sustrato y posteriormente envasarse. Los sustratos adecuados incluyen apósitos, incluyendo apósitos de película y vendajes. En una realización, el kit o envase puede comprender instrucciones de uso/aplicación, por ejemplo, instrucciones para prevenir, reducir, retrasar o tratar una afección cutánea.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso (por ejemplo, uso cosmético o terapéutico) de un compuesto de fórmula (I) para prevenir, reducir, retrasar o tratar una afección cutánea en un sujeto.

55 En otro aspecto, se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para mejorar la consistencia y el espesor de la dermis mejorando la homogeneidad de la dermis.

En otro aspecto, se describe el uso (por ejemplo, uso cosmético) de un compuesto de fórmula (I) para inducir y/o aumentar la producción de una molécula de UDE en un sistema biológico. En una realización adicional, la molécula de UDE anteriormente mencionada es laminina-5 y/o colágeno VII.

60 En otro aspecto, se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para reforzar la unión dermoepidérmica (UDE).

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para la prevención, la reducción o el tratamiento de una afección cutánea.

65 En otro aspecto, se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para mejorar la consistencia y el espesor de la dermis mejorando la homogeneidad de la dermis.

En otro aspecto, se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para inducir y/o aumentar la producción de al menos una molécula de UDE en un sistema biológico. En una realización, la al menos una molécula de UDE anteriormente mencionada es laminina-5 y colágeno VII.

- 5 En otro aspecto, se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para la preparación de un medicamento para reforzar la unión dermoepidérmica (UDE).

En una realización, la afección cutánea anteriormente mencionada es una afección cutánea relacionada con el envejecimiento (por ejemplo, el envejecimiento intrínseco) de la piel. La afección cutánea relacionada con el envejecimiento puede implicar, por ejemplo, arrugas, líneas finas, manchas de la edad, daño solar (en particular, el estrés oxidativo inducido por la radiación UV), imperfecciones, piel hiperpigmentada, manchas de la edad, aumento del espesor de la piel, pérdida de elasticidad de la piel y del contenido de colágeno, piel seca, lentigos y/o melasmas, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la afección cutánea relacionada con el envejecimiento anteriormente mencionada es la aparición o la presencia de (a) arrugas, (b) las líneas finas o (c) tanto (a) como (b), en la piel.

En otra realización, la afección cutánea anteriormente mencionada es el daño en la piel causado por un tratamiento cosmético o terapéutico, o por una lesión (por ejemplo, una intervención quirúrgica que afecte a la piel, tratamiento con láser de la piel, dermoabrasión o peeling (por ejemplo, para ayudar en el proceso de cicatrización)).

En una realización, el sistema biológico anteriormente mencionado es una célula o células, un tejido, un órgano o un sujeto. En una realización adicional, la célula o las células anteriormente mencionadas es/son células cutáneas tales como un fibroblasto o una combinación de células incluyendo fibroblastos. En otra realización, el órgano mencionado anteriormente es la piel.

El método de administración del compuesto o de la composición de la presente invención puede variar, pero, en general, implica la aplicación en una zona de la piel propensa a, o afectada por, una afección cutánea relacionada con el envejecimiento, por ejemplo, cualquier afección o trastorno de la piel asociado con, causado por o afectado por el envejecimiento intrínseco y/o envejecimiento extrínseco. La afección cutánea relacionada con el envejecimiento puede implicar, por ejemplo, arrugas, líneas finas, manchas de la edad, daño solar (por ejemplo, estrés oxidativo inducido por la radiación UV), imperfecciones, piel hiperpigmentada, aumento del espesor de la piel, pérdida de elasticidad de la piel y del contenido de colágeno, piel seca, lentigos y/o melasmas.

Se puede extender una crema, una loción, un gel, una pomada, una pasta o similares por la superficie afectada y frotarla suavemente. Se puede aplicar una solución del mismo modo, pero más normalmente se aplicará con un cuentagotas, un hisopo o similares, y se aplicará cuidadosamente en las zonas afectadas.

El régimen de aplicación dependerá de una serie de factores que se pueden determinar fácilmente, tales como la gravedad de la afección y su capacidad de respuesta al tratamiento inicial, pero normalmente implicará una o más aplicaciones al día de manera continua. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad óptima de la formulación que se vaya a administrar, las metodologías de administración y las tasas de repetición. En general, se contempla que las formulaciones de la invención se apliquen en el intervalo de una vez o dos veces a la semana hasta una vez o dos veces al día.

En una realización, el sujeto anteriormente mencionado es un mamífero. En una realización adicional, el mamífero anteriormente mencionado es un ser humano.

La presente invención se ilustra más detalladamente mediante los siguientes ejemplos.

50 EJEMPLO 1

Síntesis de $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (péptido I, SEQ ID NO: 1)

El Péptido I se sintetizó en un soporte sólido con una resina de amida de Rink cuya funcionalización es de entre 0,3 y 0,6 mmol/g de resina. Primero se preparó la resina de amida de Rink mediante lavado con dimetilformamida (DMF) (2 lavados), seguido, a continuación, de la etapa de desprotección que se describe a continuación. Para cada aminoácido que se tenía que acoplar, se repitieron las siguientes etapas: acoplar el aminoácido, lavar la resina, desproteger la función amino de la cadena principal y luego lavar la resina de nuevo. Los cuatro restos de aminoácido comprendidos en el péptido resultante estaban en la configuración L.

Acoplamiento: dos equivalentes de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP) (o hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HBTU), dos equivalentes de diisopropiletilamina (DIEA) (o *N*-metilmorfolina, NMM) y dos equivalentes de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc)-AA-OH durante 2 horas en DMF

65

Lavado: dos lavados de DMF, un lavado de metanol, dos lavados de diclorometano y un lavado de DMF.

Desprotección: una mezcla de DMF/piperidina 80/20 con etanodiol al 2 % (para atrapar los radicales), una vez durante 3 minutos y luego durante 7 minutos.

5 Lavado: (igual que el descrito anteriormente).

10 Una vez acoplados los aminoácidos, se acopló el ácido en la función *N*-terminal de la misma manera que un aminoácido, y se escindió el péptido de la resina usando una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA)/diclorometano 50/50 con etanodiol al 2 % durante 90 minutos.

Se evaporaron el diclorometano y el TFA bajo una corriente de nitrógeno, seguido de la precipitación con éter dietílico y la purificación mediante cromatografía líquida preparativa con una columna C18 de fase inversa.

15 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (péptido I) se sintetizó usando los siguientes aminoácidos protegidos: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys (Boc)-OH y Fmoc-Gly-OH, y se acopló en la función *N*-terminal con un ácido hexanoico.

EJEMPLO 2

20 Síntesis de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (péptido II; SEQ ID NO: 2)

25 El Péptido II se sintetizó usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó un ácido octanoico, en lugar de un ácido hexanoico, para el acoplamiento a la función *N*-terminal del primer resto de lisina. Los cuatro restos de aminoácido comprendidos en el péptido resultante estaban en la configuración L.

EJEMPLO 3

Síntesis de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (péptido III; SEQ ID NO: 3)

30 El Péptido III se sintetizó usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó un ácido butanoico, en lugar de un ácido hexanoico, para el acoplamiento a la función *N*-terminal del primer resto de lisina. Los cuatro restos de aminoácido comprendidos en el péptido resultante estaban en la configuración L.

EJEMPLO 4

35 Síntesis de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (péptido IV; SEQ ID NO: 4)

40 El Péptido IV se sintetizó usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó un ácido decanoico, en lugar de un ácido hexanoico, para el acoplamiento a la función *N*-terminal del primer resto de lisina. Los cuatro restos de aminoácidos comprendidos en el péptido resultante estaban en la configuración L.

EJEMPLO 5

45 Efecto del péptido I sobre la neosíntesis de laminina en un modelo de fibroblastos humanos normales

50 Se incubaron fibroblastos dérmicos humanos normales durante 48 horas en ausencia o en presencia de factor de crecimiento transformante (TGF)- β a 50 ng/ml o de péptido I a dos concentraciones, en concreto, 10^{-6} M y 10^{-7} M. Al final del período de incubación, se cuantificaron las lamininas con el kit de inmunoensayo enzimático (EIA). También se cuantificaron las proteínas contenidas en el lisado celular por espectrofotometría de acuerdo con el método de Bradford. Se ensayaron el TGF- β y el péptido I en dosis-respuesta a los fibroblastos.

55 Los datos presentados en la siguiente Tabla I representan el aumento relativo en la síntesis de laminina en un medio de cultivo de fibroblastos dérmicos humanos en monocapas en presencia de péptido I o TGF- β , en comparación con las células no tratadas (control).

TABLA I	
Lamininas (ng/ μ g de proteínas)	% de aumento
Control	100,0 %
TGF- β (50 ng/ml)	109,9 %
Péptido I (10^{-6} M)	125,8 %
Péptido I (10^{-7} M)	125,9 %

60 Estos resultados indican que el péptido I aumenta la síntesis de laminina en las células de fibroblastos dérmicos humanos.

EJEMPLO 6

Efecto del péptido I en la síntesis de colágeno VII en un modelo de piel humana

5 Se trataron o no fragmentos de piel humana normal en presencia de un corticosteroide dérmico al 0,05 % p/v y el péptido I a una concentración de 10^{-7} M. Se sabe que los corticosteroides dérmicos alteran el metabolismo celular. A continuación, se congelaron las muestras de piel al tercer día para realizar un análisis inmunohistoquímico del colágeno VII. La inmunodetección se realizó con un método indirecto de inmunoperoxidasa de 3 capas (kit de peroxidasa ABC, Vector Laboratories) usando un anticuerpo primario específico del colágeno VII.

10 La cuantificación del marcaje del colágeno VII se determinó usando las puntuaciones semicuantitativas presentadas en la Tabla II:

TABLA II

Sin marcaje del colágeno VII	Puntuación 0
Marcaje ligero del colágeno VII	Puntuación 1
Marcaje moderado del colágeno VII (piel normal)	Puntuación 2
Marcaje normal del colágeno VII (piel normal)	Puntuación 3
Sobrexpresión del colágeno VII	Puntuación 4

15 Los resultados presentados en la Tabla III indican que el péptido aumenta la síntesis de colágeno VII en un modelo de piel humana.

TABLA III

Tratamiento	Puntuación	Cambio relativo
Piel de control (sin tratamiento)	$1,9 \pm 0,8$	---
Piel + corticosteroides	$1,6 \pm 0,5$	-16 %
Piel + corticosteroides + péptido I 10^{-7} M	$2,25 \pm 0,2$	+34 %

20 **EJEMPLO 7**

Efecto del péptido I en la síntesis de laminina-5 en un modelo de piel humana

25 Se trataron o no fragmentos de piel humana normal en presencia de un corticosteroide dérmico al 0,05 % p/v y el péptido I a una concentración de 10^{-7} M. A continuación, se congelaron las muestras de piel al tercer día para realizar un análisis inmunohistoquímico de la laminina-5. La inmunodetección se realizó con un método indirecto de inmunoperoxidasa de 3 capas (kit de peroxidasa ABC, Vector Laboratories) usando un anticuerpo primario específico de la laminina-5.

30 La cuantificación del marcaje de la laminina-5 se determinó usando las puntuaciones semicuantitativas presentadas en la Tabla IV:

TABLA IV

Sin marcaje de la laminina 5	Puntuación 0
Marcaje ligero de la laminina 5	Puntuación 1
Marcaje moderado de la laminina 5 (piel normal)	Puntuación 2
Marcaje normal de la laminina 5 (piel normal)	Puntuación 3
Sobrexpresión de la laminina 5	Puntuación 4

35 Los resultados presentados en la Tabla V indican que el péptido I aumenta la síntesis de laminina-5 en un modelo de piel humana.

TABLA V

Tratamiento	Puntuación	Cambio relativo
Piel de control (sin tratamiento)	$2,1 \pm 1,3$	---
Piel + corticosteroides	$1,17 \pm 0,8$	-45 %
Piel + corticosteroides + péptido I 10^{-7} M	$2,2 \pm 0,8$	+49 %

EJEMPLO 8

Actividad antiarrugas *in vivo* deL Péptido I

- 5 Se ensayó el Péptido I en la formulación descrita en la siguiente Tabla VI frente a su placebo en 30 sujetos (+ 10 %) seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión/no inclusión.

TABLA VI

10

Gel acuoso antiarrugas que comprende el péptido I

Constituyente	Cantidad
Agua	69,66 (p/p)
Triglicérido caprílico/cáprico	10 % (p/p)
Miristato de miristilo	4,5 % (p/p)
Glicerina	3 % (p/p)
Butilenglicol	3 % (p/p)
Estearato de glicerilo	3 % (p/p)
Polisorbato 60	3 % (p/p)
Fruto de <i>Butyrospermum Parkii</i> (manteca de karité)	1,5 % (p/p)
Fenoxietanol, metilparabeno, etilparebano, butilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno	0,8 % (p/p)
Estearato de sorbitán	0,75 % (p/p)
Dimeticona	0,60 % (p/p)
TEA-carbómero	0,16 % (p/p)
Péptido 1	5 ppm

El Péptido I se ensayó a 5 ppm ($0,88 \times 10^{-5}$ M).

- 15 El estudio duró 56 días tras la primera aplicación. Las personas voluntarias se aplicaron el producto dos veces al día en una pata de gallo aleatoria de la sien.

El estudio fue un ensayo simple con ocultación, en el que se compararon los resultados obtenidos en una zona tratada tras la aplicación de la composición que comprendía el Péptido I con los obtenidos en otra zona tratada con el placebo.

- 20 La evaluación de la eficacia de la formulación que comprendía el Péptido I se realizó usando: (a) las fotografías digitales ilustrativas de las patas de gallo; y (b) réplicas de caucho de silicona de las patas de gallo (análisis de las arrugas y de la red cutánea por proyección de franjas).

- 25 Las fotografías de las patas de gallo de una de las personas voluntarias los días 0 y 28 posteriores a la aplicación de la formulación que comprendía el Péptido I se presentan en la Figura 1.

- 30 Proyección de franjas *in vitro* - topometría - arrugas. Se reprodujo el relieve de la piel (*in vitro*) a través de una réplica de caucho de silicona. Todas las réplicas de caucho de silicona se analizaron mediante proyección de franjas para observar el relieve cutáneo. Se midieron los siguientes parámetros: (a) SPa: rugosidad media; (b) SPq: dispersión media de las variaciones del relieve; (c) SPT: amplitud máxima del relieve y (d) SDev: superficie desarrollada. Los resultados de estos experimentos se presentan en la Figura 2.

- 35 Proyección de franjas *in vitro* - Análisis de la red cutánea. Todas las réplicas se analizaron por proyección de franjas para observar el análisis de la red cutánea. Se midieron los siguientes parámetros: (a) SRa: rugosidad media (mm); y (b) SRq: media con respecto a la media cuadrática (mm). Los resultados de estos experimentos se presentan en la Figura 3.

- 40 Estos datos muestran una potente eficacia del Péptido I para reducir las arrugas tras 28 y 56 días de aplicación, así como una reducción de la rugosidad de la red cutánea de las patas de gallo.

EJEMPLO 9

Actividad antienvjecimiento *in vivo* a largo plazo del Péptido I

- 45 Se ensayó el Péptido I de la formulación descrita en la Tabla VI anterior frente a su placebo en 27 sujetos seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión/no inclusión.

- 50 El Péptido I se ensayó a 5 ppm ($0,88 \times 10^{-5}$ M). El estudio fue un ensayo simple con ocultación, en el que se compararon los resultados obtenidos en una zona tras la aplicación de la composición que comprendía el Péptido I con los obtenidos en otra zona tras la aplicación de la composición que comprendía el placebo.

Se aplicaron el Péptido I o el placebo durante 168 días (6 meses) en la pata de gallo, y se analizó la textura de la dermis el día 0 y el día 168 mediante ecografía de alta resolución (20 MHz). El análisis de la textura usó una técnica de estadística de segundo orden: el método de las matrices de concurrencia. Se calcularon dos parámetros de concurrencia: la entropía de la matriz de concurrencia y la homogeneidad. La entropía corresponde a una percepción visual humana de la aspereza. La homogeneidad corresponde a la homogeneidad de la textura.

La Tabla VII resume el porcentaje medio de la variación (T168 días - T0)/T0 de los parámetros estudiados calculados a partir de los valores medios.

TABLA VII
Textura de la dermis de la sien

Textura de la dermis de la sien		Placebo	Péptido I
% de variación			
La entropía de la concurrencia	(T 168 días - T0)/T0	0,0 %	+1,3 %
La homogeneidad de la concurrencia	(T 168 días - T0)/T0	+1,8 %	+2,1 %

El análisis estadístico de los resultados obtenidos con el tratamiento con el Péptido I mostró un aumento significativo de los dos parámetros estudiados:

La entropía de la concurrencia: + 1,3 % ($p = 3,00 \times 10^{-3}$, prueba de Wilcoxon, dos colas, para grupos pareados, 5 %).

La homogeneidad de la concurrencia: + 2,1 % ($p = 3,60 \times 10^{-2}$, prueba de Wilcoxon, dos colas, para grupos pareados, 5 %).

El análisis de la dermis en la base de la imagen ecográfica se muestra en la Figura 4.

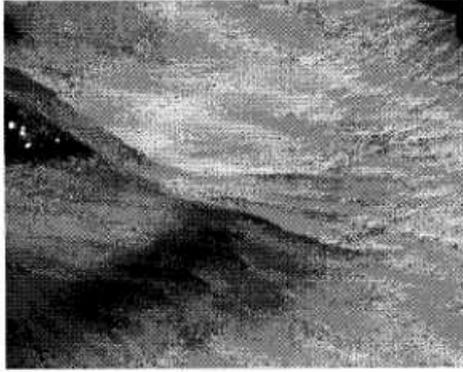
EJEMPLO 9

Emulsión de aceite/agua antiarrugas que comprende el Péptido I

Constituyente	Cantidad
Fase oleosa	
Alcohol cetearílico (y) glucósido cetearílico (Montanov® 68)	5 % (p/v)
Aceite de jojoba	5 % (p/v)
Aceite de vaselina	5 % (p/v)
Palmitato de isopropilo	7 % (p/v)
Fase acuosa	
Glicerina	5 % (p/v)
Poliacrilamida e isoparafina C13-14 y Laureth-7 (Sepigel® 305)	0,3 % (p/v)
Fenoxietanol, metilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno (Phenonip®)	0,5 % (p/v)
Perfume	0,2 % (p/v)
Péptido 1	10 ppm
Agua c.s.	100 %

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,
- 5 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO: 1) (I)
- o uno de sus racematos, enantiómeros o diastereómeros, o mezclas de los mismos, o una de sus sales, para la prevención, la reducción, el retraso o el tratamiento de (a) arrugas, (b) líneas finas o (c) tanto (a) como (b) en la piel de un sujeto.
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que las lisinas y la histidina están en configuración L.
3. Una composición que comprende una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, y un excipiente o vehículo tópica, cosmética o farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. La composición de la reivindicación 3, en la que dicha cantidad eficaz es de entre aproximadamente 10^{-8} M y aproximadamente 10^{-2} M.
5. La composición de la reivindicación 3, en la que dicha cantidad eficaz es de entre aproximadamente 10^{-6} M y aproximadamente 10^{-5} M.
- 20 6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que comprende además al menos un agente activo adicional.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en la que dicha composición es una composición tópica.
- 25 8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicha composición es una solución acuosa, una crema, una emulsión de agua en aceite, una emulsión de aceite en agua, un gel, un pulverizado, una pomada, una loción o una pasta.
- 30 9. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o 2, o de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3-8, para la preparación de un medicamento.
- 35 10. Un kit o envase que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o 2, o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 3-8, junto con (i) instrucciones para la prevención, la reducción, el retraso o el tratamiento de (a) arrugas, (b) líneas finas o (c) tanto (a) como (b) en la piel de un sujeto; o (ii) un recipiente.
- 40 11. Una composición para (i) la prevención, la reducción, el retraso o el tratamiento de (a) arrugas, (b) líneas finas o (c) tanto (a) como (b) en la piel de un sujeto; comprendiendo dicha composición el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, y un excipiente o vehículo tópica, cosmética o farmacéuticamente aceptable.

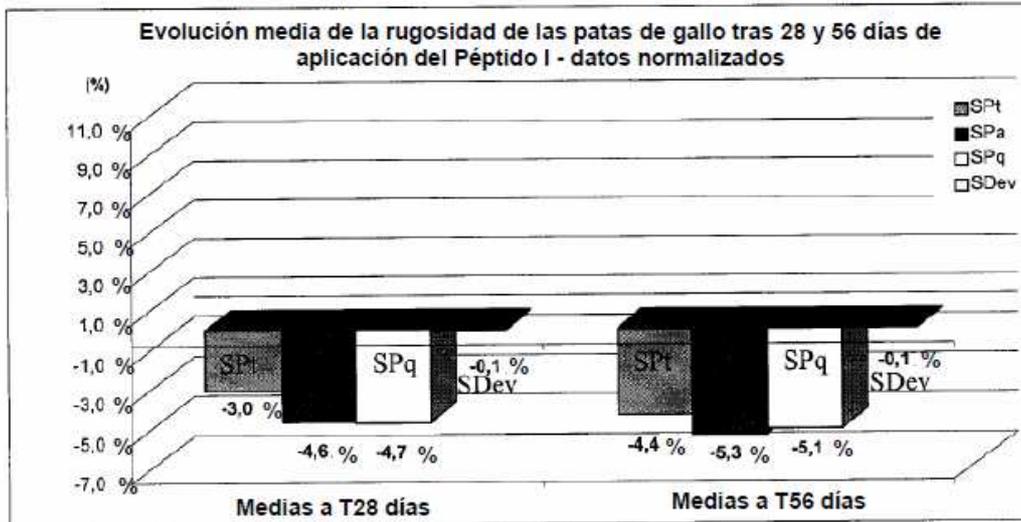


Día 0



Día 28

Figura 1

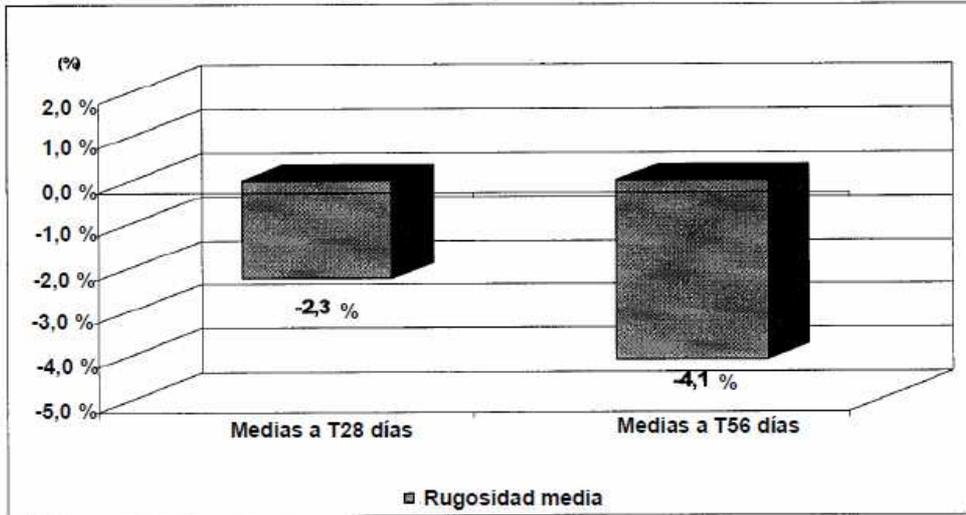


	Evolución media* (%)			
	<i>SPt</i>	<i>SPa</i>	<i>SPq</i>	<i>SDev</i>
Medias a T28 días	-3,0 %	-4,6 %	-4,7 %	-0,1 %
Medias a T56 días	-4,4 %	-5,3 %	-5,1 %	-0,1 %

*: porcentajes calculados basándose en las medias de los valores brutos

Figura 2

Evolución media de la rugosidad de la red cutánea de las patas de gallo tras 28 y 56 días de aplicación del Péptido I



	Evolución media* (%)
	Rugosidad media (mm)
Medias a T28 días	-2,3 %
Medias a T56 días	-4,1 %

*: porcentajes calculados basándose en las medias de los valores brutos

Figura 3

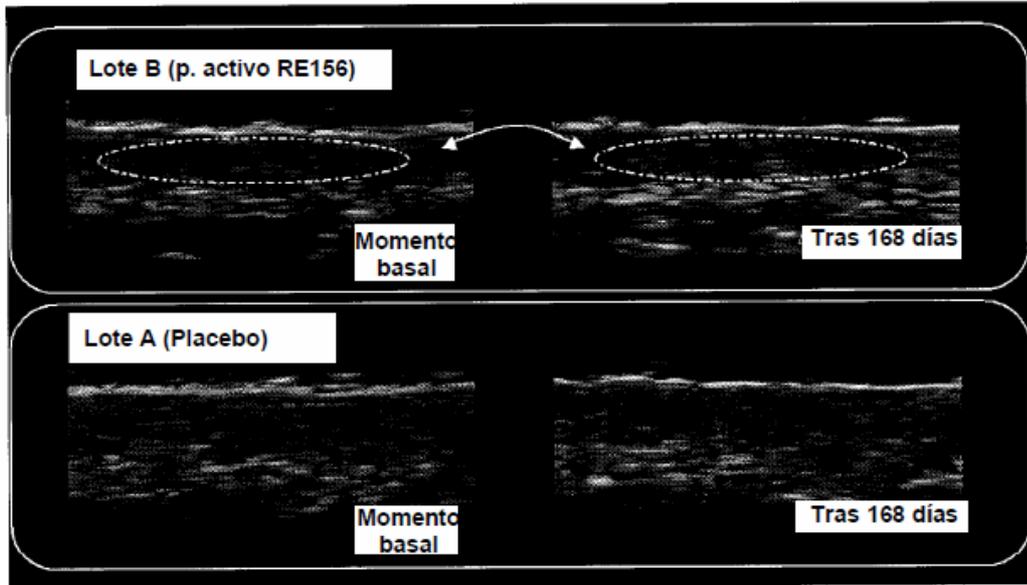


Figura 4