

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 732**

51 Int. Cl.:

C07K 7/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2014 PCT/EP2014/066448**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15014923**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2014 E 14747903 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 3027639**

54 Título: **Péptidos para la estimulación de la formación de colágeno**

30 Prioridad:

02.08.2013 EP 13382316

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

14.08.2017

73 Titular/es:

**INFINITEC ACTIVOS S.L. (100.0%)
Granollers 1-3, Nave 7, Poligono Industrial
Raiguer
08170 Montornés del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**ALBERICIO PALOMERA, FERNANDO y
ACOSTA CRESPO, GERARDO ALEXIS**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 629 732 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

Péptidos para la estimulación de la formación de colágeno

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto y a composiciones que comprenden dicho compuesto que son capaces de estimular la formación de colágeno, así como el uso de dicho compuesto y/o de dichas composiciones en el tratamiento cosmético de la piel y/o del pelo, en particular, en la prevención del envejecimiento y la estimulación del crecimiento del pelo.

Antecedentes de la invención

El objetivo de los productos cosméticos es proporcionar el cuidado de la piel y del pelo, mejorando las propiedades, el aspecto y las funciones de los mismos, así como proporcionar belleza y bienestar a nuestro cuerpo, en especial en el rostro y el cuello.

El envejecimiento y otros factores externos pueden afectar a las funciones y al aspecto de la piel. Por lo tanto, hay una gran diversidad de cosméticos y productos farmacéuticos que se utilizan para evitar tales efectos.

El mundo de la cosmética, incluyendo el desarrollo de una amplia variedad de productos para el cuidado de la piel, lo que, en consecuencia, ayuda a mejorar la vida humana, está iniciando una nueva era, con el respaldo científico y tecnológico, para la piel en su integridad como un órgano, y el cuero cabelludo, y una correcta interacción con todo, el día a día, el estrés y el envejecimiento normal, y la caída del pelo.

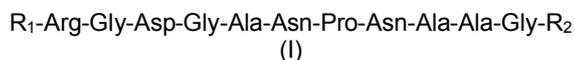
El objetivo de la presente invención se refiere a nuevos péptidos activos que son capaces de mejorar las propiedades, aspecto y funciones de la piel y/o del pelo debido a su capacidad de los fibroblastos para inducir la producción de colágeno de los tipos I, III, IV, VIII. Además, los nuevos péptidos activos pueden estimular la proliferación de pelo nuevo por la estimulación de folículo piloso para inducir la proliferación, la regulación de la papila dérmica y/o de células madre, que son la clave para la generación de pelo nuevo.

Se han descrito varios productos que comprenden péptidos para estimular la biosíntesis de colágeno en la revisión del estado de la técnica de W. Johnson, Jr. ["Safety Assessment of Palmitoyl Oligopeptides as Used in Cosmetics", Cosmetic Ingredient Review, 13 de agosto de 2012, Washington], en la que se describen varios péptidos de palmitoilo, siendo dichos péptidos distintos de los compuestos de la presente invención. De forma adicional, la solicitud de patente internacional WO 2012/168519 A1 describe el uso de péptidos para estimular la biosíntesis de colágeno, pero el documento no proporciona ninguna información detallada de dichos péptidos que permita al experto en la técnica reproducir la invención.

Hay una necesidad en la técnica de proporcionar nuevos compuestos que estimulen la síntesis de colágeno y su uso en el tratamiento de la piel y del pelo. La presente invención resuelve esta necesidad mediante un péptido de fórmula (I), como se define a continuación.

Sumario de la invención

En el primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en la que

R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo C₁-C₂₄, alquenoiloilo C₂-C₂₄ y arilo C₆-C₁₀;
 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -OR₃, -SR₃, -NR₃R₄ y un polímero derivado de polietilenglicol;
 R₃ y R₄ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H; alquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₈; arilo C₆-C₁₀; aril-C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆; heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroaril-alquilo C₁-C₃, en el que el heteroarilo es monocíclico o bicíclico tal como se define anteriormente;

sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

En el segundo aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto como se define en el primer aspecto y un excipiente cosméticamente aceptable.

En el tercer aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el primer aspecto, o de una composición como se define en el segundo aspecto, para el tratamiento cosmético no terapéutico y/o el cuidado de la piel y/o del pelo. Este aspecto también puede formularse como un método de tratamiento cosmético no terapéutico y/o de cuidado de la piel y/o del pelo, que comprende aplicar a la piel y/o al pelo un compuesto de fórmula (I), como se define en el primer aspecto, o de una composición, como se define en el segundo aspecto.

En el cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el primer aspecto, o de una composición como se define en el segundo aspecto, para la inducción de la formación de colágeno.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un estudio de multiplicación y amplificación celular usando una mezcla de los tres péptidos 1-3. Los resultados se evaluaron después de 2 y 4 días de tratamiento con los péptidos.

La Figura 2 muestra el estudio de citometría de flujo de la afinidad de los fibroblastos por la mezcla de los tres péptidos 1-3. Los resultados se evaluaron después de 2 y 4 días de tratamiento.

La Figura 3 muestra el estudio con microscopía de fluorescencia de la inducción de colágenos en fibroblastos dérmicos humanos por la mezcla de los tres péptidos 1-3. A) Expresión de colágeno I en un control de fibroblastos dérmicos humanos no tratados. B) Expresión de colágeno I en fibroblastos dérmicos humanos tratados con una mezcla de los péptidos 1-3. C) Expresión de colágeno VI en un control de fibroblastos dérmicos humanos no tratados. D) Expresión de colágeno VI en fibroblastos dérmicos humanos tratados con la mezcla de los tres péptidos 1-3.

La Figura 4 muestra el estudio con microscopía electrónica de barrido de la inducción de colágenos en fibroblastos dérmicos humanos, utilizando la mezcla de los tres péptidos 1-3 del Ejemplo 1. Izquierda: fibroblastos dérmicos humanos no tratados. Derecha: fibroblastos dérmicos humanos tratados con una mezcla de los péptidos 1-3, en donde se observa claramente la formación de fibrillas de colágeno alrededor de la membrana celular.

La Figura 5 muestra la determinación de la síntesis de colágeno en los fibroblastos humanos por la mezcla de los tres péptidos 1-3. Esta figura muestra la inducción de la producción de colágeno de tipo I por la mezcla de los péptidos 1-3 a distintas concentraciones.

La Figura 6 muestra el análisis *in vivo* de la elasticidad, compacidad y espesor de la arrugas de la piel, después de la aplicación de la mezcla de los tres péptidos 1-3. A, Resultados del análisis de compacidad y elasticidad de la piel el día 28 y el día 56. Resultados del análisis del espesor el día 28 y el día 56.

La Figura 7 muestra el efecto de la mezcla de los tres péptidos 1-3 sobre la proliferación celular de la papila dérmica de pelo humano. El recuento total de células se realizó después de 4 y 6 días de incubación, respectivamente.

La Figura 8 muestra la determinación de la síntesis de colágeno en fibroblastos humanos por cada uno de los péptidos 1-3 y una mezcla de los mismos. Esta figura muestra la inducción de la producción de colágeno de tipo I por los péptidos 1-3 y una mezcla de éstos, en distintas concentraciones.

Descripción detallada de la invención

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 16, preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un único enlace, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo y *n*-pentilo.

"Alquiloilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 24, preferentemente de 10 a 24, átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un grupo -C(O)-, por ejemplo, caproilo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-C(O)-}$), lauroilo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-C(O)-}$), miristoilo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-C(O)-}$), palmitoilo (Palm) ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-C(O)-}$), estearoilo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-C(O)-}$), araquidoilo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{18}\text{-C(O)-}$) y behenoilo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{20}\text{-C(O)-}$).

"Alquenoilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene una o más insaturaciones, que tienen de 1 a 24, preferentemente de 10 a 24, átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un grupo -C(O)-, por ejemplo, miristoleilo ($\text{CH}_3\text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH=CH(CH}_2\text{)}_7\text{C(O)-}$), palmitoleilo ($\text{CH}_3\text{(CH}_2\text{)}_5\text{CH=CH(CH}_2\text{)}_7\text{C(O)-}$), oleilo ($\text{CH}_3\text{(CH}_2\text{)}_7\text{CH=CH(CH}_2\text{)}_7\text{C(O)-}$) y linoleilo ($\text{CH}_3\text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH=CHCH}_2\text{CH=CH(CH}_2\text{)}_7\text{C(O)-}$).

"Ariilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenilo o

naftilo.

"Aril-alquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, unido a un radical arilo, como se define anteriormente, tal como bencilo.

5

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 8, 9 o 10 miembros, que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S, tal como piridina.

10

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, unido a un radical heteroarilo, como se define anteriormente.

"Heterociclo" se refiere a un anillo de 5, 6 o 7 miembros, saturado o parcialmente saturado, que contiene átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo, seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos de heterociclos son bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina y morfolino.

15

"Polímero derivado de polietilenglicol" se refiere a un radical $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-\text{H}$, en el que n es un número entre 4 y 250.

20

"Estereoisómero" se refiere a compuestos que consisten en los mismos átomos unidos con la misma secuencia de enlace, pero que tienen distintas estructuras tridimensionales, que no pueden intercambiarse, tal como la configuración R/S y cis/trans (Z/E).

25

La expresión "sales cosméticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de base, ya sea inorgánicas u orgánicas, o sales de adición de ácido, ya se inorgánicas u orgánicas. Hay que tener en cuenta que, dado que los requisitos de seguridad para los productos farmacéuticos son más rigurosos que los de los cosméticos, cualquier sal farmacéuticamente aceptable también será una sal cosméticamente aceptable. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en la técnica anterior [Berge SM *et al.*, "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 119].

30

35

De forma adicional, se apreciará que las sales no cosméticamente aceptables también están incluidas dentro del alcance de la invención, dado que dichas sales no cosméticamente aceptables pueden ser precursores útiles en la preparación de sales cosméticamente aceptables. La preparación de sales se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales cosméticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales metálicas, y que se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, son preferentes los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánicas tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, amonio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos. Los ejemplos de las sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio, de aluminio y de litio.

40

45

50

"Excipientes cosméticamente aceptables" se refiere a excipientes que son fisiológicamente tolerados y que no producen ninguna reacción alérgica no deseada, o similar, cuando se aplica de forma tópica a un ser humano. Preferentemente, como se usa en el presente documento, significa que dicho excipiente esta incluido en la base de datos de la Comisión Europea para las sustancias cosméticas e ingredientes CosIng.

55

Un "tratamiento", como se usa en el presente documento, calificado como "cosmético no terapéutico" se refiere a la aplicación del compuesto a la piel y/o al pelo, en particular para mejorar la calidad cosmética de la piel y/o del pelo, tal como, pero sin limitación, la tasa de humedad, elasticidad, firmeza, brillo, tono o textura de los mismos, entre otros.

60

"Cuidado" se refiere al mantenimiento de las cualidades de la piel y/o dl pelo. Dichas cualidades pueden mejorarse o mantenerse mediante un tratamiento cosmético y/o cuidado de la piel y/o del pelo.

65

"Prevención" se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención para prevenir, retrasar el envejecimiento y/o la caída del pelo.

5 "Envejecimiento" se refiere a los cambios que experimenta la piel con la edad (cronoenvejecimiento) o a través de la exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales tales como humo de tabaco, a condiciones climáticas ambientales extremas de frío o viento, contaminantes o sustancias contaminantes químicas, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles a través del tacto, talos como y no limitados a, el desarrollo de discontinuidades en la piel tales como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, estrías, surcos, irregularidades o aspereza, aumento del tamaño de los poros, pérdida de hidratación, pérdida de elasticidad, pérdida de firmeza, 10 pérdida de tersura, pérdida de la capacidad de recuperarse de la deformación, pérdida de resiliencia, flacidez de la piel, tal como, mejillas flácidas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada, entre otros, cambios del color de la piel, tales como marcas, enrrojecimiento, bolsas o la aparición de zonas hiperpigmentadas tales como manchas o pecas de edad, entre otros, caída del pelo, piel de naranja, pérdida de la estructura del colágeno, entre otros. El término "fotoenvejecimiento" agrupa el conjunto de procesos debidos a la exposición prolongada de la piel a 15 la radiación ultravioleta, que dan como resultado el envejecimiento prematuro de la piel, y esta presenta las mismas características físicas del envejecimiento, tales como y no limitadas a, flacidez, caimiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anormal y/o excesiva. La suma de varios factores ambientales, tales como la exposición al humo del tabaco, la exposición a la contaminación y las condiciones climáticas, tales como el frío y/o el viento, también contribuye al envejecimiento de la piel.

20 En la presente descripción, las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de la Comisión IUPAC-IUB de nomenclatura bioquímica de 1983, especificadas en Eur. J. Biochem., (1984), 138, 937.

25 Por lo tanto, por ejemplo, Arg o R representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2\text{)-COOH}$, Arg- o R- representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)CH}_2\text{)-CO-}$, -Arg o -R representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2\text{)-COOH}$, y -Arg- o -R- representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2\text{)-CO-}$. Por lo tanto, el guion, que representa el enlace peptídico, elimina el OH en el grupo carboxilo 1 del aminoácido (representado en el presente documento en la forma no ionizada convencional) cuando se encuentra a la derecha del símbolo, y elimina el H de grupo amino 2 del aminoácido cuando se encuentra a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones se pueden aplicar al mismo 30 símbolo (véase la Tabla 1).

Los aminoácidos se nombran utilizando la nomenclatura convencional en los códigos de una y tres letras, de la siguiente manera:

- 35
- alanina, Ala o A,
 - cisteína, Cys o C,
 - ácido aspártico, Asp o D,
 - ácido glutámico, Glu o E,
 - fenilalanina, Phe o F,

40

 - glicina, Gly o G,
 - histidina, His o H,
 - isoleucina, Ile o I,
 - lisina, Lys o K,
 - leucina, Leu o L,

45

 - metionina, Met o M,
 - asparagina, Asn o N,
 - prolina, Pro o P,
 - glutamina, Glu o Q,
 - arginina, Arg o R,

50

 - serina, Ser o S,
 - treonina, Thr o T,
 - valina, Val o V,
 - triptofano, Trp o W, y
 - tirosina, Tyr o Y.

55 En el primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente.

60 Preferentemente, R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloílo $C_{10}\text{-}C_{24}$ y alquenoílo $C_{10}\text{-}C_{24}$; más preferentemente del grupo que consiste en caproílo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-C(O)-}$), lauroílo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-C(O)-}$), miristoílo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-C(O)-}$), palmitoílo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-C(O)-}$), estearoílo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-C(O)-}$), araquidoílo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{18}\text{-C(O)-}$) y behenoílo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{20}\text{-C(O)-}$); aún más preferentemente, R_1 es palmitoílo.

65 Preferentemente, R_2 se selecciona del grupo que consiste en -OR_3 , -SR_3 , $\text{-NR}_3\text{R}_4$, en el que R_3 y R_4 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo $C_1\text{-}C_6$; más preferentemente R_2 se selecciona del grupo que consiste -OH , -SH , -NH_2 ; aún más preferentemente R_2 es NH_2 .

En una realización preferente, R_1 es palmitoilo y R_2 es $-NH_2$, es decir, el compuesto de fórmula (I) es un péptido que tiene la secuencia de Palm-RGDGANPNAAG- NH_2 , (Palm-SEQ ID NO: 1- NH_2).

5 En el segundo aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto como se define anteriormente y un excipiente cosméticamente aceptable.

10 En una realización preferente, el excipiente (excipientes) cosméticamente aceptable (o aceptables) es selecciona del grupo que consiste en humectantes, emolientes, modificadores reológicos, perfumes, aceites esenciales, agentes conservantes, disolventes, emulsionantes, siliconas, antioxidantes, agentes quelantes, vitaminas y mezclas de los mismos.

15 La composición de la invención puede comprender humectantes para la conservación de la humedad de la composición. Los humectantes, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar, entre otros, de polioles, tales como glicerol, polímeros de glicerol, dioles, polietilenglicoles, azúcares de alcohol, azúcares, otros polioles y mezclas de los mismos. Los ejemplos de agentes humectantes son glicerol (1,2,3-propanotriol), propilenglicol, glicoles, polietilenglicoles y mezclas de los mismos.

"Glicerina" o "glicerol" se refiere a 1,2,3-propanotriol.

20 "Polímeros de glicerina" se refiere a compuestos que tienen de 3 a 40 unidades de glicerina, tales como poliglicerina-3, poliglicerina-4, poliglicerina-6, poliglicerina-10, poliglicerina-20 y poliglicerina-40.

"Dioles" define alquilos C_2 - C_4 sustituidos con dos grupos hidroxilo. Los ejemplos de dioles son los butilenglicoles, tales como 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol y 2,3-butanodiol.

25 "Polietilenglicol" o "PEG" se refiere a un oligómero o polímero de óxido de etileno que tiene de 4 a 240 unidades de etilenglicol, tales como PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8, PEG-9, PEG-10, PEG-12, PEG-14, PEG-16, PEG-18, PEG-20, PEG-32, PEG-33, PEG-40, PEG-45, PEG-55, PEG-60, PEG-75, PEG-80, PEG-90, PEG-100, PEG-135, PEG-150, PEG-180, PEG-200, PEG-220, PEG-240; polietilenglicoles metoxilados, tal como metoxi PEG-7, metoxi PEG-10, metoxi PEG-16, metoxi PEG-25, metoxi PEG-40, metoxi PEG-100, y polietilenglicoles de glicerina, es decir, glicerina que ha eterificado con 7 a 40 unidades de etilenglicol, tal como gliceret-7, gliceret-8, gliceret-12, gliceret-18, gliceret-20, gliceret-26 y gliceret-31.

35 "Azúcares de alcohol" se refiere a polioles que tienen la fórmula general $H(HCO)_{n+1}H$, tales como eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol y xilitol.

"Azúcares" se refiere a monosacáridos y polisacáridos, tales como amilosa, fructosa, glucosa, manosa, lactosa, ribosa, sacarosa, trehalosa y xilosa.

40 La composición de acuerdo con la invención puede comprender emolientes para suavizar la piel. En el contexto de la presente invención, los emolientes se pueden seleccionar, entre otros, de alcanos y sus ésteres, tales como glicéridos, ésteres de propilenglicol, ésteres de alquilo, éteres, glicoles y mezclas de los mismos. Son ejemplos de emolientes los cocoglicéridos, benzoato de alquilo C_{12} - C_{15} , glicoles, polietilenglicoles, éteres, glicéridos, caprilatos, alquilos C_{12} - C_{15} .

45 "Glicéridos" se refiere a mono, di y triésteres de glicerina con ácidos, tales como monoglicéridos, por ejemplo, adipato de glicerilo, caprato de glicerilo, caprilato de glicerilo, cocoato de glicerilo, etilhexanato de glicerilo, heptanato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, lanolato de glicerilo, laurato de glicerilo, linoleato de glicerilo, linolenato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo y palmitato de glicerilo; diglicéridos, por ejemplo, diisopalmitato de glicerilo, diisoestearato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dilinoleato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, dioleato de glicerilo, dipalmitato de glicerilo y diestearato de glicerilo; triglicéridos, por ejemplo, triglicéridos C_{10} - C_{16} , triglicéridos C_{18} - C_{36} , triglicéridos de coco, y glicéridos mixtos, tales como caprilato/caprato de glicerilo, palmitato/lactato de glicerilo, palmitato/estearato de glicerilo, citrato/estearato de glicerilo, estearato/diacetato de glicerilo, estearato/lactato de glicerilo, estearato/succinato de glicerilo, acetato/estearato de glicerilo, estearato/malato de glicerilo, estearato/maleato de glicerilo, cocoato/citrato/lactato de glicerilo, etilhexanato/estearato/adipato de glicerilo, isoestearato/miristato de glicerilo, laurato/oleato de glicerilo, glicéridos de caprilato/caprato/cocoato, triglicéridos de caprilato/caprato/laurato, triglicéridos de caprilato/caprato/linoleato, triglicéridos de caprilato/caprato/miristato/estearato, triglicéridos de caprilato/caprato/estearato, triglicéridos de caprilato/caprato/succinato, triglicéridos de oleato/linoleato, y glicéridos de dicaprilato/dicaprato; entre otros.

60 También se pueden usar como emolientes esteres de propilenglicol, tales como dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, que es un diéster mixto de propilenglicol y una combinación de ácidos grasos C_8 - C_{10} .

65 "Ésteres de alquilo" se refiere a compuestos que pueden obtenerse mediante la esterificación de un alcohol y un ácido, tal como benzoatos de alquilo C_{12} - C_{15} ; lactatos de alquilo C_{12} - C_{15} ; ésteres de metilo, por ejemplo caproato de metilo, caprilato de metilo, cocoato de metilo, caprilato/caprato de metilo, laurato de metilo, linoleato de metilo,

miristato de metilo, oleato de metilo, palmato de metilo, palmitato de metilo y estearato de metilo y; ésteres de etilo, por ejemplo caprato de etilo, isoestearato de etilo, laurato de etilo, linoleato de etilo, linolenato de etilo, miristato de etilo, oleato de etilo, palmato de etilo, palmitato de etilo y estearato de etilo, ésteres de isopropilo, por ejemplo isoestearato de isopropilo, lanolato de isopropilo, laurato de isopropilo, linoleato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de isopropilo, palmitato de isopropilo y estearato de isopropilo; éster de butilo, por ejemplo isoestearato de butilo, miristato de butilo, oleato de butilo y estearato de butilo; ésteres de isobutilo, por ejemplo miristato de isobutilo, palmitato de isobutilo y estearato de isobutilo; ésteres de hexilo, por ejemplo, isoestearato de hexilo y laurato de hexilo; ésteres de isohexilo, por ejemplo caprato de isohexilo, laurato de isohexilo, neopentanoato de isohexilo y palmitato de isohexilo; ésteres de cetilo, por ejemplo etilhexanoato de cetilo, caprilato de cetilo, isononanoato de cetilo, lactato de cetilo, laurato de cetilo, miristato de cetilo, oleato de cetilo, palmitato de cetilo, ricinoleato de cetilo y estearato de cetilo; ésteres de isocetilo, por ejemplo etilhexanoato de isocetilo, isodecanoato de isocetilo, isoestearato de isocetilo, laurato de isocetilo, miristato de isocetilo, palmitato de isocetilo y estearato de isocetilo; ésteres de cetearilo, por ejemplo etilhexanoato de cetearilo, isononanoato de cetearilo, nonanoato de cetearilo, palmato de cetearilo y palmitato de cetearilo, ésteres de decilo, por ejemplo castorato de decilo, cocoato de decilo, isoestearato de decilo, miristato de decilo, oleato de decilo, palmitato de decilo y succinato de decilo; ésteres de isodecilo, por ejemplo, citrato de isodecilo, cocoato de isodecilo, etilhexanoato de isodecilo, isononanoato de isodecilo, laurato de isodecilo, miristato de isodecilo, neopentanoato de isodecilo, oleato de isodecilo, palmitato de isodecilo y estearato de isodecilo; ésteres de etilhexilo, por ejemplo benzoato de etilhexilo, caprilato/caprato de etilhexilo, cocoato de etilhexilo, etilhexilhexanoato de etilhexilo, isononanoato de etilhexilo, isopalmitato de etilhexilo, isoestearato de etilhexilo, laurato de etilhexilo, miristato de etilhexilo, neopentanoato de etilhexilo, oleato de etilhexilo, etilhexilo palmitato y estearato de etilhexilo; ésteres de hexildecilo, por ejemplo, benzoato de hexildecilo, etilhexanoato de hexildecilo, hexildecanoato de hexildecilo, laurato de hexildecilo, oleato de hexildecilo y estearato de hexildecilo; ésteres de isoestearilo, por ejemplo acetato de isoestearilo, benzoato de isoestearilo, etilhexanoato de isoestearilo, isononanoato de isoestearilo, isoestearato de isoestearilo, lactato de isoestearilo, laurato de isoestearilo, linoleato de isoestearilo, miristato de isoestearilo, neopentanoato de isoestearilo y palmitato de isoestearilo; ésteres de laurilo, por ejemplo cocoato de laurilo, etilhexanoato de laurilo, isoestearato de laurilo, lactato de laurilo, miristato de laurilo, oleato de laurilo, palmitato de laurilo y estearato de laurilo; ésteres de miristilo, por ejemplo acetato de miristilo, etilhexanoato de miristilo, isoestearato de miristilo, lactato de miristilo, miristato de miristilo, neopentanoato de miristilo, propionato de miristilo y estearato de miristilo; ésteres de octildecilo, por ejemplo benzoato de octildecilo, cocoato de octildecilo, etilhexanoato de octildecilo, lactato de octildecilo, miristato de octildecilo, neodecanoato de octildecilo, neopentanoato de octildecilo, oleato de octildecilo y estearato de octildecilo; ésteres de oleilo, por ejemplo acetato de oleilo, lactato de oleilo, lanolato de oleilo, linoleato de oleilo, miristato de oleilo, oleato de oleilo y estearato de oleilo; y ésteres de estearilo, por ejemplo acetato de estearilo, benzoato de estearilo, caprilato de estearilo, citrato de estearilo, lactato de estearilo, linoleato de estearilo y estearato de estearilo; entre otros.

Adicionalmente, los ésteres pueden estar ligados a unidades de polietilenglicol y/o de polipropilenglicol.

"Alcanos" se refiere a cadenas de hidrocarburo lineales o ramificadas que tienen de 12 a 28 átomos de carbono.

"Glicoles" se refiere a "dioles" y "polietilenglicoles", como se define anteriormente.

Los "ésteres" se pueden seleccionar, entre otros, de dicaprilil éter, diestearil éter, así como de ésteres ligados a polietilenglicol y/o a unidades de polipropilenglicol, tales como, éter de PPG-15 estearilo, éter de PPG-14 butilo, éter de PPG-3 miristilo, entre otros.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender modificadores reológicos para aumentar o disminuir la viscosidad de la misma. Los modificadores reológicos, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar de, entre otros, carbómeros, acrilatos, celulosas, xantanos, dextranos y mezclas de los mismos. Los ejemplos de modificadores reológicos son copolímero hidroxietilacrilato/acriloidimetiltaurato de sodio, carbómeros, acrilatos, xantanos, dextranos y celulosas.

"Carbómeros" se refiere a polímeros de ácido acrílico de alto peso molecular; pueden ser homopolímeros y también pueden estar reticulados con un éter de pentaeritritol alilo, éter de sacarosa alilo o éter de propilen alilo. Los ejemplos de carbómeros son carbómero, carbómero de potasio, carbómero de sodio, carbómero de calcio y potasio, carbómero TEA y carbómero de hidroxipropilenediamina, entre otros.

Los "acrilatos" o "(met)acrilatos" se pueden seleccionar de copolímero de hidroxietilacrilato/acriloidimetiltaurato de sodio, copolímero de acrilatos/behenet-25 metacrilato, copolímero de acrilatos/alquilacrilato C₁₀-C₃₀, copolímero de acrilatos/cetet-20 itaconato, copolímero de acrilatos/cetet-20 metacrilato, copolímero de acrilatos/diacetonacrilamida, copolímero de acrilatos/lauret-25 metacrilato, copolímero de acrilatos/metoxi PEG-15 metacrilato, copolímero de acrilatos/palmet-25 acrilato, copolímero de acrilatos/palmet-25 itaconato, copolímero de acrilatos/stearet-20 itaconato, copolímero de acrilatos/stearet-20 metacrilato, copolímero de acrilatos/stearet-50 acrilato, copolímero de metacrilatos/metacrilato de estearilo, copolímero de acrilato de sodio/acriloidimetiltaurato de sodio, copolímero de acrilato de sodio/acriloidimetiltaurato de sodio/acrilamida, copolímero de acrilato de sodio/alcohol vinílico, copolímero de acrilato de sodio/vinilacetamida, copolímero de acrilatos de sodio, copolímero de acrilatos de

sodio/acroleína, copolímero de almidón/acrilatos/acrilamida, polímeros de acrilato de sodio reticulados, polímeros de acrilato de sodio/acriolildimetiltaurato/dimetilacrilamida reticuladas y poliácido de alquilo C₁₀-C₃₀, poliácidos, entre otros.

- 5 Las "celulosas" se pueden seleccionar de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y celulosa microcristalina, entre otros.

Los "xantanos" se pueden seleccionar de goma de xantano, goma de xantano hidroxipropiltrimonio, entre otros.

- 10 Los "dextrans" se pueden seleccionar de dextrano, carboximetildextrano, carboximetildextrano de sodio y sulfato de dextrano sal de sodio.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender perfumes y aceites esenciales, tales como cualquier sustancia de fragancia de uso común en el campo de los productos cosméticos, y los aceites esenciales de lavanda, jazmín, rosa, eucalipto, citronela, sándalo, vetiver, limón, naranja, bergamota, almizcle.

- 15

La composición de acuerdo con la invención puede comprender agentes conservantes para prevenir el desarrollo de microorganismos en la misma. Los agentes conservantes se pueden seleccionar de, entre otros, fenoles, derivados de fenoxi, derivados heterocíclicos, tropolona, etilhexilglicerina y mezclas de los mismos. Los ejemplos de agentes conservantes son fenoxietanol, tropolona, lorfenesina, etilhexilglicerina, isotiazolidona, diazolidinilurea y parabenos.

- 20

Los "fenoles" y "derivados de fenoxi" se pueden seleccionar de parabenos, tales como, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, fenilparabeno, parabeno de potasio, metilparabeno de potasio, etilparabeno de potasio, propilparabeno de potasio, butilparabeno de potasio, parabeno de sodio, metilparabeno de sodio, etilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio, isopropilparabeno de sodio, isobutilparabeno de sodio, diparabeno hexamidina y parabeno hexamidina; fenoxietanol; fenoxiisopropanol; clorofenesina; clorofeno; bromoclorofeno; triclosán; cloroxilenol; climbazol; isopropilcresol; ácido salicílico; salicilato de calcio; salicilato de magnesio; salicilato de potasio; salicilato de sodio; salicilato-MEA (ácido salicílico y 2-aminoetanol 1:1); salicilato-TEA (ácido salicílico y 2,2',2"-nitrilotrietanol 1:1), *p*-cloro-*m*-cresol; *o*-fenilfenato de potasio y *o*-fenilfenato de sodio, entre otros.

- 25

Los "derivados heterocíclicos" se pueden seleccionar de isotiazolinonas, tales como metilisotiazolinona y metilcloroisotiazolinona; diazolidinilurea; 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano y dimetiloxazolidina; entre otros.

- 35 La composición de acuerdo con la invención puede comprender un disolvente para disolver otras sustancias comprendidas en la misma. Los disolventes comunes en el contexto de la presente invención se pueden seleccionar de, entre otros, agua, alcohol oleílico, etoxidiglicol, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol bencílico y mezclas de los mismos.

- 40 La composición de acuerdo con la invención puede comprender emulsionantes para estimular la formación de mezclas íntimas de líquidos no miscibles alterando de la tensión interfacial. Los emulsionantes, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar de, entre otros, polisorbatos, ésteres de sorbitán, alcoholes grasos etoxilados y mezclas de los mismos.

- 45 "Polisorbatos" se refiere a derivados de PEGilados de sorbitán que están esterificados con ácidos grasos, tales como polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81 y polisorbato 85, entre otros.

Los "ésteres de sorbitán" se pueden seleccionar de caprilato de sorbitán, cocoato de sorbitán, diisoestearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, isoestearato de sorbitán, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, olivato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquisoestearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, estearato de sorbitán, triisoestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, tristearato de sorbitán y undecilenato de sorbitán, entre otros.

- 50
- Los "alcoholes grasos etoxilados" se pueden seleccionar de derivados etoxilados de alcohol behenílico, tales como benet-2, benet-5, benet-10, benet-15, benet-20, benet-25 y benet-30, entre otros; paret-10 C₁₁₋₁₃, paret-6 C₁₁₋₁₃, paret-9 C₁₁₋₁₃, paret-12 C₁₁₋₁₅, paret-15 C₁₁₋₁₅, paret-20 C₁₁₋₁₅, paret-3 C₁₁₋₁₅, paret-30 C₁₁₋₁₅, paret-5 C₁₁₋₁₅, paret-7 C₁₁₋₁₅, paret-9 C₁₁₋₁₅, paret-10 C₁₁₋₂₁, paret-3 C₁₁₋₂₁, paret-10 C₁₂₋₁₃, paret-15 C₁₂₋₁₃, paret-2 C₁₂₋₁₃, paret-23 C₁₂₋₁₃, paret-3 C₁₂₋₁₃, paret-4 C₁₂₋₁₃, paret-5 C₁₂₋₁₃, paret-6 C₁₂₋₁₃, paret-7 C₁₂₋₁₃, paret-9 C₁₂₋₁₃, paret-12 C₁₂₋₁₄, paret-3 C₁₂₋₁₄, paret-7 C₁₂₋₁₄, paret-10 C₁₂₋₁₅, paret-11 C₁₂₋₁₅, paret-12 C₁₂₋₁₅, paret-2 C₁₂₋₁₅, paret-3 C₁₂₋₁₅, paret-4 C₁₂₋₁₅, paret-5 C₁₂₋₁₅, paret-7 C₁₂₋₁₅, paret-9 C₁₂₋₁₅, paret-5 C₁₂₋₁₆, paret-7 C₁₂₋₁₆, paret-9 C₁₂₋₁₆, paret-11 C₁₄₋₁₅, paret-12 C₁₄₋₁₅, paret-13 C₁₄₋₁₅, paret-4 C₁₄₋₁₅, paret-7 C₁₄₋₁₅, paret-30 C₂₀₋₂₂, paret-24 C₂₀₋₄₀, paret-3 C₂₀₋₄₀, paret-40 C₂₀₋₄₀, paret-33 C₂₂₋₂₄, paret-10 C₃₀₋₅₀, paret-3 C₃₀₋₅₀, paret-40 C₃₀₋₅₀, paret-10 C₄₀₋₆₀, paret-3 C₄₀₋₆₀, paret-3 C₉₋₁₁, paret-4 C₉₋₁₁, paret-6 C₉₋₁₁, paret-8 C₉₋₁₁, paret-8 C₉₋₁₅; derivados etoxilados de alcohol cetearílico, tales como el ceteariet-10, ceteariet-11, ceteariet-12, ceteariet-13, ceteariet-14, ceteariet-15, ceteariet-16, ceteariet-17, ceteariet-18, ceteariet-2, ceteariet-20, ceteariet-22, ceteariet-23, ceteariet-24, ceteariet-25, ceteariet-27, ceteariet-28, ceteariet-29, ceteariet-3, ceteariet-30, ceteariet-33, ceteariet-34, ceteariet-4, ceteariet-5, ceteariet-50, ceteariet-6, ceteariet-60, ceteariet-7, ceteariet-8 y

cetearret-9, entre otros, derivados etoxilados de alcohol cetílico, tales como cetet-1, cetet-10, cetet-12, cetet-13, cetet-14, cetet-15, cetet-16, cetet-17, cetet-18, cetet-2, cetet-20, cetet-23, cetet-24, cetet-25, cetet-3, cetet-30, cetet-4, cetet-5, cetet-6 y cetet-7, entre otros, derivados etoxilados de alcohol cetoleílico, tales como cetolet-10, cetolet-11, cetolet-15, cetolet-18, cetolet-2, cetolet-20, cetolet-22, cetolet-4, cetolet-5 y cetolet-6, entre otros, derivados etoxilados de decanol, tales como decet-10, decet-3, decet-4, decet-5, decet-6, decet-7, decet-8 y decet-9, entre otros, derivados etoxilados de alcohol láurico, tales como lauret-1, lauret-10, lauret-11, lauret-13, lauret-14, lauret-15, lauret-16, lauret-2, lauret-20, lauret-23, lauret-25, lauret-3, lauret-30, lauret-4, lauret-6, lauret-7, lauret-8 y lauret-9, derivados etoxilados de alcohol miristílico, tales como miret-10, miret-2, miret-3, miret-4 y miret-5, entre otros; derivados etoxilados, entre otras de alcohol oleílico, tales como olet-10, olet-11, olet-12, olet-15, olet-16, olet-2, olet-3, olet-30, olet-35, olet-4, olet-40, olet-45, olet-5, olet-6, olet-7, olet-8 y olet-9, entre otros, y derivados etoxilados de alcohol estearílico tales como estearret-1, estearret-10, estearret-11, estearret-13, estearret-14, estearret-15, estearret-16, estearret-2, estearret-20, estearret-200, estearret-21, estearret-25, estearret-3, estearret-4, estearret-5, estearret-6, estearret-7 y estearret-8, entre otros.

15 La composición de acuerdo con la invención puede comprender siliconas tales como dimeticona de aminoetilaminopropilo, dimeticona de aminopropilo, dimeticona de behenilo, dimeticona de bis(aminopropilo), dimeticona de bis(hidroxietoxipropilo), dimeticona bis(mercaptopropilo), dimeticona de bis-PEG(1-20), dimeticona de alquilo C₂₀₋₂₄, dimeticona de alquilo C₂₄₋₂₈, dimeticona de cetilo, dimeticona de difenilo, dimeticona de difenilisopropilo, dimeticona de hexilo, dimeticona de hidroxipropilo, dimeticona de estearilo, dimeticona de vinilo, meticona de alquilo C₂₄₋₂₈, meticona de alquilo C₂₆₋₂₈, meticona alquilo C₃₀₋₄₅, meticona de estearilo, entre otros.

La composición de acuerdo con la invención puede comprender antioxidantes para inhibir reacciones inducidas por el oxígeno, evitando así la oxidación y la rancidez de la composición. Los oxidantes comunes en el contexto de la presente invención se pueden seleccionar, entre otros, de las vitaminas C y E y derivados de las mismas, tales como tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C) y palmitato de ascorbilo, entre otros; así como ácidos orgánicos débiles, tales como ácido cítrico, entre otros.

La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender agentes quelantes tales como 2,6-dicarboxipiridina; EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y su sal, tales como la sal de calcio disódico, sal de diamonio, sal dipotásica, sal disódica; ciclodextrina; ácido oxálico y sus derivados, tales como oxalato de dimetilo, oxalato de dietilo, oxalato de dibutilo, oxalato de diisobutilo, oxalato de diisopropilo, oxalato de dilitio, oxalato de dipotasio, oxalato de disodio, ácido cítrico y sus derivados, tales como citrato de acetiltrihehexilo, citrato de potasio, entre otros.

35 La composición de acuerdo con la invención puede comprender vitaminas como las vitaminas A, C, D, y E.

En una realización preferente, la composición de acuerdo con la invención comprende, además del compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (II):

40
$$R_5\text{-Arg-Gly-Asp-Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-Gln-R}_6$$
 (II)

en la que

45 R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloílo C_{1-C₂₄}, alquenioloílo C_{2-C₂₄} y arilo de C_{6-C₁₀};
R₆ se selecciona del grupo que consiste en -O₇, -SR₇, -NR₇R₈ y un polímero derivado de polietilenglicol;
R₇ y R₈ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H; alquilo C_{1-C₆}; cicloalquilo C_{3-C₈}; arilo C_{6-C₁₀}; aril-C_{6-C₁₀}-alquilo C_{1-C₆}; heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroaril-alquilo C_{1-C₃}, en el que el heteroarilo es monocíclico o bicíclico tal como se define anteriormente;

55 sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

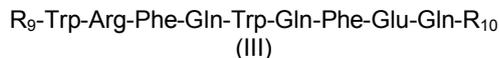
Preferentemente, R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloílo C_{10-C₂₄} y alquenioloílo C_{10-C₂₄}; más preferentemente del grupo que consiste en caproílo (CH₃-(CH₂)₈-C(O)-), lauroílo (CH₃-(CH₂)₁₀-C(O)-), miristoílo (CH₃-(CH₂)₁₂-C(O)-), palmitoílo (CH₃-(CH₂)₁₄-C(O)-), estearoílo (CH₃-(CH₂)₁₆-C(O)-), araquidoílo (CH₃-(CH₂)₁₈-C(O)-) y behenoílo (CH₃-(CH₂)₂₀-C(O)-); aún más preferentemente, R₅ es palmitoílo.

Preferentemente, R₆ se selecciona del grupo que consiste en -OR₇, SR₇, -NR₇R₈, en los que R₇ y R₈ se seleccionan de forma independiente de entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-C₆}; más preferentemente R₆ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -SH, -NH₂; aún más preferentemente R₆ es -NH₂.

65 En una realización más preferente, R₅ es palmitoílo y R₆ es -NH₂, es decir, el compuesto de fórmula (II) es un

péptido que tiene la secuencia Palm-RGDGPQGPQ-NH₂ (Palm-SEQ ID NO: 2-NH₂).

En otra realización preferente, la composición de acuerdo con la invención comprende, además del compuesto de fórmula (I) y, de forma opcional, el compuesto de fórmula (II), un compuesto de fórmula (III):



en la que

R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo C₁-C₂₄, alquenoilo C₂-C₂₄ y arilo C₆-C₁₀;
 R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₂ y un polímero derivado de polietilenglicol;
 R₁₁ y R₁₂ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H; alquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀; aril-C₆-C₁₀-alquilo C₁-C₆; heterociclo 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros, que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroaril-alquilo C₁-C₃, en el que el heteroarilo es monocíclico o bicíclico tal como se define anteriormente;

sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

Preferentemente, R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo C₁₀-C₂₄ y alquenoilo C₁₀-C₂₄; más preferentemente del grupo que consiste en caproilo (CH₃-(CH₂)₈-C(O)-), lauroilo (CH₃-(CH₂)₁₀-C(O)-), miristoilo (CH₃-(CH₂)₁₂-C(O)-), palmitoilo (CH₃-(CH₂)₁₄-C(O)-), estearoilo (CH₃-(CH₂)₁₆-C(O)-), araquidoilo (CH₃-(CH₂)₁₈-C(O)-) y behenoilo (CH₃-(CH₂)₂₀-C(O)-); aún más preferentemente, R₉ es palmitoilo.

Preferentemente, R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₂, en los que R₁₁ y R₁₂ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; más preferentemente R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -SH, -NH₂; aún más preferentemente R₁₀ es NH₂.

En una realización más preferente, R₉ es palmitoilo y R₁₀ es -NH₂, el compuesto de fórmula (III) es un péptido que tiene la secuencia Palm-WRFQWQFEQ-CONH₂ (Palm-SEQ ID NO: 3-NH₂).

En una realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II), en las que R₁ y R₅ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en alquiloilo C₁₀-C₂₄ y alquenoilo C₁₀-C₂₄; más preferentemente del grupo que consiste en caproilo (CH₃-(CH₂)₈-C(O)-), lauroilo (CH₃-(CH₂)₁₀-C(O)-), miristoilo (CH₃-(CH₂)₁₂-C(O)-), palmitoilo (CH₃-(CH₂)₁₄-C(O)-), estearoilo (CH₃-(CH₂)₁₆-C(O)-), araquidoilo (CH₃-(CH₂)₁₈-C(O)-) y behenoilo (CH₃-(CH₂)₂₀-C(O)-); aún más preferentemente R₁ y R₅ son palmitoilo; y en la que R₂ y R₆ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en -OR₃, -SR₃, -NR₃R₄, en los que R₃ y R₄ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; más preferentemente, R₂ y R₆ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -SH, -NH₂; aún más preferentemente R₂ y R₆ son NH₂.

En otra realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II), en la que R₁ y R₅ son palmitoilo y en la que R₂ y R₆ son -NH₂, es decir, la composición comprende un péptido que tiene la secuencia Palm-SEQ ID NO: 1-NH₂ y un péptido que tiene la secuencia Palm-SEQ ID NO: 2-NH₂.

En otra realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (III), en las que R₁ y R₉ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H, alquiloilo C₁₀-C₂₄ y alquenoilo C₁₀-C₂₄; más preferentemente del grupo que consiste en caproilo (CH₃-(CH₂)₈-C(O)-), lauroilo (CH₃-(CH₂)₁₀-C(O)-), miristoilo (CH₃-(CH₂)₁₂-C(O)-), palmitoilo (CH₃-(CH₂)₁₄-C(O)-), estearoilo (CH₃-(CH₂)₁₆-C(O)-), araquidoilo (CH₃-(CH₂)₁₈-C(O)-) y behenoilo (CH₃-(CH₂)₂₀-C(O)-); aún más preferentemente R₁ y R₉ son palmitoilo; y en las que R₂ y R₁₀ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en -OR₃, -SR₃, -NR₃R₄, en la que R₃ y R₄ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆; más preferentemente, R₂ y R₁₀ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -SH, -NH₂; aún más preferentemente R₂ y R₁₀ son NH₂.

En otra realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (III), en las que R₁ y R₉ son palmitoilo, y en las que R₂ y R₁₀ son -NH₂, es decir, la composición comprende un péptido que tiene la secuencia Palm-SEQ ID NO: 1-NH₂ y un péptido que tiene la secuencia Palm-SEQ ID NO: 3-NH₂.

En otra realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (II), y un compuesto de fórmula (III), en las que R₁, R₅ y R₉ se seleccionan de forma

independiente del grupo que consiste en H, alquiloílo $C_{10}-C_{24}$ y alquenoílo $C_{10}-C_{24}$; más preferentemente del grupo que consiste en caproílo ($CH_3-(CH_2)_8-C(O)-$), lauroílo ($CH_3-(CH_2)_{10}-C(O)-$), miristoílo ($CH_3-(CH_2)_{12}-C(O)-$), palmitoílo ($CH_3-(CH_2)_{14}-C(O)-$), estearoílo ($CH_3-(CH_2)_{16}-C(O)-$), araquidoílo ($CH_3-(CH_2)_{18}-C(O)-$) y behenoílo ($CH_3-(CH_2)_{20}-C(O)-$); aún más preferentemente R_1 , R_5 y R_9 son palmitoílo, y en las que R_2 , R_6 y R_{10} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ; más preferentemente, R_2 , R_6 y R_{10} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -SH, -NH₂; aún más preferentemente R_2 , R_6 y R_{10} son NH₂.

5 independiente del grupo que consiste en -OR₃, -SR₃, -NR₃R₄, en las que R_3 y R_4 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ; más preferentemente, R_2 , R_6 y R_{10} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en -OH, -SH, -NH₂; aún más preferentemente R_2 , R_6 y R_{10} son NH₂.

10 En otra realización particular, la composición de acuerdo con la invención comprende un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (II) y un compuesto de fórmula (III), en las que R_1 , R_5 y R_9 son palmitoílo, y en las que R_2 , R_6 y R_{10} son -NH₂, es decir, la composición comprende un péptido que tiene la secuencia Palm-SEQ ID NO: 1-NH₂, un péptido que tiene la secuencia Palm-SEQ ID NO: 2-NH₂ y un péptido que tiene la secuencia Palm-SEQ ID NO: 3-NH₂.

15 En una realización particular, el compuesto (o compuestos) de fórmula (o fórmulas) (I), (II) y/o (III) representa del 0,0001 % al 5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En una realización particular, la composición de la invención comprende:

- 20 - un compuesto (o compuestos) de fórmula (I), (II) y/o (III) del 1 % al 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición,
 - agentes conservantes del 0 % al 5 %,
 - vitaminas del 0% al 20 %,
 - disolventes, modificadores reológicos, emolientes, emulsionantes y siliconas del 0 % al 20 %,
 25 - perfumes y aceites esenciales del 0 % al 2 %, y
 - antioxidantes y agentes quelantes del 0 % al 5 %.

30 En otra realización preferente, el compuesto (o compuestos) de fórmula (o fórmulas) (I), (II) y/o (III) se incorpora en un vehículo cosméticamente aceptable o sistema de liberación sostenida seleccionado del grupo que consiste en liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas lipídicas sólidas, se incorporan en proteínas vegetales, animales o sintéticas hidrolizadas, o se adsorben en un soporte sólido cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina, dextrano y sus derivados.

35 "Liberación sostenida" se refiere a un sistema de suministro de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un periodo de tiempo y preferentemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes durante un periodo prolongado de tiempo. Los ejemplos de sistemas de suministro o de liberación sostenida son liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas lipídicas sólidas.

40 El prefijo "mili" se refiere a estructuras que tienen un tamaño comprendido entre 1 mm y 1000 mm. El prefijo "micro" se refiere a estructuras que tienen un tamaño comprendido entre 1 μm y 1000 μm. El prefijo "nano" se refiere a estructuras que tienen un tamaño comprendido entre 1 nm y 1000 nm.

45 "Vesícula" se refiere a un sistema que se forma de manera natural, que comprende una membrana en bicapa fosfolipídica que contiene una parte hidrófila y una parte hidrófoba. Si la vesícula se prepara de manera artificial se conoce como un "liposoma".

50 El término "cápsulas", en combinación con cualquiera de los prefijos anteriormente definidos, se refiere a cápsulas fabricadas de polímeros biodegradables, en los que los polímeros biodegradables son dextrano, poliláctido y poliglicólico, sulfato de condroitina, poliésteres, polietilenglicoles, policarbonatos, alcoholes polivinílicos, poliacrilamidas, poliamidas, poliacrilatos, poliésteres, polimetacrilatos, poliuretanos, policaprolactona, polifosfenos, poliortoésteres, poliglicólico, copolímeros de lisina y ácido láctico, y copolímeros de lisina-RGD y ácido láctico, y similares, y copolímeros de los mismos.

60 "Esponja" se refiere a un sistema de suministro de microesponja como tecnología para la liberación controlada de agentes tópicos, y consiste en perlas microporosas, normalmente de 10-25 micrómetros de diámetro cargadas con agente activo, las cuales se describen, por ejemplo, en Embil K. *et al.* J Microencapsul. 1996 Sep-Oct; 13(5): 575-88.

65 "Micela" se refiere a un agregado de moléculas que comprende una región polar (hidrófila) y una región apolar (hidrófoba), en la que las cabezas polares se agrupan en contacto con un disolvente acuoso circundante para formar una capa hidrófila, y las colas hidrófobas se emplazan en el centro de la micela.

Los términos mili-, micro- y nanopartículas se refieren a partículas cuyo tamaño se define de acuerdo con el prefijo

mili-, micro, y nano-, como se definen anteriormente. Dichas partículas pueden fabricarse de distintos materiales tales como vidrio, polímeros (polietileno, poliestireno) y materiales cerámicos.

5 Los términos mili-, micro- y nanoesferas se refieren a partículas esféricas cuyo tamaño se define de acuerdo con los el prefijo mili-, micro y nano-, como se definen anteriormente. Dichas esferas pueden fabricarse de distintos materiales tales como vidrio, polímeros (polietileno, poliestireno) y materiales cerámicos.

10 Los términos micro- y nanoemulsión se refieren a un sistema homogéneo que está formado de líquidos inmiscibles (o líquidos y partículas), en el que un tipo de líquido o partículas (fase dispersa) se dispersan en otro líquido (o líquidos) (fase continua), y en el que el prefijo micro- o nano-, como se define anteriormente, se refiere al tamaño de la fase dispersa.

15 Los ejemplos de proteínas vegetales, animales o sintéticas hidrolizadas son trigo, avena, cebada, maíz, soja, seroalbúmina bovina, seda, arroz, leche, clara de huevo, gelatina, hidrolizados, entre otros.

20 En otra realización preferente, la composición de acuerdo con la invención se proporciona como una formulación seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, linimentos, sueros, jabones, champús, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, pulverizaciones, cápsulas, comprimidos, granulados, chicles, soluciones, suspensiones, jarabes, jaleas y gelatinas; o se incorpora en un tejido seleccionado del grupo que consiste en vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cobertores, toallitas húmedas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y mascarillas.

25 En el tercer aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, o a una composición, como se define anteriormente, para tratamientos cosméticos no terapéuticos y/o el cuidado de la piel y/o del pelo; preferentemente, en el que el tratamiento cosmético no terapéutico y/o el cuidado de la piel y/o del pelo es el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y de la caída del pelo; más preferentemente, en el que el tratamiento y/o prevención del envejecimiento se selecciona del grupo que consiste en el tratamiento y/o prevención de arrugas, líneas finas, surcos, irregularidades, aspereza, aumento del tamaño de los poros, pérdida de elasticidad, pérdida de firmeza, pérdida de tersura, pérdida de la capacidad de recuperarse de la deformación, flacidez de la piel, aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada, cambios en el color de la piel, círculos, bolsas bajo los ojos, caída del pelo y pérdida de la estructura del colágeno.

35 Los aspectos anteriores también pueden formularse como un método de tratamiento cosmético no terapéutico y/o de cuidado de la piel y/o del pelo, que comprende aplicar a la piel y/o al pelo un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, o de una composición, como se define anteriormente; preferentemente, en el que el tratamiento cosmético no terapéutico y/o el cuidado de la piel y/o el pelo es el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o de la caída del pelo; más preferentemente, en el que el tratamiento y/o la prevención del envejecimiento se selecciona del grupo que consiste en el tratamiento y/o prevención de arrugas, líneas finas, surcos, irregularidades o aspereza, aumento del tamaño de los poros, pérdida de elasticidad, pérdida de firmeza, pérdida de tersura, pérdida de la capacidad de recuperarse de la deformación, flacidez de la piel, aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada, cambios en el color de la piel, círculos, bolsas bajo los ojos, caída del pelo y pérdida de la estructura del colágeno.

45 En el cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente, o a una composición, como se define anteriormente, para la inducción de la formación de colágeno.

Los siguientes ejemplos son solo ilustrativos y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención.

50 Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis en fase sólida de los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

55 Los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), los péptidos 1, 2 y 3, respectivamente, se sintetizaron utilizando la metodología en fase sólida y la estrategia de 9-fluorenilmetoxycarbonil/*terc*-butilo (Fmoc/*t*-Bu). Los péptidos se sintetizaron en una resina de 4-metilbencidrilamina (MBHA) (1,00 g, 0,65 mmol/g), en una jeringa de 20 ml con un filtro de polietileno en forma de disco. Los Fmoc-aminoácidos (Fmoc-aa) se incorporan tras eliminar el grupo protector Fmoc (la desprotección se realizó con dos tratamientos de 10 minutos cada uno con piperidina al 20 % en DMF, con una cantidad de 5 ml/g de resina) a temperatura ambiente. Los acoplamiento se realizaron con Fmoc-aa-COOH (4 equiv), 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (HOAt) (4 equiv) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIPCDI) (4 equiv) en N,N-dimetilformamida (DMF) durante 2 horas. La eficacia del acoplamiento se siguió utilizando el método de la ninhidrina o Clercq, o del cloranilo, de acuerdo con el correspondiente aminoácido. El reacoplamiento se llevó a cabo, cuando fue necesario, en condiciones más fuertes utilizando N-óxido de hexafluorofosfato de N-[[dimetilamino]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio (HATU) (4 equiv) y N,N-etildisopropilamina (DIEA) (8 equiv) durante 1 hora o con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (4 equiv), HOAt (4 equiv) y DIEA (12 equiv) durante 2 horas. Después del acoplamiento del último aminoácido, el péptido se acetiló con ácido palmítico en presencia de DPCDI y 1-benzotriazol (HOBt) (3:3:3, en DMF/diclorometano (DCM) durante una noche). El péptido final se escindió de la resina utilizando una mezcla de ácido trifluoroacético (TFA) al 95 %, triisopropilsilano (TIS) al 2,5 % y agua al 2,5 % (10 ml/g de resina) durante una hora. El péptido se precipitó con éter de *terc*-butilo frío. El precipitado se separó mediante centrifugación a 5000 ppm durante 5 minutos. Para finalizar, los péptidos se disolvieron en agua y se liofilizaron.

Los péptidos se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC), en un detector de fotodiodos Waters series 996. Este instrumento se proporcionó con un separador modular Waters 2695 y el programa Millennium. La columna de fase inversa utilizada fue una columna C18 (columnas de HPLC de fase inversa symmetry C18, 4,6 x 150 mm, 5 µm) (Waters, Irlanda). Los péptidos se detectaron a 220 nm y se utilizó un gradiente lineal de acetonitrilo del 5 al 100 % (+ TFA al 0,036 %) y agua (+ TFA al 0,045 %) durante 8 minutos, a un caudal de 1,0 ml/min. Los péptidos se analizaron por análisis de espectroscopía de masas de desorción/ionización por láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF), utilizando una matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico (DHB) y un espectrómetro Micromass VG-quattro. Los péptidos tenían una pureza superior al 80 % utilizando RP-HPLC.

Tabla 1. Caracterización de los péptidos sintetizados utilizando RP-HPLC y HPLC-MS o MALDI-TOF. La masa exacta se calculó utilizando ChemDraw.

N.º	Secuencia	Tiempo de retención (RP-HPLC) (min)	Pureza (RP-HPLC) (%)	Peso molecular teórico (g/mol)	Peso molecular experimental (m+H/z)
Péptido 1	Palm-RGDGANPNAAG-NH ₂ (Palm-SEQ ID NO: 1-NH ₂)	6,78	92,80	1235,70	1236,45
Péptido 2	Palm-RGDGPQGPQ-NH ₂ (Palm-SEQ ID NO: 2-NH ₂)	7,45	97,82	1147,67	1148,54
Péptido 3	Palm-WRFQWQFEQ-NH ₂ (Palm-SEQ ID NO: 3-NH ₂)	4,16	95,19	1576,86	1577,32

El péptido 1 (Palm-RGDGANPNAAG-NH₂) se sintetizó utilizando la metodología en fase sólida y la estrategia de Fmoc/*t*-Bu descrita anteriormente, y se obtuvo con un rendimiento del 67 % y una pureza superior al 90 %.

El péptido 2 (Palm-RGDGPQGPQ-NH₂) se sintetizó utilizando la metodología en fase sólida y la estrategia de Fmoc/*t*-Bu descrita anteriormente, y se obtuvo con un rendimiento del 73 % y una pureza superior al 97 %.

El péptido 3 (Palm-WKAQKRFLKM-NH₂) se sintetizó utilizando la metodología en fase sólida y la estrategia de Fmoc/*t*-Bu descrita anteriormente y se obtuvo un rendimiento del 73 % y una pureza superior al 95 %.

Ejemplo 2. Multiplicación y amplificación celular utilizando los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

La mezcla de los tres péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1 se estudió *in vitro* para demostrar su capacidad de aumentar el número de células y, por lo tanto, para demostrar de forma indirecta su capacidad antiarrugas. Por lo tanto, se cultivaron células HeLa en DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco) con bajo contenido de glucosa, que contenía suero fetal bovino al 10 %, ultraglutamina al 5 %, penicilina al 2,5 % y estreptomycin al 2,5 %, a 37 °C en un incubador con atmósfera de CO₂ controlada. Se recubrieron previamente placas de 96 pocillos (Nalge Nunc) con 100 µg de la mezcla de los tres péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1, la proporción fue de 1:1:1 en peso y se utilizaron pocillos sin péptido como control experimental. Las células HeLa se sembraron a 1x10³ células/cm² en las placas de 96 pocillos y se cultivaron durante 2 y 4 días. El porcentaje final de proliferación celular se determinó con respecto al valor inicial de las células tratadas y no tratadas con péptidos.

Este experimento demuestra el crecimiento de la población en el número de células, el cual se potencia por la presencia de la mezcla de péptidos de la presente invención. La población de células también aumentó de forma significativa con los días (Figura 1). Esto demuestra de forma indirecta la aplicación de la mezcla de estos péptidos, objeto de la presente invención, como productos antiarrugas.

Ejemplo 3. Ensayos de afinidad para fibroblastos utilizando los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las

que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

Se utilizaron fibroblastos dérmicos humanos (ATCC PCS-201-012) para el estudio de su afinidad por la mezcla 1:1:1 p/p/p de los tres péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1. La unión de los péptidos a los fibroblastos se estudió, por lo tanto, en medio de cultivo Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) a distintas concentraciones de los péptidos 1-3 marcados con fluoresceína en DMEM (5 ug/ml, 10 ug/ml, 20 ug/ml y 40 ug/ml, respectivamente), durante 1 hora a temperatura ambiente en medio de cultivo. Después, los fibroblastos dérmicos humanos tratados y no tratados con péptidos se lavaron varias veces en placas de tipo V a 1500 rpm durante 2 minutos, para eliminar los péptidos que no se habían unido a las células. A continuación, las células tratadas y no tratadas se analizaron mediante citometría de flujo.

Este estudio demuestra la afinidad de la mezcla de los tres péptidos 1-3 por los fibroblastos. También demuestra un comportamiento dependiente de la dosis; la afinidad celular por la mezcla de péptidos aumenta a medida que la cantidad de péptidos aumenta (Figura 2). Esto demuestra la capacidad de unión a las células de esta mezcla de tres péptidos, lo que indica la aplicación de la mezcla de estos péptidos como posibles productos antiarrugas.

Ejemplo 4. Estudio de microscopía de fluorescencia de la formación de colágeno I y VI para la mezcla de compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos (ATCC PCS-201-012) a confluencia baja en un material de vidrio. Veinticuatro horas después de la siembra, se trataron con una mezcla de los tres péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1, a una concentración del 1,0 % p/v en la incubación de la mezcla de péptidos, estando cada uno de ellos en la mezcla en una proporción en peso equivalente.

Las muestras se incubaron con los anticuerpos anti colágeno I y VI correspondientes. Los anticuerpos son anticuerpos policlonales comerciales de conejo frente a colágeno de tipo I o IV humano: código A03C0377 y A02C0384, proporcionado por Bluegene Biotech Co. Ltd. Después, se analizaron las muestras de células no tratadas y compararon con las células tratadas. El equipamiento utilizado fue un microscopio confocal espectral Olympus FV1000.

Como puede observarse en las imágenes precedentes, tras el tratamiento con la mezcla de péptidos de la presente invención hay una mayor intensidad de fluorescencia debido al hecho de que la señal de colágeno I y colágeno VI es mayor (Figura 3). Este experimento muestra la inducción de los colágenos I y VI, lo que demuestra los potenciales de aplicación de la mezcla de estos péptidos en productos cosméticos como productos antiarrugas y/o de estimulación y reparación de la piel.

Ejemplo 5. Estudio de unión de fibroblastos de la mezcla de compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3), mediante microscopía electrónica de barrido.

Los fibroblastos dérmicos humanos se sembraron a confluencia baja en una placa de vidrio de 75x25 mm. Veinticuatro horas después de la siembra, se trataron con una mezcla de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1, a una concentración de la mezcla de péptidos del 1 % p/v en DMEM, estando cada uno de ellos en la mezcla en una proporción en peso equivalente.

Las muestras se fijaron 24 horas después del tratamiento con glutaraldehído y adiciones sucesivas de etanol en distintas proporciones en agua. Después, las muestras de células no tratadas se analizaron y compararon con las células tratadas. El equipamiento utilizado fue un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo de tipo de filamento, modelo NOVA NANOSEM2.

En la imagen de microscopía electrónica de barrido de la Figura 4 (derecha) puede observarse un aumento del número de filamentos que utiliza la célula para el anclaje, así como un aumento de las proteínas de membrana (Figura 4). Esto demuestra los potenciales de la aplicación de la mezcla de estos péptidos en productos cosméticos como productos antiarrugas y/o de estimulación y reparación de la piel.

Ejemplo 6. Determinación de la biosíntesis de colágeno por la mezcla de compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos (ATCC PCS-201-012) (los HDF) en placas de 96 pocillos (3000 células por pocillo) y se dejaron crecer durante 24 horas en DMEM que contenía suero fetal bovino (SFB) al 5 %. Después, el medio se reemplazó con medio recién preparado que contenía SFB al 0,1 % y el tratamiento correspondiente para determinar la producción de colágeno. Después de la incubación durante un periodo de 72 horas con la mezcla de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1, a una concentración de la mezcla de péptidos del 1 % p/v, estando cada uno de ellos en la mezcla en una proporción en peso equivalente, se añadieron 0,5 ml del sobrenadante a la placa recubierta con anticuerpo contra colágeno de tipo I humano (anticuerpos policlonales comerciales de conejo frente a colágeno I humano, código A03C0377, proporcionado por Bluegene Biotech Co. Ltd).

La placa se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que el anticuerpo y el colágeno producido reaccionen entre sí. Después, para eliminar la muestra no unida restante, la placa se lavó tres veces con PBS (solución salina tamponada con fosfato) que contenía Tween 20 al 0,5 %. A continuación, se añadió durante 1 hora un anticuerpo humano que reconoce el colágeno de tipo I marcado con biotina. Después de lavar la placa con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Tween 20 al 0,5 % para eliminar las interacciones no específicas, se añadió estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (HRP) (St Louis, Sigma). La cantidad de colágeno en cada pocillo se determinó utilizando tetrametilbencidina (TMB) (St Louis, Sigma) como sustrato para la HRP. La reacción entre la HRP y la TMB se finalizó añadiendo HCl 1 N y se midió la D.O. (densidad óptica) a 450 nm. Las células no tratadas representaron el control negativo del experimento. Los resultados se analizaron utilizando una dosis de tratamiento única de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1.

Como se observa en la Figura 5, la mezcla de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1 fue capaz de inducir la activación del colágeno de tipo I. Esto demuestra la aplicación de esta mezcla de péptidos con aplicaciones cosméticas como productos antiarrugas y/o de estimulación y reparación de la piel.

Ejemplo 7. Estudio del efecto citotóxico de la mezcla de compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos de 1-3).

Líneas celulares analizadas: línea celular humana 1064SK (CRL-2076); piel; morfología: fibroblastos; línea celular humana Hs68 normal (CRL-1635); piel; morfología: fibroblastos, línea celular humana HeLa (CCL-2); morfología: epitelial.

Las células aisladas se cultivaron en medio de cultivo DMEM complementado con suero de ternera fetal al 10 % y se incubaron a 37 ° para el tratamiento de mantenimiento.

Las células no tratadas se utilizaron como control. El control positivo fue SDS al 0,1 %. Las células se sembraron a 20.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. 24 h después de la siembra, las células se incubaron en las condiciones descritas anteriormente. Después de 48 h de incubación a 37 °C, el medio de cultivo se retiró y se añadió reactivo MTT. Se incubaron las células 2 h a 37 °C. Después se añadió DMSO y se midió a 570 nm la absorbancia de la sal de formazán formada. Los valores de absorbancia más bajos corresponden a células con actividad metabólica más baja, lo que se correlaciona con un daño aumentado y, por lo tanto, con un efecto citotóxico aumentado. Por lo tanto, la cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazán producido. La tabla 2 muestra los valores de CI₅₀, que significa la concentración que destruye el 50 % de la población celular.

Tabla 2.

	1064SK	Hs68	HeLa
CI ₅₀	1259,67 µM	991,32 µM	858,45 µM

Como se muestra en la Tabla 2, la mezcla de péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1 no es tóxica. Solo se hace tóxica al menos a aproximadamente a 858 µM. Por lo tanto, estos resultados significan que los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1, ofrecen una amplia ventana para la aplicación cosmética.

Ejemplo 8. Eficacia *in vivo*: Evaluación del efecto antiarrugas y redensificante de los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

El objetivo de este estudio clínico fue evaluar si los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), los péptidos 1-3, en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂, tienen un efecto cosmético, en particular, si el uso diario de los mismos podría cambiar de forma significativa los parámetros de la piel, tales como la elasticidad, las arrugas, el volumen, la densidad y la firmeza. Se formuló una mezcla de los péptidos 1-3 descritos anteriormente como una crema al 3 %.

Ingredientes en la crema (las concentraciones se expresan como el peso de cada ingrediente en 100 g de crema):

- POLÍMERO RETICULADO DE ACRILATOS/ ACRILATO DE ALQUILO C10-30 al 0,15 %
- IMIDAZILIDINIL UREA al 0,3 %
- PROPILENGLICOL al 2,0 %
- FENONIP al 0,8 %
- ESTEARATO DE GLICERIO, ESTEARATO DE PEG-100 al 6 %
- ALCOHOL CETÍLICO al 0,7 %
- ÁCIDO ESTEÁRICO, ÁCIDO PALMÍTICO al 1,8 %
- TRIGLICÉRIDOS DE CAPRÍLICO/ CÁPRICO al 8,0 %
- ISOHEXADECANO al 3,0 %
- Mezcla de péptidos 1-3 (1:1:1 p/p/p) al 3 %
- TRINETANOLAMINA al 0,12 %

COLORANTE al 0,02 %
 PERFUME al 0,1 %
 AGUA DESIONIZADA hasta 100 g

- 5 El producto se aplicó una vez al día (0,1 g/aplicación) en 20 sujetos.

Metodología

- 10 La elasticidad, densidad y firmeza se determinaron midiendo mediante un elastómetro la capacidad de la piel para volver a su estado inicial tras experimentar deformación en vacío parcial. Los datos se tomaron con un elastómetro CUTOMETER® MPA 580. La elasticidad de la piel muestra la posible capacidad de la piel para contraerse (mm).

Medición del espesor de las arrugas

- 15 El objetivo de este estudio fue evaluar el espesor de las arrugas como un indicador adicional de la densidad y la firmeza de la piel. Los datos relacionados con este estudio se tomaron con un plicómetro. De acuerdo con su definición, un plicómetro mide el espesor de un pliegue formado por tejido adiposo en una parte específica del cuerpo y determina su densidad. En este caso, el instrumento se utilizó solo para medir el espesor del pliegue cutáneo entre el contorno del ojo y la sien: se obtiene un indicio en relación con la compacidad de la piel midiendo
 20 los cambios en la arruga. Un aumento del espesor indica un aumento de la densidad y la firmeza de la piel.

Compacidad y elasticidad

- 25 El análisis estadístico muestra una mejora de la compacidad de la piel del 30 % y de la elasticidad de la piel del 18 % en el día 28, aumentando hasta el 37 % y el 24 % en el día 56, respectivamente (Figura 6A). Como puede observarse a partir del estudio *in vivo*, la mezcla de estos péptidos mostró una mejora significativa de la compacidad y elasticidad en personas a las que se aplicó la mezcla de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1.

Medición del espesor de las arrugas

- 30 Los resultados estadísticos muestran un aumento del volumen en veces del 12 % en el día 28 y del 15 % en el día 56, relacionado con un aumento en la densidad de la piel (Figura 6B). Como se observa en esta figura, después de aplicar la mezcla de los péptidos 1-3 en una formulación cosmética, el volumen en veces mejoró de forma significativa, el 12 % tras 28 días de aplicación y el 15 % tras 56 días de aplicación.

Ejemplo 9. Multiplicación y amplificación de células de la papila dérmica del pelo utilizando los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

- 40 Se aisló papila dérmica humana de voluntarios de entre 18-50 años. Las células de la papila dérmica se aislaron a partir de la piel de cuero cabelludo obtenida por cirugía plástica, estas se aislaron y cultivaron en placas de cultivo con 15 ml de medio de cultivo (DMEM, Gibco), añadiendo suero de ternera fetal al 10 % (STF, Gibco), penicilina (50 U/ml) /estreptomocina (50 U/ml) a 37 °C en una atmósfera húmeda de O₂ al 95 % y CO₂ al 5 %. Las células se cultivaron en presencia y ausencia de una mezcla 1:1:1 (p/p/p) de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1.

- 45 Se demuestra que, utilizando una mezcla de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1, se observa después de 4 y 6 días, respectivamente, un aumento en la proliferación de las células de la papila dérmica de pelo humano (Figura 7). Esto demuestra la aplicación de esta mezcla de estos péptidos con aplicaciones cosméticas para el uso en el pelo.

Ejemplo 10. Determinación de la biosíntesis de colágeno por los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), en las que R₁, R₅ y R₉ son palmitoilo y R₂, R₆ y R₁₀ son NH₂ (péptidos 1-3).

- 50 Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos (ATCC PCS-201-012) en placas de 96 pocillos (3000 células por pocillo), y se dejaron crecer durante 48 horas en DMEM que contenía suero fetal bovino al 5 % (SFB). Después, el medio se reemplazó por medio recién preparado que contenía SFB al 0,1 % y el correspondiente tratamiento para determinar la producción de colágeno. Después de la incubación durante un periodo de 72 horas con cada uno de los péptidos (1, 2 y 3) y con la mezcla de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1, a distintas concentraciones (20, 40 y 80 µg/ml) de cada péptido disuelto en medio DMEM, en una proporción equivalente de cada uno de ellos en la mezcla (1:1:1 p/p/p), se añadieron las mismas cantidades de sobrenadante a una placa recubierta con anticuerpo contra colágeno de tipo I humano (anticuerpos policlonales comerciales de conejo frente a colágeno I humano, código A03C0377, proporcionado por Bluegene Biotech Co. Ltd). La placa se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que el anticuerpo y el colágeno producido reaccionaran entre sí. Después, la placa se lavó tres veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,5 % para eliminar la muestra no unida restante. A continuación, se añadió durante 1 hora un anticuerpo humano que reconoce el colágeno de tipo I marcado con biotina. Después del lavado de la placa con solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Tween 20 al 0,5 % para eliminar las interacciones no específicas, se añadió estreptavidina-peroxidasa de rábano picante (HRP)

(St Louis, Sigma). La cantidad de colágeno en cada pocillo se determinó utilizando tetrametilbencidina (TMB) (St Louis, Sigma) como sustrato para la HRP. La reacción entre la HRP y la TMB se finalizó añadiendo HCl 1 N y se midió la D.O. (densidad óptica) a 450 nm. Las células no tratadas representaron el control negativo del experimento.

- 5 Como se observa en la Figura 8, cada uno de los péptidos 1-3 sintetizados en el Ejemplo 1 y la mezcla de los mismos, fueron capaces de inducir la activación del colágeno de tipo I. Los péptidos (1, 2 y 3) fueron capaces de inducir la producción de colágeno de tipo I. También se puede observar que la combinación de los tres péptidos en una proporción equivalente en peso con respecto a cada uno de los péptidos, en las distintas concentraciones probadas, aumentó la producción de colágeno de tipo I. Esto demuestra la aplicación de esta mezcla de péptidos con aplicaciones cosméticas como productos antiarrugas y/o de estimulación y reparación de la piel.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 15 <110> Infinitec Activos S.L.
Peptidepharma Nova S.L.
- <120> Péptidos para la estimulación de la formación de colágeno
- 20 <130> P9368PC00
- <150> EP13382316
<151> 02-08-2013
- 25 <160> 3
- <170> PatentIn versión 3.5
- 30 <210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
- 35 <220>
<223> Péptido 1
- <400> 1
- Arg Gly Asp Gly Ala Asn Pro Asn Ala Ala Gly**
1 5 10
- 40 <210> 2
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
- 45 <220>
<223> Péptido 2
- <400> 2
- Arg Gly Asp Gly Pro Gln Gly Pro Gln**
1 5
- 50 <210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
- 55 <220>
<223> Péptido 3
- 60 <400> 3
- Trp Arg Phe Gln Trp Gln Phe Glu Gln**
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5 R_1 -Arg-Gly-Asp-Gly-Ala-Asn-Pro-Asn-Ala-Ala-Gly- R_2

(I)

en la que

10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo C_1 - C_{24} , alqueniiloilo C_2 - C_{24} y arilo C_6 - C_{10} ;
 R_2 se selecciona del grupo que consiste en -OR₃, -SR₃, -NR₃R₄ y un polímero derivado de polietilenglicol;
 R_3 y R_4 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H; alquilo C_1 - C_6 ; cicloalquilo C_3 - C_8 ;
 arilo C_6 - C_{10} ; aril- C_6 - C_{10} -alquilo C_1 - C_6 ; heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el
 15 anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6
 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que
 consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos
 seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroaril-alquilo C_1 - C_3 , en el que el
 heteroarilo es monocíclico o bicíclico como se define anteriormente;

20 sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_1 es palmitoilo y R_2 es -NH₂.

3. Composición que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones
 25 precedentes y un excipiente cosméticamente aceptable.

4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que dicha composición comprende adicionalmente un
 compuesto de fórmula (II):

30 R_5 -Arg-Gly-Asp-Gly-Pro-Gln-Gly-Pro-Gln- R_6

(II)

en la que

35 R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo C_1 - C_{24} , alqueniiloilo C_2 - C_{24} y arilo C_6 - C_{10} ;
 R_6 se selecciona del grupo que consiste en -OR₇, -SR₇, -NR₇R₈ y un polímero derivado de polietilenglicol;
 R_7 y R_8 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H; alquilo C_1 - C_6 ; cicloalquilo C_3 - C_8 ;
 arilo C_6 - C_{10} ; aril- C_6 - C_{10} -alquilo C_1 - C_6 ; heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el
 40 anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6
 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que
 consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos
 seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroaril-alquilo C_1 - C_3 , en el que el
 heteroarilo es monocíclico o bicíclico como se define anteriormente;

45 sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

5. Composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que R_5 es palmitoilo y R_6 es NH₂.

50 6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en la que dicha composición
 comprende adicionalmente un compuesto de fórmula (III):

R_9 -Trp-Arg-Phe-Gln-Trp-Gln-Phe-Glu-Gln- R_{10}

55 (III)

en la que

60 R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo C_1 - C_{24} , alqueniiloilo C_2 - C_{24} y arilo C_6 - C_{10} ;
 R_{10} se selecciona del grupo que consiste en -OR₁₁, -SR₁₁, -NR₁₁R₁₂ y un polímero derivado de polietilenglicol;
 R_{11} y R_{12} se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en H; alquilo C_1 - C_6 ; cicloalquilo C_3 - C_8 ;
 arilo C_6 - C_{10} ; aril- C_6 - C_{10} -alquilo C_1 - C_6 ; heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el
 anillo seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6
 65 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados de forma independiente del grupo que
 consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos
 seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en N, O y S; heteroaril-alquilo C_1 - C_3 , en el que el

heteroarilo es monocíclico o bicíclico como se define anteriormente;

sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

- 5 7. Composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que R₉ es palmitoílo y R₁₀ es NH₂.
8. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en la que el excipiente (o excipientes) cosméticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en humectantes, emolientes, modificadores reológicos, perfumes, aceites esenciales, agentes conservantes, disolventes, emulsionantes, siliconas, antioxidantes, agentes quelantes, vitaminas y mezclas de los mismos.
- 10 9. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en la que el compuesto (o compuestos) de fórmula (o fórmulas) (I), (II) y/o (III) representa del 0,0001 % al 5 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 15 10. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en la que el compuesto (o compuestos) de fórmula (o fórmulas) (I), (II) y/o (III) se incorpora (o incorporan) en un vehículo cosméticamente aceptable o sistema de liberación sostenida seleccionado del grupo que consiste en liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas lipídicas sólidas, se incorporan en proteínas sintéticas, animales o vegetales hidrolizadas, o se adsorben en un soporte sólido cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina, dextrano y sus derivados.
- 20 11. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, en la que dicha composición se proporciona en una formulación seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, linimentos, sueros, jabones, champús, ungüentos, *mousses*, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, pulverizaciones, cápsulas, comprimidos, granulados, chicles, soluciones, suspensiones, jarabes, jaleas y gelatinas; o cualquiera de las formulaciones anteriores se incorpora en un tejido seleccionado del grupo que consiste en vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cobertores, toallitas húmedas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y mascarillas.
- 25 12. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o de una composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, para el tratamiento cosmético no terapéutico y/o el cuidado de la piel y/o el pelo.
- 30 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el tratamiento cosmético no terapéutico y/o el cuidado de la piel y/o del pelo es tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o la caída del pelo.
- 35 14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el tratamiento y/o prevención del envejecimiento se selecciona del grupo que consiste en tratamiento y/o prevención de arrugas, líneas finas, surcos, irregularidades o aspereza, aumento del tamaño de los poros, pérdida de elasticidad, pérdida de firmeza, pérdida de tersura, pérdida de la capacidad de recuperarse de la deformación, flacidez de la piel, aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada, cambios del color de la piel, círculos, bolsas bajo los ojos, caída del pelo y pérdida de la estructura del colágeno.
- 40 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, para la inducción de la formación de colágeno.
- 45 50

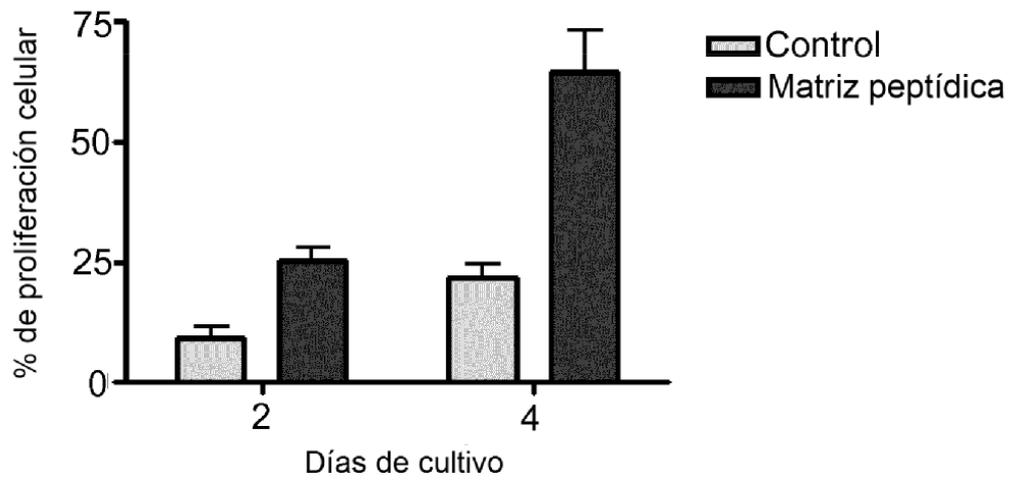


FIG. 1

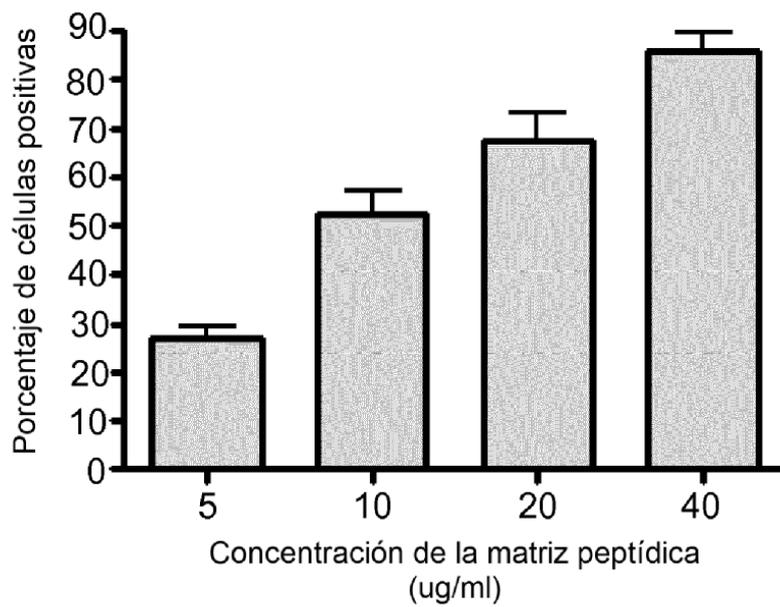


FIG. 2

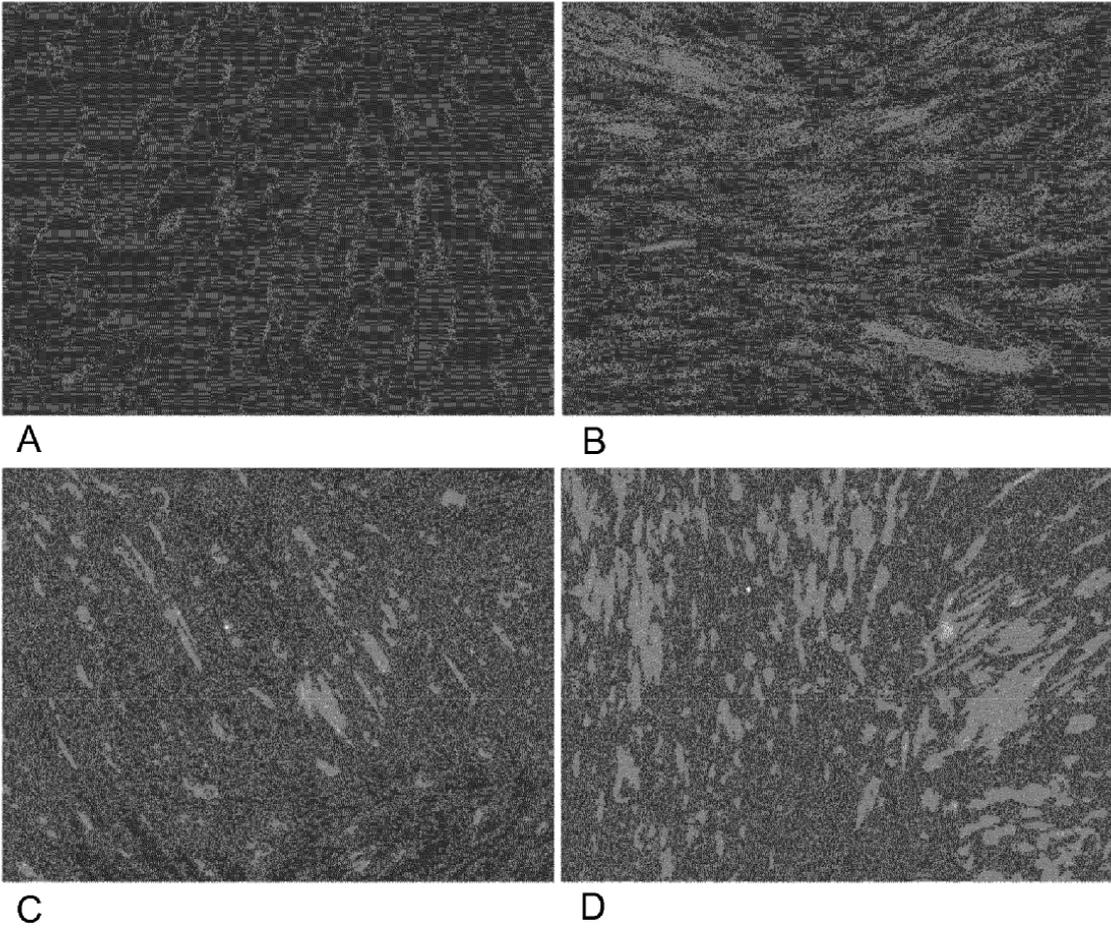


FIG. 3

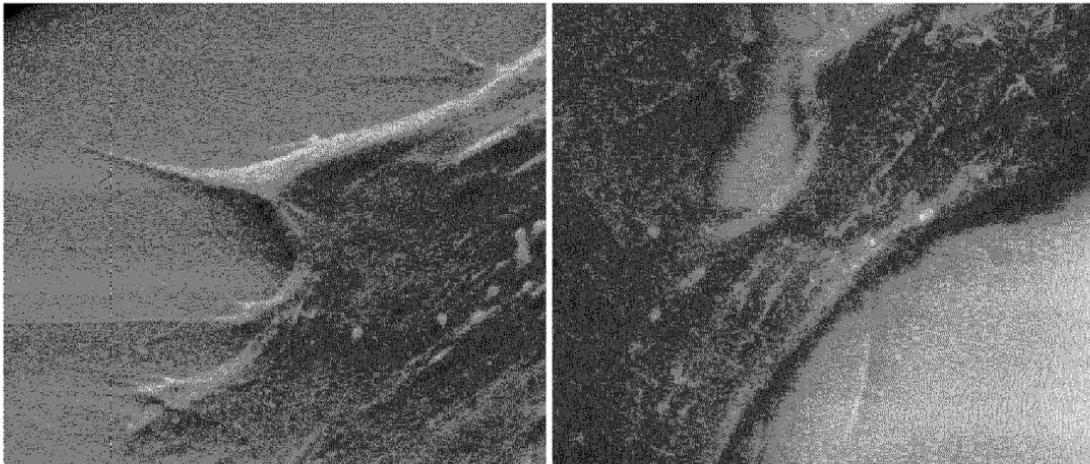


FIG. 4

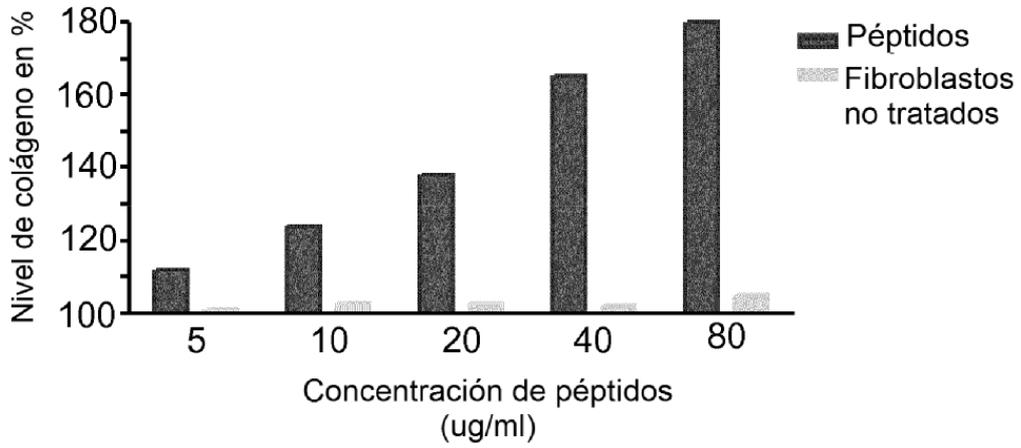


FIG. 5

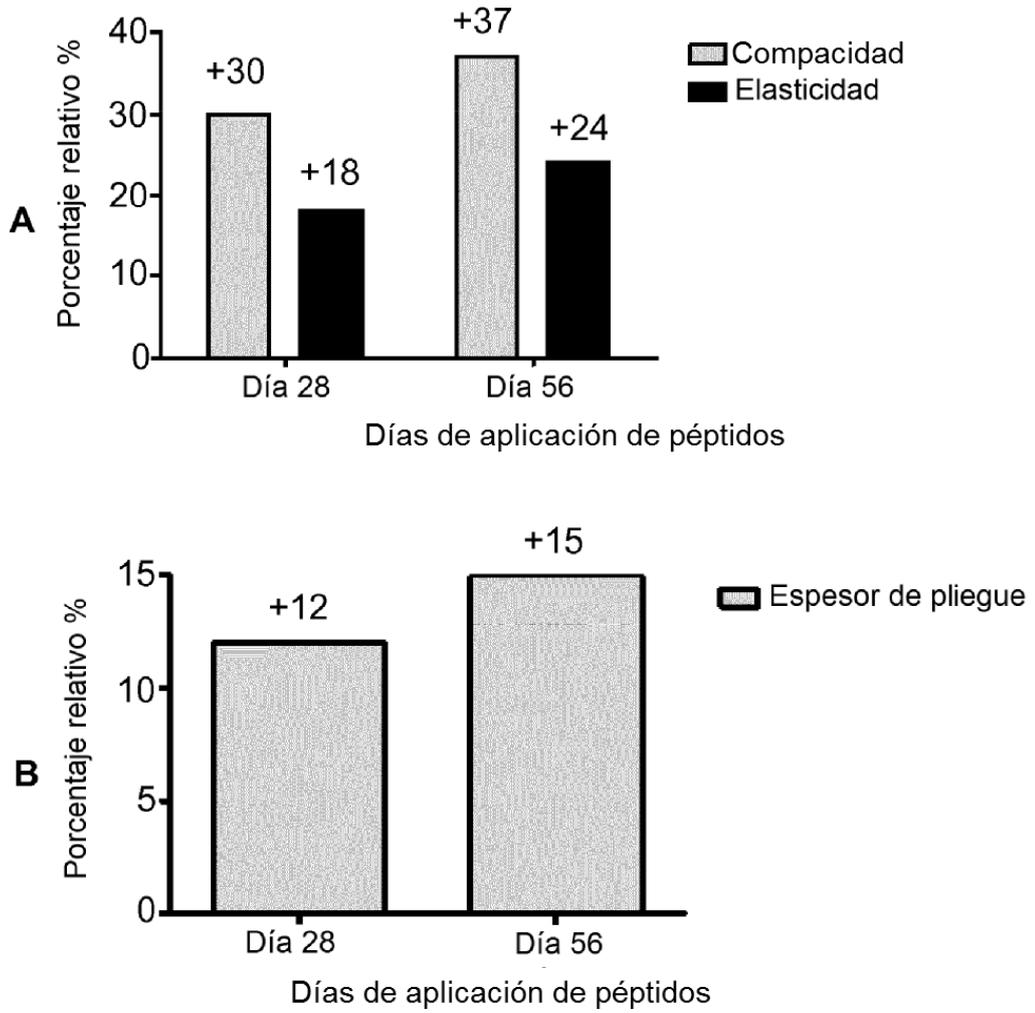


FIG. 6

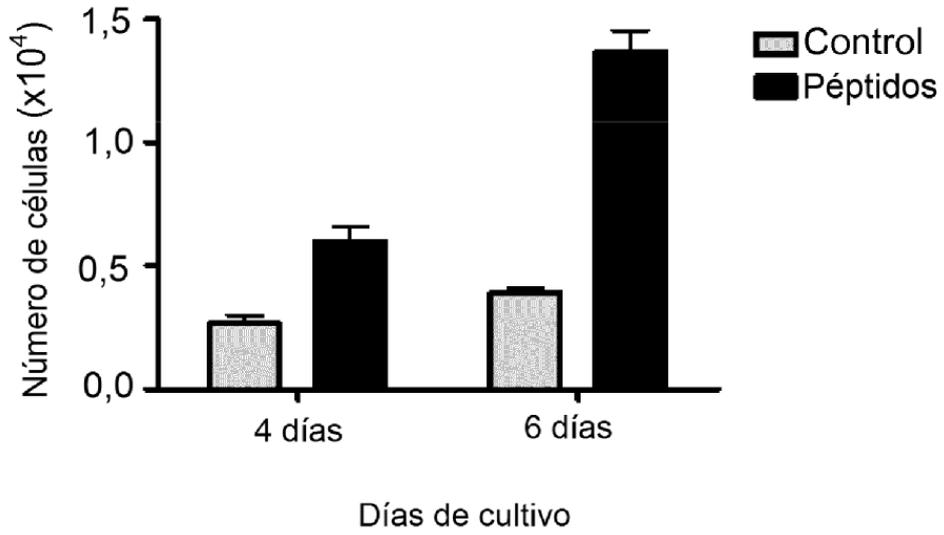


FIG. 7

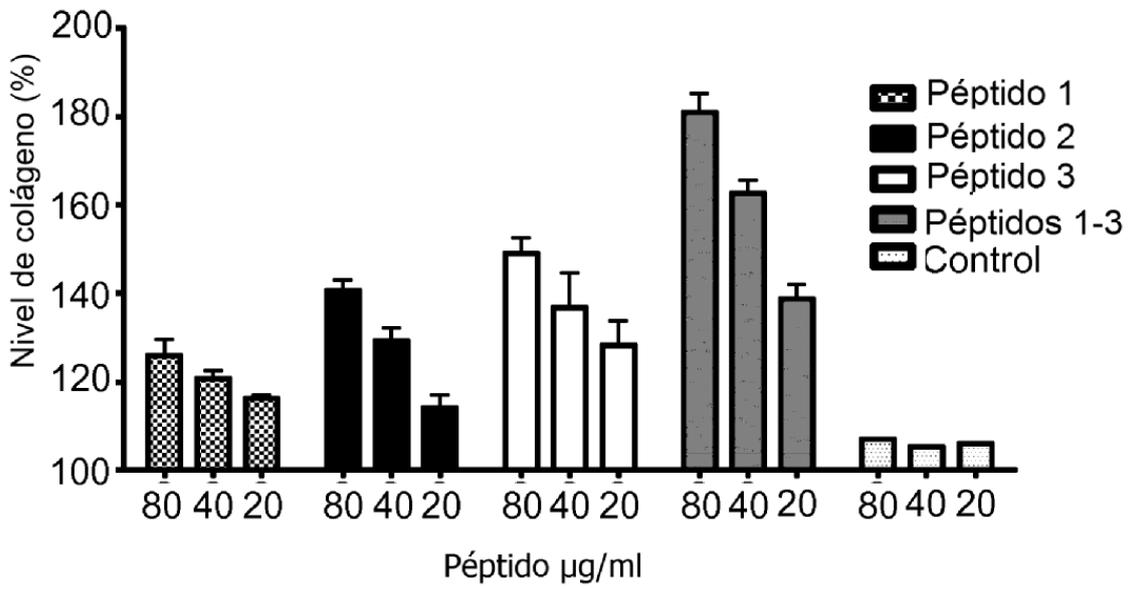


FIG. 8