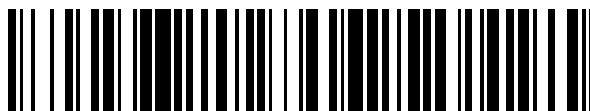


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 464**

51 Int. Cl.:

C07K 5/113	(2006.01)
C07K 5/02	(2006.01)
A61K 38/07	(2006.01)
C07K 5/093	(2006.01)
C07K 5/083	(2006.01)
C07K 5/09	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2014 PCT/EP2014/057672**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.10.2014 WO14170347**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2014 E 14717794 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 2986626**

54 Título: **Compuestos útiles para el tratamiento y/o cuidado de la piel y sus composiciones cosméticas o farmacéuticas**

30 Prioridad:

15.04.2013 EP 13382138

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

26.10.2017

73 Titular/es:

**LUBRIZOL ADVANCED MATERIALS, INC.
(100.0%)
9911 Brecksville Road
Cleveland, OH 44141-3247, US**

72 Inventor/es:

**FERRER MONTIEL, ANTONIO VICENTE;
ALMIÑANA DOMÉNECH, NÚRIA;
CEBRIÁN PUCHE, JUAN;
VAN DEN NEST, WIM;
CARREÑO SERRAÍMA, CRISTINA y
DELGADO GONZÁLEZ, RAQUEL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 639 464 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

Compuestos útiles para el tratamiento y/o cuidado de la piel y sus composiciones cosméticas o farmacéuticas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos capaces de aumentar la firmeza de la piel y se refiere a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos compuestos de utilidad en el tratamiento y/o cuidado de la piel, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas dolencias, trastornos y/o enfermedades que mejoran con la estimulación de la síntesis de LOXL1 o de fibulina-5.

Introducción

10 La piel está formada por tres capas, estrato córneo, dermis y epidermis. El estrato córneo es la capa más externa de la epidermis y la que está en contacto directamente con el medio ambiente. Está formado por células aplanadas y muertas llamadas corneocitos y supone la primera barrera protectora de la piel. La epidermis está compuesta por queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans. La principal población de células en la epidermis son los queratinocitos, que forman una capa queratinizada que se renueva constantemente. Su función es la protección ante agentes externos, ya sean físicos, químicos o patógenos. La dermis se sitúa más internamente en la piel y está
15 unida a la epidermis mediante la membrana basal. Está formada por fibroblastos, adipocitos y macrófagos, está irrigada por vasos sanguíneos y presenta numerosas terminaciones nerviosas encargadas de transmitir sensaciones de tacto y temperatura. En la dermis se sitúan los folículos pilosos, así como las glándulas sudoríparas, sebáceas y apocrinas, y su función es mantener la integridad y elasticidad de la piel. Estas propiedades vienen dadas por su matriz extracelular, compuesta por proteínas secretadas por los fibroblastos.

20 Las proteínas de la matriz extracelular (ECM) se clasifican en dos grupos: glucosaminoglucanos y escleroproteínas. Los glucosaminoglucanos (GAG) son cadenas no ramificadas provenientes de la polimerización de disacáridos de aminoazúcares. Debido a sus propiedades químicas y a su gran número de cargas negativas, los GAG forman estructuras muy voluminosas y tienden a captar grandes cantidades de agua, confiriendo a la ECM resistencia a la compresión. Las escleroproteínas tienen funciones estructurales y adhesivas, y principalmente son dos: elastina y
25 colágeno, que son las responsables de las propiedades mecánicas de los tejidos, como la capacidad de resistir la tensión, la compresión, la extensibilidad y la torsión. Las propiedades de elasticidad y resiliencia de la ECM son debidas a una red de fibras elásticas.

30 Las fibras elásticas son importantes para el mantenimiento de la elasticidad de la piel, pero también en otros tejidos y órganos, como pulmones o paredes de vasos sanguíneos grandes [Faury G., "Function-structure relationship of elastic arteries in evolution: from microfibrils to elastin and elastic fibres", *Pathol. Biol. (Paris)*, (2001), 49, 310-325]. Defectos en la formación de las fibras elásticas, como mutaciones en los genes que codifican las diversas proteínas que las componen, dan lugar a diversas patologías. Así, mutaciones en el gen de fibrilina-1 son causantes de la aparición del síndrome de Marfan (asociado a síntomas esqueléticos, oculares y cardiovasculares); mutaciones en el gen de fibrilina-2 dan lugar a aracnodactilia contractural congénita, además de los síntomas oculares y esqueléticos y mutaciones en el gen de la elastina son causantes del síndrome de Williams, estenosis supraaórtica y cutis laxa [Tassabehji M. y col., "An elastin gene mutation producing abnormal tropoelastin and abnormal elastic fibres in a patient with autosomal dominant cutis laxa", *Hum. Mol. Genet.*, (1998), 6, 1021-1028].

35 Las fibras elásticas tienen como objetivo el mantenimiento de la elasticidad durante toda la vida del individuo. No obstante, hay enzimas capaces de degradarlas dando lugar a una pérdida de elasticidad de la piel, que es un factor que contribuye notablemente al envejecimiento de tejidos conectivos y tiene un papel importante en la degeneración de la piel por exposición al sol [Watson R.E.B. y col., "Fibrillin-rich microfibrils are reduced in photoaged skin. Distribution at the dermal-epidermal junction", *J. Invest. Dermatol.*, 1999, 112, 782-787].

40 Estructuralmente, las fibras elásticas se componen de un núcleo de elastina recubierto por una vaina de microfibrillas de aproximadamente 10 nm de diámetro. Las microfibrillas están formadas por fibrilina y glicoproteína asociada a microfibrillas (MAGP). El ensamblado de las fibras elásticas es secuencial, apareciendo primero las microfibrillas y formando un esqueleto sobre el que se deposita la elastina. La elastina es una proteína altamente hidrófoba, compuesta por aproximadamente 750 restos de aminoácidos y proviene de un iniciador hidrosoluble, la tropoelastina, que es secretado al espacio extracelular por los fibroblastos. Las fibras de elastina son el resultado del ensamblado y reticulación de los monómeros de tropoelastina en las proximidades de la membrana plasmática de
45 los fibroblastos.

50 La pretropoelastina es la molécula precursora de la tropoelastina. Se sintetiza en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso de los fibroblastos, células del músculo liso, células endoteliales, macrófagos, condrioblastos y leucocitos. Está formada por 747 aminoácidos, de los cuales los primeros 26 aminoácidos del extremo N son un péptido señal que al cortarse hacen que la pretropoelastina pase a tropoelastina [Gacko M., "Elastin: structure, properties and metabolism", *Cellular & Molecular Biology Letters*, (2000,)5, 327-348].

55 La molécula de tropoelastina es soluble, tiene un peso molecular de casi 70kDa, y presenta en su secuencia dominios hidrófobos alternados con dominios de reticulación [Brown-Augsburger P. y col., "Identification of an elastin

crosslinking domain that joins three peptide chains", J. Biol. Chem., (1995),270, 17778-17783]. Los dominios hidrófobos son repeticiones de péptidos de dos a nueve aminoácidos ricos en prolina, alanina, valina, leucina, isoleucina y glicina, siendo especialmente abundantes valina y glicina [Debelle L. et al., "Elastin: molecular description and function", Int J. Biochem. Cell Biol., (1999), 31, 261-272]. Las interacciones entre los dominios hidrofóbicos son importantes en el ensamblado y esenciales para la elasticidad de la molécula [Bellingham C.M. y col., "Self-aggregation of recombinantly expressed human elastin polypeptides", Biochim. Biophys. Acta, (2001), 1550, 6-19]. Los dominios de reticulación de la tropoelastina contienen restos de lisina dentro de regiones ricas en prolina o polialanina. La formación de reticulaciones covalentes de desmosina por acción de lisil oxidasas estabiliza el producto polimerizado soluble [Csiszar K., "Lysyl oxidases: a novel multifunctional amine oxidase family", Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., (2001),70, 1-32] y solo dos proteínas lisil oxidasa, llamadas LOX y LOXL, son capaces de reticular la elastina insoluble [Borel A. y col., "Lysyl oxidase-like protein from bovine aorta", J. Biol. Chem., (2001),276, 48944-48949]. Adicionalmente, la secuencia de la tropoelastina traducida cuenta con un dominio en el extremo C hidrófilo cargado negativamente que está altamente conservado entre especies. Las principales modificaciones posteriores a la traducción que sufre esta molécula son hidroxilaciones de restos de prolina.

La elastogénesis es el procedimiento que lleva a la generación de elastina funcional en las fibras elásticas. Empieza dentro de la célula con la síntesis de la molécula de tropoelastina, a la cual se une una galactosectina de 67 kDa que actúa como chaperona impidiendo que las moléculas de tropoelastina se agreguen intracelularmente. El complejo es secretado al espacio extracelular donde la galactosectina interacciona con los galactozúcares de las microfibrillas, reduciendo así su afinidad por la tropoelastina, que es liberada localmente. La galactosectina de 67 kDa se recicla y puede volver a ejercer su función, mientras que la tropoelastina se deposita en el marco formado por los componentes microfibrilares mediante la interacción del dominio del extremo N de la glicoproteína asociada a microfibrillas (MAGP) con el dominio del extremo C de tropoelastina. La tropoelastina a su vez interacciona con la proteína fibulina-5 (denominada también DANCE o EVEC), que actúa como núcleo al cual se adhiere la tropoelastina. En primer lugar, fibulina-5 se adhiere a las integrinas de la superficie celular a través de su fragmento del extremo N (aunque este paso no es imprescindible) y a las microfibrillas a través de la proteína fibrilina-1, el componente mayoritario de las microfibrillas. La tropoelastina se une entonces a fibulina-5 y las microfibrillas a través de un procedimiento de coacervación, formando un complejo fibrilina-1/fibulina-5/tropoelastina.

Una vez alineadas las moléculas de tropoelastina se produce una reticulación entre las lisinas de diferentes moléculas de tropoelastina para formar el polímero insoluble de elastina. Este procedimiento se lleva a cabo por la lisil oxidasa (LOX) y la molécula análoga a lisil oxidasa (LOXL). La mayoría de restos de lisina de la tropoelastina se desaminan y oxidan a su forma aldehídica por acción de LOX dependiente de Cu^{2+} , formando un núcleo de desmosina. Las reticulaciones suceden por la reacción de dichas formas aldehídicas con ellas mismas o con una lisina no modificada, y a consecuencia de esto las cadenas de tropoelastina se vuelven insolubles y la red de elastina crece. La elastina madura es un polímero insoluble de tropoelastinas unidas covalentemente mediante reticulaciones, que pueden ser bi-, tri- o tetrafuncionales. El incremento de complejidad se cree que progresa con el tiempo. Los fragmentos hidrófobos muestran gran movilidad y contribuyen en gran medida a la entropía del sistema, a la que también contribuye la cantidad de agua que hidrata el polímero *in vivo* [Debelle L y col., "Elastin: molecular description and function", Int. J. Biochem. Cell Biol., (1999), 31, 261-272].

Las fibulinas son una familia de proteínas de entre 50 y 200 kDa formada por siete proteínas de la matriz extracelular caracterizadas por tener matrices en tándem de una variedad de factores de crecimiento epidérmicos (un análogo de EGF) dependientes de calcio y un fragmento característico de fibulina en el extremo C. Se pueden clasificar en Clase I, que incluye las fibulinas más largas, (fibulina-1, fibulina-2 y fibulina-6) y la Clase II, que incluye las más cortas (fibulina-3, fibulina-5, fibulina-5 y fibulina-7). Dentro de la familia de las fibulinas podemos destacar la fibulina-5, que está directamente implicada en el proceso de elastogénesis [Zheng y col., "Molecular Analysis of Fibulin-5 function during de novo synthesis of elastic fibers", Mol. Cell. Biol., (2007), 27, 31083-1095]. Fibulina-5 contiene un fragmento RGD conservado genéticamente que reconoce receptores de integrina y le ayuda a participar en los procesos celulares. Fibulina-5 tiene afinidad por tropoelastina, pero no por la elastina polimerizada, lo que sugiere su papel en los primeros pasos de la elastogénesis. También se ha visto que fibulina-5 acelera el proceso de coacervación de la tropoelastina [Hirai M. y col., "Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizing activity that is abrogated by proteolytic cleavage *in vivo*", J. Cell. Biol., (2007), 176,1061-1071]. Este proceso de coacervación está favorecido por la temperatura y concentraciones altas de cloruro sódico. Además, fibulina-5 limita la maduración de elastina coacervada. Este dato es consistente con lo observado en la bibliografía [Choi y col., "Analysis of dermal elastic fibers in the absence of fibulin-5 reveals potential roles for fibulin-5 in elastic fiber assembly", Matrix Biol., (2009), 28, 211-220], en la que ratas inactivadas genéticamente para fibulina-5 tenían fragmentos de elastina mucho más gruesos que las ratas normales. Fibulina-5 también interacciona con enzimas reticulantes como LOXL. Se ha visto que ratas con déficit de fibulina-5 muestran características de envejecimiento prematuro que incluye descolgamiento de la piel, enfisemas y arterias agarrotadas. Se ha comprobado también que los niveles de fibulina-5 van disminuyendo con la edad, haciendo que la piel sea cada vez menos elástica y firme [Hirai M. y col., "Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizing activity that is abrogated by proteolytic cleavage *in vivo*", J. Cell. Biol., (2007), 176,1061-1071].

La lisil oxidasa (LOX) es una familia de proteínas extracelulares dependientes de cobre que cataliza la formación de aldehídos a partir de las lisinas presentes en la elastina y el colágeno. Estos aldehídos que se forman son muy reactivos y reaccionan entre ellos produciendo una reticulación de moléculas vital para la estabilización de las fibras

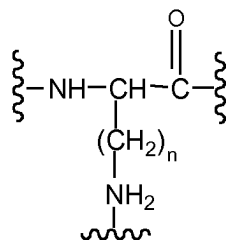
de elastina y colágeno. Existen cinco miembros dentro de la familia, una LOX y cuatro homólogos de lisil oxidasa (*LOX-like*, LOXL), LOXL1 a LOXL4. Cada una de las proteínas contiene un péptido señal en el extremo N, una región variable central y una región en el extremo C que muestra similitudes en la secuencia. De los cinco miembros de la familia LOX se ha visto que los que están directamente involucrados en el proceso de elastogénesis son LOX y LOXL1. Se ha observado que con la edad LOX y LOXL disminuyen, por lo que el proceso de elastogénesis se vuelve menos eficaz [Cenizo V. y col., "LOXL as a target to increase the elastin content in adult skin: a dill extract induces the LOXL gene expression", (2006), 15,574-581].

La solicitud de patente US2005/188427 describe el incremento de LOXL1 para el tratamiento de arrugas, piel flácida, tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) por ejemplo y no se restringe a enfisema, asma o bronquitis crónica, tratamiento de la degradación de la lámina elástica de la membrana de Brunch, tratamiento de degeneración macular asociada a la edad, tratamiento de prolapsos de los órganos pélvicos o incontinencia urinaria.

La solicitud de patente US2004/126788 describe el incremento de fibulina-5 para la reducción de la tumorigenicidad y la angiogénesis.

La solicitud de patente US2008/227692 describe el incremento de fibulina-5 para el tratamiento de la retinopatía diabética y de la degeneración macular asociada a la edad.

Así pues, la presente invención proporciona una solución a las necesidades existentes y comprende nuevas secuencias peptídicas capaces de estimular la síntesis de lisil oxidasa-like-1 y/o fibulina-5 y que están caracterizadas porque en la posición tres de la secuencia peptídica se encuentra la unidad monomérica:



con n igual a 1, 2, 3 o 4.

Descripción de la invención

Definiciones

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones como por ejemplo se usan en el contexto de la invención.

En el contexto de la presente invención se entiende por "piel" el conjunto de capas que la componen desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células como por ejemplo queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, mastocitos, neuronas y/o adipocitos entre otros. El término "piel" comprende también el cuero cabelludo.

El término "tratamiento", según se usa en el contexto de esta memoria cuando no va acompañado de las calificaciones "cosmético, no terapéutico", significa la administración de un compuesto según la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o trastorno o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad o trastorno. El término "tratamiento" también abarca la capacidad de aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad o trastorno.

Cuando el término "tratamiento" se acompaña de las calificaciones "cosmético, no-terapéutico" se refieren a la aplicación del compuesto a la piel, pelo y/o membranas mucosas en particular con el fin de mejorar las cualidades cosméticas de la piel, pelo y/o membranas mucosas tales como, por ejemplo, y sin sentido limitativo, su grado de hidratación, elasticidad, firmeza, brillo, tono o textura, entre otras. El término "cuidado" se refiere en la presente invención al mantenimiento de las cualidades de la piel, pelo y/o membranas mucosas. Dichas cualidades son susceptibles de ser mejoradas y mantenidas mediante un tratamiento cosmético y/o cuidado de la piel, pelo y/o membranas mucosas tanto en sujetos sanos como en aquellos que presentan enfermedades y/o trastornos de la piel y/o las membranas mucosas tales como, por ejemplo, y sin sentido limitativo, úlceras y heridas en la piel, psoriasis, dermatitis, acné o rosácea, entre otras.

El término "prevención", como por ejemplo se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención de prevenir, retrasar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o trastorno antes de su aparición.

En el contexto de la presente invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios que experimenta la piel

5 con el paso del tiempo (cronoenvejecimiento) o por exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a las condiciones climáticas extremas de frío o viento, contaminantes químicos o sustancias, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles mediante el tacto, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, estrías, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la hidratación, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, pérdida de la resiliencia, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como manchas, rojeces, ojeras o aparición de zonas hiperpigmentadas como manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de pelo, aspecto de piel de naranja, pérdida de la estructuración del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de aquellos tejidos próximos a la piel entre otros. El término "fotoenvejecimiento" agrupa el conjunto de procedimientos debidos a la exposición prolongada de la piel a la radiación ultravioleta que tienen como consecuencia un envejecimiento prematuro de la piel, y presenta las mismas características físicas que el envejecimiento, como por ejemplo, y de manera no excluyente, flacidez, descolgamiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anómala y/o excesiva. La suma de varios factores ambientales como pueden ser la exposición al humo del tabaco, exposición a polución, y condiciones climáticas como frío y/o viento contribuyen también al envejecimiento de la piel.

10 En la presente descripción las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en Eur. J. Biochem., (1984), 138, 9-37.

15 De esta forma, por ejemplo, Gly representa $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, Gly- representa $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, -Gly representa $\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$ y -Gly- representa $\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}$. Por tanto, el guion, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma convencional no ionizada) cuando se sitúa a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se sitúa a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones pueden aplicarse al mismo símbolo (ver Tabla 1).

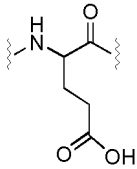
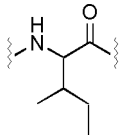
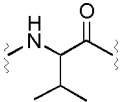
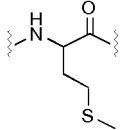
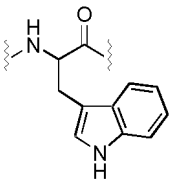
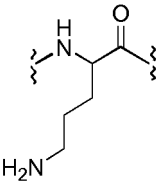
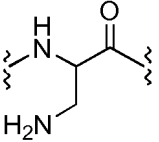
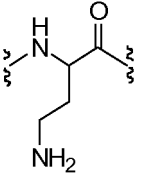
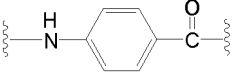
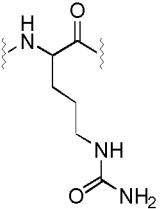
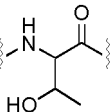
Tabla 1

Tabla 1. Estructuras de los restos de los aminoácidos y su nomenclatura en código de una y tres letras

Nombre	Residuo	Símbolo	Residuo
Asparagilo -Asn- N		Glutaminilo -Gln- Q	
Histidilo -His- H		Glicilo -Gly- G	
Lisilo -Lys- K		Tirosilo -Tyr- Y	
Leucilo -Leu- L		Aspartilo -Asp- D	

(continuación)

Tabla 1. Estructuras de los restos de los aminoácidos y su nomenclatura en código de una y tres letras

Nombre	Residuo	Símbolo	Residuo
Glutamilo -Glu- E		Isoleucilo -Ile- I	
Valilo -Val- V		Metionilo -Met- M	
Triptofilo -Trp- W		Ornitilo -Orn- -	
Diaminobutirilo -Dbu- -		Diaminopropionilo -Dpr- -	
4-Aminobenzoilo -4-Abz- -		Citrulilo -Cit- -	
Treonilo -Thr- T			

La abreviatura "Ac-" se utiliza en la presente descripción para designar al grupo acetilo ($\text{CH}_3\text{-CO-}$), la abreviatura "Palm-" se utiliza para designar al grupo palmítico ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$) y la abreviatura "Myr-" se utiliza para designar al grupo mirístico ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{12}\text{-CO-}$).

El término "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados.

El término "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferentemente entre 1 y 16, más preferentemente entre 1 y 14, aún más preferentemente entre 1 y 12, todavía más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término "grupo alquenilo" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3,

4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente con 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo vinilo ($-\text{CH}_2=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), oleilo, linoleilo y similares.

- 5 El término “grupo alquinilo” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo but-1-en-3-inilo, pent-4-en-1-inilo y similares.

El término “grupo alicíclico” se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, grupos cicloalquilo o cicloalquenilo o cicloalquinilo.

- 15 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferentemente entre 3 y 16, más preferentemente entre 3 y 14, aún más preferentemente entre 3 y 12, todavía más preferentemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.
- 20 El término “cicloalquenilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferentemente entre 5 y 16, más preferentemente entre 5 y 14, aún más preferentemente entre 5 y 12, todavía más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.
- 25 El término “cicloalquinilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferentemente entre 8 y 16, más preferentemente entre 8 y 14, aún más preferentemente entre 8 y 12, todavía más preferentemente 8 o 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-2-en-1-ilo y similares.
- 30 Los grupos cicloalquinilo pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares.

- El término “grupo arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferentemente entre 6 y 18, más preferentemente entre 6 y 10, aún más preferentemente entre 6 o 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 o 4 anillos aromáticos, enlazados mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

- 35 El término “grupo aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -fenilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -(1-naftilo), $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -(2-naftilo), $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)₂ y similares.

- 40 El término “grupo heterociclilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos en el anillo, preferentemente 1, 2 o 3 de los átomos en el anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de la presente invención, el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar oxidados opcionalmente en el radical heterociclilo; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar
- 45 parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterociclilo se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros. Ejemplos de grupos heterocíclicos saturados son dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos, también conocidos como grupos heteroaromáticos son piridina, pirrol, furano, tiofeno, benzofurano, imidazolina, quinoleína, quinolina, piridazina y naftiridina.

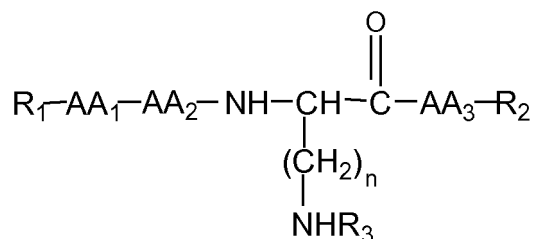
- 50 El término “grupo heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -imidazolilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -triazolilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -tienilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -furilo, $-(\text{CH}_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

- 55 Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente mencionados. Así pues, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención donde se indique explícitamente. Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferentemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferentemente en 1 o 2 posiciones, todavía más

preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, alquilo C₁-C₄; hidroxilo; alcoxilo C₁-C₄; amino; aminoalquilo C₁-C₄; carboniloxilo C₁-C₄; oxicarbonilo C₁-C₄; halógeno como por ejemplo flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azida; alquilsulfonilo C₁-C₄; tior; alquiltio C₁-C₄; ariloxilo como por ejemplo fenoxilo; -NR_b(C=NR_b)NR_bR_c; donde R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterociclilo de 3-10 miembros o un grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

El solicitante de la presente invención ha encontrado una solución para el problema mencionado anteriormente de estimulación de la síntesis de LOXL-1 y/o fibulina-5. Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, donde

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu-, -Asn-, -Gln-, -Lys- y -Gly-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -Cit-, -His-, -Thr- y -Gln-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Tyr-, -Trp- y 4-Abz;

n se selecciona del grupo formado por 1, 2, 3 y 4.

R₃ se selecciona del grupo formado por H, o -AA₂-AA₁-R₁.

R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₆-CO-, donde R₆ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅, -OR₄ y -SR₄, donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido; y R₁ o R₂ no son α-aminoácidos

con la condición de que, si R₃ es H, entonces AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val-, -Leu-, -Ile- y -Met-, y AA₁ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu-, -Asn- y -Gln-.

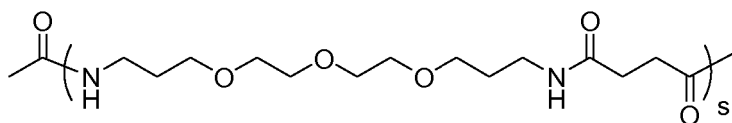
De acuerdo con una realización preferida, R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R₆-CO-, donde R₆ se selecciona del grupo formado por radical alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalqueno C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquino C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, un anillo heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono en el que la cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y R₆-CO- no es un α-aminoácido. Más preferentemente, R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, acetilo, *tert*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarbonilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleilo y linoleilo. Aún más preferentemente, R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R₁ es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferida, R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅, -OR₄, -SR₄, donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalqueno C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquino C₈-C₂₄

sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, un anillo heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y -NR₄R₅ no es un α-aminoácido. Opcionalmente, R₄ y R₅ pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente R₂ es -NR₄R₅ u -OR₄. Más preferentemente, R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferentemente R₄ es H y R₅ se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R₂ se selecciona de -OH y -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferentemente R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R₂ se selecciona del grupo formado por -OH y -NH₂.

De acuerdo con otra realización particular las estructuras más preferidas del polímero derivado de polietilenglicol son el grupo (-CH₂-CH₂-O)_r-H en el que r es un número comprendido entre 4 y 795 y el grupo



donde s es un número comprendido entre 1 y 125.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, AA₁ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu-, -Asn- y -Gln-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val-, -Leu-, -Ile- y -Met-, R₃ es H, AA₃ es -Tyr- o -Trp-.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, AA₁ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Gly- y -Asn-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Thr-, -Gln- y -Cit-, R₃ es -AA₂-AA₁-R₁ y AA₃ es 4-Abz.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Asp-, AA₂ es -L-Val- y AA₃ es -L-Tyr-, R₃ es H, n es 4, y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅ y -OR₄ donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Lys-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -4-Abz-, R₃ es -AA₂-AA₁-R₁, n es 4 y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅ y -OR₄ donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Asn-, AA₂ es -L-Thr-, AA₃ es -4-Abz-, R₃ es -AA₂-AA₁-R₁, n es 4 y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅ y -OR₄ donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Lys-, AA₂ es -L-Thr-, AA₃ es -4-Abz-, R₃ es -AA₂-AA₁-R₁ y n es 4, R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅ y -OR₄ donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Lys-, AA₂ es -L-Cit-, AA₃ es -4-ABZ-, R₃ es -AA₂-AA₁-R₁, y n es 4, R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅ y -OR₄ donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Gly-, AA₂ es -L-Gln-, AA₃ es -4-ABZ-, R₃ es -AA₂-AA₁-R₁ y n es 4, R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅ y -OR₄ donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Más preferentemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂.

De forma específica, los compuestos estimuladores de la síntesis de LOXL-1 y/o fibulina, de acuerdo con la fórmula (I) incluyen aquellos representados por una secuencia peptídica seleccionada del grupo de secuencias peptídicas esquematizadas en la Tabla 2, en la que se detalla su identificador de secuencia, donde, el aminoácido del extremo N de la secuencia peptídica se ha modificado para incluir un grupo correspondiente a R₁ en la fórmula (I) y, opcionalmente, el aminoácido del extremo C, el aminoácido del extremo C de la secuencia peptídica se ha modificado para incluir un grupo correspondiente a R₂ en la fórmula (I):

Tabla 2

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
Asp-Val-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 1
Glu-Val-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 2
Asn-Val-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 3
Gln-Val-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 4
Asp-Ile-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 5
Asp-Leu-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 6
Asp-Met-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 7
Asp-Val-Orn-Tyr	SEQ ID NO: 8
Asp-Val-Dpr-Tyr	SEQ ID NO: 9
Asp-Val-Dbu-Tyr	SEQ ID NO: 10
Asp-Val-Lys-Trp	SEQ ID NO: 11
Glu-Val-Lys-Trp	SEQ ID NO: 12
Asp-Ile-Lys-Trp	SEQ ID NO: 13
Asp-Val-Orn-Trp	SEQ ID NO: 14
Asn-Ile-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 15
Asn-Leu-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 16
Asn-Val-Dpr-Tyr	SEQ ID NO: 17
Gln-Ile-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 18
Gln-Leu-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 19
Gln-Met-Lys-Tyr	SEQ ID NO: 20
Gln-Val-Dbu-Tyr	SEQ ID NO: 21
Gln-Val-Lys-Trp	SEQ ID NO: 22
Glu-Ile-Lys-Trp	SEQ ID NO: 23
Glu-Leu-Orn-Tyr	SEQ ID NO: 24
Asn-Ile-Dpr-Tyr	SEQ ID NO: 25
Gln-Val-Dbu-Trp	SEQ ID NO: 26
Gln-Ile-Orn-Tyr	SEQ ID NO: 27
Glu-Leu-Orn-Trp	SEQ ID NO: 28
Lys -His-Lys-(Lys-His)-4-Abz	
Asn-Thr-Lys-(Asn-Thr)-4-Abz	
Lys-Thr-Lys-(Lys-Thr)-4-Abz	
Lys -Cit-Lys-(Lys-Cit)-4-Abz	
Gly-Gln-Lys-(Gly-Gln)-4-Abz	

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticas o farmacéuticamente aceptables.

- 5 En la presente invención las secuencias ramificadas se representan de forma lineal como están a su derecha en la siguiente tabla.

Tabla 3

Lys-His-Lys-4Abz His Lys	Lys-His-Lys(Lys-His)-4-Abz
Asn-Thr-Lys-4Abz Thr Asn	Asn-Thr-Lys(Asn-Thr)-4-Abz
Lys-Thr-Lys-4Abz Thr Lys	Lys-Thr-Lys(Lys-Thr)-4-Abz
Lys-Cit-Lys-4Abz Cit Lys	Lys -Cit-Lys(Lys-Cit)-4-Abz
Gly-Gln-Lys-4Abz Gln Gly	Gly-Gln-Lys(Gly-Gln)-4-Abz

5 Los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los componen pueden tener configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente entre sí. Por tanto, es posible obtener mezclas isómeras, así como mezclas racémicas o mezclas diastereómeras, o diastereómeros o enantiómeros puros, dependiendo del número de carbonos asimétricos y de qué isómeros o mezclas isoméricas estén presentes. Las estructuras preferidas de los compuestos de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

10 Por ejemplo, cuando se indica que AA₁ puede ser -Lys-, se entiende que AA₁ se selecciona de -L-Lys-, -D-Lys- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos en el presente documento permiten al experto en la técnica la obtención de cada uno de los estereoisómeros del compuesto de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

15 En el contexto de la presente invención, el término "aminoácidos" incluye los aminoácidos codificados por el código genético así como los aminoácidos no codificados, sean naturales o no. Ejemplos de aminoácidos no codificados son, sin sentido limitativo, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, alo-isoleucina, alo-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β-alanina, norleucina, N-metilaminoácidos, α-aminoácidos y β-aminoácidos entre otros, así como sus derivados. Una lista de los aminoácidos no naturales se puede encontrar en el artículo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de D.C. Roberts y F. Vellaccio, en *The Peptides*, Voi 5 (1983), Chapter VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, Nueva York, EE.UU. o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas del sector.

25 Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por la presente invención se encuentran también en el campo de la presente invención. El término "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y más específicamente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y sin

sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otras, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otras. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre con la condición de que sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante los procedimientos convencionales, bien conocidos en la técnica anterior [Berge S.M. y col., "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 1-19].

Procedimientos de preparación de los compuestos de la invención

La síntesis de los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede realizarse según procedimientos convencionales, conocidos en la técnica anterior, como por ejemplo utilizando procedimientos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D., "Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª edición", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. y Bodanzsky A., "The practice of Peptide Synthesis", (1994), Springer Verlag, Berlin; Lloyd-Williams P. y col., "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton, FL, EE.UU.], la síntesis en solución, la síntesis enzimática [Kullmann W., "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides", J.Biol.Chem., (1980), 255(17), 8234-8238] o cualquiera de sus combinaciones. Los compuestos se pueden obtener también por fermentación de una cepa bacteriana, modificada o no, por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o mediante hidrólisis controlada de proteínas de origen animal, fúngico o, preferentemente, vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

Por ejemplo, un procedimiento de obtención de los compuestos (I) de la invención, sus estereoisómeros y mezclas de los mismos comprende las etapas de:

- acoplamiento de un aminoácido, con el extremo N protegido y el extremo C libre, con un aminoácido con el extremo N libre y el extremo C protegido o unido a un soporte sólido;
- eliminación del grupo protector del extremo N;
- repetición de la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo N hasta obtener la secuencia peptídica deseada;
- eliminación del grupo protector del extremo C o escisión del soporte sólido.

Preferentemente, el extremo C está unido a un soporte sólido y el procedimiento se lleva a cabo en fase sólida y, por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N protegido y el extremo C libre con un aminoácido con el extremo N libre y el extremo C unido a un soporte polimérico; eliminación del grupo protector del extremo N; y repetición de esta secuencia tantas veces como sea necesario para obtener así el compuesto de la longitud deseada, seguido finalmente por la escisión del compuesto sintetizado a partir del soporte polimérico original.

Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes a lo largo de la síntesis, y pueden desprotegerse de manera simultánea u ortogonal al procedimiento de escisión del péptido del soporte polimérico.

Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un péptido con el soporte polimérico o con un péptido o aminoácido previamente unidos al soporte polimérico. Estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas en Lloyd-Williams P. y col., "Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis", Tetrahedron, (1993), 49(48), 11065-11133.

El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal y/o escisión del péptido del soporte polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidas en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La modificación opcional de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal puede realizarse con el compuesto de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez el compuesto ha sido escindido del soporte polimérico.

Opcionalmente, R_1 puede introducirse mediante la reacción del extremo N del compuesto de la invención con un compuesto R_1 -X, donde R_1 tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y los grupos halógeno entre otros; mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace *N*-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

De forma opcional y/o adicional, los radicales R₂ pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR₂ donde R₂ es -OR₄, -NR₄R₅ o -SR₄, con un fragmento complementario que se corresponde con el compuesto de fórmula (I) en el que R₂ es -OH en presencia de un disolvente adecuado y una base como por ejemplo por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un compuesto según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente otros radicales R₂ pueden introducirse mediante incorporación simultánea al procedimiento de escisión del compuesto del soporte polimérico.

Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión de los extremos C-terminal y N-terminal y su posterior derivatización se pueden realizar en orden indistinto, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

El término "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes son conocidos por el experto en la técnica.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son las amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), *para*-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o aliloxicarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo] (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros; preferentemente, Boc o Fmoc.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de Trt), éster de ciclohexilo (cHx), éster de bencilo (Bzl), éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de All, tBu, cHx, Bzl y Trt.

Las cadenas laterales de los aminoácidos trifuncionales se pueden proteger durante el procedimiento sintético con grupos protectores temporales o permanentes ortogonales a los grupos protectores de los extremos N-terminal y C-terminal.

El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), tBu, AM, Bzl o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. La cadena lateral de histidina se puede proteger con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, Dnp, metilo (Me), Boc, benciloximetilo (Bom), Bzl, Fmoc, Mts, Trt y Mtt. El grupo amida de la cadena lateral de glutamina y de asparagina se puede proteger con el grupo Trt o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección. Para la protección del grupo carboxilo de la cadena lateral de ácido glutámico y de ácido aspártico pueden emplearse ésteres, tales como el éster de tBu, éster de All, éster de trifenilmetilo (éster de Trt), éster de cHx, éster de Bzl, éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de Fm o éster de Dmab, entre otros. El grupo indol de la cadena lateral de triptófano se puede proteger con el grupo formilo (For), Boc, Mts o emplearse sin protección. Para la protección de los grupos amino de las cadenas laterales de lisina, ornitina, ácido diaminobutírico y ácido diaminopropiónico pueden emplearse los siguientes grupos: amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como Cbz o Z, ClZ, pNZ, Boc, Troc, Teoc, Fmoc o Alloc, Trt, Mtt, Dnp, Dde, ivDde, Adpoc, entre otros. La cadena lateral de metionina se puede proteger por sulfoxido, por sulfona o emplearse sin protección. La cadena lateral de treonina se puede proteger con un grupo protector seleccionado del grupo formado por tBu, Bzl, Trt y Ac.

En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de Bzl, cHx o All, la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl, la cadena lateral de histidina se protege con el grupo Tos o Bom, la cadena lateral del ácido glutámico y del ácido aspártico se protegen con Bzl, cHx o All, la glutamina y la asparagina se emplean sin protección en su cadena lateral, la cadena lateral de triptófano se protege por For o Mts, la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral, las cadenas laterales de Usina, ornitina, ácido diaminobutírico y ácido diaminopropiónico se protegen con ClZ, Fmoc, Boc o Alloc, y la cadena lateral de treonina se protege por el grupo Bzl.

En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de tBu, All o Trt, la cadena lateral de tirosina se protege por tBu, la cadena lateral de histidina se protege por el grupo Trt o Mtt, la cadena lateral del ácido glutámico y del ácido aspártico se protege por tBu o All, la glutamina y la asparagina se emplean protegidas por el

grupo Trt en su cadena lateral, la cadena lateral de triptófano se protege por Boc o se emplea sin protección, la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral, las cadenas laterales de lisina, ornitina, ácido diaminobutírico y ácido diaminopropiónico se protegen por Boc, Fmoc, Trt o Alloc, y la cadena lateral de treonina se protege por el grupo tBu.

- 5 Ejemplos de estos y otros grupos protectores adicionales, su introducción y su eliminación, pueden encontrarse descritos en la bibliografía [Atherton B. y Sheppard R.C., "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]. El término "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

10 Cuando la síntesis tiene lugar total o parcialmente en fase sólida, los soportes sólidos utilizados en el procedimiento de la invención implican soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, tales como, y sin sentido limitativo, resinas de p-metilbenzhidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y col., "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), Peptides, 2, 45-50], resinas 2-clorotritilo [Barrios K. y col., "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3943-3946; Barrios K. y col., "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriylchlorid zur Synthese von Leul-Gastrin I", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3947-3951], resinas TentaGel ' (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix' (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un engarce lábil, como por ejemplo el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F. y col., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl) aminomethyl-3,5-dimethoxyphenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", (1990), J. Org. Chem., 55, 3730-3743], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H., "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", (1987), Tetrahedron Lett., 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S., "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", (1973), J.Am.Chem.Soc., 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del soporte polimérico.

Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

Los compuestos de la invención pueden administrarse para inhibir la excitación neuronal por cualquier medio que produzca el contacto entre los compuestos y el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferentemente el de un ser humano, y en la forma de una composición que los contiene.

- 30 En este sentido, otro aspecto de la invención es una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticas o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden preparar mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia ["Harry's Cosmeticology", séptima edición, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB].

40 Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, de acuerdo con la naturaleza de su secuencia de aminoácidos o cualesquiera posibles modificaciones en los extremos N-terminal y/o C-terminal. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo y sin sentido limitativo, etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de ellos.

45 La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los compuestos de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o gravedad de la dolencia, el trastorno o enfermedad a tratar y/o cuidar, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los compuestos a utilizar.

50 Por "cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto o compuestos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los compuestos de la invención se utilizan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a unas concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; en una forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre el 0,0000001 % (en peso) y el 20 % (en peso); preferentemente entre el 0,000001 % (en peso) y el 15 % (en peso), más preferentemente entre el 0,00001 % (en peso) y el 10 % (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,0001 % (en peso) y el 5 % (en peso).

55 Los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y/o sus sales cosméticas o farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar en sistemas de administración cosméticos o farmacéuticos y/o en sistemas de liberación sostenida.

El término "sistemas de administración" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto de la invención. Estos vehículos cosméticos o farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o tensioactivos, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como y sin

sentido limitativo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitán, éter sulfatos, sulfatos, betainas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Un experto en la técnica conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que pueden emplearse en los diferentes sistemas de administración en los que se puede administrar el compuesto de la invención.

El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de administración de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y de forma preferente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes durante un periodo prolongado de tiempo.

Ejemplos de sistemas de administración o de liberación sostenida incluyen, sin sentido limitativo, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, vehículos lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, que se pueden añadir para conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Sistemas de administración o de liberación sostenida preferidos son liposomas, micelas mixtas fosfolípido tensioactivo, microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa y nanocápsulas conteniendo microemulsiones.

Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración tópica o transdérmica, incluyendo parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos y parches microeléctricos, o mediante administración sistémica, por ejemplo y sin sentido limitativo por vía oral o parenteral, incluyendo nasal, rectal, implantación o inyección subcutánea, o implantación o inyección directa en una parte del cuerpo concreta, y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos de la invención. La cantidad de compuesto contenida en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, de en donde se va a administrar, la cinética y duración de la liberación del compuesto de la invención, así como la naturaleza de la dolencia, trastorno o enfermedad a ser tratada y/o cuidada.

Los compuestos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos tales como, y sin sentido limitativo, talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.

Las composiciones que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticas o farmacéuticamente aceptables también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen los compuestos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o dispositivo médico o mediante fricción de estos y el cuerpo, debido a la humedad corporal, el pH de la piel o la temperatura corporal. Asimismo, los compuestos de la invención pueden incorporarse en los tejidos y los tejidos-no-tejidos que se emplean para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos-no-tejidos y productos sanitarios que contienen los compuestos de la invención se emplean para el tratamiento de aquellas dolencias, trastornos y/o enfermedades que mejoran o son prevenidos por la estimulación de la síntesis de LOXL-1 o de fibulina-5.

Ejemplos de tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los compuestos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de administración y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, pueden encontrarse descritos en la bibliografía y son conocidos en el estado de la técnica [Schaab C.K. (1986) HAPPI May 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", (2002), Int J. Pharm., 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcolm R.K. y col., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004), J. Cont Release, 97(2), 313-320]. Los tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas y productos sanitarios preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Un experto en la técnica conoce los distintos excipientes que pueden emplearse en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona,

composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles ("pulverizadores"), incluyendo las formulaciones de permanencia y las de enjuagado.

5 Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de
10 maquillaje, como por ejemplo fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los compuestos de la invención, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido,
15 dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar por iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de
20 oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del compuesto de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición, trastorno o enfermedad a tratar y/o cuidar.

Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos
25 orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, tabletas, píldoras, polvos, gránulos, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la técnica. En una realización particular, los compuestos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o
30 alimento enriquecido, como por ejemplo y sin sentido limitativo en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, soda, productos lácteos, derivados de soja o ser incorporados en barritas dietéticas. Los compuestos de la invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, como por ejemplo y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores,
35 aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el sector alimentario.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo, por vía
40 oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término "parenteral" incluye vía nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intraespinales, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeales, intraarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Un
45 experto en la técnica conoce las distintas formas en que se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, agentes
50 estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de AMPc, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de
55 aquaporinas, proteínas de la familia de las aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes activadores de sirtuínas, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de
60 colágeno, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como calicreínas, elastasa o catepsina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la

diferenciación de queratinocitos, agentes aceleradores o retardadores de la diferenciación de adipocitos, agentes de protección de ADN, agentes reparadores del ADN, agentes protectores de células madre, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agente con actividad reafirmante y/o redensificante y/o reestructurante, agentes antiestrias, agentes inhibidores de la exocitosis neuronal, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de la 5

contracción muscular, agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes antitranspirantes, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, agentes inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes inhibidores de la NO-sintasa, 10

agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes secuestrantes de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes secuestrantes de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agente detoxificantes, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, betahidroxiácidos, 15

hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos, colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes 20

antipsoriasis, estabilizantes, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1 α , agentes moduladores de PPAR γ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes inhibidores de la actividad de PAR-2, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la 25

microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, agentes retardadores de la caída del cabello, conservantes, perfumes, desodorantes cosméticos y/o absorbentes y/o enmascarantes del olor corporal, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites 30

esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de los mismos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los compuestos de la invención. 35

Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los compuestos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento de biofermentación. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en el International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook de la CTFA, 12^a edición (2008).

40 En una realización particular, el agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo de los extractos o hidrolizados de extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros, Matrixyl[®] [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-4], Matrixyl[®] 3000[®] [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Oligopeptide], Matrixyl[®] Synthe'6 [INCI: Glycerin, Water, Hydroxypropyl Cyclodextrin, Palmitoyl Tripeptide-38], Essenskin[™] [INCI: calcium hydroxymethionine], Renovage [INCI: Teprenone], Resistem[™] [INCI: Globularia Cordifolia Ferment], Dermaxyl[®] [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Calmosensine [INCI: Butylene Glycol, Acetyl Dipeptide-1 Cetyl Ester], Volulip [INCI: Cetearyl Ethylhexanoate, Sorbitan Isostearate, Portulaca Pilosa Extract, Sucrose Coccoate, Palmitoyl Tripeptide-38], Subliskin [INCI: Sinorhizobium Meliloti Ferment, Cetyl Hydroxyethyl Cellulose, Lecithin], Biopeptide CL [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Biopeptide EL [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Rigin [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3], Biobustyl [INCI: Glyceryl Polymethacrylate, Rahnella/Soy Protein Ferment, Palmitoyl Oligopeptide], Dyalift [INCI: Sodium Polystyrene Sulfonate, Sorghum Bicolor Stalk Juice, Glycerin], Idealift [INCI: Acetyl Dipeptide-1 Cetyl Ester], Siegesbeckia [INCI: Siegesbeckia Orientales Extract], Ovaliss [INCI: Coco-glucoside, Caprylyl Glycol, Alcohol, Glaucine], Juvinity[™] [INCI: Geranylgeranyisopropanol] o Resistem[™] [INCI proposed: Globularia Cordifolia Ferment] comercializados por Sederma/Croda, Vialox[®] [INCI: Pentapeptide-3], Syn[®]-Ake[®] [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate], Syn[®]-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (*Ceratonía siliqua*) Gum], Preregen[®] [INCI: *Glycine soja* (Soybean) Protein, Oxido Reductases], Pepha-Nutrix [INCI: Natural Nutrition Factors], Pepha-Tight [INCI: Algae Extract, Pullulan], Pentacare-NA [INCI: Hydrolyzed Wheat Gluten, Ceratonía Siliqua Gum], Syn[®]-Tacks [INCI: Glycerin, Palmitoyl Dipeptide-5 Diaminobutyloyl Hydroxythreonine, Palmitoyl Dipeptide-6 Diaminohydroxybutyrate], BeauActive MTP [INCI: Hydrolyzed milk protein], Syn[®]-TC [INCI: Tetradecilo Aminobutyroylvalylaminobutyric Urea Trifluoroacetat, Palmitoyl Tripeptide-5, Palmitoyl Dipeptide-5 Diaminobutyroyl Hydroxythreonine], Syn[®]-Hycan [INCI: Tetradecilo Aminobutyroylvalylaminobutyric Urea Trifluoroacetate], Syn[®]-Glycan [INCI: Tetradecilo Aminobutyroylvalyl-aminobutyric Urea Trifluoroacetate], Regu-Age [INCI: Hydrolyzed Rice Bran Protein, Oxido Reductases, Glycine Soja Protein], Pepha-Timp [INCI: Human oligopeptide-20], Colhibin [INCI: Hydrolyzed Rice Protein], Elhibin [INCI: Glycine Soja Protein, Disodium cocoamphodiacetate] o All-Q[™] Plus [INCI: Ubiquinone, Tocopheryl Acetate] comercializados por Pentapharm/DSM, 65

Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed *Hibiscus esculentus* Extract], Syniorage™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9], DN-AGE® LS [INCI: *Cassia alata* leaf Extract], Hyalufix GL [INCI: *Alpinia Galanga* Leaf Extract], NeurobioX [INCI: *Achillea Millefolium* Extract], Deliner [INCI: Zea Mays (Corn) Kernel Extract], Lys'lastine V [INCI: *Peucedanum Graveolens* (Dill) Extract], Extracellium [INCI: Hydrolyzed Potato Protein], Proteasyl TP LS 8657 [INCI: *Pisum Sativum* Extract], Flavagrum PEG [INCI: PEG-6 Isostearate, Hesperetin Laurate], Micromerol [INCI: *Pyrus Malus* Fruit Extract], Heather Extract [INCI: *Calluna Vulgaris* Extract], Extracellium [INCI: Hydrolyzed Potato Protein], Marine Filling Spheres [INCI: Pentaerythrityl Tetraisoostearate, Silica Dimethyl Silylate, Sodium Chondroitin Sulfate, Atelocollagen], Triactigen [INCI: Mannitol, Cyclodextrin, Yeast Extract, Disodium Succinate], Eterniskin [INCI: *Inula Frondosa* Fruiting Body Extract, Maltodextrin], Ascotide [INCI: Ascorbyl Phosphate Succinoyl Pentapeptide-12], Hyalurosmooth [INCI: *Cassia Angustifolia* Seed Polysaccharide], Indinyl [INCI: *Cassia Angustifolia* Seed Polysaccharide], Arganyl [INCI: *Argania Spinosa* Leaf Extract], Sphingoceryl Veg [INCI: Phyto-ceramides], Vit-A-Like [INCI: *Vigna Aconitifolia* Seed Extract], Peptiskin [INCI: Arginine/Lysine polypeptide], Prodejine [INCI: Mannitol, Cyclodextrin, Yeast Extract, Disodium Succinate], Aqu'activ [INCI: Behenyl Alcohol, Glyceryl Oleate, Cocamide MIPA, Calcium Citrate], Elestan [INCI: Glycerin, Manilkara Leaf Extract], Hibiscin HP [INCI: *Hibiscus Esculentus* Seed Extract], Proteasyl® TP LS8657 [INCI: *Pisum Sativum* Extract] o Litchiderm [INCI: *Litchi Chinensis* Pericarp Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, Algisum C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprosilane CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP- 8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (Acetil Octapéptido-3), Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide- 18] (Pentapéptido-18), Inyline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-30] (Acetil Hexapéptido-30), Aldenine® [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-1] (Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-1), Preventhelia® [INCI: Diaminopropionyl Tripeptide-33] (Diaminopropionil Tripéptido- 33), Decorinyl® [INCI: Tripeptide-10 Citrulline] (Tripéptido-10 Citrulina), Decorinol® [INCI: Tripeptide-9 Citrulline] (Tripéptido-9 Citrulina), Trylagen® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1), Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline] (Acetil Tripéptido- 30 Citrulina), Relistase® [INCI: Acetylariginyltryptophyl Diphenylglycine] (Acetilarginiltryptofil Difenilglicina), Thermostressine® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22] (Acetil Tetrapéptido-22), Lipochroman™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] (Dimetilmetoxi Cromanol), Chromabright® [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate] (Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato), Antarcticine® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*), dGlyage® [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-9 Citrulline] (Usina HCl, Lecitina, Tripéptido-9 Citrulina), Vilastene™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-10 Citrulline] (Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-10 Citrulina), Hyadisine® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*), Hyanify™ [INCI: Saccharide Isomerate] (Sacárido Isomerato), Diffuporine® [INCI: Acetyl Hexapeptide-37] (Acetil Hexapéptido-37), Silusyne® [INCI: Soybean (Glycine Soja) Oil, Sorbitan Sesquioleate, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein, Acetyl Hexapeptide-39] (Aceite de Soja, Sesquioleato de Sorbitano, Isohexadecano, Hialuronato de Sodio, Proteína de Soja Hidrolizada con Laurildimonio Hidroxipropilo, Acetil Hexapéptido-39), Adifyline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-38] (Acetil Hexapéptido-38), Delisens™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-46] (Acetil Hexapéptido-46), Telangyn™ [proposed INCI: Acetyl Tetrapeptide-33], Seacode™ [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*) o Juvefoxo™ [proposed INCI: Acetyl Hexapeptide-50] (Acetil Hexapéptido-50) comercializados por Lipotec/Lubrizol, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], Laminixyl IS™ [INCI: Heptapeptide], Orsirtine™ GL [INCI: *Oryza sativa* (Rice) Extract], D'Orientine™ IS [INCI: *Phoenix dactylifera* (Date) Seed Extract], Phytoquintescine™ [INCI: Einkorn (*Triticum monococcum*) Extract], Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4], Peptide Vinci 01 [INCI: Penta-decapeptide-1], Peptide Vinci 02™ [INCI: Hexapeptide-3], Aquarize IS™ [INCI: Hydrolyzed Rice Extract], Lanablue [INCI: Algae extract], Ederline™ [INCI: *Pyrus Malus* (Apple) Seed Extract], Dynachondrine™ ISR [INCI: Hydrolyzed Soy Protein], Prolixir S20™ [INCI: Dimer Tripeptide-43], Phytocohesine™ PSP [INCI: Sodium Beta-Sitosterol Sulfate, Beta-Sitosterol], Perenityl™ IS [INCI: *Pyrus Communis* (Pear) Seed Extract], Caspaline 14™ [INCI: Hexapeptide-42], Peptide Q10™ [INCI: Pentapeptide-34 Trifluoroacetate], Survixyl IS™ [INCI: Pentapeptide-31], ChronOgen™ [INCI: Tetrapeptide-26] o Telosense™ [proposed INCI: Hydrolyzed Soy Protein, Hydrolyzed Yeast Protein] comercializados por Vincience/ISP/Ashland, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19], TIMP Peptide [INCI: Acetylhexapeptide-20], ECM Moduline [INCI: Palmitoyl Tripeptide-28], Renaissance [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein, Palmitoyl Decapeptide-21, Decapeptide-22, Oligopeptide-78, Zinc Palmitoyl Nonapeptide-14] comercializados por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein], Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline], Survicode [INCI: Sodium Cocoyl Alaninate], Aquaxyl [INCI: Xylitylglycoside, Anhydroxylitol, Xylitol] o Lipacide PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: *Acmella oleracea* Extract], Gatuline® In-Tense [INCI: *Spilanthes acmella* Flower Extract] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: *Juglans regia* (Walnut) Seed Extract] o Hematite [INCI: Hematite] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, ChronOline™ [INCI: Caprooyl Tetrapeptide-3], Lanablue® [INCI: Algae Extract], Exo-H [INCI: *Alteromonas* Exopolysaccharide Extract], Exo-T™ [INCI: *Vibrio* Exopolysaccharide Extract], Hydriame® [INCI: Water, Glycosaminoglycans, Sclerotomy Gum], MDI Complex® [INCI: Glycosaminoglycans], Adipofill [INCI: Ornithine, Phospholipids, Glycolipids] o Thymulen® 4 [INCI: Acetyl Tetrapeptide-2] comercializados por Atrium/Unipex Innovations/Lucas Meyer Cosmetics, EquiStat [INCI: *Pyrus malus* Fruit Extract, *Glycine soja* Seed Extract], Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytanadione, Ilomastat], Ursolisome

[INCI: Lecithin, Ursolic Acid, Atelocollagen, Xanthan Gum, Sodium chondroitin sulfate], Basaline [INCI: Hydrolyzed Malt Extract], Phytokine [INCI: Hydrolyzed Soy Protein], comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocopherol, *Silybum marianum* Fruit Extract] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: *Malus domestica* Fruit Cell Culture], Lipobelle Soyaglicane [INCI: Soy Isoflavones] o DermCom [INCI: Crocus Chrysanthus Bulb Extract, Acacia Senegal Gum, Aqua/Water] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxlift [INCI: Pimpinella anisum Extract], Papiactyl D [Cyperus Esculentus Tuber Extract], SMS Anti-Wrinkle[®] [INCI: Annona squamosa Seed Extract], Astressyl [INCI: Salix Alba (Willow) Leaf Extract], Pro-Coll-One+ [INCI: Hydrolyzed Soy Protein], Ridulisse C [INCI: Soybean], Raffermine [INCI: Hydrolyzed Soy Flour], Toniskin [INCI: Yeast Extract] o Coheliss [INCI: Arabinoxylans purified from Rye Seeds], comercializados por Silab, ActiMatrix [INCI: Peptide based mushroom Extract], Peptamide 6 [INCI: Hexapeptide-11] comercializado por Active Organics/Lubrizon, HPS3 [Paraffinum Liquidum, Padina Pavonica Thallus Extract] comercializado por Alban Muller, DermaPep A420 [INCI: Myristoyl Tetrapeptide-6, Glycerin, Butylene Glycol] o DermaPep A350 [INCI: Myristoyl Tripeptide-31, Butylene Glycol] comercializados por Dermapep, Phytosphingosine SLC [INCI: Salicyloyl Phytosphingosine], TEGO Pep 4-17 [INCI: Tetrapeptide-17], Granactive AGE [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-14, Lycium Barbarum Fruit Extract (Goji Berry)], Sphingokine NP [INCI: Caprooyl Phytosphingosine], TEGO Pep 4-Even [INCI: Glycerin, Tetrapeptide-30] comercializados por Evonik Goldschmidt, Collageneer [INCI: Helianthus Annuus Seed Oil, Lupinus Albus Extract], Effipulp [INCI: Hydrolyzed Avocado Protein] o Actimp 1,9.3 [INCI: Hydrolyzed Lupine Protein] comercializados por Expanscience Laboratoire, ECM Protect [INCI: Tripeptide-2], IP 2000 [INCI: Dextran, Trifluoroacetyl Tripeptide-2] o Glycosann [INCI: Sodium Chondroitin Sulfate] comercializados por IEB, Ronacare Cyclopeptide-5 [INCI: Ectoin, Cyclopeptide-5] comercializado por Merk, Ascotide [INCI: Ascorbyl Phosphate Succinoyl Pentapeptide-12] comercializado por Pepton, Homeostatine [INCI: Enteromorpha Compressa, Caesalpinia Spinosa], Pronalen Firming [INCI: Lady's Thistle Extract, Lady's Mantle Extract, Horsetail Extract, Soy Germ Extract, Wheat Germ Extract, Alfalfa Extract, Radish Extract, Water (Aqua), Butylene Glycol, Decyl Glucoside] y Vitasource [INCI: Propanediol, Water, Baicalin] comercializados por Provital, Reforcyl [INCI: Glutamine, Decyl Glucoside, Phenethyl Alcohol, Cistus Incanus Flower/Leaf/Stem Extract, Gynostemma Pentaphyllum Leaf/Stem Extract], Proteolea [INCI: Levan, Decyl Glucoside, Olea Europaea Leaf Extract, Phenethyl Alcohol, Zizyphus Jujuba Seed Extract] o Vitaderm [INCI: Hydrolyzed Rice Protein, Ilex Aquafolium Extract, Sodium Ursolate, Sodium Oleanolate] comercializados por Rahn, Peptiskin [INCI: Arginine/Lysine polypeptide], Nuteline C [INCI: Hydrolyzed Hazelnut Protein] o Radicaptol [INCI: Propylene Glycol, Water, Passiflora Incarnata Extract, Ribes Nigrum Leaf Extract, Vitis Vinifera Leaf Extract] comercializados por Solabia, StimulHyal [INCI: Calcium Ketogluconate], Dakaline [INCI: Prunus Amygdalus Dulcis, Anogeissus Leiocarpus Bark Extract], RenovHyal [INCI: Sodium Hyaluronate] o Viapure Boswellia [INCI: Boswellia Serrata Extract] comercializado por Soliance, SymPeptide 222 [INCI: Myristoyl Pentapeptide-8], SymPeptide 225 [INCI: Myristoyl Pentapeptide-11], SymPeptide 239 [INCI: Myristoyl Octapeptide-1], SymPeptide 230 [INCI: Myristoyl Hexapeptide-4] comercializado por Symrise, antagonistas del canal de Ca²⁺ como por ejemplo y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadores del ADN como por ejemplo y sin sentido limitativo fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros, o mezclas de los mismos.

En una realización particular, el agente con actividad estimuladora de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas se selecciona, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes activadores de sirtuínas, agentes moduladores de la síntesis de aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como calicreínas, leucocito elastasa o cathepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes aceleradores o retardadores de la diferenciación de adipocitos, como por ejemplo y sin sentido limitativo extractos de *Centella asiática*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Solanum tuberosum*, *Rosmarinus officinalis*, *Vaccinium angustifolium*, extracto de las algas *Macrocystis pyrifera*, *Padina pavonica*, extracto de las plantas de soja, malta, lino, salvia, trébol rojo, kakkon, altramuz, extracto de avellana, extracto de maíz, extracto de levadura, extracto de brotes de haya, extracto de semillas de leguminosas, extracto de hormonas vegetales tales como giberelinas, auxinas o citoquininas entre otras, o extracto de zooplancton Salina, el producto de fermentación de la leche con *Lactobacillus Bulgaricus*, asiaticósidos y sus derivados, vitamina C y sus derivados, ácido cinámico y sus derivados, Matrixyl[®] [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3], Matrixyl[®] 3000 [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3, Palmitoyl Oligopeptide] o Biopeptide CL[™] [INCI: Glyceryl Polymethacrylate, Propylene Glycol, Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma/Croda, Antarcticine[®] [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas), Decorinyl[®] [INCI: Tripeptide-10 Citrulline] (Tripeptido-10 Citrulina), Serilesine[®] [INCI: Hexapeptide-10] (Hexapéptido-10), Lipeptide [INCI: Hydrolyzed Vegetable Protein] (Proteína Vegetal Hidrolizada), Aldenine[®] [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-1] (Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripeptido-1), Relistase[™] [INCI: Acetylglycyltryptophyl Diphenylglycine] (Acetilarginiltryptofil Difenilglicina), Thermostressine[™] [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22] (Acetil Tetrapéptido-22), Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline] (Acetil Tripeptido-30 Citrulina), Diffuporine[™] [INCI: Acetyl Hexapeptide-37] (Acetil Hexapéptido-37), Silusyne[™] [INCI: Soybean (Glycine Soja) Oil, Sorbitan Sesquioleate, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein, Acetyl Hexapeptide-39] (Aceite de Soja, Sesquioleato de Sorbitano, Isohexadecano, Hialuronato de

Sodio, Proteína de Soja Hidrolizada con Laurildimonio Hidroxipropilo, Acetil Hexapéptido-39) o Adifyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-38] (Acetil Hexapéptido-38) comercializados por Lipotec/Lubrizol, Drieline® PF [INCLYeast Betaglukan] comercializado por Alban Muller, Phytovityl C® [INCI: Aqua, Zea Mays Extract] comercializado por Solabia, Collalift® [INCI: Hydrolyzed Malt Extract] comercializado por Coletica/Engelhard/BASF, Phytocohesine PSP™ [INCI: Sodium Beta-Sitosterol Sulfate] comercializado por Vincience/ISP/Ashland, minerales como calcio entre otros, retinoides y sus derivados, isoflavonoides, carotenoides, en particular licopeno, pseudodipéptidos, retinoides y sus derivados como retinol o palmitato de retinilo entre otros, o heparinoides entre otros.

En otra realización particular, el agente con actividad reafirmante y/o redensificante y/o reestructurante se selecciona, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por extractos de *Malpighia punicitolia*, *Cynara scolymus*, *Gossypium herbaceum*, *Aloe Barbadosensis*, *Panicum miliaceum*, *Morus nigra*, *Sesamum indicum*, *Glycine soja*, *Triticum vulgare*, Pronalen® Refirming HSC [INCI: Triticum Vulgare, Silybum Marianum, Glycine Soy, Equisetum Arvense, Alchemilla Vulgaris, Medicago Sativa, Raphanus Sativus] o Polyplant® Refirming [INCI: Coneflower, Asiatic Centella, Fucus, Fenugreek] comercializados por Provital, Lanablue® [INCI: Sorbitol, Algae Extract] comercializado por Atrium Biotechnologies/Unipex Innovations, Pepha®-Nutrix [INCI: Natural Nutrition Factor] comercializado por Pentapharm/DSM, extractos vegetales que contengan isoflavonas, Biopeptide EL™ [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Biopeptide CL™ [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Vexel® [INCI: Water (Aqua), Propylene Glycol, Lecithin, Caffeine, Palmitoyl Carnitine], Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3], Matrixyl® 3000 [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3, Palmitoyl Oligopeptide] o Bio-Bustyl™ [INCI: Glyceryl Polymethacrylate, Rahnella Soy Protein Ferment, Water (Aqua), Propylene Glycol, Glycerin, PEG-8, Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma/Croda, Dermosaccharides® HC [INCI: Glycerin, Water (Aqua), Glycosaminoglycans, Glycogen], Aglycal® [INCI: Mannitol, Cyclodextrin, Glycogen, Aratostaphylos Uva Ursi Leaf Extract], Cytokinol® LS [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCl] o Firmiderm® LS9120 [INCI: Terminalia Catappa Leaf Extract, Sambucus Negra Flower Extract, PVP, Tannic Acid] comercializados por Laboratoires Serobiologiques/Cognis/BASF, Liftline® [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein], Raffermine® [INCI: Hydrolyzed Soy Flour] o Ridulisse C® [Hydrolyzed Soy Protein] comercializados por Silab, Serilesine® [INCI: Hexapeptide-10] (Hexapéptido-10), Decorinyl™ [INCI: Tripeptide-10 Citrulline] (Tripéptido-10 Citrulina), Trylagen® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1), Silusyne™ [INCI: Soybean (Glycine Soja) Oil, Sorbitan Sesquioleate, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolized Soy Protein, Acetyl Hexapeptide-39] (Aceite de Soja, Sesquioleato de Sorbitano, Isohexadecano, Hialuronato de Sodio, Proteína de Soja Hidrolizada con Laurildimonio Hidroxipropilo, Acetil Hexapéptido-39) o Adifyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-38] (Acetil Hexapéptido-38) comercializados por Lipotec/Lubrizol, Ursolisome® [INCI: Lecithin, Ursolic Acid, Atelocollagen, Xanthan Gum, Sodium Chondroitin Sulfate] o Collalift® [INCI: Hydrolyzed Malt Extract] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Syn®-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5] comercializado por Pentapharm/DSM, Hydriame® [INCI: Water (Aqua), Glycosaminoglycans, Sclerotium Gum] comercializado por Atrium Biotechnologies/Unipex Innovations o IP2000 [INCI: Dextran, Trifluoroacetyl Tripeptide-2] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations entre otros.

Aplicaciones

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) como por ejemplo se ha definido anteriormente, sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en medicina, en particular para el tratamiento y/o prevención del cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), incontinencia urinaria, degradación de la lámina elástica de la membrana de Brunch, cutis laxa, enfermedades y desórdenes vasculares, prolapsos de órganos pélvicos, degeneración macular asociada a la edad y/o retinopatía diabética.

En una realización particular el tratamiento del cáncer es mediante reducción de la angiogénesis y/o la tumorigenicidad.

En otra realización particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado enfisema, asma o bronquitis.

En otra realización particular la enfermedad o trastorno vascular se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado por disección aórtica, aneurismas, hipertensión arterial sistólica, restenosis o accidente cerebrovascular.

En otra realización particular el órgano pélvico en el prolapsos de órganos pélvicos se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado por vejiga, útero, vagina, recto, uretra, pared vaginal, tejidos conectivos parauretrales y ligamentos pubouretrales.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) como por ejemplo se ha definido anteriormente, sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la piel.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) como por ejemplo se

ha definido anteriormente, sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para el tratamiento cosmético, no terapéutico y/o cuidado de la piel. En particular para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel, y más en particular para el tratamiento y/o reducción de las arrugas y/o estrías.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) como por ejemplo se ha definido anteriormente, sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para aumentar la elasticidad y/o firmeza de la piel.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) como por ejemplo se ha definido anteriormente, sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para estimular la síntesis de colágeno y/o elastina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) como por ejemplo se ha definido anteriormente, sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en la estimulación de la síntesis de LOXL-1 y/o fibulina-5.

15 Alternativamente, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o prevención del cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), incontinencia urinaria, degradación de la lámina elástica de la membrana de Brunch, cutis laxa, enfermedades y desórdenes vasculares, prolapso de órganos pélvicos, degeneración macular asociada a la edad y/o retinopatía diabética que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización particular el tratamiento del cáncer es mediante reducción de la angiogénesis y/o la tumorigenicidad.

En otra realización particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado enfisema, asma o bronquitis.

25 En otra realización particular la enfermedad o trastorno vascular se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado por disección aórtica, aneurismas, hipertensión arterial sistólica, restenosis o accidente cerebrovascular.

En otra realización particular el órgano pélvico en el prolapso de órganos pélvicos se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado por vejiga, útero, vagina, recto, uretra, pared vaginal, tejidos conectivos parauretrales y ligamentos pubouretrales.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o cuidado de la piel que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. En particular para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel, y más en particular para el tratamiento y/o reducción de las arrugas y/o estrías.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o cuidado para aumentar la elasticidad y/o firmeza de la piel que comprende la administración de una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de estimulación de la síntesis de colágeno y/o elastina que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de estimulación de la síntesis de LOXL-1 y/o fibulina-5 que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus esteroisómeras, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

50 En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio que produzca el contacto de los compuestos con el sitio de acción del mismo en el cuerpo de un mamífero, preferentemente el del ser humano, y más preferentemente en forma de composición que los contiene. La administración de los compuestos de la presente invención se realiza de forma tópica, transdérmica, oral o parenteral. En un aspecto más en particular la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos, mascarillas faciales o cualquier combinación de ellas.

La frecuencia de la aplicación puede variar ampliamente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto,

sugiriéndose un rango de aplicación desde una vez al mes hasta 10 veces al día, preferentemente desde una vez a la semana hasta 4 veces al día, más preferentemente desde tres veces por semana hasta dos veces al día, aún más preferentemente una vez al día.

- 5 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

Ejemplos de realizaciones

Metodología General

- 10 Todos los reactivos y disolventes son de calidad para síntesis y se usan sin ningún tratamiento adicional.

Abreviaturas

Las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de 1983 de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.* (1984) 138:9-37.

- 15 ®, resina; 2-CITrt-®, resina 2-clorotritilo; 4-Abz, ácido 4-aminobenzoico Ac, acetilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Asn, asparagina; Asp, ácido aspártico; Boc, *tert*-butiloxicarbonilo; extremo C, carboxi-terminal; Cit, citrulina; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina o base de Hünig, DIPEA o DIEA; DIPCDI, *N,N*-diisopropilcarbodiimida; DMF, *N,N*-dimetilformamida; equiv, equivalente; ES-MS, espectrometría de masas por ionización electropulverización; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; Asp, ácido aspártico; Val, valina; Lys, lisina; Tyr, tirosina, 4-Abz, ácido 4-aminobenzoico; Asn, asparagina; Thr, treonina; Trp, triptófano; Gln, glutamina; Gly, glicina; 20 His, histidina; Cit, citrulina; Leu, leucina; Ile, isoleucina; Met, metionina; Orn, ornitina; Dbu, ácido diaminobutírico; Dpr, ácido diaminopropionico; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; Lys, lisina; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; MeOH, metanol; *N*-terminal, amino-terminal; *t*Bu, *tert*-butilo; TFA, ácido trifluoroacético; Thr, treonina; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; Val, valina; ECM, matriz extracelular; GAG, glucosaminoglucanos; LOX, lisil oxidase; LOXL, lisil oxidasa-like; MAGP, glicoproteína asociada a microfibrillas; 25 DANCE, análogo del factor del desarrollo arterial y de la cresta neural (EGF); EVEC novedoso factor de crecimiento dérmico; análogo de EGF, factores de crecimiento epidérmicos, COPD, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DMEM-Glutamax; medio Eagle modificado por Dulbecco; FBS, cribado basado en fragmentos; CV, Violeta cristal; URL, unidades relativas de luz; BMG, lector de luminiscencia; ADN, ácido desoxirribonucleico; TGF, Factor de crecimiento transformante beta; HDFa, fibroblastos dérmicos humanos; DAPI, 4',6-Diamidino-2-fenilindol diclorhidrato; ELISA, enzimoimmunoanálisis de adsorción; BSA, Bis(trimetilsilil)acetamida o solución salina tamponada con fosfato; GSEA, conjunto de análisis de enriquecimiento genético; OPD, o-fenilendiamina; ARN, ácido 30 ribonucleico; COL, colágeno; PLOD3, procolágeno-lisina,

Síntesis química

- 35 Todos los procedimientos sintéticos se llevaron a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso o en reactores de vidrio con placa porosa. Todos los reactivos y disolventes fueron de calidad para síntesis y se usaron sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminaron por succión. La eliminación del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 ml/g resina) [Lloyd-Williams P. y col. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, EE.UU.)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se llevaron a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 ml disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se 40 realizaron con 3 ml disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realizó mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E. y col., "Anal. Biochem". (1970) 34: 595-598] o del cloranilo [Christensen T. "Acta Chem. Scand". (1979), 33B: 763-766]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25 °C.

- 45 El análisis cromatográfico por HPLC se llevó a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termoestabilizada a 30 °C (250 x 4,6 mm, Kromasil 100 C₈, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se realizó mediante un gradiente de acetonitrilo (+0,07 % TFA) en agua (+0,1 % TFA) a un flujo de 1 ml/min y la detección se realizó a 220 nm. El análisis por espectrometría de masas por electropulverización se llevó a cabo en un equipo WATERS Alliance con un detector ZQ 2000 empleando una mezcla de MeCN:H₂O 4:1 (+0,1 % TFA) como fase móvil y un flujo de 0,3 ml/min.

50 Ejemplo 1

Obtención de Ac-Gly-L-Gln-L-Lys(Ac-Gly-L-Gln)-4-Abz-NH₂

a) Obtención de Fmoc-L-Lys(Fmoc)-4-Abz-AM-MBHA-®

- 55 Se trataron 15 mmol de la resina pMBHA de funcionalización 0,6 mmol/g con 40 % TFA en DCM (1x2 min + 1x10 min + 1 x 20 min), DCM (5 x 1 min) y una solución de 15 % DIEA en DCM (3x2 min). La resina se lavó con DCM (5 x 1min) y DMF (3 x 1 min). Sobre la resina se incorporaron 1,5 equiv de Fmoc-AM-OH en presencia de 1,5 equiv de

DIPCDI y 1,5 equiv de HOBt utilizando DMF/DCM (1/1; v/v) como disolvente durante 1 h. La resina se lavó posteriormente con DMF (3 x 1min). Se desprotegió el grupo Fmoc *N*-terminal como se describe en los procedimientos generales (20 % piperidina en DMF, 1 x 1 min + 1x5 min). La resina se lavó con DMF (5 x 1 min), tras lo que se incorporaron 4 equiv de Fmoc-4-Abz-OH en presencia de 4 equiv de DIPCDI y 4 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 1 h. Se filtró y se repitió la reacción añadiendo 2 equiv de Fmoc-4-Abz-OH en presencia de 2 equiv de DIPCDI y 2 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 19 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se llevó a cabo el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Sobre la peptidil-resina desprotegida se incorporaron 5 equiv de Fmoc-L-Lys(Fmoc)-OH en presencia de 5 equiv de DIPCDI y 5 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 2 h. Se filtró y se repitió la reacción aplicando 5 equiv de Fmoc-L-Lys(Fmoc)-OH en presencia de 5 equiv de DIPCDI y 5 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 20 h. La peptidil-resina se lavó con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secó al vacío.

b) Obtención de Ac-Gly-L-Gln-L-Lys(Ac-Gly-L-Gln)-4-Abz-AM-MBHA-®

Se desprotegió el grupo Fmoc *N*-terminal de la peptidil-resina obtenida en el Ejemplo 1.a) como por ejemplo se describe en los procedimientos generales (20 % piperidina en DMF, 1 x 1 min + 1 x 5 min). Sobre la resina desprotegida se incorporaron 5 equiv de Fmoc-L-Gln-OH en presencia de 5 equiv de DIPCDI y 10 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se llevó a cabo el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 5 equiv de Fmoc-Gly-OH en presencia de 5 equiv de DIPCDI y 5 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se realizó la acetilación tratando con 5 equiv de Ac₂O en presencia de 5 equiv de DIEA utilizando DMF como disolvente durante 30 min.

Finalizada la síntesis, la peptidil-resina se lavó con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secó al vacío.

c) Obtención de Ac-Gly-L-Gln-L-Lys(Ac-Gly-L-Gln)-4-Abz-NH₂

7 g de peptidil-resina seca obtenida en el Ejemplo 1.b) se trataron con 49 ml de TFA:H₂O (95:5) durante 2 h a temperatura ambiente con agitación. Se filtró y se recogió el filtrado sobre 350 ml éter dietílico frío. Se dejó reposar durante 15min y se centrifugó (10min a 4000rpm). Se decantaron y se lavaron los precipitados con éter dietílico y se centrifugaron (5min a 4000rpm). Se repitió una vez más el procedimiento de lavado con éter dietílico y se secaron los precipitados al vacío.

El análisis por HPLC del compuesto obtenido en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H₂O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 80 %. La identidad del compuesto obtenido se confirmó por ES-MS.

Tabla 4

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-Gly-L-Gln-L-Lys(Ac-Gly-L-Gln)-4-Abz-NH ₂	718,77	719,46 ±0,91

Ejemplo 2

Obtención de Ac-L-Lys-L-His-L-Lys(Ac-L-Lys-L-His)-4-Abz-NH₂

Se obtuvo este producto según el protocolo descrito en el ejemplo 1. Para la parte sintética se partió de 15 mmol de la resina pMBHA de funcionalización 0,6 mmol/g y se incorporaron respectivamente Fmoc-AM-OH (1,5 equiv), Fmoc-4-Abz-OH (4 equiv + 2 equiv), Fmoc-L-Lys(Fmoc)-OH (2x5 equiv), Fmoc-L-His(Trt)-OH (5 equiv), Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (5 equiv) y el grupo Ac (5 equiv).

La escisión del soporte polimérico se realizó tratando 8,9 g de peptidil-resina con 62 ml de TFA:H₂O (95:5) durante 2 h, para la precipitación se usaron 435 ml éter dietílico frío.

El análisis por HPLC del compuesto obtenido en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H₂O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 80 %. La identidad del compuesto obtenido se confirmó por ES-MS.

Tabla 5

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-L-Lys-L-His-L-Lys(Ac-L-Lys-L-His)-4-Abz-NH ₂	879,03	879,57 ± 0,60

Ejemplo 3*Obtención de Ac-L-Asn-L-Thr-L-Lys(Ac-L-Asn-L-Thr)-4-Abz-NH₂*

Se obtuvo este producto según el protocolo descrito en el ejemplo 1. Para la parte sintética se partió de 15 mmol de la resina pMBHA de funcionalización 0,6 mmol/g y se incorporaron respectivamente Fmoc-AM-OH (1,5 equiv), Fmoc-4-Abz-OH (4 equiv + 2 equiv), Fmoc-L-Lys(Fmoc)-OH (2x5 equiv), Fmoc-L-Thr(tBu)-OH (5 equiv), Fmoc-L-Asn-OH (5 equiv) y el grupo Ac (5 equiv).

La escisión del soporte polimérico se realizó tratando 7,5 g de peptidil-resina con 52 ml de TFA:H₂O (95:5) durante 2 h, para la precipitación se usaron 365 ml éter dietílico frío.

El análisis por HPLC del compuesto obtenido en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H₂O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 80 %. La identidad del compuesto obtenido se confirmó por ES-MS.

Tabla 6

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-L-Asn-L-Thr-L-Lys(Ac-L-Asn-L-Thr)-4-Abz-NH ₂	778,82	778,92 ± 0,23

Ejemplo 4*Obtención de Ac-L-Lys-L-Tyr-L-Lys(Ac-L-Lys-L-Tyr)-4-Abz-NH₂*

Se obtuvo este producto según el protocolo descrito en el ejemplo 1. Para la parte sintética se partió de 15 mmol de la resina pMBHA de funcionalización 0,6 mmol/g y se incorporaron respectivamente Fmoc-AM-OH (1,5 equiv), Fmoc-4-Abz-OH (4 equiv + 2 equiv), Fmoc-L-Lys(Fmoc)-OH (2x5 equiv), Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH (5 equiv), Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (5 equiv) y el grupo Ac (5 equiv).

La escisión del soporte polimérico se realizó tratando 8,2 g de peptidil-resina con 57 ml de TFA:H₂O (95:5) durante 2 h, para la precipitación se usaron 400 ml éter dietílico frío.

El análisis por HPLC del compuesto obtenido en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H₂O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 80 %. La identidad del compuesto obtenido se confirmó por ES-MS.

Tabla 7

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-L-Lys-L-Tyr-L-Lys(Ac-L-Lys-L-Tyr)-4-Abz-NH ₂	931,10	929,65 ± 1,75

Ejemplo 5*Obtención de Ac-L-Lys-L-Cit-L-Lys(Ac-L-Lys-L-Cit)-4-Abz-NH₂*

Se obtuvo este producto según el protocolo descrito en el ejemplo 1. Para la parte sintética se partió de 15 mmol de la resina pMBHA de funcionalización 0,6 mmol/g y se incorporaron respectivamente Fmoc-AM-OH (1,5 equiv), Fmoc-4-Abz-OH (4 equiv + 2 equiv), Fmoc-L-Lys(Fmoc)-OH (2x5 equiv), Fmoc-L-Cit-OH (5 equiv), Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (5 equiv) y el grupo Ac (5 equiv).

La escisión del soporte polimérico se realizó tratando 8,2 g de peptidil-resina con 57 ml de TFA:H₂O (95:5) durante 2 h, para la precipitación se usaron 400 ml éter dietílico frío.

El análisis por HPLC del compuesto obtenido en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H₂O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 80 %. La identidad del compuesto obtenido se confirmó por ES-MS.

Tabla 8

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-L-Lys-L-Cit-L-Lys(Ac-L-Lys-L-Cit)-4-Abz-NH ₂	919,10	919,13 ± 0,24

Ejemplo 6*Obtención de Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEO ID NO: 29)**a) Obtención de Ac-L-Asp(tBu)-L-Val-L-Lys(Boc)-L-Tyr(tBu)-0-2-CITrt[®]*

Se incorporaron 33,6 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH disueltos en 210 ml de DCM, a los que se añadieron

0,85 equiv de DIEA, sobre la resina 2-clorotritilo (21,0 g; 33,6 mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añadieron 1,64 equiv de DIEA. Se dejó reaccionar durante 40 min. Se bloquearon los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 17 ml de MeOH. Se realizaron lavados con DCM (3 x 1min) y DMF (5 x 1min). Se desprotegió el grupo Fmoc *N*-terminal tratando con 5 % piperidina en DCM/DMF (1/1; v/v) durante 10 min seguido por un tratamiento con 20 % piperidina en DMF (1x15 min). Se realizaron lavados con DMF (5 x 1 min) y se incorporaron 1,25 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH en presencia de 1,25 equiv DPCDI y 1,25 equiv de HOBt durante 1 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales.

Se desprotegió el grupo Fmoc *N*-terminal como se describe en los procedimientos generales y se incorporaron sobre la peptidil-resina 1,25 equiv de Fmoc-L-Val-OH en presencia de 1,25 equiv de DPCDI y 1,25 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar 1,25 equiv de Fmoc-L-Asp(tBu)-OH en presencia de 1,25 equiv de DPCDI y 1,25 equiv de HOBt. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se realizó la acetilación tratando con 2,5 equiv de Ac₂O en presencia de 2,5 equiv de DIEA utilizando DMF como disolvente durante 30 min.

Finalizada la síntesis, la peptidil-resina se lavó con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secó al vacío.

b) Obtención de Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH

40,5 g de peptidil-resina seca se trataron con 284 ml de TFA:H₂O (95:5) durante 2 h a temperatura ambiente con agitación. Se filtró y se recogió el filtrado sobre 2,0 L éter dietílico frío. Se dejó reposar durante 15min y se filtró. Se realizaron 6 lavados con éter dietílico y los precipitados se secaron al vacío.

El análisis por HPLC de los compuestos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H₂O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 80 %. La identidad de los compuestos obtenidos se confirmó por ES-MS.

Tabla 9

Identificador	PM promedio	PM experimental
Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH	565,62	564,52 ± 1,35

Ejemplo 7

Estudio de la activación de los promotores humanos de los genes de fibulina-5 y LOXL1 mediante un ensayo de alto rendimiento por luminiscencia.

Se estudia el efecto de los compuestos de la invención en la actividad de los promotores de fibulina-5 y LOXL1 y se compara respecto a los niveles de expresión inicial de las células sin tratamiento (control negativo) y con el efecto de la Interleuquina-1 β (IL-1 β) en las mismas condiciones.

Se sembraron células de una línea celular epitelial doblemente transfectada con los promotores humanos de fibulina-5 y LOXL1 en la que el gen de la luciferasa se encuentra bajo el control regulatorio de dichos promotores (4x10⁴ células/pocillo) en una placa blanca y en una placa transparente de 96 pocillos, ambas tratadas con polilisina, y se incubaron en Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM-Glutamax), con un 10 % de FBS, 1 % Penicilina-Estreptomocina (P/S), 1 mg/ml de Geneticina (G418) y 2 μ g/ml de Puomicina durante 24 h a 37°C en atmósfera con 5 % de CO₂. Tras la incubación, las células se incubaron durante 6 h a 37°C en atmósfera con 5 % de CO₂ con medio DMEM sin suero. A continuación, se retiró este medio y las células se trataron con los distintos compuestos a 0,1 mg/ml y 1 mg/ml en DMEM/1 % FBS durante 16-24 h. Como control positivo de activación de los promotores de fibulina-5 y LOXL1 se usaron 10 ng/ml de IL-1 β y como control negativo se usaron células sin tratar, solo con medio DMEM/1 % FBS. Las incubaciones y los tratamientos se realizaron en paralelo en la placa blanca y la transparente y por triplicado para cada condición. Tras el tratamiento, se determinaron las unidades relativas de luz por segundo (URL/s) en la placa blanca mediante la cuantificación consecutiva de las actividades luciferasa de luciérnaga (promotor fibulina-5) y luciferasa de Renilla (promotor LOXL1), y el número de células totales/pocillo en la placa transparente mediante la tinción con Violeta cristal (CV). Para la determinación de las actividades de luciferasas de luciérnaga y de Renilla se empleó el kit *Dual-Glo Luciferase Assay System* de Promega. Brevemente, las células se lisaron y se añadió el sustrato de la luciferasa de luciérnaga. Tras incubar durante 10 min a 25 °C, se procedió a la cuantificación de las URL/s mediante un lector de luminiscencia (Lumistar-BMG). A continuación se extinguió la señal de la luciérnaga y se añadió el sustrato de la luciferasa de Renilla. Tras incubar durante 5 min a 25 °C, se procedió a la cuantificación de las URL/s mediante el mismo lector de luminiscencia. Respecto la determinación del número total de células por Violeta cristal, el CV tiñe el ADN de las células y la cantidad de colorante captado por las células puede medirse en un lector de absorbancia a 630 nm (Multiskan Ascent). El color obtenido es directamente proporcional al número total de células por pocillo. Las células se incubaron un corto espacio de tiempo con 0,05 % de CV más 4 % de formalina durante 20 minutos y tras varios lavados con agua Milli-Q, las células se dejaron secar durante 1-2 h y a continuación se añadió 0,1 M de HCl para su inmediata lectura. Se normalizaron las URL/s de las

luciferasas correspondientes a cada promotor según la media del número total de células por condición. Se realizaron 3 ensayos independientes para *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* a 0,1 mg/ml y 1 mg/ml. Se llevó a cabo un ensayo con tres mediciones para el resto de compuestos y concentraciones.

- 5 Se determinó el incremento de la actividad de los promotores respecto a los niveles de expresión del control negativo. Los resultados mostraron que el producto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* aumenta la actividad basal de los promotores de fibulina-5 y LOXL1 un 19 % y un 27 %, respectivamente, a 1 mg/ml, tal y como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10

<i>Incremento de la actividad de los promotores humanos de los genes de FIBULINA5 y LOXL1 respecto al control negativo</i>		
Producto	fibulina-5 (%)	LOXL1 (%)
0,1 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.29)	7,46	7,12
1 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.29)	19,40	27,06
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.29)	53,20	10,41
2 mg/ml <i>H-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO. 1)	41,93	21,82
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-NH₂</i> (SEQ ID NO.30)	30,26	22,87
2 mg/ml <i>Palm-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (Palm-SEQ ID NO. 1)	32,47	25,17
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-NH(n-hexilo)</i> (SEQ ID NO. 29-NH(n-hexilo))	18,11	7,54
2 mg/ml <i>Ac-L-Glu-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.31)	27,45	5,59
2 mg/ml <i>Ac-L-Gln-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.32)	19,79	22,61
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Ile-L-Lys-L-Tyr-NH(n-hexadecilo)</i> (Ac-SEQ ID NO.5-NH(n-hexadecilo))	59,33	27,08
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Leu-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.33)	15,42	14,96
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Met-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.34)	14,36	32,85
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Orn-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.35)	44,60	28,35
2 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Dbu-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.36)	17,08	28,10
2 mg/ml <i>Ac-L-Glu-L-Val-L-Lys-L-Trp-OH</i> (SEQ ID NO.37)	10,92	22,22
2 mg/ml <i>Ac-L-Asn-L-Ile-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.38)	12,25	9,83
2 mg/ml <i>H-L-Asn-L-Leu-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.16)	9,69	16,67
2 mg/ml <i>Ac-L-Asn-L-Val-L-Dpr-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.39)	35,49	3,99
2 mg/ml <i>Ac-L-Gln-L-Met-L-Lys-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.40)	6,05	28,48
2 mg/ml <i>H-L-Gln-L-Val-L-Orn-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.41)	7,04	25,84
2 mg/ml <i>Ac-L-Gln-L-Val-L-Lys-L-Trp-NH₂</i> (SEQ ID NO.42)	38,10	18,08
2 mg/ml <i>Ac-L-Asn-L-Ile-L-Dpr-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.43)	41,79	8,75
2 mg/ml <i>Ac-L-Gln-L-Val-L-Dbu-L-Trp-NH₂</i> (SEQ ID NO.44)	26,39	68,94
2 mg/ml <i>H-L-Gln-L-Ile-L-Orn-L-Tyr-OH</i> (SEQ ID NO.27)	4,41	47,99
1 mg/ml <i>Palm-L-Asn-L-Ile-L-Orn-L-Trp-NH(n-hexilo)</i> (Palm-SEQ ID NO. 45-NH(n-hexilo))	43,65	18,48
0.5 mg/ml <i>Ac-Gly-L-Gln-L-Lys(Ac-Gly-L-Gln)-4-Abz-NH₂</i>	17	79
0.5 mg/ml <i>Ac-Asn-L-His-L-Lys(Ac-Asn-L-His)-4-Abz-NH₂</i>	53	47
0.5 mg/ml <i>Ac-Asn-L-Thr-L-Lys(Ac-Asn-L-Thr)-4-Abz-NH₂</i>	39	51
0.5 mg/ml <i>Ac-Lys-L-Cit-L-Lys(Ac-Lys-L-Cit)-4-Abz-NH₂</i>	21	22
Control positivo (10 ng/ml IL-1 β)	80,40	156,26
Control negativo	0	0

10 Ejemplo 8

Estudio del aumento de la expresión de las proteínas fibulina-5 y LOXL1 en fibroblastos dérmicos humanos mediante inmunofluorescencia por Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEQ ID NO: 29).

- 15 En este experimento se estudia las veces que aumenta la expresión de las proteínas fibulina-5 y LOXL1 en fibroblastos dérmicos humanos respecto a los niveles basales en células sin tratamiento (control negativo) al tratar las células con 0,5 mg/ml del producto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* y se compara con el efecto de la

Interleuquina-1 β (IL-1 β) a 20 ng/ml y TGF- β a 5 ng/ml (controles positivos), que aumentan una media de 1,5 veces y 2 veces, respectivamente, la expresión de estas proteínas, en las mismas condiciones.

- Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos de adulto (HDFa) ($2,5 \times 10^3$ células/pocillo) en una placa transparente de 96 pocillos, tratada con polilisina, y se incubaron en medio 106 completo durante 72 h a 37 °C en atmósfera con 5 % de CO₂. Tras la incubación, las células se trataron con los distintos compuestos en medio 106 completo durante 48 h a 37°C en atmósfera con 5 % de CO₂. Como controles positivos de aumento de la expresión de las proteínas fibulina-5 y LOXL1 se usaron 5 ng/ml de TGF- β y 20 ng/ml de IL-1 β y como control negativo se usaron células sin tratar, solo con medio 106 completo. Las incubaciones y los tratamientos se realizaron en cuadruplicado para cada condición. Tras los tratamientos, se cuantificaron de manera relativa los niveles de expresión de ambas proteínas mediante el uso de anticuerpos fluorescentes específicos, registro fotográfico mediante microscopía y posterior cuantificación de la señal fluorescente utilizando un software de procesamiento de imágenes, y el número de células totales mediante tinción fluorescente de los núcleos (DAPI) y posterior cuantificación en las mismas imágenes. Para la determinación de la expresión de las proteínas fibulina-5 y LOXL1 las células se lavaron con PBS 48 h después de los tratamientos y se fijaron con paraformaldehído. A continuación, duplicados de cada tratamiento se usaron para marcar por separado las proteínas fibulina-5 y LOXL1. Para cada una de las proteínas se utilizó un anticuerpo monoclonal primario específico (Abcam). Después de la primera incubación, se lavaron las células con PBS y se realizó el marcaje secundario con anticuerpos fluorescentes policlonales específicos para cada anticuerpo primario. Para fibulina-5 se utilizó un anticuerpo secundario Alexa Fluor[®] 594 (rojo) y para LOXL1 se utilizó un anticuerpo secundario Alexa Fluor[®] 488 (verde). 16 h después, se tiñeron todas las muestras con DAPI (4',6- Diamidino-2-Phenylindole), marcador fluorescente para la tinción de núcleos, y se procedió al registro fotográfico mediante microscopía de fluorescencia en un microscopio Leica. Se tomaron de 2-4 imágenes por condición y por proteína y se cuantificaron las señales fluorescentes (IOD) correspondientes a cada proteína y a los núcleos mediante un software de análisis de imagen. Se normalizaron las señales de fibulina-5 y de LOXL1 por el número de núcleos totales para cada imagen. Se realizaron 3 ensayos independientes.
- Los resultados mostraron que el producto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* aumenta la expresión de fibulina-5 y de LOXL1 un 134 % y un 73 %, respectivamente, a 0,5 mg/ml, tal y como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11

<i>Aumento de la expresión de las proteínas fibulina-5 y LOXL1 en fibroblastos dérmicos humanos respecto al control negativo</i>		
Producto	fibulina-5 (%)	LOXL1 (%)
0,5 mg/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>	133,90	72,71
5 ng/ml TGF- β	147,72	45,93
20 ng/ml IL-1 β	42,07	87,50
Control negativo	0	0

Ejemplo 9

- Estimulación de la síntesis de colágeno tipo I en fibroblastos dérmicos humanos por Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEQ ID NO: 29)*

El colágeno tipo I es el principal colágeno de la piel y es responsable de la resistencia de este tejido.

Los fibroblastos son los principales productores de colágeno, por este motivo, la cuantificación *in vitro* de colágeno inducida por activos cosméticos proporciona información acerca de su posible efecto antiarrugas.

- La estimulación de la síntesis de colágeno tipo I inducida por activos cosméticos se evaluó mediante un procedimiento ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción).

- Fibroblastos dérmicos humanos fueron tripsinizados y sembrados a una densidad de 5×10^4 células/pocillo en placas de 48 pocillos. Después de 24 horas de incubación a 37 °C, 5 % de CO₂, con atmósfera humidificada, se añadió medio nuevo con 0,01 μ g/ml *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH*. Células no tratadas fueron usadas como controles negativos. Las células fueron incubadas durante 48 horas adicionales a 37°C, 5 % de CO₂, con atmósfera humidificada. Posteriormente se recogió el medio de cada pocillo para analizar mediante ELISA. Se preparó una recta patrón con colágeno tipo I (*Sigma*) y las diluciones de dicha recta fueron transferidas a placas de 96 pocillos junto con los medios recogidos de las células. Las placas se dejaron a 4 °C en ambiente húmedo durante una noche. A continuación se lavaron los pocillos tres veces con una solución de lavado preparada con PBS al 0,05 % de Tween-20 (*Sigma*) y a continuación se bloquearon las posibles uniones inespecíficas del anticuerpo primario con una solución de PBS al 3 % de BSA (*Sigma*). Después del bloqueo, se lavaron los pocillos tres veces con la solución de lavado y los pocillos se incubaron con un anticuerpo contra colágeno tipo I (*Sigma*) durante 2 h. Después de esta incubación se volvieron a lavar los pocillos y se añadió el anticuerpo secundario IgG-HRP (*Molecular Probes*) durante 1 h. Finalizada la incubación los pocillos se lavaron y se añadió el sustrato OPD (o-fenilendiamina) (*Sigma*) que se dejó reaccionar durante 30 minutos en agitación. La reacción se paró añadiendo una solución de H₂SO₄ 3 M

y la lectura de absorbancia fue realizada a una longitud de onda de 490 nm en un lector espectrofotométrico TECAN GENios.

En la Tabla 12 se presenta el incremento de la síntesis de colágeno tipo I respecto al nivel basal de colágeno tipo I del control negativo.

5

Tabla 12

<i>Determinación de colágeno tipo I en fibroblastos dérmicos humanos respecto al control negativo</i>	
PRODUCTO	INCREMENTO EN LA SÍNTESIS DE COLÁGENO TIPO I (%)
Control negativo	0
0,01 µg/ml Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH	47,3

Ejemplo 10

Estudio del perfil de expresión génica de fibroblastos dérmicos humanos

Se estudia las veces que aumentan de manera significativa sets de genes correspondientes a distintas funciones biológicas, dentro del perfil genético de fibroblastos dérmicos humanos, respecto a los niveles basales en células sin tratamiento (control negativo) al tratar con 0,05 mg/ml del producto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEQ ID NO: 29). Se sembraron fibroblastos dérmicos humanos de adulto (HDFa) ($12,5 \times 10^4$ células/frasco T25 cm²), y se incubaron en medio 106 completo durante 7 días a 37°C en atmósfera con 5 % de CO₂. Tras la incubación, las células se trataron durante 24 h a 37 °C en atmósfera con 5 % de CO₂ con 0,05 mg/ml del compuesto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH en medio 106 completo o con medio 106 completo como control negativo. Las incubaciones y los tratamientos se realizaron en duplicado para cada condición.

Después de los tratamientos, se extrajo y purificó el ARN, se verificó la calidad y cantidad y se procedió al mareaje y a la hibridación de las muestras en una micromatriz de expresión de genes humanos (ASurePrint G3, Agilent). Con los datos obtenidos en la micromatriz, se determinaron los genes con expresión diferencial y se realizó un análisis paramétrico para determinar los genes diferencialmente expresados de manera significativa comparados con el control negativo. A continuación se realizó una evaluación de los genes mediante GSEA para englobar a estos genes según su función/rutas biológicas. 24 h después de los tratamientos, las células se lisaron y se extrajo y purificó el ARN de cada réplica y de cada condición mediante el kit *RNeasyPlus Mini kit* de Qiagen. Brevemente, los lisados celulares se homogeneizaron y se inactivaron las RNasas. Las muestras se pasaron por columnas especiales de unión a ARN y tras varios lavados por microcentrifugación para eliminar contaminantes e impurezas, el ARN purificado se eluyó con 50 µl de agua ultrapura. La pureza, integridad y concentración del ARN obtenido se evaluó mediante espectrofotometría (Nanodrop) y con un bioanalizador (Agilent Bioanalyzer).

Los valores normalizados obtenidos con el tratamiento, se compararon con los valores normalizados obtenidos con el control negativo para conseguir los genes con expresión diferencial. A continuación, se realizó un análisis paramétrico de los datos mediante el software Bioconductor y se consideraron los genes expresados de manera significativa para un valor <0,05. Los valores obtenidos también se evaluaron mediante GSEA (Gene Set Analysis Enrichment) para agrupar los genes con expresión diferencial en términos de Gene Ontology y Rutas Biológicas y se seleccionaron como significativos los sets de genes con una proporción esperada de hipótesis nulas incorrectamente rechazadas (FDR) <25 %. Los resultados obtenidos se muestran a continuación distribuidos en tres tablas diferentes en las que se agrupan diferentes familias de genes (genes de colágeno, genes involucrados en la síntesis de colágeno y genes involucrados en la adhesión celular).

Tabla 13

<i>Genes de colágeno expresados en exceso por el compuesto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>		
Símbolo	Nombre	% Inducción de la expresión
COL11A1	Colágeno, tipo XI, alfa 1	7,2
COL22A1	Colágeno, tipo XXII, alfa 1	7,7
COL4A2	Colágeno, tipo IV, alfa 2	8,3
COL27A1	Colágeno, tipo XXVII, alfa 1	14,2
COL6A2	Colágeno, tipo VI, alfa 2	16,0
COL6A3	Colágeno, tipo VI, alfa 3	18,6
COL4A1	Colágeno, tipo IV, alfa 1	18,9
COL1A2	Colágeno, tipo I, alfa 2	31,1
COL14A1	Colágeno, tipo XIV, alfa 1	36,1

Tabla 14

<i>Genes involucrados en la síntesis de colágeno expresados en exceso por el compuesto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>		
Símbolo	Nombre	% Inducción de la expresión
PLOD3	Procolágeno-lisina, 2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 3	20,7
PCOLCE	Potenciador de la colágeno C-endopeptidasa	22,4
SERPINH1	Inhibidor de la peptidasa serpina, clase H (proteína de choque térmico 47), miembro 1, (proteína de unión a colágeno 1)	25,3

Tabla 15

<i>Genes involucrados en la adhesión celular expresados en exceso por el compuesto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>		
Símbolo	Nombre	% Inducción de la expresión
VCL	Vinculina	4,2
CAPNS2	Calpaína, subunidad pequeña 2	17,9
CAPNS1	Calpaína, subunidad pequeña 1	22,1
ROCK1	Proteína quinasa asociada a Rho en contiene un enrollado en espiral 1	22,7
ACTN1	Actinina, alfa 1	27,4
TLN1	Talina 1	27,5
GSN	Gelsolina	30,1
ITGB1	Integrina, beta 1 (receptor de fibronectina, polipéptido beta, antígeno CD29 que incluye MDF2, MSK12)	33,0
ZYX	Zixina	35,7
PFN1	Profilina 1	36,8

5 Ejemplo 11

Estimulación de la síntesis de elastina en fibroblastos dérmicos humanos por Ac-L-Asp- L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEQ ID NO: 29)

La elastina es una proteína que forma parte del tejido conectivo con propiedades elásticas y que ayuda a mantener la piel flexible pero firme. Los fibroblastos son los principales productores de elastina, por este motivo, la cuantificación *in vitro* de elastina inducida por activos cosméticos proporciona información acerca de su efecto sobre la mejora de la elasticidad de la piel.

La estimulación de la síntesis de elastina inducida por Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH se evaluó mediante un procedimiento cuantitativo de tinción, *Fastin Elastin Assay (Tebu-Bio)*. Fibroblastos dérmicos humanos fueron tripsinizados y sembrados a una densidad de 7×10^4 células/pocillo en placas de 6 pocillos. Después de 72 horas de incubación a 37 °C, 5 % de CO₂, con atmósfera humidificada, fue añadido medio nuevo con 0,01 µg/ml Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH. Células no tratadas fueron usadas como controles negativos y células tratadas con TGF-1β (*Peprotech*) fueron usadas como controles positivos. Las células fueron incubadas durante 48 horas adicionales a 37 °C, 5 % de CO₂, con atmósfera humidificada. Posteriormente se procedió a la solubilización y extracción de la elastina; para ello se lavaron las células dos veces con PBS (Sigma) y se añadió una solución para desenganchar las células (Cell Dissociation Solution, *Sigma*). La suspensión de células se transfirió a tubos de centrifuga, se añadió 1 M Ácido Oxálico proporcionado con el kit y se incubaron a 100 °C durante 1 h. Una vez la elastina ya era soluble, se preparó un recta patrón con la elastina proporcionada con el kit. A partir de este punto, las muestras y las diluciones de la recta patrón fueron procesadas siguiendo las instrucciones del kit para el aislamiento y la tinción de la elastina. Finalmente, el colorante se extrajo y la lectura de absorbancia fue realizada a una longitud de onda de 540 nm en un lector espectrofotométrico TECAN GENios. En la Tabla 16 se presenta el porcentaje de elastina respecto el observado en los controles negativos.

Tabla 16

<i>Determinación de elastina en fibroblastos dérmicos humanos respecto al control negativo</i>	
PRODUCTO	INCREMENTO EN LA SÍNTESIS DE ELASTINA (%)
Control negativo	0 %
10 ng/ml TGF-1 β	35,6 %
0,01 μ g/ml <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>	21,7 %

Ejemplo 12

- 5 Preparación de una solución acuosa del compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* (SEQ ID NO: 29)

En un recipiente adecuado se disuelve el caprilil glicol calentando ligeramente a 40 °C hasta una perfecta disolución, tras lo que se añade el compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* agitando hasta que se disuelva completamente. Finalmente, se ajusta el pH con hidróxido sódico (INCI: SODIUM HYDROXIDE).

Solución acuosa del compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH*

- 10 Tabla 17

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100
A	CAPRYLYL GLYCOL	0,5
A	<i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>	0,05
A	SODIUM HYDROXIDE	0,0035

Ejemplo 13

Preparación de una microemulsión del compuesto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEQ ID NO: 29)

- 15 En un recipiente adecuado se mezclaron Docusate Sodium USP [INCI: DIETHYLHEXYL SODIUM SULFOSUCCINATE] y ácido isoesteárico [INCI: ISOSTEARIC ACID] (fase A). En otro recipiente se disolvió el compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* en agua [INCI: AGUA (AQUA)] (fase B). Lentamente, se adicionó la fase B sobre la fase A con agitación. Ver Tabla 18.

Microemulsión del compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH*

Tabla 18

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	DIETHYLHEXYL SODIUM SULFOSUCCINATE	13,46
A	ISOSTEARIC ACID	76,29
B	<i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>	0,01
B	AGUA (AQUA)	10,00

20

Ejemplo 14

Preparación de una composición de nanopartículas lipídicas conteniendo el compuesto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEQ ID NO: 29) microemulsionado.

- 25 En un recipiente adecuado se adicionaron por este orden agua [INCI: AGUA (AQUA)], Amigel[®] [INCI: SCLEROTIUM GUM], Zemea[™] [INCI: PROPANEDIOL] y fenoxietanol [INCI: PHENOXYETHANOL] (ingredientes de la fase A), y se agitó hasta homogeneidad.

En otro recipiente, se adicionaron la microemulsión del compuesto preparada según el ejemplo 1, aceite de soja IP refinado Ph. Eur. [INCI: GLYCINE SOJA (SOYBEAN) OIL], Arlacel 83V [INCI: SORBITAN SESQUIOLEATE], y Arlamol HD [INCI: ISOHEXADECANE] (ingredientes de la fase B).

A continuación, se adicionó la mezcla de ingredientes B sobre la mezcla de ingredientes A, con agitación en turbina hasta formación de la emulsión.

La muestra se homogeneizó usando una sonda de ultrasonidos Vibra Cell propiedad de Sonics Material durante 30 segundos.

- 5 A continuación, se adicionó Sensomer CI 50 [INCI: AGUA (AQUA), STARCH HYDROXYPROPYLTRIMONIUM CHLORIDE, UREA, SODIUM LACTATE, SODIUM CHLORIDE, SODIUM BENZOATE] (fase C). Ver Tabla 19.

Nanopartículas lipídicas conteniendo el compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH*

Tabla 19

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p.100
A	SCLEROTIUM GUM	0,50
A	PROPANEDIOL	5,00
A	PHENOXYETHANOL	2,6
B	MICROEMULSIÓN DEL EJEMPLO 2	10
B	GLYCINE SOJA (SOYBEAN) OIL	12,00
B	SORBITAN SESQUIOLEATE	4,30
B	ISOHEXADECANE	5,50
C	AGUA (AQUA), STARCH HYDROXYPROPYLTRIMONIUM CHLORIDE, UREA, SODIUM LACTATE, SODIUM CHLORIDE, SODIUM BENZOATE	0,20

Ejemplo 15

- 10 *Obtención de liposomas conteniendo el compuesto Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (SEO ID NO: 29).*

En un recipiente adecuado se adicionó el compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH* en agua [INCI: AGUA (AQUA)] con salicilato de sodio [INCI: SODIUM SALICYLATE] y se obtuvo la fase A. Sobre esta fase se adicionaron agua, Zemea™ [INCI: PROPANEDIOL] y fenoxietanol [INCI: PHENOXYETHANOL] (fases B a D). Cuando se disolvieron todos los componentes anteriores se añadió Leciflor 100 IP [INCI: LECITHIN] (fase E) poco a poco y bajo intensa agitación hasta la total disolución. Después se añadió Labrasol [INCI: PEG-8 CAPRYLIC / CAPRIC GLYCERIDES] (fase F) y se dejó agitando durante 10-15 minutos para que se formara una emulsión.

- 15

Nanopartículas lipídicas conteniendo el compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH*

Tabla 20

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	10
A	SODIUM SALICYLATE	0,03
A	<i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>	0,01
B	AGUA (AQUA)	csp 100
C	PROPANEDIOL	8,50
D	PHENOXYETHANOL	1,70
E	LECITHIN	10,00
F	PEG-8 CAPRYLIC / CAPRIC GLYCERIDES	4,00

- 20 La muestra se homogeneizó usando una sonda de ultrasonidos Vibra Cell propiedad de Sonics Material durante 30 segundos.

Ejemplo 16

Preparación de un sérum facial cosmético conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr- OH (SEO ID NO: 29)

- 25 En un recipiente adecuado para todo el contenido se añaden los componentes de la fase A. una vez disueltos en el agua, añadir A1 poco a poco y con agitación con rotor hasta total dispersión. Acto seguido, añadir A2 poco a poco y con agitación con rotor hasta total dispersión. Una vez dispersos A1 y A2 se añaden los componentes de B y se agita hasta una perfecta dispersión, tras lo que se añaden los componentes de C y seguidamente el perfume de la

fase D. Finalmente, se ajusta el pH con HIDRÓXIDO DE SODIO (INCI: SODIUM HYDROXIDE) hasta pH 6,0.

Tabla 21

Sérum facial cosmético		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100
A	PROPANEDIOL	10
A	GLYCERETH-26	3
A	DERMOSOFT OM (INCI: METHYLPROPANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL)	2
A	DERMOSOFT MCA (INCI: CAPRYLYL GLYCOL, DIPROPYLENE GLYCOL, GLYCERYL CAPRYLATE)	0,5
A	DISODIUM EDTA	0,3
A1	CARBOMER	0,15
A2	LECIGEL (INCI: SODIUM ACRYLATES COPOLYMER, LECITHIN)	2
B	CAPRYLIC CAPRIC TRIGLYCERIDES	3
B	TRIETHYLHEXANOIN	3
B	TOCOPHERYL ACETATE	0,5
C	ADIFYLINE® SOLUTION (INCI: BUTYLENE GLYCOL, AGUA (AQUA), HEXAPEPTIDE-38)	2
C	SOLUCIÓN ACUOSA DEL EJEMPLO 12	2
D	FRAGRANCE(PARFUM)	0,15
E	SODIUM HYDROXIDE	csp pH 6,0

Ejemplo 17

5 Preparación de una crema corporal cosmética conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L- Tyr-OH (SEQ ID NO: 29)

En un recipiente adecuado para todo el contenido pesamos la fase A y agitamos con ayuda del rotor. Adicionamos sobre el paso anterior A1 y agitamos con ayuda del rotor hasta una perfecta dispersión. Adicionamos sobre el paso anterior A2 y agitamos con ayuda del rotor. Calentamos este paso a 75°C para realizar la emulsión. Los autores premezclaron la fase B y la fundieron en el baño a 75°C, y la añadieron sobre el paso anterior bajo agitación en turbina para realizar la emulsión. A 50°C aprox., los autores añadieron C uno a uno y agitando con turbina. Una vez a temperatura ambiente los autores añadieron D agitando con rotor. Finalmente, se ajusta el pH a 6,0- 6,5 con E.

Crema corporal cosmética

Tabla 23

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100
A	PROPANEDIOL	10
A	GLYCERETH-26	5
A	DERMOSOFT OM (INCI: METHYLPROPANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL)	2
A	DERMOSOFT MCA (INCI: CAPRYLYL GLYCOL, DIPROPYLENE GLYCOL, GLYCERYL CAPRYLATE)	0,5
A	DISODIUM EDTA	0,3
A1	SODIUM CARBOMER	0,3
A2	ACRYLATES/VINYL ISODECANOATE CROSSPOLYMER	0,2
B	C12-15 ALKYL BENZOATE	9
B	PROPYLENE GLYCOL DICAPRYLATE/DICAPRATE	3
B	SODIUM STEAROYL LACTYLATE	2
B	POLYGLYCERYL-3 STEARATE	2
B	SHEA BUTTER (BUTYROSPERMUM PARKII)	1
B	TOCOPHERYL ACETATE	0,5

(Continuación)

Fase	INGREDIENTE	% en peso
C	SOLUCIÓN ACUOSA DEL EJEMPLO 12	2
C	SERILESINE [®] SOLUTION GC (INCI: AGUA (AQUA), GLYCERIN, HEXAPEPTIDE-10, CAPRYLYL GLYCOL)	1
D	FRAGRANCE(PARFUM)	0,15
E	SODIUM HYDROXIDE	csp pH 6,0

Ejemplo 18

Preparación de una crema facial cosmética conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr- OH (SEQ ID NO: 29)

- 5 En un recipiente adecuado para todo el contenido pesamos la fase A y agitamos con ayuda del rotor. Adicionamos sobre el paso anterior A1 y A2 y agitamos con ayuda del rotor. Calentamos este paso a 75°C para realizar la emulsión. Los autores premezclaron en otro recipiente la fase B y la fundieron en el baño a 75°C, y la añadieron sobre el paso anterior con agitación en turbina para realizar la emulsión. A 50°C tor C agitando con turbina. Una vez a temperatura ambiente los autores añadieron D agitando con rotor, tras lo que los autores añadieron E continuando la agitación con rotor. Finalmente, se ajusta el pH a 6,0- 6,5 con F si fuera necesario.
- 10

Crema facial cosmética

Tabla 23

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100
A	PROPANEDIOL	10
A	GLYCERETH-26	5
A	DERMOSOFT OM (INCI: METHYLPROPANEDIOL, CAPRYLYL GLYCOL)	2
A	DERMOSOFT MCA (INCI: CAPRYLYL GLYCOL, DIPROPYLENE GLYCOL, GLYCERYL CAPRYLATE)	0,5
A	DISODIUM EDTA	0,3
A1	SODIUM CARBOMER	0,3
A2	ACRYLATES/VINYL ISODECANOATE CROSSPOLYMER	0,2
B	C12-15 ALKYL BENZOATE	9
B	SODIUM STEAROYL LACTYLATE	2
B	POLYGLYCERYL-3 STEARATE	2
B	SHEA BUTTER (BUTYROSPERMUM PARKII)	1
B	TOCOPHERYL ACETATE	0,5
C	SOLUCIÓN ACUOSA DEL EJEMPLO 12	2
C	SERILESINE [®] SOLUTION GC (INCI: AGUA (AQUA), GLYCERIN, HEXAPEPTIDE-10, CAPRYLYL GLYCOL)	1
D	SEPIGEL 305 (INCI: POLYACRYLAMIDE, AGUA (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7)	2
E	FRAGRANCE(PARFUM)	0,15
F	SODIUM HYDROXIDE	csp pH 6,0

Ejemplo 19

- 15 *Preparación de una composición cosmética conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr- OH (SEQ ID NO: 29)*

En un recipiente adecuado se disuelven los componentes de la fase A hasta que el PENTYLENE GLYCOL y el BENZYL ALCOHOL estén completamente disueltos, tras lo que se añade A1 y A2 bajo agitación hasta una total dispersión. Una vez incorporados, se calienta la mezcla a 70-75 °C. A parte, se mezclan los componentes de B y se calientan a 70-75 °C, tras lo que se añade B sobre A poco a poco y en agitación con turbina. Se mantiene en agitación hasta que la temperatura llega a 35-40 °C, tras lo que se añade C, manteniendo en agitación mientras la crema va cogiendo viscosidad. Una vez a temperatura ambiente, se añade D bajo agitación. Finalmente, se ajusta el pH a 6,0-6,5 con E y se añade la solución acuosa de Ac-L-Asp-L-Val-L- Lys-L-Tyr-OH descrita en el ejemplo X (fase

20

F).

Tabla 24

Composición cosmética <i>conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	CSP 100
A	PENTYLENE GLYCOL	5
A	BENZYL ALCOHOL	1
A1	CARBOMER	0,5
A2	POTASSIUM CETYL PHOSPHATE	0,5
B	PHYTOCREAM 2000 (INCI: GLYCERYL STEARATE, CETEARYL ALCOHOL, POTASSIUM PALMITOYL HYDROLYZED WHEAT PROTEIN)	5
B	C12-15 ALKYL BENZOATE	4
B	ETHYLHEXYL COCOATE	2,5
B	SHEA BUTTER (BUTYROSPERMUM PARKII)	2
B	DIMETHICONE	1
B	PHENOXYETHANOL	0,9
B	TOCOPHERYL ACETATE	0,5
C	SEPIGEL 305 (INCI: POLYACRYLAMIDE, AGUA (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7)	1
D	PARFUM (FRAGRANCE)	0,1
E	SODIUM HYDROXIDE	csp pH 6,0-6,5
F	SOLUCIÓN ACUOSA DEL EJEMPLO 12	2

Ejemplo 205 *Eficacia in vivo de una crema facial cosmética conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L- Tyr-OH (SEQ ID NO: 29)*

El objetivo del estudio es evaluar y comparar la eficacia *in vivo* de un producto para el descolgamiento (pérdida de firmeza) cutáneo frente a placebo.

10 El estudio se llevó a cabo durante 55 días con medidas a tiempo inicial y a los 55 días. El panel estuvo formado por 20 voluntarias, mujeres caucásicas, con edades entre 50 y 60 años, tratadas con la crema conteniendo el compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L- Tyr-OH* del ejemplo 13 en una mitad de la cara y una crema placebo (igual que la del ejemplo 13, pero sin el compuesto *Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH*) en la otra mitad de la cara. El producto se aplicó dos veces al día, mañana y noche. El estudio se realizó a doble ciego, comparativo (los resultados obtenidos en una mitad de la cara se comparan con los obtenidos en la otra mitad de la cara) y donde cada voluntaria sirve de propia referencia (los resultados obtenidos a diferentes tiempos se comparan con los resultados obtenidos a T0).

15 La evaluación se lleva a cabo mediante dos técnicas diferentes que se describen a continuación:

20 1) Microscopía confocal *in vivo* en la zona de las mejillas: el objetivo de esta técnica es cuantificar, *in vivo* y de modo estándar, la estructura tisular de la superficie reticular de la dermis a dos niveles: un primer nivel en la zona superior de la capa y el segundo a 25 µm de profundidad (de media) respecto al primero. Gracias a este protocolo, se puede medir la alteración de la red de fibras y las tasas de fragmentación a distintos niveles de profundidad de la dermis reticular superficial (parámetro FRAGABIS).

25 2) Balistometría en la zona de las mejillas: el principio de la balistometría se basa en el uso de una masa que impacta en la superficie de la piel para medir las propiedades mecánicas de la piel a través de sus interacciones. En términos simples, un movimiento vibratorio se transmite a la piel mediante el martillo de un balistómetro cuando impacta sobre la piel. Los rebotes inducidos, registrados durante 3 segundos, se traducen a señales eléctricas que se pueden ser cuantificar y evaluar en términos de amplitud. Estas medidas permiten evaluar la firmeza de la piel. Los valores que se miden son la indentación, profundidad de penetración de la masa en el primer impacto. Este valor mide la firmeza de la muestra, pero no es relativo a la elasticidad. Por otro lado, el Área entre el perfil del rebote y el valor inicial de la muestra antes del impacto.

Los resultados del ensayo se muestran en la tabla 25 y 26:

30 *Eficacia in vivo de una crema facial cosmética conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH (Microscopía confocal) vs. Tiempo cero*

Tabla 25

PRODUCTO	Nivel de fragmentación para el retículo superior (FRAGABIS superior)	Nivel de fragmentación para el retículo profundo (FRAGABIS profundo)
Control negativo (placebo)	-0,8 %	12,7 %
Crema con <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>	-39,6 %	-37,9 %

Tabla 26

<i>Eficacia in vivo de una crema facial cosmética conteniendo Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L- Tyr-OH (Microscopía confocal) vs. Tiempo cero</i>		
PRODUCTO	Indentación	Área
Crema con <i>Ac-L-Asp-L-Val-L-Lys-L-Tyr-OH</i>	-9,5 %	-23,2 %

LISTADO DE SECUENCIAS

- 5
- <110> Lipotec, S.A
- <120> Compuestos útiles para el tratamiento y/o cuidado de la piel y sus composiciones cosméticas o farmacéuticas
- 10
- <130> 18805PCT
- <150> EP13382138
- <151> 15-04-2013
- 15
- <160> 45
- <170> PatentIn versión 3.5
- 20
- <210> 1
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 25
- <220>
- <223> Péptido sintético
- <400> 1
- 30
- Asp Val Lys Tyr**
- 1**
- <210> 2
- <211> 4
- <212> PRT
- 35
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Péptido sintético
- 40
- <400> 2
- Glu Val Lys Tyr**
- 1**
- <210> 3
- <211> 4
- <212> PRT
- 45

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Péptido sintético
5
<400> 3

Asn Val Lys Tyr
1

10
<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15
<220>
<223> Péptido sintético

<400> 4

Gln Val Lys Tyr
1

20

<210> 5
<211> 4
<212> PRT
25
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

30
<400> 5

Asp Ile Lys Tyr
1

35
<210> 6
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40
<220>
<223> Péptido sintético

<400> 6

Asp Leu Lys Tyr
1

45
<210> 7
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50
<220>
<223> Péptido sintético

55
<400> 7

Asp Met Lys Tyr
1

<210> 8

<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Péptido sintético

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn

<400> 8

**Asp Val Xaa Tyr
1**

15

<210> 9
<211> 4
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dpr

30 <400> 9

**Asp Val Xaa Tyr
1**

35 <210> 10
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Péptido sintético

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dbu

<400> 10

**Asp Val Xaa Tyr
1**

50

<210> 11
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Péptido sintético

60 <400> 11

**Asp Val Lys Trp
1**

5 <210> 12
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 12

**Glu Val Lys Trp
1**

15 <210> 13
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 13

**Asp Ile Lys Trp
1**

25 <210> 14
<211> 4
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn

40 <400> 14

**Asp Val Xaa Trp
1**

45 <210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

<400> 15

**Asn Ile Lys Tyr
1**

55 <210> 16
<211> 4

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Péptido sintético

<400> 16

Asn Leu Lys Tyr
1

10

<210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
15

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
20 <221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dpr

<400> 17
25

Asn Val Xaa Tyr
1

<210> 18
<211> 4
30 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético
35

<400> 18

Gln Ile Lys Tyr
1

<210> 19
<211> 4
40 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> Péptido sintético

<400> 19

Gln Leu Lys Tyr
1

<210> 20
<211> 4
50 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
55 <223> Péptido sintético

<400> 20

Gln Met Lys Tyr
1

5

<210> 21
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Péptido sintético

15

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dbu

20

<400> 21

Gln Val Xaa Tyr
1

25

<210> 22
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 22

Gln Val Lys Trp
1

35

<210> 23
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 23

Glu Ile Lys Trp
1

45

<210> 24
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Péptido sintético

55

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn
<400> 24

Glu Leu Xaa Tyr
1

5 <210> 25
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dpr

<400> 25

Asn Ile Xaa Tyr
1

20 <210> 26
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Péptido sintético

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dbu

35 <400> 26

Gln Val Xaa Trp
1

40 <210> 27
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn

<400> 27

Gln Ile Xaa Tyr
1

55 <210> 28
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 639 464 T3

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn

10 <400> 28

Glu Leu Xaa Trp
1

15 <210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

<400> 29

Asp Val Lys Tyr
1

30 <210> 30
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> AMIDACIÓN

<400> 30

Asp Val Lys Tyr
1

50

55 <210> 31
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

60 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 5 <400> 31

Glu Val Lys Tyr
1

 10 <210> 32
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Péptido sintético

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 <400> 32

Gln Val Lys Tyr
1

 25 <210> 33
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 40 <400> 33

Asp Leu Lys Tyr
1

 45 <210> 34
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN
 <400> 34

Asp Met Lys Tyr
1

5 <210> 35
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn

20 <400> 35

Asp Val Xaa Tyr
1

25 <210> 36
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dbu

<400> 36

Asp Val Xaa Tyr
1

45 <210> 37
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

<400> 37

60 **Glu Val Lys Trp**
1

<210> 38

<211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

<400> 38

Asn Ile Lys Tyr
1

15
 20 <210> 39
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Dpr

35 <400> 39

Asn Val Xaa Tyr
1

40 <210> 40
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETILACIÓN

<400> 40

Gln Met Lys Tyr
1

55 <210> 41
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>

ES 2 639 464 T3

<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
5 <222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn

<400> 41

Gln Val Xaa Tyr
1

10

<210> 42
<211> 4
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4).. (4)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 42

Gln Val Lys Trp
1

35 <210> 43
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MOD_RES
45 <222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dpr

<400> 43

Asn Ile Xaa Tyr
1

55

<210> 44
<211> 4
<212> PRT
60 <213> Secuencia artificial

ES 2 639 464 T3

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ACETILACIÓN

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Dbu

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (4).. (4)
<223> AMIDACIÓN

20 <400> 44

Gln Val Xaa Trp
1

25 <210> 45
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

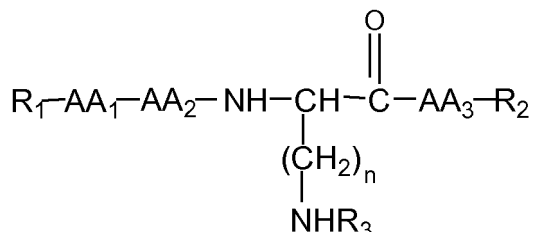
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Orn

35 <400> 45

Asn Ile Xaa Trp
1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, en la que

- 5 AA₁ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu-, -Asn-, -Gln-, -Lys- y -Gly-;
 AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val-, -Leu-, -Ile-, -Met-, -Cit-, -His-, -Thr- y -Gln-;
 AA₃ se selecciona del grupo formado por -Tyr-, -Trp- y 4-Abz;
 n se selecciona del grupo formado por 1, 2, 3 y 4.
 R₃ se selecciona del grupo formado por H, o -AA₂-AA₁-R₁.
- 10 R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₆-CO-, en la que R₆ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;
- 15 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅-, -OR₄ y -SR₄-, en las que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido;
- 20 y
 R₁ o R₂ no son α-aminoácidos
 con la condición de que si R₃ es H, entonces AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val-, -Leu-, -Ile- y -Met-, y AA₁ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu-, -Asn- y -Gln-.
- 25 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que AA₁ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu-, -Asn- y -Gln-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val-, -Leu-, -Ile- y -Met-, R₃ es H, y AA₃ es -Tyr- o -Trp-.
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que AA₁ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Gly- y -Asn-, AA₂ se selecciona del grupo formado por -His-, -Thr-, -Gln-, y -Cit-, AA₃ es 4-Abz.
- 30 4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Asp-, AA₂ es -L-Val- y AA₃ es -L-Tyr-, R₃ es H, n es 4 y R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₄R₅ y -OR₄ en las que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 35 5. Composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores junto con al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.
- 40 6. Composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que dicho compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se incorpora a un sistema de administración o un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas, vehículos lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, microemulsiones y nanoemulsiones o está adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina.
- 45 7. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en la que dicha composición se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores,

serums, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, tabletas, píldoras, polvos, gránulos, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, jaleas y gelatinas.

5 8. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en la que dicha composición comprende
 10 adicionalmente al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado
 15 por agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o
 20 prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de
 25 elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes
 30 estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes
 35 estimuladores de la síntesis de AMPc, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de
 40 aquaporinas, proteínas de la familia de las aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico,
 45 agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina,
 50 agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes activadores de sirtuínas, proteínas de choque térmico,
 agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de
 lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de
 colágeno, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes inhibidores de la degradación de elastina,
 agentes inhibidores de proteasas de serina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes
 estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes
 estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos,
 agentes aceleradores o retardadores de la diferenciación de adipocitos, agentes de protección de ADN, agentes
 reparadores del ADN, agentes protectores de células madre, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles
 sensibles, agente con actividad reafirmante y/o redensificante y/o reestructurante, agentes antiestrías, agentes
 inhibidores de la exocitosis neuronal, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de la contracción muscular,
 agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes anti-transpirantes, agentes antiinflamatorios y/o
 analgésicos, agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, agentes inhibidores de la agregación de
 los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes
 estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes
 propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -
 reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o proil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes secuestrantes de
 radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes secuestrantes de especies reactivas carbonilo, agentes
 antiglicación, agente detoxificantes, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes
 emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes,
 sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas
 hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos, colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes,
 agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes
 capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes
 descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes
 bacteriostáticos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, estabilizantes, agentes
 astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis,
 agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1 α , agentes moduladores de PPAR γ , agentes
 que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes inhibidores
 de la actividad de PAR-2, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización,
 agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de
 citoquinas, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la
 angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el
 metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del
 crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, agentes retardadores de la
 caída del cabello, conservantes, perfumes, desodorantes cosméticos y/o absorbentes y/o enmascarantes del olor
 corporal, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos de un
 proceso de biofermentación, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes foto protectores de
 naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de
 los mismos.

55 9. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o
 farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en medicina.

60 10. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o
 farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento y/o prevención del cáncer,
 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incontinencia urinaria, degradación de la lámina elástica de la membrana
 de Brunch, cutis laxa, enfermedades y desórdenes vasculares, prolapso de órganos pélvicos, degeneración macular
 asociada a la edad y/o retinopatía diabética.

11. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o
 farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el
 tratamiento de la piel.

12. Uso de un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o cuidado de la piel cosmético, no terapéutico.

5 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12 para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 para aumentar la elasticidad y/o firmeza de la piel, y/o para estimular la síntesis de colágeno y/o elastina.

10 15. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la estimulación de la síntesis de LOXL-1 y/o fibulina-5.