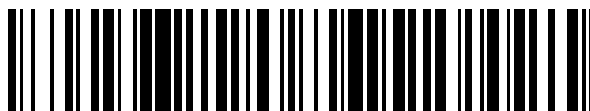


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 756 350**

51 Int. Cl.:

A61K 31/325 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2008 PCT/US2008/083490**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2009 WO09079126**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2008 E 08863288 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2229138**

54 Título: **Composiciones tópicas que comprenden aminoácidos no proteínogénicos y métodos de tratamiento de la piel**

30 Prioridad:

19.12.2007 US 1484607 P

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

27.04.2020

73 Titular/es:

**AVON PRODUCTS, INC. (100.0%)
777 Third Avenue
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**PTCHELINTSEV, DMITRI, S.;
DRYER, LAURENCE y
LUO, XIAOCHUN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 756 350 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

Composiciones tópicas que comprenden aminoácidos no proteínogénicos y métodos de tratamiento de la piel

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere de manera general a un método para tratar una afección de la piel asociada con la pérdida de fibras elásticas en la piel.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Las fibras elásticas son macromoléculas esenciales de la matriz extracelular que comprenden un núcleo de elastina rodeado de un manto de microfibrillas ricas en fibrilinas (Kietz et al., *J. Cell Sci.*, 2002 Jul 15; 115 (Pt 14):2817-28). Las fibras elásticas brindan elasticidad y resiliencia a tejidos como la piel y pulmones. La producción de una fibra elástica madura y funcional es un proceso complejo porque involucra múltiples componentes y requiere deposición regulada de manera compacta de un ensamblaje jerárquico de múltiples pasos. Los monómeros de elastina (tropoelastina) están entrecruzadas en el espacio extracelular por uno o más miembros de la familia lisil oxidasa para formar un polímero de elastina, que es la forma funcional de una proteína madura. Se piensa que las microfibrillas que contienen fibrilina juegan un papel importante en el proceso de ensamblaje sirviendo como estructura de soporte para la alineación de dominios entrecruzados dentro de la tropoelastina.

15 La lisil oxidasa de tipo 1 (LOXL1) es un miembro de la familia de la lisil oxidasa que cataliza el entrecruzamiento de colágeno y elastina a través de una desaminación oxidativa de cadenas laterales de lisina o hidroxilisina. Los residuos resultantes de alisina pueden condensarse espontáneamente con aldehídos de péptidos vecinales o con grupos ε-amino de peptidilo lisina para generar entrecruzamientos covalentes (Lucero et al., *Cell Mol. Life Sci.*, 2006 Oct; 63 (19-20):2304-16). La LOXL1 es una enzima extracelular asociada con fibras de elastina (Noblesse et al., *J. Invest. Dermatol.*, 2004 Mar; 122 (3):621-30.). La LOXL1 esta expresada en la epidermis y dermis de un equivalente de la piel y en la piel humana. La LOXL1 es esencial para la formación de fibras elásticas y mantenimiento de homeostasis de fibras elásticas. Los ratones knockout de LOXL1 tiene un fenotipo de tejidos conectores caracterizados por el relajamiento pélvico en los animales hembra y espacios pulmonares agrandados que resultan de la disminución de contenido de elastina (Liu et al., *Nat. Genet.*, 2004 Feb;36(2):178-82). El análisis ultraestructural muestra fibras elásticas pobremente desarrolladas, fragmentadas y discontinuas en los pulmones y la piel. Además, los ratones que carecen de LOXL1 no depositan fibras elásticas normales en el útero postparto y desarrollan piel flácida y anomalías vasculares con la concomitante acumulación de tropoelastina. Estudios recientes indican que el nivel de ARNn de LOXL1 se reduce en fibroblastos de piel adulta en comparación con los fibroblastos de niños (Genizo et al., *Exp. Dermatol.*, 2006 Aug; 15 (8):574-81.).

20 La Publicación de Patente de EE.UU. No. 2005/0188427, divulga un método para tratar a un sujeto que tiene una afección asociada con la pérdida de fibras elásticas, como piel arrugada o flácida, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva terapéuticamente de un potenciador de LOXL1. Se dice que los potenciadores de LOXL1 son polipéptidos de LOXL1 o fragmentos activos de los mismos, o un ácido nucleico que codifica un polipéptido de LOXL1 o un fragmento activo del mismo. También se dice que los potenciadores de LOXL1 incluyen pequeñas moléculas u otros componentes terapéuticos identificados por el método de screening divulgado en esa publicación. No se divulga en la Publicación de Patente de EE.UU. No. 2005/0188427 el uso de aminoácidos, distintos a en forma de polipéptido, para potenciar la expresión de la LOXL1.

25 Los aminoácidos se han convertido en constituyentes cada vez más importantes de cosméticos. Por ejemplo, diversos aminoácidos naturales se han incorporado en los cosméticos como bloques de construcción de síntesis de colágeno y elastina, para la retención de humedad, mejoramiento de la barrera cutánea, reducción de la actividad de glándulas sebáceas y otras propiedades funcionales. Sin embargo, el uso de aminoácidos no proteínogénicos no naturales ha recibido poca atención en la industria del cosmético. Hasta la fecha, el uso de aminoácidos no naturales se ha limitado principalmente a impartir estabilidad hidrolítica a péptidos funcionales. Los aminoácidos no proteínogénicos, por definición, no se incorporan en proteínas durante nuevas síntesis de proteínas, y por lo tanto, no se predeciría que la aplicación tópica de aminoácidos no proteínogénicos conduciría a una nueva síntesis de proteína en la piel y para beneficios de rejuvenecimiento de la piel. La funcionalidad intrínseca de aminoácidos no proteínogénicos no naturales ha sido en gran medida ignorada. La capacidad de aminoácidos no proteínogénicos no naturales para potenciar la LOXL-1 y modular otros senderos implicados en el envejecimiento de la piel es hasta ahora desconocido.

30 El documento WO 90/06102 A1 describe un método para reducir o prevenir el entrecruzamiento de colágeno en la piel y/o daño al ADN de las células de la piel. El método comprende tratar la piel con una composición que incluye un compuesto antioxidante. El compuesto antioxidante se selecciona del grupo que consiste en carnosina, homocarnosina, anserina, 3-metil-L-histidina, L-alanil-L-tirosina, acilhomocarnosina, acetilcarnosina, yodocarnosina, diyodocarnosina, anserina, nitrato, carbenoxilonacarnosina, análogos de los mismos y combinaciones de los mismos. Los compuestos antioxidantes de elección son la carnosina y homocarnosina con preferencia por la carnosina.

El documento US 5 811 446 A se refiere a métodos para proteger el ojo de afecciones oculares degenerativas mediante la administración de composiciones de histidina profilácticas y también a métodos para tratar la inflamación ocular resultado de diversos agentes causales mediante la administración de composiciones de histidina terapéuticas.

- 5 El documento FR 2 894 824 A1 divulga triptofano y/o 5-hidroxitriptófano o un extracto herbal que contiene estos compuestos, se utiliza como agente cosmético para la elaboración de un agente farmacéutico, particularmente una composición dermatológica para estimular la producción de serotonina y melatonina en la piel. Se incluye una descripción independiente para: (1) una composición cosmética o dermatológica que comprende triptófano y/o 5-hidroxitriptófano o el extracto herbal que contiene estos compuestos capaz de estimular la producción de serotonina y melatonina en la piel; y (2) un proceso de cuidado cosmético que comprende aplicar el triptófano y/o 5-hidroxitriptófano o un extracto herbal que contiene estos compuestos opcionalmente en un excipiente, a la piel.

15 El documento GB 1 431 593 trata sobre L-histidina preparada cultivando una cepa productora de L-histidina del género *Brevibacterium* o *Corynebacterium* en condiciones aeróbicas en un medio acuoso que contiene fuentes de nitrógeno y carbono asimilable y cantidades menores de sales inorgánicas y nutrientes orgánicos necesarios para el crecimiento de la cepa, hasta que se acumula L-histidina en el medio acuoso; donde la cepa es capaz de crecer en un medio que contiene más de 1 mg de #--(2-tiazolil)alanina por mililitro de medio, y requiere para el crecimiento al menos un nutriente orgánico seleccionado entre arginina, metionina, triptófano, leucina, fenilalanina, lisina, treonina, uracilo, xantina y ácido shikímico, son cepas preferidas *Brevibacterium flavum* FERM-P 1561, FERM -P 1562, FERM-P 1563 o FERM-P 1564, *Brevibacterium lactofermentum* FERM-P 1565, FERM-P 1566, FERM-P 1567 o FERM-P 1568, o *Corynebacterium acetoacidophilum* FERM-P 1569.

El documento EP 1 069 118 A1 divulga un proceso para la producción de derivados de 4-tizolimetilo y un proceso para la producción del compuesto representado por la fórmula (I): donde R1 es hidrógeno o halógeno y Hal es halógeno, que comprende hacer reaccionar 4-metil-tiazol con N-halosuccinimida en un disolvente en presencia de un iniciador radicalario.

- 25 Weinges K. et al., (Liebigs Annalen der Chemis, 566-578 (1985)) describe la "Synthese der enantiomerenreinen 2-(2-Theinyl)- und 2-(3-Thienyl)-glycine - Molekülstruktur der als Zwischenprodukte auftretenden Schiffischen Basen".

Miyazawa T. et al., (Chromatographia, vol. 60, n.º 1-2, 18 de junio de 2004, XP055158409, ISSN: 0009-5893, DOI: 10.1365/s10337-004-0298-5) se refiere a la separación de enantiómeros de aminoácidos no proteicos mediante cromatografía líquida de alta resolución en una columna quiral de intercambio de ligando.

- 30 El documento US 5 424 309 A trata sobre un compuesto de tipo acilaminoácido N-sustituido de la fórmula: (I) un proceso para su producción y usos farmacéuticos, e intermedios útiles para su producción. Esta técnica anterior también provee un compuesto de tipo acilaminoácido N-sustituido de la fórmula: (I) un proceso para su producción y usos farmacéuticos, e intermedios útiles para su producción.

35 El documento WO 2006/060548 A2 divulga composiciones dermatológicas novedosas y métodos relacionados útiles en la activación de factores de crecimiento y receptores de crecimiento de la piel. Las composiciones actúan sobre las células foliculares y otras dianas de la piel para inducir el crecimiento del pelo, facilitar la reparación de las células dérmicas y mejorar la salud de la piel. Las composiciones comprenden un organocatalizador bioactivante en un portador farmacéuticamente aceptable, adaptado para su uso en la piel o pelo del animal.

40 El documento US 2004/033246 A1 describe un cosmético para prevenir el envejecimiento de la piel y un agente para prevenir el envejecimiento de la piel que contiene los siguientes componentes (A) y (B). (A) L-histidina; y (B) uno o más principios activos seleccionados del grupo que consiste en extracto de consuelda, extracto de levadura y ceramida. Se provee un cosmético para prevenir el envejecimiento de la piel y un agente para prevenir el envejecimiento de la piel que consigue un efecto excelente en la mejora de las arrugas y descolgamiento de la piel causadas por el envejecimiento intrínseco, mediante la exposición a especies de oxígeno activas.

45 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proveer métodos para potenciar la producción de LOXL-1 en la piel usando aminoácidos no proteinogénicos no naturales. Un objeto adicional de la presente invención es proveer métodos para mejorar la apariencia de la piel, incluyendo el tratamiento, reversión y/o prevención de signos de envejecimiento, como arrugas en la piel, usando aminoácidos no proteinogénicos no naturales. Esto se logra mediante el contenido de la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

La anterior discusión se presenta sólo a los fines de brindar un mejor entendimiento de los problemas que confronta la técnica y no debe interpretarse de ninguna forma como una admisión de la técnica anterior, ni ninguna cita a ninguna referencia en la presente debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia constituye "técnica anterior" a la presente solicitud.

55 **SUMARIO DE LA INVENCION**

Se proveen composiciones cosméticas que comprenden, en un vehículo cosméticamente aceptable, una cantidad de

tiazolilalanina o un derivado de la misma efectiva para potenciar la LOXL-1 en la piel. La tiazolilalanina es típicamente L-tiazolilalanina o un derivado de la misma, preferiblemente, L-4-tiazolilalanina o un derivado de la misma.

5 De conformidad con los anteriores y otros objetivos, se ha encontrado sorprendentemente que ciertos aminoácidos no proteinogénicos son potentes estimuladores de la LOXL-1 y por lo tanto se espera que provean numerosos beneficios a la piel debido a la capacidad de la LOXL-1 de remodelar y mantener las fibras de elastina en la piel. Adicionalmente a la estimulación de la LOXL-1, se espera que los aminoácidos no proteinogénicos jueguen un papel beneficioso en uno o más senderos implicados en el envejecimiento de la piel, como se tratará más profundamente en la presente, aunque tales beneficios adicionales no son estrictamente requeridos.

10 También se provee un método de tratamiento de una afección cutánea asociada con la pérdida de fibras de elastina en la piel, que comprende aplicar tópicamente a la piel que lo necesite un aminoácido no proteinogénico potenciador de la LOXL-1 o derivado del mismo, en una en una cantidad efectiva para potenciar la LOXL-1. El aminoácido no proteinogénico puede además ser capaz de una o más actividades tradicionales seleccionadas del grupo que consiste en inhibición de calcineurina, incremento de la expresión de integrina β 1, incremento de la expresión de fibronectina, estimulación de B-endorfina e incremento de la expresión de CGRP.

15 En otro aspecto de la invención, se provee un método para el tratamiento, mejoramiento y/o prevención de líneas de expresión o arrugas o flacidez en la piel humana, que comprende aplicar tópicamente a la piel que lo necesite una composición que comprende un aminoácido no proteinogénico potenciador de la LOXL-1. En formas de presentación específicas, el aminoácido no proteinogénico es tiazolilalanina o un derivado de la misma, más típicamente L-tiazolilalanina o un derivado de la misma, y preferiblemente, L-4-tiazolilalanina o un derivado de la misma. De esta manera, el método preferido de tratamiento de líneas de expresión o arrugas de conformidad con este aspecto de la invención comprende aplicar tópicamente a una línea de expresión o arruga una composición que comprende L-4-tiazolilalanina.

20 Estos y otros aspectos de la presente invención se entenderán mejor por referencia a la siguiente descripción detallada y las figuras que se acompañan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra diversos aminoácidos no proteinogénicos. Los aminoácidos mostrados en la Figura 1 son meramente ilustrativos y no tienen la finalidad de ser limitativos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 Todos los términos usados en la presente tendrán sus significados ordinarios salvo que se establezca lo contrario.

El término "aminoácido" se refiere de manera general a una molécula orgánica que contiene un grupo amino y un grupo carboxilo en la misma molécula. El término " α -aminoácido" se refiere a un aminoácido en el que el grupo amino y el grupo carboxilo están unidos al mismo átomo de carbono. El término " β -aminoácido" se refiere a un aminoácido en el que el grupo amino y el grupo carboxilo están unidos a átomos de carbono adyacentes.

35 "Aminoácido natural" se refiere a cualquier aminoácido sintetizado por un organismo en la naturaleza, incluyendo sin limitación los aminoácidos estándar L-alanina, L-valina, L-leucina, L-isoleucina, L-prolina, L-triptófano, L-fenilalanina, L-metionina, glicina, L-serina, L-tirosina, L-treonina, L-cisteína, L-cistina, L-asparagina, L-glutamina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-lisina, L-arginina, L-histidina y otros aminoácidos no estándar, como L-ornitina, y derivados, como L-4-hidroxi-prolina.

40 "Aminoácido no natural" se refiere ampliamente a cualquier aminoácido distinto a un "aminoácido natural," e incluye sin limitación a los α -aminoácidos que tienen cadenas laterales que no se encuentran en aminoácidos naturales, así como β -aminoácidos. "Aminoácidos no naturales" también se refiere a aminoácidos que tienen la misma estructura que los aminoácidos naturales, pero en una configuración estereoquímica diferente.

45 Aminoácido "no proteinogénico" se refiere ampliamente a cualquier aminoácido que no es capaz de ser incorporado en péptidos o proteínas por un organismo vivo e incluye a los aminoácidos no naturales.

Se divulgan composiciones para aplicación tópica que comprenden una cantidad efectiva de uno o más aminoácidos no proteinogénicos para tratar, revertir, mejorar y/o prevenir de signos de envejecimiento de la piel. Tales signos de envejecimiento incluyen sin limitación los siguientes:

- (a) tratamiento, reducción y/o prevención de líneas de expresión o arrugas,
- 50 (b) reducción del tamaño de los poros de la piel,
- (c) mejoramiento del espesor, consistencia y/o firmeza de la piel;
- (d) mejoramiento de la flexibilidad y/o suavidad de la piel;

- (e) mejoramiento del tono, resplandor y/o claridad de la piel;
- (f) mejoramiento de la producción de procolágeno y/o colágeno;
- (g) mejoramiento del mantenimiento y remodelación de la elastina;
- (h) mejoramiento de la textura de la piel y/o promoción de la retexturización;
- 5 (i) mejoramiento en la reparación de la barrera y/o función cutánea;
- (j) mejoramiento de la apariencia de contornos de la piel;
- (k) restauración del lustre y/o brillo cutáneo;
- (l) mejoramiento de la apariencia de la piel disminuida por envejecimiento y/o menopausia;
- (m) mejoramiento de la hidratación de la piel; y/o
- 10 (n) incremento de la elasticidad y/o resiliencia.

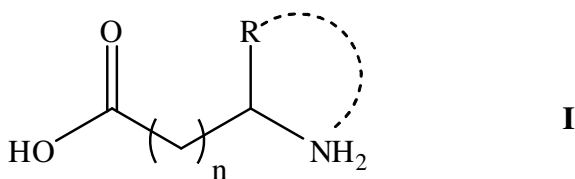
En la práctica, las composiciones son aplicadas en la piel con necesidad de tratamiento. Es decir, piel que sufre de una deficiencia o pérdida de cualquiera de los anteriores atributos o que de otra forma se beneficiaría del mejoramiento de cualquiera de los anteriores atributos de la piel.

15 Las composiciones y métodos de la invención están dirigidos a la prevención, tratamiento y/o mejoramiento de líneas de expresión y/o arrugas en la piel. En este caso, las composiciones son aplicadas en la piel con necesidad de tratamiento, que quiere decir piel que tiene arrugas y/o líneas de expresión. Preferiblemente, las composiciones son aplicadas directamente en las líneas de expresión y/o arrugas. Las composiciones y métodos son adecuados para el tratamiento de líneas de expresión y/o arrugas en cualquier superficie de la piel, incluyendo sin limitación, la piel del rostro, cuello y/o manos.

20 De manera general, las composiciones y métodos son útiles para el tratamiento de cualquier afección cutánea asociada con la pérdida de fibras elásticas. Se cree que estos beneficios surgen, al menos e parte, de la capacidad de los compuestos de estimular la producción de LOXL-1. En otras palabras, los aminoácidos no proteinogénicos de la invención son potenciadores de LOXL-1.

25 Los aminoácidos están en forma "libre" o monomérica, que significa que no están enlazados covalentemente con otros aminoácidos, sino que por el contrario pueden estar funcionalizados como profármacos y similares como se describe en la presente.

Los aminoácidos útiles pueden ser cualesquiera aminoácidos no proteinogénicos que reduzcan, traten o prevengan uno o más signos de envejecimiento. Típicamente, los aminoácidos no proteinogénicos serán capaces de estimular la LOXL-1. El aminoácido no proteinogénico tendrá la estructura de la fórmula I:



30 donde n es un número entero de 0 (cero) a 4, típicamente de 0 a 2, y preferiblemente será 0 o 1, de tal forma que en el caso de ser 0, el aminoácido es un α -aminoácido y en el caso de ser 1, el aminoácido es un β -aminoácido;

35 R es una cadena lateral que comprende cualquier sustituyente orgánico, con la condición de que donde n es 0 (es decir, un α -aminoácido), la cadena lateral no es una cadena lateral presente en el proteinogénico, que naturalmente ocurre en aminoácidos en el caso donde el aminoácido de la fórmula I está en la configuración L (levógira);

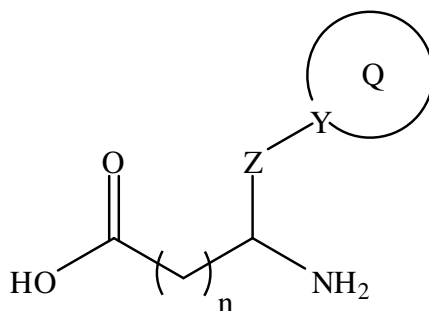
40 R es típicamente un radical hidrocarburo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono y que opcionalmente incluye uno o más heteroátomos, como átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno. Preferiblemente, R se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, bencilo, heteroarilo, alquilo-arilo, arilo-alquilo, alquilo-heteroarilo, heteroarilo-alquilo, heteroarilo-arilo, alquilo bicíclico, arilo, o radicales de heteroarilo, de cadena recta o ramificada o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, y de C₁ a C₂₀, y combinaciones de los mismos; donde los anteriores radicales pueden ser sustituidos por cualquier porción, incluyendo por ejemplo, hidroxilo, amino, ciano, halógeno, oxo, carboxi, carboxamida, nitro, azo, alcóxilo, alquilo, alquilimino, alquilamino, dialquilamino, tioalcoxilo, y combinaciones de los mismos.

45 R comprenderá un anillo heterocíclico. El anillo heterocíclico puede ser monocíclico o bicíclico y puede ser aromático, parcialmente saturado, o totalmente saturado. Los anillos heterocíclicos preferidos comprenderán un

átomo de nitrógeno. Anillos heterocíclicos representativos incluyen, sin limitación, azetidino, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, imidazolinilo, isoquinolinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirrilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, N-metilazetidino, pirimidinilo, piridazinilo, morfolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, tienilo, triazolilo y similares.

La línea punteada tiene el fin de indicar que R puede ser un radical divalente que forma un anillo con el átomo de nitrógeno, como en el caso de los análogos de prolina e hidroxiprolina, por ejemplo, aunque tales estructuras son menos preferibles.

El aminoácido puede ser un α -aminoácido o un β -aminoácido que comprende un grupo heterocíclico de conformidad con fórmula Ia:



Ia

donde n es 0 (α -aminoácido) o 1 (β -aminoácido);

Z puede representar un enlace (es decir, Z se omite) o Z puede representar una porción conectora unida en el α -carbono que a su vez está unida a un anillo heterocíclico Q a través de un sustituyente Y; donde Z típicamente comprende de 1 a 10 átomos de carbono, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes de heteroátomos como oxígeno, azufre, y nitrógeno. Típicamente, Z se seleccionará del grupo que consiste en oxígeno, azufre, NR^{N} , alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbonilo, carboxilo, carbamilo de C_1 a C_{10} , donde R^{N} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo de C_1 a C_{10} , o similares.

Z es preferiblemente un enlace o porción seleccionada del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, de cadena recta o ramificada o cíclicos, sustituidos o no sustituidos, y de C_1 a C_6 , heteroarilo, o grupos alquilo-arilo, incluyendo sin limitación fracciones lineales de alquilo de la forma $-(\text{CH}_2)_a-$ donde "a" es un número entero de 1 a 6, incluyendo por ejemplo, $-\text{CH}_2-$ (metileno), $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; fracciones alcoxi lineales de la forma general $-(\text{CH}_2)_a\text{O}-$ o $-\text{O}(\text{CH}_2)_a-$ donde "a" es un número entero de 1 a 6, incluyendo por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_a\text{O}-$ donde "a" es como se definió anteriormente; o una porción de la forma $-(\text{CH}_2)_b\text{O}(\text{CH}_2)_c-$, $-(\text{CH}_2)_b\text{S}(\text{CH}_2)_c-$, o $-(\text{CH}_2)_b\text{NR}^{\text{N}}(\text{CH}_2)_c-$ donde "b" y "c" son independientemente un número entero de 0 (cero) a 6 y R^{N} es como se definió anteriormente. Preferiblemente, Z representa un enlace único entre Y y el α -carbono o Z es un grupo $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{\text{N}}$, o $-(\text{C}=\text{O})-$. De manera ilustrativa, Z es $-(\text{CH}_2)_{1-3}$ y más preferiblemente $-\text{CH}_2-$;

Y es el punto de unión del anillo Q al conector o enlace Z y es típicamente un carbono o un heteroátomo, y más típicamente se selecciona entre C, CH, N, o NR^{N} , donde R^{N} es como se definió anteriormente; y

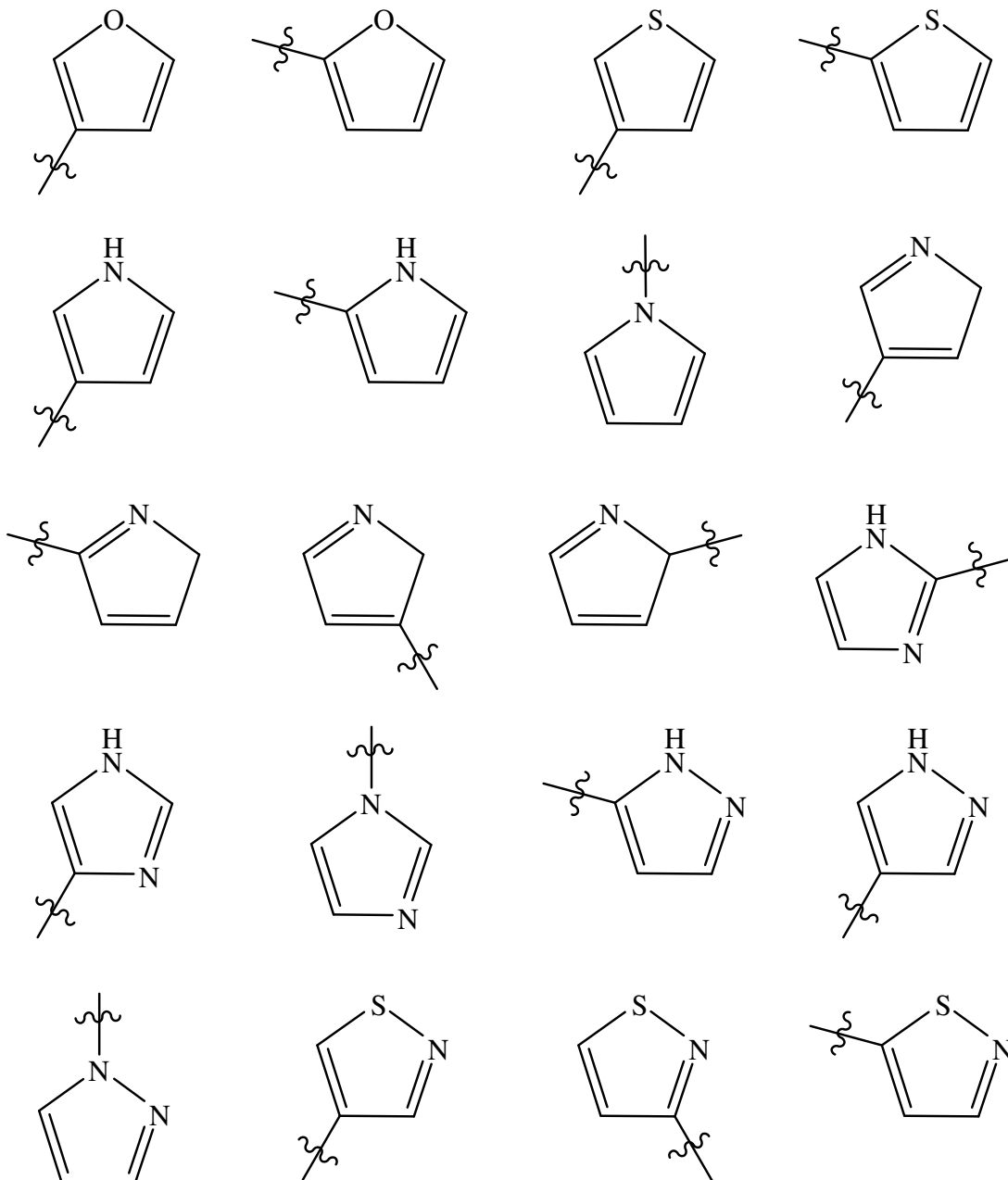
Q es un grupo heterocíclico de 3 a 14 miembros que incluye a Y y puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, incluyendo sistemas de anillos fusionados, y que comprende uno o más heteroátomos en el sistema de anillo, típicamente seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y opcionalmente está sustituido con uno o más grupos R_1 unidos al sistema de anillo en cualquier punto de unión adecuado (es decir, en cualquier átomo de carbono o nitrógeno),

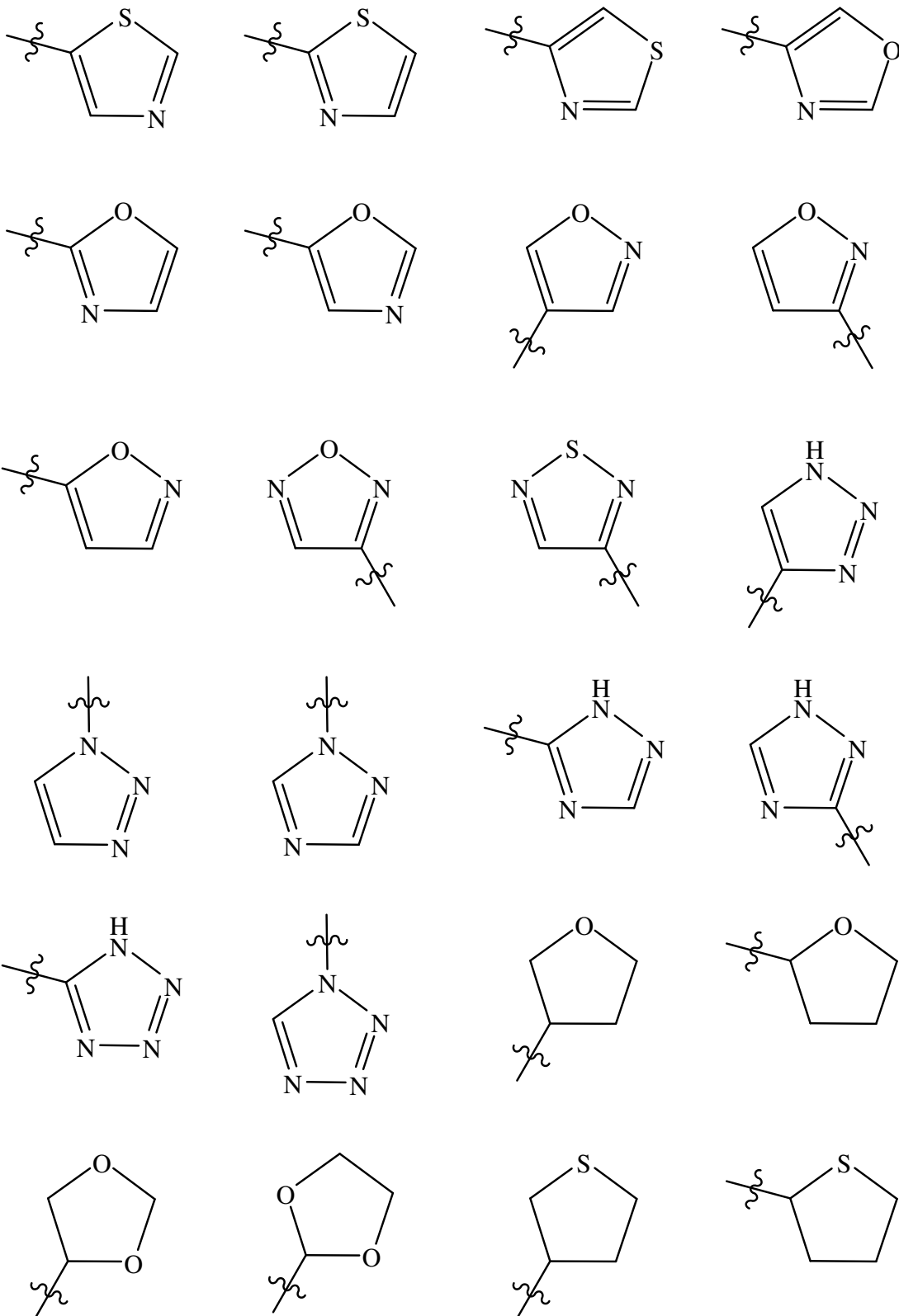
donde R_1 se selecciona independientemente en cada caso entre hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br, I); $-\text{OH}$; $-\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$; $-\text{SH}$; $-\text{CN}$; oxo; $-\text{CHO}$; $-\text{CO}_2\text{H}$; $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{H}$; $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-10}$ alquilo; $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{Ar}$; $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ alquilo; $-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{Ar}$; $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{\text{N}}\text{R}^{\text{N}}$; $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ alquilo; $-\text{O}-\text{Ar}$; $-\text{S}-\text{C}_{1-10}$ alquilo; $-\text{S}-\text{arilo}$; $-\text{Ar}$; $-\text{C}_{1-10}$ alquilo; $-\text{NR}^{\text{N}}-\text{CHO}$; $-\text{NR}^{\text{N}}-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-10}$ alquilo; $-\text{C}_{1-10}\text{alkil}-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ alquilo; perfluoroalquilo; epoxi; azida; tiocianato; $-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{N}}$; nitro, o similares; donde Ar designa un grupo arilo opcionalmente sustituido, R^{N} es como se definió anteriormente y en el caso donde el sustituyente comprende dos grupos R^{N} , estos pueden conjuntamente formar un anillo; con la condición de que cuando $n = 0$ en el caso de un α -aminoácido, el compuesto de la fórmula Ia no es L-histidina o L-triptófano.

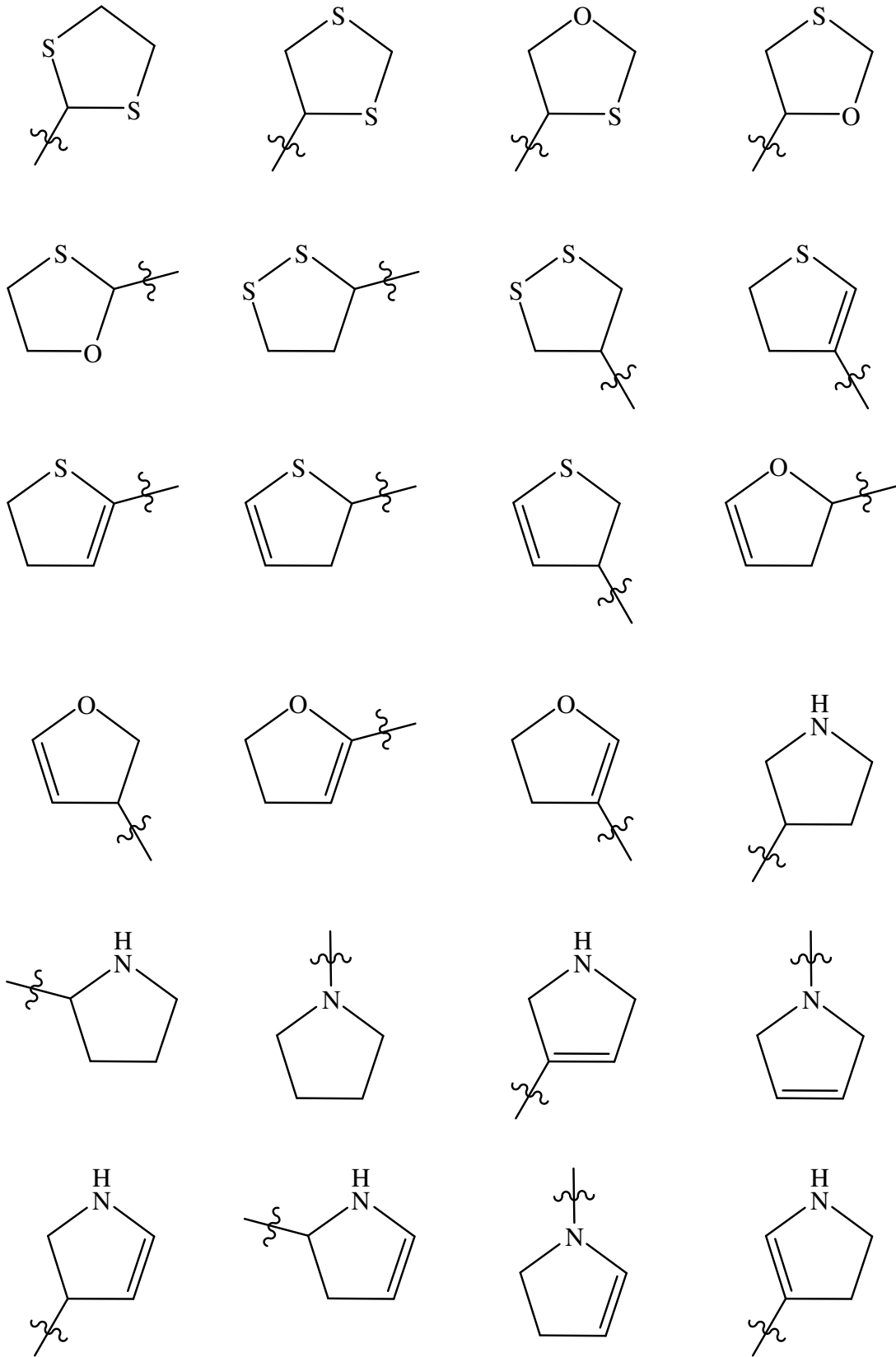
Q comprenderá al menos un heteroátomo además de Y en el caso donde Y es también un heteroátomo, y el heteroátomo adicional se selecciona entre N, O, S, B, Si, As, P y similares, pero más típicamente se seleccionan entre N, O y S.

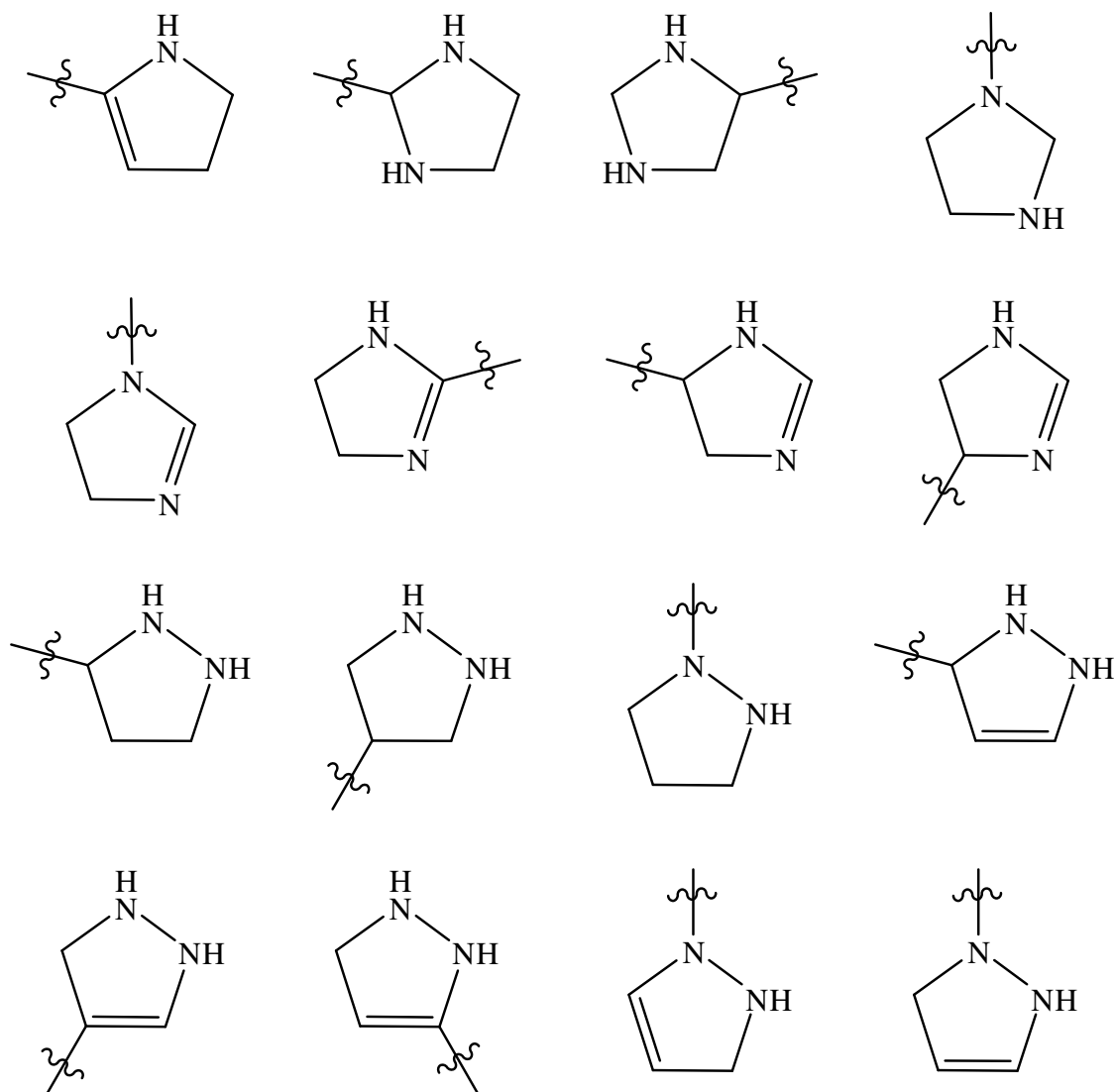
Ejemplos no limitativos de anillos heterocíclicos de tres miembros incluyen pero no se limitan a aziridina, oxirano, tiirano, diaziridina y oxaziridina. Ejemplos no limitativos de anillos de cuatro miembros incluyen pero no se limitan a azetidina, oxetano, tietano, diazetidina, oxazetidina y 1,2-oxatietano.

- 5 Los heterociclos de cinco miembros representan el sustituyente Q preferido. Ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos de cinco miembros incluyen, sin limitación, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, oxazolidina, tiazolidina, 1,3-dioiano, 1,3-oxztiolano, 1,3-ditioiano, imidazolidina, pirazolidina, pirrola, furano, tiofeno, oxazola, isoxazola, tiazola, isotiazola, imidazola, pirazola, 1,3,4-oxadiazola, 1,2,4-oxadiazola, 1,3,4-tiadiazola, 1,2,4-tiadiazola, 1,3,4-triazola, 1,2,3-triazola, y similares. Q puede seleccionarse, por ejemplo, entre los siguientes anillos heterocíclicos de cinco miembros que son aromáticos, completamente saturados o comprenden uno o dos enlaces dobles:
- 10



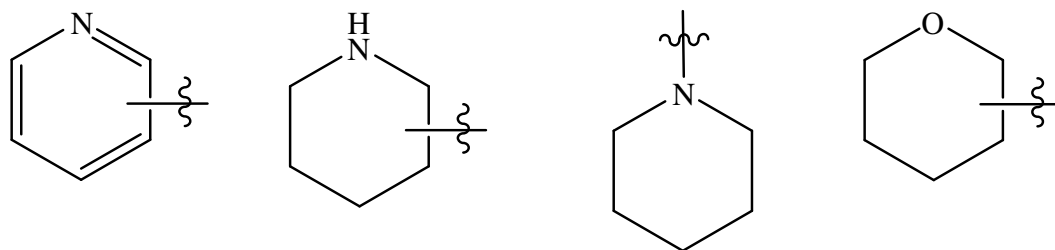


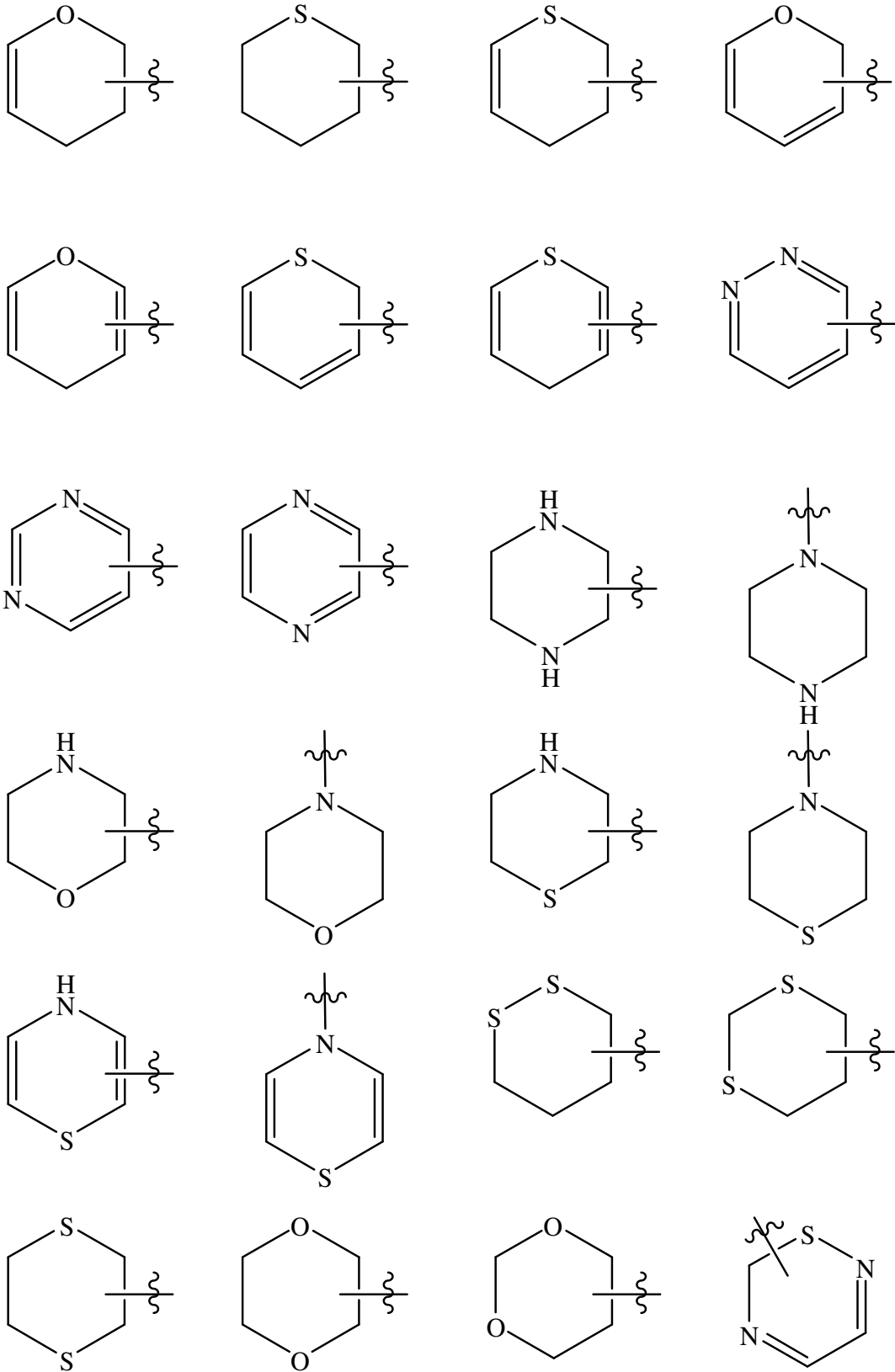


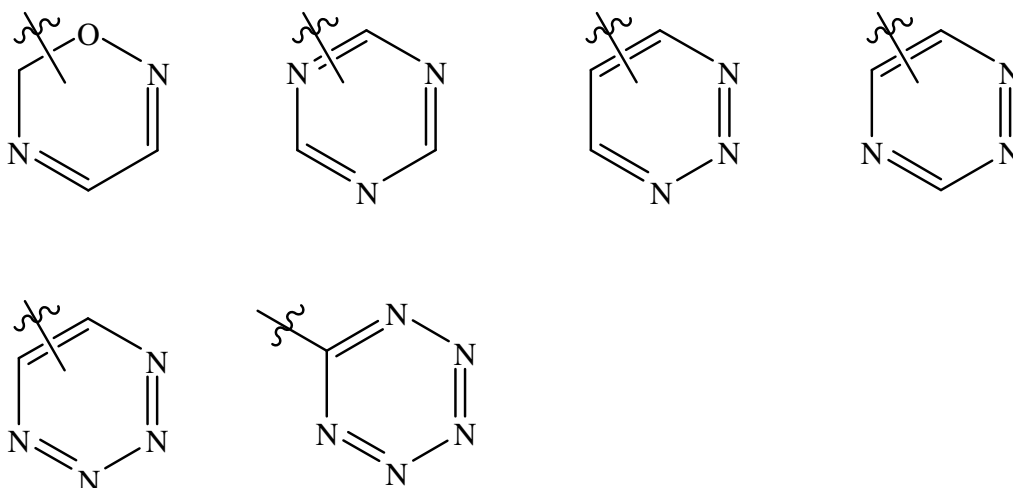


5 En cada uno de los anteriores anillos de cinco miembros que comprenden el sustituyente de anillo O y/o S, se entenderá que el punto de unión al anillo es uno distinto a un átomo de azufre u oxígeno, lo que significa que Y es C, CH o N, en lugar de O o S. Estos anillos de cinco miembros pueden funcionalizarse opcionalmente con uno o más grupos R_1 , como se definió anteriormente, haciéndose mención especial a halo, hidroxilo, oxo, tiol, alquilo de C_{1-4} (es decir, metilo, etilo, isopropilo, etc.), amino y dialquilamino. Además, cualquier átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente oxidado a N-óxido, y cualquier átomo de azufre puede ser opcionalmente oxidado a sulfóxido.

10 Ejemplos no limitantes de anillos de seis miembros que se seleccionan adecuadamente para Q incluyen, sin limitación, 2H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,4-dioxano, morfolina, piperazina, 1,4-ditiano, tiomorfolina, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, 1,2,3,4-tetrazina y pentazina, por nombrar algunos. Q puede seleccionarse, por ejemplo, entre los siguientes anillos heterocíclicos de seis miembros que son aromáticos, o comprenden uno, dos o tres enlaces dobles:





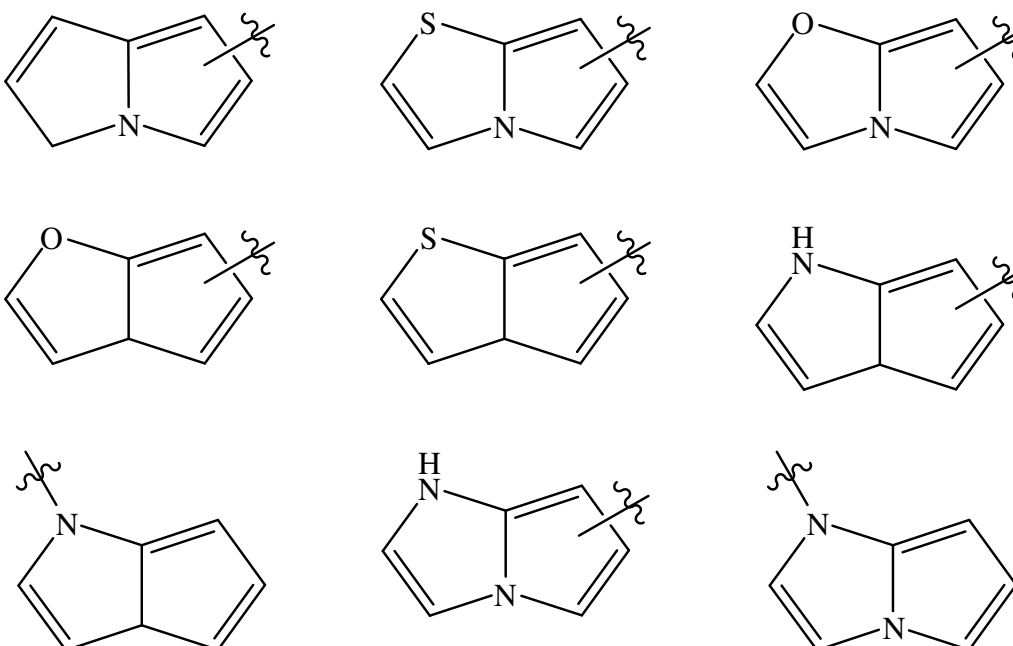


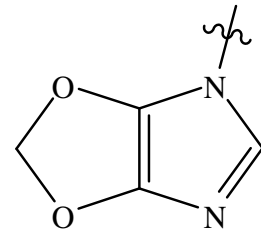
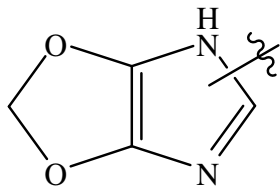
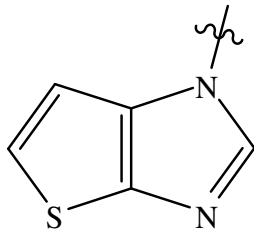
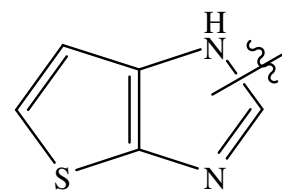
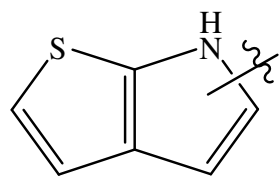
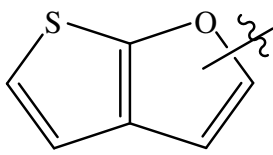
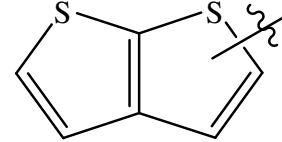
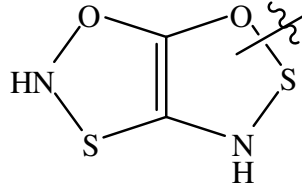
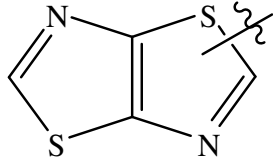
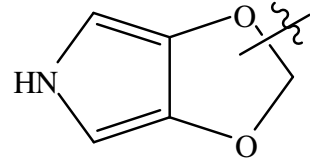
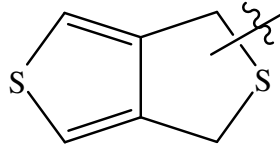
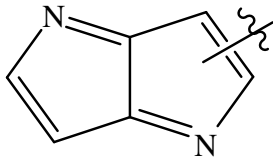
5 En cada uno de los anteriores anillos de seis miembros que comprenden los sustituyentes de anillo O y/o S, se entenderá que el punto de unión con el anillo es distinto a un átomo de azufre u oxígeno, lo que significa que Y es C, CH o N, en lugar de O o S. Estos anillos de seis miembros pueden funcionalizarse opcionalmente con uno o más grupos R₁, como se definió anteriormente, haciéndose particular mención a halo, hidroxilo, oxo, tiol, alquilo de C₁₋₄ (es decir, metilo, etilo, isopropilo, etc.), amino, dialquilamino. Además, cualquier átomo de nitrógeno puede opcionalmente oxidarse a N-óxido, y cualquier átomo de azufre puede opcionalmente oxidarse a sulfóxido.

10 Los heterociclos de siete miembros incluyen, sin limitación, 1H-azepina, oxepina, tiepina, 1,4-diazepina, 1,3-dioxepina, 1,3-ditiepina, 1H-1,3,5-triazepina, 1,2-oxazepina, 1,3-tiazepina, 1,3,6-tiadiazepina, tetrazepina, 1,2,4,7-tiatiazepina, y similares. Los heterociclos de ocho miembros incluyen, sn limitación, azocina, 2H-oxocina, 2H-tiocina, 1,2-diazocina, 2H-1,4-oxazocina, 1,3,4-triazocina y similares.

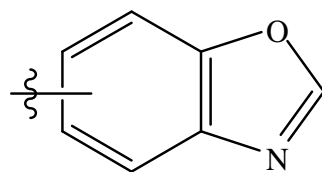
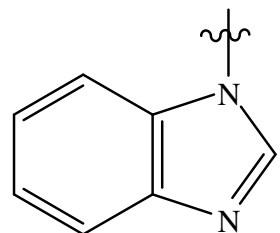
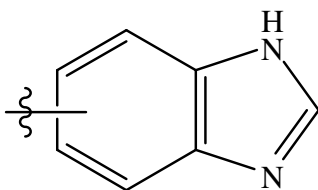
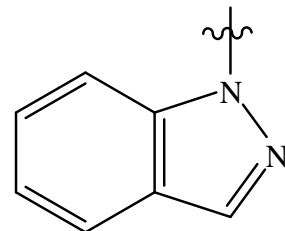
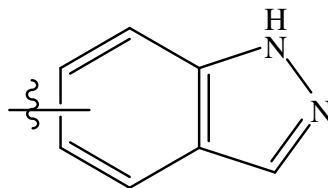
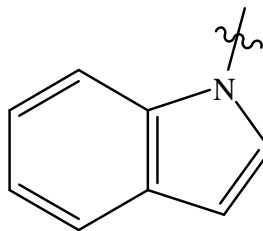
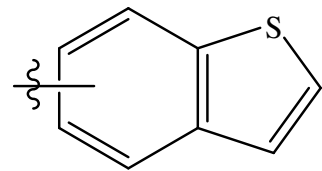
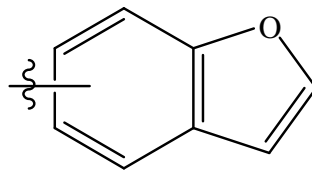
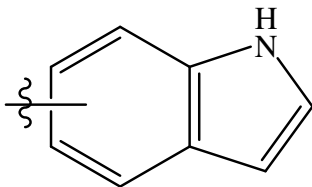
15 Q también puede representar un sistema de anillos heterocíclicos fusionados como por ejemplo indol, benzofurano, benzotiofeno, indolizina, isoindol, indolina, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzimidazol, 1H-indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizino, quinazolina, cinnolina, quinoxalina, ftalazina 1,5-naftiridina, pteridina, 9H-purina, adenina, guanina y naftiridina, por nombrar algunos. Ejemplos no limitantes de sistemas de anillos heterocíclicos fusionados que son adecuados para sustituyente Q incluyen, pero no se limitan a:

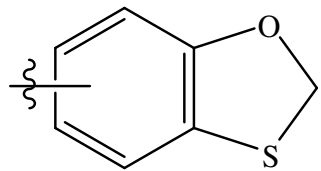
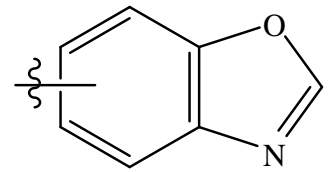
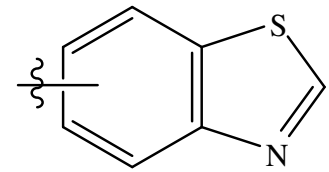
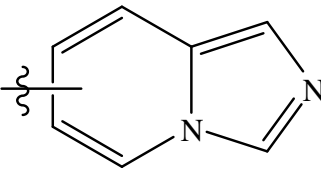
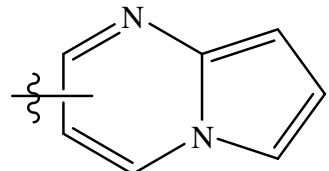
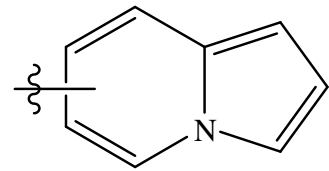
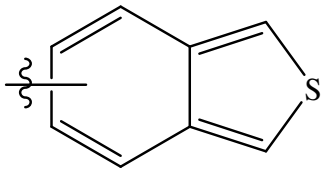
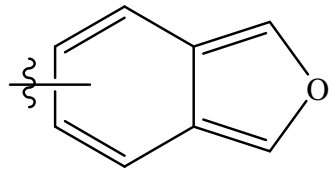
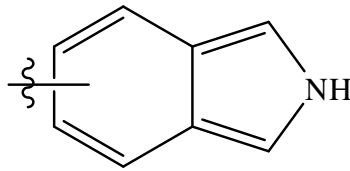
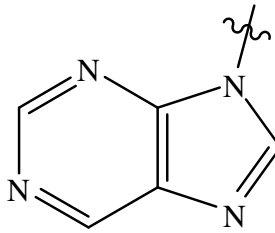
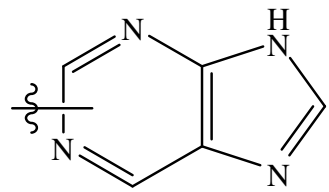
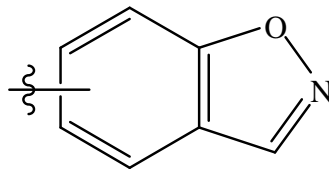
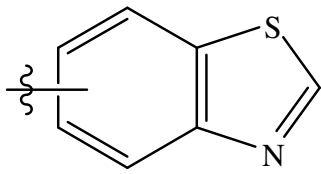
(i) los siguientes heterociclos fusionados de ocho miembros:



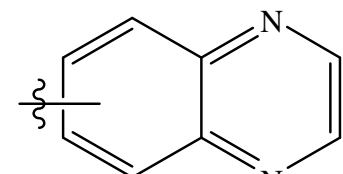
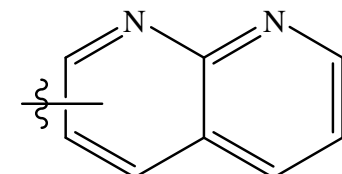
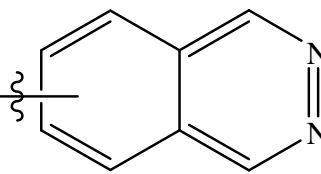
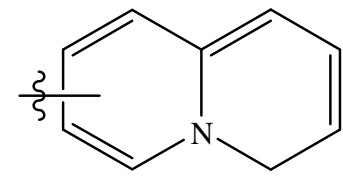
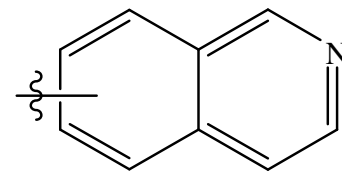
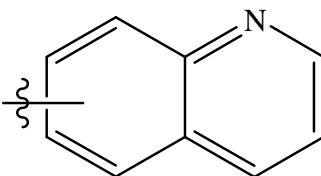


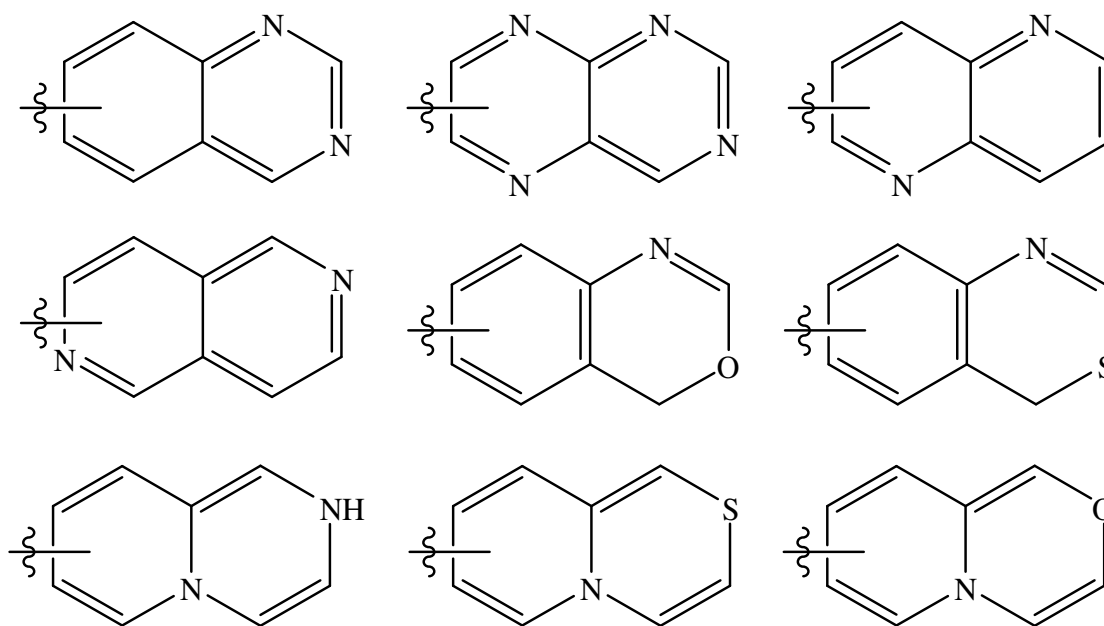
(ii) los siguientes heterociclos fusionados de nueve miembros:





y (iii) los siguientes heterociclos fusionados de diez miembros:



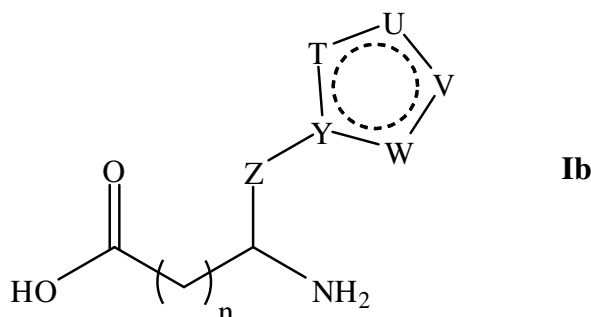


todos los cuales son meramente ilustrativos de diversos anillos heterocíclicos.

En cada uno de los anteriores sistemas de anillos heterocíclicos que comprenden sustituyentes de anillo O y/o S, se entenderá que el punto de unión con el anillo es distinto a un átomo de azufre u oxígeno, lo que significa que Y es C, CH o N, en lugar de O o S. En sistemas de anillos fusionados, el punto de unión puede ser en cualquier anillo, en cualquier posición adecuada. Estos anillos pueden ser opcionalmente funcionalizados con uno o más grupos R_1 , como se definió anteriormente, haciéndose particular mención a halo, hidroxilo, oxo, tiol, alquilo de C_{1-4} (es decir, metilo, etilo, isopropilo, etc.), amino y dialquilamino. Además, cualquier átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente oxidado a N-óxido, y cualquier átomo de azufre puede ser opcionalmente oxidado a sulfóxido.

- 5 En cualquier posición adecuada. Estos anillos pueden ser opcionalmente funcionalizados con uno o más grupos R_1 , como se definió anteriormente, haciéndose particular mención a halo, hidroxilo, oxo, tiol, alquilo de C_{1-4} (es decir, metilo, etilo, isopropilo, etc.), amino y dialquilamino. Además, cualquier átomo de nitrógeno puede ser opcionalmente oxidado a N-óxido, y cualquier átomo de azufre puede ser opcionalmente oxidado a sulfóxido.
- 10 Q puede ser un anillo de 5 o 6 miembros que comprende, en el sistema de anillos, al menos un heteroátomo distinto a Y, seleccionándose el heteroátomo entre oxígeno, azufre o nitrógeno. Q también puede comprender un anillo aromático. Q puede ser un anillo de seis miembros seleccionado entre piranilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2H-piranilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, tiazinilo; 1,2-ditianilo, 1,3-ditianilo y 1,4-ditianilo; 1,2-dioxanilo, 1,3-dioxanilo y 1,4-dioxanilo; 1,3,5-triazinilo; o cualquiera de los heterociclos de seis miembros antes indicados, que opcionalmente incluyen sustitución de grupos R_1 en el heterociclo de seis miembros. Más preferiblemente, el grupo Q comprende un anillo de cinco miembros como se tratará posteriormente.
- 15

El aminoácido no proteinogénico usado de conformidad con la invención comprende un grupo heterocíclico de cinco miembros, preferiblemente un grupo heteroarilo, de conformidad con fórmula Ib:



- 20 donde el anillo Q además se define por sustituyentes Y, T, U, V y W;

n es 0 (cero) o 1 como para definir un α -aminoácido o un β -aminoácido, respectivamente;

Z es un enlace simple o una unidad de grupo $(CH_2)_k$ donde k es un número entero de 1 a 3, preferiblemente de 1 a 2, y más preferiblemente aún k es 1; preferiblemente Z es un grupo metileno $-CH_2-$;

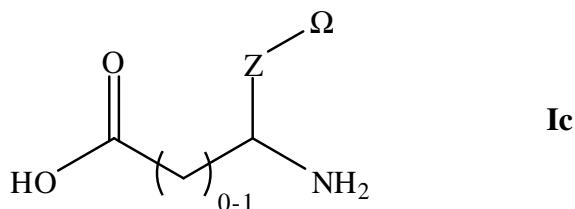
Y es C, CH o N; y

T, U, V y W se seleccionan independientemente entre CH, CR₁, N, NR^N, O y S, donde R₁ y R^N son como se definió en la reivindicación 1, donde al menos uno de T, U, V y W es S, donde el anillo es opcionalmente aromático o puede comprender cero, uno o dos enlaces dobles y donde R₁ es preferiblemente alquilo de C₁₋₄ (es decir, metilo, etilo, etc.), amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, hidroxilo, oxo, o halógeno.

5 En una forma de presentación, Y es C (átomo de carbono) o N y al menos uno entre T, U, V y W es N (átomo de nitrógeno). En una forma de presentación preferida, un par de sustituyentes adyacentes o no adyacentes seleccionados entre T, U, V y W representan CH o CR₁, y el otro par representa independientemente O (átomo de oxígeno), N (átomo de nitrógeno), NR^N o S (átomo de azufre); donde R₁ y R^N son como se definió anteriormente.

10 En algunas formas de presentación, los sustituyentes Y, T, U, V y W comprenderán colectivamente un anillo de cinco miembros seleccionado entre los siguientes: tienilo (2-tienilo o 3-tienilo); 2- o 3-tetrahidrotiofenilo; 1,2-ditiofanilo; 1,3-ditiofanilo; isotiazolilo(3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, o 5-isotiazolilo); tiazolilo(tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, o tiazol-5-ilo); isotiazolilo(isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo o isotiazol-5-ilo); por nombrar algunos, donde las especies listadas en paréntesis son representativas de diversas posibles conectividades de estos radicales y no tienen la finalidad de ser limitantes con respecto al punto de unión. Se entenderá que cada una de las anteriores representa una forma de
15 presentación individual de la invención.

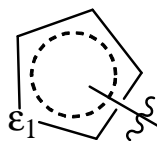
Se describen aminoácidos que tendrán la estructura de la fórmula Ic:



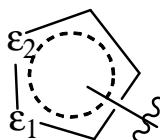
donde Ω es un anillo heterocíclico, preferiblemente un anillo heterocíclico de cinco miembros, y preferiblemente seleccionado entre los siguientes anillos opcionalmente aromáticos:

20

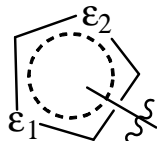
(i)



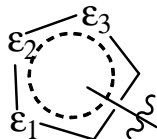
(ii)



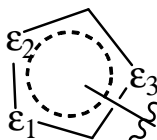
(iii)



(iv)



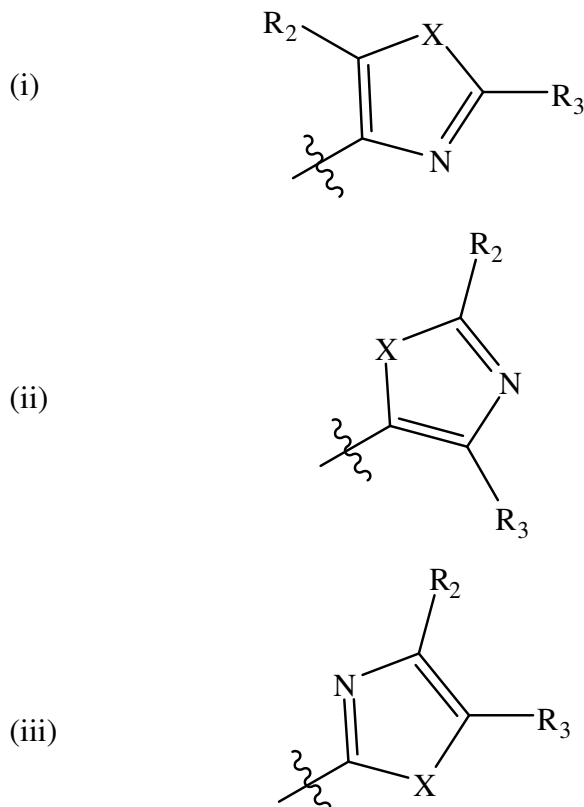
(v)



25 donde ε₁, ε₂ y ε₃, son independientemente seleccionados entre N, NH, NR^N, S y O; don la condición de que donde el punto de unión es ε₁, ε₂ o ε₃, esa posición representa N; y preferiblemente donde al menos uno entre ε₁, ε₂ y ε₃, que no es el punto de unión representa N; y donde los átomos de carbono que no son el punto de unión pueden ser opcionalmente sustituidos con un grupo R₁ como se definió anteriormente, donde R^N y R₁ son como se definió

5 anteriormente, R_1 preferiblemente alquilo de C_{1-4} (metilo, etilo, propilo, isopropilo, etc.), amino, alquilamino, dialquilamino, tiol, hidroxilo, alcoxi de C_{1-4} (metoxi, etoxi, etc.), tioalquilo, hidroxialquilo (es decir, hidroximetilo, hidroxietilo, etc.), perfluorometilo, o halógeno (fluorina, clorina, bromina, yodina). Los círculos discontinuos tienen la finalidad de indicar que cada anillo es opcionalmente aromático, pero por otra parte puede comprender cero, uno o dos enlaces dobles.

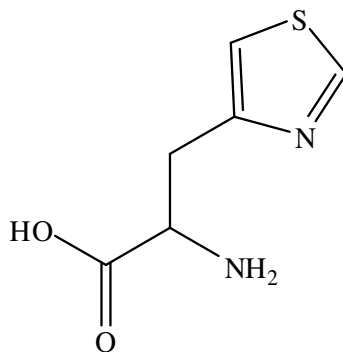
De conformidad con la fórmula Ic, Ω se selecciona entre:



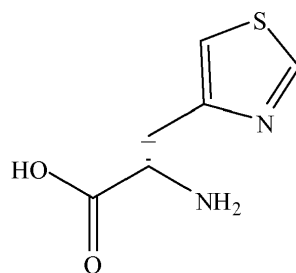
10 donde X es un átomo de oxígeno, NR^N o un átomo de azufre; y

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente y pueden ser cualquier grupo antes definido para R_1 , y preferiblemente representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno (F, Cl, Br, I), $NR^N R^N$, tiol, o alquilo de C_{1-4} (preferiblemente metilo); donde R^N es como se definió anteriormente, y es preferiblemente hidrógeno en cada caso; y donde el aminoácido puede comprender el enantiómero R o S. En particular, X es azufre y R_2 y R_3 son cada uno hidrógeno.

15 Más preferiblemente aún, el aminoácido es un α -aminoácido ($n=0$); Ω es el radical (i) listado anteriormente; donde X es azufre y R_2 y R_3 representan cada uno hidrógeno, definiendo así una 4-tiazolilalanina (tiazol-4-ilalanina) con la estructura:



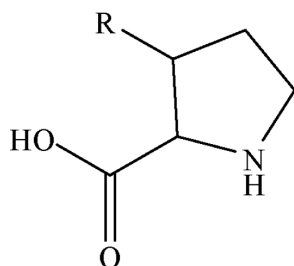
20 La 4-tiazolilalanina será 4-D-tiazolilalanina o 4-L-tiazolilalanina (CAS No. 119433-80-6), prefiriéndose la 4-L-tiazolilalanina. La estructura de la 4-L-tiazolilalanina se muestra a continuación.



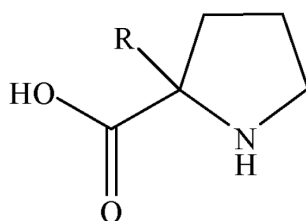
4-L-tiazolilalanina

La 4-L-tiazolilalanina está disponible en el mercado por PepTech (Burlington, MA) y por Synthetech (Albany, O). La síntesis de 4-L-tiazolilalanina se describe en la Patente de EE.UU. No. 5,275,950 de Dickman et al.

- 5 Otros ejemplos no limitantes de aminoácidos contemplados como adecuados incluyen a análogos de prolina (L o D) de la fórmula IIa o IIb:



IIa



IIb

- 10 donde R es como se definió anteriormente y donde el aminoácido puede tener la configuración R o S en el α -carbono.

- Los aminoácidos no naturales también comprenden variantes de los aminoácidos que ocurren naturalmente que tienen quiralidad invertida en el α -carbono, incluyendo D-alanina, D-valina, D-leucina, D-isoleucina, D-prolina, D-triptófano, D-fenilalanina, D-metionina, D-serina, D-tirosina, D-treonina, D-cisteína, D-asparagina, D-glutamina, ácido D-aspártico, ácido D-glutámico, D-lisina, D-arginina y D-histidina; o en el caso de isoleucina y treonina, aminoácidos no naturales interesantes son los [R,R], [S,S], [S,R] y [R,S] diastereómeros. Los aminoácidos no naturales también pueden basarse en los β análogos de aminoácidos naturales descritos, por ejemplo, por D. Seebach, et al., *Helv. Chim. Acta* 1998, 81, 932, D. Seebach, et al., *Helv. Chim. Acta* 1996, 79, 913.

- Como será evidente para los conocedores de la técnica, los aminoácidos pueden estar presentes en forma zwitteriónica. Además, se incluye el uso de sales de aminoácidos aceptables en términos cosméticos o farmacéuticos (es decir, irritantes no tóxicos y/o no irritantes). Las sales pueden ser sales de adición base o ácida orgánicas o inorgánicas. Las sales de ácido adecuadas incluyen pero no se limitan a acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etansulfato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, fumarato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanesulfato, lactato, maleato, metanesulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Puede hacerse especial mención a las sales de hidrocioruro. Las sales de adición base incluyen aquellas formadas con cationes metálicos como zinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio y similares, con un catión formado a partir de amoníaco, N,N-dibenciletilendiamina, D-glucosamina, tetraetilamonio o etilendiamina, etc. Los grupos que contienen nitrógeno, incluyendo el grupo funcional amino, y las cadenas laterales que contienen nitrógeno (es decir, heterociclos), pueden ser cuaternizadas con haluros de alquilo inferior, como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de

aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, por nombrar algunos.

También se contempla el uso de formas profármacos de los aminoácidos para mejorar la penetración dérmica, etc. Según se usa en la presente, el término profármaco se refiere a un compuesto que se convierte in vivo en el aminoácido. El profármaco puede derivarse del grupo amino del grupo carboxilo o de ambos. Derivados de profármacos adecuados para modificar estos grupos funcionales son bien conocidos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en la obra Textbook of Drug Design and Discovery, Tercera Edición (2002), Capítulo 14, págs. 411-458.

También se contempla que los aminoácidos no proteínogénicos puedan ser funcionalizados como derivados de N-acilo, incluyendo derivados de acilo de C₁₋₁₆, o derivados de éster, incluyendo sin limitación derivados de alquilo éster de C₁₋₁₀, sin limitación, sin importar si el compuesto resultante es hidrolizado in vivo al aminoácido libre. Los aminoácidos no proteínogénicos se pueden proveer como derivados de un C₁₋₁₆ N-acilo para incrementar su lipofiliidad.

Las sales, profármacos, derivados de N-acilo y ésteres son colectivamente denominados en la presente "derivados" del aminoácido libre.

Las composiciones cosméticas pueden ser formuladas en una variedad de formas para aplicación tópica y comprenderán de aproximadamente 0.0001% a aproximadamente 90% por peso de uno o más de los anteriores aminoácidos no proteínogénicos y preferiblemente comprenderá de aproximadamente 0.0001% a aproximadamente 20% por peso, más preferiblemente de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 10% por peso y más preferiblemente de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1%.

La composición puede ser formulada como una emulsión de agua en aceite o aceite en agua, loción, crema, suero, spray, barra u otras formas adecuadas para la aplicación tópica.

La composición puede comprender opcionalmente otros activos y excipientes cosméticos obvios para los adiestrados en la técnica, incluyendo pero sin limitarse a agentes de relleno, agentes emulsionantes, antioxidantes, surfactantes, agentes de formación de película, agentes quelantes, agentes gelificantes, espesantes, emolientes, humectantes, hidratantes, vitaminas, minerales, modificadores de viscosidad y/o reología, filtros solares, keratolíticos, agentes despigmentantes, retinoides, compuestos hormonales, alfa-hidroxi ácidos, alfa-keto ácidos, agentes antibacteriales, agentes antimicóticos, antisépticos, antivirales, analgésicos, compuestos lipídicos, agentes antialérgicos, antihistaminas H1 o H2, agentes antiinflamatorios, antiirritantes, antineoplásicos, agentes de estímulo al sistema inmunológico, agentes supresores del sistema inmunológico, agentes antiacné, anestésicos, antisépticos, repelentes de insectos, compuestos refrescantes de la piel, protectores de la piel, potenciadores de penetración en la piel, exfolientes, lubricantes, fragancias, colorantes, agentes despigmentantes, agentes hipopigmentantes, preservativos, estabilizantes, agentes farmacéuticos, agentes fotoestabilizantes, filtros solares y mezclas de los mismos. Adicionalmente a lo anterior, las composiciones cosméticas de la invención pueden contener cualquier otro compuesto para el tratamiento de trastornos cutáneos.

La invención provee un método para el tratamiento de la piel envejecida mediante la aplicación tópica de una composición que comprende la composición inventiva sobre el área afectada por un período de tiempo suficiente para reducir o mejorar signos dermatológicos de envejecimiento. La composición típicamente será aplicada en la piel de 1 a 3 veces por 24 horas por el tiempo que sea necesario para lograr los resultados anti envejecimiento deseados. El régimen de tratamiento puede comprender la aplicación diaria por al menos una semana, al menos dos semanas, al menos cuatro semanas, al menos ocho semanas o al menos doce semanas.

El método incluye el tratamiento de cambios en la piel asociados con el envejecimiento tanto cronológico como intrínseco de la piel. Se contempla que el método sea particularmente útil para el tratamiento de la piel dañada por rayos UV.

Las composiciones y los métodos descritos de conformidad con la invención no están típicamente diseñados para el tratamiento de psoriasis y por lo tanto, en una forma de presentación, la invención está dirigida a la aplicación tópica de uno o más de los aminoácidos descritos e la presente, como 4-L-tiazolilalanina, a la piel que no esté afectada por psoriasis. Sin embargo, se encuentra dentro del alcance de la invención aplicar tópicamente las composiciones de aminoácidos a la piel afectada por psoriasis con el fin de tratar la misma área de la piel, siempre que dicha piel también esté afectada por signos de envejecimiento, es decir, arrugas, flacidez, etc.

EJEMPLOS

1.1 Ejemplo 1: Estimulación de la Actividad de la LOXL1 por L-4 Tiazolilalanina

Se ha encontrado que la enzima lisiloxidasa tipo 1 ("LOXL1"), es un regulador clave de la renovación del polímero elastina, un componente de matriz extracelular que provee propiedades elásticas a los tejidos conectores, incluyendo la piel. Se cree que la elastina no se produce pasada la pubertad, después de lo cual el mantenimiento de la fibra elastina es el resultado de actividades competitivas antielastasa-elastasa. A medida que la edad avanza, se nota un desequilibrio en las actividades competitivas, resultando en una pérdida de elastina en los tejidos que

contienen elastina. Con respecto a la piel, esta pérdida de elasticidad es más comúnmente observada como arrugas.

Aunque se desconocen los mecanismos exactos de renovación/degradación (es decir, actividad antielastasa/elastasa), la LOXL1 se ha identificado como un factor "antielastasa", que media en la renovación de las fibras de elastina por polimerización de monómeros de tropoelastina (véase, por ejemplo, Kaganet et al., 2003, *J. Cell. Biochem.*, 88:660-672; y Li et al., 2004, *Nat. Genet.* 36:178-182). Por consiguiente, se contempla que los agentes que actúan para incrementar la transcripción y/o traducción de LOXL1 o la actividad de de LOXL1 incrementan la actividad "antielastasa", promoviendo la renovación de las fibras de elastina y efectuando un mejoramiento en la elasticidad de los tejidos que contienen elastina. La capacidad de la L-4 Tiazolilalanina para inducir la expresión de la LOXL1 se sometió a ensayo usando un sistema de reporteros de luciferasa. Se encontró que la adición de L-4 Tiazolilalanina a cultivos que comprendían elementos regulatorios de LOXL1 inducía la expresión de genes reporteros significativamente por encima de los de control.

1.1.1 Materiales y Métodos

Construcción, transfección y expresión del vector. La región promotora del gen de LOXL1 fue aislada y clonada en el plásmido reportero de luciferasa pGL3 (Promega) por métodos estándar conocidos en la técnica y de conformidad con las instrucciones del fabricante. El vector LOXL1/pGL3 y el vector control pRL-NUL (Promega), que no contenía elementos regulatorios, fueron contransfectados en la línea fibrosarcoma humana HT1080 usando reactivo LipofectAMINA™ LTX Reagent (Invitrogen) de conformidad con las instrucciones del fabricante.

Se permitió que las células transferidas se recuperaran por 24 horas. El medio de cultivo fue reemplazado con medio fresco que contenía varias concentraciones de L-4 Tiazolilalanina y las células transferidas se cultivaron por 24 horas adicionales.

Posteriormente los cultivos fueron lavados con PBS y expuestos a 100 µl de buffer de lisis celular / 25 cm² de área de cultivo y se agitaron suavemente a temperatura ambiente por 30 min. Los matraces de cultivo que contenían el lisado celular fueron inmediatamente colocados a -80 °C.

Determinación de la actividad del reportero:

La actividad del gen reportero, luciferasa de luciérnaga, se determinó de conformidad con las instrucciones del fabricante (Dual-Luciferase® Reporter Assay System, Promega). Brevemente, la actividad del gen reportero se determina con relación a la del vector control codificando un segundo gen de luciferasa, el de la *Renilla reniformis*. Las actividades relativas de los genes de los cultivos de ensayo y de control se comparó para una determinación del porcentaje de modificación de la actividad de secuencia regulatoria.

1.1.2 Resultados

Como los vectores de pGL3 carecen de las regiones promotoras necesarias para regular el gen de la luciferasa, la expresión de este gen es controlada por los elementos regulatorios clonados, en este caso los elementos regulatorios del gen de la LOXL1. En ensayos triplicados, se encontró que la adición de 1 µg/ml de L-4 Tiazolilalanina incrementa la expresión del gen reportero en 57% (p<0.05). De esta forma, la L-4 Tiazolilalanina se indica como un regulador positivo de la expresión de la LOXL1 que sugiere efectos secundarios en la renovación de la elastina.

1.2 Ejemplo 2: Inhibición por L-4 Tiazolilalanina de vías inflamatorias

Un síntoma común del envejecimiento de la piel es la aparición de lesiones similares a eczema, que se presentan como áreas de piel enrojecida, seca y escamosa. Aunque se desconoce la etiología, se sabe que estas áreas están asociadas con la inflamación crónica. En el pasado, tales lesiones eran usualmente tratadas con corticosteroides tópicos, se encontró que el uso prolongado de esteroides está asociado con muchos efectos secundarios bien conocidos en la técnica (por ejemplo, atrofia de la piel, estrías, despigmentación y telangiectasia). En el 2000, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó dos nuevos fármacos para el tratamiento tópico del eczema, PROTOPIC® (tacrolimus) y ELIDEL® (pimecrolimus), que desde entonces se han mostrado efectivos en el tratamiento de múltiples dermatosis inflamatorias.

El Tacrolimus y pimecrolimus son inhibidores de calcineurina serina/treonina proteasa también conocida como proteína fosfatasa 2B ("PP2B"). La inhibición de calcineurina bloquea la defosforilación de NFAT (factor nuclear de células T activadas) que previene la producción de citoquinas inflamatorias (véase, por ejemplo, Bekersky et al, 2001, *J. Am. Acad. Dermatol.* 441:S17-S27). Cuando se usa tópicamente, los inhibidores de calcineurina pueden controlar positivamente la irritación cutánea localizada.

Se usó un ensayo de fosfatasa *ex-vivo* para evaluar la capacidad de la L-4 Tiazolilalanina para modular la actividad de la calcineurina. Se encontró que la L-4 Tiazolilalanina regula la actividad de la calcineurina de manera dependiente a la dosis.

1.2.1 Materiales y Métodos

Ensayo de fosfatasa ex-vivo: La modulación de la actividad de la calcineurina fue monitoreada usando un ensayo de fosfatasa DiFMUP (6, 8-difluoro-7-hidroxi-4-metilcoumarin fosfato) bien caracterizado en la técnica (véase, por ejemplo, Wegner et al., 2007, Methods Mol. Biol. 365:61-69). La defosforilación de DiFMUP conduce a la formación de un producto altamente fluorescente y estable: Di4MU.

5 Se agregaron concentraciones variables de L-4 Tiazolilalanina a un buffer de reacción que consiste en 50mM de Tris-HCL, pH 7.4, 0.0125% BSA, 0.1 mM de CaCl, 400 U/ml de calmodulin y 1mM de NiCl. La mezcla de L-4 Tiazolilalanina/buffer de reacción fue incubada a 37 °C por 30 min. Luego se agregó el sustrato de DiFMU a una concentración de 10 µM y la mezcla volvió a incubación a 37 °C por 15 minutos adicionales. La intensidad de fluorescencia se determinó en un Espectrofluorómetro.

10 1.2.2. Resultados

A la menor concentración probada, se encontró que la L-4 Tiazolilalanina potenciaba ligeramente la actividad de la calcineurina, incremento de la actividad en 6% a una concentración de 0.0001% peso/volumen. Sin embargo, incrementar la concentración de L-4 Tiazolilalanina resultó en una inhibición de la actividad de la calcineurina dependiente de la dosificación, reduciéndose la actividad en 11% y 63% a una concentración de 0.001% y 0.01% respectivamente. El IC-50 del compuesto se estimó en 0.064%. Los resultados sugieren que la aplicación tópica de composiciones que comprenden L-4 Tiazolilalanina resultarán en mejoramiento de los síntomas asociados con afecciones inflamatorias de la piel.

15 1.3 Ejemplo 3: Modulación de L-4 Tiazolilalanina para expresión de integrina β1

20 La integrina β1 es un componente del complejo de transmembrana heterodimérica de integrina, complejo que media en la unión de células con proteínas de matriz extracelular y con otras células. Las integrinas son capaces de enlazar a varios componentes de la matriz extracelular, incluyendo colágenos, lamininas y fibronectinas y funcionan en el mantenimiento de la integridad estructural de la piel. Se ha demostrado que la reducción de la expresión de la integrina β1 reduce la elasticidad de la piel, por ejemplo, resulta en piel envejecida y/o dañada por el sol.

25 Se usó un ensayo ELISA de célula completa para evaluar los efectos de la exposición de la L-4 Tiazolilalanina a la expresión de la integrina β1. Se encontró que la exposición de L-4 Tiazolilalanina incrementaba la expresión de integrina β1 en fibroblastos humanos.

30 1.3.1 Materiales y Métodos

Cultivo Celular: Fibroblastos dérmicos humanos (Cascade Biologics) fueron cultivados en medio de crecimiento (DMEM, 5% FBS, 1% L-Glut y 1% antibióticos) durante una noche en cápsulas de 60 mm a 3.5x10⁵ células/ml. Las células fueron tratadas con reactivos de prueba o vehículo control diluido en medio de crecimiento e incubadas por 24 horas a 37°C.

35 *ELISA de célula completa:* Se usó un kit de integrina B1 de Chemicon International para ensayar la expresión de la integrina B1 en la superficie celular después del tratamiento con L-4 tiazolilalanina. El medio fue aspirado y las placas se incubaron a 37°C con Buffer de Disociación Celular (suministrado con el kit) por 20-25 minutos; las células fueron centrifugadas y resuspendidas en DMEM sin suplementos. Se agregaron 100 µl de suspensión celular en placas microtiter precubiertas con un anticuerpo β1 antihumano de ratón (Chemicon International) en el que se habían bloqueado las uniones no específicas y las placas se incubaron a 37°C por 2 horas. Las células adherentes fueron cuantificadas mediante un kit de tinte para células (Chemicon International) de conformidad con las instrucciones del fabricante. Brevemente, las placas fueron lavadas en PBS y las células adherentes se marcaron por incubación por 5 min. a temperatura ambiente en la solución del kit de tinte para células. Las células marcadas fueron lavadas en PBS y se dejaron secar al aire por 10 min. Luego se agregó buffer de extracción en cada pocillo en la placa y la placa se leyó a 570 nm en un espectrofotómetro.

40 1.3.2 Resultados

El porcentaje de cambio en la expresión de integrina β1 fue calculado de conformidad con la fórmula:

45
$$\frac{(\text{absorbencia media de muestra de tratamiento}) - (\text{absorbencia media de muestra control})}{(\text{absorbencia media de muestra control})} \times 100$$

A una concentración de 0.01% (p/v) de L-4 Tiazolilalanina, se midió un incremento de 225% en la expresión de integrina B1. Los resultados sugieren que la aplicación tópica de las composiciones que comprenden L-4 Tiazolilalanina resultarán en un incremento de la expresión de integrina β1, conduciendo a un mejoramiento de la integridad y/o elasticidad de la piel.

50 1.4 Ejemplo 4: Modulación de L-4 Tiazolilalanina para expresión de fibronectina

La fibronectina es una proteína secretada que ayuda a formar la matriz extracelular que regula la estructura y

comportamiento de los tejidos conectivos, incluyendo la piel. La fibronectina media en la unión de células tanto con otras células (vía integrinas, véase Ejemplo 3) como con componentes de la matriz extracelular, como colágeno, fibrina y heparina. Como tal, la fibronectina es esencial para el mantenimiento de la integridad de la piel y es particularmente importante en el proceso de curación de heridas. Se conoce que la exposición a los rayos UV degradan a la fibronectina en la piel, resultando en una reducción de la expresión de la proteína en áreas de la piel expuestas al sol y/o dañadas por rayos UV. Adicionalmente, se ha encontrado que la expresión de la fibronectina se reduce en la dermis papilar de la piel envejecida.

Se usó un ensayo ELISA de inhibición competitiva para evaluar los efectos de la L-4 Tiazolilalanina e la expresión de fibronectina de fibroblastos humanos adultos normales. Se encontró que la L-4 Tiazolilalanina incrementa la expresión de fibronectina en los fibroblastos de forma dependiente a la dosificación.

1.4.1 Materiales y Métodos

Cultivo celular: Fibroblastos dérmicos humanos (Cascade Biologics) fueron cultivados en placas de cultivo de tejidos de 12 pocillos en un medio de crecimiento (DMEM, 5% FBS, 1% L-Glut y 1% antibióticos) e incubados por 24 horas a 37°C. Las células fueron tratadas con activo de prueba diluidas en medio de crecimiento e incubadas por 72 horas a 37°C, después de lo cual se recolectó medio acondicionado y se ensayó la presencia de fibronectina. Los cultivos de fibroblastos fueron luego incubados por 72 horas adicionales.

Inhibición competitiva por ELISA: Se ensayó la presencia de fibronectina en muestras de prueba mediante un kit de ELISA competitiva (Chemicon International). Brevemente, las muestras prueba y control del medio acondicionado fueron incubadas con un anticuerpo antihumano policlonal de conejo conjugado con HRP a temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos. La mezcla de muestra/anticuerpo fue entonces transferida a una placa microtiter precubierta con una cantidad estándar de fibronectina humana a la que se habían bloqueado uniones no específicas. La placa fue incubada por una hora a temperatura ambiente, seguida de una lavada con PBS y detección de anticuerpos unidos (es decir, detección de HRP unida) por métodos de rutina conocidos en la técnica. La cantidad de anticuerpo unido es inversamente proporcional a la cantidad de fibronectina en la muestra.

1.4.2 Resultados

El porcentaje de cambio de la expresión de fibronectina debido al tratamiento con L-4 Tiazolilalanina fue calculado de conformidad con la fórmula:

$$abs \left[\frac{(\text{absorbencia media de muestra de tratamiento}) - (\text{absorbencia media de muestra control})}{(\text{absorbencia media de muestra control})} \right] \times 100$$

Mayores concentraciones de L-4 Tiazolilalanina resultaron en un incremento de expresión y/o producción de fibronectina (Tabla 1):

Tabla 1

| Concentración | Porcentaje de Cambio |
|---------------|----------------------|
| 0.001% | 36.11% (P<0.05) |
| 0.0001% | 31.03% (P<0.05) |
| 0.00001% | 54.34% (P<0.05) |

Los resultados sugieren que la aplicación tópica de composiciones que contienen L-4 Tiazolilalanina resultarán en una expresión incrementada de fibronectina, que conduce a un mejoramiento de la integridad de la piel y/o mejoramiento en la estructura cutánea.

1.5 Ejemplo 5: L-4 Tiazolilalanina incrementa las moléculas de matriz dérmica in vivo

Con el fin de determinar el efecto de la L-4 tiazolilalanina en los niveles de colágeno en la piel humana *in vivo*, se condujo una prueba en aproximadamente 25 mujeres de 35 a 65 años. Este estudio clínico humano fue aprobado por una Junta de Revisión Institucional y se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos antes del inicio del estudio. El estudio se condujo de conformidad con el Título 21 del Código de Regulaciones Federales de los Estados Unidos, apartes 50 y 56.

Se preparó una solución al 0.01% de L-4 Tiazolilalanina en un vehículo de Propilenglicol:Etanol:Agua en una proporción de 70:20:10. El diseño experimental de la prueba fue la siguiente: Se aplicó una solución de Tiazolilalanina o la solución vehículo sin tiazolilalanina en el antebrazo en un área de piel de 2x2 (@2 mg/cm²) bajo un parche semioclusivo por 24 horas, después de las cuales el parche fue removido y se aplicó un parche nuevo.

Esto se repitió por 5 días (lunes a viernes), y luego los sujetos descansaron por el fin de semana. La aplicación del parche continuó de la misma forma por las próximas dos semanas, para un total de 15 aplicaciones. Al final del estudio, se colectaron muestras de piel de 3 mm por una Junta de Dermatólogos certificados, del área de aplicación del parche, se fijaron en formalina, se incrustaron en parafina y se procesaron para una evaluación de histología. Las muestras de piel fueron seleccionadas y coloreadas con Tricromo para visualizar las fibras de colágeno con Azul Alciano para visualizar los glicosaminoglicanos (GAG). Se evaluó visualmente la intensidad de la mancha de colágeno y GAG bajo el microscopio. Una comparación de las muestras de los sitios tratados con tiazolilalanina y los sitios tratados con vehículo indicó que en 18 de 21 (86%) sujetos se observó un incremento de mancha de colágeno en los sitios tratados con L4-tiazolilalanina. 13 de 21 (62%) sujetos tratados con L4-tiazolilalanina también mostró un incremento en la mancha de GAG con relación a la piel tratada con el vehículo. Un incremento del colágeno y GAG en la piel puede por consiguiente conducir a un mejoramiento en la apariencia de los signos de envejecimiento, como líneas de expresión, arrugas, firmeza y flacidez.

1.6 Ejemplo 6: Inducción por L-4 Tiazolilalanina del péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP)

El CGRP es el vasodilatador más potente conocido actualmente, y como tal, es de particular interés por su potencial uso en ayudar a la curación de heridas y/o cuando se usa tópicamente, el incremento de la circulación a tejidos específicos.

Un inmunoensayo enzimático CGRP disponible en el mercado se usó para evaluar los efectos de la L-4-tiazolilalanina en la expresión del CGRP de células neuronales. Se encontró que la L-4-tiazolilalanina induce un incremento en la expresión de CGRP en cultivos celulares *in vitro*.

1.6.1 Materiales y Métodos

Cultivo celular: Células PC-12 fueron cultivadas en medio de FK12 suplementado con factor de crecimiento nervioso de conformidad con métodos de rutina conocidos en la técnica. Las células PC12 son derivadas de una feocromocitoma de rata y se diferencian terminalmente a la exposición al factor de crecimiento nervioso. Una vez que las células comienzan a diferenciarse, expresan el CGRP. Los cultivos se incubaron en medios que contenían L-4 Tiazolilalanina por otras 24 horas, después de las cuales se recolectó medio acondicionado y se ensayó la presencia de CGRP.

Inmunoensayo de CGRP: Se ensayó la presencia de CGRP en las muestras de prueba mediante un kit de inmunoensayo ELISA tipo sándwich. Brevemente, las muestras de prueba y control de medios acondicionados se mezclan con un anticuerpo anti-CGRP conjugado con acetilcolinaesterasa (el "anticuerpo marcador") y las mezclas se agregaron a placas precubiertas con un anticuerpo monoclonal anti-CGRP (unido a un epítipo de CGRP diferente a la del anticuerpo marcador) en el que se habían bloqueado uniones no específicas. Las muestras fueron incubadas en las placas y luego se lavaron las placas y se determinó la actividad de acetilcolinaesterasa unida usando reactivo de Ellman de conformidad con métodos de rutina conocidos en la técnica. La absorbencia del reactivo es directamente proporcional a la concentración de CGRP en la muestra.

1.6.2 Resultados

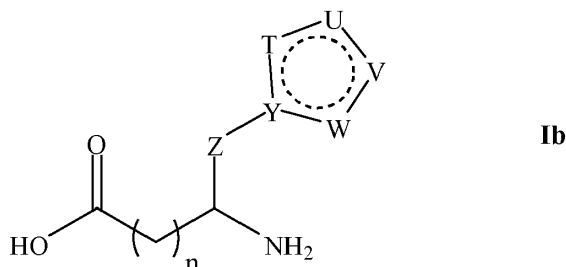
El porcentaje de cambio en la expresión de CGRP debido al tratamiento con L-4 Tiazolilalanina fue calculado de conformidad con la fórmula:

$$\frac{(\text{absorbencia media de muestra de tratamiento}) - (\text{absorbencia media de muestra control})}{(\text{absorbencia media de muestra control})} \times 100$$

A una concentración de 0.01% de L-4 Tiazolilalanina, la expresión de CGRP se incrementó en 69.93% (p<0.05). Los resultados sugieren que la aplicación tópica de composiciones que comprenden L-4 Tiazolilalanina resultará en un incremento de la expresión de CGRP, que conduce a un mejoramiento en la reparación de la piel y condición general de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una afección de la piel asociada con la pérdida de fibras de elastina en la piel, que comprende aplicar por vía tópica a la piel que lo necesite un aminoácido no proteínogénico que potencia la producción de LOXL-1 o un derivado del mismo seleccionado del grupo que consiste en una sal, un derivado de N-acilo y un éster de conformidad con la fórmula Ib:



donde n es 0 (cero) o 1;

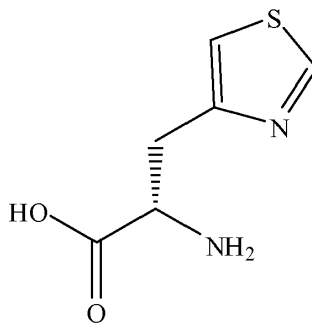
Z es un enlace sencillo o una unidad de grupo $(CH_2)_k$, donde k es un número entero de 1 a 3;

Y es C, CH, o N; y

- 10 T, U, V y W se seleccionan independientemente entre CH, CR_1 , N, NH, NR^N , O, y S, donde al menos uno de T, U, V, y W es S, donde R_1 se selecciona independientemente, en cada ocurrencia, entre hidrógeno, halógeno; -OH; - NH_2 ; - NR^N ; -SH; -CN; oxo; -CHO; - CO_2H ; -O-(C=O)-H; -O-(C=O)-alquilo de C_{1-10} ; -O-(C=O)-Ar; -(C=O)-O-alquilo de C_{1-10} ; -(C=O)-O-Ar; -(C=O)- NR^N ; -O-alquilo de C_{1-10} ; -O-Ar; -S-alquilo de C_{1-10} ; -S-Ar; -Ar; -alquilo de C_{1-10} ; - NR^N -CHO; - NR^N -(C=O)-alquilo de C_{1-10} ; -alquilo de C_{1-10} -O-alquilo de C_{1-10} ; perfluoroalquilo; epoxi; azido; tiocianato; - SO_2 - R^N ; y
- 15 nitro y R^N es hidrógeno, arilo, alquilo, alqueno o alquilo de C_{1-6} ; y donde el anillo es opcionalmente aromático o puede comprender cero, uno o dos enlaces dobles.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1 donde Z representa un enlace sencillo, donde Y es C, y donde al menos uno, pero no todos, de T, U, V y W son N (átomo de nitrógeno).

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, donde dicho aminoácido no proteínogénico tiene la estructura:



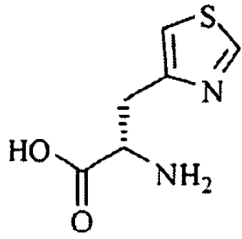
4. El método de conformidad con la reivindicación 1, donde el aminoácido no proteínogénico además es capaz de una o más actividades adicionales seleccionadas del grupo que consiste en inhibición de calcineurina, incremento de la expresión de $\beta 1$ integrina, incremento de la expresión de fibronectina, e incremento de la expresión de CGRP.

- 25 5. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 y 4, que comprende aplicar a la piel las composiciones de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde se logra un beneficio de la piel seleccionado del grupo que consiste en:

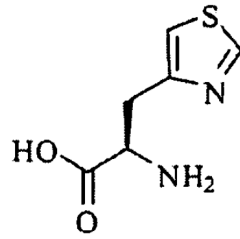
- (a) tratamiento, reducción, y/o prevención de líneas finas o arrugas,
- (b) reducción del tamaño de poro de la piel,
- (c) mejoramiento del espesor, corpulencia y/o ticsura de la piel;
- 30 (d) mejoramiento de la flexibilidad y/o blandura de la piel;
- (e) mejoramiento del tono, resplandor, y/o claridad de la piel;
- (f) mejoramiento de la producción de procolágeno y/o colágeno;

ES 2 756 350 T3

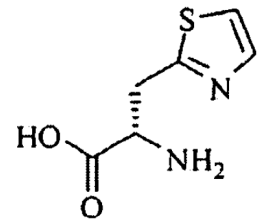
- (g) mejoramiento del mantenimiento y remodelación de elastina;
 - (h) mejoramiento de la textura de la piel y/o promoción de retexturización;
 - (i) mejoramiento de la reparación y/o función de barrera de la piel;
 - (j) mejoramiento de la apariencia de los contornos de la piel;
 - 5 (k) restauración de lustre y/o brillantez de la piel;
 - (l) mejoramiento de la apariencia de la piel disminuida por envejecimiento y/o menopausia;
 - (m) mejoramiento de la humectación de la piel; o
 - (n) incremento en la elasticidad y/o resiliencia de la piel.
- 10 6. El método de conformidad con las reivindicaciones 1, 4 y 5, donde el beneficio de la piel es tratar, aminorar, y/o prevenir las líneas finas o arrugas o aflojamiento en la piel humana.



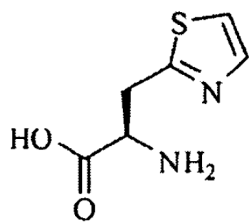
L-4-Tiazolilalanina



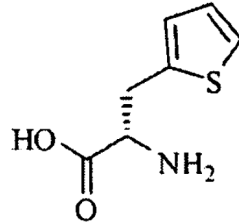
D-4-Tiazolilalanina



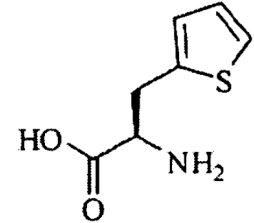
L-2-Tiazolilalanina



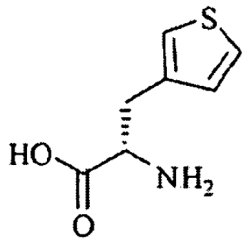
D-2-Tiazolilalanina



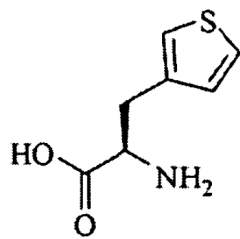
L-2-Tiazolilalanina



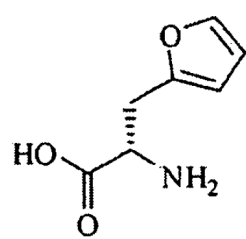
D-2-Tiazolilalanina



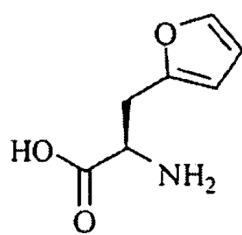
L-3-Tiazolilalanina



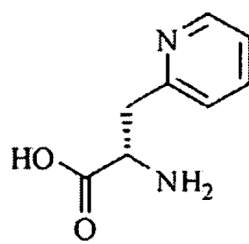
D-3-Tiazolilalanina



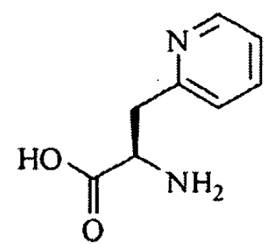
L-2-Furilalanina



D-2-Furilalanina

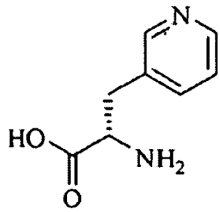


L-2-Piridilalanina

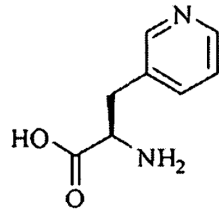


D-2-Piridilalanina

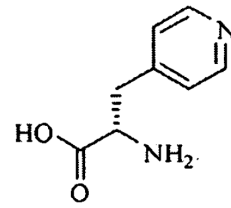
FIGURA 1



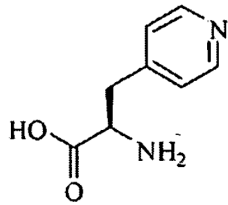
L-3-Piridilalanina



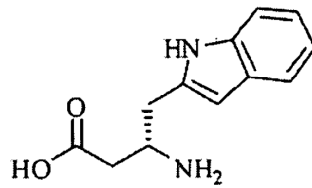
D-3-Piridilalanina



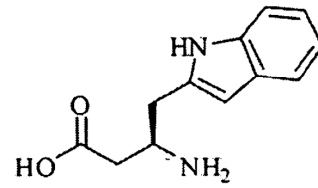
L-4-Piridilalanina



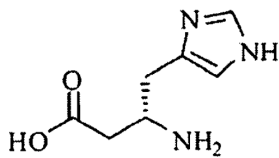
D-4-Piridilalanina



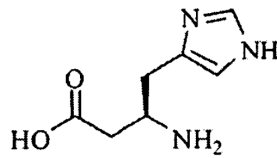
L-beta-homotriptófano



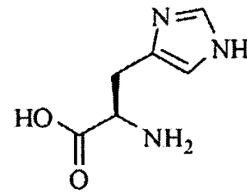
D-beta-homotriptófano



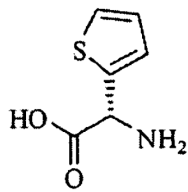
L-beta-homohistidina



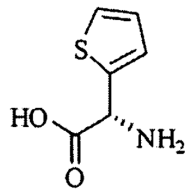
D-beta-homohistidina



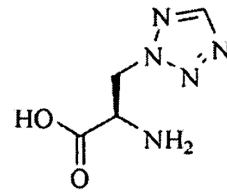
D-histidina



L-2-Tienilglicina

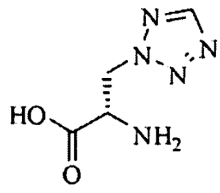


D-2-Tienilglicina

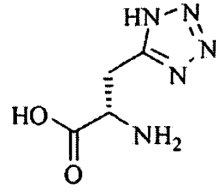


D-Ala-3-(2-N-tetrazoilo)

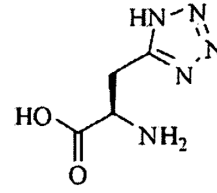
FIGURA 1 (Cont.)



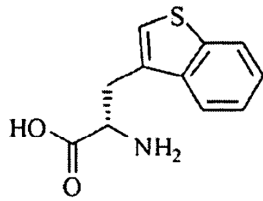
L-Ala-3-(2-N-tetrazoilo)



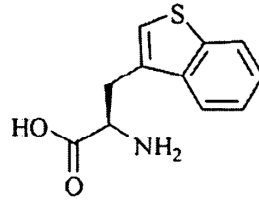
L-Ala-3-(5-N-tetrazoilo)



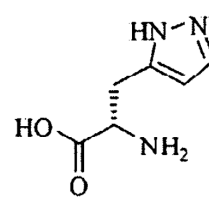
D-Ala-3-(5-N-tetrazoilo)



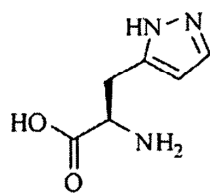
L-3-Benzotienilalanina



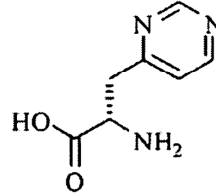
D-3-Benzotienilalanina



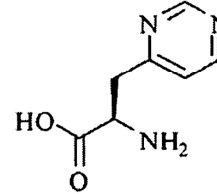
L-Ala-[3-(3-pirazoilo)]



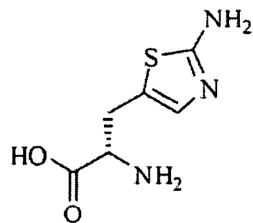
D-Ala-[3-(3-pirazoilo)]



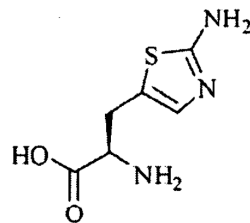
L-Ala-[3-(4-pirimidinilo)]



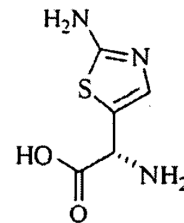
D-Ala-[3-(4-pirimidinilo)]



L-Ala-3-[5-(2-amino)tiazoilo]



D-Ala-3-[5-(2-amino)tiazoilo]



(2S)-Gly-3-[5-(2-N-amino)tiazoilo]

FIGURA 1 (Cont.)

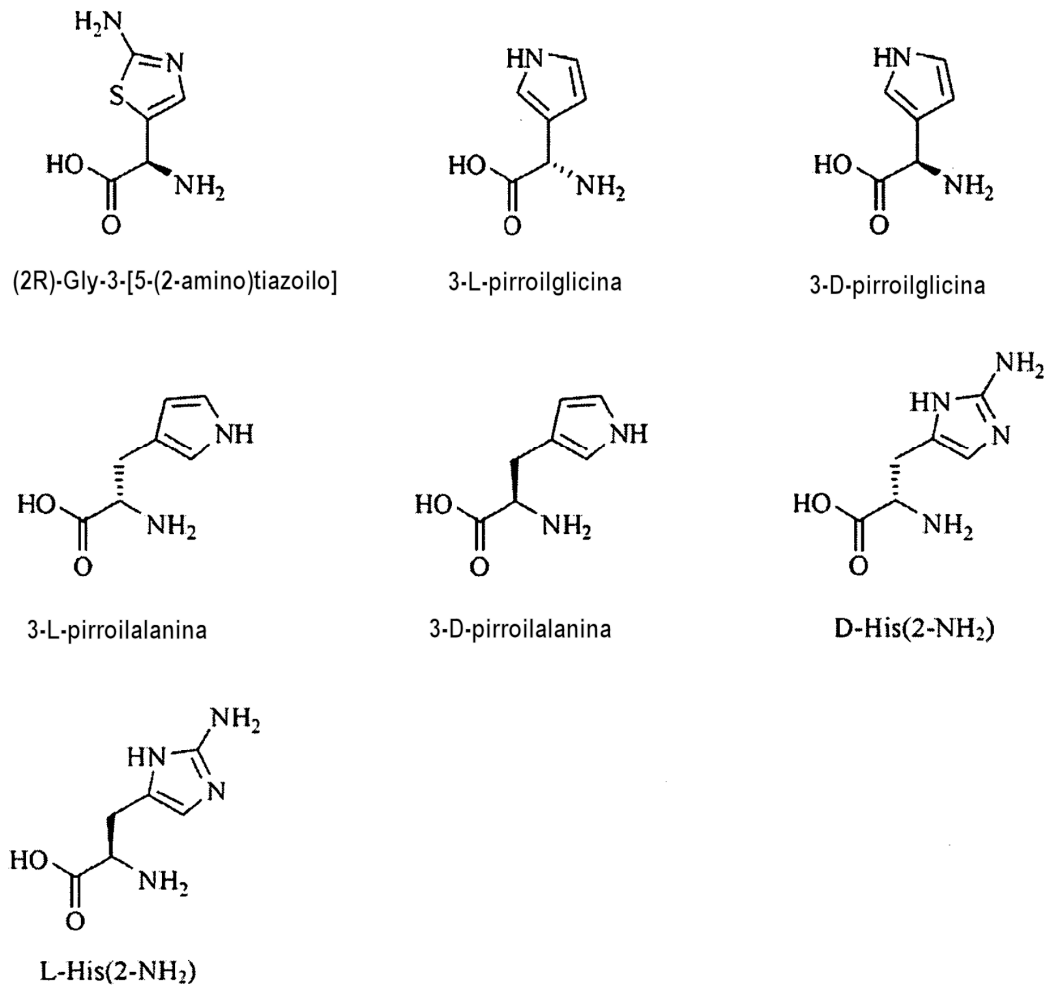


FIGURA 1 (Cont.)