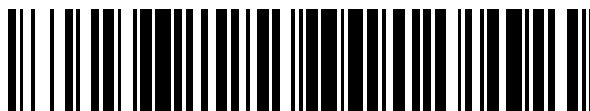


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 991**

51 Int. Cl.:

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 38/08 (2009.01)

C07K 5/103 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2013 PCT/EP2013/057939**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156493**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2013 E 13716017 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2838547**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas**

30 Prioridad:

16.04.2012 US 201261624653 P
16.04.2012 ES 201230567

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GARCÍA ANTÓN, JOSÉ MARÍA;
FERRER MONTIEL, ANTONIO VICENTE;
CARREÑO SERRAÍMA, CRISTINA;
DELGADO GONZÁLEZ, RAQUEL y
CEBRIÁN PUCHE, JUAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 758 991 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 para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos sintéticos que presentan una eficacia significativa en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas, y en particular son útiles en el tratamiento y/o cuidado de esas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se evitan mediante la inhibición de la liberación de citoquinas, la inhibición de la actividad de metaloproteinasas de la matriz y/o la inhibición de la melanogénesis.

Antecedentes de la invención

- 10 La piel está formada por tres capas: estrato córneo, dermis y epidermis. El estrato córneo es la capa más externa y está formado por corneocitos y lípidos que protegen la piel del ambiente externo. La epidermis está compuesta de queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans. La principal población celular en la epidermis son los queratinocitos, que forman una capa queratinizada que se renueva continuamente. Su función es proteger contra agentes externos, ya sean físicos, químicos o patógenos. La dermis se encuentra más profunda en la piel y se une a la epidermis por medio de la membrana basal. Está formada por fibroblastos, adipocitos y macrófagos; está irrigada por los vasos sanguíneos y presenta numerosas terminaciones nerviosas responsables de transmitir sensaciones de tacto y temperatura. Los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, sebáceas y apocrinas se encuentran en la dermis, y su función es mantener la integridad y la elasticidad de la piel.

- 20 Durante el envejecimiento, se observa una disminución progresiva en las funciones de la piel dando lugar, entre otras cosas, a la aparición de la heterogeneidad de la piel. Por lo tanto, la piel sufre cambios a través del envejecimiento y esto afecta gradualmente su apariencia mostrando enrojecimiento, cambios en la pigmentación, pérdida de firmeza y/o aparición de arrugas. La exposición continua a la radiación ultravioleta (UV) intensifica estos cambios, favoreciendo su aparición antes de alcanzar la madurez. En algunos individuos, incluso se desarrollan trastornos y/o enfermedades relacionadas con un enrojecimiento excesivo o marcas en la piel. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos compuestos capaces de mejorar la apariencia de la piel, estandarizar su color, reducir las arrugas y mejorar la firmeza.

Enrojecimiento

- 30 Uno de los trastornos cutáneos con enrojecimiento atribuido a un síntoma clínico que presenta una mayor tasa de aparición en la raza caucásica es la rosácea. La rosácea es un trastorno o enfermedad crónica de la piel que es bastante común, generalmente aparece entre las edades de 3 y 50 años, más en mujeres que en hombres y particularmente en personas caucásicas con piel muy pálida. La rosácea afecta las áreas centrales de la cara y se caracteriza por episodios recurrentes de picazón, enrojecimiento, eritemas, pápulas, pústulas, vasodilatación, telangiectasias, dolor e inflamación. Los síntomas de la rosácea se ven exacerbados por la exposición al sol, el calor, la alta humedad, el sudor, el ejercicio físico, el estrés emocional, la ingesta de alcohol y la comida picante. Además, las personas con rosácea generalmente sufren de piel muy seca, incluso presentan descamación de la piel.

- 40 La causa de la rosácea no está bien establecida. Hasta hace poco, se pensaba que la causa era algún tipo de agente infeccioso, por lo tanto, se prescribieron antibióticos para su tratamiento; sin embargo, los tratamientos con antibióticos solo proporcionan una mejora parcial. Para tratar la rosácea y prevenir anomalías en la pigmentación de la piel debido a la inflamación asociada, se han descrito antibióticos como las tetraciclinas, la dapsona y los metronidazoles. [Woolery-Lloyd H. y col. "Acne and Rosacea in Skin of Color", *Cosmetic Dermatology*, (2011), 24:4, 159-162].

- 45 Recientemente, se ha propuesto que la bradiquinina, una hormona local, podría tener un efecto vasodilatador, aumentando así la permeabilidad vascular y la inflamación. El grupo de bradiquininas se produce debido a la hidrólisis del quinínogeno, una proteína de bajo peso molecular, por una enzima llamada caliceína.

- Las caliceínas (KLK) son un grupo de serina proteasas que se encuentran en diferentes tejidos y fluidos biológicos. Las caliceínas se dividen en dos categorías principales: caliceínas de plasma y caliceínas de tejido [Paliouras et al., "The kallikrein world: an update on the human tissue Kallikreins", *Biol. Chem.*, (2006), 387, 643-652]. Ambas categorías difieren significativamente en su peso molecular, especificidad de sustrato, características inmunológicas y estructura genética.

- Las caliceínas tisulares son serina proteasas extracelulares secretadas por queratinocitos granulares [Eissa et al., "Human tissue kallikreins as promiscuous modulators of homeostatic skin barrier functions". *Biol. Chem.*, (2008), 389, 669-680].

- 55 Las principales caliceínas en el estrato córneo son las KLK5, las KLK7 y las KLK14, aunque se han detectado múltiples KLK por inmunohistoquímica en el estrato granular y en el estrato córneo, tanto en su forma activa como

inactiva. Se ha descubierto que son responsables de la activación de péptidos antimicrobianos después de una infección, así como de moléculas degradantes responsables de la adhesión entre corneocitos. También se ha detectado ARNm de calicreína en los folículos del epitelio, lo que sugiere la participación de KLK en el desarrollo del cabello. Además, también participan en la actividad de las glándulas sebáceas y la formación de sebo.

- 5 Las KLK se activan mediante una serie de reacciones en las que una KLK activa una pro-KLK, por lo que una KLK actúa como un iniciador, propagador y/o ejecutor, dependiendo de su concentración, especificidad y nivel de actividad, como con una reacción de radicales libres. En estudios in vitro, se ha demostrado que KLK14 activa pro-KLK5 y que KLK5 activa pro-KLK7 y pro-KLK14.

- 10 Se ha encontrado que en la piel afectada por la rosácea hay niveles de KLK5 más altos que en la piel sana [Yamasaki et al., "Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin", el FASEB J., (2006), 20, 2068-2080]. También se ha observado que en la piel afectada por la rosácea hay un alto nivel de catelicidina, un péptido antimicrobiano que es procesado por las enzimas del estrato córneo, como las calicreínas, que dan lugar a su forma activa LL-37 involucrada en la inflamación y angiogénesis [Morizane et al., "TLR2 Expression Is Increased in Rosacea and Stimulates Enhanced Serine Protease Production by Keratinocytes" J Invest Dermatol., (2010), 130(5), 1297-1306] induciendo la liberación de citoquinas como las interleuquinas (IL-6, IL-8, etc.), que son agentes inflamatorios conocidos [Pistolic J et al. Host defence peptide LL-37 induces IL-6 expression in human bronchial epithelial cells by activation of the NF-kappaB signaling pathway, J Innate Immun. 2009; 1(3): 254-67].

- 20 Otro de los trastornos vasculares más comunes de la piel es la aparición de telangiectasias, que generalmente se presentan como capilares cutáneos superficiales cerca de la superficie de la piel con parte del centro de color rojo brillante y con ramas radiales. Esta condición de la piel también se conoce como arañas vasculares. La telangiectasia puede ser estimulada por la exposición a la radiación UV, el estrés, los factores ambientales, las lesiones y/o el envejecimiento de la piel.

Aparición de arrugas y pérdida de firmeza.

- 25 El colágeno es la proteína más abundante en la piel, que comprende entre el 70 y el 80 % del peso seco de la piel, y le proporciona la integridad mecánica y estructural necesaria para mantener sus funciones. Existen numerosos tipos de colágeno, siendo el colágeno I el más común. Está estructurado en forma de fibrillas que también se asocian formando fibras de colágeno en un proceso llamado fibrillogénesis. Otros tipos de colágeno son III, IV, VII y XII. La segunda proteína más importante en la dermis es la elastina. La elastina está organizada en forma de fibras elásticas insolubles con un núcleo hidrofóbico central rodeado de estructuras fibrilares. Es más, una proteína minoritaria que el colágeno, pero es crucial en el mantenimiento de la elasticidad y resistencia de la piel.

- 35 Este tejido conectivo extracelular de la dermis puede dañarse como resultado de una respuesta inflamatoria. Los climas agresivos o la exposición a la luz UV estimulan la producción de especies reactivas que estimulan los procesos inflamatorios de la piel y activan los sistemas proteolíticos de la matriz extracelular. Los fagocitos liberados en la piel a través de los vasos sanguíneos también pueden liberar proteasas que causan inflamación y activan las metaloproteinasas de la matriz (MMP). Estas MMP degradan las moléculas de colágeno y elastina que pueden haberse dañado después del proceso inflamatorio. MMP-1 degrada el colágeno I y III, mientras que MMP-12 es el más activo contra la elastina. El resultado de la degradación excesiva de colágeno y elastina es la piel flácida y arrugada.

- 40 Durante el envejecimiento, se liberan citoquinas (la teoría de la inflamación), que además de causar inflamación, son activadores de metaloproteasas (MMP) como la collagenasa, responsables de la degradación de las proteínas principales que forman la matriz celular adicional de la dermis y son responsable de soportar físicamente toda la estructura de la piel, como el colágeno y la elastina. Las citoquinas también se liberan a través de la exposición a la luz ultravioleta, una de las principales causas de inflamación y fotoenvejecimiento de la piel.

- 45 La liberación de citoquinas que tiene lugar en diferentes afecciones, trastornos o enfermedades de la piel que tienen un componente inflamatorio también afecta la calidad de la piel. Por ejemplo, los afectados por la rosácea presentan altos niveles de LL-37, que a su vez inhibe la expresión de colágeno I y III [Park H.J et al., "Collagen synthesis is suppressed in dermal fibroblasts by the human antimicrobial peptide LL-37", J Invest Dermatol, 2009, 129, 843-850], que, junto con una mayor actividad de las MMP más adelante en la vida, hace que la piel con rosácea sea mucho más débil y flácida.

Pigmentación de la piel

- 55 El color de la piel está determinado principalmente por la cantidad, distribución y tipo de melanina, un biopolímero pigmentado natural que se sintetiza en melanosomas, órganos presentes en los melanocitos de la epidermis, en un proceso llamado melanogénesis catalizada por tirosinasa. La tirosinasa cataliza los dos primeros pasos decisivos de la melanogénesis: hidroxilación de tirosina para formar 3,4-hidroxifenilalanina (DOPA) y la posterior oxidación de DOPA para formar DOPA-quinona. Posteriormente, la melanina sintetizada en los melanocitos se transfiere a través de las dendritas a los queratinocitos, desde donde se distribuirá por toda la epidermis y el estrato córneo. Este es el proceso que determina el color de la piel.

La modificación de la pigmentación natural de la piel es deseable por diferentes razones para muchas personas en América, Asia o Europa. Entre las razones para modificar el color natural de la piel está la búsqueda de una piel más clara por modelos de belleza y la eliminación o reducción de marcas en la piel, como pecas o lentigos.

Las personas afectadas por trastornos de la piel o enfermedades con un componente inflamatorio están expuestas a desarrollar hiperpigmentación posinflamatoria. La coloración de la piel ha sido motivo de preocupación para los seres humanos durante muchos años. En particular, la capacidad de eliminar la hiperpigmentación, ya sea debido a la edad (marcas, pecas o envejecimiento general de la piel), o si se debe a trastornos o enfermedades (melasma, cloasma, hiperpigmentación posinflamatoria) es de interés para individuos que desean un tono de piel uniforme. Además, cuando la exposición a la radiación UV es prolongada o excesiva, pueden desarrollarse lesiones hiperpigmentadas cancerosas o melanomas [Dooley T.P., "Recent advances in cutaneous melanoma oncogenesis research", (1994), Onco. Res., 6, 1-9], así como las marcas hiperpigmentadas benignas debido al fotoenvejecimiento y al funcionamiento excesivo de los melanocitos, que sintetizan más melanina de la necesaria en un intento de regenerar la piel dañada después del proceso inflamatorio. El resultado de un aumento en la síntesis y liberación de sustancias mediadoras de la inflamación, como las citoquinas, TNF- α , interleuquina-6 e interleuquina-8 es la piel hiperpigmentada.

La industria cosmética ha realizado esfuerzos considerables para desarrollar nuevos compuestos útiles en el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen mediante la inhibición de la liberación de citoquinas, la inhibición de la actividad de la metaloproteinasa de la matriz y/o la inhibición de la melanogénesis. Sin embargo, aunque la mayoría de los compuestos existentes en la técnica anterior son útiles para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen mediante una o varias de las actividades mencionadas anteriormente, es difícil de encontrar en los compuestos de la técnica anterior que presentan todas las actividades mencionadas al mismo tiempo.

El documento WO 2007/104062 A2 divulga el péptido GRVTAV (SEQ ID No. 288). El documento WO 2007/015918 A2 divulga el péptido Ile-Val-Thr-Asn-Thr-Thr (SEQ ID No. 2). El documento WO 2011/057163 A2 divulga un péptido GIATNT (SEQ ID No. 1604). Ninguna de estas secuencias divulga la invención reivindicada. FROHM NILSSON M ET AL, "The human cationic antimicrobial protein (hCAP18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with interleukin6", INFECTION AND IMMUNITY, AMERICAN SOCIETY FOR MACROBIOLOGY, Estados Unidos, (19990501), vol. 67, no. 5, ISSN 0019-9567, páginas 2561-2566, reporta una colocalización entre la expresión de interleuquina-6 y hCAP18 en epitelios cuadrados de la boca, lengua, esófago, cuello uterino y vagina en humanos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una alternativa al problema mencionado anteriormente. Sorprendentemente, el solicitante de la presente invención ha encontrado que ciertos compuestos sintéticos tienen una efectividad significativa en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o las membranas mucosas, y en particular son útiles para el tratamiento y/o cuidado de esas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen mediante la inhibición de la liberación de citoquinas, la inhibición de la actividad de metaloproteinasas de la matriz y/o la inhibición de la melanogénesis.

Definiciones

Para facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención.

En el contexto de la presente invención, se entiende por "piel" las capas que la comprenden, desde la capa superior o estrato córneo hasta la capa inferior o hipodermis, ambas inclusive. Estas capas están compuestas por diferentes tipos de células, como queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y/o adipocitos, entre otros.

En el contexto de la presente invención, el "cuidado de la piel" comprende la prevención de los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

El término "tratamiento", de acuerdo con su uso en el contexto de este documento cuando no va acompañado de las calificaciones "cosmético, no terapéutico", significa la administración de un compuesto de acuerdo con la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o trastorno o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con dicha enfermedad o trastorno. El término "tratamiento" también cubre aliviar o eliminar las consecuencias fisiológicas de la enfermedad o trastorno.

Cuando el término "tratamiento" va acompañado de las calificaciones "cosmético, no terapéutico", se refieren a la aplicación del compuesto a la piel y/o las membranas mucosas en particular para mejorar las cualidades cosméticas de la piel y/o membranas mucosas, por ejemplo, y no se limitan a, su grado de hidratación, elasticidad, firmeza, brillo, tono o textura, entre otros. El término "cuidado" se refiere en la presente invención al mantenimiento de las cualidades de la piel y/o las membranas mucosas. Dichas cualidades pueden mejorarse o mantenerse mediante un tratamiento cosmético y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas tanto en sujetos sanos como en aquellos que presentan enfermedades y/o trastornos de la piel y/o membranas mucosas, para ejemplo y no limitado a, úlceras y

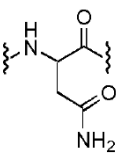
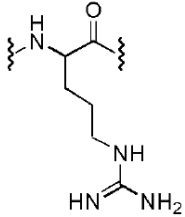
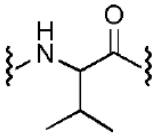
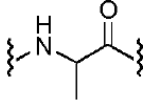
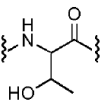
lesiones en la piel, psoriasis, dermatitis, acné y rosácea, entre otros.

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

- 5 En el contexto de la presente invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios experimentados por la piel con la edad (cronoenvejecimiento) o por la exposición al sol (fotoenvejecimiento) o por agentes ambientales como el humo del tabaco, condiciones climáticas extremas de frío o viento, contaminantes o agentes de polución químicos, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles a través del tacto, por ejemplo, y sin limitarse a, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, estrías, surcos, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de hidratación, pérdida de elasticidad, pérdida de firmeza, pérdida de suavidad, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, pérdida de elasticidad, flacidez de la piel, como las mejillas caídas., la aparición de bolsas debajo de los ojos o la aparición de una papada, entre otros, cambios en el color de la piel como marcas, enrojecimiento, bolsas debajo de los ojos o la aparición de áreas hiperpigmentadas como manchas de edad o pecas, entre otras, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de cabello, piel de naranja, pérdida de estructura de colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, epidermis, sistema vascular (por ejemplo la aparición de arañas vasculares o telangiectasias) o de aquellos tejidos cercanos a la piel, entre otros. El término "fotoenvejecimiento" agrupa el conjunto de procesos debido a la exposición prolongada de la piel a la radiación ultravioleta que produce el envejecimiento prematuro de la piel, y presenta las mismas características físicas que el envejecimiento, tales como flacidez y sin restricción, flacidez, cambios en el color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anormal y/o excesiva. La suma de varios factores ambientales como la exposición al humo de tabaco, la exposición a la contaminación y las condiciones climáticas como el frío y/o el viento también contribuyen al envejecimiento de la piel.

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

- 30 Por lo tanto, por ejemplo, Val representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-COOH}$, Val- representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-CO-}$, -Val representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-COOH}$ y -Val- representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{-CO-}$. Por lo tanto, el guion, que representa el enlace peptídico, elimina el OH en el grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma no ionizada convencional) cuando está situado a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando está situado a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones se pueden aplicar al mismo símbolo (ver Tabla 1).

Tabla 1. Estructuras de los residuos de aminoácidos y su nomenclatura en código de una y tres letras.			
Nombre	Residuo	Símbolo	Residuo
Asparagilo -Asn-		Arginilo -Arg-	
N		R	
Valilo -Val-		Alanilo -Ala-	
V		A	
Treonilo -Thr-		Serilo -Ser-	
T		S	

La abreviatura "Ac-" se usa en esta descripción para designar el grupo acetilo ($\text{CH}_3\text{-CO-}$), la abreviatura "Palm-" se usa para designar el grupo palmitoilo ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$).

El término "grupo alifático no cíclico" se usa en la presente invención para cubrir, por ejemplo y sin restricción, los grupos alquilo, alqueno y alquino lineales o ramificados.

- 5 El término "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferiblemente entre 1 y 16, más preferiblemente entre 1 y 14, incluso más preferiblemente entre 1 y 12, aún más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y está unido al resto de la molécula por un enlace simple, que incluye, por ejemplo, y no se limita a, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.
- 10 El término "grupo alqueno" se refiere a un grupo lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, incluso más preferiblemente entre 2 y 12, aún más preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces carbono-carbono, preferiblemente con 1, 2 o 3 enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que están unidos al resto de la molécula por un enlace simple, que incluyen, por ejemplo, y no se limitan a, los grupos vinilo, oleilo, linolilo y similares.
- 15 El término "grupo alquino" se refiere a un grupo lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, incluso más preferiblemente entre 2 y 12, aún más preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que están unidos al resto de la molécula por un enlace simple, incluyendo, por ejemplo, y sin limitación, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquino también pueden contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que incluyen, por ejemplo y no se limitan a, los grupos but-1-en-3-ino, pent-4-en-1-ino y similares.
- 20

El término "grupo alicíclico" se usa en la presente invención para cubrir, por ejemplo y sin restricción, grupos cicloalquilo o cicloalqueno o cicloalquino.

- 25 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático mono o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, más preferiblemente entre 3 y 14, incluso más preferiblemente entre 3 y 12, aún más preferiblemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace simple, que incluye, por ejemplo, y no se limita a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.
- 30 El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático mono o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, incluso más preferiblemente entre 5 y 12, aún más preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que están unidos al resto de la molécula por un enlace simple, que incluye, para ejemplo y no limitado al grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.
- 35 El término "cicloalquino" se refiere a un grupo alifático mono o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferiblemente entre 8 y 16, más preferiblemente entre 8 y 14, incluso más preferiblemente entre 8 y 12, aún más preferiblemente 8 o 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que están unidos al resto de la molécula por un enlace simple, que incluye, para ejemplo y no limitado al grupo ciclooct-2-en-1-ilo y similares. Los grupos cicloalquino también pueden contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, que incluyen, por ejemplo y no se limitan a, el grupo ciclooct-4-en-2-ino y similares.
- 40

El término "grupo arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferiblemente entre 6 y 18, más preferiblemente entre 6 y 10, aún más preferiblemente 6 o 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 o 4 anillos aromáticos, unidos por un enlace carbono-carbono o fusionados, que incluyen, por ejemplo, y no se limitan a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo, entre otros; o a un grupo aralquilo.

- 45 El término "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo aromático, con entre 7 y 24 átomos de carbono y que incluye, por ejemplo, y no se limita a, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-fenilo}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(1-naftil)}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(2-naftil)}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-CH(fenil)}_2$ y similares.

- 50 El término "grupo heterocíclico" se refiere a un anillo hidrocarburo de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos en el anillo, preferiblemente 1, 2 o 3 de los átomos en el anillo, es un elemento diferente para carbono, como nitrógeno, oxígeno o azufre y puede ser saturado o insaturado. Para los fines de la presente invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. La mayor preferencia es que el término heterocíclico se refiera 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
- 55

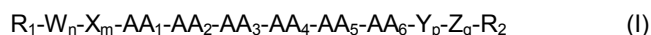
piridina, pirrol, furano, tiofeno, benzofurano, imidazolina, quinoleína, quinolina, piridazina y naftiridina.

El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, el grupo alquilo tiene 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 que incluyen, por ejemplo y no se limitan a, $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

Como se entiende en este campo técnico, puede haber un cierto grado de sustitución de los grupos mencionados anteriormente. Por lo tanto, puede haber sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias en este 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 sustitutos, preferiblemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferiblemente en 1 o 2 posiciones, aún más preferiblemente en 1 posición. Estos sustituyentes incluyen, por ejemplo y no se limitan a, alquilo C_1-C_4 ; hidroxilo; alcoxilo C_1-C_4 ; amino; aminoalquilo C_1-C_4 ; carboniloxilo C_1-C_4 ; oxicarbonilo C_1-C_4 ; halógeno tal como fluoruro, cloro, bromo y yodo; ciano nitro; azida; alquilsulfonilo C_1-C_4 ; tiol; alquiltio C_1-C_4 ; ariloxi tal como fenoxilo; $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$; en los que R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{18} , aralquilo C_7-C_{17} , heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

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, en la que,

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$ y $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo; y

(i) AA_1 es -L-Ser-, AA_2 es -L-Val-, AA_3 es -L-Arg-, AA_4 es -L-Val-, AA_5 es -L-Ala-, AA_6 es -L-Val- y $n+m+p+q$ es menor o igual a 2; o

(ii) AA_1 es un enlace, AA_2 es -L-Ala-, AA_3 es -L-Thr-, AA_4 es -L-Asn-, AA_5 es -L-Thr-, AA_6 es un enlace y $n+m+p+q$ es menor o igual a 1.

Los grupos R_1 y R_2 están unidos a los extremos amino-terminales (N-terminales) y carboxi-terminales (C-terminales) de las secuencias peptídicas, respectivamente.

De acuerdo con una realización preferente, R_1 es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferente, R_2 se selecciona de -OH y -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R_2 se selecciona del grupo formado por -OH y -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA_1 es -L-Ser-, AA_2 es -L-Val-, AA_3 es -L-Arg-, AA_4 es -L-Val-, AA_5 es -L-Ala-, AA_6 es -L-Val- y R_2 es -OH o -NH₂. Preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es -NH₂. Más preferiblemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA_1 es un enlace, AA_2 es -L-Ala-, AA_3 es -L-Thr-, AA_4 es -L-Asn-, AA_5 es -L-Thr-, AA_6 es un enlace y R_2 es -OH o -NH₂. Preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es -NH₂. Más preferiblemente, n, m, p y q son 0.

Específicamente, los compuestos de la invención, representados según la fórmula (I) se seleccionan del grupo de secuencias peptídicas esbozadas en la Tabla 2:

Tabla 2

Ac-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH₂

Ac-Val-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH

Ac-Ala-Thr-Asn-Thr-NH ₂	Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-Val-Ala-OH
Ac-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	Ac-Val-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-Ala-OH
Ac-Ala-Thr-Asn-Thr-NH(CH ₂) ₁₅ CH ₃	Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-OH
Palm-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH ₂	Ac-Ala-Thr-Asn-Thr-OH
Palm-Ala-Thr-Asn-Thr-NH ₂	Palm-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH
H-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH ₂	Palm-Ala-Thr-Asn-Thr-OH
H-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH	Ac-Val-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-Ala-NH ₂
H-Ala-Thr-Asn-Thr-OH	Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-Val-Ala-NH ₂
Ac-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-OH	H-Ala-Thr-Asn-Thr-NH(CH ₂) ₁₅ CH ₃
Ac-Ser-Ala-Thr-Asn-Thr-Val-OH	H-Ser-Val-Arg-Val-Ala-Val-NH(CH ₂) ₁₅ CH ₃

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

Por ejemplo, cuando se afirma que AA₁ puede ser Ser, se entiende que AA₁ se selecciona de -L-Ser-, -D-Ser- o mezclas de ambos, racémicos o no racémicos. Del mismo modo, cuando se dice que AA₂ puede ser -Ala-, se entiende que puede ser -L-Ala-, -D-Ala- o mezclas de ambos, racémicos o no racémicos. Los procedimientos de preparación descritos en este documento permiten a la persona experta en la técnica obtener cada uno de los estereoisómeros del compuesto de la invención eligiendo el aminoácido con la configuración correcta.

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 restricción, citrulina, omitina, 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-metil aminoácidos, α-aminoácidos y β-aminoácidos, entre otros, así como sus derivados. Se puede encontrar una lista de aminoácidos no naturales en el artículo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de D.C. Roberts y F. Vellaccio, en The peptides, vol. 5 (1983), Capítulo VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, Nueva York, Estados Unidos o en los catálogos comerciales de las empresas especializadas en el campo.

En el contexto de la presente invención, cuando n, m, p o q no son 0, se entiende claramente que la naturaleza de W, X, Y y/o Z no obstaculiza la actividad de los compuestos de la invención, pero contribuye a la inhibición de la liberación de citoquinas, la inhibición de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz y/o la inhibición de la melanogénesis o no tiene ningún efecto sobre ella.

Las sales cosmética y farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados por la presente invención también se encuentran dentro del campo de la presente invención. La expresión "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida por su uso en animales y más específicamente en seres humanos, e incluye sales utilizadas para formar sales de adición de bases, ya sean inorgánicas, por ejemplo, y no se limitan a, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio, entre otros, o son orgánicas, por ejemplo, y no se limitan a, etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina, entre otros, o sales de adición de ácido, ya sean orgánicas, por ejemplo, y no están restringidas a, acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato, entre otros, o inorgánico, por ejemplo y no limitado a, cloruro, sulfato, borato o carbonato, entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la

invención se pueden obtener por los procedimientos convencionales, bien conocidos en la técnica anterior [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 1-19].

Procedimientos de preparación de los compuestos de la invención

La síntesis de los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos convencionales, conocidos en la técnica anterior, tales como el uso de procedimientos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. and Young J.D., "Solid Phase peptide Synthesis, 2nd edition", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. and Bodanzsky A., "The practice of peptide Synthesis", (1994), Springer Verlag, Berlín; Lloyd-Williams P. et al., "Chemical Approaches to the Synthesis of peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton, FL, Estados Unidos], síntesis en solución, una combinación de los procedimientos de síntesis en fase sólida y en solución o síntesis enzimática [Kullmann W. "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides", (1980), J. Biol. Chem., 255(17), 8234-8238]. Los compuestos también se pueden obtener por fermentación con una cepa bacteriana, modificada o no modificada, por ingeniería genética para producir las secuencias deseadas, o por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal o vegetal, preferiblemente plantas, que liberan fragmentos de péptidos que contienen, al menos, la secuencia deseada.

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

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

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

Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes durante la síntesis, y se pueden desproteger simultáneamente u ortogonalmente al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

Como alternativa, la síntesis en fase sólida se puede llevar a cabo usando una estrategia convergente que acopla un péptido con el soporte polimérico o con un péptido o un aminoácido previamente unido al soporte polimérico. Las estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por los expertos en la materia y se describen en Lloyd-Williams P. et al., "Convergent SolidPhase peptide Synthesis", (1993), Tetrahedron, 49(48), 11065-11133.

El proceso puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos N-terminal y C-terminal y/o la escisión del péptido del soporte polimérico en un orden indiscriminado, usando procedimientos y condiciones estándar conocidos en la técnica anterior, después de que los grupos funcionales de estos extremos pueden modificarse. La modificación opcional de los extremos N-terminal y C-terminal se puede llevar a cabo con el péptido de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez que el péptido se ha separado del soporte polimérico.

Opcionalmente, R_1 puede introducirse mediante la reacción del extremo N-terminal del compuesto de la invención con un compuesto R_1-X , en la que R_1 tiene el significado mencionado anteriormente y X es un grupo saliente, por ejemplo, y no está restringido a, el grupo tosilo, el grupo mesilo y los grupos halógeno entre otros; a través de una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados, en el que los fragmentos que tienen los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están adecuadamente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

Opcionalmente y/o adicionalmente, los radicales R_2 pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR_2 en la que R_2 es $-OR_3$, $-NR_3R_4$ o $-SR_3$, con un fragmento complementario que corresponde al péptido de fórmula (I) en la que R_2 es $-OH$ en presencia de un solvente adecuado y una base como N,N-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tales como una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otras, o mediante la formación previa de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, y obteniendo así un péptido de acuerdo con la invención de fórmula general (I), en la que los fragmentos que tienen los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están adecuadamente protegidos con grupos protectores temporales o

permanentes, o alternativamente otros radicales R_2 pueden introducirse mediante incorporación simultánea al proceso de escisión peptídica desde el soporte polimérico.

Una persona experta en la técnica entendería fácilmente que los pasos de desprotección/escisión de los extremos C-terminal y N-terminal y su posterior derivación pueden realizarse en un orden diferente, de acuerdo con los procesos conocidos en la técnica anterior.

El término "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. El experto en la materia conoce los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos tales como benciloxycarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), para-nitrobenciloxycarbonilo (pNZ), tert-butiloxycarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o aliloxycarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), N-1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)etil (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxycarbonilo (Adpoc), entre otros, preferiblemente Boc o Fmoc.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster tert-butilico (tBu), el éster alílico (All), trifenilmetil éster (probador Trt), éster ciclohexílico (cHx), éster bencílico (Bzl), orto-nitrobencil éster, para-nitrobencil éster, para-metoxibencil éster, trimetilsililetil éster, 2-fenilisopropil éster, fluorenilmetil éster (Fm), 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil]amino)bencil éster (Dmab), entre otros; los grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres All, tBu, cHx, Bzl y Trt.

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

La cadena lateral de treonina y serina puede protegerse con un grupo protector seleccionado del grupo formado por tBu, Bzl, Trt y Ac. El grupo amida de la cadena lateral de asparagina puede protegerse mediante el grupo Trt o el grupo xantilo (Xan) o puede usarse sin protección. La cadena lateral de arginina está protegida con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo (Mtr), Alloc, nitro, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo (Pbf) y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc).

En una realización preferente, la estrategia de grupo protector utilizada es la estrategia en la que los grupos amino están protegidos por Boc, los grupos carboxilo están protegidos por Bzl, cHx o todos los ésteres, la cadena lateral de treonina y serina está protegida con el grupo Bzl, la cadena lateral de arginina está protegida con Tos, y la asparagina se usa sin protección en su cadena lateral.

En otra realización preferente, la estrategia de grupo protector utilizada es la estrategia en la que los grupos amino están protegidos por Fmoc, los grupos carboxilo están protegidos por tBu, All o ésteres Trt, la cadena lateral de treonina y serina está protegida con tBu, la cadena lateral de arginina está protegida con el grupo Pmc o Pbf, la asparagina se usa protegida con el grupo Trt en su cadena lateral.

Se pueden encontrar ejemplos de estos y grupos protectores adicionales, su introducción y eliminación, en la literatura [Atherton B. and Sheppard R.C., "Solid Phase peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]. El término "grupos protectores" también incluye los soportes poliméricos utilizados en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis tiene lugar total o parcialmente en fase sólida, los posibles soportes sólidos utilizados en el proceso de la invención implican soporte de poliestireno, polietilenglicol injertado a poliestireno y similares, por ejemplo, y sin restricción, resinas de p-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. et al., "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), Péptidos, 2, 45-50], resinas de 2-clorotritilo [Barlos K. et al., "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze", (1989), Tetrahedron Lett., 30, 3943-3946; Barlos K. et al., "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu1-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 enlazador lábil, como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi)valérico (PAL) [Albericio F. et al., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl) aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", (1990), J. Org. Chem., 55, 3730-3743], 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 simultánea y la escisión del compuesto del soporte polimérico.

Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio que provoque el contacto entre los compuestos y el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el de un ser humano, y en forma de una composición que los contenga.

5 A este respecto, 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 cosmética o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante o excipiente cosmética o farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden prepararse por medios convencionales conocidos por los expertos en la materia ["Harry's Cosmeticology", Séptima edición, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, Gran Bretaña].

10 Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad variable en agua, de acuerdo con la naturaleza de sus secuencias de aminoácidos o cualquier modificación posible en los extremos N-terminal y/o C-terminal. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante una solución acuosa, y los que no son solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de los mismos.

La cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de los compuestos de la invención que deben administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, que incluyen la edad, el estado del paciente, la naturaleza o la gravedad de la afección, trastorno o enfermedad a tratar y/o cuidar, la ruta y la frecuencia de administración y la naturaleza particular de los compuestos que se van a utilizar.

20 Se entiende que "cantidad cosmética y farmacéuticamente efectiva" significa una cantidad no tóxica pero suficiente del compuesto o compuestos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los compuestos de la invención se usan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a concentraciones cosmética o farmacéuticamente efectivas para lograr el efecto deseado; en una forma preferida con respecto al peso total de la composición, entre 0,0000001 % (en peso) y 20 % (en peso); preferiblemente entre 0,000001 % (en peso) y 15 % (en peso), más preferiblemente entre 0,00001 % (en peso) y 10 % (en peso) e incluso más preferiblemente entre 0,0001 % (en peso) y 5 % (en peso).

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

30 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, como agua, aceites o tensioactivos, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, y no se limitan a, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite de ricino, polisorbato, ésteres de sorbitán, sulfatos de éter, sulfatos, betainas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinóles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Un experto en la materia conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que se pueden usar en los diferentes sistemas de administración en los que se puede administrar el compuesto de la invención.

El término "liberación sostenida" se usa en un sentido convencional relacionado con un sistema de suministro de un compuesto que proporciona la liberación gradual de este compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación de compuesto relativamente constantes sobre un período de tiempo.

45 Ejemplos de sistemas de administración o liberación sostenida incluyen, sin restricción, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas de lípidos sólidos, vehículos de lípidos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de tensioactivos y fosfolípidos, milisferas, microesferas y nanoesferas, liposferas, milicapsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, que se pueden agregar para lograr una mayor penetración del principio activo y/o mejorar su farmacocinética y propiedades farmacodinámicas. Los sistemas preferidos de suministro o liberación sostenida son liposomas, micelas mixtas de surfactante-fosfolípido, microemulsiones, más preferiblemente microemulsiones de agua en aceite con una estructura interna de micelas inversas y nanocápsulas que contienen microemulsiones.

50 Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica anterior, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica o transdérmica, incluyendo parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos y parches microeléctricos, o por administración sistémica, por ejemplo, y sin limitarse a, vía oral o parenteral, incluida la implantación o inyección nasal, rectal o subcutánea, o la implantación o inyección directa en una parte específica del cuerpo, y preferiblemente debe liberar una cantidad relativamente constante de compuestos de la invención. La cantidad de compuesto contenido en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, de dónde se administrará la composición, la cinética y la duración de la liberación del compuesto de la invención, así como la naturaleza de la

afección, trastorno y/o enfermedad a tratar y/o cuidar.

Los compuestos de la presente invención también pueden adsorberse en polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos, por ejemplo, y no restringirse a, 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 cosmética o farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar en telas, telas no tejidas y dispositivos médicos que están en contacto directo con la piel, liberando así los compuestos de la invención ya sea por biodegradación del sistema de unión al tejido, tejido no tejido o dispositivo médico, o por fricción entre sí y el cuerpo, debido a la humedad corporal, el pH de la piel o la temperatura corporal. Además, los compuestos de la invención pueden incorporarse a las telas y telas no tejidas utilizadas para hacer prendas que están en contacto directo con el cuerpo. Preferiblemente, las telas, telas no tejidas y dispositivos médicos que contienen los compuestos de la invención se usan para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se evitan mediante la inhibición de la liberación de citoquinas, la inhibición de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz y/o la inhibición de la melanogénesis.

Ejemplos de telas, telas no tejidas, prendas de vestir, dispositivos médicos y medios para inmovilizar los compuestos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de administración y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, se pueden encontrar en la literatura y se conocen en la técnica anterior [Schaab C.K. (1986) HAPPI, mayo de 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", *Int. J. Pharm.*, (2002), 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" *Curr. Probl. Dermatol* (2006), v.33, Hipler U.C. and Elsner P., eds. S. Karger AG, Basilea, Suiza; Malcolm R.K. et al., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", *J. Cont. Release*, (2004), 97(2), 313-320]. Las telas preferidas, telas no tejidas, prendas de vestir y dispositivos médicos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, vendajes, colchas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y/o máscaras 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 usarse en diferentes tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluyen cosmética o farmacéuticamente excipientes aceptables necesarios para formular la forma de administración deseada. Un experto en la materia conoce los diferentes excipientes que pueden usarse en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden producirse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, por ejemplo, y no restringida a, cremas, emulsiones múltiples, por ejemplo y no restringidas a, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones de agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones de aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, películas de polisacáridos, ungüentos, espumas, pomadas, polvos, barras, lápices y aerosoles (aspersiones), incluidas las formulaciones sin enjuague y enjuague. Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica se pueden incorporar utilizando técnicas conocidas por la persona experta en la técnica en diferentes tipos de accesorios sólidos, por ejemplo, y no se limitan a, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, colchas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o máscaras faciales, o se pueden incorporar en diferentes productos de maquillaje, como bases de maquillaje, como fluidos bases y bases compactas, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores para debajo de los ojos, sombras de ojos, labiales, protectores labiales, brillo labial y polvos, entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumentan la absorción percutánea de los compuestos de la invención, por ejemplo, y no se limitan a, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptano-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol, entre otros. Además, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención se pueden aplicar a áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin aguja por medio de presión, tal como inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de las mismas, para lograr una mayor penetración del compuesto de la invención. El área de aplicación estará determinada por la naturaleza de la afección, trastorno y/o enfermedad a tratar o prevenir.

Además, 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 usarse en diferentes tipos de formulaciones para administración oral, preferiblemente en forma de cosméticos o medicamentos orales, por ejemplo, y sin limitarse a, cápsulas, incluidas cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, tabletas, incluidas tabletas recubiertas de azúcar, tabletas, píldoras, polvos, gránulos, goma de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas o gelatinas, y cualquier otra forma conocida por el experto en la materia. En una realización particular, los compuestos de la

invención pueden incorporarse en cualquier forma de alimento funcional o alimento fortificado, por ejemplo, y sin restricción, barras dietéticas o polvos compactos o no compactos. Estos polvos se pueden disolver en agua, refrescos, productos lácteos, derivados de soja o se pueden incorporar en barras dietéticas. Los compuestos de la presente invención pueden formularse con excipientes y adyuvantes comunes para composiciones orales o suplementos alimenticios, por ejemplo, y sin restricción, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en la industria de alimentos.

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 también se pueden administrar, así como por vía tópica o transdérmica, por cualquier otra ruta apropiada, tales como la vía 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 nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, subcutánea, vía intradérmica, inyecciones intravasculares, tales como intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intracorneal, intraespinal, intramedular, intracraneal, intracervical, intracerebral, intrameningeo, intraarticular, intrahepático, intratorácico, intratraqueal, intratecal e intraperitoneal, y cualquier otra técnica similar de inyección o infusión. Un experto en la materia conoce los diferentes medios por los cuales 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 ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones cosméticas o farmacéuticas, por ejemplo, y no se limitan a, otros agentes que inhiben la liberación de citoquinas, otros agentes que inhiben las metaloproteinasas de matriz, otros agentes blanqueadores o despigmentantes, otros agentes inhibidores de la síntesis de melanina, otros agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, otros agentes antipicazón, otros agentes antiangiogénicos, otros agentes antienrojecimiento, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan en circulación capilar y/o microcirculación, agentes calmantes, otros protectores solares y agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o rayos infrarrojos A, agentes que inhiben las serina proteasas como las calicreínas, la elastasa leucocitaria o la cathepsina G, agentes que estimulan la proliferación de melanocitos, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes que modulan PPAR γ , agentes que inhiben la exocitosis neuronal, agentes que inhiben la contracción muscular, agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas, agentes antitranspirantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación del receptor de acetilcolina, agentes anticolinérgicos, agentes estimulantes de la síntesis de melanina, agentes promotores, agentes autobronceadores, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de la lisil y/o prolil hidroxilasa, antioxidantes, captadores de radicales libres y/o agentes contra la contaminación atmosférica, carbonilo reactivo carroñeros de especies, agentes anti-glicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, solventes orgánicos, propulsores líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa hidroxiácidos, beta hidroxiácidos, humectantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulsionantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas debajo de los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, síntesis de defensina-estimulantes, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de AMPc, agentes moduladores de AQP-3, agentes estimuladores de la síntesis de aquaporina, proteínas de la familia aquaporina, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de glicosaminoglicanos, síntesis de fibronectina-agentes estimulantes, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuina, proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de proteínas de choque térmico, agentes que estimulan la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes que inhiben la degradación de colágeno, agentes que inhiben la degradación de elastina, agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos, agentes estimulantes proliferación de queratinocitos, agentes que estimulan la proliferación de adipocitos, agentes que estimulan la diferenciación de queratinocitos, agentes que estimulan o retrasan la diferenciación de adipocitos, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes relajantes de la piel, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriáticos, agentes de reparación del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizadores, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes aglutinantes, agentes que regulan la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes que estimulan la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de PGC-1 α , agentes que aumentan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes que inhiben la actividad de PAR-2, agentes que estimulan la curación, agentes de curación coadyuvante, agentes que estimulan la reepitelización, agentes de reepitelización coadyuvante, factores de crecimiento de citoquinas, agentes que estimulan la angiogénesis, agentes que actúan sobre el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dérmica-epidérmica, agentes que inducen el crecimiento del cabello, inhibidores del crecimiento del cabello o agentes retardantes, agentes que retrasan la caída del cabello, conservantes, perfumes, cosméticos y/o absorbentes y/o desodorantes que enmascaran el olor corporal, agentes quelantes, extractos de

- plantas, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos de un proceso biotecnológico, sales minerales, células extractos, o mezclas de los mismos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en particular con los compuestos de la invención. Además, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debería ser inaceptable alterar los beneficios de los compuestos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o natural, como extractos de plantas, o proceder de un procedimiento biotecnológico o de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Se describen ejemplos adicionales en CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008). En el contexto de la presente invención, se entiende por procedimiento biotecnológico cualquier procedimiento que produce el ingrediente activo, o parte de él, en un organismo, o en parte.
- En el presente documento se divulga una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un extracto, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antiarrugas y/o antienvjecimiento, se selecciona, por ejemplo y no se limita al grupo formado por los extractos o extractos hidrolizados de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina*, entre otros; Matrixyl® [INCI: palmitoil pentapéptido-4], Matrixyl 3000® [INCI: palmitoil tetrapéptido-7, palmitoil oligopéptido], Matrixyl® Synthe'6™ [INCI: glicerina, agua, hidroxipropil ciclodextrina, palmitoil tripéptido-38], Essenskin™ [INCI: Hidroximetionina de calcio], Renovage [INCI: Teprenone], Resistem™ [INCI: Fermento *Globularia cordifolia*] o Dermaxyl® [INCI: oligopéptido de palmitoil] comercializado por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapeptido-3], Syn®-Ake® [INCI: dipéptido diaminobutiroil bencilamida diacetato], Syn®-Coll [INCI: palmitoil tripéptido-5], ftaluronato [INCI: goma de algarrobo (*Ceratonia siliqua*) goma] o Preregen® [INCI: proteína de glicina soja (soja), óxido reductasas] comercializado por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Extracto de Hibiscus esculentus hidrolizado], Syniorage™ [INCI: tetrapéptido de acetilo-11], Dermican™ [INCI: Tetrapéptido de acetilo-9] o DN AGE™ LS [INCI: extracto de hoja de Cassia alata] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, Algisum C® [INCI: Metilsilanol manuronato] o hidroxiprolisilano CN® [INCI: Metilsilanol Hidroxiprolina Aspartato] comercializado por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetil hexapéptido-8], SNAP-7 [INCI: Acetil Heptapéptido-4], SNAP-8 [INCI: Acetil octapéptido-3], Leuphasyl® [INCI: Pentapéptido-18], Inyline™ [INCI: Acetil hexapéptido-30], Aldenine® [INCI: proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, tripéptido-1], Preventhelia™ [INCI: diaminopropionil tripéptido-33], Decorinyl® [INCI: tripéptido-10 citrulina], Decorinol® [INCI: tripéptido-9 citrulina], Trylagen® [INCI: extracto de fermento de pseudoalteromonas, proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, tripéptido-10 citrulina, tripéptido-1], Eyeseryl® [INCI: tetrapéptido de acetilo-5], péptido AC29 [INCI: tripéptido de acetil-30 citrulina], Relistase™ [INCI: Acetilarginilriptofil difenilglicina], Thermostressine® [INCI: Acetil tetrapéptido-22], Lipochroman™ [INCI: Dimetilmetoxi cromanol], Chromabright™ [INCI: Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato], Antartcicine® [INCI: Extracto de fermento de pseudoalteromonas], dGlyage™ [INCI: Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-9 citrulina], Vilastene™ [INCI: lisina HCl, lecitina, tripéptido 10 citrulina], Hyadisine™ [INCI: extracto de fermento de pseudoalteromonas], Hyanify™ [propuesta INCI: isomerato de sacárido], Diffuporine™ [INCI: acetilhexapéptido-37], Silusyne™ [INCI : Aceite de soja (soja de glicina), sesquioleato de sorbitán, isohexadecano, hialuronato de sodio, proteína de soja hidrolizada de HIDROXIPROPIL LAURILDIMONIO, hexapéptido de acetilo-39] o Adifyline™ [INCI: hexapéptido de acetilo-38] comercializado por Lipotec, Kollaren® [INCI: tripéptido-1, dextrano] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, Collaxyl® IS [INCI: Hexapéptido-9], Laminixyl IS™ [INCI: heptapéptido], Orsirtine™ GL [INCI: extracto de *Oryza sativa* (arroz)], D'Orientine™ IS [INCI: extracto de semilla de *Phoenix dactylifera* (fecha)], Phytoquintescine™ [INCI: extracto de Einkorn (*Triticum monococcum*)] o Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4] comercializado por Vincience/ISP/Ashland, BONT-L-peptide [INCI: Palmitoil Hexapéptido-19] comercializado por Infinites Actives, Deepaline™ PVB [INCI: proteína de trigo hidrolizada de palmitoil] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoil Hidroxiprolina] comercializado por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: Extracto de *Acmella oleracea*], Gatuline® In-Tense [INCI: Extracto de flor de *Spilanthes acmella*] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: *Juglans regia* (nogal) extracto de semillas] comercializado por Gattefosse, Thalassine™ [INCI: Extracto de algas] comercializado por Biotechmarine, ChroNoline™ [INCI: Tetrapéptido de caproilo-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetil Tetrapéptido-2] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, EquiStat [INCI: Extracto de fruta de *Pyrus malus*, Extracto de semilla de soja de glicina] o Juvenesce [INCI: Ethoxidiglicol y triglicérido caprílico, retinol, ácido ursólico, fitonadiona, ilomastat] comercializado por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocoferol, extracto de fruta de *Silybum marianum*] o PhytoCellTec *Malus domestica* [INCI: cultivo celular de fruto de *Malus domestica*] comercializado por Mibelle Biochemistry, Bioxlift [INCI: extracto de *Pimpinella anisum*] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: extracto de semilla de *Annona squamosa*] comercializado por Silab, antagonistas del canal de Ca²⁺, por ejemplo y no limitado a, sales de alverina, manganeso o magnesio, ciertas aminos 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 reparadoras de ADN, por ejemplo y no restringiéndose a, fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro, entre otros.
- Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un extracto natural o aceite esencial que sea un agente antipicazón, por ejemplo y no limitado a extractos de *Abelmoschus esculentus*, *Actaea alba*, *Aglaia odorata*,

5 *Alkanna tinctoria*, *Althaea officinalis*, *Altingia excelsa*, *Andropogon virginicus*, *Aralia nudicaulis*, *Aralia racemosa*,
Argemone mexicana, *Barleria prionitis*, *Camelia sinensis*, *Caesalpinia digyna*, *Campsis grandiflora*, *Carissa*
congesta, *Carthamus oxyacantha*, *Cassia tora*, *Chrysanthemum indicum*, *Cimicifuga racemosa*, *Cinnamomum*
camphora, *Clematis vitalba*, *Cuscuta reflexa*, *Diospyros peregrina*, *Enicostema axillare*, *Hammamelis virginiana*,
 10 *Jatropha multifida*, *Lavandula officinalis*, *Lavandula latifolia*, *Liquidambar orientalis*, *Lithospermum officinale*,
Madhuca longifolia, *Martynia annua*, *Medicago sativa*, *Michelia champaca*, *Mikania glomerata*, *Mimosa pudica*, *Oryza*
sativa, *Phaseolus vulgaris*, *Phyllanthus urinaria*, *Phyllanthus virgatus*, *Pistacia vera*, *Polygonum hydropiper*, *Quercus*
ilex, *Rauvolfia caffra*, *Ricinus communis*, *Rubus idaeus*, *Sagittaria sagittifolia*, *Sandoricum koetjape*, *Sapindus*
mukorossi, *Schleichera oleosa*, *Sesbania grandiflora*, *Spondias dulcis*, *Tilia sp.*, *Toona ciliata*, *Tragia involucreta*,
 15 *Trichosanthes quinqueangulata*, *Vaccaria pyramidata*, *Ventilago madraspatana*, *Veratrum album* o *Xanthium*
strumarium, entre otros o también al menos un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que es un
 agente contra la picazón, por ejemplo, y no se limita a, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina,
 carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clofeniramina),
 20 dexclorfeniramina, bromofeniramina, triprolidina, ciclocina, clorcicizina, hidroxicina, meclizina, cetirizina,
 levocetirizina, prometazina, tenaldina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatidina, ketotifeno, acrivastina,
 astemizol, cetirizina, loratadina, desloratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, azelastina, levocabastina,
 olopatadina, corticosteroides tales como cortisona, hidrocortisona, dexametasona, prednisona; NeutragenTM [INCI:
 agua, butilenglicol, dextrano, palmitoil tripéptido-8] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, Meliprene[®] [INCI:
 25 Dextrano, acetil heptapéptido-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations,
 DelisensTM [INCI: Acetil Hexapéptido-46] comercializado por Lipotec, SkinasensylTM [INCI: Acetil Tetrapéptido-15]
 comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, SymSitive[®] 1609 [INCI: 4-t-Butilciclohexanol]
 comercializado por Symrise, SymbiocellTM [INCI: Extracto de *Cestrum Latifolium*] comercializado por BASF,
 Gatuline[®] Derma-Sensitive [INCI: Octildodecil Miristato, extracto de fruta de *Capparis Spinosa*] comercializado por
 Gattefosse o MAXnolia [INCI: extracto de corteza de *Magnolia Officinalis*, *Vitis Vinifera*] extracto de semilla de *Vitis*
 30 *Vinifera* (Uva), Tocoferol] comercializado por Mibelle Biochemistry, entre otros o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que
 comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I),
 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como
 una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un agente antiinflamatorio y/o analgésico
 35 seleccionado, por ejemplo y no restringido a, del grupo formado por extracto de madecassoside, extracto de
 equinácea, aceite de semilla de amaranto, madera de sándalo aceite, extracto de hoja de durazno, extracto de *Aloe*
vera, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maximum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipeda*
cunninghamii, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*,
Hypericum perforatum, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Origanum*
 40 *vulgare*, *Prunus laurocerasus*, *Rosmarinus officinalis*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Thymus*
vulgaris, *Uncaria guianensis* or *Vaccinium myrtillus*, furoato de mometasona, prednisolona, antiinflamatorios no
 esteroideos, incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa o lipoxigenasa, benzidamina, ácido acetilsalicílico, ácido
 rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirrizinato, α-bisabolol, azuleno y análogos, sericosida, ruscogenina,
 escina escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, halobetasol, diflorasona, fluocinonida,
 45 amcinonida, triamcinolona, fluticasona, fluocinolona, flurandrenolida, prednicarbo, prednisona, paracetamol,
 amoxiprin, benorilato, salicilato de colina, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato,
 diclofenaco, aceclofenaco, acetmetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, oxametacina, proglumetacina,
 sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, dexibuprofeno, carprofeno, fenbufen, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno,
 dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido tiaprofénico,
 50 suprofeno, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico,
 nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebusona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona,
 fenazona, sulfinpirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib,
 rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, naproxenod, fluprocuzona o licofelona, omega-3 y omega-6, ácidos grasos,
 morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, buprenorfina, benzocaína, lidocaína,
 55 cloroprocaína, tetracaína, procaína, amitriptilina, carbamazepina, gabapéptina, pregabalina, bisabolol, NeutragenTM
 [INCI: agua, butilenglicol, dextrano, palmitoil tripéptido-8] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, DelisensTM
 [propuesta INCI: acetil hexapéptido-46] comercializado por Lipotec, Meliprene[®] [INCI: dextrano, acetil heptapéptido -
 1] comercializado por el Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, SkinasensylTM [INCI: Acetil
 Tetrapéptido-15] o AnasensylTM [INCI: Manitol, extracto de glicirrizato de amonio, cafeína, extracto de
 60 Hippocastanum (castaño de indias)] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF,
 CalmosensineTM [INCI: Acetil Dipéptido-1] comercializado por Sederma, coenzima Q10 o éteres de alquilglicerol,
 entre otros, o mezclas de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una
 cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus
 estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una
 60 cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un agente blanqueador o despigmentante, por
 ejemplo, y no limitado a, los extractos de *Achillea millefolium*, *Aloe vera*, *Aradirachta indica*, *Asmuna japonica*,
Autocarpus incisus, *Bidens pilosa*, *Broussonetia papyrifera*, *Chlorella vulgaris*, *Cimicifuga racemosa*, *Embllica*
officinalis, *Glycyrrhiza glabra*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Ilex purpurea*, *Ligusticum lucidum*, *Ligusticum wallichii*,

Mitracarpus scaber, *Morinda citrifolia*, *Morus alba*, *Morus bombycis*, *Naringi crenulata*, *Prunus domesticus*, *Pseudostellariae radix*, *Rumex crispus*, *Rumex occidentalis*, *Sapindus mukurossi*, *Saxifragia sarmentosa*, *Scutellaria Galericulate*, *Sedum sarmentosum Bunge*, *Stellaria medica*, *Triticum Vulgare*, *Uva ursi* o *Whitania somnifera*, entre otros, y/o una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto sintético, extracto o producto de un proceso de biofermentación con actividad despigmentante, por ejemplo y no restringido a Lipochroman™ 6 [INCI: Dimetilmetoxi Cromanilo], Chromabright™ [INCI: Palmitato de dimetilmetoxi-cromanilo], comercializado por Lipotec, Actiwhite™ LS9808 [INCI: Aqua, Glicerina, Dilaurato de sacarosa, Polisorbato 20, Extracto de *Pisum sativum* (Guisante)] o Dermawhite® NF LS9410 [INCI: Manitol, Arginina HCl, fenilalanina, Disodio EDTA, citrato de sodio, ácido kójico, ácido cítrico, extracto de levadura] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, Lumiskin™ [INCI: Triglicérido Caprílico/Caprico, Diacetil-Boldina], Melaclear™ [INCI: Glicerina, Aqua, Ditiaoctanediol, ácido glucónico, Sutilains, Beta-caroteno] o Etioline™ [INCI: Glicerina, Butilenglicol, Extracto de hoja de *Arctostaphylos uva ursi*, Extracto de *scara Mitracarpus*] comercializado por Sederma/Croda, Sepiwhite™ MSH [INCI: undecilenoil fenilalanina] comercializado por Seppic, Acromaxil [INCI: Aqua, extracto de *Brassica napus*] comercializado por Vincience/ISP/Ashland, Gigawhite™ [INCI: Aqua, Glicerina, Extracto de *Malva sylvestris* (Malva), Extracto de hoja de *Mentha piperita*, Extracto de *Primula veris*, Extracto de *Alchemilla vulgaris*, Extracto de *Veronica officinalis*, Extracto de hoja de *Melissa officinalis*, Extracto de *Achillea millefolium*], Melawhite® [INCI: Extracto de leucocitos, AHA] o Melfade®-J [INCI: Aqua, Extracto de hoja de *Arctostaphylos uva-ursi*, glicerina, fosfato de ascorbilo de magnesio] comercializado por Pentapharm/DSM, Albatin® [INCI: ácido aminoetilfosfórico, butilenglicol, Aqua] comercializado por Exsymol, Tyrostat™-11 [INCI: Aqua, Glicerina, Extracto de *Rumex occidentalis*] o Melanostatine®-5 [INCI: Dextrano, Nonapeptido-1] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, arbutina y sus isómeros, ácido kójico y sus derivados, vitamina C y sus derivados, por ejemplo, y no se limitan a, ácido 6-O-palmitoilascórbico, ácido dipalmitoilascórbico, sal de magnesio del ácido ascórbico-2-fosfato (MAP), ácido ascórbico-2-fosfato de sodio (NAP), glucósido de ascorbilo o ascorbilo tetraisopalmitato (VCIP) entre otros, retinol y sus derivados, incluidos tretinoína e isotretinoína, idebenona, ácido hidroxibenzoico y sus derivados, flavonoides, extracto de soja, extracto de limón, extracto de naranja, extracto de ginkgo, extracto de pepino, extracto de geranio, extracto de agraz, extracto de algarroba, extracto de canela, extracto de mejorana, extracto de romero, extracto de clavo, extracto soluble de regaliz, extracto de hoja de mora, niacinamida, liquiritina, resorcinol y sus derivados, hidroquinona, α-tocoferol, γ-tocoferol, ácido azelaico, resveratrol, sales de mercurio, ácido linoleico, ácido α-lipoico, ácido dihidrolipoico, alfa hidroxilácidos, beta hidroxilácidos, ácido elágico, ácido ferúlico, ácido cinámico, ácido oleanólico, aloesina y sus derivados, inhibidores de PAR-2 y/o inhibidores de la serina proteasa, por ejemplo, y no se limitan a, inhibidores de tripsina, tripsina o calicreína, entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un agente que inhibe las metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo, y no se limita a, ácido ursólico, isoflavonas como genisteína, quercetina, carotenoides, licopeno, extracto de soja, extracto de arándano, extracto de romero, extracto de *Trifolium pratense* (trébol rojo), extracto de *Phormium tenax* (phormium), extracto de kakkonto, extracto de salvia, retinol y sus derivados, ácido retinoico y sus derivados, sapogeninas como diosgenina, hecogenina, smilagenina, sarsapogenina, tigogenina, yamogenina y yucagenina, entre otros, Collalift® [INCI: extracto de malta hidrolizada], Juvenesce [INCI: etoxidiglicol y triglicérido caprílico, retinol, ácido ursólico, fitonadiona, ilomastato] o EquiStat [INCI: extracto de fruta de *Pyrus malus*, extracto de semilla de GLYCINE SOJA] comercializado por Coletica/Engelhard/BASF, Pepha®-Timp [INCI: oligopéptido humano-20], Regu-Age [INCI: proteína de salvado de arroz hidrolizada, proteína de soja de glicina, oxido reductasas] o colhibina [INCI: proteína de arroz hidrolizada] comercializada por Pentapharm/DSM, Lipeptido [INCI: proteína vegetal hidrolizada] o péptido AC29 [INCI: tripéptido de acetilo-30 citrulina] comercializado por Lipotec, Itchiderm™ [INCI: Extracto de pericarpio de *Litchi chinensis*] o Arganyl™ [INCI: Extracto de hoja de *Argania spinosa*] comercializado por Laboratorios Sérobiologiques/Cognis/BASF, MDI Complex® [INCI: Glicosaminoglicanos] o ECM-Protect® [INCI: Aqua (Aqua), Dextrano, Tripéptido-2] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, Dakaline [INCI: *Prunus amygdalus dulcis*, extracto de corteza de *Anogeissus leiocarpus*] comercializado por Soliance, Homeostatina [INCI: *Enteromorpha compressa*, *Caesalpinia spinosa*] comercializado por Provital, péptido de Timp [INCI: propuesto: Hexapéptido de acetilo] o modulina ECM [INCI: propuesto: tripéptido palmitoil] comercializado por Infinitec Activos, IP2000 [INCI: Dextrano, tripéptido de trifluoroacetilo-2] comercializado por el Institut Européen de Biologie Cellulaire/Grupo Unipex, Actimp 1,9,3® [INCI: Proteína Lupina Hidrolizada] comercializada por Expanscience Laboratories, Vitaderm® [INCI: alcohol, agua (Aqua), glicerina, proteína de arroz hidrolizada, extracto de *Ilex aquifolium*, ursolato de sodio, oleanolato de sodio] comercializado por Rahn, adapaleno, tetraciclinas y sus derivados, como minociclina, rolitetraciclina, clortetraciclina, metaciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, demeclociclina y sus sales, Batimastat [BB94; [4-(N-hidroxiamino)-2R-isobutil-3S-(tiofeno-2-iltiometil)succinil]-L-fenilalanina e-N-metilamida], Marimastat [BB2516; [2S-[N-4(R*),2R*,3S]]-N-4[2,2-dimetil-1-[metilaminocarbonil]propil]-N1,2-dihidroxi-3-(2-metil-propil)butanodiamida], entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un extracto, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que es un agente que actúa sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agente que

inhibe la permeabilidad vascular, el agente venotónico o un anti-agente de enrojecimiento, por ejemplo y no limitado a, extractos o extractos hidrolizados de *Tambourissa trichophylla*, *Tambourissa microphylla*, *Tambourissa religiosa*, *Tambourissa capuronii*, Fitotonina [INCI: propilen glicol, extracto de *Arnica montana* (Flor), extracto de *Cupressus sempervirens* (semilla), extracto de *Polygonatum multiflorum*], Haloxil [INCI: hidroxisuccinimida, crisina, palmitoil oligopéptido, palmitoil tetrapéptido-7] u Eyes-Liss INCI: Hesperidin Metil Chalcona, dipéptido-2, Palmitoil tetrapéptido-7] comercializado por Sederma/Croda, Regu-CEA [INCI: cera de granos de escanda, ácido linolénico isomerizado, ácido behénico, palmitoil tripéptido-5] o Regu-AGE [INCI: Proteína de salvado de arroz hidrolizado, óxido reductasas, proteína de glicina soja] comercializado por Pentapharm/DSM, Biophytex [INCI: agua, butilenglicol, pantenol, escina, glicerina, extracto de raíz de *Ruscus aculeatus*, glicirrizato de amonio, extracto de centella asiática, proteína de levadura hidrolizada, extracto de flor de *Calendula officinalis*] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, Eyeseryl® [INCI: Acetil tetrapéptido-5], péptido AC29 [INCI: acetil tripéptido-30 Citrulina], Relistase™ [INCI: acetilarginilriptofil Difenilglicina], Liporeductyl® [INCI: agua, glicerina, lecitina, cafeína, extracto de raíz de escoba (*Ruscus Aculeatus*), maltodextrina, sílice, hidroyoduro de té, extracto de propilenglicol, extracto de hiedra (*Hedera helix*), carnitina, escina, tripéptido-1, goma de xantano, carragenano (*Chondrus crispus*), EDTA disódico] o Delisens™ [INCI propuesto: hexapéptido de acetilo-46] comercializado por Lipotec, complejo MDI [INCI: glicosaminoglicanos] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, complejo IsoSlim [INCI: isoflavonas de soja, cafeína, carnitina, extracto de *Spirulina platensis*, Polisorbato 80, alcohol, fenoxietanol, Aqua] comercializado por Mibelle Biochemistry, Eye Regener [INCI: agua, extracto de semilla de *Medicago sativa* (Alfalfa), proteína de lupino hidrolizada] comercializado por Silab, IBR-CalmDeAge [INCI: glicerina, agua, extracto de semilla de *Phoenix dactylifera* (Dale)] comercializado por IBR, concentrado coralino [INCI: Agua, extracto de *Corallina officinalis*, propilenglicol, fenoxietanol, clorfenesina, metilparabeno] o *Rhodofiltrat delesseria* HG [INCI: dipropilenglicol, agua, extracto de *Delesseria sanguinea*] comercializado por Codif, Silidina [INCI: Exudado de *Porphyridium cruentum*] comercializado por Greentech, Legactif [INCI: glicerina, agua, extracto de raíz de *Ruscus aculeatus*, extracto de cáscara de limón cítrico, extracto de *Solidago virgaurea*] comercializado por Provital, entre otros, o mezclas de los mismos.

En el presente documento se divulga una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cosmética o farmacia farmacéuticamente cantidad efectiva de al menos un agente bacteriostático y/o bactericida y/o un agente fungistático y/o fungicida, por ejemplo, y no limitado a, caprililglicol, imidazolidinilurea, 4-hidroxibenzoato de metilo [INCI: metilparabeno], 4-hidroxibenzoato de etilo [INCI: etilparabeno], 4-hidroxibenzoato de propilo [INCI: propilparabeno], 4-hidroxibenzoato de butilo [INCI: butilparabeno], 4-hidroxibenzoato de isobutilo [INCI: isobutilparabeno], 1,3-bis(hidroximetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona [DMDM hidantoína], 4-hidroxibenzoato de bencilo [INCI: bencilparabeno], alcohol bencilico, ácido deshidroacético, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido propiónico, 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, 3-p-clorofenoxi-1,2-propanodiol (clorfenesina), alcohol diclorobencilico, yodopropinil butilcarbamato, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, clorhexidina, etanol, isopropanol, metanol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol, pentilenglicol, laurato de glicerilo, caprilato de glicerilo, caprato de glicerilo, peróxido de benzoilo, gluconato de clorhexidina, triclosán, fenoxietanol, terpinen-4-ol, α-terpineol, resorcinol, estiemicina, eritromicina, neomicina, clindamicina y sus ésteres, tetraciclinas, metronidazol, ácido azelaico, tolnaftato, nistatina, clotrimazol, ketoconazol, piritona de zinc, óxido de zinc, isotiazolinonas, sulfuro de selenio, bencil hemiformal, ácido bórico, borato de sodio, 6,6-dibromo-4,4-dicloro-2,2'-metilen difenol (bromoclorofenol), 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, tosilcloramida sódica (cloramina T), cloroacetamida, p-cloro-m-cresol, 2-bencil-4-clorofenol (clorofenol), dimetil oxazolidina, bromuro de dodecil dimetil-2-fenoxietil amonio (bromuro de domifeno), 7-etil oxazolidina bicíclica, glutaraldehído, N-(4-clorofenil)-N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil] urea (halocarbono), hexetidina, 2-hidroxi-4-isopropil-2,4,6-cicloheptatrieno-1-ona (hinokitiol), isopropilmetilfenol, sales de mercurio, sales de aluminio, nisina, fenoxiisopropanol, o-fenilfenol, 3-heptil-2-[(3-heptil-4-metil-3H-tiazol-2-ilideno)metil]-4-metiltiazol yodo (Quaternium-73), cloruro de plata, yoduro de sodio, timol, ácido undecilénico, ácido dietilentiainopentaacético, ácido etilendiaminotetraacético, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, lactoferrina y/o una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto natural o aceite esencial con actividad intrínseca bactericida, bacteriostática y/o fungicida, por ejemplo y no restringido a, los extractos de *Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Chamomilla recutita*, *Echinacea Purpurea*, *Hyssopus Officinalis*, *Melaleuca alternifolia* o aceite de árbol del té, entre otros.

Se divulga en el presente documento una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéutica cantidad efectiva de al menos un extracto, que estimula la síntesis de defensinas, por ejemplo, y no se limita a, extractos o extractos hidrolizados de *Aloe vera*, Amaranto tostado, *Rehmannias radix*, árnica, gardenia, zanahoria, naranja, durazno, piña, menta genciana, flor de hibisco, flor de nuez, calabaza, peonía, quinua, boldo, zarzaparrilla, girasol, saúco, alga marina, maíz hidrolizado, soja hidrolizada o arroz hidrolizado, entre otros y/o una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto sintético, extracto o producto de un proceso de biofermentación con efecto estimulante sobre la expresión de las defensinas, por ejemplo y no restringido a, isoleucina y sus isómeros y derivados, valina y sus isómeros y derivados, calcio y sus sales, α-MSH y fragmentos contenidos en la secuencia de aminoácidos de α-MSH, vitamina A y sus derivados y precursores, vitamina D3 y sus derivados, ácido jasmónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido

láctico, ácido acético, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cinámico, ácido glutámico, ácido succínico, inulina, ácido poli-D-glutámico, glicina, L-metionina, L-alanina, L-citrulina, lactoproteína, caseína, lactoperoxidasa, lisozima, polifenol, extracto de *Lactobacillus*, extracto de fusobacterias o bacterias filamentosas no fotosintéticas y no fructificantes, Bodyfensine [INCI: acetil dipéptido-3 aminohexanoato], entre otros.

- 5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un agente para el tratamiento de la rosácea, por ejemplo, entre otros, Regu[®]-CEA [INCI: cera de grano gastado, ácido linoleico isomerizado, ácido behénico, tripéptido de palmitoil-5] o Regu[®]-AGE [INCI: Proteína de salvado de arroz hidrolizada, oxido reductasas, proteína de glicina soja (soja)] comercializada por DSM, Biophytex[™] [INCI: Escina, extracto de raíz de *Ruscus aculeatus*, glicirrizato de amonio, extracto de *centella asiática*, proteína de levadura hidrolizada, extracto de flor de *Calendula officinalis*] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques, MDI Complex[®] [INCI: glicosaminoglicanos] comercializado por Unipex, Phytotone[™] [INCI: extracto de *Arnica montana* (Flor), extracto de *Cupressus sempervirens* (semilla), extracto de *Polygonatum multiflorum*], Haloxyl[™] [INCI: hidroxisuccinimida, crisina, palmitoil oligopéptido, palmitoil tetrapéptido-7] u Eye-Liss[™] [INCI: Hesperidin Metil Chalcona, Ditoil-2, Tetrapéptido-7 de palma] comercializado por Sederma, IBR-CalmDeAge[™] [INCI: glicerina, agua, extracto de semilla de *Phoenix dactylifera* (Dátil)] comercializado por IBR, concentrado coralino [INCI: agua, extracto de *Corallina officinalis*, propilenglicol, fenoxietanol, clorofenina, metilparabeno] o Rhodofiltrat *Delesseria* HG [INCI: Dipropilen glicol, Aqua, extracto de *Delesseria sanguinea*] comercializado por Codif, Silidine[®] [INCI: exudado de *Porphyridium cruentum*] comercializado por Greentech, Eye Regener [INCI: Agua, extracto de semillas de *Medicago sativa* (Alfalfa), proteína lupina hidrolizada] comercializado por Silab, IsoSlim Complex [INCI: isoflavonas de soja, cafeína, carnitina, extracto de espirulina platensis, polisorbato 80, alcohol, fenoxietanol, aguamarina] comercializado por Mibelle, Legactif [INCI: glicerina, aqua, extracto de raíz de *Ruscus Aculeatus*, extracto de cáscara de *Citrus limon*, extracto de *Solidago virgaurea*] comercializado por Provital, antibióticos como tetraciclina, minociclina, eritromicina, doxiciclina o azitromicina, agentes antiinfecciosos como el ácido azelaico nadifloxacina, sulfacetamida de sodio y metronidazol, antiinflamatorios con ácidos fólicos, nicotinamida y óxido de zinc, queratolíticos como el peróxido de benzoilo, resorcinol y ácido salicílico y retinoides.

Aplicaciones

- 30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I),



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

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

- 35 R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo; y

(i) AA₁ es -L-Ser-, AA₂ es -L-Val-, AA₃ es -L-Arg-, AA₄ es -L-Val-, AA₅ es -L-Ala-, AA₆ es -L-Val- y n+m+p+q es menor o igual a 2; o

- 40 (ii) AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Thr-, AA₄ es -L-Asn-, AA₅ es -L-Thr-, AA₆ es un enlace y n+m+p+q es menor o igual a 1

para su uso en medicina.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I),



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

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo; y

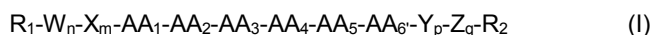
- 50

(i) AA₁ es -L-Ser-, AA₂ es -L-Val-, AA₃ es -L-Arg-, AA₄ es -L-Val-, AA₅ es -L-Ala-, AA₆ es -L-Val- y n+m+p+q es menor o igual a 2; o

(ii) AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Thr-, AA₄ es -L-Asn-, AA₅ es -L-Thr-, AA₆ es un enlace y n+m+p+q es menor o igual a 1,

5 para el tratamiento de la piel y/o membranas mucosas.

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



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

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

10 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo; y

15 (i) AA₁ es -L-Ser-, AA₂ es -L-Val-, AA₃ es -L-Arg-, AA₄ es -L-Val-, AA₅ es -L-Ala-, AA₆ es -L-Val- y n+m+p+q es menor o igual a 2; o

(ii) AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Thr-, AA₄ es -L-Asn-, AA₅ es -L-Thr-, AA₆ es un enlace y n+m+p+q es menor o igual a 1.

20 para el tratamiento y/o cuidado cosmético, no terapéutico de la piel y/o las membranas mucosas, en particular para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, tratamiento y/o prevención de arrugas y/o arrugas de expresión y/o el tratamiento y/o prevención de manchas debido al envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

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



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

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

25 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

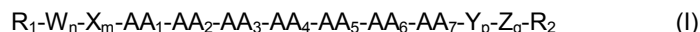
R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo; y

30 (i) AA₁ es -L-Ser-, AA₂ es -L-Val-, AA₃ es -L-Arg-, AA₄ es -L-Val-, AA₅ es -L-Ala-, AA₆ es -L-Val- y n+m+p+q es menor o igual a 2; o

(ii) AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Thr-, AA₄ es -L-Asn-, AA₅ es -L-Thr-, AA₆ es un enlace y n+m+p+q es menor o igual a 1

para su uso en el tratamiento de inflamación, trastornos angiogénicos y/o enfermedades de la piel y/o trastornos y/o enfermedades de pigmentación.

35 También se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula general (I),



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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

40 AA₃ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

5 n+m+p+q es menor o igual a 2;

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 R₅-CO-, en la que R₅ 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 o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en las que R₃ y R₄ 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, aralquilo sustituido o no sustituido; y

R₁ o R₂ no son α-aminoácidos,

para su uso en la inhibición de la liberación de citoquinas. Preferiblemente, las citoquinas son interleuquinas. Más preferiblemente, las interleuquinas son interleuquina IL6 e IL8 cuya liberación está mediada por el péptido LL-37.

También se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula general (I),

20
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

25 AA₄ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

30 n+m+p+q es menor o igual a 2;

35 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 R₅-CO-, en la que R₅ 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 o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

40 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en las que R₃ y R₄ 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, aralquilo sustituido o no sustituido; y

R₁ o R₂ no son α-aminoácidos,

para su uso en la inhibición de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz. Preferiblemente, la metaloproteinasas de matriz es collagenasa.

También se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula general (I),

45
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

5 AA₄ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

10 n+m+p+q es menor o igual a 2;

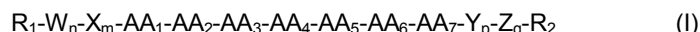
R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en la que R₅ 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 o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido ;

15 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en las que R₃ y R₄ 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, aralquilo sustituido o no sustituido; y

20 R₁ o R₂ no son α-aminoácidos,

para su uso en la inhibición de la melanogénesis. Preferiblemente, la inhibición de la melanogénesis se obtiene por inhibición de la tirosinasa.

25 También se divulga en el presente documento un procedimiento de tratamiento y/o prevención de dolor, inflamación, picazón, trastornos angiogénicos y/o enfermedades de la piel y/o trastornos y/o enfermedades de pigmentación, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I),



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

30 AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

35 AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

n+m+p+q es menor o igual a 2;

40 con la condición de que, si AA₁ es un enlace, AA₂ es -Val-, AA₃ es -Thr-, AA₄ es -Val-, AA₅ es -Ala-, AA₆ es un enlace, entonces p y q son 0;

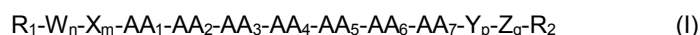
R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en la que R₅ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido,

alícicilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

5 R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, en las que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo 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

R_1 o R_2 no son α -aminoácidos.

10 También se divulga en el presente documento un procedimiento de tratamiento de la piel y/o membranas mucosas que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I),



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

AA_1 se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA_2 se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

15 AA_3 se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

AA_4 se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

AA_5 se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA_6 se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

20 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

$n+m+p+q$ es menor o igual a 2;

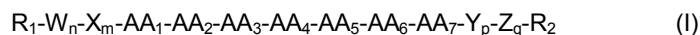
con la condición de que, si AA_1 es un enlace, AA_2 es -Val-, AA_3 es -Thr-, AA_4 es -Val-, AA_5 es -Ala-, AA_6 es un enlace, entonces p y q son 0;

25 R_1 se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo 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 R_5-CO- , en la que R_5 se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

30 R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, en las que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo 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

R_1 o R_2 no son α -aminoácidos.

35 También se divulga en el presente documento un procedimiento de tratamiento y/o cuidado cosmético, no terapéutico de la piel y/o membranas mucosas, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula general (I),



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

40 AA_1 se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA_2 se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

AA_3 se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

AA_4 se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

AA_5 se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

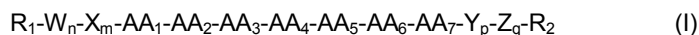
n+m+p+q es menor o igual a 2;

5 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 R₅-CO-, en la que R₅ 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 o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en las que R₃ y R₄ 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, aralquilo sustituido o no sustituido; y

15 R₁ o R₂ no son α-aminoácidos.

También se divulga en el presente documento un procedimiento de inhibición de la liberación de citoquinas que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I),



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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

25 AA₅ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

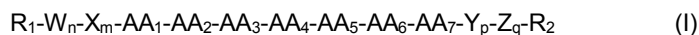
n+m+p+q es menor o igual a 2;

30 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 R₅-CO-, en la que R₅ 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 o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en las que R₃ y R₄ 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, aralquilo sustituido o no sustituido; y

40 R₁ o R₂ no son α-aminoácidos.

También se divulga en el presente documento un procedimiento de inhibición de la actividad de metaloproteinasas de matriz que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I),



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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

5 AA₅ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

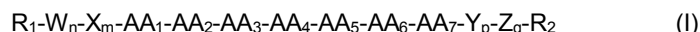
n+m+p+q es menor o igual a 2;

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 R₅-CO-, en la que R₅ 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 o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

15 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en las que R₃ y R₄ 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, aralquilo sustituido o no sustituido; y

20 R₁ o R₂ no son α-aminoácidos.

También se divulga en el presente documento un procedimiento de inhibición de la melanogénesis que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I),



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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser- y enlace;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Ala-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Thr-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Val- y -Asn-;

30 AA₅ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Thr-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Val- y enlace;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

n+m+p+q es menor o igual a 2;

35 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 R₅-CO-, en la que R₅ 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 o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido ;

40 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en las que R₃ y R₄ 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, aralquilo sustituido o no sustituido; y

45 R₁ o R₂ no son α-aminoácidos.

También se divulga aquí cuando el sustituyente del extremo N-terminal se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R-CO-, en la que R 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, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 3-10 miembros, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y R-CO- no es un α-aminoácido. Más preferiblemente, el sustituyente del extremo N-terminal se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, acetilo, tert-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexanocarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroil miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Incluso más preferiblemente, el sustituyente del extremo N-terminal es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferente, R₁ es acetilo o palmitoilo.

También se divulga en el presente documento cuando el sustituyente del extremo C-terminal se selecciona del grupo formado por -NR₁R₂, -OR₁, -SR₁, en las que R₁ y R₂ 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, cicloalquil 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, anillo heterocíclico sustituido o no sustituido de 3-10 miembros y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que el alquilo la cadena es de 1 a 6 átomos de carbono y -NR₁R₂ no es un α-aminoácido. Opcionalmente, R₁ y R₂ pueden estar unidos por un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente, el sustituyente del extremo C-terminal es -NR₁R₂ u -OR₁. Más preferiblemente, R₁ y R₂ se seleccionan del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol con un peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Daltons, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Incluso más preferiblemente, R₁ es H y R₂ se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferente, el sustituyente del extremo N-terminal se selecciona de -OH y -NH₂.

También se divulga en el presente documento la picazón seleccionada de la picazón asociada con afecciones, enfermedades y/o trastornos, por ejemplo, y no se limita a, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis herpetiforme, fotodermatosis, fotosensibilidad, dermatosis relacionada con el embarazo, dermatosis relacionada con la menopausia, eczema, piel sensible, psoriasis, varicela, herpes, herpes zoster, síndrome de Netherton, síndrome de descamación de la piel, liquen plano, acné, rosácea, caspa, seborrea, dermatitis seborreica, alopecia, pie de atleta, candidiasis, hemorroides, picazón vaginal, prurito anal, picazón anogenital, quemaduras solares, urticaria, otitis pruriginosa, prurito senil, prurito acuático, prurito nodular, prurito plano, pitiriasis rosada, xerosis y piel seca, o prurito asociado con diálisis, infección por VIH, neoplasias malignas, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma, linfoma, tumores sólidos, adenocarcinomas, cáncer de pulmón, enfermedades hepáticas, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinófilico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia ferropénica, lupus eritematoso sistémico, enfermedades endocrinas, enfermedades tiroideas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedades paratiroides, diabetes mellitus, enfermedades renales, insuficiencia renal, uremia, infecciones parasitarias, sarna, piojos, lombrices intestinales, reacciones alérgicas, alergias a medicamentos, alergias alimentarias, alergias a productos químicos, exposición a plantas venenosas, exposición a picaduras de insectos, quimioterapia, estrés y ansiedad, entre otros. Preferiblemente, la picazón se selecciona del grupo formado por piel sensible, xerosis, piel seca, dermatitis, psoriasis, acné y rosácea.

También se divulga en el presente documento el dolor seleccionado, por ejemplo y no limitado a, del grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor abdominal, dolor del sistema digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor del corazón, dolor pancreático, dolor hepático, dolor debido a cálculos biliares, colestasis, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor debido a úlceras duodenales, dolor debido a esofagitis, dolor debido a enfermedad por reflujo gastroesofágico, bazo dolor, dolor en los vasos sanguíneos, síndrome de dolor talámico, síndrome del intestino irritable, dolor asociado con la enfermedad de Crohn, dolor asociado con colitis ulcerosa, diverticulitis, mucositis gastrointestinal, dolores de cabeza, dolores de cabeza por tensión, dolores de cabeza asociados con sinusitis, migrañas, dolor ocular, síndrome de ojo seco, dolor postoperatorio, dolor postoperatorio debido a incisiones quirúrgicas, dolor postoperatorio debido a inserciones de implantes en el hueso, dolor postoperatorio debido a hueso sustituido, dolor postoperatorio debido a infecciones, dolor postoperatorio debido a amputaciones de extremidades, dolor debido a fracturas óseas, dolor debido a cáncer, dolor debido a cáncer óseo, dolor asociado a tumores óseos benignos, dolor asociado a osteomas osteoides, dolor asociado a osteoblastomas, dolor debido al tratamiento contra el cáncer, dolor debido a la quimioterapia, dolor debido a la emesis, dolor debido a la emesis resultante del tratamiento de quimioterapia, dolor musculoesquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, dolor psicógeno, dolor neurálgico, dolor debido a enfermedades desmielinizantes, dolor de cuello asociado con distonía cervical, dolor de espalda, lumbago, ciática, inflamación neurogénica, neuritis, causalgia, sensibilidad al tacto, sensibilidad al frío, sensibilidad al calor, irritación de la piel, irritación de la piel después de la depilación, irritación de la piel después del afeitado, psoriasis, piel sensible,

dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eczema, liquen plano, rosácea, quemaduras, bronceado, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, uveítis, dolor debido a daño nervioso, neuralgia, neuralgia posherpética, neuropatías, neuropatías periféricas, dolores fantasmas, alodinia, hiperalgesia, hiperalgesia fría, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor ardiente, síndrome de Grierson-Gopalan (mejor conocido como síndrome de ardor en los pies), síndrome de boca ardiente, parestesia, enfermedad de Fabry, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a la diabetes, dolor neuropático debido al SIDA, dolor orofacial, dolor dental, dolor debido al diente extirpado, dolor debido a la extracción de muelas del juicio, sensibilidad dental al frío, sensibilidad dental al calor, mucositis oral, dolor articular temporomandibular, dolor articular causado por gota, dolor asociado con procesos de eliminación de tatuajes o tatuajes, dolor de juanete, dolor testicular, dolor miofascial, dolor de vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, cistitis, dolor debido a cálculos renales, cólico renal, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor posparto, dolor menstrual, dolor escrotal, dolor perineo, dolor o hipersensibilidad pélvica, dolor o irritación de la piel después de la cirugía, después del tratamiento con terapia de luz pulsada intensa (IPL), después del tratamiento con terapia de luz pulsada monocromática (láser), después del tratamiento con agentes químicos exfoliantes o después de la sobreexposición a sustancias agresivas agentes externos y dolor debido al abuso crónico de alcohol.

En otro aspecto particular, la inflamación se selecciona, por ejemplo y no está restringida a, del grupo formado por inflamación neurogénica, inflamación articular, inflamación del tendón, inflamación muscular, sepsis, inflamación vascular, inflamación respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, rinitis alérgica, asma, otitis, inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, pancreatitis, hepatitis, afecciones relacionadas con inflamación crónica, inflamación aguda, nefritis, lupus eritematoso sistémico, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y adulta, enfermedad de Still, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis causada por gota, espondilitis reumatoide, glomerulonefritis, neuritis, inflamación del tejido nervioso, esclerosis múltiple, trastornos del sistema inmune, síndrome de Sjögren, aterosclerosis, miocarditis, pericarditis, vasculitis, afecciones inflamatorias de la piel, acné, rosácea, pápulas, pústulas, telangiectasias, psoriasis, piel sensible, enrojecimientos, eritema, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eczema, enfermedad hiperproliferativa de la piel, quemaduras, quemaduras solares, inflamación del moco vaginal, vulvodinia, vaginitis, inflamación de la mucosa oral, gingivitis, periodontitis, enfermedades de ojo inflamatorio, uveítis, conjuntivitis ocular y vernal, sarcoidosis, úlceras pépticas, urticaria, penfigoide ampolloso, esclerodermia, fibrosis, angioedema, anafilaxia, alopecia, cirrosis del hígado, restenosis, polimialgia reumática, espondiloartropatía seronegativa, incluida la espondilitis anquilosante y el síndrome de Reiter dermatomitos, cuerpo de inclusión miositis, polimiositis y linfangioleiomiomatosis. Preferiblemente, la inflamación se selecciona del grupo formado por rosácea, acné, pápulas, pústulas, telangiectasias, piel sensible, enrojecimiento, eritema, dermatitis, eczema y psoriasis.

En otro aspecto particular, los trastornos y/o enfermedades angiogénicas de la piel se seleccionan, por ejemplo, y no se limitan a, del grupo formado por psoriasis, acné, rosácea, verrugas, eczema, hemangiomas y linfangiogénesis, síndrome de Sturge-Weber, neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, enfermedades inflamatorias crónicas y artritis. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento y/o cuidado de la rosácea.

En otro aspecto particular, los trastornos y/o enfermedades de pigmentación se seleccionan, por ejemplo y no se limitan a, del grupo formado por pecas, lentigo, melasma, piebaldismo, enfermedad de Addison, vitiligo, manchas debido a la exposición a la radiación UV, manchas debidas al envejecimiento, manchas debidas al fotoenvejecimiento, manchas causadas por inflamación, incluso debido al tratamiento con láser o la estética postoperatoria, marcas de acné, eczema, ocronosis, cicatrices y/o trastornos hormonales, incluidos cloasmas.

En otra realización particular, el tratamiento y/o cuidado cosmético, no terapéutico de la piel es un tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, tratamiento y/o prevención de arrugas y arrugas de expresión, y/o tratamiento y/o prevención de manchas debido al envejecimiento y/o fotoenvejecimiento. En una realización más particular en su tratamiento y/o cuidado de la piel facial.

En otro aspecto, la administración de los compuestos de la presente invención se realiza por vía tópica, transdérmica, oral o parenteral. En otro aspecto particular, la aplicación tópica o transdérmica se lleva a cabo por iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin aguja por medio de presión, parches microeléctricos, mascarillas o cualquier combinación del mismo.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio que provoque el contacto entre los compuestos y el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el de un ser humano, y en forma de una composición que los contenga. A este respecto, la invención proporciona 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 cosmética o farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden prepararse por medios convencionales conocidos por los expertos en la materia.

En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio que provoque el contacto entre los compuestos y el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el de un ser humano, y más preferiblemente en forma de una composición que los contiene. La administración de los compuestos de la presente invención se realiza por vía tópica, transdérmica, oral o parenteral. En otro aspecto particular, la aplicación tópica o

transdérmica se lleva a cabo mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin aguja por medio de presión, parches microeléctricos, mascarillas o cualquier combinación del mismo.

- 5 La frecuencia de aplicación puede variar mucho, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, con una recomendación de un rango de aplicación de una vez al mes a diez veces al día, preferiblemente de una vez a la semana a cuatro veces al día, más preferiblemente de tres veces a la semana a dos veces al día, incluso más preferiblemente una vez al día.

Ejemplos

Metodología general

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

Abreviaturas

Las abreviaturas utilizadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de la 1983 IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature descritas en Eur. J. Biochem. (1984) 138: 9-37.

- 15 ®, resina; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; 2-CITrt-®, resina de 2-clorotril; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxicarbonilo; Ala, alanina; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)]fenoxiacético; Arg, arginina; Asn, asparagina; Boc, tert-butoxicarbonilo; Bzl, bencilo; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; Cbz, benciloxicarbonilo; cHx, ciclohexilo; ClZ, 2-clorobencilo; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; Dde, N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo]; DIEA, N,N'-diisopropiletilamina; DIPCDI, N,N'-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; ADN, ácido desoxirribonucleico; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; L-DOPA, L-3,4-dihidroxifenilalanina; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas por ionización por electroaspersión; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; HDFa, fibroblastos dérmicos humanos, adultos; HEPES, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-metanosulfónico; HOAt, 1-hidroxibenzotriazol; HMGS, suplemento de crecimiento de melanocitos humanos; HMGS-2, suplemento de crecimiento de melanocitos humanos sin PMA (acetato de miristato de forbol); HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; IL-6, interleuquina-6; IL-8, interleuquina-8; INCI, Nomenclatura internacional de ingredientes cosméticos; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metil-butilo; KLK5, caliceína-5; LL-37, péptido antimicrobiano C-terminal de catelicidina; MBHA, p-metilbenzohidrilamina; Me metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencenosulfonilo; Mts, mesitilenosulfonilo; Mtt, metoxitritilo o metiltritilo; N-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo; PBS, solución salina tamponada con fosfato; PGC-1α, coactivador PPARγ 1α; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, para-nitrobenciloxicarbonilo; PPARγ, receptor-y activado por proliferador de peroxisoma; q.s., cantidad suficiente; q.s.p., cantidad suficiente para; ARN, ácido ribonucleico; Ser, serina; tBu, tert-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; Thr, treonina; TIS, trisopropilsilano; Tos, tosilo o p-toluenosulfonilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Val, valina; Z, benciloxicarbonilo.

Síntesis química

- 40 Todos los procesos sintéticos se llevaron a cabo en jeringas de polipropileno provistas de discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y solventes fueron de calidad de síntesis y se usaron sin ningún tratamiento adicional. Los solventes y reactivos solubles se eliminaron por succión. El grupo Fmoc se eliminó con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min, 5 ml/g de resina) [Lloyd-Williams P. et al. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, Estados Unidos)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento y, nuevamente, desprotección, se llevaron a cabo con DMF (3 x 1 min) cada vez usando 10 ml de disolvente/g de resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml de disolvente/g de resina. El control de los acoplamientos se realizó llevando a cabo la prueba de ninhidrina [Kaiser E. et al., "Anal. Biochem". (1970) 34: 595-598] o cloranil [Christensen T. "Acta Chem. Scand". (1979), 33B: 763-766]. Todas las reacciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25°C.

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

55 Ejemplo 1

Preparación profética de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-O-2-CITrt-®, en la que AA₁ es un enlace o -

L-Ser-; AA₂ es -L-Ala- o -L-Val-; AA₃ es -L-Arg- o -L-Thr-; AA₄ es -L-Asn- o -L-Val-; AA₅ es -L-Ala- o -L-Thr-; AA₆ es -L-Val-; y n, m, p y q son 0.

- 5 8,8 mmol; 1 equiv de Fmoc-L-Val-OH disuelto en 55 ml de DCM, al que se agrega 0,85 equiv de DIEA, se incorporan a la resina seca de 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol). Se agitan durante 5 minutos, después de lo cual se añaden 1,64 equivalentes de DIEA. La mezcla se deja reaccionar durante 40 min. Los grupos de cloruro restantes se bloquean por tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

- 10 El grupo Fmoc N-terminal se desprotege como se describe en los procedimientos generales y 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Thr(tBu)-OH se acoplan a la resina peptídica en presencia de 2,5 equiv de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt usando DMF como solvente durante 1 hora. La resina se lava luego como se describe en los procedimientos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repite para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos, 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH o Fmoc-L-Val-OH; 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH o Fmoc-L-Thr(tBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Val-OH se acoplan secuencialmente en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

- 15 Cada resina de peptidilo se divide en dos mitades y se añaden 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH a uno en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

Después de la síntesis, las resinas de peptidilo se lavan con DCM (5 x 3 min) y se secan con corriente de nitrógeno.

Ejemplo 2

Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-O-2-CITrt®, en la que AA₁ es un enlace; AA₂ es -L-Ala-; AA₃ es -L-Thr-; AA₄ es -L-Asn-; AA₅ es -L-Thr-; AA₆ es un enlace; y n, m, p y q son 0.

- 20 (8,8 mmol; 1 equiv.) de Fmoc-L-Thr(tBu)-OH disuelto en 55 ml de DCM, a los que se añadieron 0,85 equiv de DIEA, se incorporaron a la resina seca de 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol). Se agitaron durante 5 minutos, después de lo cual se añadieron 1,64 equivalentes de DIEA. Se dejó reaccionar durante 40 min. Los grupos de cloruro restantes se bloquearon por tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

- 25 El grupo Fmoc N-terminal se desprotegió como se describe en los procedimientos generales y se acoplaron 2,5 equiv de Fmoc-L-Asn-OH sobre la resina peptídica en presencia de 2,5 equiv de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt usando DMF como un solvente por 1 hora. Luego se lavó la resina como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Thr(tBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Ala-OH se acoplan secuencialmente en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

- 30 Después de la síntesis, las resinas de peptidilo se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron con corriente de nitrógeno.

Proféticamente, usando el mismo protocolo, otro Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-O-2-CITrt®, en la que AA₁ es un enlace o -L-Ser-; AA₂ es -L-Ala- o -L-Val-; AA₃ es -L-Arg- o -L-Thr-; AA₄ es -L-Asn- o -L-Val-; AA₅ es -L-Ala- o -L-Thr-; AA₆ es un enlace; y se obtienen n, m, p y q son 0.

35 Ejemplo 3

Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-AM-MBHA®, en la que AA₁ es -L-Ser-; AA₂ es -L-Val-; AA₃ es -L-Arg-; AA₄ es -L-Val-; AA₅ es -L-Ala-; AA₆ es -L-Val-; y n, m, p y q son 0.

- 40 Se trataron 5 mmol de la resina Fmoc-AM-MBHA con una funcionalización de 0,73 mmol/g con piperidina-DMF de acuerdo con el protocolo general descrito para eliminar el grupo Fmoc. Se incorporaron 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Val-OH sobre la resina desprotegida en presencia de 2,5 equivalentes de DIPCDI y 2,5 equivalentes de HOBt usando DMF como disolvente durante 1 hora.

- 45 La resina se lavó luego como se describe en los procedimientos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repitió para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos 2,5 equiv de Fmoc-L-Ala-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Val-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH y posteriormente 2,5 equiv de Fmoc-L-Val-OH se acoplan secuencialmente en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI en cada acoplamiento.

Finalmente, se añadieron 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

Después de la síntesis, todas las resinas de peptidilo se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron con corriente de nitrógeno.

- 50 Proféticamente, usando el mismo protocolo, otros Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-AM-MBHA®, en la que AA₁ es un enlace o -L-Ser-; AA₂ es -L-Ala- o -L-Val-; AA₃ es -L-Arg- o -L-Thr-; AA₄ es -L-Asn- o -L-Val-; AA₅ es -L-Ala- o -L-Thr-; AA₆ es -L-Val-; y se obtienen n, m, p y q son 0.

Ejemplo 4

Preparación profética de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-AM-MBHA-®, en la que AA₁ es un enlace o -L-Ser-; AA₂ es -L-Ala- o -L-Val-; AA₃ es -L-Arg- o -L-Thr-; AA₄ es -L-Asn- o -L-Val-; AA₅ es -L-Ala- o -L-Thr-; AA₆ es un enlace; y n, m, p y q son 0.

- 5 Se tratan 5 mmol de la resina Fmoc-AM-MBHA con una funcionalización de 0,73 mmol/g con piperidina-DMF según el protocolo general descrito para eliminar el grupo Fmoc. Se incorporan 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Thr(tBu)-OH sobre la resina desprotegida en presencia de 2,5 equivalentes de DIPCDI y 2,5 equivalentes de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 1 hora.

- 10 La resina se lava luego como se describe en los procedimientos generales y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repite para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos 2,5 equiv de Fmoc-L-Asn-OH o Fmoc-L-Val-OH; 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH o Fmoc-L-Thr(tBu)-OH y posteriormente 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Val-OH se acoplan secuencialmente en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI en cada acoplamiento.

- 15 Cada resina de peptidilo se divide en dos mitades y se agregan 2,5 equivalentes de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH a uno en presencia de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

Después de la síntesis, todas las resinas de peptidilo se lavan con DCM (5 x 3 min) y se secan con corriente de nitrógeno.

Ejemplo 5

Proceso general para la eliminación del grupo protector Fmoc N-terminal.

- 20 El grupo Fmoc N-terminal de las resinas de peptidilo obtenidas en los ejemplos 2 y 3 como se describe en los procedimientos generales (piperidina al 20 % en DMF, 1 x 1 min + 1 x 5 min). Las resinas de peptidilo se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

Proféticamente, usando el mismo protocolo, el grupo Fmoc N-terminal de las resinas de peptidilo obtenidas proféticamente en los ejemplos 1 y 4 se desprotegen, lavan y secan.

Ejemplo 6

Proceso profético para introducir el grupo palmitoilo R₁ en las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 5.

- 30 Se incorporan 2,56 g de ácido palmítico (10 mmol; 10 equiv) pre-disuelto en DMF (1 ml) en 1 mmol de las resinas peptídicas en el Ejemplo 5, en presencia de 1,53 g de HOBt (10 mmol; 10 equiv.) y 1,56 ml de DIPCDI (10 mmol; 10 equiv.). Se les permite reaccionar durante 15 horas, después de lo cual las resinas se lavan con THF (5 x 1 min), DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), THF (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter (3 x 1 min), y se secan al vacío.

Ejemplo 7

Proceso para introducir el grupo acetilo R₁ en las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 5.

- 35 1 mmol de las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 5 se trató con 25 equivalentes de anhídrido acético en presencia de 25 equivalentes de DIEA usando 5 ml de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30 minutos, después de lo cual las resinas de peptidilo se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

Proféticamente, siguiendo el mismo protocolo, el grupo acetilo R₁ se introduce en las resinas de peptidilo obtenidas proféticamente en los Ejemplos 5.

Ejemplo 8

Proceso de escisión del soporte polimérico de las resinas de peptidilo obtenidas en el Ejemplo 7.

- 45 Se trataron 200 mg de las resinas de peptidilo secas obtenidas en el Ejemplo 7 con 5 ml de TFA:TIS:H₂O (90:5:5) durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación. Los filtrados se recogieron en 50 ml de éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno provistas de discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50 ml de éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H₂O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 80 % en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos fue confirmada por ESI-MS.

Proféticamente, siguiendo el mismo protocolo, la escisión del soporte polimérico se realiza para las otras resinas de peptidilo obtenidas proféticamente en los Ejemplos 5 a 7.

Ejemplo 9

Proceso de escisión profético del soporte polimérico y funcionalización con amina sustituida con R₂: Obtención de Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-NH- (CH₂)₁₅-CH₃, en la que AA₁ es un enlace o -L-Ser-; AA₂ es -L-Ala- o -L-Val-; AA₃ es -L-Arg- o -L-Thr-; AA₄ es -L-Asn- o -L-Val-; AA₅ es -L-Ala- o -L-Thr-; AA₆ es un enlace o -L-Val-; y n, m, p y q son 0.

Los péptidos Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-OH con cadenas laterales totalmente protegidas se obtuvieron o se obtuvieron proféticamente tratando 150 mg de las resinas de peptidilo Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-O-2-CITrt® del Ejemplo 7, previamente desecado al vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una solución de TFA al 3 % en DCM por 5 min. Los filtrados se recogieron en 50 ml de éter dietílico frío y el tratamiento se repitió tres veces. Las soluciones etéreas se evaporan a sequedad a presión reducida y temperatura ambiente, los precipitados se vuelven a disolver en MeCN al 50 % en H₂O y se liofilizan. Se pesan 10 mg de los péptidos brutos obtenidos en un matraz y se añaden 3 equivalentes de hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidro. Se añaden 2 equivalentes de DIPCDI y se dejan reaccionar bajo agitación magnética a 47 °C. Las reacciones se controlan por HPLC hasta la desaparición de los productos iniciales, que se completan después de 24-48 horas. Los solventes se evaporan a sequedad y se evaporan conjuntamente dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con cadenas laterales totalmente protegidas] se redisuelven en 25 ml de una mezcla de TFA:DCM:anisol (49:49:2) y se dejó reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 250 ml de éter dietílico frío, los disolventes se evaporan a presión reducida y se realizan dos evaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disuelven en una mezcla de MeCN al 50 % en H₂O y se liofilizan.

Ejemplo 10

Evaluación de la capacidad inhibitoria de los compuestos sobre la actividad proinflamatoria del péptido antimicrobiano LL-37 en los queratinocitos primarios.

Se prepararon soluciones de los compuestos de la invención en tubos Eppendorf a las concentraciones deseadas en medio Epilife® completo con y sin LL-37 a 50 µg/ml en un volumen final de 250 µL. Las mezclas se incubaron en rotación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la hora de preincubación, se recogieron las muestras y se les dio un pulso rápido en la centrífuga para empujar toda la solución al fondo del tubo. Sin eliminar el medio de incubación, se añadió a las células de 50 µl/pocillo de las mezclas anteriores por cuadruplicado y la placa se incubó a 37°C en una incubadora de CO₂ durante 1 hora. Después de la hora de incubación, se añadieron 50 µl/pocillo de medio Epilife® completo. Se incubaron durante otras 5 horas para permitir la liberación de citoquinas proinflamatorias inducidas por LL-37 para su posterior cuantificación por ELISA. Después de las 5 horas, los 300 µL de sobrenadantes se recogieron con la pipeta multicanal y se pasaron a una nueva placa de 96 pocillos, y la cantidad de IL-6 e IL-8 liberada se determinó mediante el sistema Ready-SET de ELISA de IL-6 humano. GO!® y Humano IL-8 ELISA Ready-SET-GO!® kits comerciales (eBioscience, Inc.) siguiendo las instrucciones del proveedor. La absorbancia de cada pocillo se determinó leyendo un espectrofotómetro Multiskan Ascent Reader a 450 nm corrigiendo cada determinación con su lectura correspondiente a 570 nm. Los niveles relativos estandarizados de IL-6 e IL-8 se calcularon con respecto a la absorbancia correspondiente al tratamiento de las células con vehículo. Luego, se cuantificó el número total de células por pocillo con cristal violeta, para poder calcular el porcentaje de interleuquinas liberadas por célula.

La Tabla 3 detalla los péptidos que mostraron valores de inhibición de la liberación de IL-6 inducida por LL-37 en queratinocitos primarios en las condiciones analizadas, representando los resultados como % de IL-6. En la tabla 4 se detallan los resultados obtenidos de la liberación de IL-8.

Tabla 3. Inhibición de la liberación de IL-6 inducida por LL-37 en queratinocitos humanos primarios

Tratamiento	% IL-6
Vehículo	100 %
Control positivo (LL-37 0,05 mg/ml)	122,28 %
0,025 mg/ml Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH	107,25 %
0,025 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH ₂ + LL-37 0,05 mg/ml	108,35 %
0,1 mg/ml Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0,05 mg/ml	94,65 %
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH ₂ + LL-37 0,05 mg/ml	95,96 %

(continuación)

Tabla 3. Inhibición de la liberación de IL-6 inducida por LL-37 en queratinocitos humanos primarios

Vehículo	100 %
0,5 mg/ml Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0,05 mg/ml	92,90 %
0,5 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH ₂ + LL-37 0,05 mg/ml	93,15 %

Tabla 4. Inhibición de la liberación de IL-8 inducida por LL-37 en queratinocitos humanos primarios

Tratamiento	% IL-8
Vehículo	100 %
Control positivo (LL37 0,05 mg/ml)	142,65 %
0,025 mg/ml Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0,05 mg/ml	132,70 %
0,025 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH ₂ + LL-37 0,05 mg/ml	132,92 %
0,1 mg/ml Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0,05 mg/ml	124,76 %
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH ₂ + LL-37 0,05 mg/ml	125,05 %
0,5 mg/ml Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH + LL-37 0,05 mg/ml	109,39 %
0,5 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-NH ₂ + LL-37 0,05 mg/ml	109,24 %

Ejemplo 115 *Preparación de una emulsión de agua en aceite (w/o) que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.*

En un recipiente adecuado, se mezclaron entre sí aceite de soja [INCI: SOJA (GLYCINE SOJA)], Abil EM 90 [INCI: CETILO PEG/PPG-10/1 DIMETICONA] y SPAN 65 [INCI: TRISTEARATO DE SORBITANO]. En un recipiente separado, el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH y agua [INCI: AGUA (AQUA)] se mezclaron entre sí. Tanto las fases acuosa como oleosa se calentaron a 75-80°C, después de lo cual la fase acuosa se añadió a las fases oleosas poco a poco bajo agitación. Una vez que se formó la emulsión, el tamaño de partícula se redujo usando ultrasonido, obteniendo una composición cosmética con las proporciones que se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Emulsión W/O que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Agua(AQUA)	53
B	ACEITE DE SOJA (GLYCINE SOJA)	33
B	CETILO PEG/PPG-10/1 DIMETICONA	5
B	TRISTEARATO DE SORBITANO	4

(continuación)

Tabla 5. Emulsión W/O que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH

Fase	Ingredientes	% en peso
A	Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH	5

Ejemplo 12

Preparación de coacervados de vehículos de lípidos nanoestructurados que contienen Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

FASE A: En un recipiente adecuado, se agregaron los siguientes en este orden: agua [INCI: AGUA (AQUA)], Zemea [INCI: PROPANODIOL], Fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL], Estructura XL [INCI: HIDROXIPROPIL FOSFATO DE ALMIDÓN], Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROTIUM] y ácido hialurónico [INCI: ÁCIDO HIALURÓNICO]. La mezcla se calentó a 60-65°C.

FASE B: En otro recipiente, se agregaron y calentaron Massocare HD [INCI: ISOHEXADECANO], Arlacel 83 Pharma [INCI: SESQUIOLEATO DE SORBITANO], Lipochroman™ [INCI: DIMETILMETOXI CROMANOL] y la emulsión W/O descrita en el Ejemplo 11 (FASE B1) a 60-65°C.

FASE C: Los siguientes ingredientes se mezclaron en un recipiente adecuado: agua [INCI: AGUA (AQUA)], Estructura XL [INCI: HIDROXIPROPIL FOSFATO DE ALMIDÓN], Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROTIUM], Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), C13-14 ISOPARAFINA, LAURETH-7] y Quad Soy LDMA [INCI: AGUA (AQUA), PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA HIDROXIPROPIL LAURILDIMONIO].

La fase B se añadió a la fase A poco a poco bajo agitación hasta que se formó una emulsión, después de lo cual la mezcla fue convertida en un microfluido. Se añadió la fase C bajo agitación constante, obteniendo una composición cosmética con las proporciones mostradas en la Tabla 6.

Tabla 6. Coacervados de vehículos de lípidos nanoestructurados		
Fase	Ingredientes	% en peso
C	AGUA (AQUA)	19,79
C	HIDROXIPROPIL FOSFATO DE ALMIDÓN	1,5
C	GOMA DE ESCLEROTIUM	0,75
C	Sepigel 305 (POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7) POLIACRILAMIDA	0,1
	AGUA (AQUA)	0,0863
	ISOPARAFINA C13-14	0,05
	LAURETH-7	0,0137
C	Quad Soy LDMA (AGUA (AQUA), PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA HIDROXIPROPIL LAURILDIMONIO) AGUA (AQUA)	0,14
	PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA HIDROXIPROPIL LAURILDIMONIO	0,06
A	AGUA (AQUA)	50,30

(continuación)

Tabla 6. Coacervados de vehículos de lípidos nanoestructurados		
Fase	Ingredientes	% en peso
B	ISOHEXADECANO	5,03
A	PROPANODIOL	5,03
B	SESQUIOLEATO SORBITANO	4,02
A	FENOXIETANOL	2,62
A	HIDROXIPROPIL FOSFATO DE ALMIDÓN	0,3
A	GOMA DE ESCLEROTIUM	0,1
B	DIMETILMETOXI CROMANOL	0,05
A	ÁCIDO HIALURÓNICO	0,01
B1	AGUA (AQUA)	5,33
B1	ACEITE DE SOJA (GLYCINE SOJA)	3,32
B1	CETIL PEG/PPG-10/1 DIMETICONA	0,5
B1	<i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	0,5
B1	TRISTEARATO DE SORBITANO	0,4

Ejemplo 13

Preparación de liposomas que contienen Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

- 5 En un recipiente adecuado se disolvieron los siguientes componentes: Agua [INCI: AGUA (AQUA)], Zemea Propanodiol [INCI: PROPANODIOL], fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL] y el péptido Palm-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-NH₂. Una vez que todos los componentes se habían disuelto, se añadió lentamente lecitina [INCI: LECITINA] con agitación. Una vez que se formaron los liposomas multilamelares, fueron convertidos en microfluidos para reducir el tamaño de partícula hasta que se obtuvieron liposomas pequeños. En la tabla 7 se muestran los
- 10 componentes que forman los liposomas.

Tabla 7. Liposomas que contienen *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*

Fase	Ingredientes	% en peso
A	AGUA (AQUA)	88,25
A	PROPANODIOL	5,0
A	FENOXIETANOL	2,5
A	<i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	0,25

Tabla 7. Liposomas que contienen *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*

Fase	Ingredientes	% en peso
B	LECITINA	4,0

Ejemplo 14

Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

5 Los componentes de la FASE A: agua [INCI: AGUA (AQUA)], Liponic EG-1 [INCI: GLYCERETH-26], Hydrolite-5 2/016020 [INCI: PENTILEN GLICOL], Microcare BNA [INCI: ALCOHOL BENCILICO], se incorporaron glicerina [INCI: GLICERINA] en un recipiente adecuado. Una vez que todos se incorporaron, Carbopol ultrez 10 [INCI: CARBOMER] se agregó poco a poco bajo agitación. La mezcla se calentó a 70-75°C.

10 En un recipiente separado, se preparó la FASE B: Massocare TH [INCI: TRIETILHEXANOINA], Finsolv-TN [INCI: C12-15 BENZOATO DE ALQUILO], Arlacel 165 [INCI: ESTEARATO DE GLICERILO, PEG-100 ESTEARATO], fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL], alcohol cetílico [INCI: ALCOHOL CETÍLICO] y alcohol estearílico [INCI: ALCOHOL ESTEARÍLICO]. Toda la mezcla se calentó a 70-75°C.

15 Una vez que se habían preparado las FASES A y B, la fase B calentada se añadió a la FASE A, poco a poco bajo agitación constante con una turbina para formar una emulsión O/W. Cuando la temperatura bajó de 50°C y se mantuvo la agitación con una turbina, se añadió la FASE C: Trylagen® PCB [INCI: AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTOS DE PSEUDOALTEROMONAS, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADO, PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA, TRIPÉPTIDO-10 CITRULINA, TRIPÉPTIDO-1, LECITINA, BUTILENGLICOL, GOMA DE XANTANO, CARBÓMERO, TRIETANOLAMINA, CAPRILIL GLICOL, FENOXIETANOL], Silicio DC 345 Fluido [INCI: CICLOMETICONA] y el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-As-L-Thr-L-Asn-L-As-L disuelto en agua y butilenglicol [INCI: BUTILEN GLICOL]. Una vez que la emulsión alcanzó la temperatura ambiente, el pH se ajustó a 6,0-6,5 con hidróxido de sodio [INCI: HIDRÓXIDO DE SODIO] y la fragancia se añadió [INCI: FRAGANCIA (PARFUM)]. En la

20

Tabla 8. *Composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*

Fase	Ingredientes	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100
A	GLYCERETH-26	5,0
A	PENTILENGLICOL	5,0
C	TRYLAGEN® PCB (AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTOS DE PSEUDOALTEROMONAS, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADO, PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA, TRIPÉPTIDO-10 CITRULINA, TRIPÉPTIDO-1, LECITINA, BUTILENGLICOL, GOMA XANTANO, CARBÓMERO, TRIETANOLAMINA, CAPRILIL GLICOL, FENOXIETANOL)	
	AGUA (AQUA)	
	AGUA (AQUA)	2,40
	EXTRACTO DE FERMENTOS DE PSEUDOALTEROMONAS	0,372
	PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA	0,086
	PROTEÍNA DE SOJA HIDROLIZADA	0,056
	TRIPÉPTIDO-10 CITRULINA	0,001

Tabla 8. <i>Composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>		
Fase	Ingredientes	% en peso
	TRIPÉPTIDO-1,	0,0003
	LECITINA	0,012
	BUTILENGLICOL	0,017

(continuación)

Tabla 8. Composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH		
Fase	Ingredientes	% en peso
	GOMA XANTANO	0,013
	CARBÓMERO	0,0008
	TRIETANOLAMINA	0,0001
	CAPRILILGLICOL	0,017
C	CICLOMETICONA	3,0
B	TRIETILHEXANOINA	3,0
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	3,0
B	<i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	0,001
B	AGUA (AQUA)	0,9995
B	BUTILENGLICOL	0,9995
B	ARLACEL 165 (ESTEARATO DE GLICERILO, PEG-100 ESTEARATO)	
	ESTEARATO DE GLICERILO	0,75
	PEG-100 ESTEARATO	0,75
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1,0
A	GLICERINA	1,0
B	FENOXIETANOL	0,9
A	CARBÓMERO	0,5
B	ALCOHOL CETÍLICO	0,5
B	ALCOHOL ESTEARÍLICO	0,5
E	FRAGRANCIA (PERFUME)	0,15
D	HIDRÓXIDO DE SODIO	csp pH 6-6,5

Ejemplo 15

Preparación profética de un suero facial que contiene Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH.

- 5 En un recipiente adecuado, los componentes de la FASE A: Agua [INCI: AGUA (AQUA)], Liponic EG-1 [INCI:

GLYCERETH-26], Hydrolite-5 2/016020 [INCI: PENTILENGLICOL], Microcare BNA [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO], se agregan glicerina [INCI: GLICERINA] y propilenglicol [INCI: PROPILEN GLICOL]. A continuación, Carbopol ultrez 10 [INCI: CARBÓMERO] se agrega lentamente bajo agitación.

- 5 En un recipiente separado, se prepara la FASE B: Massocare TH [INCI: TRIETILHEXANOINA], fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL] y se agrega poco a poco a agitación a la fase A.

- 10 Una vez que las fases A y B se han mezclado, los siguientes componentes se agregan uno por uno bajo agitación: solución Preventhelia® [INCI: AGUA (AQUA), DIAMINOPROPINOIL TRIPÉPTIDO-33, CAPRILILGLICOL], Silicon DC 200 [INCI: DIMETICONA], silicio DC 245 [INCI: CICLOPENTASILOXANO], Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7] y el péptido Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH previamente disuelto en agua y butilenglicol [INCI: BUTILENGLICOL].

En un recipiente separado, la fragancia [INCI: FRAGANCIA (PERFUME)] se mezcla con Cremophor CO 40 [INCI: PEG-40 HIDROGENADO ACEITE DE CASTOR] y se agrega a la mezcla anterior. Finalmente, el pH se ajusta a 6,0-6,5 con hidróxido de sodio [INCI: HIDRÓXIDO DE SODIO].

En la tabla 9 se muestran los ingredientes que forman la fórmula:

Tabla 9. Suero facial que contiene Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100
A	GLYCERETH-26	5,0
A	PENTILEN GLICOL	5,0
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1,0
A	GLICERINA	2,0
A	PROPILENGLICOL	3,0
A	CARBÓMERO	0,3
C	<i>Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH</i>	0,001
C	AGUA (AQUA)	0,9995
C	BUTILENGLICOL	0,9995
B	TRIETILHEXANOINA	2,0
B	FENOXIETANOL	0,9
C	PREVENTHELIA® SOLUCIÓN (AGUA (AQUA), DIAMINOPROPINOIL TRIPÉPTIDO-33, CAPRILIL GLICOL)	
	AGUA (AQUA)	1,989
	DIAMINOPROPINOIL TRIPÉPTIDO-33	0,001
	CAPRILIL GLICOL	0,01

(continuación)

Tabla 9. Suero facial que contiene Ac-L-Ser-L-Val-L-Arg-L-Val-L-Ala-L-Val-OH		
Fase	Ingredientes	% en peso
C	DIMETICONA	05
C	CICLOPENTASILOXANO	0,5
C	SEPIGEL 305 (POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFFIN C13-14, LAURETH-7)	
	POLIACRILAMIDA	0,04
	AGUA (AQUA)	0,0345
	ISOPARAFINA C13-14	0,02
	LAURETH-7	0,0055
D	ACEITE DE RICINO PEG-40 HIDROGENADO	0,6
D	FRAGRANCIA (PERFUME)	0,15
E	HYDRÓXIDO DE SODIO	csp pH 6-6,5

Ejemplo 16

Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

- 5 En un recipiente adecuado se incorporaron los componentes de la FASE A: Agua [INCI: AGUA (AQUA)], Hydrolite-5 2/016020 [INCI: PENTILENGLICOL] y Microcare BNA [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO]. A continuación, Carbopol ultrez 10 [INCI: CARBÓMERO] se añadió poco a poco bajo agitación. La mezcla se calentó a 65-70°C.

- 10 En otro recipiente, los componentes de la FASE B: Massocar EC [INCI: COCOATO DE ETILHEXILO], Finsolv TN [INCI: BENZOATO DE ALQUILO C12-15], fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL], Arlatona MAP 160 K [INCI: CETIL FOSFATO DE POTASIO] y Phytocream 2000 [INCI: ESTEARATO DE GLICERIL, ALCOHOL CETARÍLICO, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA PALMITOIL POTASIO], y la mezcla se calentó a 65-70°C.

- 15 La fase B se añadió a la fase A lentamente bajo agitación con una turbina. Cuando la temperatura alcanzó los 40°C, se agregaron uno por uno los siguientes componentes: Silicon DC 200 [INCI: DIMETICONA], Acetato de vitamina E [INCI: ACETATO DE TOCOFEROL], Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA(AQUA), ISOPARAFFIN C13-14, LAURETH-7] y el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH previamente disuelto en agua y butilenglicol [INCI: BUTILENGLICOL]. Por último, se añadió la fragancia [INCI: FRAGRANCIA (PERFUME)] y el pH se ajustó a 6,0-6,5 con hidróxido de sodio [INCI: HIDRÓXIDO DE SODIO]. En la tabla 10 se muestra el % de los ingredientes utilizados en esta formulación.

Tabla 10. Composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100

(continuación)

Tabla 10. Composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH			
Fase	Ingredientes	% en peso	
A	PENTILENGLICOL	5,0	
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1,0	
A	CARBÓMERO	0,5	
B	ETILHEXIL COCOATO	2,5	
B	ALKIL BENZOATO C12-15	5,0	
B	FENOXIETANOL	0,9	
B	CETIL FOSFATO DE POTASIO	0,5	
B	PHYTOCREAM 2000 (ESTEARATO DE GLICERILO, ALCOHOL CETARÍLICO, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA PALMITOIL POTASIO)		
	ESTEARATO DE GLICERILO	1,0	
	ALCOHOL CETARÍLICO	2,0	
	PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA PALMITOIL POTASIO	2,0	
C	DIMETICONA	1,0	
C	ACETATO DE TOCOFEROL	0,5	
C	SEPIGEL 305	1,0	
C	Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH	0,001	
C	AGUA (AQUA)	0,9995	
C	BUTILENGLICOL	0,9995	
D	FRAGRANCIA (PERFUME)	0,1	
E	HIDRÓXIDO DE SODIO	csp pH 6-6,5	

Ejemplo 17

Efecto de la composición del Ejemplo 16 sobre el tratamiento de la piel con rosácea leve.

- Se realizó un estudio de evaluación de la mejora de la piel con tendencia a sufrir rosácea. Veinte voluntarios mayores de 18 años participaron en el estudio, tanto hombres como mujeres, con piel sana, pero con rosácea leve sin necesidad de tratamiento médico. Todos los voluntarios fueron evaluados por un dermatólogo para verificar que cumplieran los requisitos necesarios para participar en el ensayo. Los factores de exclusión tuvieron en cuenta si los voluntarios sufrieron algún tipo de inflamación o enfermedad (única o crónica), así como si tomaron algún tipo de

medicamento que pudiera alterar los resultados. Durante la prueba, los voluntarios no pudieron exponerse a la radiación ultravioleta ni aplicar ningún tipo de producto cosmético (hasta 7-10 días antes del inicio de la prueba). Además, se excluyeron los voluntarios que habían tenido algún tipo de alergia o efectos secundarios a cualquier producto cosmético, personas con cáncer y mujeres embarazadas.

- 5 Los voluntarios aplicaron el producto descrito en el ejemplo 16 en sus caras dos veces al día durante 4 semanas. Se realizó una evaluación dermatológica antes del tratamiento y después de 1 y 4 semanas de aplicación del producto. Los parámetros evaluados fueron eritema, enrojecimiento de la cara, propagación de rosácea en la piel y aspereza de la piel. La evaluación de los parámetros se realizó mediante asignación numérica con una escala de 0 a 100, siendo 0 el valor correspondiente a "SIN INTENSIDAD" y 100 a "INTENSIDAD MÁXIMA".
- 10 También se realizó una evaluación instrumental sobre el enrojecimiento de la piel usando el sistema VISIA™ en el que se evaluaron las manchas rojas encontradas en el área de la piel estudiada, y se asignó un valor absoluto a la intensidad y el área de las manchas rojas. Esta evaluación se realizó a las 0 semanas y después de 4 semanas de tratamiento.

Los resultados de la actividad de la crema del ejemplo 16 sobre la piel con rosácea se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Actividad de una composición facial cosmética que contiene Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH sobre la piel con rosácea.

Parámetros	$T_{1 \text{ semana}} - T_0$	$T_{4 \text{ semanas}} - T_0$
Eritema	-9,0 %	-19,2 %
Enrojecimiento de la piel	-8,6 %	-17,7 %
Propagación de la rosácea	-7,9 %	-17,9 %
Asperezas	-5,4 %	-7,5 %
Valor absoluto del enrojecimiento (VISIA™)	---	-14,4 %
Manchas rojas (VISIA™)	---	-8,3 %

15

Ejemplo 18

Actividad anti-colagenasa del péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

- 20 Se incubaron diferentes concentraciones del péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH en una placa de 96 pocillos junto con gelatina derivada de fluoresceína, un marcador fluorescente. A continuación, se añadió colagenasa (0,4 U/ml) y se incubó a temperatura ambiente protegida de la luz solar durante 2 horas, después de lo cual se midió la fluorescencia ($\lambda_{exc} = 495 \text{ nm}$ y $\lambda_{em} = 515 \text{ nm}$) en diferentes puntos, por lo que se pudo cuantificar la rotura de la gelatina derivada. Como control positivo se usó 1,10-fenantrolina, un quelante de metales que actúa como inhibidor de las metaloproteasas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Modulación de la actividad de la enzima anti-colagenasa por el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

Tratamiento	% de inhibición de colagenasa
Vehículo (reacción de tampón)	0 %
Control positivo (1,10-fenantrolina 40 $\mu\text{g/ml}$)	95,19 %

(continuación)

Tabla 12. Modulación de la actividad de la enzima anti-colagenasa por el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

Tratamiento	% de inhibición de colagenasa
10 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	100 %
2 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	29,21 %

Ejemplo 19*Actividad anti-tirosinasa del péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.*

- 5 Se incubaron diferentes concentraciones del péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH en una placa de 96 pocillos junto con L-DOPA en un tampón HEPES durante 30 minutos a 37°C. Después de la incubación, se añadió la enzima tirosinasa y se incubó durante 10 minutos. La reacción se detuvo congelando la placa a -20°C durante 5 minutos, después de lo cual se midió la absorbancia a $\lambda_{\text{exc}} = 490 \text{ nm}$ en un lector de microplacas. Como control positivo se
- 10 añadió ácido kójico, una sustancia con actividad antitirosinasa conocida. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Modulación de la actividad de la enzima antitirosinasa por el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

Tratamiento	% de inhibición de tirosinasa
Vehículo (reacción en tampón)	0 %
Control positivo(ácido kójico 140 µg/ml)	85,79 %
4 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	86,45 %
3 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	76,01 %
2 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	38,23 %

Ejemplo 20*Inhibición de la melanogénesis en melanocitos epidérmicos humanos por el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.*

- 15 Se cultivaron melanocitos humanos primarios en medio 254 suplementado con HMGS y antibióticos. Las células se cultivaron durante 72 horas, después de lo cual el medio se cambió a 254 suplementado con HMGS-2 y antibióticos. Las células se cultivaron hasta la confluencia durante 2 semanas, cambiando el medio cada 2-3 días. Después de dos semanas, las células se tripsinizaron y se sembraron en placas de 6 pocillos. Después de incubarse durante toda una noche a 37°C y 5 % de CO₂, el primer tratamiento con el péptido se realizó a diferentes concentraciones. Como control negativo, solo se añadió medio. El tratamiento se repitió los días 3, 6, 8 y 10, después de lo cual las
- 20 células se tripsinizaron y el número se contó con un contador celular. La melanina se cuantificó midiendo la absorbancia a 450 nm con un lector de microplacas y el valor se estandarizó con respecto al número total de células por pocillo, expresado como picogramos de melanina por célula a partir de una línea de calibración preparada con melanina sintética disuelta en NaOH 1 N con 10 % de DMSO. Los resultados obtenidos y estandarizados con respecto al control se muestran en la tabla 14.

25

Tabla 14. Inhibición de la melanogénesis en melanocitos epidérmicos humanos por el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

Tratamiento	% de melanina (pg/cel)
Control (medio de cultivo)	100 ± 0,6
0,25 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	45,7 ± 3,2
0,625 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	55,8 ± 2,8

Ejemplo 21

Fotoprotección de fibroblastos humanos por el péptido Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH.

- 5 La fotoprotección de fibroblastos humanos se basa en la determinación del efecto protector de una sustancia en presencia de una dosis citotóxica simulada de luz solar. Para estudiar este efecto, los fibroblastos humanos HDFa se cultivaron durante 24 horas en placas de 96 pocillos, después de lo cual se incubaron con diferentes concentraciones del péptido *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH* o tampón PBS (CRT+UV) en el caso del control durante 1 hora en la oscuridad a 37°C, 5 % de CO₂ y aire humidificado. A continuación, las células se expusieron a temperatura ambiente a una dosis de radiación de 36 J/cm². Como control, se mantuvo una placa en la oscuridad durante el mismo tiempo (CRT-UV), y luego se determinó la viabilidad con el procedimiento rojo neutro. Los resultados se muestran en la tabla 15:

Tabla 15. Fotoprotección de fibroblastos humanos por el péptido *Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH*.

Tratamiento	% de viabilidad celular
CRT-UV	100 ± 0,85
CRT+UV	20,03 ± 2,24
10 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	63,25 ± 1,30
1 mg/ml <i>Ac-L-Ala-L-Thr-L-Asn-L-Thr-OH</i>	52,37 ± 4,775

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 W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄ y -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo; y

10 (i) AA₁ es -L-Ser-, AA₂ es -L-Val-, AA₃ es -L-Arg-, AA₄ es -L-Val-, AA₅ es -L-Ala-, AA₆ es -L-Val- y n+m+p+q es menor o igual a 2; o

(ii) AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Thr-, AA₄ es -L-Asn-, AA₅ es -L-Thr-, AA₆ es un enlace y n+m+p+q es menor o igual a 1.

15 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R₂ se selecciona del grupo formado por -OH y -NH₂.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que n, m, p y q son 0.

20 4. Una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de 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 1 a 3, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

25 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se incorpora en un sistema de suministro cosmético o farmacéutico o sistema de liberación sostenida seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicapsulas, microcápsulas, nanocápsulas, vehículos de lípidos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de tensioactivos y fosfolípidos, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lioesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas lipídicas sólidas, o se encuentra adsorbido en un polímero orgánico sólido o un soporte mineral sólido cosméticamente o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

35 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en la que se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles cremosos, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, pomadas, espumas, pomadas, polvos, barras, lápices, aspersiones, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, tabletas, tabletas recubiertas de azúcar, gránulos, goma de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas y gelatina, o se encuentra incorporado en un producto seleccionado del grupo formado por correctores debajo de los ojos, base de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, labiales, brillo labial, protectores labiales y polvos.

40 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en la que el compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se incorporan a una tela, una tela no tejida o un dispositivo médico.

45 8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que comprende además una cantidad cosmética o farmacéuticamente efectiva de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por agentes que inhiben la liberación de citoquinas, agentes que inhiben las metaloproteinasas de la matriz, agentes blanqueadores o despigmentantes, agentes inhibidores de la síntesis de melanina, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes anti-picazón, agentes antiangiogénicos, agentes antienrojecimiento, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o microcirculación, agentes calmantes, filtros solares y agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o rayos infrarrojos A, agentes que inhiben las serina proteasas, agentes que estimulan la proliferación de melanocitos, agentes para el tratamiento y/o cuidado de la piel sensible, agentes moduladores de PPARγ, agentes que inhiben la exocitosis neuronal, agentes que inhiben la contracción muscular, agentes antienvjecimiento, agentes antiarrugas,

agentes antitranspirantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación del receptor de acetilcolina, agentes anticolinérgicos, agentes estimulantes de la síntesis de melanina, agentes estimulantes, agentes autobronceadores, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, lisil y/o agentes inhibidores de la prolil hidroxilasa, antioxidantes, captadores de radicales libres y/o agentes contra la contaminación atmosférica, captadores reactivos de especies de carbonilo, agentes anti-glicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propulsores líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen humedad, alfa hidroxiácidos, beta hidroxiácidos, humectantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulsionantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas debajo de los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes de descamación, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de cAMP, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de aquaporina, proteínas de la familia aquaporina, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de glucosaminoglicanos, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuina, proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de proteína de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes que inhiben la degradación del colágeno, agentes que inhiben la degradación de la elastina, agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos, agentes estimulantes de la proliferación de queratinocitos, agentes que estimulan la proliferación de adipocitos, agentes que estimulan la diferenciación de queratinocitos, agentes que estimulan o retrasan la diferenciación de adipocitos, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes relajantes de la piel, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriáticos, agentes de reparación del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizadores, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes aglutinantes, agentes que regulan la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes que estimulan la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes que modulan la síntesis de PGC-1 α , agentes que aumentan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes que inhiben la actividad de PAR-2, agentes que estimulan la curación, agentes curativos coadyuvantes, agentes que estimulan la reepitelización, agentes de reepitelización coadyuvantes, factores de crecimiento de citoquinas, agentes que estimulan la angiogénesis, agentes que actúan sobre el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dérmica-epidérmica, agentes que inducen el crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardantes del crecimiento, agentes que retrasan la caída del cabello, conservantes, perfumes, cosméticos y/o absorbentes y/o desodorantes para enmascarar olores corporales, agentes quelantes, extractos de plantas, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos de un proceso biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, o mezclas de los mismos.

9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en medicina.

10. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho uso es en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o las membranas mucosas.

11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el tratamiento y/o cuidado cosmético, no terapéutico de la piel y/o membranas mucosas.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que en la fórmula general (I) AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Thr-, AA₄ es -L-Asn-, AA₅ es -L-Thr-, AA₆ es un enlace y n+m+p+q es más pequeño o igual a 1, y en la que el tratamiento y/o prevención de la piel y/o las membranas mucosas es el tratamiento y/o prevención de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, tratamiento y/o prevención de arrugas y/o arrugas de expresión y/o tratamiento y/o prevención de las manchas debidas al envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

13. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que en la fórmula general (I) AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Thr-, AA₄ es -L-Asn-, AA₅ es -L-Thr-, AA₆ es un enlace y n+m+p+q es menor o igual a 1, para su uso en el tratamiento de trastornos y/o enfermedades de pigmentación.

14. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de inflamación y/o trastornos angiogénicos y/o enfermedades de la piel.

15. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la inflamación de la piel se selecciona del grupo formado por inflamación neurogénica, inflamación articular, inflamación del tendón, inflamación muscular, sepsis, inflamación vascular, inflamación respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, rinitis alérgica, asma, otitis, inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, pancreatitis, hepatitis, afecciones relacionadas con inflamación crónica, inflamación aguda, nefritis, lupus eritematoso sistémico, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y adulta, enfermedad de Still, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis causada por gota, espondilitis reumatoide, glomerulonefritis, neuritis, inflamación del tejido nervioso, esclerosis múltiple, trastornos del sistema inmune, síndrome de Sjögren, aterosclerosis, miocarditis, pericarditis, vasculitis, afecciones inflamatorias de la piel,

acné, rosácea, pápulas, pústulas, telangiectasias, psoriasis, piel sensible, enrojecimiento, eritema, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eccema, enfermedad hiperproliferativa de la piel, quemaduras, quemaduras solares, inflamación de la mucosa vaginal, vulvodinia, vaginitis, inflamación de la mucosa oral, gingivitis, periodontitis, enfermedades inflamatorias oculares, uveítis, conjuntivitis ocular y vernal, sarcoidosis, úlceras pépticas, urticaria, penfigoide ampolloso, esclerodermia, fibrosis, angioedema, anafilaxia, alopecia, cirrosis del hígado, restenosis, polimialgia reumática, espondiloartropatía seronegativa, espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, dermatomiositis, miositis de cuerpo de inclusión, polimiositis y linfangioleiomiomatosis.

5

10 16. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de la rosácea.

17. Uso no terapéutico de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para inhibir la liberación de citoquinas.