

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 869 180**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/08 (2009.01)
C07K 7/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2013 PCT/EP2013/075401**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14086785**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2013 E 13802017 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021 EP 2928484**

(54) Título: **Compuestos útiles para el tratamiento y/o cuidado de la piel, cabello y/o membranas mucosas y sus composiciones cosméticas o farmacéuticas**

(30) Prioridad:

05.12.2012 EP 12382484

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

25.10.2021

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**VAN DEN NEST, WIM;
CARREÑO SERRAÍMA, CRISTINA;
DELGADO GONZÁLEZ, RAQUEL y
FERRER MONTIEL, ANTONIO VICENTE**

(74) Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 869 180 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

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

- 5 Campo de la invención
- 10 La presente invención se refiere a compuestos capaces de acelerar el proceso de protección y reparación del ADN y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos compuestos de utilidad en el tratamiento y/o cuidado de la piel, cabello y/o membranas mucosas, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desordenes y/o enfermedades que son consecuencia de daños en el ADN, en particular provocados por factores ambientales.
- 15 Antecedentes de la invención
- 20 El envejecimiento celular, especialmente el envejecimiento de células dérmicas, ha sido ampliamente estudiado. Uno de los factores más importantes en el envejecimiento celular es la formación y acumulación de radicales libres en el interior de las células. Además del envejecimiento natural, varios factores ambientales como los contaminantes o la radiación ultravioleta son capaces de dañar las células de la piel mediante el aumento de la cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS), alterando la estabilidad del ADN e interfiriendo en las funciones celulares, causando de esta manera el envejecimiento celular, de tejidos y aumentando el riesgo de desarrollo de cáncer.
- 25 Cuando se produce el daño al ADN se pueden activar dos vías distintas dependiendo del grado de alteración provocado por este daño, es decir, las células pueden activar vías de reparación del ADN o vías de muerte celular programada (apoptosis). Esta habilidad de las células de reparar el daño limitado al ADN o de inducir la muerte controlada de las células muy dañadas protege a los tejidos y aumenta las perspectivas de supervivencia de los organismos [Tran H. et al. "DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein", *Science*, (2002), 296, 530-534; Kirkwood TB., Austad SN. "Why do we age?", *Nature*, (2000), 408, 233-238].
- 30 La apoptosis, o muerte celular programada, es un fenómeno común en el desarrollo de los mecanismos multicelulares. Las células mueren como respuesta a una variedad de estímulos y en el caso de la apoptosis esta muerte celular ocurre de manera controlada y regulada. Esto distingue la apoptosis de otras formas de necrosis donde la muerte celular no controlada resulta en lisis celular [Wong R., *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, (2011), 30, 1-14]. En el caso de la apoptosis la célula participa de manera activa en el proceso induciendo su propio suicidio. Según algunas condiciones, la apoptosis es dependiente de la transcripción y requiere la sobreexpresión de "death genes", como el supresor de tumores p53 [Khanna KK., Lavin MF., "Ionizing radiation and UV induction of p53 protein by different pathways in ataxia-telangiectasia cells", *Oncogene*, (1993), 8, 3307-3312], genes proapoptóticos y de algunas citoquinas [Le-Niculescu H. et al. "Withdrawal of survival factors results in activation of the JNK pathway in neuronal cells leading to Fas ligand induction and cell death", *Mol. Cell. Biol.*, (1999), 19, 751-763]. Por el contrario, si el grado de daño de ADN no es muy elevado y las funciones celulares pueden recuperarse, se iniciarán procesos de reparación del ADN [Zhou BB., Elledge SJ., "The DNA damage response: putting checkpoints in perspective", *Nature*, (2000), 408, 433-439].
- 35 Una de las posibles estrategias de control de esta reparación del ADN y de la apoptosis celular pasa por los factores de transcripción FOXO ("forkhead transcription factors" subclase O). La familia de los factores de transcripción FOXO es una familia de proteínas muy conservadas entre todas las especies y que está involucrada en el mantenimiento de la integridad del genoma, jugando un papel esencial en la longevidad y la supresión tumoral [Calnan D.R. and Brunet A., "The FoxO code", *Oncogene*, (2008), 27, 2276-2288]. Existen cuatro factores de transcripción FOXO en los mamíferos, FOXO1, FOXO3, FOXO4 y FOXO6. El factor de transcripción FOXO3a induce la expresión de una serie de genes con funciones clave relacionadas con el metabolismo, la supresión tumoral, el desarrollo y la longevidad. En concreto, FOXO3a induce la expresión de genes que permiten la reparación del ADN dañado (GADD45, DDB1), genes involucrados en la regulación del ciclo celular (p21, p27, cyclin G2), en apoptosis (BIM-1, bcl-6, Fas, Trail), en la protección de las células contra el estrés oxidativo (MnSOD, catalasa), en gluconeogénesis (PEPCK, Glucose-6-phosphatase), angiogénesis (Sprouty2) o en diferenciación celular (Btg1), entre otros [Ogg S. et al. "The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in C. elegans", *Nature*, (1997), 389, 994-999; Larsen PL., "Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*" *Proc Natl Acad Sci USA*, (1993), 90, 8905-8909; Tran H. et al. "DNA Repair Pathway Stimulated by the Forkhead Protein Transcription Factor FOXO3a Through the Gadd45 Protein", *Science*, (2002), 296, 530-534; Brunet A. et al. "Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor", *Cell*, (1999), 96, 857-868; Murphy C.T., "The search for DAF-16/FOXO transcriptional targets: Approaches and discoveries", *Exp Gerontol.*, (2006), 41(10), 910-21].
- 40 Una de las consecuencias de esta expresión genética de FOXO3a es por ejemplo que FOXO3a está claramente relacionado con la longevidad de los seres vivos; en concreto se encuentra descrito en la literatura que la activación de FOXO3a induce un incremento del tiempo de vida en el gusano *C. elegans* [Dorman J.B. et al. "The age-1 and
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of C elegans", (1995), *Genetics*, 141, 1399-1406], en la mosca de la fruta [Clancy D.J. et al. "Extension of Life-Span by Loss of CHICO a *Drosophila* Insulin Receptor Substrate Protein", (2001), *Science*, 292, 104-106] o en ratón [Holzenberger M. et al. "IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice", *Nature*, (2003), 421(6919), 182-187].

- 5 Asimismo, FOXO3a también tiene un papel clave en el retraso de la senescencia de las células y, por tanto, del envejecimiento [Kim H.K. et al. "Downregulation of Foxo3a accelerates cellular senescence in HDFs", *J. Geront. A Bio. Sci. Med. Sci.*, (2005), 60, 4-9].
- 10 También está ampliamente descrita en la literatura científica la relación de los factores de transcripción FOXO en el desarrollo de tumores; y se ha demostrado que un modelo animal en el que se había suprimido la expresión de todas las proteínas FOXO desarrollaba una condición cancerosa caracterizada por la presencia de abundantes linfomas tímicos y hemangiomas [Ji-Hye Paik J.H et al. "FoxOs are lineage-restricted redundant tumor suppressors and critical regulators of endothelial cell homeostasis", *Cell*, (2007), 128(2), 309–323]. Del mismo modo, la inhibición 15 de la expresión de algunos de los factores de transcripción FOXO o de su actividad puede dar lugar al desarrollo de algunos tipos de cáncer, como por ejemplo el cáncer de mama [Lin H. et al. "Unregulated miR-96 Induces Cell Proliferation in Human Breast Cancer by Downregulating Transcriptional Factor FOXO3a", *PLoS ONE*, (2010), 5(12), e15797].
- 20 Sin embargo, la cantidad de FOXO que se encuentra activa no es constante a lo largo de la vida de los seres vivos y con la edad aumenta la cantidad de FOXO que se encuentra en la forma inactiva fosforilada [Kim H.K. et al. "Downregulation of Foxo3a accelerates cellular senescence in HDFs", *J. Geront. A Bio. Sci. Med. Sci.*, (2005), 60, 4-9]. Es por esto que con la edad se van perdiendo las capacidades naturales del organismo de reparación del ADN, 25 de regulación del ciclo celular, de protección de las células contra el estrés oxidativo, de diferenciación celular y se produce el envejecimiento y la aparición de tumores.

Así pues, existe la necesidad de encontrar compuestos que estimulen la síntesis de las proteínas reguladas por FOXO y que intervienen en los procesos mencionados anteriormente.

- 30 El documento WO 2007/08982 A2 se refiere a métodos para la modulación de la vía de señalización de la insulina y métodos para tratar la resistencia a la insulina, cuyos métodos emplean agentes que modulan la localización subcelular de FOXO1.
- 35 El documento WO 2006/012304 A2 se refiere a métodos de aumentar el tiempo de vida y la tolerancia al estrés mediante la modulación de la actividad de Smek. La proteína Smek actúa en la vía de respuesta al estrés de los animales mediante la unión a y por aumento de la transcripción de FOXO, lo que proporciona de ese modo el enlace entre la vía de respuesta al estrés y la vía de insulina/IGF-1.
- 40 El documento US 2006/0069049 A1 se refiere a un método para tratar una afección relacionada con la actividad aberrante de Foxo mediante la modulación de la fosforilación de Foxo; la estimulación de la fosforilación de Foxo, reducción de la expresión de Foxo; o reducción de la actividad de Foxo.

45 M. Watroba et al proporcionan "Current overview of functions of FoxO proteins, with special regards to cellular homeostasis, cell response to stress, as well as inflammation and aging." en el artículo del mismo título publicado en *Advances in Medical Sciences*, Vol. 57, no. 2, 1 Enero 2012), páginas 183-195.

Descripción de la invención

Definiciones

- 50 Con el fin de 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.
- 55 En el contexto de la presente invención se entiende por "piel" el conjunto de capas que la componen desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células como por ejemplo queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, mastocitos, neuronas y/o adipocitos entre otros. El término "piel" comprende también el cuero cabelludo.
- 60 El término "tratamiento", según se usa en el contexto de esta memoria cuando no va acompañado de las calificaciones "cosmético, no terapéutico", significa la administración de un compuesto según la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o desorden o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad o desorden. El término "tratamiento" también abarca aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad o desorden.
- 65 Cuando el término "tratamiento" se acompaña de las calificaciones "cosmético, no-terapéutico" se refieren a la aplicación del compuesto a la piel, cabello y/o membranas mucosas en particular con el fin de mejorar las cualidades

cosméticas de la piel, cabello y/o mucosas tales como, por ejemplo y sin sentido limitativo, su grado de hidratación, elasticidad, firmeza, brillo, tono o textura, entre otras. El término "cuidado" se refiere en la presente invención al mantenimiento de las cualidades de la piel, cabello y/o mucosas. Dichas cualidades son susceptibles de ser mejoradas o mantenidas mediante un tratamiento cosmético y/o cuidado de la piel, cabello y/o mucosas tanto en sujetos sanos como en aquellos que presentan enfermedades y/o desórdenes de la piel y/o mucosas tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, úlceras y heridas en la piel, psoriasis, dermatitis, acné o rosácea, entre otras.

El término "prevención", tal como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un compuesto de la invención de prevenir, retrasar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o desorden antes de su aparición o mejorar las cualidades cosméticas de la piel, mucosas y/o cabello.

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

En la presente invención se entiende por "senescencia" a los cambios en el organismo conforme envejece después de su madurez y que afectan tanto a las células y sus funciones como a todo el organismo. Se entiende por "senescencia celular" a la pérdida por parte de las células de la capacidad de replicarse a sí mismas, resultando en una degradación de las células con el tiempo. La senescencia celular es especialmente importante en células con capacidad de replicación en el sistema nervioso central, como astrocitos, células endoteliales y fibroblastos que juegan un papel clave en enfermedades relacionadas con la edad como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, e infarto cerebrovascular; células con capacidad replicativa finita en el integumento, incluyendo fibroblastos, células de las glándulas sebáceas, melanocitos, queratinocitos, células de Langerhans, y células del folículo piloso que juegan un papel clave en enfermedades relacionadas con la edad en el integumento, tales como atrofia dérmica, elastolisis, arrugas, hiperplasia de glándulas sebáceas, lentigo senil, encanecimiento y pérdida del cabello, úlceras crónicas de la piel, y el deterioro asociado con la edad de la capacidad de cicatrización de heridas; células con capacidad replicativa finita en el cartílago articular, tales como condrocitos y fibroblastos sinoviales y que desempeñan un papel clave en las enfermedades degenerativas de las articulaciones; células con capacidad replicativa finita en el hueso, tales como osteoblastos, fibroblastos estromales de médula ósea y células osteoprogenitoras que desempeñan un papel clave en la osteoporosis; células con capacidad replicativa finita en el sistema inmune tales como los linfocitos B y T, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células NK y sus respectivos progenitores, los cuales puede desempeñar un papel clave en el deterioro asociado con la edad del sistema inmunitario; células con capacidad replicativa finita en el sistema vascular, incluyendo células endoteliales, células de músculo liso, y fibroblastos adventicios que pueden jugar un papel clave en las enfermedades asociadas con la edad del sistema vascular incluyendo la aterosclerosis, calcificación, trombosis, y aneurismas; y las células con capacidad replicativa finita en el ojo, tales como el epitelio pigmentado y las células endoteliales vasculares que pueden jugar un papel importante en la degeneración macular asociada con la edad.

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

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

Tabla 1

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

	Nombre	Residuo	Símbolo	Residuo
5	Asparagil -Asn-N			
10			Glutaminil -Gln-Q	
15	Histidil -His-H			
20			Glicil -Gly-G	
25	Lisil -Lys-K			
30			Tirosil -Tyr-Y	
35	Leucil -Leu-L			
40			Prolil -Pro-P	
45	Glutamil -Glu-E			
50	Valil -Val-V			

- 45 La abreviatura "Ac-" se utiliza en la presente descripción para designar al grupo acetilo ($\text{CH}_3\text{-CO-}$), la abreviatura "Palm-" se utiliza para designar al grupo palmitoilo ($\text{CH}_3\text{-}(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO-}$) y la abreviatura "Myr-" se utiliza para designar al grupo miristoilo ($\text{CH}_3\text{-}(\text{CH}_2)_{12}\text{-CO-}$).
- 50 El término "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados.
- 55 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, aún más preferiblemente entre 1 y 12, todavía más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etylhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.
- 60 El término "grupo alquenilo" 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, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente con 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo vinilo ($-\text{CH}_2=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$), prenilo, oleilo, linoleilo y similares.
- 65 El término "grupo alquinilo" 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, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5

ó 6 átomos de carbono con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo but-1-en-3-inilo, pent-4-en-1-inilo y similares.

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

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, aún más preferiblemente entre 3 y 12, todavía más preferiblemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

El término "cicloalquenilo" 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, aún más preferiblemente entre 5 y 12, todavía más preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-il y similares.

El término "cicloalquinilo" 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, aún más preferiblemente entre 8 y 12, todavía más preferiblemente 8 ó 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-2-en-1-il y similares. Los grupos cicloalquinilo pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares.

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

El término "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, -(CH₂)₁₋₆-fenilo, -(CH₂)₁₋₆-(1-naftilo), -(CH₂)₁₋₆-(2-naftilo), -(CH₂)₁₋₆-CH(fenilo)₂ y similares.

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

El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterocíclico aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, -(CH₂)₁₋₆-imidazolilo, -(CH₂)₁₋₆-triazolilo, -(CH₂)₁₋₆-tienilo, -(CH₂)₁₋₆-furilo, -(CH₂)₁₋₆-pirrolidinilo y similares. Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así pues, puede existir sustitución en los grupos de la presente invención donde explícitamente así se indique. Las referencias del presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferiblemente en 1, 2 ó 3 posiciones, más preferiblemente en 1 ó 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, alquilo C₁-C₄; hidroxilo; alcoxilo C₁-C₄; amino; aminoalquilo C₁-C₄; carboniloxylo C₁-C₄; oxicarbonilo C₁-C₄; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C₁-C₄; tiol; alquiltio C₁-C₄; ariloxilo tal como fenoxilo; -NR_b(C=NR_b)NR_bR_c; donde R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterocíclico de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

El solicitante de la presente invención ha encontrado una solución para el problema mencionado anteriormente de estimulación de la expresión de las proteínas reguladas por FOXO. Un primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I):



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

AA₁ es -Tyr-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Asn-, -His-, -Tyr- y -Glu -;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Ser- y -Pro-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Gly-, -Leu-, -Lys- e -His-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-;

AA₆ es -Val-;

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 ó 1;

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, alicílico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, donde R₅ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicílico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicílico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido; y

R₁ o R₂ no son α-aminoácidos

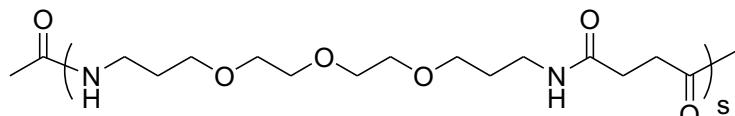
Los grupos R₁ y R₂ se encuentran unidos a los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

De acuerdo con una realización preferida, R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol y R₅-CO-, donde R₅ se selecciona del grupo formado por radical alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterocíclico de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono y R₅-CO- no es un α-aminoácido. Más preferiblemente, R₁ se selecciona del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Dalton, acetilo, *terc*-butanoilo, prenilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R₁ es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferida, R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃, -SR₃, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterocíclico de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono y -NR₃R₄ no es un α-aminoácido. Opcionalmente, R₃ y R₄ pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R₂ es

-NR₃R₄ o -OR₃. Más preferiblemente, R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol de peso molecular comprendido entre 200 y 35000 Dalton, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Aún más preferiblemente R₃ es H y R₄ se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R₂ se selecciona de -OH y -NH₂.

- 5 De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferiblemente R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R₂ se selecciona del grupo formado por -OH y -NH₂.
- 10 De acuerdo con otra realización particular las estructuras más preferidas del polímero derivado de polietilenglicol son el grupo (-CH₂-CH₂-O)-H en el que r es un número comprendido entre 4 y 795 y el grupo



donde s es un número comprendido entre 1 y 125.

- 20 De acuerdo con otra realización de la presente invención n, m, p y q son 0.
- 25 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención AA₅ es -Gln-. De acuerdo con una realización más preferida, AA₂ se selecciona del grupo formado por -Asn-, -Glu- y -Tyr- y AA₅ es -Gln-. De acuerdo con una realización aún más preferida, AA₂ se selecciona del grupo formado por -Asn- y -Glu-, AA₃ se selecciona del grupo formado por -Lys- y -Ser, AA₄ se selecciona del grupo formado por -Gly-, -Leu- y -Lys-, y AA₅ es -Gln-.
- 30 De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Tyr-, AA₂ es -L-Asn-, AA₃ es -L-Lys-, AA₄ es -Gly-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Val- y 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. Más preferiblemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 35 De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Tyr-, AA₂ es -L-Glu-, AA₃ es -L-Lys-, AA₄ es -L-Leu-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Val- y 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. Más preferiblemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 40 De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Tyr-, AA₂ es -L-Glu-, AA₃ es -L-Ser-, AA₄ es -L-Lys-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Val- y 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. Más preferiblemente, R₁ es acetilo o palmitoilo y R₂ es -NH₂. Aún más preferiblemente, n, m, p y q son 0.
- 45 De una manera particular, los compuestos estimuladores de la expresión de proteínas reguladas por FOXO de la invención, representados según la fórmula (I) se seleccionan del grupo de secuencias peptídicas esquematizadas en la Tabla 2, en la que se detalla su identificador de secuencia:

50 Tabla 2

	SECUENCIA	IDENTIFICADOR
	Tyr-Asn-Lys-Gly-Gln-Val	SEQ ID NO.1
55	Tyr-Tyr-Ser-Leu-Asn-Val	SEQ ID NO.2
	Tyr-Glu-Pro-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.3
	Tyr-Asn-Lys-His-Gln-Val	SEQ ID NO.4
60	Tyr-Asn-Lys-Gly-Asn-Val	SEQ ID NO.5
	Tyr-Tyr-Ser-Gly-Gln-Val	SEQ ID NO.6
	Tyr-Glu-Pro-Leu-Asn-Val	SEQ ID NO.7
65	Tyr-Asn-Lys-Lys-Gln-Val	SEQ ID NO.8

	<u>Tyr-Tyr-Ser-His-Asn-Val</u>	SEQ ID NO.9
5	<u>Tyr-Glu-Pro-Gly-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.10
	<u>Tyr-Asn-Lys-Leu-Asn-Val</u>	SEQ ID NO.11
10	<u>Tyr-Tyr-Ser-Lys-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.12
	<u>Tyr-Glu-Pro-His-Asn-Val</u>	SEQ ID NO.13
15	<u>Tyr-Glu-Ser-Lys-Asn-Val</u>	SEQ ID NO.14
	<u>Tyr-Tyr-Pro-Gly-Asn-Val</u>	SEQ ID NO.15
20	<u>Tyr-Glu-Ser-Gly-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.16
	<u>Tyr-Asn-Pro-Lys-Asn-Val</u>	SEQ ID NO.17
25	<u>Tyr-Asn-Pro-His-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.18
	<u>Tyr-Glu-Ser-His-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.19
30	<u>Tyr-Tyr-Ser-His-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.20
	<u>Tyr-Asn-Lys-Leu-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.21
35	<u>Tyr-Glu-Lys-Leu-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.22
	<u>Tyr-Tyr-Lys-Leu-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.23
40	<u>Tyr-Glu-Ser-Lys-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.24
	<u>Tyr-His-Lys-Leu-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.25
45	<u>Tyr-His-Ser-Lys-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.26
	<u>Tyr-Asn-Ser-Lys-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.27
50	<u>Tyr-His-Pro-His-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.28
	<u>Tyr-Tyr-Pro-His-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.29
55	<u>Tyr-His-Ser-His-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.30
	<u>Tyr-Asn-Lys-Leu-Gln-Val-Gly</u>	SEQ ID NO.31
	<u>Tyr-Glu-Lys-Leu-Gln-Val-Ala</u>	SEQ ID NO.32
	<u>Leu-Tyr-Tyr-Lys-Leu-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.33
	<u>Ala-Tyr-Glu-Ser-Lys-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.34
	<u>Gly-Leu-Tyr-Asn-Lys-Gly-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.35
	<u>Ala-Tyr-Asn-Pro-His-Gln-Val-Gly</u>	SEQ ID NO.36
	<u>Asn-Glu-Tyr-Glu-Ser-His-Gln-Val</u>	SEQ ID NO.37
	<u>Ala-Tyr-Tyr-Ser-His-Gln-Val-Leu</u>	SEQ ID NO.38

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

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

Por ejemplo, cuando se indica que AA₃ puede ser -Lys-, se entiende que AA₃ se selecciona de -L-Lys-, -D-Lys- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del compuesto de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

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

En el contexto de la presente invención, cuando n, m, p o q son distintos de 0 se entiende claramente que la naturaleza de W, X, Y y/o Z no dificulta la actividad de los compuestos de la invención, sino que contribuye a la estimulación de la expresión de proteínas reguladas por FOXO o bien no tiene efecto sobre ella.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados por esta invención. El término "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 1-19].

35 Procedimientos de preparación de los compuestos de la invención

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

50 A modo ilustrativo, un método de obtención de los compuestos (I) de la invención, sus estereoisómeros y mezclas de los mismos comprende las etapas de:

- 55 – acoplamiento de un aminoácido, con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, sobre 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;
- repetición de la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo N-terminal hasta obtener la secuencia peptídica deseada;
- 60 – 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 procedimiento se desarrolla en fase sólida y, por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre sobre 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 repetición de esta secuencia tantas veces sea

necesario para obtener así el compuesto de la longitud deseada, seguido finalmente por la escisión del compuesto sintetizado del soporte polimérico original.

- 5 Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes a lo largo de la síntesis, y pueden desprotegerse de manera simultánea u ortogonal al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.
- 10 Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un péptido sobre el soporte polimérico o sobre un péptido o aminoácido previamente unidos al soporte polimérico. Estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas en Lloyd-Williams P. et al., "Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis", (1993), Tetrahedron, 49(48), 11065-11133.
- 15 El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal y/o escisión del péptido del soporte polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidas en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La modificación opcional de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal puede realizarse con el compuesto de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez el compuesto ha sido escindido del soporte polimérico.
- 20 Opcionalmente, R₁ puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del compuesto de la invención con un compuesto R₁-X, donde R₁ tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.
- 25 De forma opcional y/o adicional, los radicales R₂ pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR₂ donde R₂ es -OR₃, -NR₃R₄ o -SR₃, con un fragmento complementario que se corresponde con el compuesto de fórmula (I) en el que R₂ es -OH en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, 30 *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOEt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidonio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un compuesto según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente otros radicales R₂ pueden introducirse mediante incorporación simultánea al proceso de escisión del compuesto del soporte polimérico.
- 35 Un experto en la materia comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión de los extremos *C*-terminal y *N*-terminal y su posterior derivatización se pueden realizar en orden indistinto, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.
- 40 El término "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes son conocidos por el experto en la materia.
- 45 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son las amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), para-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), terc-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 50 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmeliloxicarbonilo (Fmoc) o aliloxicarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros; preferiblemente, Boc o Fmoc.
- 55 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster de terc-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de Trt), éster de ciclohexilo (cHx), éster de bencilo (Bzl), éster de orto-nitrobencilo, éster de para-nitrobencilo, éster de para-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de All, tBu, cHx, Bzl y Trt.
- 60 Las cadenas laterales de los aminoácidos trifuncionales se pueden proteger durante el proceso sintético con grupos protectores temporales o permanentes ortogonales a los grupos protectores de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal.
- 65 El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), tBu, All, Bzl o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. La cadena lateral de la serina se protege con un grupo

protector seleccionado del grupo formado por tBu, Bzl, Trt y Ac. La cadena lateral de histidina se puede proteger con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, Dnp, metilo (Me), Boc, benciloximetilo (Bom), Bzl, Fmoc, Mts, Trt y Mtt. El grupo amida de la cadena lateral de glutamina y de asparagina se puede proteger con el grupo Trt o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección. Para la protección del grupo carboxilo de la cadena lateral de ácido glutámico pueden emplearse ésteres, tales como el éster de tBu, éster de All, éster de trifenilmetilo (éster de Trt), éster de cHx, éster de Bzl, éster de *ortho*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de Fm o éster de Dmab, entre otros. Para la protección de los grupo amino de las cadenas laterales de lisina pueden emplearse amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como Cbz o Z, ClZ, pNZ, Boc, Troc, Teoc, Fmoc o Alloc, Trt, Mtt, Dnp, Dde, ivDde, Adpoc, entre otros.

En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de Bzl, cHx o All, la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl, las cadenas lateral de serina se protege con el grupo Bzl, la cadena lateral de histidina se protege con el grupo Tos o Bom, la cadena lateral del ácido glutámico se protege con Bzl, cHx o All, la glutamina y la asparagina se emplean sin protección en su cadena lateral y la cadena lateral de lisina se protege con ClZ, Fmoc o Alloc.

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

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

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el procedimiento de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y sin sentido limitativo resinas *p*-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. et al., "A *p*-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), Peptides, 2, 45-50], resinas 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 espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxy) valérico (PAL) [Albericio F. et al., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethoxy carbonyl) 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], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H., "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", (1987), Tetrahedron Lett., 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S., "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", (1973), J.Am.Chem.Soc., 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del compuesto del soporte polimérico.

Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

Los compuestos de la invención pueden administrarse para su aplicación por cualquier medio que produzca el contacto de los compuestos con el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y en forma de composición que los contiene.

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

Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de la secuencia de aminoácidos o las posibles modificaciones en los extremos *N*-terminal y/o *C*-terminal que presenten. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o

farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de ellos.

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

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

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 sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida cosméticos o farmacéuticos.

El término "sistemas de vehiculización" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el compuesto de la invención. Tales vehículos cosméticos o farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo y sin sentido limitativo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Un experto en la materia conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que pueden emplearse en los diferentes sistemas de vehiculización en los que se puede administrar el compuesto de la invención.

El término "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un período de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo.

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

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

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

Las composiciones que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen los compuestos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los compuestos de la invención pueden incorporarse en los tejidos y los tejidos-no-tejidos que se emplean para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos-no-tejidos y productos sanitarios que contienen los compuestos de la

invención se emplean para el tratamiento de aquellas condiciones, desórdenes y/o enfermedades que mejoran o son prevenidos por la estimulación de la expresión de proteínas reguladas por FOXO.

- 5 Ejemplos de tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los compuestos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de vehiculización y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, pueden encontrarse descritos en la literatura y son conocidos en el estado de la técnica [Schaab C.K. (1986) HAPPI May 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", (2002), Int. J. Pharm., 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcolm R.K. et al., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004), J. Cont. Release, 97(2), 313-320]. Tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas y productos sanitarios preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósticos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.
- 10 15 Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Un experto en la materia conoce los distintos excipientes que pueden emplearse en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.
- 20 25 30 35 Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off". Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósticos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.
- 40 45 Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los compuestos de la invención, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar por iontoporesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del compuesto de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición, desorden o enfermedad a tratar y/o cuidar.
- 50 55 60 Asimismo, 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 distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, tabletas, píldoras, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, films de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En una realización particular, los compuestos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, como por ejemplo y sin sentido limitativo en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, soda, productos lácteos, derivados de soja o ser incorporados en barritas dietéticas. Los compuestos de la invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, como por ejemplo y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el sector alimentario.
- 65 Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden administrarse además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo, por vía

oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término "parenteral" incluye vía nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intraespinales, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeales, intraarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Un experto en la materia conoce las distintas formas en que se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención.

- 5 10 Entre los excipientes y/o adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones cosméticas o farmacéuticas, tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes de protección de ADN, otros agentes reparadores del ADN, agentes protectores de células madre, agentes inhibidores de la exocitosis neuronal, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes antienviejamiento, agentes antiarrugas, agentes antitranspirantes, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, agentes inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agente detoxificantes, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfaahidroxiácidos, betahidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos, colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de cAMP, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de aquaporinas, proteínas de la familia de las aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes activadores de sirtuínas, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como calicreinas, elastasa o catepsina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes aceleradores o retardadores de la diferenciación de adipocitos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1 α , agentes moduladores de PPAR γ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticebulíticos, agentes inhibidores de la actividad de PAR-2, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, agentes retardadores de la caída del cabello, conservantes, perfumes, desodorantes cosméticos y/o absorbentes y/o emmascarantes del olor corporal, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de ellos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los compuestos de la invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los compuestos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento biotecnológico o de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos 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 principio activo, o parte del mismo, en un organismo, o en una parte del mismo.

En una realización particular, el agente antiarrugas y/o agente antienvejecimiento se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo de los extractos o hidrolizados de extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros, Matrixyl® [INCI: 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: Teprenona], Resistem™ [INCI: Fermento de *Globularia Cordifolia*], Dermaxyl® [INCI: Palmitoil Oligopéptido], Calmosensine [INCI: Butilenglicol, Acetil Dipéptido-1 Cetil Éster], Volulip [INCI: Etilhexanoato de cetearilo, Isoestearato de sorbitán, Extracto de *Portulaca Pilosa*, Cocoato de sacarosa, Palmitoil Tripéptido-38], Subliskin [INCI: Fermento de *Sinorhizobium Meliloti*, Cetil Hidroxietil Celulosa, Lecitina], Biopeptide CL [INCI: Palmitoil Oligopéptido], Biopeptide EL [INCI: Palmitoil Oligopéptido], Rigin [INCI: Palmitoil Tetrapéptido-3], Biobustyl [INCI: Polimetacrilato de glicerilo, Fermento de proteína de soja/Rahnella, Palmitoil Oligopéptido], Dynalift [INCI: Poliestireno sulfonato de sodio, Jugo de tallo bicolor de sorgo, Glicerina], Idealift [INCI: Acetil Dipéptido-1 Cetil Éster], Siegesbeckia [INCI: Extracto de Siegesbeckia Orientalis], Ovaliss [INCI: Coco-glucósido, Caprilil Glicol, Alcohol, Glaucine], Juvinity™ [INCI: Geranylgeraniosopropanol] o Resistem™ [INCI propuesto: Fermento de *Globularia Cordifolia*] comercializados por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapéptido-3], Syn®-Ake® [INCI: Dipéptido Diaminobutiroil Bencilamida Diacetato], Syn®-Coll [INCI: Palmitoil Tripéptido-5], Phytaluronate [INCI: Goma de algarrobo (*Ceratonia siliqua*)], Preregén® [INCI: Proteína de *glicina de soja* (soja), Óxido Reductasas], Pepha-Nutrix [INCI: Factores nutricionales naturales], Pepha-Tight [INCI: Extracto de algas, Pululano], Pentacare-NA [INCI: Gluten de trigo hidrolizado, Goma de *Ceratonia Siliqua*], Syn®-Tacks [INCI: Glicerina, Palmitoil Dipéptido-5 Diaminobutiloil Hidroxitreonina, Palmitoil Dipéptido-6 Diaminohidroxibutirato], BeauActive MTP [INCI: Proteína de leche hidrolizada], Syn®-TC [INCI: Tetradecil Aminobutiroilvalilylaminobutírico Urea Trifluoroacetato, Palmitoil Tripéptido-5, Palmitoil Dipéptido-5 Diaminobutiroil Hidroxitreonina], Syn®-Hycan [INCI: Tetradecil Aminobutiroilvalilaminobutírico Urea Trifluoroacetato], Syn®-Glycan [INCI: Tetradecil Aminobutiroilvalil-aminobutírico Urea Trifluoroacetato], Regu-Age [INCI: Proteína hidrolizada de salvado de arroz, Óxido Reductasas, Proteína de glicina de soja], Pepha-Timp [INCI: Oligopéptido-20 humano], Colhibin [INCI: Proteína de arroz hidrolizada], Elhibin [INCI: Proteína de glicina de soja, Cocoanfodiacetato disódico] o All-Q™ Plus [INCI: Ubiquinona, Acetato de tocoferil] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Extracto hidrolizado de *Hibiscus esculentus*], Syniorage™ [INCI: Acetil Tetrapéptido-11], Dermican™ [INCI: Acetil Tetrapéptido-9], DN-AGE® LS [INCI: Extracto de hoja de *Cassia alata*], Hyalufix GL [INCI: Extracto de hoja de *Alpinia Galanga*], Neurobiox [INCI: Extracto de *Achillea Millefolium*], Deliner [INCI: Extracto de semilla de *Zea Mays* (maíz)], Lys'lastine V [INCI: Extracto de *Peucedanum Graveolens* (eneldo)], Extracellum [INCI: Proteína de patata hidrolizada], Proteasyl TP LS 8657 [INCI: Extracto de *Pisum Sativum*], Flavagrum PEG [INCI: PEG-6 Isoestearato, Laurato de heperetina], Micromerol [INCI: Extracto de fruta de *Pyrus Malus*], Extracellum [INCI: Proteína de patata hidrolizada], Marine Filling Spheres [INCI: Pentaeritritilo tetrasostearato, Dimetilsililato de sílice, Condroitín sulfato de sodio, Atelocolágeno], Triactigen [INCI: Manitol, Ciclodextrina, Extracto de levadura, Succinato de disodio], Eterniskin [INCI: Extracto de cuerpo fructífero de Grifola Frondosa, Maltodextrina], Ascotide [INCI: Succinoil de fosfato de ascorbilo Pentapéptido-12], Hyalurosmooth [INCI: Polisacárido de semilla de *Cassia Angustifolia*], Indinyl [INCI: Polisacárido de semilla de *Cassia Angustifolia*], Arganyl [INCI: Extracto de hoja de *Argania Spinosa*], Sphingoceryl Veg [INCI: Fitoceramidas], Vit-A-Like [INCI: Extracto de semilla de *Vigna Aconitifolia*], Peptiskin [INCI: Polipéptido de Arginina/Lisinaj], Prodejine [INCI: Manitol, Ciclodextrina, Extracto de levadura, Succinato de disodio], Aqu'activ [INCI: Alcohol behenílico, Oleato de glicerilo, Cocamida MIPA, Citrato de calcio], Elestan [INCI: Glicerina, Extracto de hoja de *Manilkara*], Hibiscin HP [INCI: Extracto de semilla de *Hibiscus Esculentus*] o Litchiderm [INCI: Extracto de pericarpio de *Litchi Chinensis*] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF, Algusim C® [INCI: Manuronato de metilsilanol] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Aspartato de hidroxiprolina de metilsilanol] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetil Hexapéptido-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetil Heptapeptido-4] (Acetil Heptapeptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetil Octapeptido-3] (Acetil Octapeptido-3), Leuphasyl® [INCI: Pentapéptido-18] (Pentapéptido-18), Inyline® [INCI: Acetil Hexapéptido-30] (Acetil Hexapéptido-30), Aldenine® [INCI: Proteína de trigo hidrolizada, Proteína de soja hidrolizada, Tripéptido-1] (Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-1), Preventhelia® [INCI: Diaminopropionoil Tripéptido-33] (Diaminopropionoil Tripéptido-33), Decorinyl® [INCI: Tripéptido-10 Citrulina] (Tripéptido-10 Citrulina), Decorinol® [INCI: Tripéptido-9 Citrulina] (Tripéptido-9 Citrulina), Trylagen® [INCI: Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de trigo hidrolizada, Proteína de soja hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1] (Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1), Eyeseryl® [INCI: Acetil Tetrapéptido-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Peptide AC29 [INCI: Acetil Tripéptido-30 Citrulina] (Acetil Tripéptido-30 Citrulina), Relistase® [INCI: Acetilarginiltriptofil difenilglicina] (Acetilarginiltriptofil Difenilglicina), Thermostressine® [INCI: Acetil Tetrapéptido-22] (Acetil Tetrapéptido-22), Lipochroman™ [INCI: Dimetilmetoxi cromanol] (Dimetilmetoxi Cromanol), Chromabright® [INCI: Palmitato de dimetilmetoxi cromanilo] (Dimetilmetoxi Cromanal), Antarcticine® [INCI: Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*] (Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*), dGlyage® [INCI: Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-9 Citrulina] (Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-9 Citrulina), Vilastene™ [INCI: Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-10 Citrulina] (Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-10 Citrulina), Hyadisine® [INCI: Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*] (Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*), Hyaniify™ [INCI: Isomerato de sacárido] (Sacárido Isomerato), Diffuporine® [INCI: Acetil Hexapéptido-37] (Acetil Hexapéptido-37), Silusyne® [INCI: Aceite de soja (glicina soja), Sesquioleato de sorbitán, Isohexadecano, Hialuronato de sodio, Proteína de soja hidrolizada con

Laurildimonio Hidroxipropil, Acetil Hexapéptido-39] (Aceite de Soja, Sesquioleato de Sorbitano, Isohexadecano, Hialuronato de Sodio, Proteína de Soja Hidrolizada con Laurildimonio Hidroxipropilo, Acetil Hexapéptido-39), Adifyline® [INCI: Acetil Hexapéptido-38] (Acetil Hexapéptido-38), Delisens™ [INCI: Acetil Hexapéptido-46] (Acetil Hexapéptido-46) o Telangyn™ [INCI propuesto: Acetil Tetrapéptido-33] comercializados por Lipotec/Lubrizol, 5 Kollaren® [INCI: Tripéptido-1, Dextrano] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, 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*)], Quintescine™ IS [INCI: Dipéptido-4], Peptide Vinci 01 [INCI: Penta-decapéptido-1], Peptide Vinci 02™ [INCI: Hexapéptido-3], Aquarize IS™ [INCI: Extracto de arroz hidrolizado], Lanablue [INCI: Extracto de algas], Ederline™ [INCI: Extracto de semilla de *Pyrus Malus* (manzana)], Dynachondrine™ ISR [INCI: Proteína de soja hidrolizada], Prolixir S20™ [INCI: Dímero Tripéptido-43], Phytocohesine™ PSP [INCI: Sulfato de beta-sitosterol de sodio, Beta-Sitosterol], Perenityl™ IS [INCI: Extracto de semilla de *Pyrus Communis* (pera)], Caspaline 14™ [INCI: Hexapéptido-42], Peptide Q10™ [INCI: Pentapéptido-34 Trifluoroacetato], Survixyl IS™ [INCI: Pentapéptido-31], ChronOgen™ [INCI: Tetrapéptido-26] o Telosense™ [INCI propuesto: Proteína de soja hidrolizada, Proteína de levadura hidrolizada] comercializados por Vincience/ISP/Ashland, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoil Hexapéptido-19], TIMP Peptide [INCI: Acetilhexapéptido-20], ECM Moduline [INCI: Palmitoil Tripéptido-28], Renaissance [INCI: Proteína de trigo hidrolizada, Palmitoil Decapéptido-21, Decapéptido-22, Oligopéptido-78, Zinc Palmitoil Nonapéptido-14] comercializados por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoil Proteína de trigo hidrolizada], Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoil hidroxiprolina], Survicode [INCI: Cocoil alaninato de sodio], Aquaxyl 10 [INCI: Xilitilglucósido, Anhidroxilitol, Xilitol] o Lipacide PVB [INCI: Palmitoil Proteína de trigo hidrolizada] comercializados 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: Extracto de semilla de *Juglans regia* (nuez)] o Hematite [INCI: Hematita] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Extracto de algas] comercializado por Biotechmarine, ChroNOLine™ [INCI: Caprooil Tetrapéptido-3], Lanablue® [INCI: Extracto de algas], Exo-H [INCI: Extracto de exopolisacárido de Alteromonas], Exo-T™ [INCI: Extracto de exopolisacárido de *Vibrio*], Hydriame® [INCI: Agua, Glicosaminoglicanos, Goma de esclerotio], MDI Complex® [INCI: Glicosaminoglicanos], Adipofill [INCI: Ornithina, Fosfolípidos, Glicolípidos] o Thymulen® 4 [INCI: Acetil Tetrapéptido-2] comercializados por Atrium/Unipex Innovations/Lucas Meyer Cosmetics, EquiStat [INCI: Extracto de fruta de *Pyrus Malus*, Extracto de semilla de glicina de soja], Juvenesce [INCI: Etoxidiglicol y triglicérido caprílico, Retinol, Ácido ursólico, Fitonadiona, Ijomastat], 15 Ursolisome [INCI: Lecitina, Ácido ursólico, Atelocolágeno, Goma xantana, Condroitín sulfato de sodio], Basaline [INCI: Extracto de malta hidrolizado], Phytokine [INCI: Proteína de soja hidrolizada], comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosina, Tocoferol, Extracto de fruta de *Silybum marianum*] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: Cultivo celular de frutas de *Malus domestica*], Lipobelle Soyaglicane [INCI: Isoflavonas de soja] o DermCom [INCI: Extracto de bulbo de *crocus Chrysanthus*, Goma de acacia senegal, 20 Aqua/Agua] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxilift [INCI: Extracto de *Pimpinella anisum*], Papilactyl D [INCI: Extracto de *Cyperus Esculentus Tuber*], SMS Anti-Wrinkle® [INCI: Extracto de semilla de *Annona squamosa*], Astressyl [INCI: Extracto de hoja de *Salix Alba* (sauce)], Pro-Coll-One+ [INCI: Proteína de soja hidrolizada], Ridulisse C [INCI: Haba de soja], Raffermine [INCI: Harina de soja hidrolizada], Toniskin [INCI: Extracto de levadura] o Coheliss [INCI: Arabinoxilanios purificados de *Rye Seeds*], comercializados por Silab, ActiMatrix [INCI: Péptido 25 basados en extracto de hongos], Peptamide 6 [INCI: Hexapéptido-11] comercializado por Active Organics/Arch, HPS3 [Parafina líquida, Extracto de *Padina Pavonica Thallus*] comercializado por Alban Muller, DermaPep A420 [INCI: Myristoyl Tetrapéptido-6, Glicerina, Butilenglicol] y DermaPep A350 [INCI: Miristol Tripéptido-31, Butilenglicol] comercializados por Dermapep, Phytosphingosine SLC [INCI: Saliciloil fitosfingosina], TEGO Pep 4-17 [INCI: Tetrapéptido-17], Granactive AGE [INCI: Palmitoil Hexapéptido-14, Extracto de fruta de *Lycium Barbarum* (baya de Goji)], Sphingokine NP [INCI: Caprooil fitosfigonsina], TEGO Pep 4-Even [INCI: Glicerina, Tetrapéptido-30] 30 comercializados por Evonik Goldschmidt, Collageneer [INCI: Aceite de semilla de *Helianthus annuus*, Extracto de *Lupinus Albus*], Effipulp [INCI: Proteína de aguacate hidrolizada] o Actimp 1.9.3 [INCI: Proteína de altramuz hidrolizada] comercializados por Expanscience Laboratorie, ECM Protect [INCI: Tripéptido-2] o Glycosann [INCI: Condroitín sulfato de sodio] comercializados por IEB, Ronacare Cyclopeptide-5 [INCI: Ectoína, Ciclopéptido-5] 35 comercializado por Merk, Ascotide [INCI: Succinoil de fosfato de ascorbilo Pentapéptido-12] comercializado por Pepton, Homeostatine [INCI: Enteromorpha Compressa, Caesalpinia Spinosa], Pronalen Firming [INCI: Extracto de cardo de dama, Extracto de manto de dama, Extracto de cola de caballo, Extracto de germen de soja, Extracto de germen de trigo, Extracto de alfalfa, Extracto de rábano, Agua (Aqua), Butilenglicol, Decil glucósido] y Vitasource [INCI: Propanodiol, Agua, Baicalin] comercializados por Provital, Reforcyl [INCI: Glutamina, Decil glucósido, Alcohol 40 fenético, Extracto de flor/hoja/tallo de *Cistus Incanus*, Extracto de hoja/tallo de *Gynostemma Pentaphyllum*], Proteolea [INCI: Levan, Decil glucósido, Extracto de hoja de *Olea Europaea*, Alcohol fenético, Extracto de semilla de *Zizyphus Jujuba*] y Vitaderm [INCI: Proteína de arroz hidrolizada, Extracto de *Ilex Aquifolium*, Ursolato de sodio, Oleanolato de sodio] comercializados por Rahn, Peptiskin [INCI: Polipéptido de Arginina/Lisina], Nuteline C [INCI: Proteína de avellana hidrolizada] y Radicaptol [INCI: Propilenglicol, Agua, Extracto de *Passiflora Incarnata*, Extracto de hoja de *Ribes Nigrum*, Extracto de hoja de *Vitis vinifera*] comercializados por Solabia, StimulHyal [INCI: Cetogluconato de calcio], Dakaline [INCI: Extracto de corteza de *Prunus Amygdalus Dulcis*, Anogeissus Leiocarpus], RenovHyal [INCI: Hialuronato de sodio] y Viapure Boswellia [INCI: Extracto de *Boswellia Serrata*] comercializado por Soliance, SymPeptide 222 [INCI: Miristoil Pentapéptido-8], SymPeptide 225 [INCI: Miristoil Pentapéptido-11], SymPeptide 239 [INCI: Miristoil Octapéptido-1], SymPeptide 230 [INCI: Miristoil Hexapéptido-4] comercializado por Symrise, antagonistas del canal de Ca^{2+} como por ejemplo y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus 45 50 55 60 65

derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadoras del ADN como por ejemplo y sin sentido limitativo fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros, o mezclas de ellos.

- 5 En otra realización particular, el agente capaz de filtrar los rayos UV e IR-A se selecciona, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B tales como benzotriazoles sustituidos, acrilatos difenilsustituidos, complejos orgánicos de níquel, umbeliferona, ácido urocanínico, derivados de bifenilo, estilbeno, 3-bencilidenalcanfor, y sus derivados como 3-(4-metilbenciliden)alcanfor; derivados del ácido 4-aminobenzoico, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-etilhexilo, 4-(dimetilamino)benzoato de 2-octilo y 4-(dimetilamino)benzoato de amilo; ésteres del ácido cinámico, como 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo o dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato, 4-metoxicinamato de propilo, 4-metoxicinamato de isoamilo, 2-ciano-3,3-fenilcinamato de 2-etilhexilo (octocrilenos); ésteres del ácido salicílico, tales como salicilato de 2-etilhexilo, salicilato de 4-isopropilbencilo, salicilato de homomentilo; derivados de benzofenona, tales como 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona; ésteres del ácido benzalmalónico, tales como 4-metoxibenzalmalonato de di-2-etilhexilo; derivados de triazina, como 2,4,6-trianilino, *p*-carbo-2'-etil-1'-hexiloxi-1,3,5-triazina, octiltriazona o dioctilbutamidotriazonas; propano-1,3-dionas, como 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona; derivados de cetotriciclo(5.2.1.0)decano; ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico; derivados de ácido sulfónico de benzofenonas, como ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenon-5-sulfónico y sus sales; ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)bencenosulfónico, derivados de benzoilmethano, como ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-borniliden)sulfónico de benzoilmethano, como 1-(4'-terc-butilfenil)-3-(4'-metoxifenil)propano-1,3-diona, 4-terc-butil-4'-metoxidibenzolimethano, 1-fenil-3-(4'-isopropilfenil)-propano-1,3-diona, compuestos de enamina, antranilatos, siliconas, derivados de benzimidazol, imidazolinas, derivados de benzoalilo, Chromabright® [INCI: Palmitato de dimetilmetoxy cromanilo] o Preventhelia® [INCI: Diaminopropionoil Tripéptido-33] ambos comercializados por Lipotec, óxidos metálicos como óxidos de cinc, titanio, hierro, circonio, silicio, manganeso, aluminio y cerio; silicatos, talco, sulfato de bario, estearato de cinc, nanotúbulos de carbono y/o sus mezclas.

- En otra realización particular, el agente blanqueante o despigmentante o agente inhibidor de la síntesis de melanina, se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo de los extractos de *Achillea millefolium*, *Aloe vera*, *Aradirachta indica*, *Asmuna japonica*, *Autocarpus incisus*, *Bidens pilosa*, *Broussonetia papyrifera*, *Chlorella vulgaris*, *Cimicifuga racemosa*, *Emblica 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*, *Saxifraga sarmentosa*, *Scutellaria galericulata*, *Sedum sarmentosum bunge*, *Stellaria medica*, *Triticum Vulgare*, *Arctostaphylos Uva ursi* o *Whitania somnifera* entre otros y/o Lipochroman™ [INCI: Dimetilmetoxy cromanol] (Dimetilmetoxy Cromanol), Chromabright® [INCI: Palmitato de dimetilmetoxy cromanilo] (Dimetilmetoxy Cromanil Palmitato) comercializados por Lipotec/Lubrizol, Whitami [INCI: Maltodextrina, Papaína, Dióxido de titanio, Extracto de raíz de Angelica Acutiloba, Extracto de raíz de Saponnikovia divaricata, Ácido tióctico, Caolín, Glucósido de asorbilo, Proantocianidinas oligoméricas de corteza de Pinus Pinaster] comercializado por Alban Muller; NAB® Asafetida Extract [INCI: Aqua (Agua), Butilenglicol, Etoxiciglicol, Extracto de ferula foetida] comercializado por Arch; Licorce Roots Extract [INCI: Extracto de regaliz (Glycyrrhiza glabra)] comercializado por Campo Research; Belides™ [INCI: Extracto de flor de Bellis perennis (margarita)] comercializado por CLR; Algowhite [INCI: Extracto de Ascophyllum Nodosum] comercializado por Codif; Biowhite™ [INCI: Extracto de Saxifraga Sarmentosa, Extracto de fruta de Vitis vinifera (uva), Butilenglicol, Agua, Extracto de raíz de Morus bombycis, Extracto de raíz de Scutellaria Baicalensis, EDTA disódico], Melarrest® A [INCI: Glicerina, Ácido Láctico, Ácido kójico, Ácido Ascórbico], Melarrest® L [INCI: Agua, Ciclopentasíloxano, Butilenglicol, Propilenglicol, Fosfolípidos, Extracto de Glycyrrhiza Glabra (regaliz), Ácido kójico, Glicirizato de amonio], Vitagen [INCI: Fosfato de aminopropil asorbilo] o Collalift [INCI: Extracto de malta hidrolizado], comercializados por Coletica/Engelhard/BASF; DC Skin Bright™ [INCI: Diestearato de glicerilo PEG-12, Dihidroxibenzoato de metilo, Etoxiciglicol, Polietileno, Agua] comercializado por DC Ingredients; DS-WHITEKLE [INCI: Acetilftoesfingosina] comercializado por Doosan; TEGO Cosmo C 250 [INCI: 1-metilhidantoína-2-imida] y TEGO Pep 4-Even [INCI: Glicerina, Tetrapéptido-30] comercializados por Evonik Goldschmidt; Albatin® [INCI: Ácido aminoethylfosfínico, Butilenglicol, Agua] comercializado por Exsymol; Synerlight™ [INCI: Agua de fruta de Actinidia Chinensis (Kiwi), Butilenglicol, Alcohol, Extracto de raíz de Sophora angustifolia] comercializado por Gattefossé; Clerilys™ [INCI: Agua, Cucumis Santivus, Extracto de Morus Alba, Extracto de Hibiscus Sabdariffa, Extracto de vino] comercializado por Greentech; Melanostatine®-5 [INCI: Dextrano, Nonapéptido-1] comercializado por IEB/Unipex; Actiwhite™ [INCI: Agua, Glicerina, Dilaurato de sacarosa, Polisorbato 20, Extracto de Pisum Sativum], Active® Powder Whiteness [INCI: Agua, Copolímero de metacrilato de laurilo/dimetacrilato de glicol, Butilenglicol, DiCaprilil Éter, Dióxido de titanio, Algas, Ácido Cítrico, Citrato de Sodio, Extracto de hoja de Waltheria Indica, Ácido ferúlico, Poligiceril-2-dipolihidroxiestearato], Dermawhite® NF LS 9410 [INCI: Manitol, Gluconato de sodio, Ácido Cítrico, Citrato de Sodio, Extracto de hoja de Waltheria Indica, Dextrina, Ácido ferúlico], Radianskin™ [INCI: Ácido hidroxifenoxy propiónico] comercializados por L. Serobiologiques/Cognis/BASF; Lipobrite® HCA-4 [INCI:PEG-4, Ácido hidroxicinámico] comercializado por Lipochemicals; Whitessence™ [INCI: Extracto de semilla de Artocarpus Heterophyllus, Maltodextrina, Fosfato de disodio, Fosfato de sodio] comercializado por Lucas Meyer; Emblica™ [INCI: Extracto de fruta de Phyllanthus Emblica] comercializado por Merck; SulforaWhite [INCI: Extracto de brote de Lepidium sativum, Glicerina, Lecitina, Fenoxietanol, Aqua], Delentigo™ [INCI: Extracto de brote de Lepidium sativum, Lecitina, Isoflavonas de soja, Polisorbato 80, Alcohol, Glicerina, Fenoxietanol, Agua] comercializados por

- Mibelle; Alpha-Arbutin [INCI: Alfa-arbutina], Gigawhite [INCI: Agua, 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], Melfade®-J [INCI: Agua, Extracto de hoja de Arctostaphylos Uva-Ursi, Glicerina, Fosfato de ascorbilo de magnesio] o Regu-Fade [INCI: Resveratrol] comercializado por Pentapharm/DSM; CellActive® White [INCI: Agua, Alcohol desnaturizado, Niacinamida, Zinc PCA, Fermento proteico de Chlorella vulgaris/Lupinus Albus, Extracto de Nasturtium Officinale] Illumiscin® [INCI: Glicerina, Aqua (Agua), Extracto de hoja de Olea Europaea, Glucosido de ascorbilo, Zinc PCA] comercializado por Rahn; Arlatone™ Dioic DCA [INCI: Ácido octadecenodioico, BHT], Etioline™ [INCI:Glicerina, Butilenglicol, Arctostaphylos Uva Ursi Leaf Extract, Extracto de Mitracarpus Scaber], Lumiskin™ [INCI: Triglicérido caprílico/cáprico, DiAcetylBoldine], Melaclear™ 2 [INCI:Glicerina, Agua, Dithiaoctanediol, Gluconic Acid, Sutilains, Beta-carotene], Lumisphere™ [INCI:Aqua (Aqua), Dióxido de titanio, Polisorbato 20, Cetil Hidroxietilcelulosa, Polimetacrilato de metilo, Trilaurin, Diacetil boldina], O.D.A.white™ [INCI: Ácido octadecenodioico], Wonderlight™ [INCI: Humulus Lupulus (Hops) Strobile] comercializados por Sederma/CRODA; Sepiwhite™ MSH [INCI: Undecilenoil fenilalanina], Sepicalm™ VG [INCI: Palmitoil prolina de sodio, Extracto de flor de Nymphaea Alba] comercializado por Seppic; Clariskin II [INCI: Extracto de Triticum Vulgare], Dermalight® [INCI: Extracto de Tropaeolum Majus], Whitonyl® [INCI: Extracto de Palmaria Palmata] comercializados por Silab; DermaPep A350 [INCI: Miristol Tripéptido-31, Butilenglicol] o DermaPep W411 [INCI: Palmitoil Hexapéptido-36, Leucinato de metil undecenoilo, Butilenglicol] comercializados por Dermapep, Neurolight.61G [INCI: Glicerina, Agua, Extracto de Pancratium Maritimum] comercializado por Codif, Azeloglicina® [INCI:Potassium Azelaoyl Diglycinate] comercializado por Sinerga; Whitesphere Premium [INCI:Sucrose Palmitate, Butilenglicol , Linoleato de glicerilo, Prunus Amygdalus Dulcis, Aceite de almendra, Agua (aqua), Extracto de raíz de Glycyrrhiza Glabra (regaliz), Fosfato de ascorbilo de magnesio, Extracto de Undaria Pinnatifida], Axolight [INCI:Triticum Aestivum Extract] comercializados por Soliance; SymWhite® [INCI:Phenylethyl Resorcinol], Extrapone™ Nutgrass GW [INCI: Extracto de raíz de Cyperus rotundus] comercializados por Symrise; Synovea® HR [INCI: Hexilresorcinol] comercializado por Sytheon; β-White [INCI: Agua, Butilenglicol, Lecitina Hidrogenada, Oleato de sodio, Oligopéptido-68, EDTA disódico] comercializado por Unipex; Achromaxyl™ [INCI: Extracto de Brassica Napus] comercializado por Vincience/ISP; arbutina y sus isómeros, ácido kójico y sus derivados, vitamina C y sus derivados como por ejemplo y sin sentido limitativo, el ácido 6-O-palmitoilascórbico, ácido dipalmitoilascórbico, la sal magnésica del ácido ascórbico-2-fosfato (MAP), la sal sódica de ácido ascórbico-2-fosfato (NAP), ascorbilglucósido o tetraisopalmitato de ascorbilo (VCIP) entre otros, retinol y sus derivados, incluyendo 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 gayuba, extracto de algarroba, extracto de canela, extracto de mejorana, extracto de romero, extracto de clavo, extracto soluble de regaliz, extracto de hojas 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, alfahidroxiácidos, betahidroxiácidos, ácido elágico, ácido ferúlico, ácido cinámico, ácido oleanólico, aloesina y sus derivados y/o inhibidores de la actividad de serin proteasas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, inhibidores de la actividad de triptasa, de tripsina, o de PAR-2 entre otros.
- En otra realización particular, el agente de protección de ADN, agente reparador del ADN, y/o agente protector de células madre se selecciona por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado por GP4G SP [INCI: Agua, Glicerina, Extracto de Aretmia], Heliostatine [INCI: Agua, Glicerina, Extracto de Pisum Sativum], Orsirtine [INCI: Agua, Glicerina, Extracto de Oryza Sativa], Chronogen [INCI: Agua, Butilenglicol, Tetrapéptido (INCI propuesto)], Survixyl IS [INCI: Agua, Butilenglicol, Pentapéptido-31] y Chondricare [INCI: Agua, Butilenglicol Pentapéptido-28] comercializados por Vincience/ISP/Ashland; Lanacityn® [INCI: Glicerina, Agua, extracto de Alteromonas, extracto de Chysanthellum indicum] comercializado por Atrium Innovations/Lucas Meyer Cosmetics; Repair Complex [INCI: Lisado de fermento bifida] comercializado por CLR; Phycojuvenine [INCI: Laminaria Digitata] comercializado por Codif; Unirepair T-43 [INCI: Butilenglicol, Acetil Tirosina, Prolina, Proteína vegetal hidrolizada, Trifosfato de adenosina] comercializado por Induchem; Dragosine [INCI: Carnosina] comercializado por Symrise; DN-Age [INCI: Extracto de hoja de Cassia alata] comercializado por Laboratories Serobiologiques/Cognis/BASF; Helioguard [INCI: Porphyra Umbilicalis encapsulada en liposomas], PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: PhytoCellTec Malus Domestica] o PhytoCellTec Argan [INCI: Extracto de células germinadas de Argania Spinosa, Isomalta, Lecitina, Benzoato de sodio, Agua] comercializados por Mibelle Biochemistry; Pepha-Protect [INCI: Extracto de sandía] comercializado por Pentapharm/DSM; Colligent [INCI: Aceite de semilla de Helianthus annuus, Ferulato de etilo, Trioleato de poligliceril-5, Extracto de hoja de Rosmarinus Officinalis, Agua, Fosfato disódico de uridina] o Defensil [INCI: Octil Dodecanol, Aceite de semilla de Echium Plantagineum, Extracto de Cardiospermum Halicacabum, Aceite de semilla de Helianthus annuus insaponificables] comercializados por Rahn; Venuceane [INCI: Fermento de Thermus Thermophilus, Glicerina], UV-Soft [INCI: Extracto de levadura], Renovage [INCI: Triglicérido caprílico/cáprico, Teprenona], Juvinity [INCI: Triglicérido caprílico/cáprico, Geranilgeranilpropanol (propuesto)], Phytessence Holyherb [INCI: Butilenglicol, Extracto de flor/hoja/tallo de Eriodictyon Californicum (Holyherb)] o Resistem [INCI: Glicerina, Fermento de Globularia Cordifolia] comercializados por Sederma/Croda; y Heliomoduline [INCI: Péptidos de bajo peso molecular de semilla de algodón] o Stem-C-Guard [Guisante hidrolizado] comercializados por Silab.
- En otra realización particular, el agente capturador de especies reactivas carbonilo, agente capturador de radicales libres y/o agente antiglicación, agente detoxificante, agente antioxidante y/o agente anticontaminación se selecciona

por ejemplo y sin sentido limitativo del grupo formado por carnosina y sus derivados, GHK [INCI: Tripéptido-1] y sus sales y/o derivados, Quintescine IS [INCI: Dipéptido-4] comercializado por Vincience/ISP/Ashland; Melitane [INCI: Dextrano, Acetil Hexapéptido-1], Homeoxy [INCI: Enteromorpha Compressa, Extracto de Palmaria Palmata] o Lanatellis [INCI: Glicerina, Aqua, Extracto de Chrysantellum Indicum, Extracto de hoja de Camellia Sinensis] 5 comercializados por Atrium Innovations/Lucas Meyer Cosmetics; Protectan [INCI: Lisado de fermento de Lactococcus] comercializado por CLR; Phycosaccharide [INCI: Agua, Algin hidrolizado, Sulfato de magnesio, Sulfato de manganeso] o Algowhite [INCI: Agua, Extracto de Ascophyllum Nodosum] comercializados por Codif; Preregen [INCI: Proteína de Soja de Glicina (Haba de soja), Óxido Reductasas], Edelweiss GC [INCI: Extracto de Leontopodium Alpinum], Lipogard [INCI: Escualano, Ubiquinona], Nectapure [INCI: Extracto de Buddleja Davidii, Extracto de Thymus Vulgaris], Alpaflor Nectapure [INCI: Extracto de Buddleja Davidii, Extracto de Thymus Vulgaris, Glicerina, Agua] o Dismutin-BT [INCI: SOD altamente purificado de una cepa de levadura natural de Saccharomyces cerevisiae] comercializados por Pentapharm/DSM; TEGO Turmerone [INCI: Extracto de Curcuma Longa] comercializado por Evonik Goldschmidt; Hierogaline [INCI: Aceite de germen de Triticum vulgare (trigo) insaponificables, Aceite de Sesamum Indicum (sésamo) insaponificables] comercializado por Expanscience Laboratoires; Glistin [INCI: Glutamilamidoetil indol, Aqua], Glutapeptide [INCI: Aqua, Piroglutamilamidoetil indol], Algusium C [INCI: Manuronato de metilsilanol], Silysin C [INCI: Lisinato de silanetriol], Exsy-Arl [INCI: Prolinamidoetil imidazol, Butilenglicol, Aqua] u OTZ-10 [INCI: Aqua, Oxotiazolidina] comercializados por Exsymol; Gatuline Skin-Repair Bio [INCI: Alcohol, Agua, Extracto de flor/hoja/tallo de Onopordum Acanthium] comercializado por Gatfossé; Preventhelia® [INCI: Diaminopropionoil Tripéptido-33], Aldenine® [INCI: Proteína de trigo hidrolizada, Proteína de soja hidrolizada, Tripéptido-1], Lipochroman™ [INCI: Dimetilmetoxy cromanol], Thermostressine® [INCI: Acetil Tetrapéptido-22] o Bodyfensine® [INCI: Acetil Dipéptido-3 Aminohexanoato] comercializados por Lipotec/Lubrizol; Setiline [INCI: Extracto hidrolizado de semilla de Trigonella foenum-Graecum] comercializado por Greentech; Sunactyl [INCI: Manitol, Extracto de Pisum Sativum, Histidina HCl, Arginina, Ciclodextrina, Dextrina, Extracto de levadura, Acetil Tirosina, Piridoxina HCl, Extracto de corteza de Khaya Senegalensis, Nicotinamida, Dinucleótido de adenina, Succinato de disodio, Ácido aspártico], Imidinyl [INCI: Polisacárido de semilla de Tamarindus Indica], Phystrogene [INCI: Butilenglicol, Extracto de Malva Sylvestris (Malva), Goma xantana] o Purisoft [INCI: Extracto de semilla de Moringa Pterogysperma] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis/BASF; AquaCacteen [INCI: Glicerina, Extracto de tallo de Opuntia Ficus Indica, Fenoxietanol, Aqua], Trimoist (KMF) [INCI: Lactilato de estearoilo de sodio, Alcohol letílico, Aceite vegetal, Acetato de tocoferil, Glicerina, Esterol de glicina de soja, Lactato de sodio, Barboximetil betaglucano de sodio, Carnosina], MelanoBronze [INCI: Extracto de Vitex Agnus Castus (extracto de bayas de pimienta de Monk (fitoendorfinas)), Acetil Tirosina], CM-Glucan [INCI: Carobximetilbetaglucano de sodio, Fenoxietanol, SunActin [INCI: Extracto de brote de Helianthus Annuus (girasol), Tocoferoles, Glicerina, Lecitina, Fenoxietanol, Aqua], GSP-T skin [INCI: Glicerina, Alcohol, Agua, Aceite de ricino hidrogenado PEG-40, Extracto de semilla de Vitis Vinifera (uva)] o Detoxophane [INCI: Extracto de brote de Lepidium sativum, Lecitina, 30 Fenoxietanol, Glicerina, Agua] comercializados por Mibelle Biochemistry; Bacocalmine [INCI: PEG-8, Extracto de Bacopa Monniera, Agua (Aqua), Hidroxietilcelulosa], Kombuchka [INCI: Fermento de té negro Saccharomyces / Xylinum, Glicerina, Hidroxietil Celulosa] o Prodizia [INCI: Extracto de Albizia Julibrissin, Glicerina] comercializados por Sederma/Croda; Extramel C [INCI: Polímero cruzado de hidroxipropiltrimonio y maltodextrina, Extracto de fruta de Cucumis Melo (melón)] comercializado por Seppic; Defensine [INCI: Extracto de germen de Triticum vulgare] o 35 Antiglyskin [INCI: Agua, Extracto de semilla de Helianthus annuus] comercializados por Silab; ATP 23 [INCI: Azeloil Tetrapéptido-23] comercializado por Sinergia; Glycofilm [INCI: Goma de biosacárido-4] comercializado por Solabia.

Aplicaciones

- 45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en medicina, en particular para el tratamiento y/o prevención del cáncer.
- 50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la piel, cabello y/o membranas mucosas.
- 55 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para el tratamiento cosmético, no terapéutico y/o cuidado de la piel, cabello y/o membranas mucosas. En particular para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel, cabello y/o membranas mucosas.
- 60 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en la prevención y/o retraso de la senescencia de las células y/o en el aumento de la longevidad de las células, en particular las células de la piel, cabello y/o mucosas.
- 65 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables

para su uso en la protección del ADN y/o en la reparación del ADN dañado, en particular en la protección del ADN y/o en la reparación del ADN dañado en la piel, cabello y/o mucosas.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en la destoxicificación de ROS, en particular de ROS en la piel, cabello y/o membranas mucosas.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en la regulación de la apoptosis celular, en particular en la inhibición o estimulación de la apoptosis celular.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de la inflamación, en particular la inflamación en la piel, cabello y/o membranas mucosas.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables para su uso en la estimulación de la expresión de proteínas reguladas por FOXO, preferentemente FOXO3 y en particular en la estimulación de la expresión de proteínas reguladas por FOXO, preferentemente FOXO3 de la piel, cabello y/o membranas mucosas.

25 Alternativamente, en otro aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención del cáncer que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto, la invención se refiere a un método de tratamiento y/o cuidado de la piel, cabello y/o mucosas que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. En particular para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel, cabello y/o mucosas.

35 En otro aspecto, la invención se refiere a un método de protección del ADN y/o reparación del ADN dañado que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. En particular, la protección del ADN y/o la reparación del ADN dañado en la piel, cabello y/o membranas mucosas.

40 En otro aspecto, la invención se refiere a un método de prevención y/o retraso de la senescencia de las células y/o en el aumento de la longevidad de las células que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. En particular, la prevención y/o retraso de la senescencia de las células y/o en el aumento de la longevidad de las células de la piel, cabello y/o membranas mucosas.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a un método de destoxicificación de ROS que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. En particular, ROS en la piel, cabello y/o membranas mucosas.

55 En otro aspecto, esta invención se refiere a un método de regulación de la apoptosis celular que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. En particular, la apoptosis celular en la piel, cabello y/o mucosas. En particular la inhibición o estimulación de la apoptosis celular.

60 En otro aspecto, esta invención se refiere a un método de tratamiento de la inflamación que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. En particular, la inflamación en la piel, cabello y/o membranas mucosas.

65 En otro aspecto, la invención se refiere a un método de estimulación de la expresión de proteínas reguladas por FOXO que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos

y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. Preferentemente FOXO es FOXO3 y en particular, se encuentra en la piel, cabello y/o membranas mucosas.

En una realización preferente, el ADN dañado está originado por ejemplo y sin sentido limitativo, por radiación, contacto con sustancias químicas, malfuncionamiento celular y la exposición a campos magnéticos. En particular, la radiación se selecciona, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por radiación ultravioleta, rayos X, radiación ionizante y radioactividad. En particular, las sustancias químicas que originan daño en el ADN se seleccionan, por ejemplo y sin sentido limitativo, del grupo formado por hidrocarburos aromáticos, aminas aromáticas, asbestos, benceno, aflotoxinas o cloruro de vinilo.

En una realización particular el retraso en la senescencia de las células es un tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, infarto cerebrovascular, atrofia dérmica, elastolisis, arrugas, hiperplasia de glándulas sebáceas, lentigo senil, encanecimiento y pérdida del cabello, úlceras crónicas de la piel, deterioro asociado con la edad de la capacidad de cicatrización de heridas, enfermedades degenerativas de las articulaciones, osteoporosis, deterioro asociado con la edad del sistema inmunitario, enfermedades asociadas con la edad del sistema vascular incluyendo la aterosclerosis, calcificación, trombosis, y aneurismas; y la degeneración macular asociada con la edad.

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

La frecuencia de la aplicación puede variar ampliamente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, sugiriéndose un rango de aplicación desde una vez al mes hasta 10 veces al día, preferentemente desde una vez a la semana hasta 4 veces al día, más preferentemente desde tres veces por semana hasta dos veces al día, aún más preferentemente una vez al día.

Ejemplos de realización

Metodología General

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

Abreviaturas

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

®, resina; 2-CITr-®, resina 2-clorotritilo; Ac, acetilo; ADN, ácido desoxirribonucleico; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Asn, asparagina; BaP, benzo(a)pireno; Boc, *terc*-butiloxicarbonilo; CO₂, dióxido de carbono; CPD, dímero de ciclobutilpirimidina; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N*-diisopropilcarbodiimida; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; D-PBS, tampón fosfato salino de Dulbecco; ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; equiv, equivalente; ES-MS, espectrometría de masas por ionización electroespray; FBS, suero bovino fetal; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; Gln, glutamina; Glu, ácido glutámico; Gly, glicina; HCR, reactivación de célula huésped; HDFa, fibroblastos humanos de adulto; HEKa, queratinocitos epidérmicos humanos de adulto; His, histidina; HOBr, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; Leu, leucina; Lys, lisina; LSGS, Suplemento de crecimiento bajo en suero; MBHA, *p*-metilbenzhidrilamina; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MED, dosis mínima de eritema; MeOH, metanol; *N*-terminal, amino-terminal; OTM, Olive Tail Moment; Palm, palmitoilo; PBS, tampón fosfato salino; Pro, prolina; P/S, penicilina-estreptomicina; RLU, unidades relativas de luminescencia; RPMI, medio de cultivo; ROS, especies reactivas de oxígeno; SA-β-gal, β-galactosidasa asociada a senescencia; Ser, serina; tBu, *terc*-butilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; Trt, trifenilmetilo o trilito; Tyr, tirosina; UVA, ultravioleta tipo A; UVB, ultravioleta tipo B; UVC, ultravioleta tipo C; Val, valina.

Síntesis química

Todos los procesos sintéticos se llevaron a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y disolventes fueron de calidad para síntesis y se usaron sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminaron por succión. La eliminación del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 mL/g resina) [Lloyd-Williams P. et al. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)]. Los lavados entre las etapas

de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se llevaron a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 mL disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 mL disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realizó mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E. et al., "Anal. Biochem". (1970) 34: 595-598] o del cloranilo [Christensen T. "Acta Chem. Scand". (1979), 33B: 763-766]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25 °C.

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

Ejemplo 1 (profético)

Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-O-2-CITrt-®, donde AA₁ es -L-Tyr-; AA₂ es -L-Asn- o -L-Tyr- o -L-Glu- o -L-His- ; AA₃ es -L-Lys- o -L-Pro- o -L-Ser-; AA₄ es -Gly- o -L-His- o -L-Leu- o -L-Lys-; AA₅ es -L-Asn- o -L-Gln-; AA₆ es -L-Val-; y n, m, p y q son 0.

Se incorporaron 8,8 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Val-OH disueltos en 55 mL de DCM, a los que se añadieron 0,85 equiv de DIEA, sobre la resina 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añadieron 1,64 equiv de DIEA. Se dejó reaccionar durante 40 min. Se bloquearon los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 4,4 mL de MeOH.

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales y se incorporaron sobre la peptidil-resina 2,5 equiv de Fmoc-L-Gln-OH o Fmoc-L-Asn-OH en presencia de 2,5 equiv de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBr utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los métodos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 2,5 equiv de Fmoc-Gly-OH o Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Leu-OH o Fmoc-L-Lys(Boc)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o Fmoc-L-Pro-OH o Fmoc-L-Ser(tBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Asn-OH o Fmoc-L-Glu(tBu)-OH o Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-Tyr(tBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH en presencia en cada acoplamiento de 2,5 equiv de HOBr y 2,5 equiv de DIPCDI.

Finalizada las síntesis, todas las peptidil-resinas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron por corriente de nitrógeno.

Ejemplo 2

Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-AM-MBHA-®, donde AA₁ es -L-Tyr-; AA₂ es -L-Asn- o -L-Glu- o -L-His- o -L-Tyr-; AA₃ es -L-Lys- o -L-Pro- o -L-Ser-; AA₄ es -Gly- o -L-His- o -L-Leu- o -L-Lys-; AA₅ es -L-Asn- o -L-Gln-; AA₆ es -L-Val-; y n, m, p y q son 0.

Se normalizaron los pesos. Se trajeron 5mmol de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73 mmol/g con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 2,5 equiv de Fmoc-L-Val-OH en presencia de 2,5 equiv de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBr utilizando DMF como disolvente durante 1 h.

La resina se lavó posteriormente como se describe en los métodos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Gln-OH o Fmoc-L-Asn-OH; 2,5 equiv de Fmoc-Gly-OH o Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Leu-OH o Fmoc-L-Lys(Boc)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o Fmoc-L-Pro-OH o Fmoc-L-Ser(tBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Asn-OH o Fmoc-L-Glu(tBu)-OH o Fmoc-L-His(Trt)-OH o Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH en presencia en cada acoplamiento de 2,5 equiv de HOBr y 2,5 equiv de DIPCDI.

Finalizada la síntesis, todas las peptidil-resinas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron por corriente de nitrógeno.

Ejemplo 3

Procedimiento general de escisión de grupo protector Fmoc N-terminal.

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal de las peptidil-resinas obtenidas en los ejemplos 1, y 2 tal como se describe en los métodos generales (20% piperidina en DMF, 1 x 1 min + 1 x 5 min). Las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron a vacío.

Ejemplo 4 (profético)

Procedimiento de introducción de grupo R₁ palmitoilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.

- 5 Sobre 1 mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 se incorporaron 2,56 g de ácido palmítico (10 mmol; 10 equiv) predissuelto en DMF (1 mL), en presencia de 1,53 g de HOBr (10 mmol; 10 equiv) y 1,56 mL de DIPCDI (10 mmol; 10 equiv). Se dejaron reaccionar durante 15 h, pasadas las cuales las resinas se lavaron 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 secaron a vacío.

10 Ejemplo 5

Procedimiento de introducción de grupo R₁ acetilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.

- 15 Los pesos se normalizaron. 1 mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 se trataron con 25 equiv de anhídrido acético en presencia de 25 equiv de DIEA utilizando 5 mL de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30 min, pasados los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron a vacío.

20 Ejemplo 6

Procedimiento de escisión de soporte polimérico de las peptidil-resinas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5.

- 25 Los pesos se normalizaron. 200 mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5 se trataron con 5 mL de TFA:H₂O (95:5) durante 2 h a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 50 mL éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 3 veces con 50 mL éter dietílico. Los precipitados finales se secaron a vacío.

- 30 El análisis por HPLC de los compuestos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H₂O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los compuestos obtenidos se confirmó por ES-MS. El mismo procedimiento pudo haberse aplicado a las peptidil resinas obtenidas en los ejemplos 3 y 4.

Ejemplo 7 (profético)

- 35 *Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R₂ amina sustituida: Obtención de Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃, donde AA₁ es -L-Tyr-; AA₂ es -L-Asn- o -L-Glu- o -L-His- o -L-Tyr-; AA₃ es -L-Lys- o -L-Pro- o -L-Ser-; AA₄ es -Gly- o -L-His- o -L-Leu- o -L-Lys-; AA₅ es -L-Asn- o -L-Gln-; AA₆ es -L-Val-; y n, m, p y q son 0.*

- 40 Los compuestos Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150 mg de las peptidil-resinas Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-O-2-CITr-® del Ejemplo 5, previamente desecadas a vacío en presencia de KOH, con 3 mL de una solución del 3% de TFA en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogieron sobre 50 mL de éter dietílico frío y se repitió el tratamiento dos veces. Se evaporaron las soluciones etéreas a presión reducida a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron. Se pesaron en un balón 10 mg de los crudos peptídicos obtenidos, se añadieron 3 equiv de hexadecilamina y 25 mL de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv de DIPCDI, y se dejaron reaccionar con agitación magnética a 47°C. Se controlaron las reacciones mediante HPLC por desaparición de los productos iniciales, siendo completas tras 24-48 h. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron 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 las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25 mL de una mezcla de TFA:H₂O (95:5) y se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 250 mL de éter dietílico frío, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disolvieron en una mezcla del 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron.

- 55 El análisis por HPLC de los compuestos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H₂O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 60% en todos los casos. La identidad de los compuestos obtenidos se confirmó por ES-MS.

60 Ejemplo 8

Estimulación de la expresión de proteínas reguladas por FOXO.

- 65 Se evaluó la capacidad de activación de los elementos de respuesta a FOXO en una línea celular epitelial humana transfectada establemente con el gen de la luciferasa bajo el control de una secuencia reguladora que contiene distintos elementos de respuesta a FOXO los cuales están en los promotores de los genes diana de FOXO. La

capacidad de activación de los elementos de respuesta a FOXO indica la expresión de proteínas reguladas por FOXO. Se sembraron 30000 células por pocillo en un volumen total de 100 μ L de medio de cultivo RPMI 1640. Despues de 24 h se lavaron las células con medio de cultivo RPMI 1640 y se incubaron con los compuestos de la invención a 0,5 mg/mL durante 24 h en un volumen total de 100 μ L por pocillo. Se empleó el vehículo en el que se disolvieron los compuestos de la invención (0,05% DMSO) como control negativo.

La medida de la actividad del promotor se realizó empleando el kit *Steady-Go Luciferase Assay System* siguiendo las instrucciones del fabricante. Se cuantificó con un luminómetro los valores de luminescencia (RLU/sec) producidos por la reacción entre luciferasa y el substrato a 630 nm, y se determinó la actividad del promotor, que fue normalizada respecto a los valores del control negativo.

Cada experimento se realizó por triplicado en 3 experimentos independientes.

15 Tabla 3. Estimulación de la activación de los factores de respuesta a FOXO

Tratamiento	Estimulación Promedio (%)
Vehiculo (0,05% DMSO)	100
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.1-NH ₂)	143
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-Gly-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.27-NH ₂)	119
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Asn-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.5-NH ₂)	114
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.18-NH ₂)	148
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Pro-L-His-L-Asn-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.39-NH ₂)	105
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.40-NH ₂)	131
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.28-NH ₂)	125
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Pro-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.29-NH ₂)	120
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.41-NH ₂)	129
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.19-NH ₂)	145
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.30-NH ₂)	138
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.20-NH ₂)	157
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Ser-L-His-L-Asn-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.9-NH ₂)	109
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.21-NH ₂)	157
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Asn-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.11-NH ₂)	102
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)	186
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.25-NH ₂)	168
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Asn-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.44-NH ₂)	162
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.23-NH ₂)	174
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-L-Asn-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.45-NH ₂)	148
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.8-NH ₂)	106
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Pro-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.42-NH ₂)	133
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Pro-L-Lys-L-Asn-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.43-NH ₂)	111
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.27-NH ₂)	128
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.24-NH ₂)	133
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-His-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.26-NH ₂)	124

45 Ejemplo 9

Identificación de la capacidad estimuladora de las vías de reparación de ADN en queratinocitos primarios

50 Se empleó el ensayo de reactivación de la célula huesped (HCR) en queratinocitos primarios HEKa para evaluar la capacidad de los péptidos de la invención de reparar el daño al ADN de modo biológicamente funcional. Se sembraron 40000 células por pocillo y se cotransfectaron con un plásmido de control que expresa el gen Firefly luciferase de manera constitutiva (pGL3), previamente dañado con UVC, y con un plásmido no dañado que expresa de manera constitutiva el gen Renilla luciferasa (vector pRLuc-N1(h)).

55 Posteriormente las células se incubaron con los compuestos de la invención a 0,025 mg/mL y 0,5 mg/mL en medio EpiLife durante 24 h, pasadas las cuales se midió la luminescencia debida a la actividad de las luciferasas Firefly y Renilla empleando el kit *Dual-Go Luciferase Assay System* siguiendo las instrucciones del fabricante. Se empleó el vehículo en el que se disolvieron los compuestos de la invención (medio EpiLife) como control negativo. Se calculó el porcentaje de activación de la reparación del ADN para cada muestra normalizando los valores de la luminescencia de la luciferasa Firefly respecto a la luciferasa Renilla, normalizando posteriormente respecto a los valores del control negativo.

Cada experimento se realizó por triplicado en 3 experimentos independientes.

Tabla 4. Determinación de la activación de la reparación de ADN usando el ensayo HCR en queratinocitos primarios

Tratamiento	Activación Promedio (%)
Basal	100
0,025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.1-NH ₂)	150
0,025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.19-NH ₂)	191
0,025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.21-NH ₂)	231
0,025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)	203
0,025 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.24-NH ₂)	295
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-Gly-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.1-NH ₂)	290
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-His-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.19-NH ₂)	304
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Asn-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.21-NH ₂)	357
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)	272
0,5 mg/mL Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Ser-L-Lys-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.24-NH ₂)	271

Ejemplo 10

Determinación de la eficacia fotoprotectora de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) en fibroblastos humanos

Se pusieron células HDFa en cultivo durante 24 h en placas de 96 pocillos para formar monocapas. Después las células se preincubaron en oscuridad con 0,5 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,01 mg/mL de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) o PBS (control) durante 1 h a 37 °C y aire humificado con 5% CO₂.

Se irradiaron las células con una lámpara de simulación solar a ~60 J/cm² durante 210 min a temperatura ambiente. Una placa control se mantuvo en oscuridad durante el mismo tiempo a temperatura ambiente. Una vez completada la irradiación se cambió el medio cultivo por uno nuevo y se incubaron las placas durante 24 h adicionales.

La viabilidad de las células se determinó con el colorante Neutral Red, midiendo la absorbancia a 540 nm en un espectrofotómetro.

La eficacia fotoprotectora se determinó comparando la viabilidad obtenida en células tratadas con Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) con la respuesta de células control irradiadas y no irradiadas.

Tabla 5. Eficacia fotoprotectora de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

Tratamiento	Viabilidad celular	Eficacia Fotoprotección (%)
Control no irradiado	99,85%	---
Control irradiado	50,72%	---
0,5 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ irradiado	68,52%	35,10
0,1 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ irradiado	60,90%	20,06
0,01 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ irradiado	58,96%	16,24

Ejemplo 11

Determinación de la eficacia fotoreparadora de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) en fibroblastos humanos

Se pusieron células HDFa en cultivo durante 24 h en placas de 96 pocillos para formar monocapas a 37 °C y aire humificado con 5% CO₂. A continuación, se cambió el medio de cultivo por D-PBS y se irradiaron las células con una lámpara de simulación solar de ~60 J/cm² durante 180 min a temperatura ambiente. Una placa control se mantuvo en oscuridad durante el mismo tiempo a temperatura ambiente.

Posteriormente se añadieron a las células 0,5 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,01 mg/mL de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) o medio cultivo (control) y se incubaron durante 24 h en oscuridad a 37 °C y aire humificado con 5% CO₂.

La viabilidad de las células se determinó con el colorante Neutral Red, midiendo la absorbancia a 540 nm en un espectrofotómetro.

La eficacia fotoreparadora se determinó comparando la viabilidad obtenida en células tratadas con Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) con la respuesta de células control irradiadas y no irradiadas.

5 Tabla 6. Eficacia fotoreparadora de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

Tratamiento	Viabilidad celular	Eficacia Fotoreparación (%)
Control no irradiado	99,96%	---
Control irradiado	63,06%	---
0,5 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ irradiado	71,40%	13,23
0,1 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ irradiado	70,71%	12,13
0,01 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ irradiado	71,99%	14,16

10 Ejemplo 12

15 Preparación de liposomas conteniendo Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂).

20 En un recipiente adecuado se mezclaron agua [INCI: AGUA (AQUA)] y el péptido Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) (fase A). El recipiente se puso en agitación en un baño a 50 °C. Se mantuvo la agitación hasta obtener la disolución total del péptido.

25 Se incorporaron Zemea Propanediol [INCI: PROPANODIOL] y fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL] (fase B).

En paralelo se calentó en un recipiente aparte en agitación a 50-60 °C Emulmetik 930 [INCI: LECITINA]. Una vez a esta temperatura se añadió sobre la fase A + fase B.

30 La muestra se pasó, sin enfriar, por un microfluidificador durante tres ciclos a una presión de entrada de 80 bares y 15000 psi de presión de salida (3 pasadas). Una vez microfluidificada se dejó en agitación con rotor hasta alcanzar la temperatura ambiente. En la tabla 7 se muestran los componentes que forman los liposomas.

35 Tabla 7.	Liposomas conteniendo Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)	
Fase	Ingredientes	% peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	Ac-SEQ ID No.22-NH ₂	0,10
B	PROPANODIOL	5,00
B	FENOXIETANOL	2,50
C	LECITINA	0,50

40 Ejemplo 13

45 Preparación de cápsulas de coacervación de nanopartículas lipídicas conteniendo Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂).

a) Preparación de una microemulsión del compuesto Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

50 En un recipiente adecuado se mezclaron el péptido Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂), agua [INCI: AGUA (AQUA)] y alcohol etílico desnaturalizado [INCI: ALCOHOL DESNATURALIZADO] (fase A). Se puso la mezcla en agitación fuerte alternando con ultrasonidos para disolver el péptido. Se adicionaron Prisorine 3505 [INCI: ÁCIDO ISOSTEÁRICO] y Docusate sodium USP [INCI: SULFOSUCCINATO DE DIETILHEXIL SODIO] (fase B) con agitación. Por último se añadió Finsolv-TN [INCI: BENZOATO DE ALQUILO C12-15] (fase C). Una vez mezclados los componentes, la mezcla se dejó en agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. En la tabla 6 se muestran los componentes que forman la microemulsión.

5 Tabla 8. Microemulsión de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

Fase	Ingredientes	% peso
A	AGUA (AQUA)	10,00
A	Ac-SEQ ID No.22-NH ₂	0,75
A	ALCOHOL DESNATURALIZADO	8,00
B	ÁCIDO ISOSTEÁRICO	34,25
B	SULFOSUCCINATO DE DIETILHEXIL SODIO	4,45
C	BENZOATO DE ALQUILO C12-C15	42,55

15 b) *Preparación de una emulsión microfluidificada del compuesto Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂).*

20 En un recipiente adecuado se mezclaron agua [INCI: AGUA (AQUA)]; Zemea propanediol [INCI: PROPANODIOL]; fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL]; Structure XL [INCI: FOSFATO DE ALMIDÓN DE HIDROXIPROPIL]; Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROTIO] y ácido hialurónico en polvo [INCI: HIALURONATO DE SODIO] (fase D). El recipiente se puso en un baño a 70 °C con agitación.

25 En paralelo en un recipiente aparte se añadió la microemulsión descrita en el apartado a) junto con Massocare HD [INCI: ISOHEXADECANO], Montanov 68 [INCI: ALCOHOL CETEARÍLICO, GLUCÓSIDO DE CETEARILO] y Arlatone MAP 160 K [INCI: CETIL FOSFATO DE POTASIO] (fase E), calentando la mezcla a 70-75 °C con agitación.

30 Se adicionó la fase E sobre la fase D lentamente y con intensa agitación. Se pasó la muestra en caliente por un homogeneizador a alta presión, microfluidizer, durante 3 ciclos a una presión de entrada de 80 bares y 15000 psi de presión de salida, manteniendo la temperatura de operación entre 65 y 75 °C. Una vez microfluidificada se mantuvo la muestra en agitación hasta alcanzar la temperatura ambiente. En la tabla 9 se muestran los componentes que forman la emulsión microfluidificada.

35 Tabla 9. Emulsión microfluidificada Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

Fase	Ingredientes	% peso
D	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
D	PROPANODIOL	5,48
D	FENOXIETANOL	2,85
D	FOSFATO DE ALMIDÓN DE HIDROXIPROPIL	0,33
D	GOMA DE ESCLEROCIO	0,11
D	HIALURONATO DE SODIO	0,01
E	<i>Microemulsión apartado a)</i>	7,32
E	ISOHEXADECANO	5,48
E	ALCOHOL CETEARÍLICO, GLUCÓSIDO DE CETEARILO	4,38
E	CETIL FOSFATO DE POTASIO	0,55

55 b) *Cápsulas de coacervación conteniendo una microemulsión de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)*

60 En un recipiente adecuado se pesó la emulsión del apartado b) y constituyó la fase F de este apartado. En otro recipiente se adicionó lentamente en agitación sobre agua [INCI: AGUA (AQUA)], Sensomer CI 50 [INCI: AGUA (AQUA), CLORURO DE HIDROXIPROPILTRIMONIO DE ALMIDÓN, UREA, LACTATO DE SODIO, CLORURO DE SODIO, BENZOATO DE SODIO] (fase G). Se adicionó la fase G sobre la fase F con agitación intensa. Sobre esta mezcla se incorporó Structure XL [INCI: FOSFATO DE ALMIDÓN DE HIDROXIPROPIL] y Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROTIO] (fase H) muy lentamente y se mantuvo la mezcla bajo agitación intensa durante 3 h hasta total dispersión.

Por último se añadió Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7] (fase I) lentamente bajo agitación y se mantuvo la agitación 30 min más hasta obtener una suspensión homogénea. En la tabla 10 se muestran los componentes que forman las cápsulas de coacervación.

Tabla 10. Cápsulas de coacervación de nanopartículas lipídicas con Ac-L-Tyr-LGlu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)		
Fase	Ingredientes	% peso
F	<i>Emulsión apartado b)</i>	91,30
G	AGUA (AQUA)	6,00
G	SENSOMER CI 50 [INCI: AGUA (AQUA), CLORURO DE HIDROXIPROPILTRIMONIO DE ALMIDÓN, UREA, LACTATO DE SODIO, CLORURO DE SODIO, BENZOATO DE SODIO]	0,20
H	FOSFATO DE ALMIDÓN DE HIDROXIPROPIO	1,50
H	GOMA DE ESCLEROCIO	0,75
I	Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7]	0,25

Ejemplo 14

Preparación de una composición cosmética (gel) conteniendo Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

En un recipiente adecuado se incorporaron los componentes de la fase A: agua [INCI: AGUA (AQUA)], propilenglicol USP [INCI: PROPILENGLICOL], Hydrolite-5 2/016020 [INCI: PENTILENGLICOL], Liponic EG-1 [INCI: GLYCERETH-26], glicerina USP [INCI: GLICERINA] y Microcare BNA [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO]. Una vez incorporado todo, se adicionó poco a poco y bajo agitación Carbopol ultrez 10 [INCI: CARBOMER].

En un recipiente aparte, se preparó la fase B: Thermostressine® solution [INCI: GLICERINA, AGUA (AQUA), ACETIL TETRAPÉPTIDO-22], el compuesto Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) previamente disuelto en agua [INCI: AGUA (AQUA)] y butilenglicol [INCI: BUTILENGLICOL] y solución de Preventhelia® [INCI: AGUA (AQUA), DIAMINOPROPIONOIL TRIPÉPTIDO-33, CAPRILIL GLICOL].

Se añadió la fase B sobre la fase A en constante agitación.

En un recipiente aparte, se preparó la fase C: Massocare TH [INCI: TRIETILHEXANOÍNA] y fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL]. Una vez preparada se añadió sobre la mezcla de las fases A y B con agitación constante.

En un recipiente aparte, se preparó la fase D: Kodasil KP-600 [INCI: ISODODECANO, DIMETICONA DE VINILO, POLÍMERO CRUZADO DE LAURIL DIMETICONA, DIMETICONA, LAURIL DIMETICONA], Silicona DC 345 fluid [INCI: CICLOMETICONA] y Silicona DC 200 [INCI: DIMETICONA]. Una vez preparada se añadió sobre la mezcla de las fases A, B y C con agitación constante. Despues se incorporó lentamente la fase E: Silica bead SB-300 [INCI: SÍLICE, DIMETICONA] con agitación constante hasta completa disolución. Se añadió Perfume tonus E20040401 [INCI: FRAGANCIA (PERFUME)] (fase F) y se agitó la disolución. Finalmente se ajustó el pH a 6,0-6,5 con Hidróxido sódico 20% [INCI: HIDRÓXIDO DE SODIO, AGUA (AQUA)] (fase G). En la tabla 11 se muestran los ingredientes que forman la fórmula:

5 Tabla 11. Composición cosmética (gel) conteniendo *Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂* (Ac-SEQ
ID No.22-NH₂)

Fase	Ingredientes	% peso
A	AGUA (AQUA)	66,85
A	PROPILENGLICOL	5,00
A	PENTILENGLICOL	5,00
A	GLYCERETH-26	3,00
A	GLICERINA	2,00
A	ALCOHOL BENCÍLICO	0,40
A1	CARBOMER	0,20
B	SOLUCIÓN DE THERMOSTRESSINE® (GLICERINA, AGUA (AQUA), ACETIL TETRAPÉPTIDO-22) GLICERINA	1,90
	AGUA (AQUA)	0,099
	ACETIL TETRAPÉPTIDO 22	0,001
B	Ac-SEQ ID No.22-NH ₂	0,001
B	BUTILENGLICOL	1,60
B	AGUA (AQUA)	0,399
B	SOLUCIÓN DE PREVENTHELIA® (AGUA (AQUA), DIAMINOPROPIONIL TRIPÉPTIDO-33, CAPRILIL GLICOL)	
	AGUA (AQUA)	0,9945
	DIAMINOPROPIONIL TRIPÉPTIDO-33	0,0050
	CAPRILIL GLICOL	0,0005
C	TRIETILHEXANOÍNA	3,00
C	FENOXIETANOL	0,90
D	KODASIL KP-600 (ISODODECANO, VINIL DIMETICONA, POLÍMERO CRUZADO DE LAURIL DIMETICONA, DIMETICONA, LAURIL DIMETICONA) ISODODECANO	1,8600
	VINIL DIMETICONA, POLÍMERO CRUZADO DE LAURIL DIMETICONA	0,4275
	DIMETICONA	0,3563
	LAURIL DIMETICONA	0,3563
D	CICLOMETICONA	1,00
D	DIMETICONA	0,50
E	PERLA DE SÍLICE SB-300 (SÍLICE, DIMETICONA)	
	SÍLICE	3,72
	DIMETICONA	0,28
F	FRAGANCIA (PERFUME)	0,15
G	HIDRÓXIDO DE SODIO, AGUA (AQUA)	c.s.p. pH 6,0 - 6,5

60 Ejemplo 15

65 Preparación de una composición cosmética (crema) conteniendo *Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂* (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

En un recipiente adecuado para todo el contenido se disolvieron los componentes de la fase A: agua [INCI: AGUA (AQUA)], Hydrolite-5 2/016020 [INCI: PENTILENGLICOL], glicerina USP [INCI: GLICERINA], Betafin BP [INCI: BETAÍNA] y Microcare BNA [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO]. Una vez incorporado todo, se adicionó poco a poco

Carbopol ultrez 10 [INCI: CARBOMER] en agitación hasta disolución. Se adicionó Arlatone Map 160 K [INCI: CETIL FOSFATO DE POTASIO] hasta dispersión y se calentó la mezcla a 70-75 °C.

En un recipiente aparte, se mezcló la fase B: Phytocream 2000 [INCI: ESTEARATO DE GLICERILO, ALCOHOL CETEARÍLICO, POTASIO PALMITOIL PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA], Massocare TH [INCI: TRIETILHEXANOÍNA], Finsolv-TN [INCI: BENZOATO DE ALQUILO C12-15], Polyiso 200 [INCI: POLIISOBUTENO HIDROGENADO], Silicona DC 345 fluid [INCI: CICLOMETICONA], alcohol cetearílico [INCI: ALCOHOL CETEARÍLICO] y fenoxyetanol [INCI: FENOXIETANOL]. Se fundió a 70-75 °C y se añadió lentamente sobre las fases A, A1 y A2 en agitación con turbina. Se dejó enfriar a 50 °C.

En un recipiente aparte, se preparó la fase C: el compuesto Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) previamente disuelto en agua [INCI: AGUA (AQUA)] y butilenglicol [INCI: BUTILENGLICOL] y Antarcticine® C solution [INCI: AGUA (AQUA), EXTRACTO DE FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS, CAPRILIL GLICOL]. Se añadió lentamente sobre las fases A, A1, A2 y B en agitación. Se añadió Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7] (fase D) agitando con rotor hasta homogenización de la mezcla. Se añadió el perfume Tonus E20040401 (fase E) [INCI: FRAGANCIA (PERFUME)] agitando con rotor. El pH se ajustó a 6,0-6,5 con hidróxido sódico 20% [INCI: HIDRÓXIDO DE SODIO, AGUA (AQUA)] (fase F). Una vez ajustado el pH se añadió Aristoflex AVC [INCI: ACRILOIDIMETILTAURATO DE AMONIO / VP COPOLIMERO] (fase G) lentamente en agitación hasta la homogeneización de la muestra. En la tabla 12 se muestran los ingredientes de la fórmula:

Tabla 12. Composición cosmética (crema) conteniendo Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂)

Fase	Ingredientes	% peso
A	AGUA (AQUA)	68,05
A	PENTILENGLICOL	5,0
A	GLICERINA	3,00
A	BETAÍNA	3,00
A	ALCOHOL BENCÍLICO	0,40
A1	CARBOMER	0,30
A2	CETIL FOSFATO DE POTASIO	2,00
B	TRIETILHEXANOÍNA	2,00
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	2,00
B	POLIISOBUTENO HIDROGENADO	2,00
B	CICLOMETICONA	1,50
B	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,00
B	FENOXIETANOL	0,90
B	PHYTOCREAM 2000 (ESTEARATO DE GLICERILO, ALCOHOL CETEARÍLICO, PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA DE PALMITOIL POTASIO) ESTEARATO DE GLICERILO	1,65
	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,65
	PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA DE PALMITOIL POTASIO	0,70
C	Ac-SEQ ID No.22-NH ₂	0,001
C	BUTILENGLICOL	1,600
C	AGUA (AQUA)	0,399
C	SOLUCIÓN DE ANTARCTICINE® C (AGUA (AQUA), EXTRACTO FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS, CAPRILIL GLICOL)	
	AGUA (AQUA)	1,4925
	EXTRACTO FERMENTO DE PSEUDOALTEROMONAS	0,5000
	CAPRILIL GLICOL	0,0075

D	SEPIGEL 305 (POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7)	
	POLIACRILAMIDA	0,20
5	AGUA (AQUA)	0,17
	ISOPARAFINA C13-14	0,10
	LAURETH-7	0,03
10	G ACRILOIDIMETILTAURATO DE AMONIO/VP COPOLIMERO	0,20
	E FRAGANCIA (PERFUME)	0,15
	F HIDRÓXIDO DE SODIO 20% (HIDRÓXIDO DE SODIO, AGUA (AQUA))	c.s.p. pH 6,0 - 6,5

15

Ejemplo 16

Determinación de la eficacia de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) en la disminución de la senescencia celular en fibroblastos humanos

- 20 Un ensayo ampliamente utilizado para evaluar la senescencia celular es la detección histoquímica de la actividad de la β-galactosidasa, llamada SA-β-Gal. La actividad de la β-galactosidasa se deriva del aumento del contenido lisosomal de las células senescentes, que posibilita la detección de la β-galactosidasa lisosomal a pH 6,0. Se considera la β-galactosidasa como un marcador de senescencia tanto *in vitro* como *in vivo*.
- 25 Con ese objetivo, se sembraron células HDFa de pase 4 de una persona de 55 años en placas de 96 pocillos a 10.000 celulas/pocillo en medio de cultivo 106 suplementado con 2% LSGS. Después de 24 h se eliminó el medio cultivo y se trataron las células con 0,025 mg/mL y 0,01 mg/mL de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) en medio cultivo 106 durante 24 h adicionales a 37 °C y aire humificado con 5% CO₂.
- 30 Como control positivo de senescencia celular (fibroblastos viejos) se usaron HDFa de pase 3 de una persona de 67 años tratados con medio de cultivo, como control negativo de senescencia celular (fibroblastos juveniles) se usaron HDFa de pase 4 de una persona de 37 años tratados con medio de cultivo.
- 35 Despues del periodo de incubación se determinó la actividad de la β-galactosidasa asociada a senescencia (SA-β-Gal) con el kit *Senescence Cells Histochemical Kit*.

Tabla 13. Eficacia de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) en la disminución de la senescencia celular

Tratamiento	Proporcion de células positivas SA-β-gal
Control positivo senescencia (HDF 67 años)	72,40
Control negativo senescencia (HDF 37 años)	0,59
Control (HDF 55 años)	27,28
0,025 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ (HDF 55 años)	16,90
0,01 mg/mL Ac-SEQ ID No.22-NH ₂ (HDF 55 años)	7,02

- 45 El compuesto Ac-SEQ ID No.22-NH₂ disminuyó la proporción de células conteniendo β-galactosidasa, lo que se interpreta como un retraso de la senescencia celular.

50 Ejemplo 17

Determinación de la eficacia protectora de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) frente a la genotoxicidad inducida por Benzo[a]pireno (BaP) fotoactivado en fibroblastos humanos aplicando el ensayo comet alcalino.

- 55 El benzo[a]pireno es un hidrocarburo policíclico aromático presente en la contaminación, potencialmente genotóxico debido a que se metaboliza en compuestos carcinógenos que se intercalan en el ADN interfiriendo en los procesos de transcripción.
- 60 Se aislaron fibroblastos de una muestra de piel humana y se incubaron con 0,01 mg/mL de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) o vehículo (control) con y sin la presencia de 40 µM BaP durante 2 h a 37 °C. Una vez completado este tiempo de contacto se irradiaron las células con 90 KJ/m² UVA/luz visible (320-800nm) durante un máximo de 2 min a 4 °C para inducir la fotoactivación de BaP que provoca el daño al ADN. Este daño se analizó mediante el ensayo comet alcalino, detectando las roturas de ADN. Se determinó la eficacia

protectora del daño al ADN de los distintos tratamientos mediante el análisis de las imágenes mediante el software Fenestra Komet 5.5, expresando el daño al ADN como el *Olive Tail Moment* (OTM; unidades arbitrarias) y se determinó la función χ^2 OTM, relacionada con la cantidad de ADN dañado, con el software TableCurve 2D.

- 5 Como control negativo se incluyeron todos los tratamientos no irradiados (control, 40 μ M BaP, 0,01 mg/mL de Ac-SEQ ID No.22-NH₂ y 0,01 mg/mL de (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) + 40 μ M BaP). En la tabla 14 se muestran los resultados de eficacia protectora de Ac-SEQ ID No.22-NH₂ en fibroblastos humanos.

10 Tabla 14. Eficacia protectora de Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) contra el daño al ADN inducido por BaP en fibroblastos humanos

Tratamiento	BaP	Irradiación con UVA/visible	χ^2 OTM
Ac-SEQ ID No.22-NH ₂			
no	no	no	2,08
no	40 μ M	no	2,07
0,01 mg/mL	no	no	2,26
0,01 mg/mL	40 μ M	no	2,18
no	no	sí	2,25
no	40 μ M	sí	11,38
0,01 mg/mL	no	sí	2,09
0,01 mg/mL	40 μ M	sí	3,52

25 Se calculó el porcentaje de protección que confiere el compuesto Ac-SEQ ID No.22-NH₂ frente al daño al ADN inducido por BaP como la relación del valor de χ^2 OTM para tratamiento con el compuesto Ac-SEQ ID No.22-NH₂ en presencia de BaP fotoactivado respecto al valor de χ^2 OTM del tratamiento con BaP fotoactivado según la fórmula

$$\% \text{ Protección} = [1 - \frac{(\chi^2 \text{ OTM}_{\text{compuesto}+\text{BaP+radiación}} - \chi^2 \text{ OTM}_{\text{compuesto}+\text{radiación}})}{(\chi^2 \text{ OTM}_{\text{BaP+radiación}} - \chi^2 \text{ OTM}_{\text{radiación}})}] \times 100$$

- 30 resultando en un porcentaje de protección conferido por el compuesto Ac-SEQ ID No.22-NH₂ frente al daño al ADN inducido por BaP del 84,3%.

Ejemplo 18

- 35 Preparación de una composición cosmética conteniendo Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂).

40 En un recipiente adecuado para todo el contenido se disolvieron los componentes de la fase A: Agua purificada [INCI: AGUA (AQUA)], Hydrolite-5 [INCI: PENTILENGLICOL], glicerina USP [INCI: GLICERINA] y Microcare BNA [INCI: ALCOHOL BENCÍLICO]. Una vez incorporado todo, se adicionó poco a poco Amigel [INCI: GOMA DE ESCLEROTIO] (fase A1) en agitación hasta dispersión. A continuación se adicionó goma xantana [INCI: GOMA XANTANA] (fase A2) hasta dispersión y se calentó la mezcla a 70-75 °C.

45 En un recipiente aparte, se mezcló la fase B: Glyceryl stearate [INCI: ESTEARATO DE GLICERILO], alcohol cetearylico [INCI: ALCOHOL CETEARÍLICO], escualano sintético [INCI: POLIISOBUTENO HIDROGENADO], alfa-bisabolol [INCI: BISABOLOL], Dermofeel SL [INCI: LACTILATO DE ESTEARIOLO DE SODIO], Dermofeel PS [INCI: POLYGLYCERYL-3 STEARATE], fenoxietanol [INCI: FENOXIETANOL], Cetiol SB-45 [INCI: SHEA BUTTER (BUTYROSPERMUM PARKII)] y polisorbato 20 [INCI: POLISORBATO 20]. Se fundió a 70-75 °C y se añadió lentamente sobre las fases A, A1 y A2 en agitación con turbina. A continuación se dejó enfriar la mezcla resultante a 50 °C.

50 En un recipiente aparte, se preparó la fase C: el compuesto Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) previamente disuelto en agua [INCI: AGUA (AQUA)], butilenglicol [INCI: BUTILENGLICOL] y Silicona DC 200 [INCI: DIMETICONA]. Se añadió lentamente y en agitación sobre las fases A, A1, A2 y B. Después se añadió Sepigel 305 [INCI: POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7] (fase D) agitando con rotor hasta homogenización de la mezcla. A continuación se añadió el perfume Tonus E20040401 (fase E) [INCI: FRAGANCIA (PERFUME)] agitando con rotor. El pH se ajustó a 6,0-6,5 con hidróxido sódico 20% [INCI: HIDRÓXIDO DE SODIO, AGUA (AQUA)] (fase F).

Tabla 15. Composición cosmética conteniendo Ac-SEQ ID No.22-NH₂

Fase	Ingredientes	% peso
5	A AGUA (AQUA)	70,6300
	A PENTILENGLICOL	5,0000
	A GLICERINA	4,0000
10	A ALCOHOL BENCÍLICO	0,4000
	A1 GOMA DE ESCLEROPIO	0,5000
	A2 GOMA XANTHANA	0,3200
15	B ESTEARATO DE GLICERILO	2,5000
	B ALCOHOL CETEARÍLICO	1,0000
	B POLIISOBUTENO HIDROGENADO	5,0000
20	B BISABOLOL	2,0000
	B LACTILATO DE ESTEAROIL DE SODIO	1,5000
	B ESTEARATO DE POLIGLICERIL-3	1,5000
25	B FENOXIETANOL	0,5000
	B MANTECA DE KARITÉ (BUTYROSPERMUM PARKII)	1,0000
	B POLISORBATO 20	0,5000
30	C Ac-SEQ ID No.22-NH ₂	0,0010
	C BUTILENGLICOL	1,6000
	C AGUA (AQUA)	0,3990
35	C DIMETICONA	1,0000
	D SEPIGEL 305 (POLIACRILAMIDA, AGUA (AQUA), ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7)	
	POLIACRILAMIDA	0,2000
40	WATER (AQUA)	0,1700
	ISOPARAFINA C13-14	0,1000
	LAURETH-7	0,0300
45	E FRAGANCIA (PERFUME)	0,1500
	F HIDRÓXIDO DE SODIO 20% (HIDRÓXIDO DE SODIO, WATER (AQUA))	c.s.p. pH 6,0 - 6,5

Ejemplo 19

Efecto de la composición del Ejemplo 18 en la reparación del daño al ADN de la piel inducido por radiación UV.

Se realizó un estudio clínico para evaluar la eficacia de una composición cosmética que contiene Ac-SEQ ID No.22-NH₂ en la reparación del daño al ADN de la piel inducido por radiación UV. La radiación UV, particularmente el espectro de radiación UVB presente en la luz solar, induce distintos tipos de daño al ADN entre los cuales se encuentra la formación de dímeros de ciclobutilpirimidina.

Participaron en el estudio 21 voluntarios mayores de 18 años, tanto hombres como mujeres, con piel sana de fototipo II. Desde 4 semanas antes de empezar el estudio no se pudieron aplicar fármacos tópicos en los brazos ni medicarse de manera sistemática con corticosteroides y/o antihistamínicos. Durante las 2 últimas semanas antes del inicio del estudio no se pudieron administrar productos anti-inflamatorios y antibióticos. Desde una semana antes del inicio del estudio y durante toda la duración del estudio estuvo prohibida la aplicación de aceites de baño y/o ducha y productos de cuidado de la piel en los brazos.

Se seleccionaron cuatro posiciones del interior de los antebrazos de los voluntarios, y tres de ellas se irradiaron con una dosis de UV equivalente al doble de la mínima dosis que causa eritema (MED), determinada previamente para cada voluntario. Inmediatamente después los voluntarios se aplicaron tópicamente la crema del Ejemplo 18 en una de las posiciones irradiadas y en otra de las posiciones irradiadas una crema placebo, con la misma composición

que la crema del Ejemplo 18 pero sin el compuesto Ac-SEQ ID No.22-NH₂ que fue reemplazado con agua en su porcentaje en la composición placebo. Tras 6 h se tomaron biopsias por succión de cada una de las áreas irradiadas, se repitió la aplicación de las cremas en sus respectivas áreas y se repitió la toma de muestras de cada una de las áreas irradiadas a las 24 h de la irradiación. Como control negativo se tomaron muestras de la posición del antebrazo no irradiada y sin tratamiento, como control positivo se tomó muestra de la posición del antebrazo irradiada y sin tratamiento.

Se determinó la cantidad de dímeros de ciclobutilpirimidina formados en la piel por irradiación UV mediante análisis inmunohistoquímico de las muestras extraídas, detectando los dímeros mediante la técnica ELISA y analizando posteriormente las imágenes obtenidas en un microscopio para determinar el factor de acumulación de los dímeros (CPD score) en los núcleos de las células epidérmicas.

Tabla 16. Efecto reparador de ADN dañado por radiación UV

Tratamiento	CPD score	
	T 6 h	T 24 h
Control (Irradiado + no tratado)	155,4	97,5
Irradiado + composición placebo	144,8	93,7
Irradiado + composición con Ac-SEQ ID No.22-NH ₂	134,1	81,3

La composición que contenía Ac-SEQ ID No.22-NH₂ indujo una menor acumulación de daño al ADN de la piel tras la irradiación UV que la composición placebo.

Ejemplo 20

Estudio del perfil de la expresión génica de los queratinocitos epidérmicos humanos

Se estudió el número de veces que aumentan significativamente conjuntos de genes correspondientes a diferentes funciones biológicas, dentro del perfil genético de los queratinocitos epidérmicos humanos, con respecto a los niveles basales en células no tratadas (control negativo) mediante el tratamiento con 0,1 mg/mL del compuesto Ac-L-Tyr-L-Glu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂). Se sembraron queratinocitos epidérmicos humanos adultos (HEKa) (15×10^4 células/vial de células/vial de T25 cm²), y se incubaron en medio Epilife completo durante 7 días a 37 °C en una atmósfera con 5% de CO₂. Tras la incubación, las células se trataron durante 24 horas a 37 °C en una atmósfera con un 5% de CO₂ con 0,1 mg/ml del compuesto Ac-L-Tyr-LGlu-L-Lys-L-Leu-L-Gln-L-Val-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂) en medio Epilife completo o en medio Epilife completo como control negativo. Las incubaciones y los tratamientos se realizaron por duplicado para cada condición.

24 horas después de los tratamientos, se homogeneizaron las células y se extrajo y purificó el ARN de cada réplica y cada condición mediante el kit RNeasyPlus Mini de Qiagen. Brevemente, se inactivaron las ARNasas de los lisados de las células y las muestras se pasaron por columnas especiales de unión de ARN para eliminar contaminantes e impurezas y, tras varios lavados de microcentrifugación, el ARN purificado se eluyó con 50 mL de agua ultrapura. La pureza, integridad y concentración del ARN obtenido se evaluó mediante espectrofotometría (Nanodrop) y con un bioanalizador (Agilent Bioanalyzer).

Se realizó el marcaje del ARN purificado y la hibridación de las muestras en un microarreglo de expresión génica humana (ASurePrint G3, Agilent). Los valores normalizados obtenidos con el tratamiento se compararon con los valores normalizados obtenidos con el control negativo para obtener los genes con expresión diferencial. A continuación, se realizó un análisis paramétrico de los datos mediante el software Bioconductor. A continuación, los valores obtenidos se evaluaron mediante GSEA (Gene Set Analysis Enrichment) para agrupar los genes con expresión diferencial en términos de Gene Ontology. Se seleccionaron las rutas biológicas y las vías más significativas con una tasa de falso descubrimiento (FDR) inferior al 25%.

Los resultados obtenidos se muestran a continuación en diferentes tablas en las que se agrupan diferentes familias de genes.

Reparación del ADN

Tabla 17

Genes del Ensamblaje del Complejo Proteína ADN sobreexpresado por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH₂

Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
TAF5	ARN polimerasa II TAF5, factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA (TBP), 100 kDa	8,18
ERCC8	Deficiencia de reparación de la complementación cruzada de reparación por escisión en roedor, grupo 8 de complementación	8,90
CDK7	Quinasa dependiente de ciclina 7	14,31
MNAT1	Homólogo 1 menage a trois, factor de ensamblaje de ciclina H (<i>Xenopus laevis</i>)	17,84
TAF2	ARN polimerasa II TAF2, factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA (TBP), 150 kDa	25,12
MED4	Subunidad 4 del complejo mediador	28,80
MED14	Subunidad 14 del complejo mediador	32,54
MED17	Subunidad 17 del complejo mediador	46,25
MED13	Subunidad 13 del complejo mediador	56,75
TAF1	ARN polimerasa II TAF1, factor asociado a la proteína de unión a la caja TATA (TBP), 250 kDa	65,00

Tabla 18

Genes implicados en el CICLO CELULAR sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH₂

Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
RAD17	Homólogo de RAD17 (<i>S.pombe</i>)	0,21
RAD21	Homólogo de RAD21 (<i>S.pombe</i>)	18,22
XRCC2	Reparación defectuosa de la complementación de reparación por rayos X en células 2 de hámster chino	24,95
RAD54B	Homólogo B de RAD54 (<i>S. cerevisiae</i>)	26,20
MSH4	Homólogo 4 de mutS (<i>E. coli</i>)	33,28
RAD50	Homólogo de RAD50 (<i>S. cerevisiae</i>)	37,66
ATM	Ataxia telangiectasia mutado	48,53

Tabla 19

Genes implicados en la ACTIVIDAD HELICASA y la ACTIVIDAD ATPasa sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH₂

Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
DDX25	Helicasa 25 caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)	16,24
DDX1	Helicasa 1 caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)	26,92
DDX10	Polipéptido 10 de la caja DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) relacionado con SWI/SNF, asociado a la matriz, dependiente de actina	27,49
SMARCA1	Regulador de cromatina, subfamilia a, miembro 1	29,62
WRN	Síndrome de Werner, tipo helicasa RecQ	35,25
CHD1	Proteína 1 de unión al ADN de la helicasa de cromodominio	40,46
CDH2	Proteína 2 de unión al ADN de la helicasa de cromodominio	42,59
ATRX	Síndrome de alfa talasemia/retraso mental ligado al X	48,65
SETX	Senataxina	65,33
ERCC6	Reparación de la complementación cruzada de reparación por escisión en roedor, grupo 6 de complementación	74,50

Tabla 20

Genes implicados en la ACTIVIDAD ADN POLIMERASA sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH₂

Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
POLH	Polimerasa (dirigida al ADN), eta	28,96
POLA1	Polimerasa (dirigida al ADN), alfa1, subunidad catalítica	29,28
POLD4	Polimerasa (dirigida al ADN), delta 4	31,74
PAPD7	Dominio asociado a PAP que contiene 7	65,27

Longevidad

Tabla 21

Genes implicados en la PROTECCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LOS TELÓMEROS sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH₂

Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
TERF1	factor de unión de repeticiones teloméricas (que interactúa con NIMA)	7,38
ACD	homólogo de la displasia adrenocortical (ratón)	10,76
TINF2	Factor nuclear 2 que interactúa con TERF1 (TRF1)	13,37
TERF2IP	Proteína que interactúa con el factor de unión 2 de repeticiones teloméricas	21,63
TEP1	Proteína 1 asociada a telomerasa	38,49

Tabla 22

Genes implicados en la LONGEVIDAD sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH₂

Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
PTEN	Homólogo de fosfatasa y tensina	26,04

Apoptosis

Tabla 23

Genes implicados en la ACTIVACIÓN DE LA APOPTOSIS sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH₂

Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
MCL1	Secuencia 1 de leucemia de células mieloides (relacionada con BCL2)	-17,76
TP53BP2	Proteína de unión a p53 de proteína tumoral 2	22,34
CASP3	Caspasa 3, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis	31,18
MYC	Oncogén viral de la mielocitomatosis v-myc (aviar)	41,70
SH3GLB1	Endofilina B1 similar a GRB2 con dominio SH3	52,57

Tabla 24

Genes implicados en la INHIBICIÓN DE LA APOPTOSIS sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH ₂			
	Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
5	BAX	Proteína X asociada c BCL2	-60,73
10	MAPK8	Proteína quinasa 8 activada por mitógeno	-33,72
15	FAS	Fas (superfamilia del receptor TNF, miembro 6	-15,36
20	BIRC3	repetición IAP baculoviral que contiene 3	16,84
25	TAX1BP1	Proteína de unión a Tax1 (virus de la leucemia humana de células T tipo I)	19,23
30	BNIP2	Proteína 2 de interacción BCL2/adenovirus E1B 19kDa	30,68
35	BINP3L	Proteína tipo 3 de interacción BCL2/adenovirus E1B 19kDa	31,39
40	BAG4	Atanógeno asociado a BCL2 4	32,42
45	BCL2L2	BCL2 tipo 2	32,49
50	XIAP	Inhibidor de apoptosis ligado a X	51,98
55	BCL2	CCL/linfoma de células B	59,91
60	BIRC6	repetición IAP baculoviral que contiene 6	73,14

Inflamación

Tabla 25

Genes implicados en la RESPUESTA INFLAMATORIA sobreexpresados por el compuesto Ac-SEQ ID No. 22-NH ₂			
	Símbolo	Nombre	% de Inducción de la expresión
30	IL6	Interleucina 6 (interferón beta2)	-26,30
35	ANXA	Anexina A1	8,22
40	ANXA4	Anexina A4	17,69
45	AIF1	Factor inflamatorio 1 de aloinjerto	19,02
50	ANXA5	Anexina A5	22,32
55	NLRP3	Familia NLR, dominio de pirina que contiene 3	36,49
60	NLRP12	Familia NLR, dominio de pirina que contiene 12	39,96
65	SOCS2	supresor 2 de la señalización de citocinas	56,13

Listado de secuencias

<110> Lipotec S.A.U.

<120> COMPUESTOS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO Y/O CUIDADO DE LA PIEL, EL CABELO Y/O MUCOSAS Y COMPOSICIONES COSMÉTICAS O FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS

<130> JX

<160> 45

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

5	<210> 2 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	Tyr Asn Lys Gly Gln Val 1 5
10	<220> <223> Péptido sintético	
15	<400> 2	
20	<210> 3 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	Tyr Tyr Ser Leu Asn Val 1 5
25	<220> <223> Péptido sintético	
30	<400> 3	
35	<210> 4 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	Tyr Glu Pro Lys Gln Val 1 5
40	<220> <223> Péptido sintético	
45	<400> 4	
50	<210> 5 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	Tyr Asn Lys His Gln Val 1 5
55	<220> <223> Péptido sintético	
60	<400> 5	
65	<210> 6 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia Artificial	Tyr Asn Lys Gly Asn Val 1 5
	<220> <223> Péptido sintético	

ES 2 869 180 T3

<400> 6

Tyr Tyr Ser Gly Gln Val
1 5

5

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 7

15

Tyr Glu Pro Leu Asn Val
1 5

20

<210> 8
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 8

30

Tyr Asn Lys Lys Gln Val
1 5

35

<210> 9
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

40

<400> 9

Tyr Tyr Ser His Asn Val
1 5

45

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

50

<220>
<223> Péptido sintético

<400> 10

55

Tyr Glu Pro Gly Gln Val
1 5

60

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Péptido sintético

65

<400> 11

Tyr Asn Lys Leu Asn Val
1 5

5 <210> 12
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 12

15 Tyr Tyr Ser Lys Gln Val
1 5

20 <210> 13
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 13

25 Tyr Glu Pro His Asn Val
1 5

30 <210> 14
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 14

40 Tyr Glu Ser Lys Asn Val
1 5

45 <210> 15
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 15

55 Tyr Tyr Pro Gly Asn Val
1 5

60 <210> 16
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <400> 16

Tyr Glu Ser Gly Gln Val
1 5

5 <210> 17
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 10 <223> Péptido sintético

 <400> 17

15 Tyr Asn Pro Lys Asn Val
15 1 5

20 <210> 18
 20 <211> 6
 20 <212> PRT
 20 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 25 <223> Péptido sintético

 <400> 18

30 Tyr Asn Pro His Gln Val
30 1 5

35 <210> 19
 35 <211> 6
 35 <212> PRT
 35 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 40 <223> Péptido sintético

 <400> 19

40 Tyr Glu Ser His Gln Val
40 1 5

45 <210> 20
 45 <211> 6
 45 <212> PRT
 45 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 50 <223> Péptido sintético

 <400> 20

55 Tyr Tyr Ser His Gln Val
55 1 5

60 <210> 21
 60 <211> 6
 60 <212> PRT
 60 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 65 <223> Péptido sintético

 <400> 21

Tyr Asn Lys Leu Gln Val
1 5

5 <210> 22
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 22

15 Tyr Glu Lys Leu Gln Val
1 5

20 <210> 23
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 23

30 Tyr Tyr Lys Leu Gln Val
1 5

35 <210> 24
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 24

45 Tyr Glu Ser Lys Gln Val
1 5

50 <210> 25
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 25

60 Tyr His Lys Leu Gln Val
1 5

65 <210> 26
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

70 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 26

Tyr His Ser Lys Gln Val
1 5

5 <210> 27
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 10 <223> Péptido sintético

 <400> 27

15 Tyr Asn Ser Lys Gln Val
15 1 5

20 <210> 28
 20 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 25 <223> Péptido sintético

 <400> 28

30 Tyr His Pro His Gln Val
30 1 5

35 <210> 29
 35 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 Tyr Tyr Pro His Gln Val
40 1 5

45 <210> 30
 45 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 50 <223> Péptido sintético

 <400> 29

55 Tyr His Ser His Gln Val
55 1 5

60 <210> 31
 60 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>
 65 <223> Péptido sintético

 <400> 30

65 <210> 31
 65 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>
 65 <223> Péptido sintético

 <400> 31

Tyr Asn Lys Leu Gln Val Gly
 1 5

5 <210> 32
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 32

15 Tyr Glu Lys Leu Gln Val Ala
 1 5

20 <210> 33
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 33

30 Leu Tyr Tyr Lys Leu Gln Val
 1 5

35 <210> 34
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 34

45 Ala Tyr Glu Ser Lys Gln Val
 1 5

<210> 35
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 35

55 Gly Leu Tyr Asn Lys Gly Gln Val
 1 5

60 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

65 <220>
 <223> Péptido sintético

<400> 36

Ala Tyr Asn Pro His Gln Val Gly
1 5

5 <210> 37
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 10 <223> Péptido sintético

 <400> 37

15 Asn Glu Tyr Glu Ser His Gln Val
1 5

20 <210> 38
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 25 <400> 38

30 Ala Tyr Tyr Ser His Gln Val Leu
1 5

35 <210> 39
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 35 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 39

40 Tyr Asn Pro His Asn Val
1 5

45 <210> 40
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <400> 40

55 Tyr Glu Pro His Gln Val
1 5

55 <210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

 60 <220>
 <223> Péptido sintético

 <400> 41

65

	Tyr Asn Ser His Gln Val
	1 5
5	<210> 42
	<211> 6
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
10	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 42
15	Tyr Tyr Pro Lys Gln Val
	1 5
	<210> 43
	<211> 6
	<212> PRT
20	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
25	<400> 43
	Tyr Tyr Pro Lys Asn Val
	1 5
30	<210> 44
	<211> 6
	<212> PRT
	<213> Secuencia Artificial
35	<220>
	<223> Péptido sintético
	<400> 44
40	Tyr Glu Lys Leu Asn Val
	1 5
	<210> 45
	<211> 6
	<212> PRT
45	<213> Secuencia Artificial
	<220>
	<223> Péptido sintético
50	<400> 45
	Tyr Tyr Lys Leu Asn Val
	1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



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

- 10 AA₁ es -Tyr-;
 AA₂ se selecciona del grupo formado por -Asn-, -His-, -Tyr- y -Glu -;
 AA₃ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Ser- y -Pro-;
 AA₄ se selecciona del grupo formado por -Gly-, -Leu-, -Lys- e -His-;
 AA₅ se selecciona del grupo formado por -Gln- y -Asn-;
 AA₆ es -Val-;
 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 ó 1;
 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, alicílico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, donde R₅ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicílico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;
 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, un polímero derivado de polietilenglicol, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicílico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido; y R₁ o R₂ no son α-aminoácidos
- 20 2. Compuesto según la reivindicación 1 donde AA₅ es -Gln-.
- 25 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Tyr-, AA₂ es -L-Asn-, AA₃ es -L-Lys-, AA₄ es -Gly-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Val- y 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.
- 30 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Tyr-, AA₂ es -L-Glu-, AA₃ es -L-Lys-, AA₄ es -L-Leu-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Val- y 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.
- 35 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Tyr-, AA₂ es -L-Glu-, AA₃ es -L-Ser-, AA₄ es -L-Lys-, AA₅ es -L-Gln-, AA₆ es -L-Val- y 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.
- 40 6. 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, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores junto con al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.
- 45 7. Composición según la reivindicación 6, donde dicho compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado a un sistema de vehiculización o un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, microemulsiones y nanoemulsiones o se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina.
- 50 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, donde dicha composición se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras,

- dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, tabletas, píldoras, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, jaleas y gelatinas.
5. 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 donde dicha composición comprende adicionalmente al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por agentes de protección de ADN, agentes reparadores del ADN, agentes protectores de células madre, agentes inhibidores de la exocitosis neuronal, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes antienvejecimiento, agentes antiarrugas, agentes antitranspirantes, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes antiprurito, agentes calmantes, agentes anestésicos, agentes inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5α-reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agente detoxificantes, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfaahidroxiácidos, betahidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos, colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de cAMP, agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de la síntesis de aquaporinas, proteínas de la familia de las aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes activadores de sirtuínas, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes aceleradores o retardadores de la diferenciación de adipocitos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la expresión de PGC-1a, agentes moduladores de PPAR γ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes antcelulíticos, agentes inhibidores de la actividad de PAR-2, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, agentes retardadores de la caída del cabello, conservantes, perfumes, desodorantes cosméticos y/o absorbentes y/o enmascarantes del olor corporal, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de ellos.
60. 10. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en medicina.
65. 11. Uso de un compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento cosmético, no terapéutico y/o el cuidado de la piel, el cabello, membranas mucosas, en donde el tratamiento

- cosmético, no terapéutico y/o el cuidado de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas es el tratamiento y/o la prevención del envejecimiento y/o el fotoenvejecimiento de la piel, el cabello y/o las membranas mucosas.
- 5 12. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la prevención y/o retraso de la senescencia celular y/o en el aumento de la longevidad celular.
- 10 13. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la protección del ADN y/o la reparación del ADN dañado.
- 15 14. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la estimulación de la expresión de proteínas reguladas por FOXO.
- 20 15. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en la regulación de la apoptosis celular.
16. Compuesto de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de la inflamación.