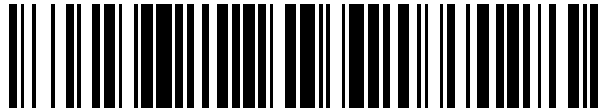


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 349 972**

21 Número de solicitud: 200900426

51 Int. Cl.:

**C07K 5/08** (2006.01)

**C07K 5/10** (2006.01)

**C07K 7/06** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

**A61P 17/06** (2006.01)

**A61P 17/10** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **16.02.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2011**

Fecha de la concesión: **14.11.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **24.11.2011**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**24.11.2011**

73 Titular/es:

**LIPOTEC, S.A.**

**7 #ISAAC PERAL, 17**

**DC @; CBC #B8 I GHF-5 @7 5 A #RAL**  
**08850 GAVA, BARCELONA, ES**

72 Inventor/es:

**CARREÑO SERRAIMA, CRISTINA;**

**GARCIA SANZ, NURIA;**

**CEBRIAN PUCHE, JUAN;**

**ALMIÑANA DOMENECH, NURIA;**

**FERRER MONTIEL, ANTONIO y**

**VAN DEN NEST, WIM**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

54 Título: **PÉPTIDOS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO Y/O CUIDADO DE LA PIEL, MUCOSAS Y/O CUERO CABELLUDO Y SU USO EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS O FARMACÉUTICAS.**

57 Resumen:

Péptidos útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas.

Péptidos de fórmula general (I):

$R_{\{sub,1\}}-W_{\{sub,p\}}-X_{\{sub,n\}}AA_{\{sub,1\}}-AA_{\{sub,2\}}-AA_{\{sub,3\}}-AA_{\{sub,4\}}-Y_{\{sub,m\}}-R_{\{sub,2\}}$

sus estereoisómeros, mezclas de los mismo y/o sus salas cosmética o farmacéuticamente aceptables, un procedimiento de preparación, composiciones cosméticas o farmacéuticas que los contienen y su uso para el tratamiento, prevención y/o cuidado de condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

ES 2 349 972 B1

## DESCRIPCIÓN

Péptidos útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a péptidos capaces de inhibir la actividad de la elastasa y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos péptidos de utilidad en el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo, preferentemente para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La piel está formada por dos capas, dermis y epidermis. La epidermis es la capa más externa y está compuesta por queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans. La principal población celular en la epidermis son los queratinocitos, que forman una capa queratinizada que se renueva constantemente. Su función es la protección ante agentes externos, ya sean físicos, químicos o patógenos. La dermis se sitúa más internamente y está unida a la epidermis mediante la membrana basal. Está formada por fibroblastos, adipocitos y macrófagos, está regada por vasos sanguíneos y presenta numerosas terminaciones nerviosas encargadas de transmitir sensaciones de tacto y temperatura. En la dermis se sitúan los folículos pilosos, así como las glándulas sudoríparas, sebáceas y apocrinas, y su función es mantener la integridad y elasticidad de la piel. Estas propiedades vienen dadas por su matriz extracelular, compuesta por proteínas secretadas por los fibroblastos.

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

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

40 La molécula de tropoelastina es sintetizada en forma soluble, tiene un peso molecular de cerca de 70 kDa, y presenta en su secuencia dominios hidrofóbicos alternados con dominios de entrecruzamiento [Brown-Augsburger P., Tisdale C., Broekelmann T., Sloan C. y Mecham R.P. (1995) "Identification of an elastin crosslinking domain that joins three peptide chains" *J. Biol. Chem.* 270:17778-17783]. Los dominios hidrofóbicos son repeticiones de péptidos de dos a nueve aminoácidos ricos en prolina, alanina, valina, leucina, isoleucina y glicina, siendo especialmente abundantes valina y glicina [DeBelle L. y Tamburro A.M. (1999) "Elastin: molecular description and function" *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 31:261-272]. Las interacciones entre los dominios hidrofóbicos son importantes en el ensamblado y esenciales para la elasticidad de la molécula [Bellingham C.M., Woodhouse K.A., Robson P., Rothstein S.J. y Keeley F.W. (2001) "Self-aggregation of recombinantly expressed human elastin polypeptides" *Biochim. Biophys. Acta.* 1550:6-19]. Los dominios de entrecruzamiento de la tropoelastina contienen residuos lisina dentro de regiones ricas en prolina o regiones polialanina. La formación de entrecruzamientos covalentes de desmosina por acción de lisil oxidasas estabiliza el producto polimerizado e insoluble [Csiszar K. (2001) "Lysyl oxidases: a novel multifunctional amine oxidase family" *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* 70:1-32] y sólo dos proteínas lisil oxidasa, llamadas LOX y LOXL, son capaces de entrecruzar elastina insoluble [Borel A., Eichenberger D., Farjanel J., Kessler E., Gleyzal C., Hulmes D.J.S., Sommer P. y Font B. (2001) "Lysyl oxidase-like protein from bovine aorta" *J. Biol. Chem.* 276:48944-48949]. Adicionalmente, la secuencia de la tropoelastina traducida cuenta con un dominio C-terminal hidrofílico cargado negativamente que está altamente conservado entre especies. Las principales modificaciones post-traduccionales que sufre esta molécula son hidroxilaciones de residuos de prolina.

55 La elastogénesis es el proceso que lleva a la generación de elastina funcional en las fibras elásticas. Empieza dentro de la célula con la síntesis de la molécula de tropoelastina, a la cual se une una galactolectina de 67 kDa que actúa como chaperona impidiendo que las moléculas de tropoelastina se agreguen intracelularmente. El complejo es secretado al espacio extracelular donde la galactolectina interacciona con los galactozúcares de las microfibrillas, reduciendo así su afinidad por la tropoelastina, que es liberada localmente. La galactolectina de 67 kDa es reciclada y puede volver a ejercer su función, mientras que la tropoelastina se deposita en el esqueleto formado por los componentes microfibrilares mediante la interacción del dominio N-terminal de la glicoproteína asociada a microfibrillas (MAGP) con el dominio C-terminal de tropoelastina. Una vez alineados, la mayoría de residuos lisina de la tropoelastina son desaminados y oxidados a su forma aldehídica por acción de la lisil oxidasa dependiente de  $\text{Cu}^{2+}$ . Los entrecruzamientos suceden por la reacción de dichas formas aldehídicas con ellas mismas o con una lisina no modificada, y a consecuencia de esto las cadenas de tropoelastina se vuelven insolubles y la red de elastina crece. En las interfa-

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40

ses membrana celular-fibra elástica y elastina-microfibrilla se localizan moléculas pertenecientes a las familias de las emilinas y de las fibulinas que se cree podrían modular la deposición de tropoelastina sobre las microfibrillas. Por el momento no se ha demostrado que otras moléculas distintas de las fibrilinas sean imprescindibles para el ensamblado de las microfibrillas [Kielty C.M., Sherratt M.J. y Shuttleworth C.A. (2002) "Elastic fibres" *J. Cell. Sci.* 115:2817-2828]. La elastina madura es un polímero insoluble de tropoelastinas unidas covalentemente por entrecruzamientos, que pueden ser bi-, tri- o tetrafuncionales. El incremento de complejidad se cree que progresa con el tiempo. Los fragmentos hidrofóbicos muestran gran movilidad y contribuyen en gran medida a la entropía del sistema, a la que también contribuye la cantidad de agua que hidrata el polímero *in vivo* [Debelle L. y Tamburro A.M. (1999) "Elastin: molecular description and function" *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 31:261-272].

10  
15  
20  
25  
30  
35  
40

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

25  
30  
35  
40

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

30  
35  
40  
45  
50  
55

La elastasa es un enzima perteneciente a la familia de las serin proteasas que presenta carbohidratos unidos a su superficie. Su función biológica es la degradación de elastina para permitir la migración de los neutrófilos a través de tejidos conectivos, para que éstos puedan destruir microorganismos patógenos en caso de infección. En humanos, hay dos genes que codifican elastasa, el gen de la elastasa pancreática y el gen de la elastasa de neutrófilo, que es producida y secretada por células como neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células pancreáticas. Otras formas de elastasa se encuentran en microorganismos y en el veneno de algunas serpientes. La acción de la elastasa puede conllevar un decrecimiento de la elasticidad, salud y calidad de la piel. Se han descrito varios desórdenes en los que la actividad de la elastasa es la causante directa o indirecta de los síntomas cutáneos asociados a ésta, tales como arrugas y estrías debidas a envejecimiento y fotoenvejecimiento, penfigoide bulloso, dermatitis y psoriasis. La actividad de la elastasa también está relacionada con desórdenes de cicatrización como queloides y cicatrices hipertróficas, y con alteraciones de la piel derivadas de la falta de elasticidad de ésta, como podría ser la piel de naranja en casos de celulitis. Las fibras elásticas, debido a su baja tasa de remodelación, aparecen en los sitios donde ha habido un trauma de forma tardía, es decir, están ausentes en cicatrices recientes, y en cicatrices maduras su disposición es anormal.

45  
50  
55  
60  
65

En el contexto de la presente invención se usan los términos "envejecimiento" y "envejecimiento de la piel" para describir la aparición de cambios visibles en el aspecto de la piel tales como arrugas, líneas finas, asperezas, líneas de expresión, estrías, discontinuidades, surcos, flacidez, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, pérdida de la resiliencia, pérdida de la firmeza, elastosis, queratosis, y pérdida de la tersura. El envejecimiento de la piel es un proceso que tiene dos componentes principales: el cronológico, que es debido al paso del tiempo, y el foto-inducido, que es debido al nivel de exposición a radiación ultravioleta (UV); 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. Las fibras elásticas aumentan sus entrecruzamientos con el tiempo, restando elasticidad al conjunto; paralelamente, la fragmentación progresiva de la elastina provoca una reducción de densidad en la dermis. Estos cambios conllevan una pérdida de elasticidad de la piel y la aparición de las marcas características del envejecimiento. Por otra parte, el daño a la matriz extracelular inducido por la luz UV da lugar a la aparición de arrugas, pérdida de la resiliencia de la piel y la llamada elastosis actínica. La elastosis se presenta macroscópicamente como nódulos frecuentes y amarillentos en la piel expuesta; a nivel histológico hay una acumulación de material amorfo y basofílico en la dermis papilar compuesto por elastina, proteínas microfibrilares, fibronectina y colágenos de tipo I y III.

60  
65

El signo más claro del envejecimiento es la aparición de arrugas, que es el resultado de la pérdida de elasticidad de la piel. A nivel molecular, las fibras elásticas tienen una apariencia lineal en la piel joven, lo cual es indicativo de elasticidad. Una forma rizada o tortuosa de las fibras implica falta de elasticidad y está asociada a la edad [Imokawa G., Takema Y., Yorimoto Y., Tsukahara K., Kawai M. y Imayama S. (1995) "Degree of ultraviolet-induced tortuosity of elastic fibers in rat skin is age dependent" *J. Invest. Dermatol.* 105:254-258]. La reparación de arrugas cutáneas inducida por agentes como el ácido trans-retinoico o el láser de CO<sub>2</sub> comporta una recuperación de la linealidad de las fibras elásticas [Tsukahara K., Takema Y., Moriwaki S., Fujimura T., Imayama S. y Imokawa G. (2001) "Carbon dioxide laser treatment promotes repair of the three-dimensional network of elastic fibres in rat skin" *Br. J. Dermatol.* 144:452-458; Tsukahara K., Takema Y., Fujimura T., Moriwaki S., Kitahara T., Imayama S. y Imokawa G. (1999)

“All-trans retinoic acid promotes the repair of tortuosity of elastic fibres in rat skin” *Br. J. Dermatol.* 140:1048-1053]. La pérdida de linealidad de las fibras elásticas puede deberse a la secreción de elastasa por fibroblastos circundantes, y puede venir acompañada de la ausencia de inhibidores de elastasa endógenos. Por otra parte, la radiación ultravioleta B (UVB) puede hacer que los fibroblastos dejen de mantener la tensión sobre las fibras elásticas y éstas pierdan linealidad, con la consiguiente pérdida de flexibilidad. Se ha demostrado que la inhibición específica de la elastasa de la piel inhibe la formación de arrugas, retrasa la pérdida de elasticidad de la piel y frena la degradación de la estructura tridimensional de las fibras elásticas [Tsukahara K., Takema Y., Moriwaki S., Tsuji N., Suzuki Y., Fujimura T. y Imokawa G. (2001) “Selective inhibition of skin fibroblast elastase elicits a concentration-dependent prevention of ultraviolet B-induced wrinkle formation” *J. Invest. Dermatol.* 117:671-677]. La inhibición de la actividad elastasa mediante una aplicación tópica, por lo tanto, puede reducir, prevenir o retrasar los síntomas del envejecimiento y fotoenvejecimiento tales como arrugas, marcas y líneas de expresión.

Los fibroblastos no son el único tipo celular que secreta elastasa, la elastasa producida por los neutrófilos también contribuye a la aparición de síntomas cutáneos. La elastasa de neutrófilos, o HLE (*Human Leukocyte Elastase* o elastasa leucocitaria humana) es un agente proinflamatorio que se sabe que es capaz de degradar diversos componentes de la matriz extracelular como elastina, colágenos tipo III y IV, y proteoglicanos. La actividad de la elastasa de neutrófilos está aumentada en la superficie de la piel enferma de pacientes de psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto [Wiedow O., Wiese F., Streit V., Kalm C. y Christophers E. (1992) “Lesional elastase activity in psoriasis, contact dermatitis, and atopic dermatitis” *J. Invest. Dermatol.* 99:306-309], patologías caracterizadas por el infiltrado leucocitario de la piel. El infiltrado leucocitario de la piel, además, aumenta por efecto de la luz UV [Woodbury R.A., Kligman L.H., Woodbury M.J. y Kligman A.M. (1994) “Rapid assay of the anti-inflammatory activity of topical corticosteroids by inhibition of a UVA-induced neutrophil infiltration in hairless mouse skin. I. The assay and its sensitivity” *Acta Derm. Venereol.* 74:15-17]. Asimismo, la degradación de elastina por parte de la elastasa genera fragmentos de elastina que actúan como citoquinas contribuyendo a un estado inflamatorio crónico asociado con el envejecimiento [Antonicevic F., Bellon G., Debelle L. y Hornebeck W. (2007) “Elastin-elastases and inflammaging” *Curr. Top. Dev. Biol.* 79:99-155].

La psoriasis es una inflamación crónica de la piel de causa desconocida. Su aparición está relacionada con una respuesta inflamatoria mediada por elementos del sistema inmune. El rasgo más característico de esta patología es la aparición de lesiones hiperplásicas queratinizadas acompañada de un infiltrado linfocitario. Estas lesiones se expanden por los bordes, donde hay mayor actividad proliferativa. Se ha demostrado que la elastasa induce la proliferación de queratinocitos [Rogalski C., Meyer-Hoffert U., Proksch E. y Wiedow O. (2002) “Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation *in vitro* and *in vivo*” *J. Invest. Dermatol.* 118:49-54]. Estos datos indican que la aplicación cutánea de formulaciones con compuestos inhibidores de esta enzima es una aproximación adecuada para paliar los síntomas de afectaciones de la piel que cursan con inflamación e infiltrado leucocitario acompañado de un aumento de los niveles de elastasa, como por ejemplo y sin sentido limitativo, para el tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto. Otra enfermedad inflamatoria de la piel es el penfigoide buloso, que cursa con la aparición de ampollas. Se ha demostrado que los neutrófilos están implicados en la aparición de las lesiones dérmicas en penfigoide buloso, y que su acción está mediada por la elastasa [Liu Z., Shapiro S.D., Zhou X., Twining S.S., Senior R.M., Giudice G.J., Fairley J.A. y Diaz L.A. (2000) “A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid” *J. Clin. Invest.* 105:113-123], con lo que un inhibidor de elastasa de aplicación tópica es un tratamiento potencialmente válido para paliar los síntomas cutáneos de esta dolencia.

También se han descrito posibles beneficios de la inhibición de la elastasa en relación a la formación de cicatrices. Así, se ha visto que hay degradación de elastina en zonas circundantes a cicatrices causadas por acné vulgar [Dick G.F., Ashe B.M., Rodgers E.G., Diercks R.C. y Goltz R.W. (1976) “Study of elastolytic activity *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermis* in *acne vulgaris* and in normal skin” *Acta Derm. Venereol.* 56:279-282]. En pieles afectadas por acné, un inhibidor de elastasa sería, por tanto, eficaz como complemento para prevenir la aparición de cicatrices en una formulación de uso tópico. Por otra parte, en la patente US 5,922,319 se describe la aplicación de un inhibidor de elastasa para prevenir la formación de cicatrices en la córnea en casos de traumatismos en los ojos.

La inhibición de elastasa también es útil para paliar sus efectos de degradación del colágeno, por ejemplo para la prevención de la aparición de marcas de envejecimiento y la mejora de irregularidades dérmicas como la piel de naranja característica de la celulitis. La inhibición de elastasa tiene otros efectos sobre la piel que están descritos en el estado de la técnica. La patente US 7,211,278, por ejemplo, describe el uso de inhibidores de elastasa como coadyuvantes en formulaciones cosméticas con la finalidad de suprimir el crecimiento del pelo, para aplicaciones como la depilación.

Existen descritos en el estado de la técnica distintos extractos vegetales con actividad inhibidora de elastasa [por ejemplo JP 11-246386; JP 2000-072649; JP 11-279041; US 6,395,261; US 6,238,674], así como compuestos químicos sintéticos con esta actividad [US 4,643,991; US 5,008,245; US 5,162,307; US 5,189,178]. La patente US 4,665,053 describe lipopéptidos sintéticos ricos en alanina y prolina y, en concreto lipopéptidos conteniendo el dipéptido L-Ala-L-Ala como inhibidores de elastasa.

En la presente invención se describen péptidos sintéticos que contienen aminoácidos no codificados eficaces en la inhibición de la elastasa. No existe en el estado de la técnica ningún compuesto peptídico con aminoácidos no codificados en su secuencia que presente actividad inhibitoria de la elastasa. El uso de aminoácidos no codificados dificulta su reconocimiento por las proteasas, incrementando la vida media de los péptidos que los contienen. Este incremento de la vida media del péptido permite prolongar su actividad de inhibición de la elastasa.

Es por esto que a pesar del gran arsenal de compuestos y/o extractos existentes, existe todavía una necesidad de identificación de nuevos inhibidores de elastasa más eficaces y más selectivos que los conocidos en el estado de la técnica.

## 5 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una solución al problema arriba mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha encontrado que determinados péptidos sintéticos con aminoácidos no codificados presentan una importante eficacia en la inhibición de la elastasa y por lo tanto son útiles para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

### Definiciones

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.

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 y en *J. Biol. Chem.* (1989) 264:633-673.

De esta forma, por ejemplo, Gly representa  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ , Gly- representa  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ , -Gly representa  $\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$  y -Gly- representa  $\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}$ . Por tanto, el guión, 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. Estructuras de los aminoácidos y su nomenclatura en código de tres letras.**

Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo
-Gly-		-Ala-		-Val-	
-Arg-		-Cit-		-Ile-	
-Trp-		-Tyr-		-Phg-	

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

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

El término "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, 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-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término “grupo alqueno” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, 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, oleilo, linoleilo y similares.

El término “grupo alquino” se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, 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.

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

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 “cicloalqueno” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, 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-ilo y similares.

El término “cicloalquino” 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 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 ciclohex-1-in-1-ilo 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,  $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)<sub>2</sub> y similares.

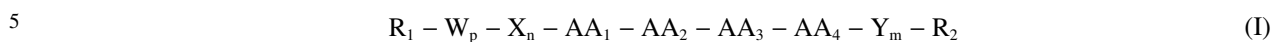
El término “grupo heterocíclico” se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de 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 heterocíclico se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros.

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,  $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. 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, por ejemplo y sin sentido limitativo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; hidroxilo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; amino; aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; carboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; oxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquil-sulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; tiol; alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ariloxilo tal como fenoxilo;  $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ ; donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>, heterocíclico de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

## Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención están definidos por la fórmula general (I)



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque al menos uno de los aminoácidos AA<sub>1</sub>, AA<sub>2</sub> o AA<sub>4</sub> es no codificado y porque:

10

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Phg- y -Nle- o es un enlace;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala-, -Phg-, -Cit- y -Nle-;

15

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Trp-, -Val- y -Tyr-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Phg- y -Gly-;

20

W, X e Y se seleccionan independientemente entre sí del grupo formado por los aminoácidos codificados o no codificados;

p, n y m pueden variar entre 0 y 1;

25

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-CO-;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>;

30

donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido;

35

donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y con la condición de que cuando AA<sub>1</sub> es un enlace, AA<sub>2</sub> es -Phg- y AA<sub>3</sub> es -Trp-.

40

Los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se encuentran unidos a los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

45

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención R<sub>1</sub> es seleccionado del grupo formado por H o R<sub>5</sub>-CO-, donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo 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. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona de H, acetilo, *tert*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R<sub>1</sub> es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, el radical R<sub>1</sub> es acetilo.

55

De acuerdo con otra realización preferida, R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> o -SR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo 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. Opcionalmente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo de 3 a 10 miembros y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferiblemente R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.

60

65

De acuerdo con otra realización de la presente invención AA<sub>2</sub> es -Phg- y AA<sub>4</sub> es -Phg-.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Nle-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Nle-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Val-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Val-, AA<sub>4</sub> es -Gly- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es un enlace, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferiblemente, R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferiblemente R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -OH y -NH<sub>2</sub>.

De forma preferida, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo formado por:

**Ac-Arg-Phg-Val-Gly-OH,**

**Ac-Arg-Phg-Val-Gly-NH<sub>2</sub>,**

**Ac-Arg-Phg-Val-Phg-OH,**

**Ac-Arg-Phg-Val-Phg-NH<sub>2</sub>,**

**Ac-Arg-Phg-Trp-Phg-OH,**

**Ac-Arg-Phg-Trp-Phg-NH<sub>2</sub>,**



**Ac-Nle-Phg-Trp-Phg-OH,**  
**Ac-Nle-Phg-Trp-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
 5 **Ac-Phg-Phg-Trp-Phg-OH,**  
**Ac-Phg-Phg-Trp-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
 10 **Ac-Phg-Phg-Val-Phg-OH,**  
**Ac-Phg-Phg-Val-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Phg-Phg-Val-Gly-OH,**  
 15 **Ac-Phg-Phg-Val-Gly-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Nle-Phg-Val-Phg-OH,**  
**Ac-Nle-Phg-Val-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
 20 **Ac-Phg-Phg-Tyr-Phg-OH,**  
**Ac-Phg-Phg-Tyr-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Nle-Phg-Tyr-Phg-OH,**  
 25 **Ac-Nle-Phg-Tyr-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Arg-Phg-Tyr-Phg-OH,**  
**Ac-Arg-Phg-Tyr-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
 30 **Ac-Nle-Ala-Trp-Phg-OH,**  
**Ac-Nle-Ala-Trp-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Nle-Ala-Tyr-Phg-OH,**  
 35 **Ac-Nle-Ala-Tyr-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Nle-Phg-Tyr-Gly-OH,**  
**Ac-Nle-Phg-Tyr-Gly-NH<sub>2</sub>,**  
 40 **Palm-Phg-Cit-Trp-Phg-OH,**  
**Palm-Phg-Nle-Trp-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
 45 **H-Arg-Cit-Val-Phg-OH,**  
**H-Arg-Nle-Val-Phg-OH,**  
**Ac-Arg-Nle-Val-Gly-OH,**  
 50 **Ac-Arg-Nle-Val-Gly-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Phg-Trp-Phg-OH,**  
**Ac-Phg-Trp-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
 55 **Palm-Arg-Phg-Val-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
**Palm-Arg-Phg-Trp-Phg-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Arg-Phg-Trp-Phg-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>,**  
 60 **H-Arg-Phg-Val-Gly-NH<sub>2</sub>**  
**Ac-Phg-Phg-Trp-Phg-OH,**  
**Ac-Phg-Phg-Trp-Gly-OH,**  
 65 **Ac-Nle-Phg-Val-Gly-OH,**

**Ac-Nle-Phg-Trp-Gly-OH,**  
**Ac-Gly-Phg-Phg-Trp-Phg-Gly-OH,**  
**Ac-Ala-Gly-Nle-Phg-Trp-Phg-OH,**  
**Ac-Gly-Gly-Arg-Phg-Trp-Phg-Gly-OH,**  
**Ac-Arg-Phg-Tyr-Phg-Ile-OH,**  
**Ac-Leu-Nle-Phg-Tyr-Phg-Gly-NH<sub>2</sub>,**  
**Ac-Ser-Phe-Arg-Phg-Val-Phg-Phg-OH, y**  
**Ac-Phg-Phg-Arg-Phg-Val-Gly-Phg-OH;**

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

Los péptidos 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 racémicas 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 péptidos de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

Por ejemplo, cuando se indica que AA<sub>1</sub> puede ser -Phg-, se entiende que AA<sub>1</sub> se selecciona de -L-Phg-, -D-Phg- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice que AA<sub>2</sub> puede ser -Arg-, se entiende que puede ser -L-Arg-, -D-Arg- 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 péptido de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

En el contexto de la presente invención, el término “aminoácidos no codificados” se refiere a aquellos aminoácidos no codificados por el código genético, naturales o no, como por ejemplo, y 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,  $\beta$ -alanina, norleucina, *N*-metilaminoácidos,  $\beta$ -aminoácidos o  $\gamma$ -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, como por ejemplo NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories o RSP Amino Acid Analogues entre otras.

En el contexto de la presente invención, cuando p, n y m son distintos de 0 se entiende claramente que la naturaleza de W, X e Y no dificulta la actividad de los péptidos de la invención, sino que contribuye en la inhibición de la elastasa 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 péptidos 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 péptidos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [*Berge S.M., Bighley L.D. y Monkhouse D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19*].

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I) sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

5

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para la inhibición de la elastasa, preferentemente, para la inhibición de la elastasa en la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

10

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, que aumenta la elasticidad de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

15

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cuero cabelludo, que disminuye, retrasa y/o previene los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

20

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo afectada por arrugas, arrugas de expresión, estrías, desórdenes de cicatrización, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, procesos inflamatorios, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, penfigoide bulloso y/o psoriasis.

25

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento o la higiene capilar.

30

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel del rostro y/o cuerpo o para la higiene facial y/o corporal.

35

En un aspecto más en particular, el tratamiento, prevención y/o cuidado de la presente invención, se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica, preferentemente, la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos o cualquier combinación de ellas.

40

En otro aspecto más en particular, el tratamiento, prevención y/o cuidado se realiza mediante administración oral.

#### *Procedimientos de preparación*

45

La síntesis de los péptidos de la invención, sus esteroisómeros 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. (1984) "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition" Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. y Bodanzsky A. (1984) "The practice of Peptide Synthesis" Springer Verlag, New York; Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA], la síntesis en solución, una combinación de los métodos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática [Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" J. Biol. Chem. 255:8234-8238]. Los péptidos 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.

55

Por ejemplo, un método de obtención de los péptidos de la invención de fórmula (I) comprende las etapas de:

60

- 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;

65

- repetición de la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo N-terminal hasta obtener la secuencia peptídica deseada;

- eliminación del grupo protector del extremo C-terminal o escisión del soporte sólido.

Preferentemente, el extremo C-terminal está unido a un soporte sólido y el 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 un tetrapéptido, seguido finalmente, por la escisión del péptido sintetizado del soporte polimérico original.

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

Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un dipéptido o un tripéptido sobre el soporte polimérico o sobre un dipéptido 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., Albericio F. y Giralt E. en “*Convergent solid-phase peptide synthesis*” (1993) *Tetrahedron* 49:11065-11133.

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

Opcionalmente, R<sub>1</sub> puede introducirse mediante la reacción del extremo N-terminal del péptido de la invención con un compuesto R<sub>1</sub>-Z, donde R<sub>1</sub> tiene el significado descrito anteriormente y Z 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.

De forma opcional y/o adicional, los radicales R<sub>2</sub> pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR<sub>2</sub> donde R<sub>2</sub> es -OR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -SR<sub>3</sub>, con un fragmento complementario que se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que R<sub>2</sub> es -OH en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) 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 amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un péptido 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 R<sub>2</sub> pueden introducirse mediante incorporación simultánea al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

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 [Smith M. B. y March J. (1999) “*March’s Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*”, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001].

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.

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 benciloxycarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), para-nitrobenciloxycarbonilo (pNZ), terc-butiloxycarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o aliloxycarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-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.

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 tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHex), 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, cHex, Bzl y Trt.

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.

El grupo guanidino de la cadena lateral de arginina se puede proteger con el grupo aliloxicarbonilo (Alloc), *para*-toluensulfonilo (tosilo, Tos), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc), 2,2,4,6,7-pentametildihidro-benzofuran-5-sulfonilo (Pbf), nitro o 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), entre otros. El grupo indol de la cadena lateral de triptófano se puede proteger con el grupo formilo (For), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), mesitilen-2-sulfonilo (Mts) o emplearse sin protección. El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), *terc*-butilo (tBu), alilo (All), bencilo (Bzl) o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) 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 Bzl, cHex o All, la cadena lateral de arginina se protege con Tos, la cadena lateral de triptófano se protege con For o Mts y la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl.

En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante tBu, All o Trt, la cadena lateral de arginina se protege con Pbf o Pmc, la cadena lateral de triptófano se protege con Boc o se emplea sin protección, y la cadena lateral de tirosina se protege con tBu.

Ejemplos de estos y otros grupos protectores adicionales, su introducción y su eliminación, pueden encontrarse descritos en la literatura [Greene T.W. y Wuts P.G.M., (1999) "Protective groups in organic synthesis" John Wiley & Sons, New York; Atherton B. y Sheppard R.C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" 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. y Stewart J.M. (1981) "A *p*-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" *Peptides* 2:45-50], resinas 2-clorotritilo [Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. y Schäfer W. (1989) "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze" *Tetrahedron Lett.* 30:3943-3946; Barlos K., Gatos D., Kopolos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu1 -Gastrin I" *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-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. y Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminometil-3,5-dimethoxy-phenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" *J. Org. Chem.* 55:3730-3743], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" *Tetrahedron Lett.* 28:3787-3790], Wang [Wang S.S. (1973) "*p*-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and *p*-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" *J. Am. Chem. Soc.* 95:1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del soporte polimérico.

#### Composiciones cosméticas o farmacéuticas

Los péptidos de la invención pueden administrarse para inhibir la elastasa por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con el sitio de acción de la misma 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 péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia ["*Harry's Cosmeticology*", *Eight edition* (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", *Twentieth edition* (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

Los péptidos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de su secuencia o las posibles modificaciones en los extremos *N*-terminal y/o *C*-terminal que presenten. Por tanto, los péptidos 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 péptidos de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o severidad de la condición, desorden o patología a tratar, cuidar o prevenir, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los péptidos a utilizar.

Por “cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz” se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del péptido o péptidos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los péptidos 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 20% (en peso), más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 10% (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 5% (en peso).

Los péptidos de la invención 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 péptido 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, nonoxinolos, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. En “*Remington’s Pharmaceutical Sciences*” por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

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 constantes a lo largo de un período de tiempo.

Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida son liposomas, liposomas mixtos, olesomas, niosomas, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, 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 y microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa.

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, incluyendo los parches adhesivos, los parches no adhesivos 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 péptidos de la invención. La cantidad de péptido contenida en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del péptido de la invención, así como la naturaleza de la condición, desorden y/o patología a ser tratada, cuidada y/o prevenida.

Los péptidos 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 péptidos de la invención también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, mucosas y/o cuero cabelludo, de modo que liberen los péptidos 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 tejidos y los tejidos-no-tejidos pueden emplearse 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 péptidos de la invención se emplean para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

Ejemplos de tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los péptidos 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) “Impregnating Fabrics With Microcapsules”, HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) “Application of microencapsulation in textiles” Int. J. Pharm. 242:55-62; “Biofunctional Textiles and the Skin” (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.K.; McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Jones D.S. y Cuddy J. (2004) “Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial” J. Cont. Release 97:313-320*]. Tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas y productos sanitarios preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la presente 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 [*Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid*].

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, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, 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.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la presente invención, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, 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 mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición, desorden y/o patología a prevenir, cuidar y/o tratar.

Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En particular, los péptidos 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 péptidos de la presente 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.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención, 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, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intravítreas, intraespinales, intracraneales, intraarticulares, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de principios activos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "*Tratado de Farmacia Galénica*", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -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, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antipara-

sitarlos, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, 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, como por ejemplo 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 aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes inhibidores de la degradación de colágeno, otros agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de la síntesis de serina como catepsina G, 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 estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, 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 anticelulíticos, agentes antiperspirantes, 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 calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, 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 retardantes del crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B) entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los péptidos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los péptidos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento de biofermentación. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008)*.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto natural o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación que sea un agente inhibidor de elastasa como por ejemplo y sin sentido limitativo Elhibin® [INCI: Glycine Soja (Soybean) Protein], Preregen® [INCI: Glycine Soja (soybean) Protein, Oxido Reductases] o Regu®-Age [INCI: Hydrolyzed Rice Bran Protein, Glycine Soja (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytanadione, Ilomastat], Micromerol™ [INCI: *Pyrus Malus* Extract], Heather Extract [INCI: *Calluna Vulgaris* Extract], Extracellium® [INCI: Hydrolyzed Potato Protein] o Flavagram™ PEG [INCI: PEG-6 Isostearate, Hesperetin Laurate] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Proteasyl® TP LS8657 [INCI: *Pisum Sativum* Extract] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Sepilift DPHP [INCI: Dipalmitoyl hydroxyproline] comercializado por SEPPIC, Vitaderm® [INCI: Alcohol, Water, Glycerin, Hydrolyzed Rice Protein, *Ilex Aquifolium* Extract, *Sodium Ursolate*, *Sodium Oleanolate*] comercializado por Rahn, Gatuline® Age Defense 2 [INCI: *Juglans Regia* (Walnut) Seed Extract] comercializado por Gattefosse, IP 2000 [INCI: Dextran, Trifluoroacetyl Tripeptide-2] comercializado por IEB y Atrium, Radicaptol [INCI: Propylene Glycol, Water, *Passiflora Incarnata* Flower Extract, *Ribes Nigrum* (Blackcurrant) Leaf Extract, *Vitis Vinifera* (grape) Leaf Extract] comercializado por Solabia o ViaPure™ Boswellia [INCI: *Olivanum* (*Boswellia Serrata*) Extract] comercializado por Soliance, entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto natural o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación que sea un agente capturador de especies reactivas carbonilo, agente capturador de radicales libres y/o agente antiglicación como por ejemplo y sin sentido limitativo carnosina y sus derivados, GHK [INCI: Tripeptide-1] (Tripeptido-1) y sus sales y/o derivados, Aldenine® [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein, Tripeptide-1] o Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionoyl Tripeptide-33] (Diaminopropionoil Tripeptido-33) comercializados por Lipotec, entre otros.



Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium Alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3] o Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3, Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma, Vialox® [INCI: Pentapeptide-3], Syn-ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate] o Preregen® [INCI: Glycine Soja (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed *Hibiscus Esculentus* Extract] o DN-AGE™ LS [INCI: *Cassia Alata* leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (Acetil Octapéptido-3), Leupharyl® [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18), Aldenine® [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein, Tripeptide-1], Preventhelia™ [INCI: Tetrapeptide Diaminopropionoyl Tripeptide-33] (Diaminopropionoil Tripéptido-33), Trylagen® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1]; Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline] (Acetil Tripéptido-30 Citrulina), Lipochroman-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] (Dimetilmetoxi Cromanol), Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate] (Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato) o Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*) comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], Orsirtine™ GL [INCI: *Oryza Sativa* (Rice) Extract], D'Orientine™ IS [INCI: *Phoenix Dactylifera* (Date) Seed Extract], Phytoquintescine™ [INCI: Einkorn (*Triticum Monococcum*) Extract] o Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4] comercializados por Vincience/ISP, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitect Activos, antagonistas del canal de Ca<sup>2+</sup> como por ejemplo y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadores del ADN como por ejemplo y sin sentido limitativo fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos o hidrolizados de extractos de *Bupleurum Chinensis*, *Cecropia Obtusifolia*, *Celosia Cristata*, *Centella Asiatica*, *Chenopodium Quinoa*, *Chrysanthellum Indicum*, *Citrus Aurantium Amara*, *Coffea Arabica*, *Coleus Forskohlii*, *Commiphora Myrrha*, *Crithmum Maritimum*, *Eugenia Caryophyllus*, *Ginkgo Biloba*, *Hedera Helix* (extracto de yedra), *Hibiscus Sabdariffa*, *Ilex Paraguariensis*, *Laminaria Digitata*, *Nelumbium Speciosum*, *Paullinia Cupana*, *Peumus Boldus*, *Phyllacantha Fibrosa*, *Prunella Vulgaris*, *Prunus Amygdalus Dulcis*, *Ruscus Aculeatus* (extracto de rusco), *Sambucus Nigra*, *Spirulina Platensis Algae*, *Uncaria Tomentosa* o *Verbena Officinalis* entre otros o bien de además al menos un compuesto sintético, extracto o producto de biofermentación que sea un agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico como por ejemplo y sin sentido limitativo dihidromiricetina, coenzima A, lipasa, glucina, esculina, Regu®-Shape [INCI: Isomerized Linoleic Acid, Lecithin, Glycerin, Polysorbate 80] comercializado por Pentapharm/DSM, UCPeptide™ V [INCI: Pentapeptide] o AT Peptide™ IS [INCI: Tripeptide-3] comercializados por Vincience/ISP, Adiposlim [INCI: Sorbitan Laurate, Lauroyl Proline] comercializado por SEPPIC, cafeína, carnitina, escina y/o yoduro de trietanolamina, entre otros.

#### Aplicaciones

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la inhibición de la elastasa, preferentemente en la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

Asimismo, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa, preferentemente en la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

De manera preferida, entre las condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo a tratar, prevenir y/o cuidar causadas por la actividad de la elastasa se encuentran arrugas, arrugas de expresión, estrías, pieles envejecidas, pieles fotoenvejecidas, desórdenes de cicatrización, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, procesos inflamatorios, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, penfigoide bulloso y/o psoriasis.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I) en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo, que disminuye, retrasa y/o previene los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

Según otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que aumenta la elasticidad de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

Según otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene capilar. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene capilar incluyen champús, acondicionadores, lociones capilares, tónicos capilares o mascarillas para el cuero cabelludo entre otros.

Según otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la higiene corporal o el tratamiento y/o cuidado de la piel del rostro y/o del cuerpo. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para la higiene corporal o el tratamiento y/o cuidado de la piel del rostro y/o del cuerpo incluyen 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, linimentos, sueros, jabones, 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", toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, 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.

Las composiciones que contienen los péptidos de la presente invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse en la piel, mucosas y/o cuero cabelludo o administrarse por vía oral o parenteral según se requiera para tratar, prevenir y/o cuidar una condición, desorden y/o patología.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en la piel, mucosas y/o cuero cabelludo mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que se beneficien de una inhibición de la elastasa; que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene. La presente invención proporciona, además, un método cosmético o farmacéutico para inhibir la elastasa, preferentemente en la piel, mucosas y/o cuero cabelludo. Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico que aumenta la elasticidad de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa, que comprende la aplicación tópica o transdérmica sobre la piel, mucosas y/o cuero cabelludo o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un péptido de la invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

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

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

## 5 Ejemplos

### 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 reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.* (1984) 138:9-37 y en *J. Biol. Chem.* (1989) 264:633-673.

®, resina; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Ala, alanina; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Arg, arginina; Boc, *tert*-butiloxicarbonilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; Bzl, bencilo; Cbz, benciloxicarbonilo; cHx, ciclohexilo; Cit, citrulina; CITrt<sup>®</sup>, resina 2-clorotritilo; ClZ, 2-clorobencilo; cps, centipoise; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)etil] 2,6-diclorobenciloxicarbonilo; DIEA, *N,N*-diisopropilamino; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil] amino)bencilo; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; ECM, matriz extracelular; EDTA, ácido etilendiamintetraacético; equiv, equivalente; ES-MS, espectrometría de masas por ionización electrospray; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; GAG, glucosaminoglucanos; Gly, glicina; HLE, elastasa leucocitaria humana; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metil-butilo; MAGP, glicoproteína asociada a microfibrillas; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; MLV, vesículas multilaminares; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; Mtt, metiltritilo o metoxitritilo; Nle, norleucina; *N*-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametil-dihidrobenzofuran-5-sulfonilo; Phg, fenilglicina; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, *para*-nitrobenciloxicarbonilo; q.s., cantidad suficiente; q.s.p., cantidad suficiente para; tBu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Tos, *para*-toluensulfonilo o tosilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Trp, triptófano; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta; Val, valina; Z, benciloxicarbonilo.

### Síntesis química

Todos los procesos sintéticos se han llevado a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso, o en reactores de Pyrex<sup>®</sup> equipados con una placa porosa. Los disolventes y los reactivos solubles se han eliminado por succión. La eliminación del grupo Fmoc se ha llevado a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 mL/g resina) [Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (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 han llevado a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 mL disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se han realizado con 3 mL disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se ha realizado mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E., Colescott R.L., Bossinger C.D. y Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" *Anal. Biochem.* 34:595-598]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se han llevado a cabo a temperatura ambiente.

El análisis cromatográfico por HPLC se ha llevado a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase reversa termoestabilizada a 30°C (250 x 4.0 mm, Kromasil C<sub>8</sub>, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se ha realizado mediante un gradiente de acetonitrilo (+0.07% TFA) en agua (+0.1% TFA) a un flujo de 1 mL/min y la detección se ha realizado a 220 nm.

### Ejemplo 1

Obtención de Fmoc-W<sub>p</sub>-X<sub>n</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>m</sub>-O-2-CITrt<sup>®</sup>, donde AA<sub>4</sub> es -L-Phg-, -D-Phg- o -Gly-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, -L-Tyr- o -L-Val-; AA<sub>2</sub> es -L-Ala-, -L-Cit-, -L-Nle-, -L-Phg- o -D-Phg-; AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-Phg-, -D-Phg- o -L-Nle-; y p, n y m son 0

Se incorporaron 3,29 g de Fmoc-L-Phg-OH, 3,29 g de Fmoc-D-Phg-OH o 2,61 g de Fmoc-Gly-OH (8,8 mmol; 1 equiv) disueltos en 55 mL de DCM a los que se añadieron 1,3 mL de DIEA (7,6 mmol; 0,86 equiv) sobre la resina 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añadieron 2,5 mL de DIEA (14,6 mmol; 1,66 equiv). 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 9,38 g de Fmoc-L-Trp-OH, 10,11 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 7,47 g de Fmoc-L-Val-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia de DIPCDI (3,39 mL; 22 mmol; 2,5 equiv) y HOBt (3,37 g; 22 mmol; 2,5 equiv) 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 6,85 g de Fmoc-L-Ala-OH, 8,74 g de Fmoc-L-Cit-OH, 7,77 g de Fmoc-L-Nle-OH, 8,21 g de Fmoc-L-Phg-OH o 8,21 g de Fmoc-D-Phg-OH (22 mmol; 2,5 equiv), y posteriormente 14,27 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, 8,21 g de Fmoc-L-Phg-OH, 8,21 g de Fmoc-D-Phg-OH o 7,77 g de Fmoc-L-Nle-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,37 g de HOBt (22 mmol; 2,5 equiv) y 3,39 mL de DIPCDI (22 mmol; 2,5 equiv).

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

## Ejemplo 2

*Obtención de Fmoc-W<sub>p</sub>-X<sub>n</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>m</sub>-AM-MBHA<sup>®</sup>, donde AA<sub>4</sub> es -L-Phg-, -D-Phg- o -Gly-; AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, -L-Tyr- o -L-Val-; AA<sub>2</sub> es -L-Ala-, -L-Cit-, -L-Nle-, -L-Phg- o -D-Phg-; AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-Phg-, -D-Phg- o -L-Nle-; y p, n y m son 0*

Se trataron 6,85 g de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73 mmol/g (5 mmol) con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 9,33 g de Fmoc-L-Phg-OH, 9,33 g de Fmoc-D-Phg-OH o 7,43 g de Fmoc-Gly-OH (25 mmol; 5 equiv) en presencia de DIPCDI (3,85 mL; 25 mmol; 5 equiv) y HOBt (3,85 g; 25 mmol; 5 equiv) 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 10,67 g de Fmoc-L-Trp-OH, 11,49 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 8,49 g de Fmoc-L-Val-OH (25 mmol; 5 equiv); 9,33 g de Fmoc-L-Phg-OH, 9,33 g de Fmoc-D-Phg-OH, 7,78 g de Fmoc-L-Ala-OH, 9,94 g de Fmoc-L-Cit-OH o 8,84 g de Fmoc-L-Nle-OH (25 mmol; 5 equiv) y posteriormente 16,22 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, 9,33 g de Fmoc-L-Phg-OH, 9,33 g de Fmoc-D-Phg-OH o 8,84 g de Fmoc-L-Nle-OH (25 mmol; 5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,85 g de HOBt (25 mmol; 5 equiv) y 3,85 mL de DIPCDI (25 mmol; 5 equiv).

Finalizada la síntesis, 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 5 min + 1 x 20 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 al vacío.

## Ejemplo 4

*Procedimiento de introducción de grupo R<sub>1</sub> palmitoilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3*

Sobre 1 mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3, se incorporaron 2,56 g de ácido palmítico (10 mmol; 10 equiv) predisoluto en DMF (1 mL), en presencia de 1,53 g de HOBt (10 mmol; 10 equiv) y 1,54 mL de DIPCDI (10 mmol; 10 equiv). Se dejaron reaccionar durante 15 horas, 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 al vacío.

## Ejemplo 5

*Procedimiento de introducción de grupo R<sub>1</sub> acetilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3*

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 al vacío.

## Ejemplo 6

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

- 5 200 mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5 se trataron con 5 mL de TFA-TIS-H<sub>2</sub>O (90:5:5) 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 5 veces con 50 mL éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.
- 10 El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

## 15 Ejemplo 7

*Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R<sub>2</sub> amina sustituida: Obtención de Ac-W<sub>p</sub>-X<sub>n</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>m</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>, donde AA<sub>4</sub> es -L-Phg-, -D-Phg- o -Gly-; AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, -L-Tyr- o -L-Val-; AA<sub>2</sub> es -L-Ala-, -L-Cit-, -L-Nle-, -L-Phg- o -D-Phg-; AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, -L-Phg-, -D-Phg- o -L-Nle-; y p, n y m son 0*

- 20 Los péptidos Ac-W<sub>p</sub>-X<sub>n</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>m</sub>-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150 mg de las peptidil-resinas Ac-W<sub>p</sub>-X<sub>n</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>m</sub>-O-2-CITrt<sup>®</sup> del Ejemplo 5, previamente desecadas al 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 tres veces. Se rotavaporaron las soluciones etéreas a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50% de MeCN en H<sub>2</sub>O 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<sub>p</sub>-X<sub>n</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>m</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub> con las cadenas laterales completamente protegidas]
- 25 Se resuspendieron en 25 mL de una mezcla de TFA-DCM-anisol (49:49:2) 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 H<sub>2</sub>O y se liofilizaron.

- 30 El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 60% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

## 40 Ejemplo 8

*Ensayo de inhibición de elastasa*

- 45 Los péptidos se resuspendieron en agua en presencia de un 0,5% DMSO. El ensayo se llevó a cabo en microplacas negras de 96 pocillos y se utilizó EnzChek<sup>®</sup> Elastase Assay Kit (Molecular Probes). Para ello se preincubaron los péptidos a 0,1 mM durante 1 h con 0,4 unidad/mL de elastasa a temperatura ambiente con agitación moderada, transcurrido el cual se añadió el sustrato conjugado a fluoresceína (DQ<sup>TM</sup> Elastin), a una concentración final de 25 µg/mL y se incubaron las reacciones 2 h a temperatura ambiente con agitación y protegidas de la luz. El sustrato, cuya fluorescencia se encuentra inhibida, es digerido por la elastasa liberando fragmentos fluorescentes que son monitorizados por fluorescencia mediante un lector FLUOstar galaxy (BMG LabTechnologies) utilizando los filtros de 485 nm para la excitación y 530 nm para la emisión.

- 50 La Tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de inhibición superiores al 45%. Los valores de inhibición se normalizaron respecto a los valores basales de inhibición del medio.

60

65

**Tabla 2. Porcentaje de inhibición de elastasa**

Péptido	% Inhibición
Ac-Phg-Phg-L-Val-Phg-OH	76,1
Ac-Phg-Phg-L-Val-Gly-OH	64,2
Ac-Phg-Phg-L-Trp-Phg-OH	84,2
Ac-Phg-Phg-L-Trp-Gly-OH	65,0
Ac-L-Nle-Phg-L-Val-Phg-OH	73,8
Ac-L-Nle-Phg-L-Val-Gly-OH	62,7
Ac-L-Nle-Phg-L-Trp-Phg-OH	90,0
Ac-L-Nle-Phg-L-Trp-Gly-OH	69,6
Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH	82,3
Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Gly-OH	81,4
Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH	90,3
Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Gly-OH	66,9
Palm-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-NH <sub>2</sub>	57,1
Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>	53,7
Ac-Phg-L-Trp-Phg-OH	45,1

## Ejemplo 9

*Ensayo de inhibición de la elastasa humana*

La elastasa de neutrófilos humanos se reconstituyó a 5 µg/mL en tampón acetato de sodio 50 mM, 200 mM NaCl, pH 5,5. Se preincubaron 0,2 µg/ml de la proteasa con los péptidos a una concentración final de 0,05-2 mM en una microplaca negra de 96 pocillos durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la preincubación, se añadieron a los pocillos 25 µg/mL del sustrato (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val aminomethyl coumarin) y las muestras se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente y protegidas de la luz. La fluorescencia liberada por digestión del sustrato marcado se midió con un lector de fluorescencia de multiplacas automatizado, excitando a 370 nm y leyendo a 460 nm.

Los resultados se corrigieron del valor de fluorescencia basal en ausencia de elastasa y de producto, y se normalizaron respecto a la fluorescencia del control, y se determinó la concentración mínima inhibitoria para cada uno de los péptidos. La Tabla 3 detalla los mejores valores de inhibición obtenidos para los péptidos.

**Tabla 3. Concentración mínima inhibitoria de los péptidos frente elastasa humana**

Péptido	IC50 (mM)
H-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH	0,094
H-L-Arg-Phg-L-Val-Gly-OH	0,407
H-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH	0,103

## Ejemplo 10

Preparación de una composición cosmética conteniendo *Palm-L-Nle-Phg-L-Tyr-Phg-NH<sub>2</sub>*

5

	<b>INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)</b>	<b>% EN PESO</b>
	<b>A MINERAL OIL</b>	<b>8,0</b>
10	<b>A STEARIC ACID</b>	<b>2,4</b>
	<b>A CETEARYL ALCOHOL</b>	<b>1,6</b>
15	<b>A BEESWAX</b>	<b>0,8</b>
	<b>B GLYCERINE</b>	<b>2,4</b>
	<b>B AQUA (WATER)</b>	<b>63,4</b>
20	<b>C CARBOMER</b>	<b>0,3</b>
	<b>C TRIETHANOLAMINE</b>	<b>0,9</b>
	<b>D AQUA (WATER)</b>	<b>15,0</b>
25	<b>D <i>Palm-L-Nle-Phg-L-Tyr-Phg-NH<sub>2</sub></i> (0,01%)</b>	<b>5,0</b>
	<b>D PRESERVATIVES</b>	<b>0,5</b>
	<b>D LECITHIN</b>	<b>0,4</b>

30

## Ejemplo 11

35 *Preparación de liposomas conteniendo Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH*

Se pesó dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y se disolvió en cloroformo. El disolvente se evaporó al vacío hasta obtener una fina capa de fosfolípido, y esta capa se hidrató por tratamiento a 55°C con una solución acuosa del péptido a la concentración deseada (conteniendo Phenonip®), y se obtuvieron los liposomas MLV. Los liposomas ULV se obtuvieron sumergiendo los liposomas MLV en un baño de ultrasonidos a 55°C durante 8 ciclos de 2 min en intervalos de 5 min. El tamaño de los liposomas ULV se redujo pasándolos por un sistema de extrusión a alta presión.

45

	<b>INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)</b>	<b>% EN PESO</b>
	<b>PHOSPHATIDYLCHOLINE</b>	<b>4,0</b>
50	<b><i>Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH</i></b>	<b>0,2</b>
	<b>PRESERVATIVES</b>	<b>0,50</b>
	<b>AQUA (WATER)</b>	<b>c.s.p. 100</b>

55

60

65

## Ejemplo 12

*Composición de una crema facial conteniendo Ac-Phg-Phg-L-Trp-Phg-OH*

	<b>INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)</b>	<b>% EN PESO</b>
5	<b>A BUTYROSPERMUM PARKII</b>	<b>3,5-4,5</b>
10	<b>A CETEARYL ETHYLHEXANOATE</b>	<b>3-5</b>
	<b>A GLYCERYL STEARATE S.E.</b>	<b>1,5-2,5</b>
	<b>A SQUALANE</b>	<b>0,5-1</b>
15	<b>A PEG-100 STEARATE</b>	<b>1</b>
	<b>A POLYSORBATE 60</b>	<b>0,30</b>
	<b>A CETYL PALMITATE</b>	<b>1,5-2,5</b>
20	<b>A DIMETHICONE</b>	<b>2,5-3,5</b>
	<b>A CETEARYL ALCOHOL</b>	<b>1,5-2,5</b>
	<b>A PALMITIC ACID</b>	<b>0,5</b>
25	<b>B AQUA (WATER)</b>	<b>2</b>
	<b>B GLYCERIN</b>	<b>1,5-2,5</b>
30	<b>B BUTYLENE GLYCOL</b>	<b>1-3</b>
	<b>B MANNITOL</b>	<b>0,5-1,5</b>
	<b>B HYDROGENATED LECITHIN</b>	<b>0,5-1,5</b>
35	<b>B PROPYLENE GLYCOL</b>	<b>0,5-1,5</b>
	<b>C CARBOMER</b>	<b>0,4</b>
	<b>C ETHYLHEXYL PALMITATE</b>	<b>1,5-2,5</b>
40	<b>D TROMETHAMINE</b>	<b>0,4</b>
	<b>D AQUA (WATER)</b>	<b>1</b>
	<b>E PRESERVATIVES</b>	<b>q.s.</b>
45	<b>F Ac-Phg-Phg-L-Trp-Phg-OH</b>	<b>0,001</b>
	<b>F AQUA (WATER)</b>	<b>c.s.p.100</b>

50

## Ejemplo 13

*Preparación de una composición en forma de gel de liposomas conteniendo Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH*

55 Se dispersaron los liposomas del ejemplo 11 en agua con los conservantes (EDTA, imidazolidinyl urea y Phenonip®) bajo agitación suave. Se añadió Hispagel® 200 [INCI: Aqua (Water), glycerin, glyceryl polyacrylate] y se agitó suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

60

65



INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
LIPOSOMAS CONTENIENDO <i>Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH</i> (1%)	10,00
DISODIUM EDTA	0,15
IMIDAZOLIDINYL UREA	0,10
<i>PRESERVATIVE</i>	0,50
AQUA (WATER)	29,25
AQUA (WATER), GLYCERIN, GLYCERYL POLYACRYLATE	60,00

Ejemplo 14

*Composición de una microemulsión conteniendo Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH*

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
DIETHYLHEXYL SODIUM SULFOSUCCINATE	1,35
ISOSTEARIC ACID	7,65
AQUA (WATER)	0,2
ALCOHOL DENAT	0,8
ETHYLHEXYL COCOATE	90
<i>Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH</i>	0,005

Ejemplo 15

*Composición de un gel corporal conteniendo Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH*

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
AQUA (WATER)	c.s.p. 100
<i>PRESERVATIVES</i>	0,5
PARFUM (FRAGRANCE)	0,10
ALCOHOL DENAT	10,0
ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER	0,75
LECITHIN	0,12
BUTYLENEGLYCOL	0,75
<i>Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH</i>	0,0003
XANTHAN GUM	0,012

## Ejemplo 16

Composición de una loción capilar conteniendo  $Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-NH-(CH_2)_{15}-CH_3$

5

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
ALCOHOL DENAT.	50-60
PANTHENOL	0,05-0,15
ZINC RICINOLEATE	0,05-0,10
FRAGRANCE	0,02
AQUA (WATER)	c.s.p.100
$Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-NH-(CH_2)_{15}-CH_3$	0,01

10

15

20

## Ejemplo 17

25 *Preparación de composición de micelas mixtas conteniendo  $Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH$*

En un recipiente adecuado para toda la muestra se pesaron los ingredientes de la fase A y se calentó ligeramente a unos 30°C para ayudar a disolver parte de los conservantes. Seguidamente, se añadieron los componentes de la fase B y se homogeneizaron bajo agitación moderada.

30

Seguidamente, se añadió la fase C bajo agitación continua, tras lo que se añadió la fase D con agitación lenta para no hacer espuma.

Se ajustó el pH a 5,5-6,5.

35

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AQUA (WATER)	c.s.p.100
A PHENOXYETHANOL	0,5
A CAPRILYL GLYCOL	0,5
45 A POTASIUM SORBATE	0,3
B AQUA (WATER)	27,5
B $Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH$	0,025
50 B LECITHIN	4,0
C XANTHAN GUM	0,4
55 D AQUA (WATER), CAPRILYL/CAPRYL GLUCOSIDE	30

## Ejemplo 18

60 *Efecto de la composición del Ejemplo 15 en el aumento de la elasticidad de la piel*

Para evaluar la eficacia de la de la composición del Ejemplo 15 de la invención, la loción fue aplicada en los muslos de 20 voluntarios, dos veces al día, durante dos meses.

65

4. La medida de la elasticidad cutánea se realizó con un Cutómetro y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla

5 **Tabla 4. Medida de la elasticidad cutánea.**

10 **Medida de la máxima deformación ( $R_0$ )**

$T_0$	$T_f$	Variación media	% Variación	t-Student
0,256	0,216	-0,04	-15,6%	$p < 0,001$

15 **Medida de la elasticidad ( $R_2$ )**

$T_0$	$T_f$	Variación media	% Variación	t-Student
0,572	0,652	0,08	14,0%	$p < 0,001$

20 Se obtuvo un incremento medio del porcentaje de elasticidad de los voluntarios del 14%.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Un péptido de fórmula general (I)



5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, **caracterizado** porque al menos uno de los aminoácidos AA<sub>1</sub>, AA<sub>2</sub> o AA<sub>4</sub> es no codificado, y porque:

10 AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -Arg-, -Phg- y -Nle- o es un enlace;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala-, -Phg-, -Cit- y -Nle-;

15 AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Trp-, -Val- y -Tyr-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por -Phg- y -Gly-;

20 W, X e Y se seleccionan independientemente entre sí del grupo formado por los aminoácidos no codificados;

p, n y m pueden variar entre 0 y 1;

25 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-CO-;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>;

30 donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido;

35 donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que cuando AA<sub>1</sub> es un enlace, AA<sub>2</sub> es -Phg- y AA<sub>3</sub> es -Trp-.

40 2. Péptido según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H y R<sub>5</sub>-CO- donde R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinoilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo 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.

50 3. Péptido según la reivindicación 2, **caracterizado** porque R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.

55 4. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinoilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo 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.

60 5. Péptido según la reivindicación 4, **caracterizado** porque R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

6. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque AA<sub>2</sub> y AA<sub>4</sub> son -Phg-.

65 7. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Arg-, AA<sub>2</sub> es -L-Phg- o -D-Phg-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Phg- o -D-Phg- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

8. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Nle-,  $AA_2$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_3$  es -L-Tyr-,  $AA_4$  es -L-Phg- o -D-Phg- y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

9. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Arg-,  $AA_2$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_3$  es -L-Trp-,  $AA_4$  es -L-Phg- o -D-Phg-, y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

10. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Nle-,  $AA_2$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_3$  es -L-Trp-,  $AA_4$  es -L-Phg- o -D-Phg-, y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

11. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Arg-,  $AA_2$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_3$  es -L-Val-,  $AA_4$  es -L-Phg- o -D-Phg-, y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

12. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_2$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_3$  es -L-Trp-,  $AA_4$  es -L-Phg- o -D-Phg-, y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

13. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  es un enlace,  $AA_2$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_3$  es -L-Trp-,  $AA_4$  es -L-Phg- o -D-Phg-, y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

14. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Arg-,  $AA_2$  es -L-Phg- o -D-Phg-,  $AA_3$  es -L-Val-,  $AA_4$  es -Gly-, y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

15. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y  $R_2$  se selecciona del grupo formado por -OH y  $-NH_2$ .

16. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque p, n y m son 0.

17. Péptido 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 16, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

18. Péptido según la reivindicación 17 para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

19. Péptido según la reivindicación 18 donde la actividad de la elastasa se produce en la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

20. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 en el que el tratamiento, prevención y/o cuidado se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica de dicho péptido.

21. Péptido según la reivindicación 20 en el que la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos o cualquier combinación de ellas.

22. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 en el que el tratamiento, prevención y/o cuidado se realiza mediante administración oral de dicho péptido.

23. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22 en el que dicho tratamiento, prevención y/o cuidado aumenta la elasticidad de la piel.

24. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22 en el que las condiciones, desórdenes y/o patologías se seleccionan del grupo formado por arrugas, arrugas de expresión, estrías, pieles envejecidas, pieles fotoenvejecidas, desórdenes de cicatrización, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, procesos inflamatorios, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, penfigoide bulloso y/o psoriasis.

25. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 24 en el que dicho tratamiento, prevención y/o cuidado disminuye, retrasa y/o previene los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

26. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25 para el tratamiento o la higiene capilar.

27. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25 para el tratamiento y/o cuidado de la piel del cuerpo o para la higiene corporal.

28. Procedimiento de preparación de un péptido 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 16, **caracterizado** porque se realiza en fase sólida o en solución.

29. Procedimiento según la reivindicación 28, **caracterizado** porque los grupos protectores de los grupos amino libre se seleccionan del grupo formado por Boc, Fmoc, Trt, Troc, Teoc, Alloc, Mtt, Z, ClZ, Dnp, Dde, ivDde y Adpoc, los grupos protectores de los grupos carboxilo libre se seleccionan del grupo formado por ésteres de tBu, Bzl, Chx, All, Dmab, 2-fenilisopropilo, Fm y Trt, la cadena lateral de arginina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Alloc, Tos, Pmc, Pbf, nitro y Mtr, la cadena lateral de triptófano se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por For, Boc y Mts o se emplea sin protección, y la cadena lateral de tirosina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por 2-BrZ, tBu, All, Bzl y 2,6-diClZ.

30. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido 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 16, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

31. Composición según la reivindicación 30, **caracterizada** porque el péptido de fórmula general (I) se encuentra a una concentración comprendida entre el 0,000001% y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.

32. Composición según la reivindicación 31, **caracterizada** porque el péptido de fórmula general (I) se encuentra a una concentración comprendida entre el 0,0001% y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

33. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, **caracterizada** porque el péptido 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 a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas.

34. Composición según la reivindicación 33, **caracterizada** porque la microemulsión es una microemulsión de agua en aceite con estructura interna de micela inversa.

35. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 34, **caracterizada** porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

36. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35, **caracterizada** porque se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas y gelatina.

37. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 36, **caracterizada** porque se encuentra incorporada a un producto seleccionado del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.

38. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 36, **caracterizada** porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.

39. Composición según la reivindicación 38, **caracterizada** porque el tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos y mascarillas faciales.

40. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 39, **caracterizada** porque comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por otros agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -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, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, 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 aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, agentes estimuladores de la síntesis de ceramidas, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, 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 estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento 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 anticelulíticos, agentes antiperspirantes, 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 calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, 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 del crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares, agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de ellos.

41. Composición según la reivindicación 40, **caracterizada** porque el agente activo es de origen sintético o es un extracto vegetal o proviene de un procedimiento de biofermentación.

42. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 41, **caracterizada** porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes capturadores de radicales libres y/o agentes antiglicación.

43. Composición según la reivindicación 42 **caracterizada** porque el agente capturador de especies reactivas carbonilo, agente capturador de radicales libres y/o agente antiglicación se selecciona del grupo formado por Tripéptido-1 y Diaminopropionil Tripéptido-33.

44. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 41, **caracterizada** porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes antiarrugas y/o agentes antienvjecimiento.

45. Composición según la reivindicación 44, **caracterizada** porque el agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento se selecciona del grupo formado por Pentapéptido-18, Acetil Hexapéptido-8, Acetil Heptapéptido-4, Acetil Octapéptido-3, Acetil Tetrapéptido-5, Acetil Tripéptido-30 Citrulina, Dimetilmetoxi Cromanol, Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato, Diaminopropionil Tripéptido-33 y extracto del fermento de *Pseudoalteromonas*.

46. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 40 a 41, **caracterizada** porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes anticelulíticos, agentes lipolíticos y/o agentes venotónicos.

47. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 46, **caracterizada** porque el agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico se selecciona del grupo formado por cafeína, escina y carnitina.

65



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud:200900426

②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.02.2009

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO2007129952 A1 (NEOBIOTICS AB) 15.11.2007, página 2, líneas 20-25; página 4, líneas 8-14.	1-47
A	WO2007042254 A1 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER FRANCE) 19.04.2007, página 1, líneas 5-7; página 21, líneas 9-18.	1-47
A	WO2007113356 A2 (LIPOTEC S.A.) 11.10.2007, página 1, líneas 5-15; reivindicaciones 1-31.	1-47
A	EP1892247 A1 (LIPOTEC S.A.) 27.02.2008, resumen.	1-47
A	EP126009 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 21.11.1984, página 2, líneas 29-34.	1-47

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
14.12.2010

Examinador  
S. González Peñalba

Página  
1/4



## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07K5/08** (01.01.2006)

**C07K5/10** (01.01.2006)

**C07K7/06** (01.01.2006)

**A61P17/00** (01.01.2006)

**A61P17/02** (01.01.2006)

**A61P17/06** (01.01.2006)

**A61P17/10** (01.01.2006)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.12.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-47	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-47	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO2007/129952 A1 (NEOBIOTICS AB)	15.11.2007
D02	WO2007/042254 A1 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER FRANCE)	19.04.2007
D03	WO2007/113356 A2 (LIPOTEC S.A.)	11.10.2007
D04	EP1892247 A1 (LIPOTEC S.A.)	27.02.2008
D05	EP126009 A1 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE)	21.11.1984

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud de patente tal y como ha sido redactada hace referencia a un péptido de fórmula (I) :

$R_1$ - Wp-Xn-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>m</sub>-R<sub>2</sub>

sus estereoisómeros, mezcla de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables (reivindicaciones 1-27); a un procedimiento de preparación (reivindicaciones 28-29) y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que lo contienen (reivindicaciones 30-47). Dichos péptidos son de utilidad en el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

**NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA LP ARTS 6 Y 8**

El documento D01 hace referencia a nuevos compuestos de fórmula :

$R_1$ -NH-CH[(CH<sub>2</sub>)-NH-C(NH)-NH<sub>2</sub>]-CO-R<sub>2</sub>-A-R<sub>4</sub>, que pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección o enfermedad microbial y/o para la estimulación o proliferación de células eucarióticas. El medicamento puede usarse para el tratamiento de heridas (véase página 2, líneas 20-25; página 4, líneas 8-14).

El documento D02 se refiere a péptidos, composiciones cosméticas que contienen tales péptidos y a su uso para ser aplicados tópicamente sobre la piel para tratar las señales de envejecimiento, para mejorar la elasticidad, firmeza, suavidad y reducir la apariencia de arrugas de la piel (véase página 1, líneas 5-7; página 21, líneas 9-18).

El documento D03 describe péptidos sintéticos que son capaces de regular el proceso de fibrillogénesis y sus composiciones cosméticas o dermatológicamente aceptables, de utilidad en el tratamiento de la piel, preferiblemente para el tratamiento de aquellas condiciones de la piel que requieran una regulación de la fibrillogénesis como es el tratamiento de pieles envejecidas, o como coadyuvantes en los procesos de cicatrización para suavizar la apariencia de las cicatrices (véase página 1, líneas 5-15 y reivindicaciones 1-31).

El documento D04 trata de una composición cosmética o dermofarmacéutica que comprende péptidos derivados de encefalina para reducir y/o eliminar las arrugas faciales (véase resumen).

El documento D05 hace referencia a nuevos derivados de péptidos, concretamente nuevos lipopéptidos, a su preparación y a su aplicación como inhibidores de elastasa. Son lipopéptidos sintéticos biofuncionales que pueden ser tanto inhibidores de la actividad elastasa como capaces de reconocer la fibra alástica y fijarse sobre ella y reconocer y neutralizar el sitio activo de las elastasas (véase página 2, líneas 29-34).

Ninguno de los documentos anteriores considerados solos o en combinación revelan el péptido de fórmula general (I) para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patología de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa, además en los documentos citados no existen sugerencias que dirijan al experto en la materia hacia la invención definida en dichas reivindicaciones. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-47 cumple los requisitos de novedad y actividad inventiva de acuerdo con la LP arts. 6 y 8.