

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 581**

51 Int. Cl.:

C07K 14/81 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

A61K 38/55 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009** **E 09715427 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012** **EP 2254908**

54 Título: **Composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden inhibidores de metaloproteinasas**

30 Prioridad:

29.02.2008 ES 200800597

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

02.04.2013

73 Titular/es:

LIPOTEC, S.A. (100.0%)
Polígono Industrial Camí Ral. C/Isaac Peraln °17
08850 Gavá-Barcelona, ES

72 Inventor/es:

CARREÑO SERRAÏMA, CRISTINA;
VAN DEN NEST, WIM;
CEBRIÀN PUCHE, JUAN;
ALMIÑANA DOMÈNECH, NURIA;
FERRER MONTIEL, ANTONIO y
GARCIA SANZ, NURIA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 399 581 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden inhibidores de metaloproteinasas

CAMPO DE LA INVENCIÓN

- 5 La presente invención se refiere a péptidos capaces de inhibir la actividad de las metaloproteasas de matriz (MMP) 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 y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de una sobreexpresión de las MMP o de un aumento de la actividad de las MMP.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 La piel está compuesta de dos capas: la epidermis y la dermis. La capa más externa es la epidermis, que está compuesta mayoritariamente por queratinocitos, melanocitos y células de Langerhans, y su función básica es retener el agua del cuerpo, ejercer de mecanismo de barrera frente a agentes químicos dañinos así como frente a organismos patógenos y llevar a cabo los procesos de renovación celular. La capa más interna, la dermis, formada por fibroblastos, adipocitos y macrófagos, está unida fuertemente a la epidermis a través de la membrana basal, y
15 contiene numerosas terminaciones nerviosas que proporcionan las sensaciones de tacto y temperatura. Alberga también los folículos pilosos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, glándulas apocrinas y vasos sanguíneos, y una de sus funciones principales es mantener la elasticidad y apariencia de la piel.

- En la dermis se encuentra también la matriz extracelular, formada por un conjunto de proteínas extracelulares (proteínas fibrosas, glicoproteínas y proteoglicanos) que tiene como función clave la de mantener la estructura de la piel. El correcto funcionamiento y desarrollo de los tejidos depende de que la formación de la matriz extracelular y regulación de sus componentes sea correcta [Wiberg C., Klatt A.R., Wagener R., Paulsson M., Bateman J.F., Heinegard D. y Morgelin M. (2003) "Complexes of matrilin-1 and biglycan or decorin connect collagen VI microfibrils to both collagen II and aggrecan" J. Biol. Chem. 278:37698-37704]. Las dos proteínas fibrosas más importantes de la matriz extracelular son el colágeno y la elastina, responsables de las propiedades mecánicas de los tejidos, como la
20 capacidad de resistir la tensión, compresión, extensibilidad y torsión. Los proteoglicanos tienen una función estructural y metabólica, mientras que las glicoproteínas, junto con los proteoglicanos, sirven de puentes de unión entre los componentes de la matriz y las células [Aumailley M. y Gayraud B. (1998) "Structure and biological activity of the extracellular matrix" J. Mol. Med. 76:253-265; Culav E.M., Clark C.H. y Merrilees M.J. (1999) "Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy" Phys. Ther. 79:308-319; Scott J.E. (2003) "Elasticity in extracellular matrix 'shape modules' of tendon, cartilage, etc. A sliding proteoglycan-filament model" J. Physiol. 553:335-343].

Los colágenos son una familia de proteínas fibrosas de la matriz extracelular que constituyen un 25% del total de la masa proteica en mamíferos. Se han clasificado en más de 20 familias, todas con características individuales que cumplen funciones específicas en distintos tejidos.

- 35 La característica principal del colágeno es su estructura helicoidal formada por asociación de tres cadenas polipeptídicas, ricas en glicina y prolina. Las alteraciones en su composición de aminoácidos provocan una disfunción y pérdida de sus propiedades mecánicas [Culav E.M., Clark C.H. y Merrilees M.J. (1999) "Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy" Phys. Ther. 79:308-319]. Estas cadenas polipeptídicas pueden asociarse entre ellas formando las fibrillas, que presentan un diámetro de 10-300nm y una longitud de hasta varios cientos de micrómetros en tejidos maduros. Estas fibrillas a menudo agregan en estructuras mayores, como haces de cables, que pueden verse por microscopia electrónica como fibras de colágeno de varios micrómetros de diámetro. A este proceso se le conoce como fibrillogénesis [Aumailley M. y Gayraud B. (1998) "Structure and biological activity of the extracellular matrix" J. Mol. Med. 76:253-265]. No todos los colágenos tienen la capacidad de formar fibrillas; sólo los colágenos tipo I, II, III, V y XI, a los que se conoce como colágenos fibrilares.

- 45 La dermis de un adulto está formada básicamente por los colágenos fibrilares de tipo I, III y V. Los colágenos de tipo I representan un 80-90% del total de colágeno de la dermis. Generalmente las fibras de colágeno de tipo I presentan un diámetro mayor, una característica que se correlaciona con su capacidad de soportar una mayor carga mecánica. El colágeno de tipo III juega un papel en la extensibilidad del tejido, y con el paso de los años es reemplazado por moléculas de colágeno de tipo I, proceso responsable parcialmente de que las pieles maduras sean menos extensibles que las infantiles. El colágeno de tipo V se asocia con el de tipo I y III regulando el diámetro de las fibrillas ["The Biology of the Skin", Freinkel R.K. y Woodley D.T., eds. The Parthenon Publishing Group, 2001; Culav

E.M., Clark C.H. y Merrilees M.J. (1999) "Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy" *Phys. Ther.* 79:308-319].

Las fibras de colágeno se encuentran en proceso de renovación constante, pero dicha renovación decrece con la edad, comportando un adelgazamiento de la dermis. Además, aunque la organización de las fibras de colágeno confiere a la red de colágeno de gran resistencia, las fibras de colágeno son sensibles a ciertos enzimas conocidos como metaloproteasas de matriz (MMP). Las MMP son miembros de una familia de enzimas proteolíticos (endoproteasas) que tienen un átomo de zinc coordinado con tres residuos de cisteína y un residuo de metionina en su centro activo y que pueden, colectivamente, degradar los componentes macromoleculares de la matriz extracelular y de las capas basales a pH neutro (colágeno, elastina, etc.).

La familia de las metaloproteasas de matriz se clasifica en función de su semejanza estructural y su especificidad de sustrato [Woessner J.F. (1991) "Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling" *Faseb J.* 5:2145-2154; Miyazaki K. y Higashi S. (1996) "Matrix metalloproteinases: their structures and functions, with special reference to their roles in tumor invasion and metastasis" *Seikagaku* 68:1791-1807]. Dentro de la familia de las MMP se encuentran las collagenasas que degradan el colágeno fibrilar (MMP-1 o collagenasa intersticial, MMP-8 o collagenasa de neutrófilos, MMP-13 o collagenasa 3), las gelatinasas que degradan el colágeno de tipo IV o cualquier forma de colágeno desnaturalizado (MMP-2 o gelatinasa A de 72kDa y MMP-9 o gelatinasa B de 92kDa), las estromelisinas cuyo amplio espectro de actividad está dirigido a las proteínas de la matriz extracelular tales como glicoproteínas como la fibronectina o la laminina y a proteoglicanos entre otros (MMP-3 o estromelisina 1, MMP-10 o estromelisina 2 y MMP-11 o estromelisina 3), matrilisina (MMP-7), metaloelastasa (MMP-12) o las metaloproteasas de membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16 y MMP-17).

Las metaloproteasas se producen y secretan en una forma inactiva (proenzima), que se activa posteriormente en el entorno extracelular por pérdida de la región propeptídica de su secuencia. Los miembros de esta familia de proteínas se pueden activar unos a otros. La regulación de la actividad de las MMP puede tener lugar de distintos modos: regulando la expresión de los genes (transcripción y traslación), regulando la activación de la forma inactiva o actuando localmente sobre la forma activa.

Las MMP juegan un papel importante en diversas condiciones y/o desórdenes de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo en los que se da una degradación o destrucción de las proteínas extracelulares [Kahari V.M. y Saarialho-Kere U. (1997) "Matrix metalloproteinases in skin" *Exp. Dermatol.* 6:199-213]. Entre las distintas patologías descritas en las que se da una sobreexpresión de las MMP o un aumento de la actividad de las MMP en las células del tejido conectivo se encuentran las úlceras crónicas [Miyoshi H., Kanekura T., Aoki T. y Kanzaki T. (2005) "Beneficial effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) on chronic dermatitis" *J. Dermatol.* 32:346-353], psoriasis [Flisiak I., Mysliwiec H. y Chodyncka B. (2005) "Effect of psoriasis treatment on plasma concentrations of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1" *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 9:418-421; Suomela S., Kariniemi A.L., Impola U., Karvonen S.L., Snellman E., Uurasmaa T., Peltonen J., Saarialho-Kere U. (2003) "Matrix metalloproteinase-19 is expressed by keratinocytes in psoriasis" *Acta Derm. Venereol.* 83:108-114], patologías orales tales como por ejemplo gingivitis y periodontitis [Reynolds J.J. y Meikle M.C. (1997) "The functional balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue degradation: relevance to oral pathologies" *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 42:154-160], cáncer de piel [Ntayi C., Hornebeck W. y Bernard P. (2004) "Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) in cutaneous melanoma progression" *Pathol. Biol. (Paris)* 52:154-159; Kerkela E. y Saarialho-Kere U. (2003) "Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer" *Exp. Dermatol.* 12:109-125] e invasión de los tumores y metástasis [Sato H., Takino T. y Miyamori H. (2005) "Roles of membrane-type matrix metalloproteinase-1 in tumor invasion and metastasis" *Cancer Sci.* 96:212-217].

Las MMP tienen también un papel clave en distintas situaciones fisiológicas en las que la matriz extracelular se degrada o se reconstruye, como por ejemplo la remodelación proteolítica de la matriz extracelular, incluyendo la morfogénesis del tejido en las etapas de desarrollo, la reparación de los tejidos y la angiogénesis [Kahari V.M. y Saarialho-Kere U. (1997) "Matrix metalloproteinases in skin" *Exp. Dermatol.* 6:199-213]. De manera particular, las MMP tienen un papel crucial en la remodelación del tejido conectivo [Abraham D., Ponticos M. y Nagase H. (2005) "Connective tissue remodeling: cross-talk between endothelins and matrix metalloproteinases" *Curr. Vasc. Pharmacol.* 3:369-379], por ejemplo la degradación del colágeno por las MMP provoca que la piel tenga un aspecto arrugado y laxo.

Del mismo modo, las MMP participan en el proceso de envejecimiento de la piel. Distintos factores, incluyendo la exposición a la radiación ultravioleta (UV), provocan la degradación del colágeno, con todas las consecuencias que comporta en la estructura y/o firmeza de la piel, en particular en aquellas áreas de la piel expuestas a luz solar como son el rostro, las orejas, el cuello, el cuero cabelludo, los brazos y las manos.

El daño a la piel asociado con la exposición crónica (irradiación repetida) o aguda (fuerte irradiación) a los rayos UVA y/o UVB ha sido bien estudiada; en particular es conocido que

– Los rayos UVB (290-300nm; 5% del total de rayos UV), con las longitudes de onda de mayor energía, afectan especialmente a las células epidérmicas (queratinocitos) actuando sobre su ADN.

- 5 – Los rayos UVA (320-400nm; 95% del total de rayos UV) poseen un mayor grado de penetración y actúan también sobre células dérmicas como los fibroblastos y actúan de manera indirecta mediante la generación de radicales libres.

Además, la exposición prolongada a la radiación UV, particularmente a la radiación UVA y/o UVB, tiene el efecto de estimular la expresión de MMP [Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S., Wang Z.Q., Varani J., Kang S. y Voorhees J.J. (1996) "Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism" *Nature* 379:335-339; Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C., Varani J., Kang S. y Voorhees J.J. (1997) "Pathophysiology of Prematur Skin Aging Induced by Ultraviolet Light" *New Eng. J. Med.* 337:1419-1429; Fisher G.J., Choi H.C., Bata-Csorgo Z., Shao Y., Datta S., Wang Z.Q., Kang S. y Voorhees J.J. (2001) "Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo" *J. Invest. Dermatol.* 117:219-226], particularmente la metaloproteasa de matriz de tipo 1 (MMP-1). Este es uno de los componentes del envejecimiento fotoinducido (o fotoenvejecimiento) de la piel [Rittie L. y Fisher G.J. (2002) "UV-light-induced signal cascades and skin aging" *Ageing Res. Rev.* 1:705-720]. Además, se sabe que la actividad de MMP-1, MMP-2 y MMP-9 aumenta con la edad y que este aumento contribuye, junto con la deceleración del crecimiento celular, al envejecimiento cronológico de la piel [EP 1 005 333 B1]. Del mismo modo, las pieles de las personas fumadoras también presentan un aspecto envejecido prematuro en el que las MMP se encuentran sobreexpresadas [Lahmann C., Bergemann J., Harrison G. y Young A.R. (2001) "Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers" *Lancet* 357:935-936].

Otra de las patologías o desórdenes de la piel y/o cuero cabelludo asociados a una sobreexpresión de las MMP o un aumento de la actividad de las MMP en el tejido conectivo es el acné [Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., Tsogas P., Dionyssopoulos A., Adjaye J., Fimmel S., Gouvousis P., Herwig R., Lehrach H., Zouboulis C.C. y Karakioulakis G. (2005) "Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin" *J. Invest. Dermatol.* 125:673-684]. Está descrito que las pieles afectadas por acné presentan niveles elevados de MMP-1.

Asimismo, la rosácea es una patología o desorden de la piel y/o cuero cabelludo en la que también están involucradas las MMP. La rosácea se caracteriza por un aumento de la angiogénesis y de la inflamación. La angiogénesis se refiere al proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos e incluye condiciones benignas como la rosácea y procesos malignos como el cáncer. Los enzimas degradadores de la matriz, presentes en la matriz extracelular de los tejidos, facilitan la angiogénesis ya que permiten que los nuevos vasos sanguíneos penetren en la matriz. Las MMP representan una clase de enzimas involucrados en dichos procesos [Sapadin A.N., Fleischmajer R. (2006) "Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications" *J. Am. Acad. Derm.* 54:258-265].

Las personas afectadas de dermatitis, incluyendo dermatitis de contacto y dermatitis atópica, también presentan niveles elevados de algunas de las MMP [Herouy Y., Mellios P., Bandemir E., Dichmann S., Nockowski P., Schöpf E. y Norgauer J. (2001) "Inflammation in stasis dermatitis upregulates MMP-1, MMP-2 and MMP-13 expression" *J. Dermatol. Sci.* 25:198-205; Devillers A.C., van Toorenenbergen A.W., Klein Heerenbrink G.J., Mulder P.G. y Oranje A.P. (2007) "Elevated levels of plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with atopic dermatitis: a pilot study" *Clin. Exp. Dermatol.* 32:311-313; Miyoshi H., Kanekura T., Aoki T. y Kanzaki T. (2005) "Beneficial effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) on chronic dermatitis" *J. Dermatol.* 32:346-353]. Por "dermatitis" se entienden aquellas condiciones, desórdenes o patologías de la piel que cursan con inflamación, incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pieles sensibles y eccema.

También es conocido que las MMP están involucradas en la degradación de la matriz perifolicular y, por tanto, en la pérdida de cabello. En concreto, las citoquinas y el factor de crecimiento epidérmico estimulan la producción de MMP-9 en el compartimento epitelial inferior de la raíz del cabello, mecanismo que controla la involución del folículo capilar observada en la alopecia [Jarrousse F., Boisnic S., Branchet M.C., Beranger J.Y., Godeau G., Breton L., Bernard B.A. y Mahé Y.F. (2001) "Identification of clustered cells in human hair follicle responsible for MMP-9 gelatinolytic activity: consequences for the regulation of hair growth" *Int. J. Dermatol.* 40:385-392]. Así pues, la inhibición de las MMP sobreexpresadas en los procesos alopécicos podría tener eficacia en el retraso e incluso la prevención de la pérdida del cabello [EP 1 076 549 B1].

Asimismo, la actividad de las MMP también está relacionada con la formación de cicatrices en los tejidos que contienen colágeno. Por “formación de cicatrices” se entiende la formación de una estructura morfológica anormal de colágeno debido a heridas anteriores o al proceso de cicatrización del tejido que contiene colágeno en la piel.

5 Los procesos de cicatrización consisten en tres etapas: (1) inflamación, (2) formación de tejido y (3) remodelación de tejido. Una etapa necesaria en el proceso de cicatrización es la degradación de la matriz extracelular: para que puedan proliferar las células en la zona dañada y regenerarla es necesario que la matriz extracelular se degrade. Esta degradación se realiza a través de las MMP. Las distintas fases del proceso de cicatrización están reguladas por un equilibrio entre las distintas MMP, y se ha descrito que un exceso de actividad de las MMP conduce a úlceras crónicas. Por ejemplo, una sobreexpresión de MMP-8 puede asociarse con la patogénesis de las úlceras crónicas de las piernas. Del mismo modo, las úlceras diabéticas se caracterizan por una inflamación prolongada, una disminución de la síntesis de colágeno y unos niveles elevados de MMP.

15 La mayoría de las cicatrices consisten en fibras de colágeno organizadas de manera irregular así como un exceso de colágeno. Hay distintos orígenes de las cicatrices (accidentes, cirugía, enfermedades de la piel, quemaduras, acné, infecciones y accidentes en general), pero no todas las cicatrices son idénticas. Los distintos tipos de cicatrices se pueden agrupar en

- Cicatrices planas y pálidas: formadas como resultado del proceso natural de cicatrización.

- Cicatrices deprimidas: formadas debido a la piel adherida a estructuras más internas, como por ejemplo los músculos, o a la pérdida de grasa de tejidos internos. Estas cicatrices se hunden bajo la superficie de la piel y normalmente son consecuencia de una herida.

20 - Cicatrices hipertróficas: formadas cuando el cuerpo produce un exceso de colágeno durante los procesos de cicatrización. Estas cicatrices se elevan sobre la superficie de la piel y contienen colágeno organizado de manera irregular.

25 - Cicatrices queloides: formadas como resultado de una producción descontrolada de colágeno durante los procesos de cicatrización. Estas cicatrices no sólo se elevan sobre la superficie de la piel, sino que se extienden más allá de los límites de la herida original y pueden crecer indefinidamente.

- Cicatrices de acné: formadas en pieles afectadas de acné. La cicatriz puede estar deprimida o convertirse en un queloide. Las personas afectadas de varicela pueden presentar cicatrices similares.

30 - Cicatrices tensionadas: formadas cuando la piel de alrededor de una herida en cicatrización está sometida a tensión durante el proceso de cicatrización. Inicialmente, la cicatriz puede parecer normal, pero puede ensancharse y adelgazarse en periodo de semanas o meses. Esto ocurre cuando la herida está muy cercana a una articulación y se tensiona durante el movimiento, o también en casos de malnutrición o de salud enfermiza.

- Estrías: formadas cuando la piel se tensiona rápidamente, por ejemplo, durante la gestación o durante el desarrollo de los adolescentes.

35 Así pues, la reducción de las cicatrices en la piel es deseable tanto desde el punto de vista patológico, como por ejemplo en la cicatrización en procesos fibróticos, como desde un punto de vista cosmético, como por ejemplo en la suavización del aspecto de las cicatrices causadas por acné o de las estrías.

40 Se ha descrito también que durante los procesos de diferenciación y proliferación de los adipocitos las MMP se encuentran sobreexpresadas [Traurig M.T., Permana P.A., Nair S., Kobes S., Bogardus C. y Baier L.J. (2006) “Differential expression of matrix metalloproteinase 3 (MMP3) in preadipocytes/stromal vascular cells from nonobese nondiabetic versus obese nondiabetic Pima Indians” Diabetes 55:3160-3165]. La inhibición de la actividad de las MMP con distintos inhibidores específicos previene la diferenciación de los adipocitos. De especial interés es el hecho que los inhibidores de las MMP son capaces de reducir la acumulación de marcadores lipogénicos (triglicéridos) en cultivos de adipocitos [Demeulemeester D., Collen D. y Lijnen H.R. (2005) “Effect of matrix metalloproteinase inhibition on adipose tissue development” Biochem. Biophys. Res. Commun. 329:105-110]. Así pues, los inhibidores de MMP pueden ser candidatos a desarrollo como anticelulíticos y ayudar a mejorar el aspecto de piel de naranja.

La actividad de las MMP también es responsable de la desorganización de la matriz extracelular que rodea los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos. El deterioro de la matriz alrededor de los vasos sanguíneos permite una

vasodilatación pasiva que da lugar a la visibilidad de los capilares o telangiectasia, o a la cuperosis. Además, esta dilatación pasiva microcapilar puede ocasionar derrames de sangre locales que pueden dar lugar a ojeras o círculos oscuros en la zona periorbital. Asimismo, las MMP influyen en las propiedades mecánicas de las paredes de las venas, pudiendo dar lugar a fragilidad de las venas y la consecuente formación de venas varicosas.

Además de la relación de las MMP en la degradación de las matrices de los tejidos, se ha sugerido que las MMP también se hayan involucradas en distintas patologías que concurren con un metabolismo anormal del tejido conectivo o de la matriz de la membrana basal, tales como la artritis (artritis reumatoide, osteoartritis, etc.), enfermedades de los huesos (osteoporosis, etc.), angiogénesis ectópica, esclerosis múltiple, metástasis de tumores y formación de úlceras de tejidos (cornea, estómago, epidermis, etc.) [EP 0 927 161 B1]. Por tanto, un inhibidor de MMP tendrá potencial eficacia en el tratamiento o prevención de aquellas patologías debidas a un metabolismo anormal de la matriz tisular.

Así pues, es ampliamente aceptado que la regulación de la actividad de las MMP es de vital importancia para la protección de la membrana basal y de la matriz extracelular así como en la mejora o prevención de los signos del envejecimiento. En el contexto de la presente invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios que experimenta la piel con paso de la edad (cronoenvejecimiento) o por exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales como son el humo del tabaco, las condiciones climáticas extremas de frío o viento, los contaminantes químicos o la polución, e incluye todos los cambios externos visibles y así como perceptibles mediante tacto, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como manchas, rojeces, ojeras, bolsas bajo los ojos o aparición de zonas hiperpigmentadas como manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de pelo, aspecto de piel de naranja, pérdida de la estructuración del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de aquellos tejidos próximos a la piel entre otros.

El sector cosmético y el sector farmacéutico han identificado numerosos compuestos y extractos vegetales con eficacia como inhibidores de las MMP y se encuentran en la literatura distintas revisiones bibliográficas sobre las MMP, las patologías asociadas a su sobreexpresión o aumento de actividad y las distintas familias de compuestos o extractos útiles para su inhibición. Se encuentran descritas en el estado de la técnica distintas aproximaciones para el control de la actividad de las MMP, incluyendo tanto moléculas pequeñas [Levy D.E., Lapiere E., Liang W., Ye W., Lange C.W., Li X., Grobelny D., Casabonne M., Tyrrell D., Holme K., Nadzan A. y Galardy R.E. (1998) "Matrix metalloproteinase inhibitors: A structure activity study" J. Med. Chem. 41:199-223; Wojtowicz-Praga S.M., Dickson R.B. y Hawkins M.J. (1997) "Matrix metalloproteinase inhibitors" Investigational new Drugs 15:61-75; Duivenvuurden W.C.M., Hirte H.W. y Singh G. (1997) "Use of tetracycline as an inhibitor of matrix metalloproteinase activity secreted by human bone metastasizing cancer cells" Invasion and Metas. 17:312-322] como inhibidores peptídicos [Otake S., Monta Y. y Morikawa T. (1994) "Inhibition of matrix metalloproteinases by peptidyl hydroxamic acids" Biochem. Biophys. Res. Comm. 199:1442-1446] o anticuerpos contra las MMP [Su J-L., Becherer D., Edwards C., Bukhart W., McMegeehan G.M. y Champion B.R. (1995) "Monoclonal antibodies against human collagenase and stromelysin" Hybridoma 14:383-390]. La industria cosmética ha realizado importantes esfuerzos para contrarrestar la actividad de las MMP y la pérdida de la funcionalidad de los componentes de la matriz extracelular con la edad que ocasionan las MMP. El balance entre la producción y la degradación de biomoléculas esenciales de la piel como el colágeno se va decantando con el envejecimiento hacia los procesos de degradación, y esto conduce, por ejemplo, a adelgazamiento y desorganización progresivos de la dermis que provoca una flacidez en la dermis con la consecuente formación de arrugas. Por tanto aquellos métodos que permitan detener o prevenir la degradación de la matriz extracelular tendrán un potencial efecto beneficioso sobre las pieles maduras o sobre las pieles envejecidas y/o fotoenvejecidas, permitiéndoles recuperar parcialmente las propiedades mecánicas (elasticidad, flexibilidad y firmeza) que perdieron con la edad o la exposición al sol y/o a los contaminantes ambientales y presentar un mejor aspecto, con menos presencia de arrugas y una piel más tersa. Asimismo, la inhibición de las MMP también es de interés en el sector cosmético para otras aplicaciones distintas al retraso del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento como por ejemplo la modulación del crecimiento del cabello [EP 1 076 549 B1] o el tratamiento de las heridas [US 2004/0127420 A1; US 2003/0166567 A1].

A pesar del gran arsenal de compuestos y/o extractos existentes, existe todavía una necesidad de identificación de nuevos inhibidores de las MMP más eficaces y más selectivos.

En la presente invención se describen péptidos eficaces en la inhibición de las MMP, imitando así la función de los inhibidores endógenos de las MMP (TIMP, inhibidor de tejido de metaloproteasas de matriz). La secuencia de los péptidos de la invención no se encuentra contenida en las secuencias proenzimáticas de las MMP, como las

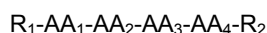
5 secuencias peptídicas descritas en las solicitudes US 2004/0127420 A1 y US 2003/0166567 A1. Secuencias parecidas a los péptidos de la invención, sin el residuo de citrulina del extremo carboxi-terminal (C-terminal), se encuentran en secuencias de distintos enzimas o tienen actividad enzimática [WO 2004/033668 A2; WO 99/00489 A1]; no existe ningún indicio en el estado de la técnica que sugiera la eficacia de los péptidos de la invención como inhibidores de las MMP, por lo que un experto en la materia no podría deducir la naturaleza de los péptidos que inhiben las MMP.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

10 La presente invención proporciona una solución al problema arriba mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha descubierto que determinados péptidos, cuya secuencia de aminoácidos no se deriva de productos naturales, son capaces de inhibir las MMP, de manera preferente las MMP-1, MMP-2, MMP-3 y/o MMP-9 humanas.

15 Por lo tanto los péptidos de la presente invención proporcionan una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo, que comprende la aplicación en la piel, mucosas, y/o cuero cabelludo o la administración oral o parenteral a un mamífero de un péptido de fórmula general (I) tal como se define a continuación.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un péptido según la fórmula general (I)



(I)

20 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA₁ es -Arg-;

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

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

AA₄ es -Cit-;

25 R₁ 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 R₅-CO-; y

30 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃; donde R₃ y R₄ 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;

donde R₅ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

35 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de estos péptidos de fórmula general (I).

40 Otro aspecto de la presente invención se dirige a una 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 o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto la invención se dirige al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos 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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los péptidos de la invención son péptidos no derivados de productos naturales, que presentan una importante actividad de inhibición de las MMP y por lo tanto son útiles para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de una sobreexpresión de las MMP o de una actividad incrementada de las MMP.

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).

Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo
-Arg-		-Cit-	
-His-		-Asn-	

Tabla 1

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, aún más preferiblemente entre 1 y 14, todavía 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 alquenilo" se refiere a un grupo que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, aún más preferiblemente entre 2 y 14, todavía 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.

- 5 El término “grupo alquinilo” se refiere a un grupo que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, aún más preferiblemente entre 2 y 14, todavía 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.
- 10 El término “grupo alicíclico” se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, grupos cicloalquilo o cicloalqueno o cicloalquino.
- 15 El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, aún más preferiblemente entre 3 y 14, todavía 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.
- 20 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, aún más preferiblemente entre 5 y 14, todavía 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.
- 25 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, aún más preferiblemente entre 5 y 14, todavía 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 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.
- 30 El término “grupo arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferiblemente entre 6 y 18, aún más preferiblemente entre 6 y 10, todavía más preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 ó 4 núcleos aromáticos, enlazados mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.
- 35 El término “grupo aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)₂ y similares.
- 40 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.
- 45 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.
- 50 Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los radicales 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

- 5 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 C₁-C₄; hidroxilo; alcoxilo C₁-C₄; amino; aminoalquilo C₁-C₄; carboniloxilo C₁-C₄; oxicarbonilo C₁-C₄; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C₁-C₄; tiol; alquiltio C₁-C₄; ariloxilo tal como fenoxilo; -NR_b(C=NR_b)NR_bR_c; donde R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterociclilo 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)

- 10
$$R_1-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-R_2$$

(I)

donde R₁, AA₁, AA₂, AA₃, AA₄ y R₂ tienen el significado anteriormente definido.

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

- 15 De acuerdo con una realización de la presente invención R₁ es seleccionado del grupo formado por H o R₅-CO-, donde R₅ se selecciona del grupo formado por radical alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono sustituido o no sustituido y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente, R₁ se selecciona de H, acetilo, *tert*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo.
- 20
- 25 De acuerdo con otra realización preferida, R₂ es -NR₃R₄, -OR₃ o -SR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono sustituido o no sustituido donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R₃ y R₄ pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₅ 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 R₃ y R₄ se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Más preferiblemente R₃ es H y R₄ se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo.
- 30
- 35
- 40 De acuerdo con una realización aún más preferente, R₂ se selecciona de -OH y -NH₂.

Aún más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH.

De acuerdo con una realización de la presente invención AA₁ es -Arg-, AA₂ es -His-, AA₃ es -His- y AA₄ es -Cit-.

De acuerdo con otra realización de la presente invención AA₁ es -Arg-, AA₂ es -Asn-, AA₃ es -Arg- y AA₄ es -Cit-.

- 45 De acuerdo con otra realización de la presente invención R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-His-, AA₄ es -L-Cit- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Aún más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA_1 es -L-Arg-, AA_2 es -L-Asn-, AA_3 es -L-Arg-, AA_4 es -L-Cit- y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es -OH o -NH₂. Aún más preferiblemente, R_1 es acetilo y R_2 es -OH.

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

Ac-Arg-His-His-Cit-OH,

Ac-Arg-Asn-Arg-Cit-OH,

Ac-Arg-Asn-His-Cit-OH,

Ac-Arg-His-Arg-Cit-OH,

10 Palm-Arg-His-His-Cit-OH,

Palm-Arg-Asn-Arg-Cit-OH,

Palm-Arg-Asn-His-Cit-OH,

Palm-Arg-His-Arg-Cit-OH,

Ac-Arg-His-His-Cit-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

15 Ac-Arg-Asn-Arg-Cit-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

H-Arg-His-His-Cit-NH₂,

y,

H-Arg-Asn-Arg-Cit-NH₂,

sus mezclas o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

20 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 racémicos o mezclas diastereoméricas, o diastereómeros puros o enantiómeros, dependiendo del número de carbonos asimétricos y de qué isómeros o mezclas isoméricas estén presentes. Las estructuras preferidas de los péptidos de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

25 Por ejemplo, cuando se indica que AA_1 puede ser -Arg-, se entiende que AA_1 se selecciona de -L-Arg-, -D-Arg- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice AA_2 que puede ser -His-, se entiende que puede ser -L-His-, -D-His- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los métodos 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.

30 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 generalmente 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 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 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].

Métodos de preparación

5 La síntesis de los péptidos de la invención, sus estereoisómeros 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
10 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
15 deseada.

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

- 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;
- 20 - 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
25 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
30 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.
35

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
40 fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez el péptido ha sido escindido del soporte polimérico.

Opcionalmente, R₁ puede introducirse mediante la reacción del extremo N-terminal del péptido de la invención con un compuesto R₁-X, donde R₁ tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros, mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.
45

De forma opcional y/o adicional, los radicales R_2 pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR_2 donde R_2 es $-OR_3$, $-NR_3R_4$ o $-SR_3$, con un fragmento complementario que se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que R_2 es $-OH$ en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina 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_2 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 benciloxicarbonilo (Cbz), *para*-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (Alloc), entre otros; preferiblemente, Boc o Fmoc.

Ejemplos de grupos 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 *o*-nitrobencilo, éster de *p*-nitrobencilo, éster de *p*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, 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 arginina se puede proteger con el grupo 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc), 2,2,4,6,7-pentametilhidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf), *para*-toluensulfonilo (tosilo, Tos) o 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), entre otros; el grupo imidazolilo de histidina se puede proteger con el grupo tosilo (Tos), el grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), el grupo tritilo (Trt), el grupo metiltritilo (Mtt) o el grupo 2,4-dinitrofenilo (Dnp) entre otros; y el grupo amida de asparagina se puede proteger con el grupo tritilo (Trt) o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección del grupo amida.

En una realización preferente, 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, y la cadena lateral de arginina se protege con Mtr o Tos, la de asparagina se emplea sin proteger y la de histidina se protege con Tos o Dnp.

En otra realización preferente, 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, y la cadena lateral de arginina se protege con Pmc o Pbf, la de asparagina con Trt y la de Histidina con Trt o Mtt.

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 método de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y sin sentido limitativo resinas *p*-metilbenzohidrilamina (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., Sotiriou 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., Kapolis S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell

- geschützten Peptid-fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriethylchlorid zur Synthese von Leu15 -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)aminomethyl-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 las MMP por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con el sitio de acción de los mismos 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 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 solución 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 para tratar una condición, desorden y/o patología, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad del desorden o patología, 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(s) 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, 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 con el fin de conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo.

Las formulaciones 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, 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 la formulación 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 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.

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 y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de una sobreexpresión de las MMP o de un aumento de la actividad de las MMP.

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, Hippler 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, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

Las preparaciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de formulaciones 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 formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier forma de administración 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, 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 toallitas, hidrogeles, 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, con el fin de 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 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 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, rectal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intravítreas, espinales, 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 empleados 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 las MMP, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienviejimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anti-contaminación atmosférica, agentes anti-glicación, 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 lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), otros agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, 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 reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, agentes anti-prurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, 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 que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, 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 Cosmetic Ingredient Handbook, Eleventh Edition (2006).

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 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 con actividad inhibidora de las MMP como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos naturales que contienen ácido ursólico, isoflavonas como la genisteína, quercetina, carotenoides, licopeno, extracto de soja, extracto de arándano, extracto de romero, extracto de *Trifolium pratense* (trébol rojo), extracto de *Phormium tenax* (formio), extracto de kakkon-to, extracto de salvia, retinol y sus derivados, ácido retinoico y sus derivados, sapogeninas como por ejemplo y sin sentido limitativo diosgenina, hecogenina, smilagenina, sarsapogenina, tigogenina, yamogenina y yucagenina entre otras, Collalift® [INCI: Hydrolyzed Malt Extract], Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglyceride, Retinol, Ursolic Acid, Phytonadione, Ilomastat] o EquiStat [INCI: Pyrus Malus Fruit Extract, Glycine Soja Seed Extract] comercializados por Coletica/Engelhard, Pepha®-Timp [INCI: Human Oligopeptide-20], Regu-Age [INCI: Hydrolyzed Rice Bran Protein, Glycine Soja Protein, Oxido Reductases] o Colhibin [INCI: Hydrolyzed Rice Protein] comercializados por Pentapharm, Lipeptide [INCI: Hydrolyzed vegetable protein] comercializado por Lipotec, Litchiderm™ [INCI: Litchi Chinensis pericarp extract] o Arganyl™ [INCI: Argania Spinosa Leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, MDI Complex® [INCI: glycosaminoglycans] o ECM-Protect® [INCI: Water (Aqua), Dextran, Tripeptide-2] comercializados por Atrium Innovations, Dakaline [INCI: Prunus amygdalus dulcis, Anogeissus leiocarpus bark extract] comercializado por Soliance, Homeostatine [INCI: Enteromorpha compressa, Caesalpinia Spinosa] comercializado por Provital, Timp-Peptide [proposed INCI: Acetyl Hexapeptide] o ECM Moduline [proposed INCI: Palmitoyl tripeptide] comercializados por Infinitec Activos, IP2000 [INCI: Dextran, Trifluoroacetyl tripeptide-2] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Actimp 1.9.3® [INCI: Hydrolyzed Lupine Protein] comercializado por Expanscience Laboratories, Vitaderm® [INCI: Alcohol, Water (Aqua), Glycerin, Hydrolyzed Rice Protein, Ilex Aquifolium Extract, Sodium Ursolate, Sodium Oleanolate] comercializado por Rahn, adapaleno, tetraciclinas y sus derivados como por ejemplo minociclina, roliteraciclina, clortetraciclina, metaciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, demeclociclina y sus sales, Batimastat [BB94; 4-(N-hidroxiamino)-2R-isobutyl-3S-(tiofen-2-iltiometil)succinil]-L-phenilalanina-N-metilamida], Marimastat [BB2516; [2S-[N4(R*),2R*,3S]]-N4[2,2-dimetil-1-[metilaminocarbonil]propil]-N1,2-dihidroxi-3-(2-metilpropil)butanodiamida], entre otros.

Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención pueden contener adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto analgésico y/o compuesto antiinflamatorio con el fin de disminuir la hinchazón y la irritación asociadas a procesos inflamatorios en los que las MMP se encuentran sobreexpresadas y/o sobreactivadas. Entre dichos compuestos pueden destacarse compuestos sintéticos como la hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, prednisona, paracetamol, ácido acetilsalicílico, amoxiprin, benorilato, salicilato de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolac, indometacina, sulindaco, tolmetin, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofenico, suprofenico, ácido mefenamico, meclofenamato, ácido meclofenamico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfipirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, licofelona, ácidos grasos omega-3 y sus

biometabolitos, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfin, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína, tetracaína, procaína, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, pantenol, biotina, fosfato lauriminodipropionato de tocoferilo y disodio, ciclopirox olamine, ácido nordihidroguaiarético, NeutragenTM [INCI: Water (Aqua), Butylenen Glycol, Dextran, Palmitoyl Tetrapeptide-8] comercializado por Atrium Innovations, Meliprene[®] [INCI: Dextran, Acetyl Heptapeptide-1] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, coenzima Q10 o éteres de alquilglicerina, o los extractos naturales o aceites esenciales con actividad analgésica y/o antiinflamatoria intrínseca, como por ejemplo y sin sentido limitativo madecassosido, equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de placenta, extracto de hoja de melocotonero, Aloe vera, Arnica montana, Artemisia vulgaris, Asarum maximum, Calendula officinalis, Capsicum, Centipeda cunninghamii, Chamomilla recutita, Crinum asiaticum, Hamamelis virginiana, Harpagophytum procumbens, Hypericum perforatum, Lilium candidum, Malva sylvestris, Melaleuca alternifolia, Origanum majorana, Salix alba, Silybum marianum, Tanacetum parthenium o Uncaria guianensis, entre otros.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto o combinación de extractos con actividad cicatrizante y/o reepitelizante o con eficacia como coadyuvantes en procesos de cicatrización y/o reepitelización como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de Centella asiatica, Rosa moschata, Echinacea angustifolia, Symphytum officinal, Equisetum arvense, Hypericum perforatum, Mimosa tenuiflora, Aloe vera, Polyplant[®] Epithelizing [INCI: Calendula Officinalis, Hypericum Perforatum, Chamomilla Recutita, Rosmarinus Officinalis] comercializado por Provital, Cytokinol[®] LS 9028 [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCl] comercializado por Laboratories Sérobiologiques/Cognis o Deliner[®] [INCI: Zea May (Corn) Kernel Extract] comercializado por Coletica/Engelhard entre otros, y/o además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación con actividad cicatrizante y/o reepitelizante o con eficacia como coadyuvante en procesos de cicatrización y/o reepitelización como por ejemplo y sin sentido limitativo cadherinas, integrinas, selectinas, receptores de ácido hialurónico, inmunoglobulinas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulíniforme, factores de crecimiento de queratinocitos, factores estimuladores de colonias, factores transformadores de crecimiento beta, factor de necrosis tumoral alfa, interferones, interleucinas, metaloproteasas de la matriz, receptores de fosfatasa de tirosina proteínicas, Antarcticine[®] [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas) o DecorinylTM [INCI: Tripeptide-10 Citrulline], 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 o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto con actividad antiarrugas y/o antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de Vitis vinifera, Rosa canina, Curcuma longa, Iris pallida, Theobroma cacao, Ginkgo biloba, o Dunaliella salina entre otros o bien de además al menos un compuesto sintético, extracto o producto de biofermentación con actividad antiarrugas y/o 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] o Syn-ake[®] [INCI: Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate] comercializados por Pentapharm, MyoxinolTM [INCI: Hydrolyzed Hibiscus Esculentus Extract] comercializado 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), Leuphasyl[®] [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18), Aldenine[®] [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein, tripeptide-1], TrylagenTM [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1], Eyeseryl[®] [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] o Lipochroman-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] comercializados por Lipotec, Kollaren[®] [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl[®] [INCI: Hexapeptide-9] o Quintescine[®] [INCI: Water, Butylene Glycol, Dipeptide-4] comercializados por Vincience, BONT-L-Peptide [proposed INCI: Palmitoyl Hexapeptide] comercializado por Infinitec Activos, antagonistas del canal de Ca²⁺ como la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminos secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados 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), y además una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto o combinación de extractos con actividad reafirmante, redensificante y/o reestructurante como por ejemplo y sin

sentido limitativo los extractos de *Malpighia punicitolia*, *Cynara scolymus*, *Gossypium herbaceum*, *Aloe Barbadensis*, *Panicum miliaceum*, *Morus nigra*, *Sesamum indicum*, *Glycine soja*, *Triticum vulgare*, Pronalen[®] Refirming HSC [INCI: *Triticum vulgare*, *Silybum Marianum*, *Glycine Soy*, *Equisetum Arvense*, *Alchemilla Vulgaris*, *Medicago Sativa*, *Raphanus Sativus*] o Polyplant[®] Refirming [INCI: Coneflower, Asiatic Centella, Fucus, Fenugreek] comercializados por Provital, Lanablue[®] [INCI: Sorbitol, Algae Extract] comercializado por Atrium Innovations, Pepha[®]-Nutrix [INCI: Natural Nutrition Factor] comercializado por Pentapharm, o extractos vegetales que contengan isoflavonas o bien de además al menos compuesto sintético, extracto o producto de biofermentación con actividad reafirmante, redensificante y/o reestructurante como por ejemplo y sin sentido limitativo Biopeptide EL[™] [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Biopeptide CL[™] [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Vexel[®] [INCI: Water (Aqua), Propylene Glycol, Lecithin, Caffeine, Palmitoyl Carnitine], Matrixyl[®] [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3], Matrixyl 3000[®] [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3, Palmitoyl Oligopeptide] o Bio-Bustyl[™] [INCI: Glyceryl Polymethacrylate, Rahnella Soy Protein Ferment, Water (Aqua), Propylene Glycol, Glycerin, PEG-8, Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma, Dermosaccharides[®] HC [INCI: Glycerin, Water (Aqua), Glycosaminoglycans, Glycogen], Aglycal[®] [INCI: Mannitol, Cyclodextrin, Glycogen, Aratostaphylos Uva Ursi Leaf Extract], Cytokinol[®] LS [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCL] o Firmiderm[®] LS9120 [INCI: Terminalia Catappa Leaf extract, Sambucus Negra Flower Extract, PVP, Tannic Acid] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Liftline[®] [INCI: Hydrolyzed wheat protein], Raffermin[®] [INCI: Hydrolyzed Soy Flour] o Ridulisse C[®] [Hydrolyzed Soy Protein] comercializados por Silab, Serilesine[®] [INCI: hexapeptide-10] o Decorinyl[™] [INCI: Tripeptide-10 Citrulline] comercializados por Lipotec, Ursolisome[®] [INCI: Lecithin, Ursolic Acid, Atelocollagen, Xanthan Gum, Sodium Chondroitin Sulfate] o Collalift[®] [INCI: Hydrolyzed Malt Extract] comercializados por Coletica/Engelhard, Syn[®]-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5] comercializado por Pentapharm, Hydriame[®] [INCI: Water (Aqua), Glycosaminoglycans, Sclerotium Gum] comercializado por Atrium Innovations o IP2000 [INCI: Dextran, Trifluoroacetyl tripeptide-2] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire entre otros.

Aplicaciones

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que se benefician de una inhibición de las MMP; que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos 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 las MMP, preferentemente las MMP de la piel, mucosas, y/o cuero cabelludo.

Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de una sobreexpresión de las MMP o de un aumento de la actividad de las MMP, que comprende la aplicación 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 o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

De manera preferida, entre las condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo a tratar y/o cuidar causadas por una sobreexpresión de las MMP o de un aumento de la actividad de las MMP se encuentran acné, rosácea, psoriasis, dermatitis, dermatitis atópica, eccema, pieles sensibles, gingivitis, periodontitis, cáncer de piel, invasión de tumores, pieles envejecidas, pieles fotoenvejecidas, arrugas, arrugas de expresión, estrías, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, metástasis de tumores, úlceras, úlceras diabéticas, telangiectasia, cuperosis, venas varicosas, ojerías, bolsas bajo los ojos, alopecia y pérdida del cabello.

Las composiciones que contienen los péptidos de la presente invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos 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 y/o cuidar una condición, desorden y/o patología.

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.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos 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 esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la inhibición de las MMP, preferentemente las MMP de 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 esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de una sobreexpresión de las MMP o de un aumento de la actividad de las MMP. De manera preferida, las composiciones cosméticas o farmacéuticas se elaboran para tratar y/o cuidar aquellas áreas de la piel, mucosas, y/o cuero cabelludo afectadas por acné, rosácea, psoriasis, dermatitis, dermatitis atópica, eccema, pieles sensibles, gingivitis, periodontitis, cáncer de piel, invasión de tumores, pieles envejecidas, pieles fotoenvejecidas, arrugas, arrugas de expresión, estrías, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, metástasis de tumores, úlceras, úlceras diabéticas, telangiectasia, cuperosis, venas varicosas, ojeras, bolsas bajo los ojos, alopecia y pérdida del cabello.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I) en la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la piel con el fin de disminuir, retrasar y/o prevenir los signos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento.

En otra realización adicional la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene bucal. De manera preferente, la composición cosmética o farmacéutica se emplea para el tratamiento o prevención la gingivitis y la periodontitis. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para la higiene bucal incluyen pastas dentífricas, elixires bucales para el enjuagado de la boca o goma de mascar entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene capilar. De manera preferente, la composición cosmética o farmacéutica se emplea para el tratamiento o prevención la alopecia y la pérdida del cabello. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para la higiene capilar incluyen champús, acondicionadores, lociones capilares, tónicos capilares o mascarillas para el cuero cabelludo entre otros.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene corporal.

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

EJEMPLOS

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.

Ac, acetilo; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Arg, arginina; Asn, asparagina; Boc, terc-butiloxicarbonilo; Bzl, bencilo; Cbz, benciloxicarbonilo; cHex, ciclohexilo; Cit, citrulina; CITrt®, resina 2-clorotritilo; cps, centipoise; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; DIEA, N,N-diisopropiletilamina; DIPCDI, N,N'-diisopropilcarbodiimida; DMF, N,N-dimetilformamida; Dnp, 2,4-dinitrofenilo;

5 DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas por ionización electrospray; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo; His, histidina; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; MBHA, resina p-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; mLV, vesículas multilaminares; MMP, metaloproteasas de matriz; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; Mtt, metiltritilo; 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; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametil- croman-6-sulfonilo; pNZ, p-nitrobenciloxycarbonilo; ®, resina; tBu, terc-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TIMP, inhibidor de tejido de metaloproteasas de matriz; TIS, triisopropilsilano; Tos, para-toluensulfonilo o tosilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo; Trt, trifenilmetilo o tritilo; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta; Xan, xantilo.

Síntesis química

15 Todos los procesos sintéticos se llevan a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso, o en reactores de Pyrex® equipados con una placa porosa. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminan por succión. La eliminación del grupo Fmoc se lleva a cabo con piperidina–DMF (2:8, v/v) (1 x 1min, 1 x 5min; 5mL/g resina) [Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralto, 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 1min) usando cada vez 10mL disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se han realizado con 3mL disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realiza 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.

EJEMPLO 1

Obtención de Fmoc-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt-®.

25 Se incorporaron 3,5g de Fmoc-L-Cit-OH (8,8mmol, 1equiv) disueltos en 55mL de DCM a los que se añadieron 1,3mL de DIEA (7,6mmol, 0,86equiv) sobre la resina 2-clorotritilo (5,5g, 8,8mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5min, pasados los cuales se añadieron 2,5mL de DIEA (14,6mmol, 1,66equiv). Se dejó reaccionar durante 40min. Se bloquearon los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 4,4mL de MeOH.

30 Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales y se incorporó sobre la peptidil-resina 13,63g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 14,27g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (22mmol, 2,5equiv) en presencia de DIPCDI (3,39mL, 22mmol, 2,5equiv) y HOBt (3,37g, 22mmol, 2,5equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1h. 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 13,63g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 13,13g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (22mmol, 2,5equiv) y 14,27g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (22mmol, 2,5equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,37g de HOBt (22mmol, 2,5equiv) y 3,39mL de DIPCDI (22mmol, 2,5equiv).

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

EJEMPLO 2

Obtención de Fmoc-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA-®.

40 Se trataron 6,85g de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73mmol/g (5mmol) con piperidina–DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 9,9g de Fmoc-L-Cit-OH (25mmol, 5equiv) en presencia de DIPCDI (3,85mL, 25mmol, 5equiv) y HOBt (3,85g, 25mmol, 5equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1h.

45 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 15,49g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 16,22g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (25mmol, 5equiv), 15,49g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 14,92g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (25mmol, 5equiv) y 16,22g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (25mmol, 5equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,85g de HOBt (25mmol, 5equiv) y 3,85mL de DIPCDI (25mmol, 5equiv).

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

EJEMPLO 3

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

- 5 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 5min + 1 x 20min). Las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se secaron al vacío.

EJEMPLO 4

Procedimiento de introducción de grupo R₁ palmitoilo: Obtención de Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt-® y Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA-®.

- 10 Sobre 1mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3, se incorporaron 2,56g de ácido palmítico (10mmol, 10equiv) predisuelto en DMF (1mL), en presencia de 1,53g de HOBt (10mmol, 10equiv) y 1,54mL de DIPCDI (10mmol, 10equiv). Se dejaron reaccionar durante 15 horas, pasadas las cuales la resinas se lavaron con THF (5 x 1min), DCM (5 x 1min), DMF (5 x 1min), MeOH (5 x 1min), DMF (5 x 1min), THF (5 x 1min), DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter (3 x 1min), y se secaron al vacío.

EJEMPLO 5

- 15 Procedimiento de introducción de grupo R₁ acetilo: Obtención de Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt-® y Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA-®.

- 20 1mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 se trataron con 25equiv de anhídrido acético en presencia de 25equiv de DIEA utilizando 5mL de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30min, pasados los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se secaron al vacío.

EJEMPLO 6

Procedimiento de escisión de soporte polimérico: Obtención de H-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, H-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂, Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂ y Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂.

- 25 200mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los ejemplos 3, 4 y 5 se trataron con 5mL de TFA-TIS-H₂O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 50mL éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50mL éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H₂O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 85% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

EJEMPLO 7

Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R₂ amina sustituida: Obtención de Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH-(CH₂)₁₅-CH₃.

- 35 Los péptidos Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150mg de las peptidil-resinas Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt-® del Ejemplo 6, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con 3mL de una solución del 3% de TFA en DCM durante 5min. Los filtrados se recogieron sobre 50mL 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 H₂O y se liofilizaron. Se pesaron en un balón 10mg de los crudos peptídicos obtenidos, se añadieron 3equiv de hexadecilamina y 25mL de DMF anhidra. Se añadieron 2equiv 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 24-48h. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25mL de una mezcla de TFA-DCM-anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30min a temperatura ambiente. Se añadieron 250mL de éter dietílico frío, se evaporaron los disolventes a presión reducida y

se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disolvieron en una mezcla del 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H₂O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 70% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

5 EJEMPLO 8

Ensayo de inhibición de collagenasa.

10 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[®] Gelatinase/Collagenase Assay Kit (Molecular Probes). Para ello se preincubaron los péptidos a 2mg/mL durante 1h con 0,1unidad/mL de collagenasa tipo IV a temperatura ambiente con agitación moderada, transcurrido el cual se añadió el sustrato conjugado a fluoresceína (DQ[™] Gelatin), a una concentración final de 25µg/mL y se incubaron las reacciones 2h a temperatura ambiente con agitación y protegidas de la luz. El sustrato, cuya fluorescencia se encuentra inhibida, es digerido por la collagenasa liberando fragmentos fluorescentes que son monitorizados por fluorescencia mediante un lector FLUOstar galaxy (BMG LabTechnologies) utilizando los filtros de 485nm para la excitación y 520nm para la emisión.

15 La Tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de inhibición de collagenasa superiores al 25%. Los valores de inhibición se normalizaron respecto a los valores basales de inhibición del medio.

Tabla 2. Porcentaje de inhibición de la actividad de la collagenasa

	Compuesto	% Inhibición
	Ac-L-Arg-L-His-L-Arg-L-Cit-OH	60,5
20	Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	60,6
	Ac-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Cit-OH	58,9
	Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-CONH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	55,4
	Palm-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-NH ₂	36,7
	Palm-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Cit-NH ₂	31,3
25	H-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-OH	26,8
	Ac-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-CONH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	26,8

EJEMPLO 9

Inhibición de MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9.

30 Las MMP humanas se reconstituyeron en 50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0,2mM NaN₃ a pH 7,6 y se activaron por reacción con 10mM acetato de 4-aminofenilmercurio (disuelto en 0,01M NaOH) a una relación 10:1 a 37°C durante 4-6h. Las proteasas activadas (0,35µg/mL) fueron preincubadas con los péptidos a una concentración final de 0,5mM en una microplaca negra de 96 pocillos durante 1h a temperatura ambiente. Después de la preincubación, se añadieron a los pocillos 25µg/mL del sustrato (DQ[™] Gelatin) y las muestras se incubaron durante 16h a temperatura ambiente y protegidas de la luz. La fluorescencia liberada por digestión de gelatina marcada se midió con un lector de fluorescencia de multiplacas automatizado, excitando a 485nm y leyendo a 520nm.

Los resultados se corrigieron del valor de fluorescencia basal en ausencia de MMP y de producto, y se normalizaron respecto a la fluorescencia del control. La Tabla 3 detalla los mejores valores de inhibición obtenidos para los péptidos.

Tabla 3. Inhibición las MMP humanas por los péptidos de la invención

		MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-9
5	Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	34,7	101,4	39,1	63,1
	Ac-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Cit-OH	-37,0	78,7	21,9	69,5
	Ac-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Cit-OH	-25,2	95,3	88,1	89,6

EJEMPLO 10

Preparación de una composición cosmética conteniendo Palm-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH₂.

10 La siguiente formulación fue preparada según se describe en la presente invención:

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	A MINERAL OIL	8,0
	A STEARIC ACID	2,4
	A CETEARYL ALCOHOL	1,6
15	A BEESWAX	0,8
	B GLYCERINE	2,4
	B AQUA (AGUA)	63,4
	C CARBOMER	0,3
	C TRIETHANOLAMINE	0,9
20	D AQUA (AGUA)	15,0
	D <i>Palm-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH₂</i> (0,01%)	5,0
	D LECITHIN	0,4

25 En un reactor suficientemente grande se pesaron los componentes de la Fase A y se calentó la mezcla a 80°C para fundir las ceras. En un recipiente adecuado para todo el contenido se pesaron los componentes de la Fase B y se calentaron a 70°C. Se adicionó la Fase A sobre la Fase B lentamente y bajo intensa agitación, y posteriormente se adicionó la Fase C a la mezcla anterior bajo agitación. Acabada la adición, se dejó enfriar con agitación suave y cuando la mezcla se encontró a temperatura ambiente se añadió una solución acuosa de Palm-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH₂ y la lecitina, se homogeneizó y corrigió el pH con trietanolamina.

El pH de la crema que se obtuvo fue de 6-7 y la viscosidad de 10.000-15.000cps (6/50).

30 **EJEMPLO 11**

Preparación de liposomas conteniendo Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-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 2min en intervalos de 5min. El tamaño de los liposomas ULV se redujo pasándolos por un sistema de extrusión a alta presión.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
PHOSPHATIDYLCHOLINE	4,0
<i>Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH</i>	0,2
PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0,50
AQUA (AGUA)	c.s.p. 100

EJEMPLO 12

Composición de una crema facial conteniendo H-L-Arg-L-His-L-Arg-L-Cit-NH₂.

Preparación

- Mezclar los componentes de la Fase A y calentar a 70°C.

- Mezclar los componentes de la Fase B y calentar a 70°C.

- Sobre la Fase B añadir la Fase C agitando con homogenizador (Silverson) durante 5 minutos.

- Sobre la mezcla de las fases B y C, añadir poco a poco la Fase A con homogenizador y mantener la homogenización durante 5 minutos.

- Iniciar el enfriamiento hasta 30-35°C con agitación suave. A 50°C añadir la Fase D. Mantener la agitación. A 35-38°C añadir las Fases E y F previamente solubilizadas.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A BUTYROSPERMUM PARKII	3,5-4,5
A CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3-5
A GLYCERYL STEARATE S.E.	1,5-2,5
A SQUALANE	0,5-1
A PEG-100 STEARATE	1
A POLYSORBATE 60	0,30
A CETYL PALMITATE	1,5-2,5
A DIMETHICONE	2,5-3,5

	A	CETEARYL ALCOHOL	1,5-2,5
	A	PALMITIC ACID	0,5
	B	AQUA (AGUA)	2
	B	GLYCERIN	1,5-2,5
5	B	BUTYLENE GLYCOL	1-3
	B	MANNITOL	0,5-1,5
	B	HYDROGENATED LECITHIN	0,5-1,5
	B	PROPYLENE GLYCOL	0,5-1,5
	C	CARBOMER	0,4
10	C	ETHYLHEXYL PALMITATE	1,5-2,5
	D	TROMETHAMINE	0,4
	D	AQUA (AGUA)	1
	E	PRESERVATIVES	q.s.
	F	<i>H-L-Arg-L-His-L-Arg-L-Cit-NH₂</i>	0,10
15	F	AQUA (AGUA)	c.s.p.100

EJEMPLO 13

Preparación de una composición en forma de gel de liposomas conteniendo Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH.

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

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	LIPOSOMAS CONTENIENDO <i>Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH</i> (1%)	10,00
	DISODIUM EDTA	0,15
	IMIDAZOLIDINYL UREA	0,10
25	PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0,50
	AQUA (AGUA)	29,25
	AQUA (AGUA), GLYCERIN, GLYCERYL POLYACRYLATE	60,00

EJEMPLO 14

30 Preparación de composición de micelas mixtas conteniendo Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
A	AQUA (AGUA)	c.s.p.100
A	PHENOXYETHANOL	0,5
A	CAPRILYL GLYCOL	0,5
A	POTASIAM SORBATE	0,3
B	AQUA (AGUA), PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT	7,5
B	Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	0,025

	B	AQUA (AGUA), PENTAPEPTIDE-18	20
10	B	LECITHIN	4,0
	C	XANTHAN GUM	0,4
	D	AQUA (AGUA), CAPRILYL/CAPRYL GLUCOSIDE	30

15 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.

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.

20 EJEMPLO 15

Composición para el tratamiento y/o prevención de las estrías conteniendo *Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH*.

25 En un recipiente adecuado para toda la muestra se pesaron los componentes de la fase A y se calentaron ligeramente a unos 30°C para ayudar a disolver parte de los conservantes. Seguidamente, se mezclaron los componentes de la fase B y se añadieron sobre la fase A y se homogeneizó la composición bajo agitación moderada.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
A	GLYCERIN	50
A	PHENOXYETHANOL	0,50
A	CAPRILYL GLYCOL	0,50
B	AQUA (AGUA), PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT	7,50
B	Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	0,025
B	AQUA (AGUA)	c.s.p.100

EJEMPLO 16

Composición de una loción capilar conteniendo Ac-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH₂.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
A	ALCOHOL DENAT.	50-60
A	PANTHENOL	0,05-0,15
A	ZINC RICINOLEATE	0,05-0,10
A	FRAGRANCE	0,02
B	AQUA (AGUA)	c.s.p.100
B	Ac-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH ₂	0,01

10 Preparación:

- Mezclar los componentes de la Fase A.
- Mezclar los componentes de la Fase B.
- Añadir lentamente la Fase B sobre la Fase A con agitación hasta completa homogenización.

EJEMPLO 17

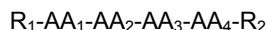
15 Composición de un colutorio conteniendo Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH.

Se mezclaron los componentes hasta completa homogenización.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
	<i>Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH</i>	0,10
	SODIUM SACCARIN	0,01-0,03
20	SORBITOL	4-6
	PROPYLENE GLYCOL	8-12
	PEG-60 HYDROGENATED CASTOR OIL	1-3
	AQUA (WATER)	c.s.p.100

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



(I)

5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

AA₁ es -Arg-;

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

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

10 AA₄ es -Cit-;

R₁ 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 R₅-CO-; y

R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃;

15 donde R₃ y R₄ 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;

donde R₅ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

20

2. Péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** AA₂ es -His- y AA₃ es -His-.

3. Péptido según la reivindicación 2, **caracterizado porque** AA₂ es -Asn- y AA₃ es -Arg-.

4. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-His-, AA₃ es -L-His-, AA₄ es -L-Cit, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

25

5. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, **caracterizado porque** R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-Asn-, AA₃ es -L-Arg-, AA₄ es -L-Cit, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

6. Procedimiento de obtención de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** se realiza en fase sólida o en solución.

30

7. 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 o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

35

8. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 7, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado a un vehículo o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas

40

fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, y/o se absorbe en un polímero orgánico sólido o soporte sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo que consiste en polvos de talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

5 9. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizada porque** se selecciona del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, comprimidos
10 recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas y gelatina.

10. Composición cosmética o farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizada porque** es 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
15 polvos.

11. Composición cosmética o farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.

12. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, **caracterizada porque** comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente activo seleccionado del grupo formado por 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 antienviejecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anti-contaminación atmosférica, agentes anti-glicación, 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 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 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 reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, agentes anti-prurito, agentes para el tratamiento o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, 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 que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, 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

13. Uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la preparación de una
55 composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, y/o cuero cabelludo.

14. Uso según la reivindicación 13 en el que el tratamiento y/o cuidado consiste en la inhibición al menos una de las metaloproteasas de matriz de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo.

15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de una sobreexpresión de las metaloproteasas de matriz o de un aumento de la actividad de las metaloproteasas de matriz.

5