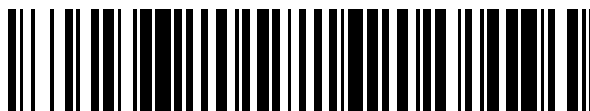


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 022**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2010** **E 10736634 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014** **EP 2456457**

54 Título: **Compuestos inhibidores de la contracción muscular**

30 Prioridad:

24.07.2009 ES 200930501
27.07.2009 US 228767 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.01.2015

73 Titular/es:

LIPOTEC, S.A. (100.0%)
C/ Isaac Peral 15, Pol. Ind. Camí Ral
08550 Gavá, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

GARCÍA SANZ, NURIA;
VAN DEN NEST, WIM;
CARREÑO SERRAÍMA, CRISTINA;
FERRER MONTIEL, ANTONIO;
CEBRIÁN PUCHE, JUAN;
ALMIÑANA DOMENECH, NURIA y
FERNÁNDEZ BALLESTER, GREGORIO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 527 022 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de la contracción muscular

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a péptidos capaces de inhibir la contracción muscular y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos péptidos de utilidad en el tratamiento y/o cuidado de la piel, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías que son consecuencia de la contracción muscular, particularmente de la agregación de los receptores de acetilcolina.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La contracción muscular es el proceso fisiológico en el que los músculos desarrollan tensión y se acortan o estiran (o bien pueden permanecer de la misma longitud) por razón de un previo estímulo de excitación. Estas contracciones producen la fuerza motora de casi todos los animales superiores, por ejemplo, para desplazar el contenido de la cavidad a la que recubren (músculo liso) o mueven el organismo a través del medio o para mover otros objetos (músculo estriado).

Los músculos están formados por fibras musculares multinucleadas (sincitios provenientes de la fusión de varios miocitos) contráctiles, dispuestos formando haces que están inervados por los botones sinápticos de axones neuronales. La unión de neurona y fibra muscular se denomina unión neuromuscular (neuromuscular junction o NMJ). Las neuronas transmiten estímulos en forma de potenciales de acción y esto provoca la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) a la hendidura sináptica. En la parte post-sináptica de la NMJ hay una acumulación de receptores de acetilcolina (AChRs) encargados de recibir la señal y provocar la contracción del músculo.

Los AChRs se clasifican en dos grandes grupos según su unión a agonistas específicos: receptores nicotínicos (nAChR) y receptores muscarínicos (mAChR). Los receptores nicotínicos reciben este nombre por la alta afinidad con que se unen al alcaloide nicotina; los muscarínicos, en cambio, se unen con alta afinidad al alcaloide muscarina. Los nAChR, a su vez, pueden clasificarse según su capacidad o no de unir α -bungarotoxina. Los nAChR son receptores de tipo ionotrópico, es decir, están acoplados a canales iónicos cuyo paso se abre con la unión de ligando. Los mAChR son receptores de tipo metabotrópico o acoplados a proteínas G: en su caso la circulación de iones depende de uno o diversos pasos metabólicos desencadenados por la unión de ligando.

La unión neuromuscular se ha utilizado clásicamente como modelo de neurotransmisión general y por tanto su funcionamiento está descrito con detalle. Un potencial de acción llega a la parte terminal de la neurona motora y provoca la apertura de canales de calcio regulados por voltaje en la membrana presináptica, con un consiguiente aumento local intracelular de calcio. Los iones Ca^{2+} se unen a proteínas que relacionan las vesículas sinápticas - llenas de neurotransmisor ACh - con la membrana plasmática. En este caso, la proteína sinaptobrevina se une fuertemente a syntaxina y a SNAP-25, formando el complejo SNARE (Synaptosomal-Associated Protein Receptor, receptor de proteína asociada a sinaptosoma), que permite la fusión de las membranas vesicular y plasmática y provoca la exocitosis de ACh a la hendidura sináptica. Dicho neurotransmisor difunde por el espacio sináptico y se une a los AChRs en la membrana post-sináptica. La unión de ACh (u otro agonista) hace que se abra el canal y esto permite la circulación de iones sodio hacia el interior de la célula y la salida de potasio. La entrada de sodio provoca una despolarización que se transmite por la membrana de la célula hasta llegar a las regiones especializadas que desencadenan la liberación de calcio de retículo endoplásmico hacia el citosol induciendo la contracción del músculo.

A nivel molecular, los nAChR son proteínas pentáméricas formadas por 5 monómeros dispuestos en simetría radial y formando un poro de unos 2,5nm de diámetro. Dichas subunidades, generalmente, se encuentran en una estequiometría $(\alpha)_2\beta\gamma\delta$, y se han descrito 17 tipos de subunidad: 10 tipos de α -llamados $\alpha 1$ a $\alpha 10$ -, 4 tipos de subunidad β -llamados $\beta 1$ a $\beta 4$ -, γ , δ , y ϵ [Lindstrom J. (1997) "Nicotinic acetylcholine receptors in health and disease" Mol. Neurobiol. 15:193-222]. La composición molecular a nivel de subunidades determina finamente la funcionalidad del receptor: en la unión neuromuscular, por ejemplo, los nAChR son heteropentámeros $(\alpha 1)_2\beta 1\gamma\delta$ en la fase embrionaria, mientras que en la fase adulta son heteropentámeros $(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$. El cambio de subunidad y a ϵ se ha relacionado con la maduración de la unión neuromuscular, y con el mantenimiento de la estructura en músculo adulto [Yumoto N., Wakatsuki S. y Sehara-Fujisawa A. (2005) "The acetylcholine receptor gamma-to-epsilon switch occurs in individual endplates" Biochem. Biophys. Res. Commun. 331:1522-1527].

La unión neuromuscular es una estructura especializada cuya función es asegurar una transmisión eficiente y rápida de un potencial de acción con la finalidad de provocar despolarización en el músculo post-sináptico, que es la señal requerida para que éste se contraiga. Para conseguir una transferencia de información rápida entre neurona y fibra muscular es necesaria una disposición espacial correcta de la zona presináptica con la membrana postsináptica. La parte presináptica se caracteriza por la presencia de vesículas de ACh, mientras que en la parte postsináptica se concentran casi la totalidad de los AChRs de la fibra muscular densamente empaquetados. Los AChRs se agregan en un proceso complejo que es clave en la formación de la NMJ y su mantenimiento [Hoch W. (1999) "Formation of the neuromuscular junction. Agrin and its unusual receptors" Eur. J. Biochem. 265:1-10].

La agregación de AChRs requiere la interacción de diversas proteínas, de las cuales destacan tres: agrina, MuSK (quinasa específica de músculo, muscle-specific kinase MuSK) y rapsina. La proteína agrina se cree que es la responsable de iniciar la vía que lleva a la agregación de receptores [Mittaud P., Camilleri A.A., Willmann R., Erb-Vögtli S., Burden S.J. y Fuhrer C. (2004) "A single pulse of agrin triggers a pathway that acts to cluster acetylcholine receptors" Mol. Cell Biol. 18:7841-7854], y que tiene como resultado la fosforilación, agregación y estabilización de AChRs. La proteína rapsina es capaz de inducir la agregación de AChRs en cultivo y se ha demostrado que en mutantes defectivos para rapsina hay inhibición de la formación de agregados de AChRs [Apel E.D., Roberds S.L., Campbell K.P. y Merlie J.P. (1995) "Rapsyn may function as a link between the acetylcholine receptor and the

agrin-binding dystrophin-associated glycoprotein complex" *Neuron* 1:115-126]. El factor que relaciona agrina y rapsina es MuSK [Valenzuela D.M., Stitt T.N., DiStefano P.S., Rojas E., Mattsson K., Compton D.L., Nuñez L., Park J.S., Stark J.L., Gies D.R., Thomas S., Le Beau M.M., Fernald A.A., Copeland N.G., Jenkins N.A., Burden S.J., Glass D.J. y Yancopoulos G.D. (1995) "Receptor tyrosine kinase specific for the skeletal muscle lineage: Expression in embryonic muscle, at the neuromuscular junction, and after injury" *Neuron* 3:573-584]. MuSK es un receptor con actividad quinasa que fosforila a la proteína agrina en una interacción que requiere un componente accesorio denominado MASC (muscle associated specificity component; componente de especificidad asociado a músculo). La activación de MuSK por la unión de su ligando no es asimismo suficiente para provocar la agregación de los AChRs, y se ha postulado una interacción entre MuSK y rapsina mediada por un factor llamado RATL (rapsyn associated transmembrane linking molecule, molécula transmembrana de unión asociada a rapsina), mediante la cual el complejo AChR-rapsina podría interaccionar con el complejo agrina-MASC-MuSK y formar el aparato post-sináptico de la NMJ madura [Zhou H., Glass D.J., Yancopoulos G.D. y Sanes J.R. (1999) "Distinct domains of MuSK mediate its abilities to induce and to associate with postsynaptic specializations" *J. Cell Biol.* 146:1133-1146]. Se ha encontrado que el gen que codifica MuSK se encuentra alterado en patologías musculares severas tales como el síndrome miasténico congénito, una patología causada por una disminución de la neurotransmisión en la que los pacientes sufren de debilidad muscular [Chevessier F., Faraut B., Ravel-Chapuis A., Richard P., Gaudon K., Bauché S., Prioleau C., Herbst R., Goillot E., Iloos C., Azulay J.P., Attarian S., Leroy J.P., Fournier E., Legay C., Schaeffer L., Koenig J., Fardeau M., Eymard B., Pouget J. y Hantaï D. (2004) "MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome" *Hum. Mol. Genet.* 13:3229-3240], y el papel relevante de MuSK en dicha patología se ha confirmado mediante el establecimiento de un modelo de ratón en el que el gen de MuSK carecía de su dominio quinasa y que asimismo presenta un fenotipo con debilidad muscular [Chevessier F., Girard E., Molgó J., Bartling S., Koenig J., Hantaï D. y Witzemann V. (2008) "A mouse model for congenital myasthenic syndrome due to MuSK mutations reveals defects in structure and function of neuromuscular junctions" *Hum. Mol. Genet.* 17:3577-3595].

Las contracciones musculares son controladas por el sistema nervioso central; el cerebro controla las contracciones voluntarias, mientras que la médula espinal controla los reflejos involuntarios. Ambos procesos se hallan mediados por la liberación regulada del neurotransmisor acetilcolina. Sin embargo, distintos desórdenes o patologías neurológicas se caracterizan por espasmos musculares involuntarios o distonías, en las que los músculos se contraen excesivamente y de manera sostenida [Fahn S. (1988) "Concept and classification of dystonia" *Adv. Neurol.* 50:1-8]. La apariencia de los movimientos depende de los músculos involucrados y la fuerza de la contracción. En su forma más suave, las distonías pueden aparecer como una simple exageración de un movimiento que se consideraría normal, mientras que en su forma más severa las distonías pueden provocar incluso posturas anormales de las extremidades que són discapacitantes. Dependiendo de las partes del cuerpo a las que afectan, las distonías se clasifican en (1) distonías focales, localizadas en una parte específica del cuerpo, comprendiendo entre otras distonía del músculo periorcular o blefarospasmo, distonía cervical o tortícolis, distonía laringueal o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades como el calambre del escritor, calambre del músico o distonías de los pies, bruxismo, espasmo hemifacial, tics y estrabismo; (2) distonías generalizadas, que afectan a la mayor parte o a todo el cuerpo; (3) distonías multifocales, que involucra dos o más partes del cuerpo no relacionadas; (4) distonías segmentarias, que afectan dos o más partes adyacentes del cuerpo, comprendiendo el Síndrome de Meige, y (5) hemidistonías, que involucran el brazo y la pierna en el mismo lado del cuerpo, comprendiendo las distonías resultado de un derrame cerebral [Jinnah H.A. y Hess E.J. (2008) "Experimental therapeutics for dystonia" *Neurotherapeutics* 5:198-209; Brooke M.H. (1986) "A clinician's view of neuromuscular diseases", Baltimore, Williams & Wilkins; Layzer R.B. (1986) "Muscle pain, cramps and fatigue" in *Myology*, AG, Engel, BQ Banker, eds, New York, McGraw-Hill].

Por otro lado, la contracción repetida de los músculos faciales, que son los que transmiten la expresión al rostro, da lugar a pliegues de la piel en zonas específicas. Con la edad, a partir de los treinta años aproximadamente, empieza a ser visible en estas zonas la aparición de arrugas o líneas de expresión: surcos, más o menos lineales, dispuestos perpendicularmente a la dirección de las fibras musculares, originados por la desaparición de células de la capa dérmica de la piel en estas zonas. Su profundidad depende de la edad del individuo, y de la frecuencia y fuerza de las contracciones de los músculos que provocan el pliegue. Los músculos principalmente involucrados en la aparición de arrugas de expresión son los circundantes a los ojos y pestañas, los de la frente, los músculos de labios, boca, mejillas, y los de cuello. Dichos músculos se encuentran en la parte frontal subcutánea conectiva de la cara, de donde se elevan hacia la piel y se insertan en la parte más profunda del estrato dérmico. Su contracción puede dar lugar a movimientos elevadores, depresores, constrictores o dilatadores de la piel. La aparición temprana de arrugas es el signo más característico de edad y envejecimiento de la piel. El envejecimiento de la piel es un proceso que tiene dos componentes principales: el cronológico, que es debido al paso del tiempo, y el foto-inducido o fotoenvejecimiento, que es debido al nivel de exposición a radiación ultravioleta (UV). Asimismo, la suma de varios factores ambientales como pueden ser la exposición al humo del tabaco, exposición a polución, y condiciones climáticas como frío y/o viento contribuye también al envejecimiento de la piel. Los términos "envejecimiento" y "fotoenvejecimiento" de la piel se refieren los cambios visibles en el aspecto de la piel tales como arrugas, líneas finas, asperezas, líneas de expresión, estrías, discontinuidades, surcos, flacidez, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, pérdida de la resiliencia, pérdida de la firmeza, elastosis, queratosis, y pérdida de la tersura.

Desde la década de 1990, se ha extendido el uso de la toxina de *Clostridium botulinum* (comercializada como Botox® por Allergan) inyectada en músculo para reducir la contracción muscular y tratar las patologías asociadas tales como distonías y/o dolor. Asimismo, las inyecciones de la neurotoxina se han empleado para tratar y/o cuidar la piel con el objeto de disminuir, retrasar o prevenir los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento y en particular relajar la expresión facial y reducir la formación de arrugas o minimizar su apariencia. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la liberación de ACh en la terminal presináptica del axón de la unión

neuromuscular, impidiendo de esta forma la transmisión nerviosa y la contracción muscular. La toxina se une a receptores en la membrana presináptica, es internalizada y pasa a citoplasma. Su actividad es responsable de romper el complejo SNARE trimolecular de sinaptobrevina, SNAP-25 y syntaxina, lo cual impide la fusión de vesículas sinápticas a plasmalema y la liberación de ACh a la hendidura sináptica.

- 5 Aunque se ha demostrado que los efectos de la neurotoxina botulínica son muy duraderos, ya que se tardan varias semanas en reestablecer una inervación completamente funcional del músculo después de la destrucción irreversible del complejo SNARE, su administración no está exenta de riesgos. El principal de ellos es el riesgo que comporta su toxicidad: incluso dosis inferiores a 50µg son letales para un humano adulto. La neurotoxina botulínica provoca la parálisis muscular, pudiendo llegar a provocar la muerte por parada cardiorrespiratoria.
- 10 La administración de la toxina botulínica debe, pues, ser realizada por un especialista tanto por la peligrosidad intrínseca de la sustancia como por el método de administración, la inyección directa a músculo. Por otra parte, el bloqueo de la transmisión nerviosa a nivel de AChRs mediante toxina botulínica no es lo suficientemente específico como para únicamente inhibir la contracción del músculo, sino que tiene otras actividades que pueden no ser deseadas por el paciente y puede provocar efectos secundarios tales como náuseas, dolores, o eritema.
- 15 El sector farmacéutico también ha empleado otros compuestos para la inhibición de la contracción muscular, incluyendo moduladores del receptor gamma-aminobutírico (GABA) como el baclofen o las benzodiazepinas, agonistas de los receptores α_2 -adrenérgicos como la tizanidina o la clonidina, moduladores de los AChRs como los alcaloides derivados del curare, anticuerpos específicos contra los AChRs como los descritos en la patente US 6,780,413 B2 o agonistas del receptor de rianodina como el dantroleno. Ninguno de estos tratamientos está exento de efectos secundarios, ya que muchos de ellos actúan a nivel de sistema nervioso central y pueden causar mareos, sedación e incluso adicción en tratamientos continuados.
- 20 Asimismo, la industria cosmética ha realizado distintos esfuerzos para desarrollar nuevos compuestos para el tratamiento de las arrugas de expresión y, por tanto, para tratar y/o cuidar la piel con el objeto de disminuir, retrasar o prevenir los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento mediante aplicación tópica que eviten los potenciales efectos secundarios que se dan tras las inyecciones de toxina botulínica siendo, por tanto, más seguros. Se encuentran descritos en el estado de la técnica distintos productos orientados a la inhibición de la unión neuromuscular a nivel sináptico para evitar la aparición o suavizar las arrugas de expresión. Las patentes EP 1180524 B1 y WO9734620 describen el uso de péptidos derivados de la proteína SNAP-25 que actúan pre-sinápticamente compitiendo con SNAP-25 en la formación del complejo SNARE, provocando una reducción de la liberación de ACh e inhibiendo la transmisión neuronal en la NMJ. La EP 1809652 A2 describe péptidos antagonistas de los AChRs que actúan post-sinápticamente con un mecanismo de acción similar a waglerina-1 para bloquear la transmisión nerviosa e impedir la aparición de arrugas. Asimismo, el activo cosmético pentapéptido-3 también actúa post-sinápticamente mediante la inhibición de los AChRs, con un mecanismo de acción similar a la tubocurarina para bloquear la transmisión nerviosa e impedir la aparición de arrugas.
- 30 Sin embargo, ninguno de los compuestos desarrollados por el sector cosmético o farmacéutico es capaz de inhibir la contracción muscular con una eficacia parecida a la de la toxina botulínica, pero de un modo exento de riesgos, con lo que existe todavía una necesidad de identificación de nuevos agentes capaces de inhibir la contracción muscular para su coadministración con los agentes existentes con el objetivo de obtener mejores resultados en la el tratamiento de distonías así como en la reducción y/o suavización de las arrugas, y en concreto, de las arrugas de expresión y, por tanto, tratar y o cuidar la piel con el objeto de disminuir, retrasar o prevenir los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

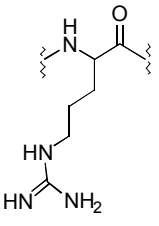
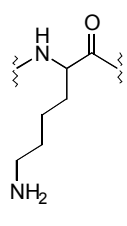
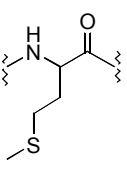
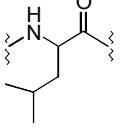
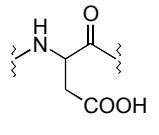
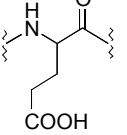
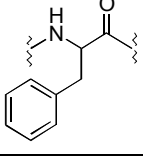
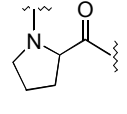
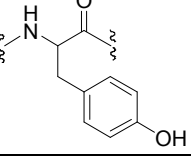
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- La presente invención proporciona una solución al problema arriba mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha encontrado que determinados péptidos sintéticos presentan una importante eficacia en la inhibición de la agregación de los AChRs y por lo tanto son útiles para el tratamiento, y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías que son consecuencia de la contracción muscular, particularmente de la agregación de los receptores de acetilcolina, así como en el tratamiento y/o cuidado de la piel

Definiciones

- 50 Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención.
- En el contexto de la presente invención se entiende por "piel" el conjunto de capas que la componen desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células como por ejemplo queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y/o adipocitos entre otros.
- 55 En el contexto de la presente invención el "cuidado de la piel" comprende la prevención de los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.
- 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.
- 60 De esta forma, por ejemplo, Asp representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-COOH}$, Asp- representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-CO-}$, -Asp representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-COOH}$ y -Asp- representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{COOH})\text{-CO-}$. Por tanto, el guión, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma convencional no ionizada) cuando se sitúa a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se sitúa a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones pueden aplicarse a un mismo símbolo (ver Tabla 1).

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

Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo
-Arg-		-Lys-		-Met-	
-Leu-		-Asp-		-Glu-	
-Phe-		-Pro-		-Tyr-	

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, alqueno y alquino, lineales o ramificados.

El término "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferiblemente entre 1 y 16, más preferiblemente entre 1 y 14, aún más preferiblemente entre 1 y 12, todavía más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término "grupo alqueno" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente con 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo vinilo, oleilo, linoleilo y similares.

El término "grupo alquino" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2 y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares.

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

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, más preferiblemente entre 3 y 14, aún más preferiblemente entre 3 y 12, todavía más preferiblemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, más preferiblemente entre 5 y 14, aún más preferiblemente entre 5 y 12, todavía más preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

El término "cicloalquino" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferiblemente entre 8 y 16, más preferiblemente entre 8 y 14, aún más preferiblemente entre 8 y 12, todavía más preferiblemente 8 ó 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-2-in-1-ilo y similares.

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

El término "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-fenilo}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(1-naftilo)}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(2-naftilo)}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-CH(fenilo)}_2$ y similares.

El término "grupo heterocíclico" se refiere a un heterociclo o anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno

o más de los átomos del anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar oxidados

opcionalmente en el radical heterocíclico; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterocíclico se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros.

El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico aromático

sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterocíclico aromático

entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido

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

Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente

definidos. Así, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del

presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado

puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferiblemente en 1, 2 ó

3 posiciones, más preferiblemente en 1 ó 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos

sustituyentes incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, alquilo C_1-C_4 ; hidroxilo; alcoxilo C_1-C_4 ; amino;

aminoalquilo C_1-C_4 ; carboniloxilo C_1-C_4 ; oxicarbonilo C_1-C_4 ; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano;

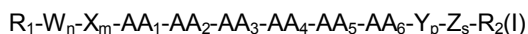
nitro; azido; alquilsulfonilo C_1-C_4 ; tiol; alquiltio C_1-C_4 ; ariloxilo tal como fenoxilo; $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$; donde R_b y R_c

se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 ,

cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{18} , aralquilo C_7-C_{17} , heterocíclico de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

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



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

AA_1 se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu- y -Pro-;

AA_2 es -Asp-;

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

AA_4 se selecciona del grupo formado por -Phe- y -Tyr-;

AA_5 se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Lys-;

AA_6 se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Met-;

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

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

R_1 se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R_5-CO- donde R_5 se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido; y

R_2 se selecciona del grupo formado por $-NR_3R_4$, $-OR_3$ y $-SR_3$, donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido.

Los grupos R_1 y R_2 se encuentran unidos a los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención R_1 es seleccionado del grupo formado por H o R_5-CO- , donde R_5 se selecciona del grupo formado por radical alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_5-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquino C_8-C_{24} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{30} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7-C_{24} sustituido o no sustituido, heterocíclico de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquímica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente, R_1 se selecciona de H, acetilo, terc-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R_1 es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R_1 es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferida, R_2 es $-NR_3R_4$, $-OR_3$ o $-SR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalqueno C_5-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquino C_8-C_{24} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{30} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7-C_{24} sustituido o no sustituido, heterocíclico de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquímica es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R_3 y R_4 pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más

preferiblemente R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$, donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alquénilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, alquínilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{15} sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo de 3 a 10 miembros y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente R_3 y R_4 se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferiblemente R_3 es H y R_4 se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R_2 se selecciona de $-OH$ y $-NH_2$.

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 $-L-Glu-$, AA_2 es $-L-Asp-$, AA_3 es $-L-Tyr-$, AA_4 es $-L-Tyr-$, AA_5 es $-L-Arg-$, AA_6 es $-L-Leu-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferiblemente, n, m, p y s son 0.

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 $-L-Pro-$, AA_2 es $-L-Asp-$, AA_3 es $-L-Tyr-$, AA_4 es $-L-Tyr-$, AA_5 es $-L-Lys-$, AA_6 es $-L-Leu-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferiblemente, n, m, p y s son 0.

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 $-L-Glu-$, AA_2 es $-L-Asp-$, AA_3 es $-L-Arg-$, AA_4 es $-L-Phe-$, AA_5 es $-L-Arg-$, AA_6 es $-L-Met-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferiblemente, n, m, p y s son 0.

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 $-L-Glu-$, AA_2 es $-L-Asp-$, AA_3 es $-L-Tyr-$, AA_4 es $-L-Tyr-$, AA_5 es $-L-Arg-$, AA_6 es $-L-Met-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferiblemente, n, m, p y s son 0.

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 $-L-Pro-$, AA_2 es $-L-Asp-$, AA_3 es $-L-Tyr-$, AA_4 es $-L-Tyr-$, AA_5 es $-L-Arg-$, AA_6 es $-L-Met-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferiblemente, n, m, p y s son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferiblemente R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R_2 se selecciona del grupo formado por $-OH$ y $-NH_2$.

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

Ac-Asp-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu- NH_2 ,
 Ac-Asp-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu-OH,
 Ac-Asp-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met- NH_2
 Ac-Asp-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu- NH_2 ,
 Ac-Asp-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-OH,
 Ac-Asp-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Met- NH_2
 Ac-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Leu- NH_2
 Ac-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Met-NH-(CH_2)₁₅-CH₃,
 Ac-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Met- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Met-OH,
 Ac-Glu-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu-OH,
 Ac-Glu-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu-OH,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu-OH,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-Gly-Gly- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-Gly- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-NH-(CH_2)₁₅-CH₃,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-OH,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-NH-(CH_2)₁₅-CH₃,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met- NH_2 ,
 Ac-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-OH,
 Ac-Gly-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-Gly- NH_2 ,
 Ac-Gly-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu- NH_2 ,
 Ac-Gly-Gly-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu- NH_2 ,
 Ac-Pro-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu- NH_2 ,
 Ac-Pro-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu-OH,
 Ac-Pro-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu- NH_2 ,
 Ac-Pro-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu-OH,

Ac-Pro-Asp-Arg-Tyr-Lys-Leu-NH₂,
 Ac-Pro-Asp-Arg-Tyr-Lys-Leu-OH,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu-NH-(CH₂)₁₅-CH₃
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Phe-Lys-Leu-NH₂
 5 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-NH₂,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-OH,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-NH₂,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-OH,
 10 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-NH₂,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-OH,
 Ac-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Met-NH₂
 H-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Met-NH₂
 15 Palm-Ala-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Met-Gly-NH₂;
 Palm-Asp-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu-NH₂,
 Palm-Asp-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu-OH,
 Palm-Asp-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-NH₂,
 Palm-Asp-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-OH,
 20 Palm-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Met-NH₂,
 Palm-Glu-Asp-Arg-Phe-Arg-Met-OH,
 Palm-Glu-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu-NH₂,
 Palm-Glu-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu-OH,
 Palm-Glu-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu-NH₂,
 25 Palm-Glu-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu-OH,
 Palm-Glu-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu-NH₂,
 Palm-Glu-Asp-Tyr-Phe-Arg-Leu-OH,
 Palm-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-Gly-Gly-NH₂,
 Palm-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-NH₂,
 30 Palm-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-OH,
 Palm-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-Gly-NH₂,
 Palm-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-NH₂,
 Palm-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-OH,
 Palm-Gly-Glu-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-NH₂,
 35 Palm-Gly-Gly-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-NH₂,
 Palm-Pro-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu-NH₂,
 Palm-Pro-Asp-Arg-Phe-Lys-Leu-OH,
 Palm-Pro-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu-NH₂,
 Palm-Pro-Asp-Arg-Tyr-Arg-Leu-OH,
 40 Palm-Pro-Asp-Arg-Tyr-Lys-Leu-NH₂,
 Palm-Pro-Asp-Arg-Tyr-Lys-Leu-OH,
 Palm-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-NH₂,
 Palm-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Leu-OH,
 Palm-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-NH₂,
 45 Palm-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Arg-Met-OH,
 Palm-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-NH₂, y
 Palm-Pro-Asp-Tyr-Tyr-Lys-Leu-OH,

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

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

Por ejemplo, cuando se indica que AA₁ puede ser -Glu-, se entiende que AA₁ se selecciona de -L-Glu-, -D-Glu- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice que AA₂ puede ser -Asp-, se entiende que puede ser -L-Asp-, -D-Asp- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de
 60 preparación descritos en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del péptido de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

En el contexto de la presente invención, el término "aminoácidos no codificados" se refiere a aquellos aminoácidos no codificados por el código genético, naturales o no, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-
 65 clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, allo-isoleucina, allo-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β-alanina, norleucina, N-metilaminoácidos, β-aminoácidos o γ-aminoácidos entre otros, así como sus derivados. Una lista de los aminoácidos no naturales se puede encontrar en el artículo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de D.C. Roberts y F. Vellaccio, en The Peptides, Vol. 5 (1983), Chapter

VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas del sector, como por ejemplo PolyPeptide Laboratories, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories o RSP Amino Acid Analogues entre otras.

5 En el contexto de la presente invención, cuando n, m, p y/o s son distintos de 0 se entiende claramente que la naturaleza de W, X, Y y/o Z no dificulta la actividad de los péptidos de la invención, sino que contribuye en la inhibición de la agregación de los AChRs o bien no tiene efecto sobre ella.

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

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías que son consecuencia de la contracción muscular, particularmente de la agregación de los receptores de acetilcolina.

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para la inhibición de la contracción muscular, particularmente para la inhibición de la agregación de los receptores de acetilcolina.

30 En otro aspecto más en particular, entre los desórdenes y/o patologías a tratar que son consecuencia de la contracción muscular se encuentran las distonías, y más particularmente las distonías focales como por ejemplo y sin sentido limitativo blefarospasmo, distonía de torsión, distonía cervical o tortícolis, distonía laringueal o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades como el calambre del escritor, calambre del músico o distonías de los pies, bruxismo, espasmo hemifacial, tics y/o estrabismo; distonías segmentarias, síndrome de Meige, distonías multifocales, hemidistonías, distonías dopamina-responsivas y distonía de Segawa.

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

40 En otro aspecto más en particular, dicho tratamiento y/o cuidado de la piel se refiere al tratamiento y/o prevención de los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel afectada por arrugas y/o arrugas de expresión.

Procedimientos de preparación

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 solución, una combinación de los métodos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática [Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" J.Biol.Chem. 255:8234-8238]. Los péptidos se pueden obtener igualmente por fermentación de una cepa bacteriana, modificada o no por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o bien por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

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

60 –acoplamiento de un aminoácido, con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, sobre un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal protegido o unido a un soporte sólido;

–eliminación del grupo protector del extremo N-terminal;

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

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

Preferentemente, el extremo C-terminal está unido a un soporte sólido y el procedimiento se desarrolla en fase sólida y, por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre sobre un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal unido a un soporte

polimérico; eliminación del grupo protector del extremo N-terminal; y repetición de esta secuencia tantas veces sea necesario para obtener así el péptido de la longitud deseada, seguido finalmente, por la escisión del péptido sintetizado del soporte polimérico original.

Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes a lo largo de la síntesis, y pueden desprotegerse de manera

simultánea u ortogonal al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un péptido sobre el soporte polimérico o sobre un péptido o aminoácido previamente unidos al soporte polimérico. Estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas en Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. en "Convergent solid-phase peptide synthesis" (1993) Tetrahedron 49:11065-11133.

El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos N-terminal y/o 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/o C-terminal puede realizarse con la secuencia peptídica del péptido de fórmula (I) anclada al soporte polimérico o una vez el péptido ha sido escindido del soporte polimérico.

Opcionalmente, R_1 puede introducirse mediante la reacción del extremo N-terminal del péptido de la invención con un compuesto R_1-J , donde R_1 tiene el significado descrito anteriormente y J es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

De forma opcional y/o adicional, los radicales R_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 (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un péptido según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes o, alternativamente, otros radicales R_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 o Z), 2-clorobencilo (ClZ), para-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), terc-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o aliloxicarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo] (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros; preferiblemente, Boc o Fmoc.

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster de terc-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHx), éster de bencilo (Bzl), éster de orto-nitrobencilo, éster de para-nitrobencilo, éster de para-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de All, tBu, cHx, Bzl y Trt.

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

El grupo guanidino de la cadena lateral de arginina se puede proteger con el grupo nitro, aliloxicarbonilo (Alloc), para-toluensulfonilo (tosilo, Tos), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc), 2,2,4,6,7-pentametildihidro-benzofuran-5-sulfonilo (Pbf) o 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), entre otros. El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), terc-butilo (tBu), alilo (All), bencilo (Bzl) o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. Para la protección del grupo amino de la cadena lateral de lisina pueden emplearse amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), para-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), terc-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc),

- 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o aliloxycarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde) o 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros. Para la protección del grupo carboxilo de las cadenas laterales de ácido aspártico y ácido glutámico pueden emplearse ésteres, tales como el éster de terc-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHx), éster de bencilo (Bzl), éster de orto-nitrobencilo, éster de para-nitrobencilo, éster de para-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm) o éster de 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros. La cadena lateral de metionina se puede proteger en forma de sulfóxido o emplearse sin protección.
- En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante Bzl, cHx o All, la cadena lateral de arginina se protege con Tos, la cadena lateral de lisina se protege con CIZ, Fmoc o Alloc, la cadena lateral de ácido aspártico y ácido glutámico se protegen con Bzl, cHx o All, la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl y la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral.
- En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante tBu, All o Trt, la cadena lateral de arginina se protege con Pbf o Pmc, la cadena lateral de lisina se protege con Boc o Mtt, la cadena lateral de ácido aspártico y ácido glutámico se protegen con tBu o All, la cadena lateral de tirosina se protege con tBu y la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral.
- Ejemplos de estos y otros grupos protectores adicionales, su introducción y su eliminación, pueden encontrarse descritos en la literatura [Greene T.W. y Wuts P.G.M., (1999) "Protective groups in organic synthesis" John Wiley & Sons, New York; Atherton B. y Sheppard R.C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" IRL Oxford University Press]. El término "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.
- Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el procedimiento de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y sin sentido limitativo resinas p-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., Kopolos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin I" *Tetrahedron Lett.* 30:3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. y Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)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 la agregación de los AChRs 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 y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia ["Harry's Cosmeticology", Eight edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].
- Los péptidos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de su secuencia o las posibles modificaciones en los extremos N-terminal y/o C-terminal que presenten. Por tanto, los péptidos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de ellos.
- La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los péptidos de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o severidad de la condición, desorden o patología a tratar, cuidar o prevenir, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los péptidos a utilizar.
- Por "cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del péptido o péptidos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los péptidos de la invención se utilizan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a unas concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre el 0,0000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0,000001% (en peso) y

el 20% (en peso), más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 10% (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 5% (en peso).

Los péptidos de la invención también se pueden incorporar en sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida cosméticos o farmacéuticos.

5 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, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. En

10 "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 relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo.

15 Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida son liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden añadir para conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Sistemas de vehiculización o de liberación sostenida preferidos son liposomas, micelas mixtas fosfolípido

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

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

Las composiciones que contienen los péptidos de la invención también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, 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 que son consecuencia de agregación de los AChRs, preferentemente consecuencia de la contracción muscular.

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

55 Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

60 Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús,

acondicionadores, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off". Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la presente invención, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición, desorden y/o patología a tratar y/o cuidar.

Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas 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 o fármacos orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En particular, los péptidos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, como por ejemplo y sin sentido limitativo en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, soda, productos lácteos, derivados de soja o ser incorporados en barritas dietéticas. Los péptidos de la presente invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, como por ejemplo y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el sector alimentario.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden administrarse además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo por vía oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término "parenteral" incluye vía nasal, auricular, oftálmica, rectal, uretral, vaginal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intraespinales, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeales, intraarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de principios activos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes inhibidores de la agregación de los AChRs, otros agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, betahidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, como por ejemplo agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes inhibidores de la degradación

de colágeno, otros agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes antiperspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes anestésicos, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardantes del crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B) entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los péptidos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los péptidos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento biotecnológico o proviene de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008). En el contexto de la presente invención, se entiende por procedimiento biotecnológico cualquier procedimiento que produce el principio activo, o parte del mismo, en un organismo, o en una parte del mismo.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium Alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-4], Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Oligopeptide], Essenskin™ [INCI: calcium hydroxymethionine], Renovage [INCI: teprenone] o Dermaxyl® [INCI: Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma, Vialox® [INCI: Pentapeptide-3], Syn®-Ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate], Syn®-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (*Ceratonia Siliqua*) Gum] o Preregen® [INCI: Glycine Soja (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed Hibiscus Esculentus Extract], Syniorage™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9] o DN-AGE™ LS [INCI: Cassia Alata leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (Acetil Octapéptido-3), Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18), Aldenine® [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein, Tripeptide-1] (Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripeptido-1), Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionoyl Tripeptide-33] (Diaminopropionoil Tripeptido-33), Decorinyl™ [INCI: Tripeptide-10 Citrulline] (Tripeptido-10 Citrulina), Trylagen® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripeptido-10 Citrulina, Tripeptido-1), Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline] (Acetil Tripeptido-30 Citrulina), Lipochroman-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] (Dimetilmetoxi Cromanol), Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate] (Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato), Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas), Vilastene™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-10 Citrulline,] (Lisina HCl, Lecitina, Tripeptido-10 Citrulina), acetil-arginil-fenilglicil-triptofil-fenilglicina, acetil-arginil-fenilglicil-valil-glicina o acetil-arginil-fenilglicil-valil-fenilglicina comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], Laminixyl IS™ [INCI: Heptapeptide], Orsirtine™ GL [INCI: Oryza Sativa (Rice) Extract], D'Orientine™ IS [INCI: Phoenix Dactylifera (Date) Seed Extract], Phytoquintescine™ [INCI: Einkorn (*Triticum Monococcum*) Extract] o Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4] comercializados por Vincience/ISP, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitic Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: Acemella oleracea Extract], Gatuline® In-Tense [INCI: Spilanthes Acmella Flower Extract] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: Juglans Regia (Walnut) Seed Extract] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, ChroNoline™ [INCI: Caprooyl Tetrapeptide-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetyl Tetrapeptide-2]

comercializados por Atrium Innovations/Unipex Group, EquiStat [INCI: Pyrus Malus Fruit Extract, Glycine Soja Seed Extract] o Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytanadione, Ilomastat] comercializados por Coletica, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocopherol, Silybum Marianum Fruit Extract] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: Malus Domestica Fruit Cell Culture] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxlift [INCI: Pimpinella Anisum Extract] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: Annona Squamosa Seed Extract] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca^{2+} como por ejemplo y sin sentido limitativo 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, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadores del ADN como por ejemplo y sin sentido limitativo fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un agente inhibidor de la agregación de los AChRs y/o agente inhibidor de la contracción muscular y/o agente anticolinérgico como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de Atropa belladonna, Hyoscyamus niger, Mandragora officinarum, Chondodendron tomentosum, plantas del género de las Brugmansias, o del género de las Daturas entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que sea un agente inhibidor de la agregación de los AChRs y/o agente inhibidor de la contracción muscular y/o agente anticolinérgico como por ejemplo y sin sentido limitativo la toxina de Clostridium botulinum, los péptidos derivados de la proteína SNAP-25, baclofen, carbidopa, levodopa, bromocriptina, clorfenesin, cloroxazona, donepezil, mefenoxalona, reserpina, tetrabenazina, dantroleno, tiocolquicosida, tizanidina, clonidina, prociclidina, glicopirrolato, atropina, hiosciamina, benzotropina, escopolamina, prometazina, difenhidramina, dimenhidrinato, diciclomina, ciclobenzaprina, orfenadrina, flavoxato, ciclopentolato, ipratropio, oxibutinina, pirenzepina, tiotropio, trihexifenidil, tolterodina, tropicamida, solifenacina, darifenacina, mebeverina, trimetafano, atracurio, cisatracurio, doxacurio, fazadinio, metocurina, mivacurio, pancuronio, pipecuronio, rapacuronio, tubocuranina, dimetiltubocuranina, rocuronio, vecuronio, suxametonio, 18-metoxicoronaridina, carisoprodol, febarbamato, meprobamato, metocarbamol, fenprobamato, tibamato, agentes anticonvulsivos tales como levetiracetam, estiripentol, fenobarbital, metilfenobarbital, pentobarbital, metarbitol, barbitaxona, pirimidona, carbamazepina, oxcarbazepina, benzodiazepinas tales como por ejemplo y sin sentido limitativo clonazepam, clobazepam, clorazepato, diazepam, flutoprazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nimetazepam, fenazepam, temazepam, tetrazepam o clobazam entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto natural o aceite esencial que sea un agente antiinflamatorio y/o analgésico como por ejemplo y sin sentido limitativo, madecassosido, equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de hoja de melocotonero, extracto de Aloe vera, Arnica montana, Artemisia vulgaris, Asarum maximum, Calendula officinalis, Capsicum, Centipeda cunninghamii, Chamomilla recutita, Crinum asiaticum, Hamamelis virginiana, Harpagophytum procumbens, Hypericum perforatum, Lilium candidum, Malva sylvestris, Melaleuca alternifolia, Origanum majorana, Origanum vulgare, Prunus laurocerasus, Rosmarinus officinalis, Salix alba, Silybum marianum, Tanacetum parthenium, Thymus vulgaris, Uncaria guianensis o Vaccinium myrtillus entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que sea un agente antiinflamatorio y/o analgésico como por ejemplo y sin sentido limitado furoato de mometasona y prednisolona, anti-inflamatorios no esteroideos incluyendo inhibidores de ciclooxigenasa o lipoxigenasa, benzidamina, ácido acetilsalicílico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirricinato, α -bisabolol, azuleno y análogos, sericosida, ruscogenina, escina, escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, prednisona, paracetamol, amoxiprin, benorilato, salicilato de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acetaminofeno, bromfenaco, etodolaco, indometacina, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, dexibuprofeno, carprofeno, fenbufén, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona, sulfipirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, naproxcinod, fluprocuazona o licofelona; morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfina, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína, tetracaína, procaína, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, pantenol, biotina, fosfato lauriminodipropionato de tocoferilo y disodio, ciclopírox olamina, ácido nordihidroguaiarético, Neutragen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] comercializado por Atrium Innovations/Unipex Group, Meliprene® [INCI: Dextran, Acetyl Heptapeptide-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Group, Skinasensyl™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-15] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, coenzima Q10 o éteres de alquiglicerina entre otros.

Aplicaciones

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías que son consecuencia de la contracción muscular, preferentemente consecuencia de la agregación de los receptores de acetilcolina.

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 y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la inhibición de la contracción muscular, preferentemente para la inhibición de la agregación de los receptores de acetilcolina.

De manera preferida, entre los desórdenes y/o patologías a tratar causadas por la contracción muscular se encuentran las distonías, y más particularmente las distonías focales como por ejemplo y sin sentido limitativo blefarospasmo, distonía de torsión, distonía cervical o tortícolis, distonía laringueal o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades como el calambre del escritor, calambre del músico o distonías de los pies, bruxismo, espasmo hemifacial, tics y/o estrabismo; distonías segmentarias, síndrome de Meige, distonías multifocales, hemidistonías, distonías dopamina-responsivas y distonía de Segawa.

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 y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel, preferentemente la piel del rostro.

Según una realización preferida, el tratamiento y/o cuidado de la piel es un tratamiento y/o prevención de los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

Según otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel afectada por arrugas y/o arrugas de expresión.

Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel del rostro y/o del cuerpo incluyen cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off", vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones que contienen los péptidos de la presente invención pueden aplicarse en la piel o administrarse por vía oral o parenteral según se requiera para tratar y/o cuidar una condición, desorden y/o patología.

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

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método de tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que son consecuencia de la contracción muscular, preferentemente que son consecuencia de la agregación de los AChRs, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

Otro aspecto de la presente invención se refiere un método de tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que inhibe la contracción muscular, preferentemente inhibe la agregación de los receptores de acetilcolina, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

Según una realización particular los desórdenes y/o patologías a tratar se seleccionan del grupo de las distonías, y más particularmente las distonías focales como por ejemplo y sin sentido limitativo blefarospasmo, distonía de torsión, distonía cervical o tortícolis, distonía laringueal o disfonía espasmódica, distonía oromandibular, distonía de las extremidades como el calambre del escritor, calambre del músico o distonías de los pies, bruxismo, espasmo hemifacial, tics y/o estrabismo; distonías segmentarias, síndrome de Meige, distonías multifocales, hemidistonías, distonías dopamina-responsivas y distonía de Segawa.

Otro aspecto adicional de, la presente invención proporciona un método de tratamiento y/o cuidado de la piel, preferentemente la piel del rostro, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

Según una realización particular, el tratamiento y/o cuidado de la piel es un tratamiento y/o prevención de los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel.

Según otra realización particular, la presente invención proporciona un método para el tratamiento y/o cuidado de la piel afectada por arrugas y/o arrugas de expresión que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

Según otra realización particular, la presente invención proporciona un método de tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías que son consecuencia de la contracción muscular, que comprende la aplicación tópica o transdérmica sobre la piel o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un péptido de la invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

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

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

En otro aspecto más en particular, el tratamiento y/o cuidado se realiza mediante aplicación parenteral.

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

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

EJEMPLOS

Metodología General

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

Abreviaturas

Las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en Eur. J. Biochem. (1984) 138:9-37 y en J. Biol. Chem. (1989) 264:633-673.

®, resina; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; Ac, acetilo; ACh, acetilcolina; AChRs, receptores de acetilcolina; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; ADN, ácido desoxiribonucleico; Arg, arginina; Asp, ácido aspártico; Boc, terc-butiloxicarbonilo; Bzl, bencilo; Cbz, benciloxicarbonilo; cHx, ciclohexilo; CITrt®, resina 2-clorotritilo; ClZ, 2-clorobencilo; cps, centipoise; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; Dde, N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo]; DIEA, N,N-diisopropiletilamina; DIPCDI, N,N'-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; EDTA, ácido etilendiamintetraacético; equiv, equivalente; ES-MS, espectrometría de masas por ionización electroespray; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; Glu, ácido glutámico; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo; Leu, leucina; Lys, lisina; mAChR, receptores de acetilcolina muscarínicos; MASC, componente de especificidad asociado a músculo; MBHA, p-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; Met, metionina; MLV, vesículas multilaminares; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; Mtt, metoxitritilo o metilritilo; MuSK, quinasa específica de músculo; nAChR, receptores de acetilcolina nicotínicos; NMJ, unión neuromuscular; N-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidro-benzofuran-5-sulfonilo; PBS, tampón fosfato salino; Phe, fenilalanina; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, para-nitrobenciloxicarbonilo; Pro, prolina; q.s., cantidad suficiente; q.s.p., cantidad suficiente para; RATL, molécula transmembrana de unión asociada a rapsina; SNARE, receptor de proteína asociada a sinaptosoma; tBu, terc-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Tos, para-toluensulfonilo o tosilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Trt, tritilo; Tyr, tirosina; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta; Z, benciloxicarbonilo.

Síntesis química

Todos los procesos sintéticos se han llevado a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso, o en reactores de Pyrex® equipados con una placa porosa. Los disolventes y los reactivos solubles se han eliminado por succión. La eliminación del grupo Fmoc se ha llevado a cabo con piperidina:DMF (2:8, v/v) (1 x 1min, 1 x 5min; 5mL/g resina) [Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se han llevado a cabo con DMF (3 x 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 ha realizado mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E., Colescott R.L., Bossinger C.D. y Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" Anal. Biochem. 34:595-598] o del cloranilo [Christensen T. (1979) "A qualitative test for monitoring coupling completeness in solid-phase peptide synthesis using chloranil" Acta Chem. Scand. 33B:763-766]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se han llevado a cabo a temperatura ambiente.

El análisis cromatográfico por HPLC se ha llevado a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termoestabilizada a 30°C (250 x 4,0 mm, Kromasil C₈, 5µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se ha realizado mediante un gradiente de acetonitrilo (+0,07% TFA) en agua (+0,1% TFA) a un flujo de 1mL/min y la detección se ha realizado a 220nm.

EJEMPLO 1

5 Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_s-O-2-CITrt-®, donde AA₁ es -L-Asp-, -L-Glu- o -L-Pro-; AA₂ es -L-Asp-; AA₃ es -L-Tyr- o -L-Arg-; AA₄ es -L-Phe- o -L-Tyr-; AA₅ es -L-Arg- o -L-Lys-; AA₆ es -L-Leu- o -L-Met-; y n, m, p y s son 0.

Se incorporaron 3,11g de Fmoc-L-Leu-OH o 3,27g de Fmoc-L-Met-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) 10 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.

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales y se incorporaron sobre la peptidil-resina 14,27g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH o 10,31g de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (22mmol; 2,5equiv) en presencia 15 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 8,52g de Fmoc-L-Phe-OH o 10,11g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH (22mmol; 2,5equiv); 14,27g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH o 10,11g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH (22mmol; 2,5equiv); 9,05g de 20 Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH (22mmol; 2,5equiv) y posteriormente 7,43g de Fmoc-L-Pro-OH, 9,75g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o 9,05g de Fmoc-L-Asp(OtBu)-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 las síntesis, las peptidil-resinas se lavaron con DCM (5 x 3min) y se secaron por corriente de nitrógeno.

25 EJEMPLO 2

Obtención de Fmoc-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_s-AM-MBHA-®, donde AA₁ es -L-Asp-, -L-Glu- o -L-Pro-; AA₂ es -L-Asp-; AA₃ es -L-Tyr- o -L-Arg-; AA₄ es -L-Phe- o -L-Tyr-; AA₅ es -L-Arg- o -L-Lys-; AA₆ es -L-Leu- o -L-Met-; y n, m, p y s son 0.

30 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 8,84g de Fmoc-L-Leu-OH o 9,29g de Fmoc-L-Met-OH (25mmol; 5equiv) en presencia de DIPCDI (3,85mL; 25mmol; 5equiv) y HOBt (3,85g; 25mmol; 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 35 desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 11,72g de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH o 16,22g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (25mmol; 5equiv); 11,49g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 9,69g de Fmoc-L-Phe-OH (25mmol; 5equiv); 11,49g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 16,22g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (25mmol; 5equiv); 10,29g de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH (25mmol; 5equiv); y 40 posteriormente 8,44g de Fmoc-L-Pro-OH, 10,29g de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH o 11,09g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-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

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

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal de las peptidil-resinas obtenidas en los ejemplos 1 y 2 tal como se describe en los métodos generales (20% piperidina en DMF, 1 x 5min + 1 x 20min). Las peptidil-resinas se lavaron 50 con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se secaron a vacío.

EJEMPLO 4

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

55 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 a vacío.

60 EJEMPLO 5

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

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 65 cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se secaron a vacío.

EJEMPLO 6

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

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

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

EJEMPLO 7

Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R₂ amina sustituida: Obtención de Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_s-NH-(CH₂)₁₅-CH₃, donde AA₆ es -L-Leu- o -L-Met-; AA₅ es -L-Arg- o -L-Lys-; AA₄ es -L-Phe- o -L-Tyr-; AA₃ es -L-Tyr- o -L-Arg-; AA₂ es -L-Asp-; AA₁ es -L-Asp-, -L-Glu- o -L-Pro-; y n, m, p y s son 0.

Los péptidos Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_s-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150mg de las peptidil-resinas Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_s-O-2-CITrt® del Ejemplo 5, previamente desecadas a 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 evaporaron las soluciones etéreas a presión reducida a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron. Se pesaron en un balón 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-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_s-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 60% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

EJEMPLO 8

Ensayo de inhibición de la agregación de los AChRs.

Los péptidos se resuspendieron en agua en presencia de un 0,5% DMSO. Se sembraron 10⁴ mioblastos de ratón en una placa de 12 pocillos y se cultivaron en medio de diferenciación durante 4-6 días hasta la formación de miotubos. Se retiró el medio de diferenciación y se incubaron las células durante 16h con 5M NaCl, pasadas las cuales se retiró el medio y se incubaron las células con los péptidos a 0,1mM durante 24h. Tras este periodo, se añadieron 5µg/mL del fragmento C-terminal de agrina disuelto en PBS (+0,1% BSA) y se incubaron durante 5h a 37°C.

Las células se fijaron y se realizó una inmunocitoquímica con α-bungarotoxina conjugada a tetrametilrodamina para visualizar los AChRs. Los miotubos se incubaron con una solución 10nM de la toxina durante 30min a temperatura ambiente y en ausencia de luz. Transcurrido ese tiempo se retiró la toxina, se lavaron, secaron y montaron las células sobre portaobjetos con medio de montaje.

Se tomaron fotografías mediante microscopio confocal, empleando un objetivo de inmersión de 40X y se cuantificó el número de agregados de AChRs mediante el software de tratamiento de imágenes.

La Tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de inhibición de la agregación superiores al 20%. Los valores de inhibición se normalizaron respecto a los valores basales de inhibición del medio.

Tabla 2. Porcentaje de inhibición de la agregación de AChRs

PÉPTIDO	% INHIBICIÓN
Control	0,0%
Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 10µM	20,8
Ac-L-Asp-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Met-NH ₂ 10µM	21,5
Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Lys-L-Leu-NH ₂ 10µM	23,7
Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 100µM	24,5
H-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH ₂ 10µM	25,6
Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Phe-L-Lys-L-Leu-NH ₂ 10µM	27,8
Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Phe-L-Arg-L-Leu-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃ 100µM	27,8
Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Phe-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 10µM	30,8
Ac-L-Asp-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH ₂ 10µM	31,3
Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH ₂ 10µM	33,7
Ac-L-Asp-L-Asp-L-Tyr-L-Phe-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 10µM	33,8
Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Phe-L-Arg-L-Leu-OH 100µM	33,8
Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 10µM	34,8
Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH ₂ 100µM	36,7

	Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-OH 100µM	39,1
	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Arg-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 100µM	40,2
	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Met-NH ₂ 10µM	40,7
	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Arg-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH ₂ 100µM	43,6
5	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Lys-L-Leu-NH ₂ 10µM	46,1
	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 10µM	51,9
	Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH ₂ 100µM	55,1
	Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂ 10µM	57,1
	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH ₂ 10µM	61,1
10	Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH ₂ 100µM	68,5

EJEMPLO 9

Composición cosmética conteniendo Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH₂.

15	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	MINERAL OIL	8,0
	STEARIC ACID	2,4
	CETEARYL ALCOHOL	1,6
20	BEESWAX	0,8
	GLYCERINE	2,4
	CARBOMER	0,3
	TRIETHANOLAMINE	0,9
	Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂	0,05
25	PRESERVATIVES	0,5
	LECITHIN	0,4
	AQUA (WATER)	q.s.p. 100

EJEMPLO 10

30 Preparación de liposomas conteniendo Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH₂.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	PHOSPHATIDYLCHOLINE	4,0
35	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH ₂	0,2
	PRESERVATIVES	0,50
	AQUA (WATER)	q.s.p. 100

40 Se pesó dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y se disolvió en cloroformo. El disolvente se evaporó a 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 el conservante 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.

EJEMPLO 11

Composición de una crema facial conteniendo Ac-L-Pro-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Lys-L-Leu-NH₂.

50	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	BUTYROSPERMUM PARKII	3,5-4,5
	CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3-5
	GLYCERYL STEARATE S.E.	1,5-2,5
	SQUALANE	0,5-1
55	PEG-100 STEARATE	1
	POLYSORBATE 60	0,30
	CETYL PALMITATE	1,5-2,5
	DIMETHICONE	2,5-3,5
	CETEARYL ALCOHOL	1,5-2,5
60	PALMITIC ACID	0,5
	GLYCERIN	1,5-2,5
	BUTYLENE GLYCOL	1-3
	MANNITOL	0,5-1,5
	HYDROGENATED LECITHIN	0,5-1,5
65	PROPYLENE GLYCOL	0,5-1,5
	CARBOMER	0,4

	ETHYLHEXYL PALMITATE	1,5-2,5
	TROMETHAMINE	0,4
	PRESERVATIVES	q.s.
	Ac-L-Pro-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Lys-L-Leu-NH ₂	0,001
5	AQUA (WATER)	q.s.p.100

EJEMPLO 12

- Preparación de una composición en forma de gel de liposomas conteniendo Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH₂.
 10 Se dispersaron los liposomas del ejemplo 10 en agua con los conservantes (EDTA, imidazolidinyl urea y Phenonip®) bajo agitación suave. Se añadió Hispagel® 200 [INCI: Aqua (Water), glycerin, glyceryl polyacrylate] y se agitó suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

15	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	LIPOSOMAS CONTENIENDO 1% Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH ₂	10,00
	DISODIUM EDTA	0,15
	IMIDAZOLIDINYL UREA	0,10
	PRESERVATIVE	0,50
20	AQUA (WATER)	29,25
	AQUA (WATER), GLYCERIN, GLYCERYL POLYACRYLATE	60,00

EJEMPLO 13

- 25 Composición de una microemulsión conteniendo Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	DIETHYLHEXYL SODIUM SULFOSUCCINATE	1,35
	ISOSTEARIC ACID	7,65
30	AQUA (WATER)	0,2
	ALCOHOL DENAT	0,8
	Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH ₂	0,005
	ETHYLHEXYL COCOATE	q.s.p. 100

EJEMPLO 14

- Preparación de composición de micelas mixtas conteniendo Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH₂.
 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
 40 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.

45	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	A AQUA (WATER)	q.s.p.100
	A PHENOXYETHANOL	0,5
	A CAPRILYL GLYCOL	0,5
	A POTASIUM SORBATE	0,3
50	B AQUA (WATER)	27,5
	B Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂	0,025
	B LECITHIN	4,0
	C XANTHAN GUM	0,4
	D AQUA (WATER), CAPRILYL/CAPRYL GLUCOSIDE	30

EJEMPLO 15

- Composición de una crema conteniendo Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH₂.

60	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	WATER (AQUA)	q.s.p. 100
	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	8
	GLYCERYL STEARATE, PEG-100 STEARATE	6
	ISOHEXADECANE	3
65	PROPYLENE GLYCOL	2
	STEARIC ACID, PALMITIC ACID	1,8

	Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂	0,0025
	LECITHIN	0,1
	ARGININE	0,001
	CETYL ALCOHOL	0,7
5	ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER	0,15
	TRIETHANOLAMINE	q.s.
	DISODIUM EDTA	0,0075
	IMIDAZOLIDINYL UREA	0,3
	PRESERVATIVES	0,85

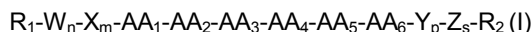
10 EJEMPLO 16

Efecto de la composición del Ejemplo 15 en la reducción de arrugas.

- 15 Para evaluar la eficacia de la de la composición del Ejemplo 15 de la invención, un panel de 20 voluntarias con un promedio de edad de 45 años se aplicó dos veces al día durante un mes la composición del Ejemplo 15 en la zona periorbital de un ojo, mientras que aplicó una crema placebo, que presenta la misma composición que la crema del Ejemplo 15 pero sin el péptido de la invención, en la zona periorbital del otro ojo. Se evaluó la profundidad de las arrugas antes y después del tratamiento mediante la técnica Primos 3D, y se calculó la eficacia reductora de
- 20 arrugas en relación con la eficacia presentada por la crema placebo. Se obtuvo un incremento de la reducción media de la profundidad de las arrugas en las voluntarias del 44,7% respecto a los valores de la crema placebo .

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Glu- y -Pro-;

AA₂ es -Asp-;

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

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Phe- y -Tyr-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Arg- y -Lys-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Leu- y -Met-;

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

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

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- 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; y

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.

2. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H y R₅-CO- donde R₅ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquímica de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Péptido según la reivindicación 2, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, terc-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.

4. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque 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-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₈-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquímica de 1 a 6 átomos de carbono.

5. Péptido según la reivindicación 4, caracterizado porque R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

6. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ es -L-Asp-, AA₃ es -L-Tyr-, AA₄ es -L-Tyr-, AA₅ es -L-Arg-, AA₆ es -L-Leu-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

7. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Pro-, AA₂ es -L-Asp-, AA₃ es -L-Tyr-, AA₄ es -L-Tyr-, AA₅ es -L-Lys-, AA₆ es -L-Leu-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

8. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ es -L-Asp-, AA₃ es -L-Arg-, AA₄ es -L-Phe-, AA₅ es -L-Arg-, AA₆ es -L-Met- y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

9. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Glu-, AA₂ es -L-Asp-, AA₃ es -L-Tyr-, AA₄ es -L-Tyr-, AA₅ es -L-Arg-,

AA₆ es -L-Met-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

- 5 10. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Pro-, AA₂ es -L-Asp-, AA₃ es -L-Tyr-, AA₄ es -L-Tyr-, AA₅ es -L-Arg-, AA₆ es -L-Met-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
11. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R₂ se selecciona del grupo formado por -OH y -NH₂.
12. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque n, m, p y s son 0.
- 10 13. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías que son consecuencia de la contracción muscular.
14. Péptido según la reivindicación 13 en el que dichas condiciones, desórdenes y/o patologías son consecuencia de la agregación de los receptores de acetilcolina.
15. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para el tratamiento y/o cuidado de la piel.
- 15 16. Péptido según la reivindicación 15 en el que dicho tratamiento y/o cuidado de la piel es tratamiento y/o prevención de los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.
17. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, para el tratamiento y/o cuidado de la piel afectada por arrugas y/o arrugas de expresión.
- 20 18. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 en el que dichos desórdenes y/o patologías son distonías.
19. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18 en el que el tratamiento y/o cuidado se realiza mediante aplicación tópica, transdérmica, oral o parenteral de dicho péptido.
- 25 20. Péptido según la reivindicación 19 en el que la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos o cualquier combinación de ellas.
21. Procedimiento de preparación de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se realiza en fase sólida o en solución.
- 30 22. Procedimiento de preparación de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque los grupos protectores de los grupos amino libre se seleccionan del grupo formado por Boc, Fmoc, Trt, Troc, Teoc, Alloc, Mtt, Z, ClZ, Dnp, Dde, ivDde y Adpoc, los grupos protectores de los grupos carboxilo libre se seleccionan del grupo formado por ésteres de tBu, Bzl, cHx, All, Dmab, 2-fenilisopropilo, Fm y Trt, la cadena lateral de arginina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, Pbf y Pmc, la cadena lateral de lisina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por ClZ, Fmoc, Boc, Mtt y Alloc, las cadenas laterales de ácido aspártico y ácido glutámico se protegen con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Bzl, cHx, tBu y All, la cadena lateral de tirosina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por 2-BrZ, Bzl y tBu y la cadena lateral de metionina se emplea sin protección.
- 40 23. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.
- 45 24. Composición según la reivindicación 23, caracterizada porque dicho péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra a una concentración comprendida entre el 0,000001% y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 50 25. Composición según la reivindicación 24, caracterizada porque dicho péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra a una concentración comprendida entre el 0,0001% y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.
26. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, caracterizada porque dicho péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente

aceptables, se encuentra incorporado a un sistema de vehiculización o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas y soportes lipídicos nanoestructurados.

27.Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, caracterizada porque dicho péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

28.Composición según la reivindicación 26, caracterizada porque dichas microemulsiones son microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa

29.Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, caracterizada porque dicha composición se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas y gelatina.

30.Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 29, caracterizada porque dicha composición se encuentra incorporada a un producto seleccionado del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.

31.Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, caracterizada porque dicho péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.

32.Composición según la reivindicación 31, caracterizada porque dicho tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y mascarillas faciales.

33.Composición según cualquiera de las reivindicaciones 23 a 32, caracterizada porque dicha composición comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por otros agentes inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, otros agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, betahidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, agentes estimuladores de la síntesis de ceramidas, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes,

- agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes antiperspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes anestésicos, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores del crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares, agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de ellos.
34. Composición según la reivindicación 33, caracterizada porque dicho adyuvante es de origen sintético o es un extracto vegetal o proviene de un procedimiento de biotecnológico o proviene de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico.
35. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 33 y 34, caracterizada porque dicho adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes antiarrugas y/o agentes antienvjecimiento.
36. Composición según la reivindicación 35, caracterizada porque dichos agentes antiarrugas y/o agentes antienvjecimiento se seleccionan del grupo formado por Pentapéptido-18, Acetil Hexapéptido-8, Acetil Heptapéptido-4, Acetil Octapéptido-3, Acetil Tetrapéptido-5, Triptéptido-10 Citrulina, Acetil Triptéptido-30 Citrulina, Dimetilmetoxi Cromanol, Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato, Diaminopropionoil Triptéptido-33, extracto del fermento de Pseudoalteromonas, acetil-arginil-fenilglicil-triptofil-fenilglicina, acetil-arginil-fenilglicil-valil-glicina, acetil-arginil-fenilglicil-valil-fenilglicina, la mezcla de Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada y Triptéptido-1, la mezcla de Lisina HCl, Lecitina y Triptéptido-10 Citrulina y la mezcla de Extracto de Fermento de Pseudoalteromonas, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Triptéptido-10 Citrulina y Triptéptido-1.