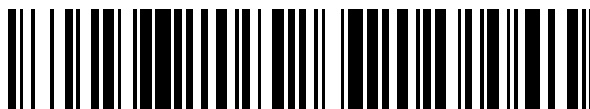


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 762**

51 Int. Cl.:

C07K 5/087	(2006.01) C07K 5/11	(2006.01)
C07K 5/08	(2006.01) C07K 5/107	(2006.01)
C07K 5/10	(2006.01) C07K 7/04	(2006.01)
C07K 7/06	(2006.01) A61K 8/64	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01) A61K 38/04	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01) A61K 38/07	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01) A61K 38/08	(2006.01)
A61P 17/10	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
A61P 1/02	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
C07K 5/103	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10705289 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2408801**

54 Título: **Péptidos para uso en el tratamiento cosmético o farmacéutico de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo**

30 Prioridad:

16.02.2009 ES 200900426

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.10.2015

73 Titular/es:

LIPOTEC, S.A. (100.0%)
Polígono Industrial Camí Ral. C/I saac Peral 17
08850 Gavà-Barcelona, ES

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 547 762 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

Péptidos para uso en el tratamiento cosmético o farmacéutico de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere a péptidos capaces de inhibir la actividad de la elastasa y/o estimular la síntesis de colágeno en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo, y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen estos péptidos, y a su uso en el tratamiento y/o cuidado de la piel, membranas mucosas, y/o cuero cabelludo, preferiblemente para el tratamiento, prevención y/o cuidado de las afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas, y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa y/o que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

20 Las proteínas de la matriz extracelular (ECM) se clasifican en dos grupos: glucosaminoglucanos y proteínas fibrosas. Los glucosaminoglucanos (GAG) son cadenas no ramificadas provenientes de la polimerización de disacáridos de aminoazúcares. Debido a sus propiedades químicas y a su gran número de cargas negativas, los GAG forman estructuras muy voluminosas que tienden a captar grandes cantidades de agua, confiriendo a la ECM resistencia a la compresión. Las proteínas fibrosas tienen funciones estructurales y adhesivas, y principalmente son dos: elastina y colágeno, que son responsables de las propiedades mecánicas de los tejidos, tales como la capacidad de resistir tensión, compresión, alargamiento y torsión.

30 Las propiedades de elasticidad y resiliencia de la ECM son debidas a una red de fibras elásticas. Estructuralmente, las fibras elásticas se componen de un núcleo de elastina recubierto por una vaina de microfibrillas de aproximadamente 10 nm de diámetro. Las microfibrillas están formadas por fibrilina y glucoproteína asociada a microfibrillas (MAGP). El ensamblaje de las fibras elásticas es secuencial, apareciendo primero las microfibrillas y formando un esqueleto sobre el que se deposita la elastina. La elastina es una proteína altamente hidrófoba, compuesta por aproximadamente 750 restos de aminoácidos y proviene de un precursor hidrosoluble, la tropoelastina, que es segregado al espacio extracelular por los fibroblastos. Las fibras de elastina son el resultado del ensamblaje y reticulación de los monómeros de tropoelastina en las proximidades de la membrana plasmática de los fibroblastos.

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

55 La elastogénesis es el proceso que lleva a la generación de elastina funcional en las fibras elásticas. Empieza dentro de la célula con la síntesis de la molécula de tropoelastina, a la cual se une una galactoelectina de 67 kDa, que actúa como una chaperona que evita que las moléculas de tropoelastina se agreguen intracelularmente. El complejo es segregado al espacio extracelular, en el que la galactoelectina interacciona con los galactozúcares de las microfibrillas, reduciendo así su afinidad por la tropoelastina, que es liberada localmente. La galactoelectina de 67

kDa es reciclada y puede volver a ejercer su función, mientras que la tropoelastina se deposita en el esqueleto formado por los componentes microfibrilares mediante la interacción del dominio N-terminal de la glucoproteína asociada a microfibrillas (MAGP) con el dominio C-terminal de tropoelastina. Una vez alineados, la mayoría de restos de lisina de la tropoelastina son desaminados y oxidados a su forma aldehídica por acción de la lisil oxidasa dependiente de Cu^{2+} . Las reticulaciones suceden por la reacción de dichas formas aldehídicas con ellas mismas o con una lisina no modificada, y a consecuencia de esto las cadenas de tropoelastina se vuelven insolubles y la red de elastina crece. En las interfaces membrana celular-fibra elástica y elastina-microfibrilla se encuentran moléculas pertenecientes a las familias de las emilinas y de las fibulinas, que se cree que podrían modular la deposición de tropoelastina sobre las microfibrillas. Por el momento no se ha demostrado que otras moléculas distintas de las fibrilinas sean imprescindibles para el ensamblaje de las microfibrillas [Kielty C.M., Sherratt M.J. y Shuttleworth C.A. (2002) "Elastic fibers" J. Cell. Sci. 115:2817-2828]. La elastina madura es un polímero insoluble de tropoelastinas unidas covalentemente por reticulaciones, que puede ser bi-, tri- o tetrafuncional. Se cree que la complejidad aumenta con el tiempo. Los fragmentos hidrófobos muestran gran movilidad y contribuyen en gran medida a la entropía del sistema, a la que también contribuye la cantidad de agua que hidrata el polímero *in vivo* [Debelle L. y Tamburro A.M. (1999) "Elastin.: molecular description and function" Int. J. Biochem. Cell. Biol. 31:261-272].

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

Las fibras elásticas tienen como objetivo el mantenimiento de la elasticidad durante toda la vida del individuo. Sin embargo, hay enzimas capaces de degradarlas, dando lugar a una pérdida de elasticidad de la piel, que es un factor que contribuye notablemente al envejecimiento de tejidos conjuntivos y tiene un papel importante en la degeneración de la piel por exposición al sol [Watson R.E.B. Griffiths C. E. M., Craven N.M., Shuttleworth C. A. y Kielty C.M. (1999) "Fibrillin-rich microfibrils are reduced in photoaged skin. Distribution at the dermal-epidermal junction" J. Invest. Dermatol. 112:782-787].

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

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

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

La dermis de un adulto está formada básicamente por los colágenos fibrilares de tipo I, III y V. El colágeno de tipo I representa un 80-90% del total de colágeno de la dermis. Generalmente, las fibras de colágeno de tipo I presentan

un diámetro mayor, una característica que se correlaciona con su capacidad de soportar una mayor carga mecánica. El colágeno de tipo III juega un papel en la extensibilidad del tejido, y con el paso de los años es reemplazado por moléculas de colágeno de tipo I, proceso responsable parcialmente de que las pieles maduras sean menos extensibles que las jóvenes. El colágeno de tipo V se asocia con el de tipo I y III regulando el diámetro de las fibrillas [“The Biology of the Skin”. Freinkel R.K. y Woodley D. T., eds. The Parthenon Publishing Group, 2001; Culav E.M., Clark C.H. y Merrilees M.J. (1999) “connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy” Phys. Ther. 79:308-319].

Las fibras de colágeno se encuentran en proceso de renovación constante, pero dicha renovación decrece con la edad, provocando el adelgazamiento de la dermis. Además, aunque la organización de las fibras de colágeno proporciona a la red de colágeno gran resistencia, las fibras de colágeno son sensibles a ciertas enzimas conocidas como metaloproteasas de la matriz (MMP). Las MMP son miembros de una familia de enzimas proteolíticas (endoproteasas) que tienen un átomo de zinc coordinado con tres restos de cisteína y un resto de metionina en su centro activo y que pueden, colectivamente, degradar los componentes macromoleculares de la matriz extracelular de las láminas basales a pH neutro (colágeno, elastina, etc.).

La solidez de la dermis es debida principalmente al solapamiento de las fibras de colágeno empaquetadas unas contra otras en todas direcciones. Las fibras de colágeno contribuyen a la elasticidad y tonicidad de la piel y/o de las membranas mucosas. Sin embargo, el adelgazamiento de la dermis es debido no solo al envejecimiento crónico sino también a causas patológicas tales como, por ejemplo, la hipersecreción de hormonas corticoides, ciertas enfermedades (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos) o deficiencias vitamínicas (hipovitaminosis). También está aceptado que los factores extrínsecos tales como la radiación ultravioleta, el tabaco o ciertos tratamientos tales como ácido retinoico y derivados, glucocorticoides o vitamina D y derivados, tienen también un efecto sobre la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo y sobre su nivel de colágeno. La degradación de las fibras de colágeno da como resultado la aparición de piel suelta, arrugada, particularmente en aquellas zonas de la piel expuestas a la luz solar, tales como la cara, las orejas, el cuello, el cuero cabelludo, los brazos y las manos, que las personas siempre han intentado combatir, puesto que se prefiere una piel con aspecto liso y firme.

Se ha estudiado el daño a la piel asociado con la exposición crónica (irradiación repetitiva) o aguda (fuerte irradiación) a los rayos UVA y/o UVB; en particular es conocido que los rayos UVB (290-300 nm; 5% del total de rayos UV) con las longitudes de onda de mayor energía afectan especialmente a las células epidérmicas (queratinocitos) actuando sobre su ADN, y que los rayos UVA (320-400 nm; 95% del total de rayos UV) poseen un mayor grado de penetración y actúan también sobre células dérmicas como los fibroblastos y actúan de manera indirecta mediante la generación de radicales libres.

Además, la exposición prolongada a la radiación UV, particularmente a la radiación UVA y/o UVB, estimula la expresión de MMP que destruye colágeno [Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S., Wang Z.Q., Varani J., Kang S. y Voorhees J.J. (1996) “Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonise” Nature 379:335-339; Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S.C., Varani J., Kang S. y Voorhees J.J. (1997) “Pathophysiology of Prematur Skin Aging Induced by Ultraviolet Light” New Eng. J. Med. 337:1419-1429; Fisher G. J., Choi H. C., Bata-Csorgo Z., Shao Y., Datta S., Wang Z.Q., Kang S. y Voorhees J.J. (2001) “Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo” J. Invest. Dermatol. 117:219-226], especialmente la metaloelastasa de la matriz de tipo 1 (MMP-1). Este es uno de los componentes del envejecimiento fotoinducido (o fotoenvejecimiento) de la piel [Rittie L. y Fisher G.J. (2002) “UV-light-induced signal cascades and skin aging” Ageing Res. Rev. 1:705-720]. Además, se sabe que la actividad de MMP-1, MMP-2 y MMP-9 aumenta con la edad y que este aumento contribuye, junto con la deceleración del crecimiento celular, al envejecimiento cronológico de la piel [documento EP 1.005.333 B1]. De forma similar, las pieles de las personas fumadoras también presentan un aspecto envejecido prematuro en el que las MMP se encuentran sobreexpresadas [Lahmann C., Bergemann J., Harrison G. y Young A.R. (2001) “Matrix metalloproteinase-1 and skin aging in smokers” Lancet 357:935-936].

Las fibras elásticas aumentan sus reticulaciones con el tiempo, restando elasticidad al conjunto; paralelamente, la fragmentación progresiva de la elastina provoca una reducción de densidad en la dermis. Estos cambios conllevan una pérdida de elasticidad de la piel y la aparición de las marcas características del envejecimiento. Por otra parte, el daño a la matriz extracelular inducido por la luz UV da lugar a la aparición de arrugas, pérdida de la resiliencia de la piel y a elastosis actínica. La elastosis se presenta macroscópicamente como nódulos frecuentes y amarillentos en la piel expuesta; a nivel histológico, elastosis significa una acumulación de material amorfo basofílico en la dermis papilar compuesto por elastina, proteínas microfibrilares, fibronectina y colágenos de tipo I y III.

El signo más claro del envejecimiento es la aparición de arrugas, que es debido parcialmente a la pérdida de elasticidad de la piel. A nivel molecular, las fibras elásticas tienen un aspecto lineal en la piel joven, lo cual es indicativo de elasticidad. Una forma rizada o tortuosa de las fibras implica falta de elasticidad y está asociada a la edad [Imokawa G., Takema Y., Yorimoto Y., Tsukahara K., Kawai M. e Imayama S. (1995) “Degree of UV-induced tortuosity of elastic fibers in rat skin is age dependent” J. Invest. Dermatol. 105:254-258]. La reparación de arrugas cutáneas inducida por agentes como el ácido trans-retinoico o el láser de CO₂ comporta una recuperación de la linealidad de las fibras elásticas [Tsukahara K., Takema Y., Moriwaki S., Fujimura T., Imayama S. e Imokawa G. (2001) “Carbon dioxide laser treatment promotes repair of the three-dimensional network of elastic fibers in rat skin” Br. J. Dermatol. 144:452-458, Tsukahara K., Takema Y., Fujimura T., Moriwaki S., Kitahara T., Imayama S. e

Imokawa G. (1999) "All-trans retinoic acid promotes the repair of tortuosity of elastic fibers in rat skin" *Br. J. Dermatol.* 140:1048-1053]. La pérdida de linealidad de las fibras elásticas puede deberse a la secreción de elastasa por fibroblastos circundantes, y puede venir acompañada de la ausencia de inhibidores de elastasa endógenos. Por otra parte, la radiación ultravioleta B (UVB) puede hacer que los fibroblastos dejen de mantener la tensión sobre las fibras elásticas, haciendo que pierdan linealidad, con la consiguiente pérdida de flexibilidad. Se ha demostrado que la inhibición específica de la elastasa de la piel inhibe la formación de arrugas, retrasa la pérdida de elasticidad de la piel y ralentiza la degradación de la estructura tridimensional de las fibras elásticas [Tsukahara K., Takema Y., Moriwaki S., Tsuji N., Suzuki Y., Fujimura T. e Imokawa G. (2001) "Selective inhibition of skin fibroblast elastase elicits a concentration-dependent prevention of ultraviolet B-induced wrinkle formation" *J. Invest. Dermatol.* 117:671-677]. La inhibición de la actividad de elastasa mediante una aplicación tópica, por lo tanto, puede reducir, prevenir o retrasar los síntomas del envejecimiento y fotoenvejecimiento tales como arrugas, marcas y líneas de expresión.

Además, durante la menopausia, los cambios principales relacionados con la dermis son una disminución en el nivel de colágeno y en el grosor de la dermis. En mujeres menopáusicas, esto da como resultado el adelgazamiento de la piel y/o membranas mucosas. Las mujeres experimentan así una sensación de "piel seca" o de piel con sensación de tirantez, y se observa un incremento en el nivel de arrugas y líneas finas de la superficie. La piel parece rugosa al tacto. Finalmente, la piel es menos flexible. Se demuestra que las mujeres pierden 2,1% de su nivel de colágeno por año tras la menopausia, y que 30% se pierde en los primeros cinco años después de la menopausia [Brincat M., Kabalan S., Studd J.W., Moniz C.F., de Trafford J. y Montgomery J. (1987) "A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman" *Obstet. Gynecol.* 70:840-845].

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

Las proteasas tienen también un papel clave en distintas situaciones fisiológicas en las que la matriz extracelular se degrada o se reconstruye, tal como la remodelación proteolítica de la matriz extracelular, incluyendo la morfogénesis del tejido en las etapas de desarrollo, la reparación de los tejidos y la angiogénesis [Kahari V.M. y Saarialho-Kere U. (1997) "Matrix metalloproteinases in skin" *Exp. Dermatol.* 6:199-213].

De manera particular, las MMPs tienen un papel crucial en la remodelación del tejido conjuntivo [Abraham D., Ponticos M. y Nagase H. (2005) "Connective tissue remodeling: cross-talk between endothelins and matrix metalloproteinases" *Curr. Vasc. Pharmacol.* 3:369-379], por ejemplo la degradación del colágeno por las MMPs provoca que la piel tenga un aspecto arrugado y flácido.

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

Los fibroblastos no son el único tipo de células que segregan elastasa, la elastasa producida por los neutrófilos también contribuye a la aparición de trastornos o incluso patologías cutáneas. La elastasa de neutrófilos o HLE (elastasa leucocitaria humana) es un agente proinflamatorio que se sabe que es capaz de degradar diversos componentes de la matriz extracelular como elastina, colágenos tipo III y IV, y proteoglucanos. La actividad de la elastasa de neutrófilos está aumentada en la superficie de la piel enferma de pacientes con psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto [Wiedow O., Wiese F., Streit V., Kalm C. y Christophers E. (1992) "Lesional elastase activity in psoriasis, contact dermatitis, and atopic dermatitis", *J. Invest. Dermatol.* 99:306-309], patologías caracterizadas por infiltración leucocitaria de la piel. La infiltración leucocitaria de la piel, además, aumenta por efecto de la luz UV [Woodbury R.A., Kligman L.H., Woodbury M.J. y Kligman A.M. (1994) "Rapid assay of the anti-inflammatory activity of topical corticosteroids by inhibition of a UVA-induced neutrophil infiltration in hairless mouse skin. I. The assay and its sensitivity" *Acta Derm. Venereol.* 74:15-17]. Además, la degradación de elastina por

elastasa genera fragmentos de elastina que actúan como citocinas que contribuyen a un estado inflamatorio crónico asociado con el envejecimiento [Antonicelli F., Bellon G., Debelle L. y Hornebeck W. (2007) "Elastin-elastase and inflamm-aging" *Curr. Top. Dev. Biol.* 79:99-155].

La psoriasis es una inflamación crónica de la piel de causa desconocida. Su aparición está relacionada con una respuesta inflamatoria mediada por elementos del sistema inmune. El rasgo más característico de esta patología es la aparición de lesiones hiperplásicas queratinizadas acompañadas de infiltración linfocítica. Estas lesiones se expanden en los bordes, donde hay mayor actividad proliferativa. Se ha demostrado que la elastasa induce la proliferación de queratinocitos [Rogalski C., Meyer-Hoffert U., Proksch E. y Wiedow O. (2002) "Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo" *J. Invest. Dermatol.* 118:49-54]. Estos datos indican que formulaciones dérmicas que contienen compuestos que inhiben la actividad de la enzima elastasa son una aproximación adecuada para aliviar los síntomas de piel afectada que cursan con inflamación e infiltración leucocítica junto con mayores niveles de elastasa, por ejemplo y sin limitarse a, para el tratamiento de psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis alérgica por contacto. Las personas con dermatitis, incluyendo dermatitis de contacto y dermatitis atópica, también presentan niveles elevados de algunas de MMPs [Herouy Y., Mellios P., Bandemir E., Dichmann S., Nockowski P., Schöpf E. y Norgauer J. (2001) "Inflammation in stasis dermatitis, upregulates MMP-1, MMP-2 and MMP-13 expression" *J. Dermatol. Sci.* 25:198-205; Devillers A.C., van Toorenbergen A.W., Klein Heerenbrink G.J., Muldert P.G. y Oranje A.P. (2007) "Elevated levels of plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with atopic dermatitis: a pilot study" *Clin. Exp. Dermatol.* 32:311-313; Miyoshi H., Kanekura T., Aoki T. y Kanzaki T. (2005) "Beneficial effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) on chronic dermatitis" *J. Dermatol.* 32:346-353]. "Dermatitis" se define aquellas afecciones, trastornos o patologías de la piel que provocan inflamación, incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica, piel sensible y eccema.

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

Otra enfermedad inflamatoria de la piel es el penfigoide bulboso, que provoca ampollas. Se ha demostrado que los neutrófilos están implicados en el comienzo de las lesiones cutáneas en penfigoide bulboso, y que su acción está mediada por la elastasa [Liu Z., Shapiro S.D., Zhou X., Twining S.S., Senior R.M., Giudice G.J., Fairley J.A. y Diaz L.A. (2000) "A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid" *J. Clin. Invest.* 105:113-123], de manera que una aplicación tópica de un inhibidor de elastasa es un tratamiento potencialmente válido para paliar los síntomas cutáneos de esta dolencia.

La inhibición de elastasa tiene otros efectos sobre la piel que se describen en el estado de la técnica. La patente U.S. 7.211.278, por ejemplo, describe el uso de inhibidores de elastasa como adyuvantes en formulaciones cosméticas a fin de suprimir el crecimiento del pelo, para aplicaciones tales como la eliminación del pelo.

También es conocido que las MMPs están involucradas en la degradación de la matriz perifolicular y, por tanto, en la pérdida de cabello. Específicamente, las citocinas y el factor de crecimiento epidérmico estimulan la producción de MMP-9 en el compartimento epitelial inferior de la raíz del cabello, mecanismo que controla la involución del folículo capilar observada en la alopecia [Jarrousse F., Boissac S., Branchet M.C.,

Beranger J. Y., Godeau G., Breton L., Bernard B.A. y Mahé Y.F. (2001) "Identification of clustered cells in human hair follicle responsible for MMP-9 gelatinolytic activity: consequences for the regulation of hair growth" *Int. J. Dermatol.* 40:385-392]. Así pues, la inhibición de las MMP sobreexpresadas durante los procesos alopécicos podría tener eficacia en el retraso e incluso la prevención de la pérdida del cabello [documento EP 1076549 B1].

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

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

Las cicatrices tienen diferentes causas (accidentes, cirugía, enfermedades de la piel, quemaduras, acné, infecciones y accidentes en general), pero no todas las cicatrices son idénticas. Los distintos tipos de cicatrices se pueden agrupar en

- Cicatrices planas y pálidas: formadas como resultado del proceso natural de cicatrización del cuerpo.
- 5 - Cicatrices deprimidas: formadas debido a la piel adherida a estructuras más profundas, tales como músculos, o a la pérdida de grasa en tejidos internos. Estas cicatrices se hunden bajo la superficie de la piel y normalmente son consecuencia de una lesión.
- Cicatrices hipertróficas: aparecen cuando el cuerpo produce un exceso de colágeno durante el proceso de cicatrización. Estas cicatrices se elevan sobre la superficie de la piel y contienen colágeno organizado de
10 manera irregular.
- Cicatrices queloides: formadas como resultado de un desequilibrio en la producción de colágeno durante el proceso de cicatrización. Estas cicatrices no solo se elevan sobre la superficie de la piel, sino que se extienden más allá de los límites de la herida original y pueden crecer indefinidamente.
- 15 - Cicatrices de acné: formadas en piel afectada por acné. La cicatriz puede estar deprimida o convertirse en un queloide. Las personas que han tenido varicela pueden presentar cicatrices similares.
- Cicatrices tensionadas: formadas cuando la piel de alrededor de una herida en cicatrización está sometida a tensión durante el proceso de cicatrización. Inicialmente, la cicatriz puede parecer normal, pero puede ensancharse y adelgazarse en un período de semanas o meses. Esto puede ocurrir cuando la herida está muy cercana a una articulación y se tensiona durante el movimiento, o puede ser debida a una mala cicatrización debido a malnutrición o salud enfermiza.
20
- Estrías: formadas cuando la piel se tensiona rápidamente, por ejemplo durante la gestación o durante el desarrollo de los adolescentes.

Así pues, la reducción de las cicatrices en la piel es deseable tanto desde el punto de vista patológico, como por ejemplo en la cicatrización en procesos fibróticos, como desde un punto de vista cosmético, como por ejemplo en la
25 suavización del aspecto de las cicatrices causadas por acné o de las estrías. También se han descrito posibles beneficios de la inhibición de la elastasa en relación a la formación de cicatrices. Así, se ha visto que hay degradación de elastina en zonas circundantes a cicatrices causadas por acné vulgar [Dick G.F., Ashe B.M., Rodgers E.G., Diercks R.C. y Goltz R.W. (1976) "Study of elastolytic activity of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermis* in acne vulgaris and in normal skin" *Acta Derm. Venereol.* 56:279-282]. Por lo tanto, un
30 inhibidor de elastasa sería eficaz como adyuvante en una formulación para aplicación tópica para prevenir la aparición de cicatrices en piel afectada por acné. Por otra parte, la patente US 5.922.319 describe la aplicación de un inhibidor de elastasa para prevenir la formación de cicatrices en la córnea en casos de traumatismos oculares.

También se ha descrito que durante la diferenciación y proliferación de los adipocitos, las MMPs se encuentran sobreexpresadas [Traurig M.T., Permana P.A., Nair S., Kobes S., Bogardus C. y Baier L.J. (2006) "Differential
35 expression of matrix metalloproteinase 3 (MMP3) in preadipocytes/stromal vascular cells from nonobese nondiabetic versus obese nondiabetic Pima Indians" *Diabetes* 55:3160-3165]. De este modo, se destruye la red de colágeno de la piel afectada por celulitis, que es una de las causas del aspecto de piel de naranja. Por lo tanto, la suplementación de la piel con compuestos capaces de estimular la síntesis de colágeno ayudará a reducir tal destrucción de colágeno y a convertirse en un tratamiento anticelulítico eficaz. La inhibición de elastasa también ayuda a aliviar los
40 efectos de la degradación del colágeno, por ejemplo para prevenir la aparición de marcas como resultado del envejecimiento y mejorar las irregularidades de la piel tales como la piel de naranja característica de la celulitis.

La actividad de las MMPs también es responsable de la desorganización de la matriz extracelular que rodea los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos. El deterioro de la matriz alrededor de los vasos sanguíneos permite una vasodilatación pasiva que da lugar a la visibilidad de los capilares o telangiectasia, o a la cuperosis. Además, esta
45 dilatación pasiva microcapilar puede ocasionar derrames de sangre locales que pueden dar lugar a ojeras o círculos oscuros en la zona periorbital. Asimismo, las MMPs influyen en las propiedades mecánicas de las paredes de las venas, pudiendo dar lugar a fragilidad de las venas y el consecuente desarrollo de venas varicosas.

Además de la relación de las MMPs con la degradación de la matriz tisular, se ha sugerido que las MMPs también están implicadas en distintas patologías que concurren con un metabolismo anormal del tejido conjuntivo o de la
50 matriz de la membrana basal, tales como la artritis (artritis reumatoide, osteoartritis, etc.), osteopatías (osteoporosis, etc.), angiogénesis ectópica, esclerosis múltiple, metástasis de tumores y úlceras de tejidos (córnea, estómago, epidermis, etc.) [documento EP 0 927 161 B1]. Por tanto, un inhibidor de MMP podría ser eficaz en el tratamiento o prevención de aquellas patologías debidas a un metabolismo anormal de la matriz tisular.

De este modo se puede apreciar la importancia de la presencia de fibras de colágeno y de elastina en la piel,
55 membranas mucosas y/o cuero cabelludo y la importancia de mantener, o incluso reforzar, su presencia. De este modo, es importante disponer de productos cuyos efectos se dirijan a mantener los niveles e integridad de colágeno

y/o elastina en la piel y mantener el aspecto liso y firme de la piel, reduciendo, retrasando y/o previniendo los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento. La retención de un contenido elevado de elastina y/o de colágeno en la piel, o el incremento del contenido de elastina y/o de colágeno en la piel, se puede lograr de diferentes maneras. Por un lado, se pueden usar sustancias que inhiben las proteasas de la matriz. Por otro lado, sin embargo, también es posible usar sustancias que incrementan la síntesis de colágeno y/o de elastina a fin de contrarrestar, mediante síntesis de novo, los efectos negativos de tal degradación de colágeno y/o de elastina inducida por proteasas. La reducción en la síntesis proteica de novo que acompaña el aumento de la edad puede ser compensada aquí al menos parcialmente usando ingredientes activos que incrementan la síntesis de colágeno y/o de elastina.

En el contexto de esta invención, los términos “envejecimiento” y “envejecimiento de la piel” se usan para describir la aparición de cambios visibles en el aspecto de la piel así como aquellos perceptibles por el tacto, tales como por ejemplo y en un sentido no limitante arrugas, líneas finas, asperezas, líneas de expresión, estrías, discontinuidades, surcos, flacidez, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, bolsas de ojos, papada, incremento del tamaño de poros, pérdida de elasticidad, pérdida de la resiliencia, pérdida de la firmeza, elastosis, diferenciación anómala, hiperqueratinización, queratosis, cambios del color de la piel, tales como marcas, enrojecimientos o bolsas bajo los ojos, aparición de áreas hiperpigmentadas tales como manchas por la edad, melasma o pecas, pérdida de lisura, piel de naranja, pérdida de la estructura de colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de aquellos tejidos próximos a la piel. El envejecimiento de la piel es un proceso que tiene dos componentes principales: el cronológico, que es debido al paso del tiempo, y el foto-inducido, que es debido al nivel de exposición a radiación ultravioleta (UV) y que se conoce como fotoenvejecimiento. La suma de varios factores medioambientales 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.

Hay descripciones en el estado de la técnica de diversos extractos vegetales con actividad inhibidora de elastasa [por ejemplo documentos JP 11-246386, JP 2000-072649, JP 11-279041, US 6.395.261, US 6.238.674], así como compuestos químicos sintéticos con esta actividad [documentos US 4.643.991, US 5.008.245, US 5.162.307, US 5.189.178]. La patente US 4.665.053 describe lipopéptidos sintéticos ricos en alanina y prolina, en particular lipopéptidos que contienen el dipéptido L-Ala-L-Ala, como inhibidores de elastasa. El documento WO 2007/113356 describe péptidos que comprenden citrulina, para reducir los signos del envejecimiento y tratar cicatrices.

Las sustancias individuales que se mencionan frecuentemente en relación con el incremento de la síntesis de colágeno y de este modo son técnica anterior son por ejemplo ingredientes activos tales como ácido ascórbico y sus derivados, tales como, en particular, palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo de magnesio, fosfato de ascorbilo de sodio y ascorbil alfa- y beta-glucósido, retinol y derivados de retinol, tales como ácido retinoico, retinal, retinol, acetato de retinilo o palmitato de retinilo, o extractos vegetales tales como, por ejemplo, extractos de la especie *Aloe* y *Centella*. Los ingredientes activos que se usan además frecuentemente para estimular la síntesis de colágeno también incluyen sustancias peptídicas y sus derivados, tales como por ejemplo carnitina, carnosina, creatina, péptidos de matriquina (por ejemplo lisil-treonil-treonil-lisil-serina) y otras estructuras peptídicas tales como pentapéptidos palmitoilados (por ejemplo Matrixyl® de Sederma/Croda) o el oligopéptido con el nombre comercial Vincipeptide (de Vincience, Francia). Además, los compuestos tales como ácido asiático, ácido madecásico, madecacósido, asiaticósido, extractos de *Centella asiatica*, niacinamida, astaxantina, glucanos, por ejemplo de levaduras y avenas, extracto de soja e isoflavonas de soja, tales como genisteína y daidzeína, rutina, crisina, morina, alcaloides de nuez de areca, forskolina, ácido betulínico, extractos de especie de *Plantago*, TGF-beta, extractos de *Ginkgo biloba*, glutamina y ácido glicólico se usan como estimuladores de la síntesis de colágeno.

Esta invención describe péptidos sintéticos que contienen aminoácidos no codificados eficaces en la inhibición de la elastasa y/o en la estimulación de la síntesis de colágeno en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo. No existe en el estado de la técnica ningún péptido con aminoácidos no codificados en su secuencia que presente actividad inhibidora de la elastasa y/o que estimule la síntesis de colágeno en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo. El uso de aminoácidos no codificados dificulta su reconocimiento por las proteasas, incrementando la vida media de los péptidos que los contienen. Este incremento de la vida media del péptido prolonga su eficacia inhibiendo la elastasa y/o estimulando la síntesis de colágeno.

Es por esto que a pesar del gran arsenal de compuestos y/o extractos existentes con una actividad frente a las enzimas que degradan colágeno o elastina o con un potencial para estimular la síntesis endógena de colágeno o elastina en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo, existe todavía una necesidad de identificar nuevos inhibidores de elastasa y/o estimuladores de la síntesis de colágeno que sean más eficaces y más selectivos que los conocidos en el estado de la técnica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona una solución al problema mencionado anteriormente aquí. Sorprendentemente, el solicitante de esta invención ha encontrado que determinados péptidos sintéticos con aminoácidos no codificados tienen una importante eficacia en la inhibición de la elastasa y/o en la estimulación de la síntesis de colágeno en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo, y por lo tanto son útiles para el tratamiento, prevención y/o cuidado

de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa y/o que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno.

Definiciones

- 5 Con el fin de facilitar la comprensión de esta invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención.

En esta descripción, las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Commission on Biochemical Nomenclature de la IUPAC-IUB especificadas en Eur. J. Biochem. (1984) 138:9-37 y en J. Biol. Chem. (1989) 264:633-673.

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

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

Símbolo	Resto	Símbolo	Resto	Símbolo	Resto
-Gly-		-Ala-		-Val-	
-Arg-		-Cit-		-Nle-	
-Trp-		-Tyr-		-Phg-	

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

La expresión "grupo alifático no cíclico" se usa en esta invención para englobar por ejemplo grupos alquilo, alquenilo y alquilino lineales o ramificados.

- 20 La expresión "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, más preferiblemente entre 1 y 12, aún más preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo, y similares.

- 25 La expresión "grupo alquenilo" se refiere a un grupo lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, más preferiblemente entre 2 y 12, aún más preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono con uno o más doble enlaces carbono-carbono, preferiblemente con 1, 2 o 3 doble enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, grupos vinilo, oleilo, linoleilo, y similares.

- 30 La expresión "grupo alquilino" 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, más preferiblemente entre 2 y 12, aún más preferiblemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono con uno o más triple enlaces carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 triple enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, tal como 1-pentinilo, y similares.

La expresión “grupo aliciclilo” se usa en esta invención para englobar, por ejemplo, grupos cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquilino.

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, más preferiblemente entre 3 y 12, aún más preferiblemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, 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, más preferiblemente entre 5 y 12, aún más preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono con uno o más doble enlaces carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 doble enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo, y similares.

El término “cicloalquilino” 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, más preferiblemente entre 5 y 12, aún más preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono con uno o más doble enlaces carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 o 3 triple enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo, el grupo ciclohex-1-in-1-ilo, y similares.

La expresión “grupo arilo” se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferiblemente entre 6 y 18, más preferiblemente entre 6 y 10, más preferiblemente 6 o 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 o 4 anillos aromáticos, unido a través de un carbono-carbono o condensado, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranílico, entre otros; o a un grupo aralquilo.

La expresión “grupo aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático que tiene entre 7 y 24 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenil)₂, y similares.

La expresión “grupo heterociclilo” se refiere a un anillo hidrocarbonado con 3-10 miembros, en el que uno o más átomos anulares, preferiblemente 1, 2 o 3 átomos anulares, son un elemento distinto de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, y puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados; los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar oxidados opcionalmente en el radical heterociclilo; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o puede ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterociclilo se refiere a un anillo con 5 o 6 miembros.

La expresión “grupo heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo entre 1 y 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono, incluyendo, por ejemplo, $-(CH_2)_{1-6}$ -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 usa en esta área técnica, puede existir un grado de sustitución en los grupos definidos anteriormente. De este modo, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de esta invención. Las referencias aquí a grupos sustituidos en los grupos de esta invención indica que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes, preferiblemente en las posiciones 1, 2 o 3, más preferiblemente en las posiciones 1 o 2, aún más preferiblemente en la posición 1. Estos sustituyentes incluyen, por ejemplo y sin limitarse a, alquilo de C₁-C₄; hidroxilo; alcoxi de C₁-C₄; amino; aminoalquilo de C₁-C₄; carboniloxilo de C₁-C₄; oxicarbonilo de C₁-C₄; halógeno tal como flúor, cloro, bromo e yodo; ciano; nitro; azido; alquil C₁-C₄-sulfonilo; tiol; alquil C₁-C₄-tio; ariloxilo tal como fenoxilo, $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$, en el que R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₄, alqueno de C₂-C₄, alquilino de C₂-C₄, cicloalquilo de C₃-C₁₀, arilo de C₆-C₁₈, aralquilo de C₇-C₁₇, heterociclilo de 3-10 miembros o un grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se definen mediante la fórmula general (I)

50
$$R_1-W_p-X_n-AA_1-4A_2-AA_3-AA_4-Y_m-R_2 \quad (I)$$

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que al menos uno de los aminoácidos AA₁, AA₂ o AA₄ no está codificado y:

AA₁ se selecciona del grupo que consiste en -Arg-, -Phg- y -Nle-, o es un enlace;

AA₂ se selecciona del grupo que consiste en -Ala-, -Phg-, -Cit- y -Nle-;

AA₃ se selecciona del grupo que consiste en -Trp-, -Val- y -Tyr-;

AA₄ se selecciona del grupo que consiste en -Phg- y -Gly-;

W, X y Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos codificados o no codificados;

p, n y m oscila entre 0 y 1;

- 5 R₁ se selecciona del grupo que consiste en 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-;

R₂ se selecciona del grupo que consiste en -NR₃R₄-, -OR₃- y -SR₃;

- 10 en los que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 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;

en el que R₅ se selecciona del grupo que consiste en 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;

- 15 y con la condición de que cuando AA₁ sea un enlace, AA₂ es -Phg- y AA₃ es -Trp-.

Los grupos R₁ y R₂ están unidos al amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

- Según una realización preferida de la invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo de C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo de C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo de C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo de C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo de C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, con 3-10 miembros anulares, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, con 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono y una cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente, R₁ se selecciona de H, acetilo, terc-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R₁ es H, acetilo, lauroilo, palmitoilo o miristoilo. En una realización incluso más preferida, el radical R₁ es acetilo.

- Según otra realización preferida, R₂ es -NR₃R₄-, -OR₃- o -SR₃-, en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo de C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo de C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo de C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo de C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo de C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, con 3-10 miembros anulares, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, con 2 a 24 átomos de carbono y 1 a 3 átomos distintos de carbono y una cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R₃ y R₄ pueden estar unidos a través de un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente, R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃-, en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo de C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo de C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo de C₆-C₁₅ sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido, con 3-10 miembros anulares, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, con 3 a 10 miembros y una cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente, R₃ y R₄ se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferiblemente, R₃ es H, y R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Según una realización más preferida, R₂ se selecciona de -OH y -NH₂.

Según otra realización de la invención, AA₂ es -Phg- y AA₄ es -Phg-.

- 45 Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Tyr-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃- en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

- 50 Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Nle-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Tyr-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃- en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Trp-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Nle-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Trp-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Val-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Val-, AA₄ es -Gly-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Trp-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es un enlace, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Trp-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R₂ es -OH o -NH₂. Más preferiblemente, R₁ es acetilo y R₂ es -OH. Aún más preferiblemente, p, n y m son 0.

Según otra realización de esta invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, preferiblemente R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo y palmitoilo, y preferiblemente R₂ se selecciona del grupo que consiste en -OH y -NH₂.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

Ac-Arg-Phg-Val-Gly-OH;

Ac-Arg-Phg-Val-Gly-NH₂,

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

Ac-Arg-Phg-Val-Phg-NH₂,

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

Ac-Arg-Phg-Trp-Phg-NH₂,

Ac-Nle-Phg-Trp-Phg-OH,

Ac-Nle-Phg-Trp-Phg-NH₂,

Ac-Phg-Phg-Trp-Phg-OH,

Ac-Phg-Phg-Trp-Phg-NH₂,

Ac-Phg-Phg-Val-Phg-OH,

Ac-Phg-Phg-Val-Phg-NH₂,

Ac-Phg-Phg-Val-Gly-OH,

Ac-Phg-Phg-Val-Gly-NH₂,

Ac-Nle-Phg-Val-Phg-OH,

- Ac-Nle-Phg-Val-Phg-NH₂,
 Ac-Phg-Phg-Tyr-Phg-OH,
 Ac-Phg-Phg-Tyr-Phg-NH₂,
 Ac-Nle-Phg-Tyr-Phg-OH,
 5 Ac-Nle-Phg-Tyr-Phg-NH₂,
 Ac-Arg-Phg-Tyr-Phg-OH,
 Ac-Arg-Phg-Tyr-Phg-NH₂,
 Ac-Nle-Ala-Trp-Phg-OH,
 Ac-Nle-Ala-Trp-Phg-NH₂,
 10 Ac-Nle-Ala-Tyr-Phg-OH,
 Ac-Nle-Ala-Tyr-Phg-NH₂,
 Ac-Nle-Phg-Tyr-Gly-OH,
 Ac-Nle-Phg-Tyr-Gly-NH₂,
 Palm-Phg-Cit-Trp-Phg-OH,
 15 Palm-Phg-Nle-Trp-Phg-NH₂,
 H-Arg-Cit-Val-Phg-OH,
 H-Arg-Nle-Val-Phg-OH,
 Ac-Arg-Nle-Val-Gly-OH,
 Ac-Arg-Nle-Val-Gly-NH₂,
 20 Ac-Phg-Trp-Phg-OH,
 Ac-Phg-Trp-Phg-NH₂,
 Palm-Arg-Phg-Val-Phg-NH₂,
 Palm-Arg-Phg-Trp-Phg-NH₂,
 Ac-Arg-Phg-Trp-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
 25 H-Arg-Phg-Val-Gly-NH₂
 Ac-Phg-Phg-Trp-Phg-OH,
 Ac-Phg-Phg-Trp-Gly-OH,
 Ac-Nle-Phg-Val-Gly-OH,
 Ac-Nle-Phg-Trp-Gly-OH,
 30 Ac-Gly-Phg-Phg-Trp-Phg-Gly-OH,
 Ac-Ala-Gly-Nle-Phg-Trp-Phg-OH,
 Ac-Gly-Gly-Arg-Phg-Trp-Phg-Gly-OH,
 Ac-Arg-Phg-Tyr-Phg-Ile-OH,
 Ac-Leu-Nle-Phg-Tyr-Phg-Gly-NH₂,
 35 Ac-Ser-Phe-Arg-Phg-Val-Phg-Phg-OH, y
 Ac-Phg-Phg-Arg-Phg-Val-Gly-Phg-OH;

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

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

Por ejemplo, cuando se indica que AA₁ puede ser -Phg-, se entiende que AA₁ se selecciona de -L-Phg-, -D-Phg- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice que AA₂ puede ser -Arg-, se entiende que puede ser -L-Arg-, -D-Arg- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos aquí permiten al experto en la técnica la obtención de cada uno de los estereoisómeros de los péptidos de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

En el contexto de esta invención, la expresión "aminoácidos no codificados" se refiere a aquellos aminoácidos no codificados por el código genético, naturales o no, por ejemplo citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, alo-isoleucina, alo-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" por D.C. Roberts y F. Vellaccio, en *The Peptides*, Vol. 5 (1983), Capítulo VI, Gross E. y Meienhofer J., Academic Press, Nueva York, USA, o en los catálogos comerciales de compañías especializadas tales como NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical Technology Chirotech, Peninsula Laboratories o RSP Amino Acid Analogues, entre otras.

En el contexto de esta invención, cuando p, n y m son distintos de 0, se entiende claramente que la naturaleza de W, X e Y no dificulta la actividad de los péptidos de la invención, sino que contribuye a la inhibición de la elastasa y/o estimula la síntesis de colágeno, o no tiene efecto sobre ellas.

El alcance de esta invención también incluye las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por esta invención. La expresión "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, tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, u orgánicas tales como etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicas, por ejemplo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otras, o inorgánicas, por ejemplo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otras. 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 [S. M. Berge, L.D. Bighley y Monkhouse D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci 66:1-19].

Otro aspecto de esta 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 esta invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.

En un aspecto particular, esta 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 esta invención, para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno.

En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, para la inhibición de la elastasa, preferiblemente, para la inhibición de la elastasa en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.

En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, para la estimulación de la síntesis de colágeno, por ejemplo para la estimulación de la síntesis de colágeno en la piel, membranas mucosas, y/o cuero cabelludo.

En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, que aumenta la elasticidad de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.

- 5 En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, que reduce o elimina las arrugas faciales.

- 10 En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cuero cabelludo, que reduce, retrasa y/o previene los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

- 15 En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo afectados por arrugas, arrugas de expresión, estrías, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, trastornos de cicatrización, úlceras, úlceras diabéticas, queloides, cicatrices hipertróficas, acné, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, inflamación, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, piel sensible, eccema, penfigoide bulboso, gingivitis, periodontitis, cáncer de piel, invasiones tumorales, metástasis tumoral, telangiectasia, cuperosis, venas varicosas, ojerías, bolsas bajo el ojo, alopecia y pérdida del cabello, rosácea y/o psoriasis.

- 20 En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, para el tratamiento o la higiene capilar.

- 25 En otro aspecto particular, esta 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 esta invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel del rostro y/o cuerpo o para la higiene facial y/o corporal.

En otro aspecto particular, el tratamiento, prevención y/o cuidado de esta invención se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica; preferiblemente, la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, inyecciones sin aguja mediante presión, mediante parches microeléctricos, o cualquier combinación de los mismos.

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

Procedimientos para la preparación

- 35 La síntesis de los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede realizarse según métodos convencionales conocidos en la técnica anterior, como por ejemplo mediante métodos de síntesis peptídica 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, Nueva York, Lloyd Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA], métodos de síntesis en disolución, una combinación de los métodos de síntesis en fase sólida y en disolución, o métodos de 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, preferiblemente vegetal, para liberar fragmentos peptídicos que contengan al menos la secuencia deseada.
- 40

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

- 45 - acoplar un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, a un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal protegido o unido a un soporte sólido;
- eliminar el grupo protector del extremo N-terminal;
- repetir la secuencia de acoplamiento y eliminar el grupo protector del extremo N-terminal hasta obtener la secuencia peptídica deseada;
- 50 - eliminar el grupo protector del extremo C-terminal o escindirlo del soporte sólido.

Preferiblemente, el extremo C-terminal está unido a un soporte sólido, y el procedimiento se desarrolla en fase sólida y por tanto incluye el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre a un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal unido a un soporte polimérico; la eliminación del grupo protector del extremo N-terminal; y la repetición de esta secuencia tantas veces como sea

necesario para obtener un tetrapéptido, seguido finalmente de la escisión del péptido sintetizado del soporte polimérico original.

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

Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un dipéptido o un tripéptido al soporte polimérico o a un dipéptido o aminoácido previamente unido al soporte polimérico. Estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la técnica, y se describen 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 desproteger los extremos N-terminal y C-terminal y/o escindir el péptido del soporte polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidos en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La modificación opcional de los extremos N-terminal y C-terminal puede realizarse con el péptido de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez el péptido ha sido escindido del soporte polimérico.

Alternativamente, R_1 puede introducirse mediante la reacción del extremo N-terminal del péptido de la invención con un compuesto R_1-Z , en el que R_1 tiene el significado descrito anteriormente y Z es un grupo saliente, tal como, y sin limitarse a, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; R_1 se introduce mediante una reacción de sustitución nucleófila en presencia de una base en un disolvente adecuado, en el que los fragmentos que tienen los grupos funcionales no implicados en la formación del enlace N-C están 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 en el que R_2 es $-OR_3$, $-NR_3R_4$ o $-SR_3$, con un fragmento complementario que 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 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 formación previa de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, y obteniendo de ese modo un péptido según la invención de fórmula general (I), en el que los fragmentos que tienen los grupos funcionales no implicados en la formación del enlace N-C están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternatively, otros radicales R_2 pueden introducirse por medio del acoplamiento simultáneo al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

El experto en la técnica 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", 5ª Edición, John Wiley & Sons, 2001].

La expresión "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 técnica.

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

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

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

El grupo guanidino de la cadena lateral de arginina se puede proteger con los grupos aliloxycarbonilo (Alloc), *para*-toluenosulfonilo (tosilo, Tos), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc), 2,2,4,6,7-pentametilhidro-benzofuran-5-sulfonilo (Pbf), nitro o 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), entre otros. El grupo indol de la cadena lateral

de triptófano se puede proteger con un grupo formilo (For), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), mesitilen-2-sulfonilo (Mts) o se puede usar sin protección. El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), *terc*-butilo (tBu), alilo (All), bencilo (Bzl) o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ), entre otros.

5 En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en la que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante Bzl, cHex o All, la cadena lateral de arginina se protege con Tos, la cadena lateral de triptófano se protege con For o Mts, y la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl.

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

15 Ejemplos de estos y otros grupos protectores adicionales, su introducción y su eliminación pueden encontrarse en la bibliografía [Greene T.W. y P.G.M. Wuts, (1999) "Protective groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Nueva York, Atherton B. y Sheppard R. C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" IRL Oxford University Press]. La expresión "grupos protectores" incluye también soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

20 Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, los soportes sólidos posibles utilizados en el método de la invención implican soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, tales como por ejemplo resinas *p*-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y Stewart J.M. (1981) "A *p*-methylbenzhydrylamine resin for improved solid phase synthesis of peptide amides" Peptides 2:45-50], resinas de 2-clorotritilo Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. y W. Schäfer (1989) "Darstellung geschützter Peptid substituiertes Fragmente unter Einsatz Triphenylmethyl Harze" Tetrahedron Lett. 30:3943-3946; Barlos K., Gatos D., Kaposos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid fragment mit Harz. 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 ligador 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-dimethoxyphenoxy)-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 diphenyl trialkoxy 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] 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

40 Los péptidos de la invención pueden administrarse para inhibir la actividad de elastasa y/o estimular la síntesis de colágeno en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con su sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y en forma de composición que los contiene.

45 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 el experto en la técnica ["Harry's Cosmetology", Octava Edición (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Vigésima Edición (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, US].

50 Los péptidos de esta invención tienen una solubilidad variable en agua, dependiendo de la naturaleza de su secuencia o las posibles modificaciones en los extremos N-terminal y/o C-terminal. Por tanto, los péptidos de esta 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 etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol, o cualquier combinación de ellos.

55 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 gravedad del trastorno o enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, y la naturaleza 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 esta invención en concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre 0,00000001% (en peso) y 20% (en peso); preferiblemente entre 0,000001% (en peso) y 20% (en peso), más preferiblemente entre 0,0001% (en peso) y 10% (en peso) y aún más preferiblemente entre 0,0001% (en peso) y 5% (en peso).

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

La expresión "sistemas de suministro" 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 tensioactivos, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitán, éter sulfatos, sulfatos, betainas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinolos, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

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

Ejemplos de sistemas de suministro o de liberación sostenida son liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de tensioactivo-fosfolípido, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como microemulsiones y nanoemulsiones, con el fin de lograr una mayor penetración del principio activo y/o mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Sistemas de suministro o de liberación sostenida preferidos son liposomas, micelas mixtas de tensioactivo-fosfolípido y microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa.

Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica, incluyendo parches adhesivos, parches no adhesivos y parches microeléctricos, o por administración sistémica, por ejemplo mediante vía oral o parenteral, incluyendo nasal, rectal, implantación o inyección subcutánea, o implantación o inyección directa en una parte del cuerpo concreta, y preferiblemente 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 de la naturaleza de la afección, trastorno y/o enfermedad a tratar y/o prevenir.

Los péptidos de esta invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o sustratos minerales sólidos tales como por ejemplo 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 y dispositivos médicos que están en contacto directo con la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo, de modo que liberen los péptidos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido o tejido no tejido o dispositivo médico o bien por fricción 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 preferible, los tejidos, tejidos no tejidos y dispositivos médicos que contienen los péptidos de la invención se emplean para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa y/o que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno.

Ejemplos de tejidos, tejidos no tejidos, prendas, dispositivos médicos y medios de inmovilización de los péptidos a ellos, incluyendo los sistemas de suministro y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, pueden encontrarse descritos en la bibliografía 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. and Elsner P., eds. S. Karger A.G., 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 dispositivos médicos preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de esta 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 excipientes cosmética o

farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada [Fauli i Trillo C. (1993) Treatise of Galenic Pharmacy, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

Las composiciones para aplicación tópica o formulación transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, tal como por ejemplo cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin limitarse a 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 en crema, disoluciones hidroalcohólicas, disoluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo formulaciones "para dejar puestas" y formulaciones "de aclarado". Estas formulaciones para aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin limitarse a toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, 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 esta invención, por ejemplo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol, entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de esta invención pueden aplicarse a 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 ellos, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la afección, trastorno y/o enfermedad a prevenir, cuidar y/o tratar.

Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los péptidos de esta invención, sus estereoisómeros y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para la administración oral, preferiblemente en forma de cosméticos orales, por ejemplo y limitarse a, cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, películas de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como cualquier otra presentación conocida por un experto en la técnica. En particular, los péptidos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, tal como y sin sentido limitarse a, en barras dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, soda, productos lácteos, derivados de soja, o ser incorporados en barras dietéticas. Los péptidos de esta invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, tales como y sin limitarse a, 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 también pueden administrarse por vía tópica o transdérmica, por cualquier otra vía apropiada, como 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 esta invención, el término "parenteral" incluye la vía nasal, auricular, oftálmica, rectal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intravítreas, intraespinales, intracraneales, intraarticulares, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de los ingredientes activos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Fauli 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 esta invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo tales como por ejemplo otros agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de la 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 carbonílicas, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel tales como humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de reducir 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, tales 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 acuaporinas, 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 serina proteasas como cathepsina 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 dermorrelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glucosaminoglucanos, 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 antitranspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citocinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan 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 pelo, 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 esta invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los péptidos de esta invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento de biofermentación. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12ª Edición (2008).

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y también una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto natural o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación que sea un agente inhibidor de elastasa, por ejemplo y sin limitarse a, Elhibin® [INCI: Proteína de soja (haba de soja) rica en glicina], Preregen® [INCI: Proteína de soja (haba de soja) rica en glicina, Óxido reductasas] o Regu®-Age [INCI: Proteína de salvado de arroz hidrolizada, Proteína de soja (haba de soja) rica en glicina, Óxido reductasas] comercializados por Pentapharm/DSM, Juvenesce [INCI: Etoxidiglicol y Triglicérido caprílico, Retinol, Ácido ursólico, Fitonadiona, Ilomastat], Micromerol™ [INCI: Extracto de Pyrus Malus], Heather Extract [INCI: Extracto de Calluna Vulgaris], Extracellium® [INCI: Proteína de patata hidrolizada] o Flavagrum™ PEG [INCI: Isoestearato de PEG-6, Laurato de hesperetina] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Proteasyl® TP LS8657 [INCI: Extracto de Pisum Sativum] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Sepilift DPHP [INCI: Dipalmitoil hidroxiprolina] comercializado por SEPPIC, Vitaderm® [INCI: Alcohol, Agua, Glicerina, Proteína de arroz hidrolizada, Extracto de Ilex Aquifolium, Ursolato de sodio, Oleanolato de sodio] comercializado por Rahm, Gatuline® Age Defense 2 [INCI: Extracto de semilla de Juglans Regia (nuez)] comercializado por Gattefosse, IP 2000 [INCI: Dextrano, Trifluoroacetil Tripéptido-2] comercializado por IEB y Atrium, Radicapitol [INCI: Propilenglicol, Agua, Extracto de flor de Passiflora Incarnata, Extracto de hoja de Ribes Nigrum (grosella negra), Extracto de hoja de Vitis Vinifera (uva)] comercializado por Solabia, o ViaPure™ Boswellia [INCI: Extracto de Olivanum (Boswellia Serrata)] comercializado por Soliance, entre otros.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y también una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto natural o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación que es un agente estimulador de la síntesis de colágeno, por ejemplo y sin limitarse a, ácido ascórbico y sus derivados, tales como palmitato de ascorbilo, fosfato de ascorbilo de magnesio, fosfato de ascorbilo de sodio y ascorbil alfa- y beta-glucósido, retinol y derivados de retinol, tales como ácido retinoico, retinal, acetato de retinilo o palmitato de retinilo, extractos vegetales tales como por ejemplo extractos de la especie *Aloe* y *Centella*, carnitina, carnosina, creatina, ácido asiático, ácido madecásico, madecassósido, asiaticósido, extractos de *Centella asiatica*, niacinamida, astaxantina, glucanos, extracto de soja e isoflavonas de soja, tales como genisteína y daidzeína, rutina, crisina, morina, alcaloides de nuez de areca, forskolina, ácido betulínico, extractos de especie de *Plantago*, TGF-beta, extractos de *Ginkgo biloba*, glutamina, ácido glicólico,

Matrixyl® [INCI: Palmitoil Pentapéptido-4]; Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoil Tetrapéptido-7, Palmitoil oligopéptido] o Dermaxyl® [INCI: Benzoato de alquilo de C12-15, Tribehenina, Ceramida 2, Esterol de colza PEG 10, Palmitoil Oligopéptido] comercializados por Sederma/Croda, Syn®-Coll [INCI: Palmitoil Tripéptido-5], Phytaluronate® [INCI: Goma de algarrobilla (*Ceratonia Siliqua*)] o BeauActive™ MTP [INCI: Proteína de leche hidrolizada] comercializados por Pentapharm/DSM, Thalassine™ [INCI: Extracto de algas] comercializado por Biotechmarine, EquiStat™ [INCI: Extracto de fruto de *Pyrus Malus*, Extracto de semilla de soja rica en glicina] o Juvenesce [INCI: Etoxidiglicol y Triglicérido caprílico, Retinol, Ácido ursólico, Fitonadiona, Ilomastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, SMS Anti-wrinkle® [INCI: Oligopéptidos purificados a partir de *Annona Squamosa*] o Papilactyl D® [INCI: Agua, Extracto de tubérculo de *Cyperus Esculentus*] comercializados por Silab, Chronoline™ [INCI: Glicerina, Agua (Aqua), Dextrano, Caprooil Tetrapéptido-3], Kollaren® [INCI: Tripéptido-1] o Thymulen®4 [INCI: Agua, Dextrano, Acetil Tetrapéptido-2] comercializado por Atrium Innovations/Unipex Group, BioLyse T.A. [INCI: Oligopéptido Original, compuesto de L-lisina y L-arginina] o Peptiskin® [INCI: Polipéptido de arginina/lisina] comercializados por Solabia, Gatuline® In-Tense [INCI: Triglicérido caprílico/cáprico, Extracto de flor de *Spilanthes Acmella*] comercializado por Gattefossé, PhytoCellTec™ Malus Domestica [INCI: Cultivo celular del fruto de *Malus Domestica*, Goma Xantana, Glicerina, Lecitina, Fenoxietanol, Aqua] comercializado por Mibelle Biochemistry, Phytosphingosine SLC [INCI: Saliciloil Fitosfingosina] comercializado por Evonik Goldschmidt, Dakaline [INCI: Extracto de *Prunus Amygdalus Dulcis*, Extracto de corteza de *Anogeissus Leiocarpus*] comercializado por Soliance, Collaxyl® [INCI: Hexapéptido-9], GP4G [INCI: Extracto de *Artemia*], D'Orientine™ [INCI: Extracto de semilla de *Phoenix Dactylifera* (Dátil)] o Ederline™ [INCI: Extracto de fruto de manzana *Pyrus Malus*] comercializados por Vincience, o Homeostatine [INCI: *Enteromorpha Compressa*, *Caesalpinia Spinosa*] comercializado por Provital.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y también una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto natural o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación que es un agente capturador de especies reactivas carbonílicas, un agente capturador de radicales libres y/o un agente antiglicación, tales como por ejemplo y sin limitarse a, carnosina y sus derivados, GHK [INCI: Tripéptido-1] y sus sales y/o derivados, o Aldenine® [INCI: Proteína de trigo hidrolizada, Proteína de soja hidrolizada, Tripéptido-1] o Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionil Tripéptido-33] comercializados por Lipotec, entre otros.

Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y también una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que es un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento, por ejemplo y sin limitarse a, extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium Alpinum* o *Dunaliella salina*, entre otros, o al menos un compuesto sintético o producto que es un agente antiarrugas o antienvjecimiento, por ejemplo y sin limitarse a, Matrixyl® [INCI: Palmitoil Pentapéptido-3], Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoil Tetrapéptido-7, Palmitoil Oligopéptido], Essenskin™ [INCI: Hidroximetionina cálcica], Renovage [INCI: Teprenona] o Dermaxyl® [INCI: Palmitoil Oligopéptido] comercializados por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapéptido-3], Syn Ake® [INCI: Diacetato de Dipéptido Diaminobutiroil Bencilamida], Syn®-Coll [INCI: Palmitoil Tripéptido-5], Phytaluronate [INCI: Goma de algarrobilla (*Ceratonia Siliqua*)] o Preregen® [INCI: Proteína de soja (haba de soja) rica en glicina, Óxido reductasas] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Extracto de *Hibiscus Esculentus* hidrolizado], Syniorage™ [INCI: Acetil Tetrapéptido-11], Dermican™ [INCI: Acetil Tetrapéptido-9] o DN-AGE™ LS [INCI: Extracto de hoja de *Cassia Alata*] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Mannuronato de metilsilanol] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Aspartato de Metilsilanol Hidroxiprolina] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetil Hexapéptido-8], SNAP-7 [INCI: Acetil Heptapéptido-4], SNAP-8 [INCI: Acetil Octapéptido-3], Leuphasyl® [INCI: Pentapéptido 18], Inyline™ [INCI: (propuesto) Acetil Hexapéptido-30], Aldenine® [INCI: Proteína de trigo hidrolizada, Proteína de soja hidrolizada, Tripéptido-1], Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionil Tripéptido-33], Decorinyl™ [INCI: Tripéptido-10 Citrulina], Trylagen™ [INCI: Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de trigo hidrolizada, Proteína de soja hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1]; Eyeseryl® [INCI: Acetil Tetrapéptido-5], Péptido AC29 [INCI: Acetil Tripéptido-30 Citrulina], Lipochroman-6 [INCI: Dimetilmetoxi Cromanol], Chromabright™ [INCI: Palmitato de dimetilmetoxi cromanilo], Vilastene™ [INCI: Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-10 Citrulina], dGlyAGE™ [INCI: Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-9 Citrulina] o Antarcitine® [INCI: Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*] comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripéptido-1, Dextrano] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapéptido-9], Orsirtine™ GL [INCI: Extracto de *Oryza Sativa* (arroz)], D'Orientine™ IS [INCI: Extracto de semilla de *Phoenix Dactylifera* (Dátil)], Phytoquintescine™ [INCI: Extracto de *Einkorn* (*Triticum monococcum*)] o Quintescine™ IS [INCI: Dipéptido-4] comercializados por Vincience, BONT-L Péptido [INCI: Palmitoil Hexapéptido-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Proteína de trigo hidrolizada palmitoílica] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoil Hidroxiprolina] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: Extracto de *Acmella oleracea*], Gatuline® In-Tense [INCI: Extracto de flor de *Spilanthes Acmella*] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: Extracto de semilla de *Juglans Regia* (nuez)] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Extracto de algas] comercializado por Biotechmarine, Chronoline™ [INCI: Caprooil Tetrapéptido-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetil Tetrapéptido-2] comercializados por Atrium Innovations/Unipex Group, EquiStat [INCI: Extracto de fruto de *Pyrus Malus*, Extracto de semilla de soja rica en glicina] o Juvenesce

- [INCI: Etoxidiglicol y Triglicérido caprílico, Retinol, Ácido ursólico, Ftonadiona, Ilomastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosina, Tocoferol, Extracto de fruto de Silybum Marianum] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: Cultivo celular de fruto de Malus Domestica] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxlift [INCI: Extracto de Pimpinella Anisum] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: Extracto de semilla de Annona Squamosa comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca²⁺ tales como, por ejemplo y sin limitarse a, la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadoras del ADN tales como, por ejemplo y sin limitarse a, fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro, entre otros.
- 10 Un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y también una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico tal como por ejemplo extractos o hidrolizados de extractos de *Bupleurum Chinensis*, *Cecropia Obtusifolia*,
 15 *Celosia Cristata*, *Centella Asiatica*, *Chenopodium Quinoa*, *Chrysanthellum Indicum*, *Citrus Aurantium Amara*, *Coffea Arabica*, *Coleus Forskohlii*, *Commiphora Myrrha*, *Crithmum Maritimum*, *Eugenia Caryophyllus*, *Ginkgo Biloba*, *Hedera Helix* (extracto de hiedra), *Hibiscus Sabdariffa*, *Ilex Paraguariensis*, *Laminaria Digitata*, *Nelumbium Speciosum*, *Paullinia Cupana*, *Peumus Boldus*, *Phyllacantha Fibrosa*, *Prunella Vulgaris*, *Prunus Amygdalus Dulcis*, *Ruscus Aculeatus* (extracto de rusco), *Sambucus Nigra*, *Spirulina Platensis Algae*, *Uncaria Tomentosa* o *Verbena Officinalis*, entre otros, o, además, al menos un compuesto sintético, extracto o producto obtenido mediante un procedimiento de biofermentación que es un agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico, por ejemplo y sin limitarse a, dihidromirricetina, coenzima A, lipasa, glaucina, esculina, visnadina, Regu®-Shape [INCI: ácido linoleico isomerizado, Lecitina, Glicerina, Polisorbato 80] comercializado por Pentapharm/DSM, UCPeptide™ V [INCI: Pentapéptido] o AT Peptide™ IS [INCI: Tripéptido-3] comercializados por Vincience/ISP, Adiposlim [INCI: Laurato de sorbitán, Lauroil prolina] comercializado por SEPPIC, Liporeductyl® [INCI: Lecitina, Cafeína, Extracto de raíz de rusco (*Ruscus Aculeatus*), Hidroyoduro de té, Extracto de hiedra (*Hedera Helix*), Carnitina, Escina, Tripéptido-1] comercializado por Lipotec, cafeína, carnitina, escina y/o yoduro de trietanolamina, entre otros.

Aplicaciones

- 30 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.
- Adicionalmente, esta invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la inhibición de elastasa y/o estimulación de la síntesis de colágeno, preferiblemente en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.
- 35 Asimismo, otro aspecto de esta invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, prevención y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de elastasa y/o que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno, preferiblemente en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.
- De manera preferida, entre las afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo a tratar, prevenir y/o cuidar debidas a la actividad de elastasa y/o que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno se encuentran arrugas, arrugas de expresión, estrías, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, trastornos de cicatrización, úlceras, úlceras diabéticas, queloides, cicatrices hipertróficas, acné, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, inflamación, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, piel sensible, eccema, penfigoide bulboso, gingivitis, periodontitis, cáncer de piel, invasiones tumorales, metástasis tumoral, telangiectasia, cuperosis, venas varicosas, ojeras, bolsas bajo el ojo, alopecia y pérdida del cabello, rosácea y/o psoriasis.
- 45 Según una realización preferida, esta invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I) en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo para reducir, retrasar y/o prevenir los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.
- Según otra realización preferida, esta 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 que aumenta la elasticidad de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.

En otro aspecto particular, esta 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 que reduce o elimina las arrugas faciales.

5 Según otra realización preferida, esta 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 o la higiene capilar. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene capilar incluyen champús, acondicionadores, lociones capilares, tónicos capilares o mascarillas para el cuero cabelludo, entre otros.

10 Según otra realización preferida, esta invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la higiene corporal o el tratamiento y/o cuidado de la piel del rostro y/o del cuerpo. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para la higiene corporal o el tratamiento y/o cuidado de la piel del rostro y/o del cuerpo incluyen cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin limitarse a 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 en crema, disoluciones hidroalcohólicas, disoluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo formulaciones "para dejar puestas" y formulaciones "de aclarado", toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, 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.

25 Las composiciones que contienen los péptidos de esta invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse a la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo, o administrarse por vía oral o parenteral según sea necesario para tratar, prevenir y/o cuidar una afección, trastorno y/o enfermedad.

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

35 Un aspecto adicional de esta invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento, prevención y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades de mamíferos, preferiblemente seres humanos, que se benefician de la inhibición de elastasa y/o de la estimulación de la síntesis de colágeno, que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferiblemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que lo contiene. Esta invención proporciona también un método cosmético o farmacéutico para inhibir la elastasa y/o estimular la síntesis de colágeno, preferiblemente en la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo. Asimismo, esta invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para incrementar la elasticidad de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo. Un aspecto adicional de esta invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para reducir o eliminar arrugas faciales.

45 Además, esta invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento, prevención y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa y/o que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno, que incluye la aplicación tópica o transdérmica sobre la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

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

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí ilustran la naturaleza de esta invención.

Ejemplos

55 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 Commission on Biochemical Nomenclature de la IUPAC-IUB especificadas en Eur. J. Biochem. (1984) 138:9 37 y en J. Biol. Chem. (1989) 264:633-673.

- ®, resina; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Ala, alanina; All, alilo; Alloc, aliloxicar-bonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)]fenoxiacético; Arg, arginina; Boc, *terc*-butiloxycarbonilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxycarbonilo; BSA, seroalbúmina bovina; Bzl, bencilo; Cbz, benciloxycarbonilo; cHx, ciclohexilo; Cit, citrulina; CITrt-®, resina de 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]; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobenciloxycarbonilo; 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; ECM, matriz extracelular; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; ELISA, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima; equiv, equivalente; ES-MS, espectrometría de masas con ionización por electropulverización; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo; GAG, glucosaminoglucano; Gly, glicina; HLE, elastasa leucocitaria humana; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía de líquidos de alta resolución; INCI, Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metilbutilo; MAGP, glucoproteína asociada a microfibrillas; MBHA, p-metilbenzhdridilamina; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; MLV, vesículas multilaminares; MMP, metaloproteasa de la matriz; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; Mtt, metiltritilo o metoxitritilo; Nle, norleucina; N-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil)-3,5-bis(dimetoxifenoxi)valérico; Palm, palmitoilo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametil-dihidrobenzofuran-5-sulfonilo; PBS, disolución salina tamponada con fosfato; Phg, fenilglicina; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, *para*-nitrobenciloxycarbonilo; q.s., cantidad suficiente; q.s.p., cantidad suficiente para; tBu, *terc*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Tos, *para*-toluenosulfonilo o tosilo; Troc, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; Trp, triptófano; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta; Val, valina; Z, benciloxycarbonilo.

25 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 placas porosas. Los disolventes y los reactivos solubles se han eliminado por succión. El grupo Fmoc se elimina con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1x1 min, 1x5 min; 5 ml/g de 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, nuevamente, desprotección, se llevaron a cabo con DMF (3x1 min) cada vez usando 10 ml de disolvente/g de resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml de disolvente/g de resina. El control de los acoplamientos se realizó mediante la prueba de ninhidrina [Kaiser E., Colescott R.L., Bossing C.D. y Cook P.I. (1970) Color test for detection of free terminal amino groups in the solid phase synthesis of peptides, "Anal. Biochem. 34:595 598]. Todas las reacciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a temperatura ambiente.

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

40 EJEMPLO 1

Obtención de Fmoc-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-Y_m-O-2-CITrt-®, en el que AA₄ es -L-Phg-, -D-Phg- o -Gly-, AA₃ es -L-Trp-, -L-Tyr- o -L-Val-; AA₂ es -L-Ala-, -L-Cit-, -L-Nle-, -L-Phg- o -D-Phg-; AA₁ es -L-Arg-, -L-Phg-, -D-Phg- o -L-Nle-; y n y m son 0.

- Se incorporaron 3,29 g de Fmoc-L-Phg-OH, 3,29 g de Fmoc-D-Phg-OH o 2,61 g de Fmoc-Gly-OH (8,8 mmoles; 1 equiv), disueltos en 55 ml de DCM al que se añadieron 1,3 ml de DIEA (7,6 mmoles; 0,86 equiv), se acoplaron a resina de 2-clorotritilo seca (5,5 g; 8,8 mmoles). La suspensión se agitó durante 5 min., después de lo cual se añadieron 2,5 ml de DIEA (14,6 mmoles; 1,66 equiv). La mezcla se dejó reaccionar durante 40 min. Los grupos cloruro restantes se bloquearon mediante tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

- El grupo del extremo N-terminal Fmoc se desprotegió como se describió en los métodos generales, y 9,38 g de Fmoc-L-Trp-OH, 10,11 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 7,47 g de Fmoc-L-Val-OH (22 mmoles; 2,5 equiv) se acoplaron a la resina peptídica en presencia de DIPCDI (3,39 ml; 22 mmoles; 2,5 equiv) y HOBt (3,37 g; 22 mmoles; 2,5 equiv), utilizando DMF como disolvente, durante 1 h. La resina se lavó entonces como se describió en los métodos generales, y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repitió para acoplar el siguiente aminoácido. Según los protocolos descritos, se acoplaron secuencialmente 6,85 g de Fmoc-L-Ala-OH, 8,74 g de Fmoc-L-Cit-OH, 7,77 g de Fmoc-L-Nle-OH, 8,21 g de Fmoc-L-Phg-OH u 8,21 g de Fmoc-D-Phg-OH (22 mmoles; 2,5 equiv), y entonces 14,27 g de Fmoc-L-Arg-(Pbf)-OH, 8,21 g de Fmoc-L-Phg-OH, 8,21 g de Fmoc-D-Phg-OH o 7,77 g de Fmoc-L-Nle-OH (22 mmoles; 2,5 equiv) en presencia, en cada acoplamiento, de 3,37 g de HOBt (22 mmoles; 2,5 equiv) y 3,39 ml de DIPCDI (22 mmoles; 2,5 equiv).

Tras la síntesis, las resinas peptídicas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron mediante corriente de nitrógeno.

EJEMPLO 2

Obtención de Fmoc-Xn-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-Y_m-AM-MBHA-®, en el que AA₄ es -L-Phg-, -D-Phg- o -Gly-; AA₃ es -L-Trp-, -L-Tyr- o -L-Val-; AA₂ es -L-Ala-, -L-Cit-, -L-Nle-, -L-Phg- o -D-Phg-; AA₁ es -L-Arg-, -L-Phg-, -D-Phg- o -L-Nle-; y n y m son 0.

6,85 g de resina Fmoc-AM-MBHA con una carga de 0,73 mmoles/g (5 mmoles) se trataron con piperidina-DMF según el protocolo general descrito, a fin de eliminar el grupo Fmoc. A la resina desprotegida se incorporaron 9,33 g de Fmoc-L-Phg-OH, 9,33 g de Fmoc-D-Phg-OH o 7,43 g de Fmoc-Gly-OH (25 mmoles; 5 equiv) usando DIPCDI (3,85 ml; 25 mmoles; 5 equiv) y HOBt (3,85 g; 25 mmoles; 5 equiv) y DMF como disolvente durante 1 hora.

La resina se lavó entonces como se describió en los métodos generales, y el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc se repitió para acoplar el siguiente aminoácido. Tras los protocolos descritos previamente, 10,67 g de Fmoc-L-Trp-OH, 11,49 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH u 8,49 g de Fmoc-L-Val-OH (25 mmoles; 5 equiv); 9,33 g de Fmoc-L-Phg-OH, 9,33 g de Fmoc-D-Phg-OH, 7,78 g de Fmoc-L-Ala-OH, 9,94 g de Fmoc-L-Cit-OH u 8,84 g de Fmoc-L-Nle-OH (25 mmoles; 5 equiv) y posteriormente 16,22 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, 9,33 g de Fmoc-L-Phg-OH, 9,33 g de Fmoc-D-Phg-OH u 8,84 g de Fmoc-L-Nle-OH (25 mmoles; 5 equiv) se acoplaron secuencialmente en presencia, en cada acoplamiento, de 3,85 g de HOBt (25 mmoles; 5 equiv) y 3,85 ml de DIPCDI (25 mmoles; 5 equiv).

Tras la síntesis, las resinas peptídicas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron mediante corriente de nitrógeno.

EJEMPLO 3

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

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

EJEMPLO 4

Procedimiento para introducir el grupo palmitólico R₁ en la resina peptídica obtenida en el Ejemplo 3

2,56 g de ácido palmítico (10 mmoles; 10 equiv), predisuelto en DMF (1 ml), se añadieron a 1 mmol de resinas peptídicas obtenidas en el Ejemplo 3 en presencia de 1,53 g de HOBt (10 mmoles; 10 equiv) y 1,54 ml de DIPCDI (10 mmoles; 10 equiv). Se dejaron reaccionar durante 15 horas, después de lo cual la resina se lavó con THF (5 x 1 min), DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), THF (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter (3 x 1 min), y se secó a vacío.

EJEMPLO 5

Procedimiento para introducir el grupo acetilo R₁ en la resina peptídica obtenida en el Ejemplo 3.

1 mmol de resina peptídica obtenida en el Ejemplo 3 se trató con 25 equiv de anhídrido acético en presencia de 25 equiv de DIEA, utilizando 5 ml de DMF como disolvente. Se dejó reaccionar durante 30 min, después de lo cual las resinas peptídicas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min), y se secaron a vacío.

EJEMPLO 6

Procedimiento de escisión de resinas peptídicas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5.

200 mg de la resina peptídica seca obtenida en los ejemplos 3, 4 y 5 se trataron con 5 ml de TFA-TIS-H₂O (90:5:5) durante 2 h a temperatura ambiente con agitación. Los filtrados se recogieron en 50 ml de éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringuillas de polipropileno equipadas con discos de polietileno porosos, y se lavaron 5 veces con 50 ml de éter dietílico. Los precipitados finales se secaron a vacío.

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

EJEMPLO 7

Procedimiento general del soporte polimérico y derivatización con amina sustituida R₂: Obtención de Ac-Xn-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-Y_m-NH-(CH₂)₁₅-CH₃, en el que AA₄ es -L-Phg-, -D-Phg- o -Gly-; AA₃ es -L-Trp-, -L-Tyr- o -L-Val-; AA₂ es -L-Ala-, -L-Cit-, -L-Nle-, -L-Phg- o -D-Phg-; AA₁ es -L-Arg-, -L-Phg-, -D-Phg- o -L-Nle-; y n y m son 0

- Los péptidos Ac-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-Y_m-OH con cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron tratando 150 mg de resina peptídica Ac-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-Y_m-O-2-CITrt-® del Ejemplo 5, previamente secada a vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una disolución al 3% de TFA en DCM, durante 5 min. Los filtrados se recogieron en 50 ml de éter dietílico frío, y el tratamiento se repitió tres veces. Las disoluciones etéreas se evaporaron a vacío hasta sequedad a temperatura ambiente, los precipitados se disolvieron en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron. 10 mg de los productos brutos obtenidos se pesaron en un matraz y se añadieron 3 equiv de hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidra, y se añadieron 2 equiv de DIPCDI, y se dejó reaccionar con agitación magnética a 47°C. Las reacciones se monitorizaron mediante HPLC en busca de la desaparición del productos inicial, que estaba terminada tras 24-48 h. Los disolventes se evaporaron hasta sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-X_n-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-Y_m-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25 ml de una mezcla de DCM-TFA-anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron a 250 ml de éter dietílico frío, los disolventes se evaporaron a presión reducida, y se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disolvieron en una mezcla de 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron.
- El análisis mediante HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% de TFA) en H₂O (+0,1% de TFA) mostró una pureza que supera en todos los casos el 70%. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó mediante ES-MS.

EJEMPLO 8

Ensayo de inhibición de elastasa

- Los péptidos se resuspendieron en agua en presencia de 0,5% de DMSO. El ensayo se llevó a cabo en microplacas negras de 96 pocillos usando el kit de ensayo de elastasa EnzChek[®] (Molecular Probes). Para este fin, los péptidos se preincubaron a 0,1 mM durante 1 hora con 0,4 unidades/ml de elastasa a temperatura ambiente con agitación moderada, después de lo cual el sustrato conjugado se añadió a fluoresceína (DQTM Elastin), a una concentración final de 25 µg/ml, y las reacciones se incubaron durante 2 h a temperatura ambiente con agitación y protegidas de la luz. El sustrato, cuya fluorescencia se inhibe, es digerido por la elastasa liberando fragmentos fluorescentes que son monitorizados por fluorescencia mediante un lector FLUOstar galaxy (BMG LabTechnologies) utilizando filtros de 485 nm para la excitación y 530 nm para la emisión.

La Tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de inhibición por encima de 45%. Los valores de inhibición se normalizaron respecto a los valores basales de inhibición promedio.

Tabla 2. Porcentaje de inhibición de elastasa

Péptido	% de inhibición
Ac-Phg-Phg-L-Val-Phg-OH	76,1
Ac-Phg-Phg-L-Val-Gly-OH	64,2
Ac-Phg-Phg-L-Trp-Phg-OH	84,2
Ac-Phg-Phg-L-Trp-Gly-OH	65,0
Ac-L-Nle-Phg-L-Val-Phg-OH	73,8
Ac-L-Nle-Phg-L-Val-Gly-OH	62,7
Ac-L-Nle-Phg-L-Trp-Phg-OH	90,0
Ac-L-Nle-Phg-L-Trp-Gly-OH	69,6
Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH	82,3
Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Gly-OH	81,4
Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH	90,3
Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Gly-OH	66,9
Ac-Phg-L-Trp-Phg-OH	45,1

EJEMPLO 9

Preparación de una composición cosmética que contiene Palm-L-Nle-Phg-L-Tyr Phg-NH₂.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A ACEITE MINERAL	8,0
A ÁCIDO ESTEÁRICO	2,4
A ALCOHOL CETEARÍLICO	1,6
A CERA DE ABEJAS	0,8
B GLICERINA	2,4
B AQUA (AGUA)	63,4
C CARBÓMERO	0,3
C TRIETANOLAMINA	0,9
D AQUA (AGUA)	15,0
D <i>Palm-L-Nle-Phg-L-Tyr-Phg-NH₂</i> (0.01%)	5,0
D CONSERVANTES	0,5
D LECITINA	0,4

EJEMPLO 10

Preparación de liposomas que contienen Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH.

- 5 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 disolución acuosa del péptido a la concentración deseada (que contiene Phenonip®), y se obtuvieron los liposomas MLV. Los liposomas ULV se obtuvieron sumergiendo los liposomas MLV en un baño de ultrasonidos a 55°C durante 8 ciclos de 2 min. en intervalos de 5 min. El tamaño de los liposomas ULV se redujo haciéndolos pasar a través de un sistema de extrusión a alta presión.

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

10

EJEMPLO 11

Composición de una crema facial que contiene Ac-Phg-Phg-L-Trp-Phg-OH

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A BUTYROSPERMUM PARKII	3,5-4,5
A HEXANOATO DE CETEARILETILO	3-5
A ESTEARATO DE GLICERILO S.E.	1,5-2,5
A ESCUALANO	0,5-1
A ESTEARATO DE PEG-100	1
A POLISORBATO 60	0,30
A PALMITATO DE CETILO	1,5-2,5

A DIMETICONA	2,5-3,5
A ALCOHOL CETEARÍLICO	1,5-2,5
A ÁCIDO PALMÍTICO	0,5
B AQUA (AGUA)	2
B GLICERINA	1,5-2,5
B BUTILENGLICOL	1-3
B MANITOL	0,5-1,5
B LECITINA HIDROGENADA	0,5-1,5
B PROPILENGLICOL	0,5-1,5
C CARBÓMERO	0,4
C PALMITATO DE ETILHEXILO	1,5-2,5
D TROMETAMINA	0,4
D AQUA (AGUA)	1
E CONSERVANTES	c.s.
F <i>Ac-Phg-Phg-L-Trp-Phg-OH</i>	0,001
F AQUA (AGUA)	c.s.p.100

EJEMPLO 12

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

- 5 Los liposomas del ejemplo 10 se dispersaron en agua con conservantes (EDTA, imidazolidinil urea y Phenonip®) con agitación suave. Se añadió Hispagel® 200 [INCI: agua, glicerina, poliacrilato de glicerilo], y se agitó suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
LIPOSOMAS QUE CONTIENEN <i>Ac-L-Arg-Phg-L-Val-Phg-OH</i> (1%)	10,00
EDTA DISÓDICO	0,15
IMIDAZOLIDINIL UREA	0,10
CONSERVANTE	0,50
AQUA (AGUA)	29,25
AQUA (AGUA), GLICERINA, POLIACRILATO DE GLICERILO	60,00

EJEMPLO 13

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

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
SULFOSUCCINATO DE DIETILHEXILO Y SODIO	1,35
ÁCIDO ISOESTEÁRICO	7,65
AQUA (AGUA)	0,2
ALCOHOL DESNAT.	0,8

COCOATO DE ETILHEXILO	90
<i>Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH</i>	0,005

EJEMPLO 14

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

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
AQUA (AGUA)	c.s.p. 100
CONSERVANTES	0,5
PERFUME (FRAGRANCIA)	0,10
ALCOHOL DESNATURALIZADO	10,0
CROSPOLÍMERO DE ACRILATOS/ACRILATO DE ALQUILO DE C10-30	0,75
LECITINA	0,12
BUTILENGLICOL	0,75
<i>Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH</i>	0,0003
GOMA XANTANA	0,012

5 EJEMPLO 15

Composición de una loción capilar que contiene *Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃*

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
ALCOHOL DESNATURALIZADO	50-60
PANTENOL	0,05-0,15
RICINOLEATO DE ZINC	0,05-0,10
FRAGRANCIA	0,02
AQUA (AGUA)	c.s.p.100
<i>Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃</i>	0,01

EJEMPLO 16

Preparación de composición de micelas mixtas que contiene *Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH*

- 10 En un recipiente adecuado para toda la muestra, se pesaron los ingredientes de la fase A y se calentaron ligeramente a alrededor de 30°C para ayudar a disolver parte de los conservantes. Seguidamente, se añadieron los componentes de la fase B y se homogeneizaron con agitación moderada.
- Entonces se añadió la fase C con agitación continua, tras lo cual se añadió la fase D con agitación lenta evitar la espumación.
- 15 El pH se ajustó a 5,5-6,5.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AQUA (AGUA)	c.s.p.100
A FENOXIETANOL	0,5

A CAPRILIL GLICOL	0,5
A SORBATO DE POTASIO	0,3
B AQUA (AGUA)	27,5
B <i>Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH</i>	0,025
B LECITINA	4,0
C GOMA XANTANA	0,4
D AQUA (AGUA). CAPRILIL/CAPRIL GLUCÓSIDO	30

EJEMPLO 17

Efecto de la composición del Ejemplo 14 sobre el incremento de la elasticidad de la piel

5 Para evaluar la eficacia de la composición del Ejemplo 14 de la invención, la loción se aplicó en los muslos de 20 voluntarios, dos veces al día durante dos meses.

La elasticidad de la piel se midió usando un Cutómetro, y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Medida de la elasticidad de la piel.

Medida de la deformación máxima (R_0)				
T_0	T_f	Variación promedio	% de variación	t de Student
0,256	0,216	-0,04	-15,6%	$p < 0,001$
Medida de la elasticidad (R_2)				
T_0	T_f	Cambio promedio	% de variación	t de Student
0,572	0,652	0,08	14,0%	$p < 0,001$

Se obtuvo un incremento promedio de 14% en la elasticidad.

EJEMPLO 18

10 Efecto de una composición placebo que corresponde a la del Ejemplo 14 sobre el incremento de la elasticidad de la piel

Para evaluar la eficacia de una composición placebo que corresponde a la del Ejemplo 14 de la invención (sin el péptido *Ac-L-Arg-Phg-L-Trp-Phg-OH*), un panel de 20 voluntarios aplicó la loción en los muslos dos veces al día durante dos meses.

15 La elasticidad de la piel se midió usando un Cutómetro, y los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

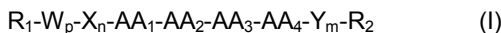
Tabla 5. Medida de la elasticidad de la piel.

Medida de la deformación máxima (R_0)				
T_0	T_f	Variación promedio	% de variación	t de Student
0,243	0,234	-0,009	-3,7%	$p > 0,05$
Medida de la elasticidad (R_2)				
T_0	T_f	Cambio promedio	% de variación	t de Student
0,584	0,567	-0,017	-2,9%	$p > 0,05$

No se observó ningún incremento en la elasticidad de la piel después de dos meses de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, caracterizado por que al menos uno de los aminoácidos AA₁, AA₂ o AA₄ no está codificado, y por que:

AA₁ se selecciona del grupo que consiste en -Arg-, -Phg- y -Nle-, o es un enlace;

AA₂ se selecciona del grupo que consiste en -Ala-, -Phg-, -Cit- y -Nle-;

AA₃ se selecciona del grupo que consiste en -Trp-, -Val- y -Tyr-;

AA₄ se selecciona del grupo que consiste en -Phg- y -Gly-;

10 W, X y Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos codificados o no codificados; p, n y m oscila entre 0 y 1;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en 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-;

15 R₂ se selecciona del grupo que consiste en -NR₃R₄-, -OR₃ y -SR₃;

en los que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 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;

20 en el que R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y con la condición de que cuando AA₁ sea un enlace, AA₂ es -Phg- y AA₃ es -Trp-.

25 2. El péptido según la reivindicación 1, caracterizado por que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, myristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Arg- o -L-Nle-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Tyr-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

30 3. El péptido según la reivindicación 1, caracterizado por que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, myristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg- o -L-Nle- o un enlace, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Trp-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

4. El péptido según la reivindicación 1, caracterizado por que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, myristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Arg-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Val-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg- o -L-Gly-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

35 5. El péptido según la reivindicación 1, caracterizado por que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, myristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₂ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA₃ es -L-Trp-, AA₄ es -L-Phg- o -D-Phg-, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ en el que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

40 6. El 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 5, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo.

7. El péptido según la reivindicación 6 para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que son consecuencia de la actividad de la elastasa.

45 8. El péptido según la reivindicación 6 para el tratamiento, prevención y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel, membranas mucosas y/o cuero cabelludo que se benefician de la estimulación de la síntesis de colágeno.

9. El péptido según la reivindicación 6, en el que dicho tratamiento, prevención y/o cuidado reduce, retrasa y/o previene los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, y/o incrementa la elasticidad de la piel, y/o reduce o elimina arrugas faciales.

5 10. Composición cosmética o farmacéutica que incluye 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 5, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

10 11. La composición según la reivindicación 10, caracterizada por que el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se incorpora a un sistema de suministro o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable
seleccionado del grupo que consiste en liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, milicápsulas,
microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas
mixtas de tensioactivo-fosfolípido, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones,
15 nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, o
se adsorbe sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable
seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina.

20 12. La composición según las reivindicaciones 10 a 11, caracterizada por que dicha composición es una formulación
seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones
acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, disoluciones hidroalcohólicas,
disoluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums,
ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina,
comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, gomas de mascar, disoluciones, suspensiones,
emulsiones, jarabes, películas de polisacáridos, jaleas y gelatinas.

25 13. La composición según la reivindicación 10 a 12, caracterizada por que dicha composición es un producto
seleccionado del grupo que consiste en correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes,
leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.

14. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada por que el péptido de fórmula
general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables,
se incorpora en un tejido, un tejido no tejido o un dispositivo médico.

30 15. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, caracterizada por que dicha composición
comprende además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del
grupo de agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de la 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,
35 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 carbonílicas, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales,
agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos,
acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos,
40 hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes,
espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de reducir 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,
45 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 acuaporinas, 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
50 estimuladores de la síntesis de ceramidas, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores
de la degradación de elastina, agentes inhibidores de serina proteasas tales como cathepsina 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
55 adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimuladores de la
síntesis de glucosaminogucanos, 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
60 anticelulíticos, agentes antitranspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la
cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de

- 5 crecimiento de citocinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan 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 pelo, 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 una mezcla de los mismos.