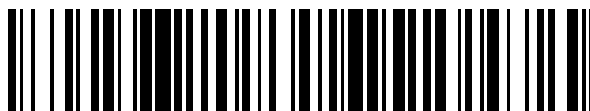


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 260**

51 Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012 E 12711623 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2651963**

54 Título: **Péptidos útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas**

30 Prioridad:

25.03.2011 ES 201130441

25.03.2011 US 201161467643 P

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

31.05.2016

73 Titular/es:

LIPOTEC, S.A. (100.0%)

**Polígono Industrial Camí Ral. C/ Isaac Peral nº 17
08850 Gavà-Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ANTÓN, JOSÉ MARÍA;
ALMIÑANA DOMENECH, NURIA y
FERRER MONTIEL, ANTONIO VICENTE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 572 260 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 útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a péptidos capaces de modular acuaporina-3 (AQP-3) y/o estimular la síntesis de colágeno en la piel y/o membranas mucosas y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen estos péptidos que son útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o patologías de la piel y/o membranas mucosas que mejoran o se previenen mediante la modulación de AQP-3 y/o la estimulación de la síntesis de colágeno.

10 Antecedentes de la invención

La epidermis es la capa más externa de la piel. Sus células se diferencian para proporcionar una barrera mecánica impermeable al agua, fundamental para permitir la vida terrestre. Debido a su contacto con el exterior, la epidermis sufre daños más frecuentes y directos que cualquier otro tejido del cuerpo, por lo que su organización depende de la capacidad de los mecanismos de reparación y renovación.

- 15 La epidermis presenta una organización estratificada con tres capas o estratos principales (estrato basal, estrato granular y estrato córneo), y se debe al estrecho equilibrio existente entre proliferación y diferenciación de los queratinocitos. Cuando las células de la capa basal sufren diferenciación pierden su capacidad proliferativa y se mueven progresivamente más cerca del estrato córneo. El estrato basal está compuesto por queratinocitos, y su actividad característica es la síntesis de queratina, una proteína que forma filamentos intermedios y que es la responsable de dar a la epidermis su dureza. Sobre esta capa se encuentran varias capas de acantocitos y encima de éstas se sitúa la capa de células granulares. El estrato de células granulares es fundamental para el mantenimiento de la impermeabilidad de la epidermis, que es su función más importante. La capa de células granulares, además, marca el límite entre células metabólicamente activas y células muertas. Dichas células muertas son el resultado de la pérdida progresiva de orgánulos y del llenado de sus citoplasmas con queratina según avanzan hacia el exterior, quedando las células reducidas a escamas planas completamente llenas de queratina densamente empaquetada. Estas células muertas se desprenden de la superficie de la piel aproximadamente una semana después de emerger de la capa basal. Esta particular organización del estrato córneo sirve para proteger la piel, y a su vez le permite mantener un cierto grado de flexibilidad reteniendo una cantidad de agua definida. La hidratación del estrato córneo es fundamental para determinar el aspecto, metabolismo, propiedades mecánicas, y la función de barrera de la piel.

- El envejecimiento de la piel es un proceso complejo que comprende a su vez dos procesos diferenciados, envejecimiento intrínseco y envejecimiento extrínseco. El primero es debido a factores genéticos, y no sólo afecta a la piel sino a todos los órganos del cuerpo. El envejecimiento extrínseco está causado por factores ambientales, como la exposición a la contaminación, al humo de tabaco, a radiación ultravioleta, al viento, al clima frío, etc.
- 35 Ambos procesos se solapan en las zonas de la piel expuestas al exterior, y comparten procesos químicos. Por envejecimiento y envejecimiento de la piel se entiende la aparición de cambios visibles en la apariencia de la piel, así como aquellos apreciables al tacto, tales como y de manera no limitativa, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, marcas de estiramiento, estrías, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la hidratación, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, pérdida de la resiliencia, descolgamiento de la piel tal como el descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como manchas, rojeces, ojeras o aparición de zonas hiperpigmentadas como manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de pelo, aspecto de piel de naranja, pérdida de la estructura del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de los tejidos cercanos a la piel.

- Uno de los signos más claros del envejecimiento es la aparición de arrugas, debida tanto a la pérdida de colágeno como a la pérdida de elasticidad de la piel. A nivel ultraestructural, la red de colágeno de la piel se vuelve más densa con la edad, a pesar de la pérdida de contenido de colágeno total. Las fibras elásticas se degradan progresivamente y se rompen en fragmentos, lo que conduce a la pérdida de elasticidad de la piel y la aparición de arrugas. El proceso empieza en fases relativamente tempranas de la vida, y se acelera a partir de los cuarenta años de edad. Se ha demostrado que las mujeres pierden un 2,1 % de su nivel de colágeno por año después de la menopausia y que el 30 % del colágeno se pierde en los primeros cinco años después de la menopausia [Brincat M. y col., "A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman". Obstet. Gynecol., (1987), 70, 840-845]. Por tanto, se observa un aumento en la cantidad de arrugas y líneas finas, una pérdida de flexibilidad de la piel y las mujeres experimentan una sensación de "piel seca" o de piel tirante.

Este proceso se ve agravado por la acción de la familia de las metaloproteasas de matriz (MMP), una familia de enzimas proteolíticas (endoproteasas) que pueden degradar de manera colectiva los componentes

macromoleculares de la matriz extracelular (colágeno y elastina) y de la lámina basal. La degradación de las fibras de colágeno da lugar a una piel de apariencia descolgada y arrugada, especialmente en las zonas expuestas a luz solar, tales como la piel del rostro, orejas, escote, cuero cabelludo, manos y brazos, lo que no es deseable.

5 Además, la exposición prolongada a la radiación ultravioleta, particularmente UVA y UVB, estimula la síntesis de MMP, que destruyen colágeno [Fisher G.J. y col., "Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light". *New Eng. J. Med.*, (1997), 337, 1419-1429; Fisher G.J., "Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo". *J. Invest. Dermatol.*, (2001), 117, 219-226], lo que es una de las causas principales del fotoenvejecimiento.

10 Una de las causas de diversas afecciones, trastornos y enfermedades de la piel y/o membranas se encuentra en los bajos niveles de colágeno, bien sea por la disminución de su síntesis, bien sea por el aumento de su degradación. Entre ellas destacan úlcera crónicas, psoriasis [Flisiak I. y col., "Effect of psoriasis activity on metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in plasma and lesional scales". *Acta Derm Venereol.*, (2006), 86, 17-21], afecciones orales como gingivitis y periodontitis, cáncer de piel [Kerkelä E. y col., "Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer", *Exp Dermatol.*, (2003), 12, 109-125], metástasis [Sato H. y col., "Roles of membrane-type matrix metalloproteinase-1 in tumor invasion and metastasis", *Cancer Sci.*, (2005), 96, 212-217], dermatitis [Kato N. y col., "Increased levels of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 but not metalloproteinase-3 in atopic dermatitis", *Clin. Exp. Immunol.*, (2002), 127, 283-288], rosácea, telangiectasia, cuperosis, bolsas bajo los ojos, círculos oscuros en el área periorbital, venas varicosas / varices, alopecia [Jarrousse F. y col., "Identification of clustered cells in human hair follicle responsible for MMP-9 gelatinolytic activity: consequences for the regulation of hair growth", *Int. J. Dermatol.*, (2001), 40, 385-392] celulitis, piel de naranja, trastornos de cicatrización o reepitelización, y estrías entre otras. La dermatitis incluye las afecciones, trastornos o enfermedades de la piel que provocan inflamación, como dermatitis por contacto, dermatitis atópica, piel sensible y eczema. Todas estas afecciones, trastornos y enfermedades son, por tanto, tratables con compuestos estimuladores de la síntesis de colágeno.

25 La pérdida de hidratación en pieles envejecidas y/o fotoenvejecidas es otra de las causas de la aparición de arrugas en la piel, así como la alteración de la función de barrera de la piel. El contenido de agua de la piel puede influir en la síntesis de lípidos [Rawlings A.V. y col., "Abnormalities in stratum corneum structure lipid composition and desmosome degradation in soap-induced winter xerosis", *J. Soc. Cosmet. Chem.*, (1994), 45, 203-220], en la síntesis de ADN en epidermis [Denda M. y col., "Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implication for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses", *J. Invest. Dermatol.*, (1998), 111, 873-878], en su función de barrera [Denda M. y col., "Exposure to a dry environment enhances epidermal permeability barrier function", *J. Invest. Dermatol.*, (1998), 111, 858-863] y en el grosor de la piel [Sato J. y col., "Dry condition affects desquamation of stratum corneum in vivo", *J. Dermatol. Sci.*, (1998), 18, 163-169]. En el estrato córneo se encuentran los factores naturales de hidratación (FNH), una mezcla de moléculas con propiedades higroscópicas que favorecen la retención de agua. Por lo general, el contenido de agua de la piel varía según dónde se tome la muestra; por tanto, el contenido en las capas de células vivas basal y suprabasal es de un 75 % aproximadamente, mientras que en el estrato córneo el contenido baja hasta un 10-15 %. La humedad relativa de la atmósfera, la capacidad de la epidermis de compensar las pérdidas de agua por evaporación y la capacidad intrínseca del estrato córneo de retener agua son otros factores que determinan el contenido de agua de la piel. Aunque los mecanismos que rigen el transporte de agua a través de la epidermis todavía no están completamente claros, parece clara la existencia de un intercambio continuo de agua entre el estrato córneo, las células vivas de la epidermis subyacente, y la atmósfera, proceso en el que se sabe que hay varios factores implicados. De ellos, la composición del estrato córneo, incluyendo su contenido de osmolitos de bajo peso molecular u otras moléculas como aminoácidos libres, es especialmente relevante, ya que se ha demostrado la existencia de una alta concentración de iones Na⁺, K⁺ y Cl⁻ y una baja concentración de agua en la parte superficial del estrato córneo, lo que generaría gradientes de agua y de solutos desde la superficie de la piel hacia los queratinocitos epidérmicos. La proteína AQP-3 se considera la principal responsable de facilitar la permeabilidad transepidérmica para proteger el estrato córneo ante la desecación debida a la pérdida de agua o ante la disipación de gradientes de agua en la capa de queratinocitos epidérmicos.

50 AQP-3 es un miembro de la familia de proteínas integrales de membrana homólogas y de la subclase de las acuagliceroporinas encargadas de facilitar el transporte de agua, glicerol, y otros pequeños solutos (p. ej. urea), a través de las membranas biológicas. En mamíferos, la familia de las acuaporinas comprende 13 proteínas homólogas (AQP-1 a AQP-13) que se pueden clasificar en 3 grupos: canales de agua, acuagliceroporinas y acuaporinas no ortodoxas. Los canales de agua sólo pueden transportar agua, las acuagliceroproteínas pueden transportar agua y glicerol, y, en ocasiones, otros solutos pequeños; las acuaporinas del tercer grupo tienen propiedades específicas, o bien no han sido dilucidadas [Rojek A. y col., "A current view of the mammalian aquaglyceroporins", *Annu. Rev. Physiol.*, (2008), 70, 301-327]. En la piel de los mamíferos se pueden encontrar un amplio espectro de acuaporinas, siendo AQP-3 la más abundante en la epidermis humana [Sougrat R. y col., "Functional expression of AQP-3 in human skin epidermis and reconstructed epidermis", *J. Invest. Dermatol.*, (2002), 118, 678-685]. AQP-3 está presente no sólo en la piel sino también en tejidos del tracto urinario, del respiratorio, del digestivo y en otros, como en conductos colectores.

Existen distintas hipótesis de los mecanismos moleculares a través de los cuales actúa AQP-3. Se cree que el transporte de agua en la piel se produce a lo largo de un gradiente osmótico bajo el estrato córneo, donde la permeabilidad está mediada por AQP-3. Las variaciones del pH en los distintos estratos de la piel, con valores que pueden variar de 5 hasta 7 bajo el estrato córneo, permiten modular la permeabilidad de la piel, como en el caso de la marcada impermeabilidad en la interfase granular-corneoepidérmica. En este contexto, el agua transportada tendría un efecto inmovilizador en las capas de células epidérmicas viables, lo cual promovería la hidratación de las capas cutáneas que se encuentran bajo el estrato córneo. En éste hay una baja concentración de agua y una alta concentración de solutos, responsables de generar un gradiente de agua y solutos entre la capa más externa de la piel y la capa de queratinocitos viables [Takenouchi M. y col., "Hydration characteristics of pathologic stratum corneum-evaluation of bound water", (1986), 87, 574-576]. Se cree que AQP-3 participa en la mejora de la permeabilidad transepidérmica para proteger el estrato córneo ante la evaporación de agua desde la superficie de la piel. Otra posibilidad es que AQP-3 tenga un papel en la dispersión de gradientes de agua a través del espesor de capa de queratinocitos epidérmicos. La discontinuidad en el contenido de agua entre el estrato granuloso y el estrato córneo permite la existencia de estructuras laminares lípido-agua altamente organizadas localizadas entre los corneocitos, estructuras cruciales para el mantenimiento de la barrera de permeabilidad de la piel.

Uno de los rasgos fenotípicos característicos en ratones nuligénicos para AQP-3 es la sequedad de la piel, que es una de las mayores evidencias del papel de AQP-3 en la hidratación del estrato córneo y, por tanto, de la epidermis. Otras alteraciones de la piel que acompañan la deficiencia de AQP-3 son una reducción de la elasticidad, un retraso en la recuperación de las funciones de barrera, y un retraso en el tiempo de cicatrización de las heridas [Hara M. y col., "Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., (2003), 100, 7360-7365; Ma T. y col., "Impaired stratum corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3", J. Biol. Chem., (2002), 277, 17147-17153; Hara M. y col., "Selectively reduced glycerol in skin of aquaporin-3-deficient mice may account for impaired skin hydration, elasticity, and barrier recovery", J. Biol. Chem., (2002), 277, 46616-46621]. AQP-3 también tiene un papel importante en la regulación de la diferenciación y proliferación de queratinocitos [Bellemère G. y col., "Retinoic acid increases aquaporin 3 expression in normal human skin", J. Invest. Dermatol., (2008), 128, 542-548], contribuyendo al mantenimiento de la función barrera de la piel. AQP-3 colocaliza con fosfolipasa D2 en microdominios de membrana ricos en caveolina, y aporta glicerol a la fosfolipasa 2 para generar fosfatidilglicerol, que a su vez puede iniciar una diferenciación temprana [Zheng X. y col., "Aquaporin 3 colocalizes with phospholipase d2 in caveolin-rich membrane microdomains and is downregulated upon keratinocyte differentiation", J. Invest. Dermatol., (2003), 121, 1487-1495].

Una de las causas de las diversas afecciones, trastornos y enfermedades de la piel y/o membranas mucosas es una reducción del contenido en agua de la piel. Entre ellas destacamos la dermatitis atópica [Watanabe M. y col., "Functional analyses of the superficial stratum corneum in atopic xerosis", Arch. Dermatol., (1991), 127, 1689-1692], el eczema [Thune P., "Evaluation of the hydration and the water-holding capacity in atopic skin and so-called dry skin", Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.), (1989), 144, 133-135], la psoriasis [Tagami H., "Quantitative measurements of water concentration of the stratum corneum in vivo by high-frequency current", Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.), (1994), 185, 29-33], la hiperqueratosis plantar, la xerosis senil, [Horii I. y col., "Stratum corneum hydration and amino acid content in xerotic skin", Br. J. Dermatol., (1989), 121, 587-592], la ictiosis hereditaria [Hara M. y col., "Amelanotic acral melanoma masquerading as fibrous histiocytic tumours. Three case reports", Acta Derm. Venereol., (1993), 73, 283-285], alteraciones de la epidermis como la espongiosis [Boury-Jamot M. y col., "Expression and function of aquaporins in human skin: Is aquaporin-3 just a glycerol transporter?", Biochim. Biophys. Acta, (2006), 1758, 1034-1042] o la sequedad vaginal [documento KR20080024868 A] entre otras. Todas estas afecciones, trastornos y enfermedades son, por tanto, tratables con compuestos moduladores de AQP-3.

También se ha establecido una relación entre AQP-3 y el envejecimiento y fotoenvejecimiento de la piel. Se ha demostrado que la epidermis experimenta una reducción de la expresión de AQP-3 en función de la edad y de la exposición a la radiación solar [Dumas M. y col., "Histological variation of Japanese skin with ageing", Int. J. Cosm. Sci., (2005), 27, 47-50].

Por tanto, las fibras de colágeno y la hidratación en la piel y/o membranas mucosas son de gran importancia para mantener el equilibrio de la piel y poder reducir, retrasar y/o prevenir los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento. Es importante tener productos disponibles, cuyos efectos se dirijan hacia el mantenimiento de los niveles del colágeno y/o la hidratación de la piel, y el mantenimiento de un aspecto liso y tenso de la piel reduciendo, retrasando y/o previniendo los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento. El mantenimiento de un contenido de colágeno elevado en la piel o de la hidratación de la piel se puede lograr de varias maneras diferentes. Por un lado, se pueden emplear sustancias que induzcan la síntesis de colágeno para contrarrestar los efectos negativos de su degradación con la edad. También se pueden emplear sustancias que modulen AQP-3 para aumentar la hidratación de la piel.

Existen en la técnica previa ingredientes con eficacia como inductores de la síntesis de colágeno, tales como el ácido ascórbico y sus derivados, en particular, palmitato de ascorbilo, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil fosfato de sodio, y ascorbil alfa- y beta-glucósido, retinol y derivados de retinol tales como ácido retinoico, retinal, retinol, acetato de retinilo, palmitato de retinilo o extractos vegetales tales como extractos de *Aloe spp* o *Centella spp*. El grupo de principios activos que se usan con frecuencia para inducir la síntesis de colágeno incluye también péptidos y derivados de péptidos tales como carnitina, carnisina, péptidos incluyendo los péptidos derivados de matriquina (p.

ej. lisil-treonil-treonil-lisil-serina) Adicionalmente, compuestos como ácido asiático, ácido madecásico, madecasósido, asiaticósido, extractos de *Centella asiatica*, niacinamida, astaxantina, glucanos p. ej. de levaduras y avena (*Avena sativa*), extracto de soja (*Glycine max*), isoflavonas de soja p. ej. genisteína, daidzeína, rutina, crisina, morina, alcaloides de la nuez de betel, forskolina, ácido betulínico, extractos de *Plantago spp*, TGF-beta, extractos de *Ginkgo biloba*, glutamina, y ácido glicólico se usan como estimuladores de la síntesis de colágeno.

Existe también en el mercado un número de compuestos capaces de aumentar los niveles de acuaporinas en la piel para paliar los síntomas de los trastornos relacionados con su deficiencia. La industria cosmética y farmacéutica es consciente de ello y ha realizado numerosos esfuerzos para hallar moléculas o extractos que provoquen un aumento de la expresión de AQP-3 en la piel, tales como xantina, cafeína, ginsenósidos, vitamina B3 o niacina [documento US 2007/0009474 A1], la vitamina A o ácido retinoico/ácido retinoico todo-trans (ATRA) [Bellemère G. y col., "Retinoic acid increases aquaporin 3 expression in normal human skin", J. Invest. Dermatol., (2008), 128, 542-548], retinoato de tocoferilo [documento JP 2006-290873 A], derivados de esteroides, concretamente el uso de ecdisteroides [documento US 5609873 A; documento US 7060693 B1], glicerilglucósidos [documento WO 2007/124991 A1], glicerilglicósidos [documento US 2009/0130223 A1], péptidos derivados de la secuencia de acuaporinas [documento FR 2925500 A1], determinados péptidos sintéticos [documento FR 2925501 A1], extracto de *Ajuga turkestanica* [documento EP 1231893 B1], extracto de *Pyrus malus* [documento FR 28899949 A1], extracto de *Vanda coerulea* [documento FR 2928090 A1], extractos de algas pardas como *Undaria pinnatifida* [documento FR 2903015 A1], extracto de *Laminaria digitata* [documento EP 1994923 A2], extracto de *Piptadenia colubrina* [documento WO 2009/106934 A1], extractos de plantas de la familia *Tropaeolaceae* y de la especie *Crocus sativus* [documento JP 2004-168732 A; documento JP 2005-343882 A] o extracto de *Punica granatum* [documento FR 2831058 A1], entre otros.

Sin embargo, a pesar del arsenal de compuestos y/o extractos existentes, existe todavía un interés por parte del sector cosmético, farmacéutico y alimentario en desarrollar alternativas a los compuestos conocidos en la técnica previa, capaces de estimular la síntesis de colágeno y/o de aumentar la hidratación de la piel y/o membranas mucosas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una solución al problema arriba mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha encontrado que la expresión de las acuaporinas y/o la estimulación de la síntesis de colágeno puede ser modulada por ciertos péptidos sintéticos. Por tanto, los inventores han determinado que dichos péptidos sintéticos son capaces de modular la acuaporina AQP-3 y/o estimular la síntesis de colágeno. Dichos péptidos son útiles para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen mediante la modulación de AQP-3 y/o mediante la estimulación de la síntesis de colágeno, mejorando la hidratación de la piel, la función de barrera de la piel y/o tratando, previniendo y/o reparando los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel.

Definiciones

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

En el contexto de la presente invención se entiende por "modulación de AQP-3" tanto el incremento o la disminución de la síntesis de AQP-3 como el incremento o la inhibición de su actividad.

En el contexto de la presente invención se entiende por "piel" el conjunto de capas que la componen desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células tales como queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y/o adipocitos entre otros. En el contexto de la presente invención, el término piel comprende el cuero cabelludo.

El término "tratamiento", según se usa en el contexto de la presente memoria, se refiere a la administración de un péptido según la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o trastorno o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad o trastorno. El término "tratamiento" abarca también la capacidad de aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad o trastorno.

En el contexto de la presente invención el "cuidado" comprende la prevención de enfermedades y/o trastornos.

El término "prevención", tal como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un péptido de la invención para prevenir, retrasar, o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o trastorno antes de su aparición.

En el contexto de la presente invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios que experimenta la piel con la edad (cronoenvejecimiento) o por exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales como son el humo del tabaco, las condiciones climáticas extremas de frío o viento, los contaminantes químicos o la contaminación, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles mediante el tacto, tales como y sin sentido limitativo, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, marcas

5 por estiramiento, estrías, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de hidratación, pérdida de elasticidad, pérdida de firmeza, pérdida de tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, pérdida de resiliencia, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, aparición de bolsas bajo los ojos o aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como manchas, rojeces, ojeras o aparición de zonas hiperpigmentadas como manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de pelo, piel de naranja, pérdida de la estructura del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de aquellos tejidos próximos a la piel entre otros. El término "fotoenvejecimiento" agrupa el conjunto de procesos debidos a la exposición prolongada de la piel a la radiación ultravioleta que tienen como consecuencia un envejecimiento prematuro de la piel, y presenta las mismas características físicas que el envejecimiento, tales como y de manera no excluyente, flacidez, descolgamiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anómala y/o excesiva. La suma de varios factores ambientales tales como la exposición al humo del tabaco, exposición a la contaminación, y condiciones climáticas como frío y/o viento contribuye también al envejecimiento de la piel.

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

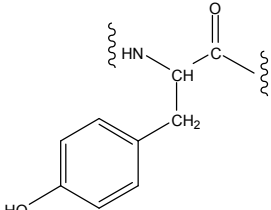
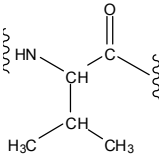
20 De esta forma, por ejemplo, Ala representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$, Ala- representa $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$, -Ala representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$ y -Ala- representa $\text{-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$. Por tanto, el guión, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma convencional no ionizada) cuando se sitúa a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se sitúa a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones pueden aplicarse a un mismo símbolo (ver tabla 1).

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

Nombre	Resto	Símbolo	Resto
Alanil -Ala- A		Glutaminil -Gln- Q	
Glutamil -Glu- E		Glicil -Gly- G	
Histidil -His- H		Proil -Pro- P	
Seril -Ser- S		Treonil -Thr- T	

(continuación)

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

Nombre	Resto	Símbolo	Resto
Tirosil -Tyr- Y		Valil -Val- V	

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

5 La expresión "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos alquilo, alqueno y alquino, lineales o ramificados.

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

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

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

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

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

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

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

40 La expresión "grupo arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferentemente entre 6 y 18, más preferentemente entre 6 y 10, aún más preferentemente 6 o 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 o 4 anillos aromáticos, enlazados mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin

sentido limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

La expresión "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)₂ y similares.

- 5 La expresión "grupo heterociclilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferentemente 1, 2 o 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar opcionalmente oxidados en el radical heterociclilo; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con la mayor preferencia, el término heterociclilo se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros.

- 15 La expresión "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo, $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

- 20 Como se entiende en este área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución de los grupos anteriormente definidos. Por tanto, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferentemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferentemente en 1 o 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Estos sustituyentes incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, alquilo C₁-C₄; hidroxilo; alcoxilo C₁-C₄; amino; aminoalquilo C₁-C₄; carboniloxilo C₁-C₄; oxicarbonilo C₁-C₄; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C₁-C₄; tiol; alquilitio C₁-C₄; ariloxilo C₆-C₃₀ tal como fenoxilo; $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$; en el que R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

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

- 30
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 \text{ (I)}$$

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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser-, -Thr- y -Tyr-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Pro- y -Val-;

- 35 AA₃ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Gly-;

AA₄ se selecciona del grupo formado por -Glu-, -Gly- y -Val-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Gly- y -Ala-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Gly-, -His- y -Pro-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

- 40 n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 o 1;

n+m+p+q es menor o igual a 2;

- 45 R₁ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, donde R₅ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

- 50 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y

aralquilo sustituido o no sustituido; y

con la condición de que R_1 y R_2 no sean α -aminoácidos;

cuando AA3 es -Gly-, y AA6 es -Pro-, entonces AA6 es -Val-; y

5 cuando W o X son -Val-, Y o Z son -Arg-, AA1 es -Ser-, AA2 es -Pro-, AA4 es -Glu-, AA5 es -Ala- y AA6 es -Gln-, entonces AA3 es -Gly-.

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

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H o R_5 -CO-, en el que R_5 se selecciona del grupo formado por radical alquilo C_1 - C_{24} sustituido o no sustituido, alquenoilo C_2 - C_{24} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo C_5 - C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C_8 - C_{24} sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{30} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7 - C_{24} sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R_1 se selecciona de H, acetilo, *tert*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferentemente, R_1 es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R_1 es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferida, R_2 es $-NR_3R_4$, $-OR_3$ o $-SR_3$ en los que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1 - C_{24} sustituido o no sustituido, alquenoilo C_2 - C_{24} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquenoilo C_5 - C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C_8 - C_{24} sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{30} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7 - C_{24} sustituido o no sustituido, anillo heterocíclico de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono en el que la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R_3 y R_4 pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente R_2 es $-NR_3R_4$ u $-OR_3$, en el que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1 - C_{24} sustituido o no sustituido, alquenoilo C_2 - C_{24} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{10} sustituido o no sustituido, arilo C_6 - C_{15} sustituido o no sustituido y heterocíclico de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo de 3 a 10 miembros y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente R_3 y R_4 se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferentemente R_3 es H y R_4 se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R_2 se selecciona de -OH y $-NH_2$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA1 es -L-Tyr-, AA2 es -L-Pro-, AA3 es -L-Ala-, AA4 es -L-Glu-, AA5 es -L-Gly-, AA6 es -L-Gln-, y R_2 es $-NR_3R_4$ u $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R_2 es -OH o $-NH_2$. Más preferentemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA1 es -L-Ser-, AA2 es -L-Val-, AA3 es -L-Ala-, AA4 es -L-Val-, AA5 es -L-Gly-, AA6 es -L-Gln- y R_2 es $-NR_3R_4$ u $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R_2 es -OH o $-NH_2$. Más preferentemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA1 es -L-Ser-, AA2 es -L-Pro-, AA3 es -L-Ala-, AA4 es -L-Gly-, AA5 es -L-Gly-, AA6 es -L-Pro-, y R_2 es $-NR_3R_4$ u $-OR_3$ en los que R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R_2 es -OH o $-NH_2$. Más preferentemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

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

De acuerdo con otra realización de la presente invención n, m, p y q son 0.

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

Ac- SEQ ID No.1-NH ₂	Ac-SEQ ID No.22-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃
Ac-SEQ ID No.2-NH ₂	Ac-SEQ ID No.22-NH ₂
Ac-SEQ ID No.3-NH ₂	Ac-SEQ ID No.22-OH
Ac-SEQ ID No.4-NH ₂	Ac-SEQ ID No.23-NH ₂
Ac-SEQ ID No.5-NH ₂	Ac-SEQ ID No.24-NH ₂
Ac-SEQ ID No.6-NH ₂	Ac-SEQ ID No.25-NH ₂
Ac-SEQ ID No.7-NH ₂	Ac-SEQ ID No.26-NH ₂
Ac-SEQ ID No.8-NH ₂	Ac-SEQ ID No.27-NH ₂
Ac-SEQ ID No.9-NH ₂	Ac-SEQ ID No.28-NH ₂
Ac-SEQ ID No.10-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	Ac-SEQ ID No.29-NH ₂
Ac-SEQ ID No.10-NH ₂	Ac-SEQ ID No.30-NH ₂
Ac-SEQ ID No.10-OH	Ac-SEQ ID No.31-NH ₂
Ac-SEQ ID No.11-NH ₂	Ac-SEQ ID No.32-NH ₂
SEQ ID No.12-NH ₂	Ac-SEQ ID No.33-NH ₂
Ac-SEQ ID No.13-NH ₂	Ac-SEQ ID No.34-NH ₂
Ac-SEQ ID No.14-OH	Ac-SEQ ID No.35-NH ₂
Ac-SEQ ID No.15-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	Ac-SEQ ID No.36-NH ₂
Ac-SEQ ID No.15-NH ₂	Ac-SEQ ID No.37-NH ₂
SEQ ID No.15-OH	Palm-SEQ ID No.10-NH ₂
Ac-SEQ ID No.16-NH ₂	Palm-SEQ ID No.10-OH
Ac-SEQ ID No.17-NH ₂	Palm-SEQ ID No.15-NH ₂
Ac-SEQ ID No.18-NH ₂	Palm-SEQ ID No.15-OH
Ac-SEQ ID No.19-OH	Palm-SEQ ID No.22-NH ₂
Ac-SEQ ID No.20-NH ₂	Palm-SEQ ID No.22-NH ₂
Ac-SEQ ID No.21-NH ₂	

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

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

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

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

25 En el contexto de la presente invención, cuando n, m, p o q son distintos de 0 se entiende claramente que la naturaleza de W, X, Y y/o Z no dificulta la actividad de los péptidos de la invención, sino que contribuye a la modulación de AQP-3 y/o la estimulación de la síntesis de colágeno o bien no tiene efecto sobre ellas.

30 Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también 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 y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, o bien sean orgánicas tales como y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicas, tales como y sin
35 sentido limitativo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato,

- 5 succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, tales como y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en la técnica previa [Berge S.M. y col., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19].
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas.
- 10 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la modulación de AQP-3.
- En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la estimulación de la síntesis de colágeno.
- 15 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la hidratación de la piel y/o membranas mucosas.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para mejorar la función de barrera de la piel.
- 20 Un aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para su uso en la reepitelización y/o cicatrización de la piel y/o membranas mucosas.
- Un aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel.
- 25 Un aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o reducción de las arrugas faciales.
- 30 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel y/o membranas mucosas seleccionadas del grupo formado por enfermedades y/o trastornos de la piel y/o membranas mucosas relacionadas con un transporte deficiente o anómalo de agua en la epidermis, psoriasis, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, eccema, espongiosis, edema, ictiosis hereditaria, xerosis senil, sequedad vaginal, hiperqueratosis palmar, hiperqueratosis plantar, arrugas, arrugas de expresión, estrías, piel envejecida, piel fotoenvejecida, cáncer de piel, trastornos de cicatrización o reepitelización, úlceras crónicas, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, rosácea, telangiectasia, cuperosis, bolsas bajo los ojos, círculos oscuros en el área periorbital, venas varicosas, alopecia, gingivitis, periodontitis, procesos inflamatorios y pénfigo ampolloso.
- 35 En otro aspecto particular, el tratamiento y/o cuidado de la presente invención se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica, preferentemente, la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos o cualquier combinación de los mismos.
- 40 En otro aspecto particular, el tratamiento y/o cuidado se realiza mediante administración oral.

Procedimientos de preparación

- La síntesis de los péptidos de la invención, sus estereoisómeros o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede realizarse según métodos convencionales, conocidos en la técnica previa, tales como métodos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D., "Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª edición", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M., Bodanzsky A. "The practice of Peptide Synthesis", (1984), Springer Verlag, New Cork; Lloyd-Williams P., Albericio F., Giralt E. "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Raton, FL, EE.UU.], síntesis en solución, una combinación de los procedimientos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática [Kullmann W., "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides", J.Biol.Chem., (1980), 255, 8234-8238]. Los péptidos pueden igualmente producirse mediante procedimientos biotecnológicos con el objetivo de producir las secuencias
- 50
- 55

deseadas, o bien por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal, fúngico, o preferentemente, vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

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

- 5 - acoplamiento de un aminoácido, con el extremo *N*-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, con un aminoácido con el extremo *N*-terminal libre y el extremo C-terminal protegido o unido a un vehículo sólido;
 - eliminación del grupo protector del extremo *N*-terminal;
 - repetición de la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo *N*-terminal hasta obtener la secuencia peptídica deseada;
 - eliminación del grupo protector del extremo C-terminal o escisión del vehículo sólido.
- 10 Preferentemente, el extremo C-terminal está unido a un vehículo sólido y el procedimiento se desarrolla en fase sólida y, por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo *N*-terminal protegido y el extremo C-terminal libre con un aminoácido con el extremo *N*-terminal libre y el extremo C-terminal unido a un vehículo polimérico; eliminación del grupo protector del extremo *N*-terminal; y repetición de esta secuencia tantas veces sea necesario para obtener así el péptido de la longitud deseada, seguido finalmente, por la escisión del péptido sintetizado del vehículo polimérico original.
- 15

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 vehículo polimérico.

- 20 Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un péptido con el vehículo polimérico o con un aminoácido previamente unido al vehículo polimérico. Las estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas en Lloyd-Williams P. y col., "Convergent solid-phase peptide synthesis", Tetrahedron, (1993), 49, 11065-11133.

- 25 El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos *N*-terminal y C-terminal y/o escisión del péptido del vehículo polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidas en la técnica previa, 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 vehículo polimérico o una vez el péptido ha sido escindido del vehículo polimérico.

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

- 35 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 se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que R_2 es $-OH$ en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un péptido según la invención de fórmula general (I), en el que los fragmentos que presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente otros radicales R_2 pueden introducirse mediante incorporación simultánea al procedimiento de escisión del péptido del vehículo polimérico.
- 40

- 45 Un experto en la materia comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión de los extremos C-terminal y *N*-terminal y su posterior derivación se pueden realizar en orden indistinto, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

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 materia.

- 50 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son 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-

dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxicarbonilo (Adpoc), entre otros; preferentemente, Boc o Fmoc.

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

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

El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxycarbonilo (2-BrZ), *terc*-butilo (tBu), alilo (All), bencilo (Bzl) o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. Las cadenas laterales de treonina y serina pueden protegerse con un grupo protector seleccionado del grupo formado por tBu, Bzl, Trt y Ac. La cadena lateral de histidina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, Dnp, metilo (Me), Boc, benciloximetilo (Bom), Bzl, Fmoc, Mts, Trt y Mtt. El grupo amida de la cadena lateral de glutamina se puede proteger con el grupo tritilo (Trt) o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección. Para la protección del grupo carboxilo de la cadena lateral de ácido glutámico pueden emplearse ésteres, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHx), éster de bencilo (Bzl), éster de orto-nitrobencilo, éster de para-nitrobencilo, éster de para-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm) o éster de 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros.

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

En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante tBu, All o Trt, la cadena lateral de tirosina se protege con tBu, las cadenas laterales de serina y treonina se protegen con el grupo tBu, la cadena lateral de histidina se protege con el grupo Trt o Mtt, la cadena lateral de ácido glutámico se protege con tBu o All, y la glutamina se emplea protegida con el grupo Trt en su cadena lateral.

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

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como vehículos sólidos a utilizar en el procedimiento de la invención, los vehículos de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, tales como y sin sentido limitativo resinas de *p*-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y col., "A *p*-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", *Peptides*, (1981), 2, 45-50], resinas de 2-clorotritilo [Barlos K. y col., "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze", *Tetrahedron Lett.*, (1989), 30, 3943-3946; Barlos K. y col., "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin I", *Tetrahedron Lett.*, (1989), 30, 3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un engarzador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F. y col., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl) aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", *J. Org. Chem.*, (1990), 55, 3730-3743], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H., "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", *Tetrahedron Lett.*, (1987), 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S., "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", *J. Am. Chem. Soc.*, (1973), 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del vehículo polimérico.

Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

Los péptidos de la invención pueden administrarse para modular AQP-3 y/o estimular la síntesis de colágeno por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con el sitio de acción de la misma en el cuerpo de un mamífero, preferentemente el del ser humano, y en forma de una composición que los contiene.

En este sentido, otro aspecto de la invención es una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o

farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia ["Harry's Cosmeticology", séptima edición, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB].

5 Los péptidos de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de su secuencia o las posibles modificaciones en los extremos *N*-terminal y/o *C*-terminal que presenten. Por tanto, los péptidos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante disolución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como y sin sentido limitativo etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de los mismos.

10 La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los péptidos de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o gravedad de la afección, trastorno o enfermedad a tratar y/o cuidar, la vía y frecuencia de administración y de la naturaleza particular de los péptidos a utilizar.

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

20 Los péptidos de la invención o sus variantes funcionalmente equivalentes, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, también se pueden incorporar en sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida cosméticos o farmacéuticos.

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

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

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

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

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

Las composiciones que contienen los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables también pueden incorporarse a telas, telas no tejidas (no tejidos) y

productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen los péptidos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje a la tela, tela no tejida o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Además, los péptidos de la invención pueden incorporarse en las telas y las telas no tejidas que se emplean para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. Preferentemente, las telas, telas no tejidas y productos sanitarios que contienen los péptidos de la invención se emplean para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel y/o membranas mucosas que mejoran o se previenen mediante la modulación de AQP-3 y/o mediante la estimulación de la síntesis de colágeno.

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

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de aplicación tópica, transdérmica, oral o parenteral que opcionalmente incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Un experto en la materia conoce los distintos excipientes que pueden emplearse en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención.

Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, tal como y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles, incluyendo las formulaciones sin enjuagado y las de enjuagado. Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como y sin sentido limitativo, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, tales como fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la presente invención, tales como y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivo, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Además, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, tales como inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de las mismas, 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 tratar y/o cuidar.

Además, las composiciones cosméticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos orales, tales como y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por el experto en la materia. En particular, los péptidos de la invención pueden incorporarse en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, tales como y sin sentido limitativo en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden disolverse en agua, zumos, soda, productos lácteos, derivados de soja o pueden incorporarse en barritas dietéticas. Los péptidos de la presente invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o complementos alimentarios, tales como y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el

sector alimentario.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden administrarse, además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo por vía oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término "parenteral" incluye la vía nasal, auricular, oftálmica, vaginal, uretral, rectal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares tales como intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intrarraquídeas, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeales, intrarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección o técnica de infusión similar. Un experto en la materia conoce las distintas formas en que se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención.

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas tales como y sin sentido limitativo, otros agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de acuaporinas, proteínas de la familia de las acuaporinas, otros agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes moduladores de la síntesis de PGC-1 α , agentes moduladores de la actividad de PPAR γ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes estimuladores o retrasadores de la diferenciación de los adipocitos, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes adipogénicos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceadores, agentes antienviejimiento, agentes inhibidores de la ON-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglucación, agentes antihistamínicos, 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, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes descamantes, agentes queratolíticos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de AMPc, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de HSP70, agentes estimuladores de la síntesis de proteínas de choque térmico, 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, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes antidermatitis, agentes antieczema, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes redensificantes, agentes reestructurantes, agentes antiestrias, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes antitranspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, citoquinas factores de crecimiento, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes estimuladores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de los mismos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los péptidos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los péptidos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, tal como extractos vegetales, o

provenir de un procedimiento biotecnológico, o de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en "CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook", 12^a edición, (2008). En el contexto de la presente invención, se entiende por procedimiento biotecnológico cualquier procedimiento para producir el principio activo, o parte del mismo, en un organismo, o en parte del mismo.

Adicionalmente, la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención puede comprender una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto, aceite o cera seleccionado del grupo de los adyuvantes cosméticos o farmacéuticos formado por humectantes, sustancias que retienen la humedad, hidratantes y emolientes, tales como y sin sentido limitativo, polioles y poliéteres tales como glicerina, etilhexilglicerina, caprilil glicol, pentilenglicol, butilenglicol, propilenglicol y sus derivados, trietilenglicol, polietilenglicol, Glycereth-26, Sorbeth-30; pantenol; ácido piroglutámico y sus sales y derivados; aminoácidos, tales como serina, prolina, alanina, glutamato o arginina; ectoína y sus derivados; *N*-(2-hidroxiethyl)acetamida; ácido pirrolidonicarboxílico (PCA); ácido *N*-laurilpirrolidonicarboxílico; *N*-lauril-L-lisina; *N*-alfa-benzoil-L-arginina; urea; creatina; alfa- y beta-hidroxiácidos como el ácido láctico, ácido glicólico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido salicílico, y sus sales; acrilato de ploglicerilo; azúcares y polisacáridos, tales como glucosa, sacárido isomerato, sorbitol, pentaeritritol, inositol, xilitol, sorbitol, trehalosa y sus derivados, glucuronato sódico, carragenanos (*Chondrus crispus*) o quitosano; glucosaminoglucanos tales como el ácido hialurónico y sus derivados; aloe vera en cualquiera de sus formas; miel; colágeno soluble; lecitina y fosfatidilcolina; ceramidas; colesterol y sus ésteres; tocoferol y sus ésteres, tales como el acetato de tocoferilo o el oleato de tocoferilo; alcoholes de cadena larga tales como el alcohol cetearílico, alcohol esteárico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, alcohol isocetílico u octadecan-2-ol; ésteres de alcoholes de cadena larga tales como el lactato de laurilo, lactato de miristilo o benzoatos de alquilo C₁₂-C₁₅; ácidos grasos tales como el ácido esteárico, ácido isoesteárico o ácido palmítico; ácidos grasos poliinsaturados (AGPI); sorbitanos tales como el diestearato de sorbitano; glicéridos tales como el monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, estearato citrato de glicerilo o triglicérido de los ácidos caprílico y cáprico; ésteres de sacarosa tales como el palmitato de sacarosa o el oleato de sacarosa; ésteres del butilenglicol, tales como el dicaprilato y dicaprato; ésteres de ácidos grasos tales como el isoestearato de isopropilo, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, palmitato de cetilo, sebacato de di-*n*-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, miristato de butilo, linoleato de isopropilo, palmitato de 2-etilhexilo, cocoato de 2-etilhexilo, oleato de decilo, miristato de miristilo; escualeno; aceite de visón; lanolina y sus derivados; alcoholes de lanolina acetilados; derivados de silicona tales como la cicloticona, dimeticona o dimetilpolisiloxano; Antarcticine® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract] (extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*), Xpertmoist™ [INCI: Glycerin, *Pseudoalteromonas* Ferment Extract, Xanthan Gum, Proline, Alanine, Serine, Ethylhexylglycerin, Caprylyl Glycol] (glicerina, extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, goma xantana, prolina, alanina, serina, etilhexilglicerina, caprililglicol), Bodyfensine™ [INCI: Acetyl Dipeptide-3 Aminohexanoate] (acetil dipéptido-3 aminohexanoato), o Hyadisine™ [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract] (extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*) comercializados por Lipotec; vaselina; aceite mineral; ceras minerales y sintéticas; cera de abejas (cera alba); parafina; o ceras y aceites de origen vegetal tales como la cera de candelilla (*Euphorbia cerifera*), cera de carnaúba (*Copernicia cerifera*), manteca de karité (*Butirospermum parkii*), manteca de cacao (*Theobroma cacao*), aceite de ricino (*Ricinus communis*), aceite de girasol (*Helianthus annuus*), aceite de oliva (*Olea europaea*), aceite de coco (*Cocos nucifera*), aceite de palma (*Elaeis guineensis*), aceite de germen de trigo (*Triticum vulgare*), aceite de almendra dulce (*Prunus amygdalus dulces*), aceite de semilla de rosa mosqueta (*Rosa moschata*), aceite de semilla de soja (Glycine soja), aceite de semilla de uva (*Vitis vinifera*), aceite de caléndula (*Calendula officinalis*), aceite de jojoba (*Simmonsia chinensis*), aceite de mango (*Mangifera indica*) o aceite de aguacate (*Persea gratissima*) entre otros, y/o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento seleccionado, sin sentido limitativo, del grupo formado por los extractos o extractos hidrolizados de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento tales como y sin sentido limitativo Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-4], Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Oligopeptide], Essenskin™ [INCI: calcium hydroxymethionine], Renovage [INCI: teprenone] o Dermaxyl® [INCI: Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapeptide 3], Syn® Ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate], Syn®-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (Cerantonia siliqua) Gum] o Preregen® [INCI: Glycine soja (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed Hibiscus esculentus Extract], Syniorage™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9] o DN AGE™ LS [INCI: *Cassia alata* leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide 8] (acetil hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (acetil heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (acetil octapéptido-3), Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide 18] (pentapéptido-18), Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30] (acetil hexapéptido-30), Aldenine® [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein,

Tripeptide 1] (proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, tripéptido-1), Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionoyl Tripeptide-33] (diaminopropionoil tripéptido-33), Decorinyl® [INCI: Tripeptide 10 Citrulline] (tripéptido-10 citrulina), Trylagen® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide 10 Citrulline, Tripeptide 1] (extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, tripéptido-10 citrulina, tripéptido-1), Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] (acetil tetrapéptido-5), Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline] (acetil tripéptido-30 citrulina), Relistase™ [INCI: Acetylglyceryltriphenyl Diphenylglycine] (acetilarginiltriptofil difenilglicina), Thermostressine® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22] (acetil tetrapéptido-22), Lipochroman 6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] (dimetilmetoxi cromanol), Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate] (dimetilmetoxi cromanil palmitato), Antarcticine® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract] (extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*), dGlyage™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-9 Citrulline] (lisina hcl, lecitina, tripéptido-9 citrulina), Vilastene™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide 10 Citrulline] (lisina hcl, lecitina, tripéptido 10 citrulina) o Hyadisine™ [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract] (extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*) comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide 1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], Laminixyl IS™ [INCI: Heptapeptide], Orsirtine™ GL [INCI: *Oryza sativa* (Rice) Extract], D'Orientine™ IS [INCI: *Phoenix dactylifera* (Date) Seed Extract], Phytoquintescine™ [INCI: Einkorn (*Triticum monococcum*) Extract] o Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4] comercializados por Vincience/ISP, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: *Acmella oleracea* Extract], Gatuline® In-Tense [INCI: *Spilanthes acmella* Flower Extract] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: *Juglans regia* (Walnut) Seed Extract] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, ChroNoline™ [INCI: Caprooyl Tetrapeptide-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetyl Tetrapeptide-2] comercializados por Atrium Innovations/Unipex Group, EquiStat [INCI: *Pyrus malus* Fruit Extract, *Glycine soja* Seed Extract] o Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytonadione, Ilomastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocopherol, *Silybum marianum* Fruit Extract] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: *Malus domestica* Fruit Cell Culture] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxilift [INCI: *Pimpinella anisum* Extract] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: *Annona squamosa* Seed Extract] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca²⁺ tales como y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadores del ADN tales como y sin sentido limitativo fotoliasa o endonucleasa V de T4 , o agonistas de canales de cloruro entre otros, y/o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente modulador de AQP-3, tal como, y sin sentido limitativo, los extractos o hidrolizados de extractos de *Punica granatum*, *Ajuga turkestanica*, *Centella asiatica*, *Phellodendron amurense*, *Bertholletia*, *Panax ginseng*, glicerilglicósidos, hexosilglicéridos y/o hexosilhexosilglicéridos; análogos de AMP cíclico; activadores de PKA-(adeniliclasa); inhibidores de fosfodiesterasa, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, cafeína o teofilina, sales inorgánicas, como sales alcalinas, sales alcalinas que contengan cloruro, sulfato, hidrogensulfato, fosfato, hidrogenofosfato, oligofosfato lineal o cíclico, carbonato o anión bicarbonato, particularmente cloruro de sodio, bromuro de sodio, yoduro de sodio, bórax, silicato de sodio, carbonato de sodio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, cloruro de potasio, ioduro de potasio, cloruro de litio, cloruro de amonio, cloruro de zinc, sulfito de aluminio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, sales de ácidos producidos por la piel, como liponato de sodio , citrato de sodio , lactato amónico, lactato de sodio , bicarbonato de sodio , citrato de sodio , propionato de sodio ; azúcares de hasta 600 g/mol, como, por ejemplo, y sin sentido limitativo, sorbitol, manitol, sacarosa, glucosa; aminoácidos como, por ejemplo y sin sentido limitativo, asparagina, glicina, alanina, vitamina A y sus ésteres, en concreto palmitato y acetato de vitamina A; vitamina E y sus ésteres, concretamente palmitato y acetato de vitamina E; vitamina C y sus derivados, en particular ascorbilfosfato de magnesio; xantinas, especialmente cafeína; ácido asiático, ácido madecásico, madecasósido, ácido elágico, saponinas de soja, agua de mar pura, aspartato magnésico, cloruro de manganeso, AMP cíclico, D-xilosa, ácido hialurónico, gluconato cálcico, isoflavonas, glicirricinato de amonio, corticosteroides, resveratrol o piceidos entre otros, y/o mezclas de los mismos.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente estimulador de la cicatrización, agente coadyuvante de la cicatrización y/o agente reepitelizante, como, por ejemplo, y sin sentido limitativo, los extractos o hidrolizados de extractos de *Aristolochia clematis*, *Aristolochia clematis*, *Aristolochia clematis*, *Echinacea angustifolia*, *Symphytum officinal*, *Equisetum arvense*, *Hypericum perforatum*, *Mimosa tenuiflora*, *Persea gratissima*, *Prunus africanum*, *Tormentilla erecta*, *Aloe vera*, Polyplant® Epithelizing [INCI: *Calendula officinalis*, *Hypericum perforatum*, *Chamomilla recutita*, *Rosmarinus officinalis*] comercializado por Provital, Cytokinol® LS 9028 [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCl] comercializado por Laboratories Sérobiologiques/Cognis

o Deliner® [INCI: *Zea mays* (Corn) Kernel Extract] (extracto de germen de maíz) comercializado por Coletica/Engelhard entre otros, y/o además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto o producto proveniente de un procedimiento biotecnológico que sea un agente estimulador de la cicatrización, agente coadyuvante de la cicatrización y/o agente reepitelizante, como por ejemplo y sin sentido limitativo alantóina, cadherinas, integrinas, selectinas, receptores de ácido hialurónico, inmunoglobulinas, factor de crecimiento de fibroblastos, factores de crecimiento del tejido conectivo, factores de crecimiento plaquetario, factores de crecimiento del endotelio vascular, factores de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento de queratinocitos, factor estimulador de colonias, factor transformador de crecimiento beta, factor de necrosis tumoral alfa, interferones, interleucinas, metaloproteasas de la matriz, receptores de fosfatasa de tirosina proteínicas, Antarcticine® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment extract], Bodyfensine® [INCI: Acetyl Dipeptide-3 Aminohexanoate] o Decorinyl™ [INCI: Tripeptide 10 Citrulline], Trylagen® [INCI: *Pseudoalteromonas* Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1], Xpertmoist™ [INCI: Glycerin, *Pseudoalteromonas* Ferment Extract, Xanthan Gum, Proline, Alanine, Serine, Ethylhexylglycerin, Caprylyl Glycol], Serilesine® [INCI: Hexapeptide-10] o Thermostressine™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22], comercializados por Lipotec, entre otros, y/o mezclas de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente antipsoriasis, antidermatitis y/o antieczema, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, corticosteroides, tales como clobetasol, betametasona, dexametasona, halobetasol, diflorasona, fluocinonida, halcinonida, amcinonida, desoximetasona, acetónido de triamcinolona, mometasona, fluticasona, acetónido de flucinolona, flurandrenolida, desonida, prednicartrato, hidrocortisona, calcipotrieno, vitamina D, antralina, calcitriol, ácido salicílico; alquitrán de hulla, derivados y subproductos de la industria del carbón; alquitranes, derivados y subproductos de la destilación del petróleo, tazaroteno, antibióticos, azatioprina, colchicina, 5-fluorouracilo, ésteres de ácido fumárico, hidroxiurea, micofenolato de mofetilo, propiltiouracilo, sulfasalazina, 6-tioguanina, inhibidores de calcineurina, como por ejemplo y de manera no limitativa, tacrolimus y pimecrolimus; o retinoides de aplicación tópica, como por ejemplo, y de forma no excluyente, tretinoína, entre otros y/o mezclas de los mismos.

Aplicaciones

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 y/o membranas mucosas.

Adicionalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 modulación de AQP-3.

Adicionalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 estimulación de la síntesis de colágeno.

Otro aspecto en particular de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 hidratación de la piel y/o membranas mucosas.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 mejorar la función de barrera de la piel.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 reepitelización y/o cicatrización de la piel y/o membranas mucosas.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido 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 reducción de las arrugas faciales.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación

de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel y/o membranas mucosas que mejoran o se previenen mediante la modulación de AQP-3 y/o mediante la estimulación de la síntesis de colágeno seleccionadas del grupo formado por enfermedades y/o trastornos de la piel y/o membranas mucosas relacionadas con un transporte deficiente o anómalo de agua en la epidermis, psoriasis, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, eczema, espongiosis, edema, ictiosis hereditaria, xerosis senil, sequedad vaginal, hiperqueratosis palmar, hiperqueratosis plantar, arrugas, arrugas de expresión, estrías, pieles envejecidas, pieles fotoenvejecidas, cáncer de piel, trastornos de cicatrización o reepitelización, úlceras crónicas, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, rosácea, telangiectasia, cuperosis, bolsas bajo los ojos, círculos oscuros en el área periorbital, venas varicosas, alopecia, gingivitis, periodontitis, procesos inflamatorios y pénfigo ampolloso.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o cuidado de la piel que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la modulación de AQP-3 que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la estimulación de la síntesis de colágeno que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la hidratación de la piel y/o membranas mucosas que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para mejorar la función de barrera de la piel que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para la reepitelización y/o cicatrización de la piel y/o membranas mucosas que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar y/o prevenir el envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto en particular, el tratamiento y/o prevención del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel se refiere a un método para reducir y/o tratar las arrugas faciales.

En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un método para tratar y/o cuidar aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel y/o membranas mucosas que mejoran o se previenen mediante la modulación de AQP-3 y/o mediante la estimulación de la síntesis de colágeno seleccionadas del grupo formado por enfermedades y/o trastornos de la piel y/o membranas mucosas relacionados con un transporte deficiente o anómalo de agua en la epidermis, psoriasis, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, eczema, espongiosis, edema, ictiosis hereditaria, xerosis senil, sequedad vaginal, hiperqueratosis palmar, hiperqueratosis plantar, arrugas, arrugas de expresión, estrías, pieles envejecidas, pieles fotoenvejecidas, cáncer de piel, trastornos de cicatrización o reepitelización, úlceras crónicas, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, rosácea, telangiectasia, cuperosis, bolsas bajo los ojos, círculos oscuros en el área periorbital, venas, alopecia, gingivitis, periodontitis, procesos inflamatorios y pénfigo ampolloso, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas incluyen cremas, emulsiones múltiples tales como y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, linimentos, sueros, jabones, *serums*, películas de polisacáridos, ungüentos, *mousses*, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles, incluyendo las formulaciones sin enjuagado y las de enjuagado, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales,

productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, tales como 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.

5 Las composiciones que contienen los péptidos de la presente invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse en la piel y/o membranas mucosas o administrarse por vía oral o parenteral según se requiera para tratar y/o cuidar una afección, trastorno y/o enfermedad.

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

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

15 Ejemplos

Metodología General

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

Abreviaturas

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

®, resina; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; 2-ClTrt-®, resina 2-clorotritilo; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Ala, alanina; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; AQP-3, acuaporina-3; Arg, arginina; Boc, *tert*-butiloxicarbonilo; Bom, benciloximetilo; Bzl, bencilo; c.u., unidades corneométricas; calceína-AM, derivado acetometoxi de calceína; AMPc, adenosín monofosfato cíclico; Cbz, benciloxicarbonilo; cHx, ciclohexilo; ClZ, 2-clorobencilo; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)etilo]; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCdI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil] amino)bencilo; DMEM, medio esencial de Eagle modificado según Dubelcco; DMF, *N,N*-dimetilformamida; ADN, ácido desoxirribonucleico; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; ELISA, ensayo inmunosorbente ligado a enzima; equiv, equivalente; IEN-EM, espectrometría de masas e ionización por electropulverización; SBF, suero bovino fetal; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; Glu, ácido glutámico; Gln, glutamina; Gly, glicina; HDFa, fibroblastos humanos dérmicos; His, histidina; HOAt, 1-hidroxiabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; HSP70, proteína de choque térmico de 70 kDa; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilideno)-3-metil-butilo; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; MMP, metaloproteasas de matriz; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; Mts, mesitilensulfonilo; Mtt, metoxitritilo o metiltritilo; FNH, factores naturales de hidratación; *N*-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; PBS, tampón fosfato salino; PCA, ácido pirrolidoncarboxílico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PGC-1 α , coactivador 1 α de PPAR γ ; pNZ, para-nitrobenciloxicarbonilo; PPAR γ , receptor activado por el proliferador de peroxisomas- γ ; Pro, prolina; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; ARN, ácido ribonucleico; Ser, serina; *t*Bu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; TGF- β , factor de crecimiento tumoral β ; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Tos, tosilo o *p*-toluensulfonilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; VUL, vesículas unilaminares; UVA, radiación ultravioleta A; UVB, radiación ultravioleta B; Val, valina; Xan, xantilo; Z, benciloxicarbonilo.

Síntesis química

50 Todos los procesos sintéticos se llevaron a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y disolventes fueron de calidad para síntesis y se usaron sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminaron por succión. La eliminación del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 ml/g resina) [Lloyd-Williams P. y col. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, EE.UU.)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se llevaron a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 ml disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realizó mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E. y col. Anal. Biochem. (1970), 34: 595-598] o del cloranilo [Christensen T. Acta Chem. Scand., (1979), 33B: 763-766]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25 °C.

El análisis cromatográfico por HPLC se llevó a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termoestabilizada a 30 °C (250 x 4,0 mm, Kromasil C₈, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se realizó mediante un gradiente de acetonitrilo (+0,07 % TFA) en agua (+0,1 % TFA) a un caudal de 1 ml/min y la detección se realizó a 220 nm. El análisis por espectrometría de masas e ionización por electropulverización se llevó a cabo en un equipo WATERS Alliance con un detector ZQ 2000 empleando una mezcla de MeCN:H₂O 4:1 (+0,1 % TFA) como fase móvil y un caudal de 0,2 ml/min.

Ejemplo 1

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

Se incorporaron 5,37 g de Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, 2,62 g de Fmoc-Gly-OH, 5,45 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH, o 2,97 g de Fmoc-L-Pro-OH (8,8 mmol; 1 equiv) disueltos en 55 ml de DCM a los que se añadieron 1,3 ml de DIEA (7,6 mmol; 0,86 equiv) sobre la resina 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añadieron 2,5 ml de DIEA (14,6 mmol; 1,66 equiv). Se dejó reaccionar durante 40 min. Se bloquearon los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales y se incorporaron sobre las peptidil-resinas 6,54 g de Fmoc-Gly-OH o 7,25 g de Fmoc-L-Ala-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia de DIPCDI (3,39 ml; 22 mmol; 2,5 equiv) y HOBt (3,37 g; 22 mmol; 2,5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h. Las resinas se lavaron posteriormente como se describe en los métodos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 7,47 g de Fmoc-L-Val-OH, 6,54 g de Fmoc-Gly-OH o 9,76 g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (22 mmol; 2,5 equiv); 6,54 g de Fmoc-Gly-OH o 7,25 g de Fmoc-L-Ala-OH (22 mmol; 2,5 equiv); 7,42 g de Fmoc-L-Pro-OH o 7,47 g de Fmoc-L-Val-OH (22 mmol; 2,5 equiv) y posteriormente se acoplaron secuencialmente 10,11 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, 8,74 g de Fmoc-L-Thr(tBu)-OH u 8,44 g de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH (22 mmol; 2,5 equiv en presencia de 3,37 g de HOBt (22 mmol; 2,5 equiv) y 3,39 ml de DIPCDI (22 mmol; 2,5 equiv) en cada acoplamiento.

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

Ejemplo 2

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

Se trataron 6,85 g de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73 mmol/g (5 mmol) con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 4,22 g de Fmoc-L-Pro-OH, 7,75 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH, 3,72 g de Fmoc-Gly-OH o 7,63 g de Fmoc-L-Gln(Trt)-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv) en presencia de DIPCDI (1,93 ml; 12,5 mmol; 2,5 equiv) y HOBt (1,93 g; 12,5 mmol; 2,5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h.

Las resinas se lavaron posteriormente como se describe en los métodos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 3,72 g de Fmoc-Gly-OH o 4,12 g de Fmoc-L-Ala-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); 4,24 g de Fmoc-L-Val-OH, 5,54 g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o 3,72 g de Fmoc-Gly-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); 3,72 g de Fmoc-Gly-OH o 4,12 g de Fmoc-L-Ala-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); 4,24 g de Fmoc-L-Val-OH o 4,22 g de Fmoc-L-Pro-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); y posteriormente se acoplaron secuencialmente 5,74 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, 4,97 g de Fmoc-L-Thr(tBu)-OH o 4,79 g de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 1,93 g de HOBt (12,5 mmol; 2,5 equiv) y 1,93 ml de DIPCDI (12,5 mmol; 2,5 equiv).

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

Ejemplo 3

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

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

Ejemplo 4

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

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

Ejemplo 5

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

10 1 mmol de las peptidil-resinas obtenidas 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 dejaron reaccionar durante 30 min, pasados los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron a vacío.

Ejemplo 6

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

15 200 mg de las peptidil-resinas secas obtenidas 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. Se recogieron los filtrados sobre 50 ml éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50 ml éter dietílico. Los precipitados finales se secaron a vacío.

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

20 Ejemplo 7

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

25 Los péptidos Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150 mg de las peptidil-resinas Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-O-2-CITrt-® del ejemplo 5, previamente desecadas a vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una solución del 3 % de TFA en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogieron sobre 50 ml de éter dietílico frío y se repitió el tratamiento tres veces. Se evaporaron las soluciones etéreas a presión reducida a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50 % de MeCN en H₂O y se liofilizaron. Se pesaron 10 mg de los péptidos sin procesar obtenidos en un matraz y se añadieron 3 equiv de hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv de DIPCDI, y se dejaron reaccionar con agitación magnética a 47 °C. Se controlaron las reacciones mediante HPLC hasta la desaparición de los productos iniciales, que fue completa tras 24-48 h. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los restos obtenidos [Ac-W_n-X_m-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-Y_p-Z_q-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25 ml de una mezcla de TFA:DCM:anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 250 ml de éter dietílico frío, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disolvieron en una mezcla del 50 % de MeCN en H₂O y se liofilizaron.

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

Ejemplo 8

Modulación de la actividad del promotor de AQP-3 humano.

45 Se evaluó la capacidad de modulación del promotor del gen de AQP-3 en una línea celular de queratinocitos establemente transfectados con el gen de la luciferasa bajo control del promotor humano de AQP-3. Se sembraron de 20.000 a 30.000 células por pocillo e incubaron durante 24 h en medio DMEM, pasadas las cuales se añadieron los péptidos de la invención a 0,5 mg/ml y se incubaron durante 16-24 h adicionales. El medio DMEM (vehículo) se empleó como control negativo. La medida de la actividad del promotor se realizó empleando el kit Steady-Glo® Luciferase Assay System (PROMEGA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se leyeron los valores de luminiscencia en un luminómetro a 630 nm y se determinó la actividad del promotor, que se normalizó con respecto los valores del control negativo.

La tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de estimulación de la actividad del promotor de AQP-3 humano superiores al 10 % en las condiciones ensayadas.

Tabla 2. Modulación de la actividad del promotor de AQP 3 humano

Tratamiento	Actividad del promotor de AQP-3 (%)
Vehículo	100 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-Gly-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.38-NH ₂)	156 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.8-NH ₂)	152 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.35-NH ₂)	150 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.13-NH ₂)	144 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.12-NH ₂)	138 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-L-His-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.34-NH ₂)	136 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)	135 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Pro-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.32-NH ₂)	135 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.10-NH ₂)	135 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.39-NH ₂)	133 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.25-NH ₂)	132 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.28- NH ₂)	129 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.15- NH ₂)	129 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.33- NH ₂)	129 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.16- NH ₂)	127 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.40- NH ₂)	126 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.23- NH ₂)	125 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.29-NH ₂)	125 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.6- NH ₂)	124 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.41- NH ₂)	124 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-L-Gln- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.42- NH ₂)	123 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Gln- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.43- NH ₂)	122 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.31- NH ₂)	122 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.5- NH ₂)	121 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.30- NH ₂)	121 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.24- NH ₂)	121 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.17- NH ₂)	121 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.36- NH ₂)	120 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.44- NH ₂)	120 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.45- NH ₂)	120 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.46- NH ₂)	119 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-His-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃ (Ac-SEQ ID No.47-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃)	118 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.48- NH ₂)	117 %
Ac-L-Ser-L-Val-Gly-L-Glu-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.18- NH ₂)	117 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.49- NH ₂)	116 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-Gly-Gly-L-Gln- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.50- NH ₂)	115 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃ (Ac-SEQ ID No.51-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃)	115 %
Palm-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.52- NH ₂)	115 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Pro-OH (Ac-SEQ ID No.53-OH)	115 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Pro-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃ (Ac-SEQ ID No.54-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃)	115 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.26- NH ₂)	114 %
Ac-L-Thr-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.20- NH ₂)	114 %
Palm-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-His- NH ₂ (Palm-SEQ ID No.55- NH ₂)	113 %
Ac-L-Thr-L-Pro-Gly-Gly-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.21- NH ₂)	113 %
Ac-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-Gly- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.56- NH ₂)	112 %
Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-His-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃ (Ac-SEQ ID No.57-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃)	112 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-L-His- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.58- NH ₂)	112 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-L-Val-Gly-L-His-OH (Ac-SEQ ID No.59-OH)	112 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.60- NH ₂)	112 %
Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-L-Ala-L-Gln-OH (Ac-SEQ ID No.14- NH ₂)	112 %
Palm-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln- NH ₂ (Palm-SEQ ID No.61- NH ₂)	111 %
Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-Gly-OH (Ac-SEQ ID No.62-OH)	111 %

Ejemplo 9

Efecto de los péptidos Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH₂), Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln- NH₂ (Ac-SEQ ID No.15- NH₂) y Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro- NH₂ (Ac-SEQ ID No.10- NH₂) sobre la transcripción del gen de AQP-3.

- 5 Los niveles de expresión del gen AQP-3 se midieron por PCR cuantitativa a tiempo real. Se incubó una línea celular de queratinocitos humanos de piel adulta a una densidad de 10.000 a 20.000 células por pocillo en medio EpiLife™ (Cascade Biologics) durante 3-5 días y posteriormente se incubaron con los péptidos de la invención durante 16-24 h adicionales, pasados los cuales las células se lisaron y se extrajo el ARN. Se realizó la PCR cuantitativa a tiempo real empleando el *kit Taqman® Gene Expression Cells-to-CT* (Applied Biosystems) según las indicaciones del fabricante y con las sondas apropiadas (sonda TaqMan® Hs00185020_m1 para el gen de AQP-3 y sonda Taqman® Hs99999901_s1 para la subunidad 18S ribosómica de eucariotas, el control endógeno de expresión) y se normalizaron los valores respecto a los niveles de partida de ARNm de AQP-3 de las células no tratadas (vehículo).

La tabla 3 muestra los valores de cuantificación relativa del ARNm del gen AQP-3 tras la incubación con los diferentes péptidos a las concentraciones indicadas.

15 Tabla 3. Cuantificación relativa del ARNm de AQP-3 en queratinocitos epidérmicos humanos

Tratamiento	% cantidad relativa de ARNm AQP
Vehículo	100 %
0,1 mg/ml Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)	229 %
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.15- NH ₂)	162 %
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.10- NH ₂)	200 %

Ejemplo 10

Estimulación de la síntesis de colágeno de tipo I en fibroblastos dérmicos humanos.

- 20 Se evaluó la capacidad de los péptidos de la invención de estimular la síntesis del colágeno de tipo I en fibroblastos dérmicos humanos (HDFa, Cascade Biologics) en cultivo mediante ELISA (ensayo inmunosorbente ligado a enzima, *enzyme-linked immunosorbent assay*). Los fibroblastos crecieron en medio M106 complementado con factores específicos para su crecimiento. Se sembraron 50.000 células por pocillo y se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 %, con aire humidificado. Al cabo de 24 horas se añadieron los péptidos de la invención, y se incubaron 48 horas más, pasadas las cuales se recogieron los sobrenadantes.

- 25 Se revistieron placas de 96 pocillos con 50 µl de un patrón de colágeno de tipo I bovino (Sigma) o con los sobrenadantes previamente recogidos. Se adsorbió el colágeno a los pocillos durante toda la noche a 4 °C en una atmosfera humidificada. Las placas se lavaron tres veces y se bloquearon durante una hora con albúmina de suero bovino al 3 %, tras lo cual se incubaron con un anticuerpo primario anticolágeno de tipo I (Sigma) durante 2 horas. Posteriormente, se añadió el anticuerpo secundario de cabra antirratón IgG-HRP (Molecular Probes). Las placas se incubaron con el sustrato de fosfato durante 30 minutos en agitación y la reacción se paró con la adición de 3 M de H₂SO₄. Se leyó la absorbancia a 490 nm en un lector de placas (Genios, Tecan) y se determinó la concentración de colágeno por comparación con una recta patrón de regresión lineal.

Tabla 4. Estimulación de síntesis de colágeno tipo I

Tratamiento	% Aumento síntesis colágeno tipo I
Vehículo	0 %
0,01 mg/ml Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.10-NH ₂)	36 %
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.10-NH ₂)	58 %

Ejemplo 11

- 35 *Efecto de Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH₂ (Ac-SEQ ID No.10-NH₂) en la proliferación de queratinocitos epidérmicos humanos.*

Se evaluó la proliferación celular por un método de viabilidad celular basado en fluorescencia, en el que las células vivas se distinguen de las células muertas mediante la conversión enzimática de la calceína-AM a su forma fluorescente.

- 40 Se cultivaron queratinocitos humanos en medio DMEM complementado con suero bovino fetal (SBF, Cultek) hasta alcanzar confluencia. Posteriormente se separaron las células mediante tripsina y se sembraron a una densidad de 100.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Después de 24 h de incubación en medio DMEM a 37 °C en una atmosfera humidificada de 5 % de CO₂ se añadió medio fresco con diversas concentraciones del producto de la

5 invención. Se emplearon células tratadas con medio DMEM como control negativo. Las células se incubaron durante 24 h adicionales en las mismas condiciones y el medio se sustituyó por 100 µl de calceína-AM (Molecular Probes) a 0,4 µM diluida en tampón fosfato salino (PBS, Sigma). Después de 30 min de incubación a 37 °C se leyó la fluorescencia a 485 nm de excitación (λ_{exc}) y 530 nm de emisión (λ_{em}) en un lector de placas (Genios Tecan). El porcentaje de crecimiento total se calculó como T/C x 100 en el que T es la fluorescencia de los pocillos tratados con los péptidos de la invención y C la fluorescencia de los pocillos control tratados con DMEM.

La tabla 5 muestra los valores de la estimulación de la proliferación de queratinocitos epidérmicos humanos tras la incubación con los péptidos de la invención a las concentraciones indicadas.

Tabla 5. Proliferación de queratinocitos epidérmicos humanos

Tratamiento	% Estimulación de la proliferación
Control	0 %
0,16 mg/ ml Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.10- NH ₂)	24 %
0,62 mg/ ml Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.10- NH ₂)	28 %
2,50 mg/ ml Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro- NH ₂ (Ac-SEQ ID No.10- NH ₂)	31 %

10 El péptido Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH₂ (Ac-SEQ ID No.10- NH₂) estimuló la proliferación de los queratinocitos humanos en un 31 % a 2,5 mg/ ml, mejorando por tanto la función de barrera de la piel.

Ejemplo 12

Preparación de coacervados de vehículos lipídicos nanoestructurados que contienen Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln- NH₂ (Ac-SEQ ID No.22- NH₂).

15 En un recipiente adecuado se adicionaron por este orden agua [INCI: Water (Aqua)], fosfato de hidroxipropil almidón [INCI: Hydroxypropyl Starch Phosphate], goma de esclerocio [INCI: Sclerotium Gum], hialuronato de sodio [INCI: Sodium Hyaluronate], propanodiol [INCI: Propanediol], fenoxietanol [INCI: Phenoxyethanol] (ingredientes de la fase A). La mezcla de ingredientes de la fase A se calentó a 65 °C.

20 En otro recipiente se adicionaron sesquiolato de sorbitano [INCI: Sorbitan Sesquiolate], e isohexadecano [INCI: Isohexadecane] (ingredientes de la fase B) y se disolvieron a 60 – 65°C.

En un tercer recipiente se mezcló agua [INCI: Water (Aqua)], Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln-NH₂ (Ac-SEQ ID No.22- NH₂), aceite de soja [INCI: Soybean (*Glycine Soja*) Oil], triestearato de sorbitano [INCI: Sorbitan Tristearate] y cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona [INCI: Cetyl PEG/PPG-10/1 Dimethicone] (ingredientes de la fase B1) .

25 Se mezcló en otro recipiente agua [INCI: Water (Aqua)] y Quat-soy LDMA-25 [INCI: Water (Aqua), Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein] (ingredientes de la fase C).

Se mezcló en otro recipiente fosfato de hidroxipropil almidón [INCI: Hydroxypropyl Starch Phosphate], goma de esclerocio [INCI: Sclerotium Gum] (ingredientes de la fase D).

30 Se añadió la fase B1 a la fase B. Se vertió la mezcla sobre la fase A con agitación constante y se microfluidificó la mezcla. Se añadieron la fase C y la fase D en agitación constante, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones que se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Coacervados de vehículos lipídicos nanoestructurados

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	WATER (AQUA)	c.s.p. 100
A	HYDROXYPROPYL STARCH PHOSPHATE	1
A	SCLEROTIUM GUM	0,5
A	SODIUM HYALURONATE	0,01
A	PROPANEDIOL	5
A	PHENOXYETHANOL	2,6
B	SORBITAN SESQUIOLEATE	4
B	ISOHEXADECANE	5
B1	WATER (AQUA)	16,75
B1	Ac-L-Tyr-L-Pro-L-Ala-L-Glu-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.22-NH ₂)	0,05
B1	SOYBEAN (<i>GLYCINE SOJA</i>) OIL	11,1
B1	SORBITAN TRISTEARATE	0,6
B1	CETYL PEG/PPG-10/1 DIMETHICONE	1,5
C	WATER (AQUA)	6
C	QUAT-SOY LDMA-25	0,2
D	HYDROXYPROPYL STARCH PHOSPHATE	1,5

(continuación)

Fase	INGREDIENTE	% en peso
D	SCLEROTIUM GUM	0,75

Ejemplo 13

Preparación de una microemulsión agua en aceite (a/a) que contiene Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln-NH₂ (Ac-SEQ ID No.15- NH₂).

- 5 En un recipiente adecuado se mezclaron triglicérido caprílico/cáprico [INCI: Caprylic/Capric Triglyceride], ácido oleico [INCI: Oleic Acid], Edenor LS2M GS [INCI: Stearic Acid, Palmitic Acid] y ceramida [INCI: Ceramide 3] (ingredientes de la fase A1), y se llevó la mezcla a 80 – 85 °C.
- Se añadieron beta sitosterol [INCI: Beta-Sitosterol] (fase A2) y glucosilceramidas IRB3 [INCI: Lecithin, Glycolipids] (fase A3) en agitación constante y se dejó enfriar la mezcla hasta los 40 °C.
- 10 Se mezclaron en agitación aceite de onagra [INCI: Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil], aceite de semillas de borraja [INCI: *Borago Officinalis* Seed Oil], Vitamin F Glyceril Ester CLR™ [INCI: Glyceril Linoleate, Glyceril Linolenate], y acetato de tocoferilo [INCI: Tocopheryl Acetate] (ingredientes de la fase B) y se mezcló con la fase A a 40 °C.
- 15 En un recipiente separado se mezclaron en agitación ácido isoesteárico [INCI: Isostearic Acid] y Empipearl XA 500™ [INCI: Water (Aqua), Sodium Laureth Sulfate, Glycol Cetearate, Cocamide DEA, Formaldehyde] (ingredientes de la fase C) y luego se añadió alcohol desnaturalizado [INCI: Alcohol Denat], Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln-NH₂ (Ac-SEQ ID No.15-NH₂) (ingredientes de la fase C1). Esta mezcla de las fases C y C1 se vertió sobre la primera mezcla de fase A1, A2, A3 y fase B en agitación constante, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones que se muestran en la tabla 7.

20 Tabla 7. Microemulsión

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A1	CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	c.s.p. 100
A1	OLEIC ACID	0,018
A1	EDENOR L2SM GS	0,0045
A1	CERAMIDE 3	0,0045
A2	BETA SITOSTEROL	0,0225
A3	GLYCOSYLCERAMIDES IRB 3	0,0135
B	EVENING PRIMROSE (<i>OENOTHERA BIENNIS</i>) OIL	9
B	<i>BORAGO OFFICINALIS</i> SEED OIL	9
B	VITAMIN F GLYCERYL ESTER CLR	4,5
B	TOCOPHERYL ACETATE	0,45
C	ISOSTEARIC ACID	7,86
C	EMPIPEARL XA 500	1,39
C1	ALCOHOL DENAT.	0,746
C1	Ac-L-Ser-L-Val-L-Ala-L-Val-Gly-L-Gln-NH ₂ (Ac-SEQ ID No.15- NH ₂)	0,001

Ejemplo 14

Preparación de una composición cosmética facial que contiene Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH₂ (Ac-SEQ ID No.10- NH₂).

- 25 En un recipiente adecuado se mezclaron Agua [INCI: Water (Aqua)], pentilenglicol [INCI: Pentylene Glycol], y alcohol bencílico [INCI: Benzyl Alcohol] (ingredientes de la fase A). Se añadieron carbómero [INCI: Carbomer] (ingrediente de la fase A1) y cetilfosfato de potasio [INCI: Potassium Cetyl Phosphate] (ingrediente de la fase A2) a la fase A en agitación constante hasta que se logró su completa disolución. Se calentó la mezcla hasta 65-70 °C.
- 30 Se pesaron en otro recipiente cocoato de etilhexilo [INCI: Ethylhexyl Cocoate], benzoato de C₁₂-C₁₅ alquilo [INCI: C12-15 Alkyl Benzoate], Phytocream 2000™ [INCI: Glyceril Stearate, Cetearil Alcohol, Potassium Palmitoyl Hydrolyzed Wheat Protein], fenoxietanol [INCI: Phenoxyethanol], acetato de tocoferilo [INCI: Tocopheryl Acetate] y dimeticona [INCI: Dimethicone] (ingredientes de la fase B) y se mezcló la mezcla a 65-70 °C. Se vertió la fase B sobre la fase A. Se enfrió y se le añadió Sepigel 305™ [INCI: Polyacrylamide, Water (Aqua), C13-14 Isoparaffin, Laureth-7] (ingredientes de la fase C) en agitación constante. Se ajustó el pH con hidróxido de sodio [INCI: Sodium Hydroxide (20 % in aqueous solution)] (ingrediente de la fase D) y se añadió perfume (fase E). Se añadió Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH₂ (Ac-SEQ ID No.10-NH₂) (fase F) en agitación, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones que se muestran en la tabla 8.
- 35

Tabla 8. Composición cosmética facial

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	WATER (AQUA)	c.s.p. 100
A	PENTYLENE GLYCOL	4,9
A	BENZYL ALCOHOL	0,98
A1	CARBOMER	0,49
A2	POTASSIUM CETYL PHOSPHATE	0,49
B	ETHYLHEXYL COCOATE	2,45
B	C12-15 ALKYL BENZOATE	4,9
B	PHYTOCREAM 2000	4,9
B	PHENOXYETHANOL	0,88
B	TOCOPHERYL ACETATE	0,49
B	DIMETHICONE	0,98
C	SEPIGEL 305	0,98
D	SODIUM HYDROXIDE (20 % in aqueous solution)	c.s.
E	FRAGRANCE (PARFUM)	0,098
F	Ac-L-Ser-L-Pro-L-Ala-Gly-Gly-L-Pro-NH2 (Ac-SEQ ID No.10-NH2)	0,001

Ejemplo 15

Efecto de la composición del ejemplo 14 en el tratamiento de la piel seca.

5 Se realizó un estudio de hidratación cutánea en 20 mujeres de raza blanca con edades comprendidas entre 30 y 50 años, promedio de 43,1 años, con la piel seca. Durante toda la duración del estudio los sujetos no usaron productos diferentes en las áreas ensayadas y evitaron la exposición a radiación UV. Las voluntarias se aplicaron la composición del ejemplo 14 en una mitad de la cara y una composición placebo (la misma composición del ejemplo 14 sin el péptido) en la otra mitad, dos veces al día durante 56 días. Se evaluó instrumentalmente la hidratación cutánea antes y después del tratamiento utilizando un corneómetro CM 825 de Courage&Khazaka. Los valores obtenidos de las medidas son directamente proporcionales a la cantidad de agua contenida en el estrato córneo y representan el nivel de hidratación de la superficie cutánea.

15 El estudio se llevó a cabo en una sala bioclimática (24 ± 2 °C; 50 ± 10 % de humedad ambiental) con el objetivo de mantener constante la temperatura y la humedad durante las medidas. Para cada medida, se tomó el valor medio de 3 lecturas de corneometría tomadas en puntos contiguos de la misma área. Se calcularon los valores medios y las desviaciones típicas para los valores instrumentales de hidratación para cada medida. Se determinó para cada punto de medida el incremento de la hidratación cutánea respecto a la hidratación cutánea al inicio del estudio y se calculó el aumento de la hidratación cutánea proporcionado por la formulación del ejemplo 14 respecto al incremento de hidratación proporcionado por la formulación placebo.

20 El análisis estadístico de la evolución de los parámetros medidos durante el estudio se realizó mediante la prueba de Bonferroni. El umbral de significación estadística se fijó en 5 %.

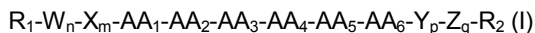
El aumento de la hidratación cutánea obtenido por el tratamiento de la piel con la crema del ejemplo 14 se muestra en la tabla 9.

	Variación hidratación Crema placebo	Variación hidratación Crema del ejemplo 14	Incremento de la variación de la hidratación
$T_{2h} - T_{0h}$	9,3 c.u.	12,8 c.u.	+37,6 %
$T_{8h} - T_{0h}$	6,6 c.u.	13,7 c.u.	+107,6 %
$T_{56 \text{ días}} - T_{0h}$	4,2 c.u.	9,7 c.u.	+130,9 %

Los resultados obtenidos muestran que la formulación del ejemplo 14 hidrata la piel un 37,6 % más que la formulación placebo a las 2 h, un 107,6 % más a las 8 h y un 130,9 % más a los 56 días.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



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

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Ser-, -Thr- y -Tyr-;

AA₂ se selecciona del grupo formado por -Pro- y -Val-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Ala-;

10 AA₄ se selecciona del grupo formado por -Glu-, -Gly- y -Val-;

AA₅ se selecciona del grupo formado por -Gly-;

AA₆ se selecciona del grupo formado por -Gln-, -Gly-, -His- y -Pro-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

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

n+m+p+q es menor o igual a 2;

15 R₁ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-, en el que R₅ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

20 R₂ se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃, en los que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido; y

25 con la condición de que R₁ y R₂ no sean α-aminoácidos.

2. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Tyr-, AA₂ es -L-Pro-, AA₃ es -L-Ala-, AA₄ es -L-Glu-, AA₅ es -L-Gly-, AA₆ es -L-Gln-, y R₂ es -NR₃R₄ u -OR₃ en los que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

30 3. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Ser-, AA₂ es -L-Val-, AA₃ es -L-Ala-, AA₄ es -L-Val-, AA₅ es -L-Gly-, AA₆ es -L-Gln-, y R₂ es -NR₃R₄ u -OR₃ en los que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

35 4. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA₁ es -L-Ser-, AA₂ es -L-Pro-, AA₃ es -L-Ala-, AA₄ es -L-Gly-, AA₅ es -L-Gly-, AA₆ es -L-Pro-, y R₂ es -NR₃R₄ u -OR₃ en los que R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

40 5. 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 4, para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o membranas mucosas.

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 4, para su uso en la modulación de AQP-3.

45 7. 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 4, para su uso en la estimulación de la síntesis de colágeno o para su uso en la hidratación de la piel y/o membranas mucosas o para su uso en la mejora de la función de barrera de la piel o para su uso en la reepitelización y/o cicatrización de la piel y/o membranas mucosas.

50 8. 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 4, para su uso en el tratamiento, prevención y/o reparación de los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento de la piel.

55 9. 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 4, para su uso en el tratamiento y/o cuidado de las afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel y/o membranas mucosas seleccionados del grupo formado por psoriasis, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica, eczema, espongiosis, edema, ictiosis hereditaria, xerosis senil, sequedad vaginal, hiperqueratosis palmar, hiperqueratosis plantar, arrugas, arrugas de

expresión, estrías, piel envejecida, piel fotoenvejecida, cáncer de piel, trastornos de cicatrización o reepitelización, úlceras crónicas, acné, queloides, cicatrices hipertróficas, celulitis, piel de naranja, elastosis, elastosis actínica, queratosis, rosácea, telangiectasia, cuperosis, bolsas bajo los ojos, círculos oscuros en el área periorbital, venas varicosas, alopecia, gingivitis, periodontitis, procesos inflamatorios y pénfigo ampolloso.

5 10. Una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

10 11. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado en un sistema farmacéutico o cosmético de vehiculización o en un sistema de liberación sostenida seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, vehículos lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas o encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

20 12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, **caracterizada porque** se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, *serums*, ungüentos, *mousses*, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas y gelatina.

25 13. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizada porque** se encuentra incorporada a un producto seleccionado del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.

30 14. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado en una tela, una tela no tejida o un producto sanitario.

35 15. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, **caracterizada porque** comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por otros agentes moduladores de AQP-3, agentes moduladores de acuaporina, proteínas de la familia de las acuaporinas, otros agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes moduladores de la síntesis de PGC-1 α , agentes moduladores de la actividad de PPAR γ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes aceleradores o retrasadores de la diferenciación de los adipocitos, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes adipogénicos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceadores, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la ON-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglucación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes descamantes, agentes queratolíticos, 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 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 AMPc, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de HSP70, agentes estimuladores de la síntesis de proteínas de choque térmico, 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, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes

5 inhibidores de proteasas de serina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glucosaminoglucanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes antidermatitis, agentes antieczema, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes redensificantes, agentes reestructurantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes antitranspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes 10 estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, citoquinas factores de crecimiento, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes estimuladores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, 15 agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de los mismos.