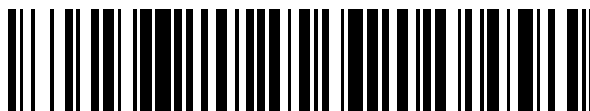


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 542**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2010 PCT/EP2010/006454**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2011 WO11047868**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2010 E 10775716 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2490706**

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

30 Prioridad:

**23.10.2009 ES 200930896**  
**23.10.2009 US 254340 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.07.2017**

73 Titular/es:

**LIPOTEC, S.A. (50.0%)**  
**Polígono Industrial Camí Ral. C/Isaac Peral n °17**  
**08850 Gavá, Barcelona, ES y**  
**BCN PEPTIDES, S.A. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**CARREÑO SERRAÏMA, CRISTINA;**  
**VAN DEN NEST, WIM;**  
**SEMPERE BONETE, ANA;**  
**FERRER MONTIEL, ANTONIO;**  
**ALMIÑANA DOMENECH, NURIA y**  
**CEBRIÁN PUCHE, JUAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 621 542 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 usados en el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a péptidos capaces de inducir la expresión de proteínas de choque térmico en la piel, las membranas mucosas y/o el cabello y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen estos péptidos usados en el tratamiento y/o el cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o patologías de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello que mejoren o sean prevenidas por una estimulación de la síntesis de las proteínas de choque térmico.

**Antecedentes de la invención**

10 La piel, las mucosas y el cabello están constantemente expuestos a factores estresantes, tanto de naturaleza química como física. La radiación solar, la exposición a determinados agentes químicos o un exceso de temperatura pueden tener efectos nocivos sobre las células que constituyen la piel, acelerando el envejecimiento de ésta y confiriéndole una apariencia poco saludable. Los mecanismos por los que la radiación ultravioleta (UV) ejerce estos efectos comprende la formación de especies reactivas de oxígeno, los daños al ADN, y la desnaturalización de proteínas, entre otros.

15 La desnaturalización o cambio en la conformación de las proteínas puede implicar la exposición al exterior de residuos hidrófobos, una situación en que las proteínas son susceptibles de formar agregados, perdiendo su funcionalidad. Esto supone un peligro para la integridad de la célula, y por ello ésta dispone de mecanismos especializados para combatir dichas situaciones: todos los organismos vivos cuentan con mecanismos para prevenir los daños causados por la acumulación de proteínas plegadas incorrectamente [Ananthan J., Goldberg A.L. y Voellmy R. (1986) "Abnormal proteins serve as eukaryotic stress signals and trigger the activation of heat shock genes" *Science* 232:522-524].

20 Se ha visto que las células responden frente a una situación de estrés aumentando la síntesis de las denominadas proteínas de estrés. Dicha respuesta se inicia cuando la célula detecta una acumulación de proteínas anormalmente plegadas, dando lugar a un aumento en la transcripción de los genes de estrés térmico [Lis J. y Wu C. (1993) "Protein traffic on the heat shock promoter: parking, stalling, and trucking along" *Cell* 74:1-4]. Los productos de estos genes se clasifican en dos grandes grupos, las proteínas de choque térmico y las proteínas reguladas por glucosa. La denominación "proteína de choque térmico" tiene su origen en la observación de un incremento de la síntesis de estas proteínas en células incubadas a temperatura anormalmente alta. Estas proteínas también ven incrementada su síntesis no solo cuando las células se ven sometidas a un incremento de temperatura, sino también en otras situaciones de estrés tales como exposición a la radiación UV, estrés oxidativo, estrés osmótico, inflamación, hipoxia, exposición a contaminantes como los metales pesados, falta de nutrición y falta de hidratación [Lindquist S. (1986) "The heat-shock response" *Annu. Rev. Biochem.* 55:1151-1191].

35 Las Hsp es una familia de proteínas clasificadas según su peso molecular, las más estudiadas de las cuales son las de 60kDa y 70kDa, por su expresión constitutiva en todas las células y su participación directa en varios aspectos de la maduración proteica. Hsp70 comprende principalmente dos proteínas: Hsp73, la forma expresada constitutivamente, y Hsp72, la forma inducible, que está regulada transcripcionalmente por el factor de transcripción de choque térmico-1 (HSF1). Estas proteínas se denominan también chaperonas moleculares, debido a su función dirigiendo el pegamiento de las proteínas recién sintetizadas desde una conformación tipo glóbulo fundido a una estructura compacta final, evitando la aparición de conformaciones susceptibles de formar agregados y, por tanto, asegurándose de su correcta funcionalidad. En condiciones normales, Hsp70 se localiza en núcleo y citoplasma e interacciona transitoriamente con las proteínas nacientes, facilita su plegado y promueve la translocación de éstas a través del complejo de Golgi y retículo endoplasmático, en acción conjunta con Hsp60. En condiciones de estrés, en cambio, Hsp70 forma un complejo con las proteínas desplegadas o erróneamente plegadas, para rescatarlas de la degradación y de daños irreversibles, o lo contrario, para aumentar las posibilidades de un ataque proteolítico en caso de ser imposible su protección [Hayes S.A. y Dice J.F. (1996) "Roles of molecular chaperones in protein degradation" *J. Cell. Biol.* 132:255-258; Gething M.J. y Sambrook J. (1992) "Protein folding in the cell" *Nature* 355:33-45]. Ni Hsp70 ni Hsp60 acaban formando parte de la proteína final correctamente plegada, y tampoco poseen ninguna información específica del plegado; solo impiden que se establezcan interacciones inapropiadas que puedan provocar un mal plegado o dar lugar a agregaciones y, por tanto, pérdida de funcionalidad. El mecanismo por el que la proteína acaba adoptando su conformación definitiva es, sin embargo, desconocido.

55 Así como las funciones de chaperona que reestablecen la conformación de proteínas mal plegadas, se ha descrito la participación de Hsp70 en procedimientos de protección como de reparación del ADN en caso de daños a éste generados por radiación UV o radiación ionizante [Bases R. (2006) "Heat shock protein 70 enhanced deoxyribonucleic acid base excision repair in human leukemic cells after ionizing radiation" *Cell Stress Chaperones* 11:240-249; Niu P, Liu L., Gong Z., Tan H., Wang F., Yuan J., Feng Y., Wei Q., Tanguay R.M. y Wu T. (2006) "Overexpressed heat shock protein 70 protects cells against DNA damage caused by ultraviolet C in a dose-

dependent manner" *Cell Stress & Chaperones* 11:162-169].

La respuesta al estrés constituye un mecanismo de defensa celular universalmente conservado, y ello queda reflejado en la llamada termotolerancia adquirida, fenómeno según el cual las células que sufren un choque térmico no letal son capaces, después de un período de recuperación a temperatura de crecimiento normal, de sobrevivir a un segundo choque térmico que hubiese sido letal en primer lugar [Subjeck J.R., Sciandra J.J. y Johnson R.J. (1982) "Heat shock proteins and thermotolerance; a comparison of induction kinetics" *Br. J. Radiol.* 55:579-584; Angelidis C.E., Lazaridis I. y Pagoulatos G.N. (1991) "Constitutive expression of heat-shock protein 70 in mammalian cells confers thermoresistance" *Eur. J. Biochem.* 199:35-39; Li G.C., Li L.G., Liu Y.K., Mak J.Y., Chen L.L. y Lee W.M. (1991) "Thermal response of rat fibroblasts stably transfected with the human 70-kDa heat shock protein-encoding gene" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:1681-1685]. Esta termotolerancia adquirida se ha visto que es transitoria, suele durar entre 12 y 24 horas en células en cultivo, y depende de los cambios inducidos por el choque de temperatura inicial, tales como los niveles de incremento de la expresión y acumulación de las proteínas de estrés. Dentro de la familia de las Hsp se ha comprobado que es Hsp70 la responsable de la inducción de la termotolerancia: inhibición específica tanto de la transcripción como de la síntesis de Hsp72 previene la aparición de los efectos protectores inducidos por el tratamiento térmico [Trautinger F., Kindas-Mügge I., Barlan B., Neuner P. y Knobler R.M. (1995) "72-kD heat shock protein is a mediator of resistance to ultraviolet B light" *J. Invest. Dermatol.* 105:160-162; Simon M.M., Reikerstorfer A., Schwarz A., Krone C., Luger T.A., Jaattela M. y Schwarz T. (1995) "Heat shock protein 70 overexpression affects the response to ultraviolet light in murine fibroblasts. Evidence for increased cell viability and suppression of cytokine release" *J. Clin. Invest.* 95:926-33].

Posteriormente se comprobó que cualquier agente o tratamiento capaz de inducir una respuesta al estrés confiere a la célula protección ante una subsiguiente exposición a un agente causante de estrés, independientemente del origen del estrés [Kampinga H.H., Brunsting J.F., Stege G.J.J., Burgman P.W.J.J. y Konings A.W.T (1995) "Thermal protein denaturation and protein aggregation in cells made thermotolerant by various chemicals: role of heat shock proteins" *Exp. Cell Res.* 219:536-546]. La inducción exógena de la expresión de proteínas de estrés es, por tanto, una estrategia plausible para prevenir daños en proteínas celulares y, por tanto, mantener la integridad celular.

Se encuentran descritas en la literatura distintas patologías que tienen su origen en un plegamiento anómalo de las proteínas, como por ejemplo la epidermolisis bullosa [Gu L.H. y Coulombe P.A. (2005) "Defining the properties of the nonhelical tail domain in type II keratin 5: insight from a bullous disease-causing mutation" *Mol Biol Cell.* 16:1427-1438], que tiene su origen en el plegado incorrecto de queratina causado por mutaciones de algunos aminoácidos de su secuencia. Dichas patologías son susceptibles de tratarse con compuestos que induzcan un aumento de los niveles de proteínas de choque térmico.

Del mismo modo, los compuestos que induzcan un aumento de la expresión de proteínas de choque térmico son útiles en el tratamiento y/o cuidado de las heridas o como adyuvantes en los procedimientos de cicatrización y/o reepitelización. Se sabe que los procedimientos de curación y cicatrización de heridas cursan con un aumento de la expresión de proteínas de choque térmico. Más concretamente, la inducción de la expresión de Hsp en caso de traumatismo cutáneo es específica del sitio de localización de los queratinocitos en la piel; así, Hsp70 ve su síntesis inducida en queratinocitos de epidermis [Laplante A.F., Moulin V., Auger F.A., Landry J., Li H., Morrow G., Tanguay R.M. y Germain L. (1998) "Expression of heat shock proteins in mouse skin during wound healing" *J. Histochem. Cytochem.* 46:1291-301]. Se ha observado también que el suministro externo de la proteína Hsp70 acelera la curación de heridas [Kovalchin J.T., Wang R., Wagh M.S., Azoulay J., Sanders M. y Chandawarkar R.Y. (2006) "In vivo delivery of heat shock protein 70 accelerates wound healing by up-regulating macrophage-mediated phagocytosis" *Wound Repair Regen.* 14:129-137]. Por otro lado, se ha descrito una disminución de la cantidad de Hsp70 en la piel en pacientes diabéticos con problemas de cicatrización y curación de heridas [Bitar M.S., Farook T., John B. y Francis I.M. (1999) "Heat-shock protein 72/73 and impaired wound healing in diabetic and hypercortisolemic states" *Surgery* 125:594-601; Atalay M., Oksala N., Lappalainen J., Laaksonen D.E., Sen C.K. y Roy S. (2009) "Heat shock proteins in diabetes and wound healing" *Curr. Protein Pept. Sci.* 10:85-95; McMurtry A.L., Cho K., Young L.J.-T., Nelson C.F. y Greenhalgh D.G. (1999) "Expression of HSP70 in healing wounds of diabetic and nondiabetic mice" *J. Surg. Res.* 86:36-41]. Así pues, la inducción de la síntesis de las proteínas de choque térmico es una estrategia válida para el tratamiento y/o cuidado de las heridas de la piel y/o mucosas y, en concreto, en la cicatrización y reepitelización de las heridas de la piel y/o mucosas que son consecuencia de la diabetes.

También se conoce en la técnica anterior la participación de Hsp70 en la regulación del crecimiento del cabello; específicamente la solicitud de patente MX 2007-007622 describe la aplicación de compuestos inhibidores de la síntesis de Hsp70 para reducir el crecimiento del cabello. La implicación de Hsp70 en la regulación del crecimiento del cabello sugiere la utilidad de los compuestos capaces de estimular la síntesis de Hsp para el tratamiento y/o prevención de la alopecia con el objetivo de retrasar la caída del cabello o inducir el crecimiento del cabello y, en concreto, para el tratamiento de la alopecia provocada por quimioterapia como un tratamiento para el cáncer como describe la solicitud de patente US 2002/0001629.

El plegamiento anómalo de las proteínas también tiene un efecto sobre la piel desde un punto de vista estético. El correcto plegamiento de las proteínas elastina y colágeno es fundamental para mantener la flexibilidad de la piel y un aspecto liso y joven. La piel de los adultos jóvenes está particularmente bien adaptada para responder de manera rápida y eficaz a las situaciones de estrés ya que es capaz de sintetizar grandes cantidades de Hsp para proteger el

plegamiento de las proteínas durante su síntesis. Sin embargo, en las personas de una edad avanzada la capacidad de mantener el correcto plegamiento de las proteínas se reduce ya que existe una reducción de la síntesis de Hsp70 con la edad, lo que provoca una acumulación de proteínas dañadas o mal plegadas y una mala regulación de la muerte celular que confieren a la piel un aspecto envejecido [Verbeke P, Fonager J, Clark BF, Rattan SI. (2001) "Heat shock response and ageing: mechanisms and applications" *Cell Biol. Int.* 25:845-857]. El efecto que tiene sobre la piel el plegamiento anómalo de las proteínas desde un punto de vista estético empeora cuando la piel está expuesta a la radiación UV, y contribuye al aspecto de las pieles fotoenvejecidas. La radiación UV es capaz de dañar las células de manera irreversible, causando muerte celular. Sin embargo, se ha demostrado que la exposición a temperaturas elevadas confiere a las células un cierto efecto protector, reduciendo la cantidad de muerte celular inducida por la UVB [Trautinger F, Knobler R., Honigsmann H., M.Mayr W. y Kindas-Mügge I. (1996) "Increased expression of the 72-kD heat shock protein and reduced sunburn cell formation in human skin after local hyperthermia" *J. Invest. Dermatol.* 107:442-443]. Dicha exposición a temperaturas elevadas induce la síntesis de las Hsp, que son las responsables del efecto fotoprotector sobre los efectos nocivos de la radiación UV observado. Así pues, la inducción de la síntesis de las proteínas de choque térmico es una estrategia válida para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello con el objetivo de disminuir, retrasar y/o prevenir los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

Tanto el sector cosmético como el farmacéutico han llevado a cabo diferentes ensayos en el desarrollo de compuestos capaces de estimular la síntesis de proteínas de choque térmico. En la técnica anterior es ampliamente conocido el papel que desempeñan las proteínas de choque térmico en distintas afecciones, trastornos y patologías, tal como se puede encontrar descrito por ejemplo en las publicaciones periódicas *Heat Shock Proteins in Biology and Medicine* (Research Signpost, India) o *Cell Stress and Chaperones* (Springer Netherlands, Países Bajos), entre otras.

Se sabe que algunos inhibidores de serina proteasas son capaces de estimular la producción de proteínas de choque térmico, pero su elevada toxicidad impide el uso de éstos con fines terapéuticos. Por ello la industria tiene la necesidad de hallar agentes con estas propiedades y que además puedan usarse sin riesgo alguno para la salud del paciente o consumidor.

Se describen en la técnica anterior distintos extractos naturales que estimulan la síntesis de las Hsp, tales como los extractos de semilla de centeno, extractos de *Opuntia ficus-indica*, extractos que contienen mangiferina (documento US 2006/0088560) o aquellos descritos en los documentos US 2004/0228816, US 7128914 o FR 2834887 entre otros. Las dificultades para obtener los extractos con una calidad homogénea y composición y pureza conocidas dificulta su desarrollo industrial, especialmente en el sector farmacéutico. También se describen distintos péptidos sintéticos modificados con funciones aldehído o a-cetoésteres que inducen la síntesis de las Hsp, tales como los descritos en la patente US 5942494. Sin embargo la función aldehído es incompatible químicamente con una gran cantidad de ingredientes empleados comúnmente en las formulaciones de aplicación tópica, presentando también problemas de baja estabilidad en las formulaciones, lo que limita su empleo en el sector cosmético o dermofarmacéutico.

Low W desvela el péptido pAzbz-Tyr-His-Leu-Leu-Arg-Glu-OH, que es similar a la materia objeto de la presente invención cuando R<sub>1</sub> es R<sub>5</sub>-CO y R<sub>5</sub> es arilo sustituido (Low W, y col. "MALDI-MS analysis of peptides modified with photolabile arylazido groups", *J. of American Society for Mass Spectrometry*, vol. 15, n.º 8, 2004, p. 1156-1160). Sin embargo, no es el mismo péptido, y el ámbito de la presente invención está muy restringido a los péptidos desvelados y a su uso. El documento no proporciona para ese péptido ninguna aplicación relacionada con el problema resuelto por el péptido de la presente invención.

Otros documentos también desvelan péptidos similares a los de la presente invención, aunque no se dirigen o sugieren para los usos de la presente invención, por ejemplo Daniels A (DANIELS A J y col. "Structure-Activity Relationship of Novel Pentapeptide Neuropeptide Y Receptor Antagonists is Consistent with a Noncontinuous Epitope for Ligand-Receptor Binding", *Molecular Pharmacology*, vol. 48, n.º 3, 1995, páginas 425-432), el documento US 2008/070268 A1, el documento WO 2008/109833 A1, el documento WO 01/24810 A1 o Lionakis M (LIONAKIS M, y col. "Development of a ligand-directed approach to study the pathogenesis of invasive aspergillosis", *Infection and Immunity*, vol. 73, n.º 11, 2005, páginas 7747-7758).

El beneficio de la acción de las Hsp en la piel, las membranas mucosas y/o el cabello también se podría obtener mediante la aplicación directa de dichas proteínas a la sobre piel, las membranas mucosas y/o el cabello. En ese sentido, la patente US 5348945 describe la aplicación exógena de la proteína Hsp70 como un procedimiento para reducir la mortalidad de un tejido sometido a situaciones de estrés y, en particular, para preservar los tejidos que se van a emplear en trasplantes de órganos. La aplicación tópica de proteínas de elevado peso molecular presenta el inconveniente de la baja permeabilidad de éstas a través de la piel y del cabello, de modo que dificulta su desarrollo en el sector cosmético o dermofarmacéutico.

Es por esto que a pesar del gran número de compuestos y/o extractos existentes, existe todavía una necesidad de identificación de nuevos compuestos estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico más eficaces y más selectivos que los conocidos en la técnica anterior.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una solución al problema anteriormente mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha encontrado que péptidos sintéticos cuya secuencia no incluye funcionalizaciones tipo aldehído son capaces de estimular la síntesis de proteína Hsp70 y por lo tanto son capaces de proteger la piel, las membranas mucosas y/o el cabello ante agresiones resultantes de la exposición a situaciones de estrés. Dichos péptidos son útiles para el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o patologías de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello que mejoren o sean prevenidas por una estimulación de las proteínas de choque térmico.

**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 "piel" el conjunto de capas que la componen desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células como por ejemplo queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y/o adipocitos entre otros.

En el contexto de la presente invención, el término "piel" incluye el cuero cabelludo.

En el contexto de la presente invención el "cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello" comprende la prevención de trastornos y/o patologías de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello.

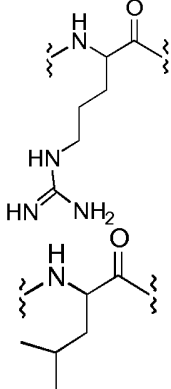
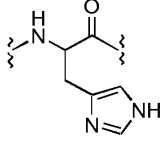
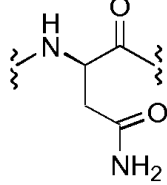
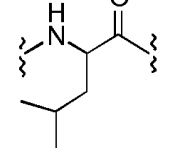
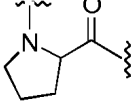
En el contexto de la presente invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios que experimenta la piel con la edad (cronoenvejecimiento) o por exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales tales como el humo del tabaco, las condiciones climáticas extremas de frío o viento, los contaminantes químicos o la polución, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles mediante el tacto, tales como y no restringidos a, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como manchas, rojeces, ojeras o aparición de zonas hiperpigmentadas como manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de pelo, aspecto de piel de naranja, pérdida de la estructuración del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de aquellos tejidos próximos a la piel entre otros. El término "fotoenvejecimiento" agrupa el conjunto de procedimientos 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, como por ejemplo y de manera no excluyente, flacidez, descolgamiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anómala y/o excesiva.

En el contexto de la presente invención se entiende por "fotoprotección" la capacidad de un compuesto o una formulación de prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del fotoenvejecimiento cuando dicho compuesto o formulación se aplica antes de la exposición a la radiación UV.

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

De esta manera, por ejemplo, Asn representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{-COOH}$ , Asn- representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{-CO-}$ , -Asn representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{-COOH}$  y -Asn- representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{-CO-}$ . Por tanto, el guion, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado en este punto 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 (véase Tabla 1).

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

Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo
-Arg-		-His-		-Asn-	
-Leu-		-Pro-			

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 frase "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y no restringido a, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados.

La frase "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 sencillo, incluyendo, por ejemplo y no restringido a, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

10

La frase "grupo alquenilo" 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 dobles enlaces carbono-carbono, preferentemente con 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no restringido a, el grupo vinilo, oleilo, linoleilo y similares.

15

La frase "grupo alquinilo" 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 triples enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no restringido a, el grupo etinilo, 1 -propinilo, 2-propinilo, 1 -butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, tales como 1 -pentinilo, y similares.

20

La frase "grupo alicíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y no restringido a, grupos cicloalquilo o cicloalquenilo o cicloalquinilo.

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 sencillo, incluyendo, por ejemplo y no restringido a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

30 El término "cicloalquenilo" 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 dobles enlaces carbono-carbono preferentemente 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no restringido a, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

35 El término "cicloalquinilo" 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 triples enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no restringido a, el grupo ciclooct-2-in-1-ilo y similares.

40 La frase "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, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no restringido a, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros.

- 5 La frase "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 no restringido a,  $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)<sub>2</sub> y similares.

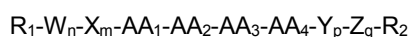
- 10 La frase "grupo heterociclilo" se refiere a un heterociclo o anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferentemente 1, 2 o 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser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

La frase "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 no restringido a,  $-(CH_2)_{1-6}$ -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 esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferentemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferentemente en 1 o 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y no restringido a, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; hidroxilo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; amino; aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; carboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; oxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; tiol; alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ariloxilo tal como fenoxilo;  $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ ; donde R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

### 30 Compuestos de la invención

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



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

- 35 AA<sub>1</sub> es -His-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -His-, -Leu- y -Pro-;

AA<sub>3</sub> es -Leu-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Arg- y -Asn-;

- 40 W, X, Z e Y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en los aminoácidos codificados y los aminoácidos no codificados;

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

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

- 45 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido seleccionado del grupo de acetilo, terc-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo, o un grupo alifático no cíclico no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-CO- en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

- 50 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  y  $-SR_3$ , en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo

sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido;

con la condición de que cuando AA<sub>2</sub> es -Leu-, AA<sub>4</sub> es -Asn-, Y es -Gln- entonces Z no es -Leu-;  
y con la condición de que cuando AA<sub>2</sub> es -His-, AA<sub>4</sub> es -Arg-, Y o Z son -Tyr- entonces p+q no es 1.

5 Los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se unen 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<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, u -OR<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

10 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H o R<sub>5</sub>-CO-, en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R<sub>1</sub> se selecciona de H, acetilo, terc-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferentemente, R<sub>1</sub> es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo.

20 De acuerdo con otra realización preferida, R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> o -SR<sub>3</sub> en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalqueno C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquino C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>. Más preferentemente R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferentemente R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.

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

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

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

40 Palm-His-Leu-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>,  
Palm-His-Leu-Leu-Arg-OH,  
Ac-His-Leu-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>,  
Ac-His-Leu-Leu-Arg-OH,  
Ac-His-Leu-Leu-Arg-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>,  
Palm-His-Leu-Leu-Asn-NH<sub>2</sub>,  
Palm-His-Leu-Leu-Asn-OH,  
45 Ac-His-Leu-Leu-Asn-NH<sub>2</sub>,  
Ac-His-Leu-Leu-Asn-OH,  
Ac-His-Leu-Leu-Asn-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>,  
Palm-His-Pro-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>,  
Palm-His-Pro-Leu-Arg-OH,  
50 Ac-His-Pro-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>,  
Ac-His-Pro-Leu-Arg-OH,  
Ac-His-Pro-Leu-Arg-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>,  
Palm-His-Pro-Leu-Asn-NH<sub>2</sub>,  
Palm-His-Pro-Leu-Asn-OH,  
55 Ac-His-Pro-Leu-Asn-NH<sub>2</sub>,  
Ac-His-Pro-Leu-Asn-OH,  
Ac-His-Pro-Leu-Asn-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>,  
Palm-His-His-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>,



Palm-His-His-Leu-Arg-OH,  
 Ac-His-His-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>,  
 Ac-His-His-Leu-Arg-OH,  
 Ac-His-His-Leu-Arg-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 5 Palm-His-His-Leu-Asn-NH<sub>2</sub>,  
 Palm-His-His-Leu-Asn-OH,  
 Ac-His-His-Leu-Asn-NH<sub>2</sub>,  
 Ac-His-His-Leu-Asn-OH,  
 Ac-His-His-Leu-Asn-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>,  
 10 Ac-Gly-Gly-His-Pro-Leu-Asn-OH,  
 Ac-His-His-Leu-Asn-Ala-Leu-OH,  
 Ac-Gly-His-His-Leu-Asn-Ala-OH,

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

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

20 Por ejemplo, cuando se indica que AA<sub>1</sub> puede ser -His-, se entiende que AA<sub>1</sub> se selecciona de -L-His-, -D-His- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice que AA<sub>2</sub> puede ser -Leu-, se entiende que puede ser -L-Leu-, -D-Leu- 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.

25 En el contexto de la presente invención, la frase "aminoácidos no codificados" se refiere a aquellos aminoácidos no codificados por el código genético, naturales o no, como por ejemplo, y no restringido a, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4- aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4- clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, *allo*- isoleucina, *allo*-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, B-alanina, norleucina, W-metilaminoácidos, p-aminoácidos o g-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, Nueva York, EE.UU. o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas del sector, como por ejemplo PolyPeptide Laboratories, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories o RSP Amino Acid Analogues entre otras.

40 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 en la estimulación de la síntesis de las proteínas de choque térmico o bien no tiene efecto sobre ella.

45 En el contexto de la presente invención se encuentran también las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por esta invención. El término "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal admitida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y no restringido a, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y no restringidas a etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y no restringido a acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y no restringido a 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 procedimientos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M., Bighley L.D. y Monkhouse D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19].

55 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 el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o las membranas mucosas.

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 la piel y/o las membranas mucosas que reduce, retrasa, y/o

previene el daño celular inducido por la radiación UV, estrés térmico, estrés oxidativo, estrés osmótico, inflamación, hipoxia, exposición a contaminantes, falta de nutrición y falta de hidratación; en la estimulación de la curación y/o la re-epitelización de heridas, repara el ADN, induce la termotolerancia, fotoprotege la piel y/o trata la epidermólisis bullosa.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un péptido de forma general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello. En un aspecto particular, dicho cuidado no terapéutico de la piel, las membranas mucosas y /o el cabello retrasa, y/o previene los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un péptido de forma 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 de la piel y/o las membranas mucosas, que estimula la cicatrización y/o reepitelización de las heridas, preferentemente de las heridas que son consecuencia de la diabetes.

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 el cuidado no terapéutico de la piel y/o el cabello que retrasa y/o previene la caída del cabello o induce el crecimiento del cabello.

#### Procedimientos de preparación

20 La síntesis de los péptidos de la invención, sus estereoisómeros o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede realizarse de acuerdo con procedimientos convencionales, conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo mediante procedimientos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D. (1984) "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition" Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. y Bodanzsky A. (1984) "The practice of Peptide Synthesis" Springer Verlag, New York; Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA], la síntesis en solución, una combinación de los procedimientos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática [Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" J.Biol.Chem. 255:8234-8238]. Los péptidos pueden obtenerse igualmente por fermentación de una cepa bacteriana, modificada o no por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o bien por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

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

- acoplamiento de un aminoácido, con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, sobre un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal protegido o unido a un soporte sólido;
- eliminación del grupo protector del extremo N-terminal;
- 35 - repetición de la secuencia de acoplamiento y retirado del grupo protector del extremo N-terminal hasta obtener la secuencia peptídica deseada;
- eliminación del grupo protector del extremo C-terminal o escisión del soporte sólido.

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

45 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 procedimiento de escisión del péptido del soporte polimérico.

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

El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos W-terminal y/o C-terminal y/o escisión del péptido del soporte polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidas en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La

modificación opcional de los extremos W-terminal y/o C-terminal puede realizarse con la secuencia peptídica del péptido de fórmula (I) anclada al soporte polimérico o una vez el péptido ha sido escindido del soporte polimérico.

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

De forma opcional y/o adicional, los radicales  $R_2$  pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto  $HR_2$  donde  $R_2$  es  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$  o  $-SR_3$ , con un fragmento complementario que se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que  $R_2$  es  $-OH$  en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un péptido según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes o, alternativamente, otros radicales  $R_2$  pueden introducirse mediante incorporación simultánea al procedimiento de escisión del péptido del soporte polimérico.

Un experto en la materia comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión de los extremos C-terminal y N-terminal y su posterior derivatización se pueden realizar en orden indistinto, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica [Smith M. B. y March J. (1999) "March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure", 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001].

El término "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes son conocidos por el experto en la materia.

Los ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son las amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), para-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), ferc-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o aliloxicarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), W-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros; preferentemente, Boc o Fmoc.

Los 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 orfo-nitrobencilo, éster de para-nitrobencilo, éster de para-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(W-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de All, tBu, cHx, Bzl y Trt.

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

El grupo guanidino de la cadena lateral de arginina se puede proteger con el grupo nitro, aliloxicarbonilo (Alloc), para-toluensulfonilo (tosilo, Tos), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc), 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf) o 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), entre otros; el grupo imidazolilo de la cadena lateral de histidina se puede proteger con el grupo tosilo (Tos), el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc), el grupo tritilo (Trt), el grupo metiltritilo (Mtt) o el grupo 2,4-dinitrofenilo (Dnp) entre otros; y el grupo amida de la cadena lateral de asparagina se puede proteger con el grupo tritilo (Trt) o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección.

En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de Bzl, cHx o All, y la cadena lateral de arginina se protege con Mtr o Tos, la de asparagina se emplea sin proteger y la de histidina se protege con Tos o Dnp.

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

Los ejemplos de estos y otros grupos protectores adicionales, su introducción y su retirada, pueden encontrarse descritos en la bibliografía [Greene T.W. y Wuts P.G.M., (1999) "Protective groups in organic synthesis" John Wiley & Sons, New York; Atherton B. y Sheppard R.C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" IRL

Oxford University Press]. El término "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

5 Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el procedimiento de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y no restringido a resinas p-metilbenzhidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y Stewart J.M. (1981) "A p-methylbenzhydramine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" *Peptides* 2:45-50], resinas 2-clorotritilo [Barios K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. y Schafer W. (1989) "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze" *Tetrahedron Lett.* 30:3943-3946; Barios K., Gatos D., Kapolos S., Papaphotiu G., Schafer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotritylchlorid zur Synthese von Leu1 -Gastrin I" *Tetrahedron Lett.* 30:3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. y Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxy phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" *J. Org. Chem.* 55:3730-3743], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" *Tetrahedron Lett.* 28:3787-3790], Wang [Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" *J.Am.Chem.Soc.* 95:1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del soporte polimérico.

#### Composiciones cosméticas o farmacéuticas

En este sentido, otro aspecto de la invención es una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia ["Harry's Cosmeticology", Eight edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

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

La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los péptidos de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o severidad de la afección, trastorno o patología a tratar, cuidar o prevenir, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los péptidos a utilizar.

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

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

La frase "sistemas de suministro" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el péptido de la invención. Tales vehículos cosméticos o farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o tensioactivos, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo y no restringido a aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinoles, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

La frase "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de suministro 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.

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

Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica o transdérmica, incluyendo los parches adhesivos, los parches no adhesivos, parches oclusivos y los parches microeléctricos, o por administración sistémica, como por ejemplo y no restringido a 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 patología a ser tratada o cuidada.

Los péptidos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos como por ejemplo y no restringido a talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.

Las composiciones que contienen los péptidos de la invención también pueden incorporarse a tejidos, tejidos no tejidos y dispositivos médicos que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen los péptidos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido no tejido o dispositivo médico o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los tejidos no tejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos no tejidos y dispositivos médicos que contienen los péptidos de la invención se emplean para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o patologías que mejoren o sean prevenidas por una estimulación de la síntesis de las Hsp.

Los ejemplos de tejidos, tejidos no tejidos, prendas, dispositivos médicos y medios de inmovilización de los péptidos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de suministro y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, pueden encontrarse descritos en la literatura y son conocidos en la técnica anterior [Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242:55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, HiplerU.C. y ElsnerP., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.K.; McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Jones D.S. y Cuddy J. (2004) "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial" J. Cont. Release 97:313-320]. Los tejidos, tejidos no tejidos, prendas y dispositivos médicos 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 o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y no restringido a, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y no restringido a emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles (pulverizadores), incluyendo las formulaciones de permanencia 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 por ejemplo y no restringido a vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, ocultamiento de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores

labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la presente invención, como por ejemplo y no restringido a dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar por iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de 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 patología a tratar y/o cuidar.

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

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

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello tales como por ejemplo y no restringido a, proteínas de choque térmico, otros agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, , 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 autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5a-reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, como por ejemplo agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de acuaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la

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

25 Un aspecto adicional de 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 extracto, compuesto sintético o producto de biofermentación que estimule la síntesis de las Hsp, como por ejemplo y no restringido a los extractos de *Opuntia ficus indica*, *Salix alba*, *Lupinus spp.*, *Secale cereale*, extractos de algas rojas del género *Porphyra*, extractos de crustáceos del género *Artemia*, aceite de semilla de jojoba, extractos de semilla de uva, extractos de té verde, geranilgeranilacetona, celastrol, zinc y sus sales, 2-ciclopenten-1-ona, inhibidores del proteasoma como por ejemplo y no restringido a bortezomib; prostaglandinas y sus derivados, hidroxilamina y sus derivados como por ejemplo y no restringido a bimocloamol; chalcona y sus derivados, agentes hiperosmóticos como por ejemplo y no restringido a sorbitol y sus derivados, manitol y sus derivados o glicerol y sus derivados, isosorbida, urea o ácido salicílico y sus derivados entre otros, o mezclas de los mismos.

40 Un aspecto adicional de 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 extracto que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y no restringido a los extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium Alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y no restringido a Matrixyl® [INCI: Pentapéptido-4Palmitoilo], Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoilo Tetrapéptido-7, Oligopéptido Palmitoilo], Essenskin™ [INCI: hidroximetionina cálcica], Renovage [INCI: teprenona] o Dermaxyl® [INCI: Oligopéptido Palmitoilo] comercializados por Sederma, Vialox® [INCI: Pentapéptido-3], Syn®-Ake® [INCI: Dipéptido Diaminobutirilo Bencilamida Diacetato], Syn®-Coll [INCI: Palmitoilo Tripéptido-5], Phytaluronate [INCI: Goma de garrofín (*Ceratonia Siliqua*)] o Preregen® [INCI: Proteína de *Glicina soja* (Soja), óxido reductasas] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Extracto de *Hibiscus esculentus* hidrolizado], Syniorage™ [INCI: Acetil Tetrapéptido-11], Dermican™ [INCI: Acetil Tetrapéptido-9] o DN-AGE™ LS [INCI: extracto foliar de *Cassia alata*] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Metilsilanol mannuronato] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Metilsilanol hidroxiprolina Aspartato] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetil Hexapéptido-8] SNAP-7 [INCI: Acetil Heptapéptido-4], SNAP-8 [INCI: Acetil Octapéptido-3], Leupharyl® [INCI: Pentapéptido-18], Inyline™ [INCI: propuesto: Acetil Hexapéptido-25], Aldenine® [INCI: Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-1], Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionil Tripéptido-33], Decorinyl® [INCI: Tripéptido-10 Citrulina], Trylagen® [INCI: Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1], Eyeseryl® [INCI: Acetil Tetrapéptido-5], Péptido AC29 [INCI: Acetil Tripéptido-30 Citrulina], Relistase™ [INCI: propuesto: Acetil Tetrapéptido-30], Lipochroman-6 [INCI: Dimetilmetoxi Cromanol], Chromabright™ [INCI: Dimetilmetoxi Cromanol], Antarcticine® [INCI: Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*] o Vilastene™ [INCI: Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-10 Citrulina] comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripéptido-1, Dextrano] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapéptido- 9], Laminixyl IS™ [INCI: Heptapéptido], Orsirtine™ GL [INCI: Extracto de *Oryza sativa* (arroz)], D'Orientine™ IS [INCI: Extracto de semilla de *Phoenix Dactylifera* (dátil)], Phytoquintescine™ [INCI: extracto de trigo Einkorn (*Triticum monococcum*)] o

Quintescine™ IS [INCI: Dipéptido-4] comercializados por Vincience/ISP, BONT-L-Péptido [INCI: Palmitoilo Hexapéptido-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: proteína de trigo hidrolizada Palmitoilo] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoilo hidroxiprolina] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: extracto de *Acmella oleracea*], Gatuline® In-Tense [INCI: extracto de flor de *Spilanthus acmella*] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: extracto de semilla de *Juglans regia* (nuez)] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: extracto de algas] comercializado por Biotechmarine, ChroNoline™ [INCI: Caproilo Tetrapéptido-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetil Tetrapéptido-2] comercializados por Atrium Innovations/Unipex Group, EquiStat [INCI: extracto de fruta de *Pyrus malus*, extracto de semilla de *Glycine soja*] o Juvenesce [INCI: Etoxidiglicol y triglicérido caprílico, Retinol, ácido ursólico, fitonadiona, Ilomastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosina, Tocoferol, extracto de *Silybum marianum*] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: cultivo de células de fruto de *Malus Domestica*] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxilift [INCI: extracto de *Pimpinella Anisum*] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: extracto de semilla de *Annona squamosa*] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca<sup>2+</sup> como por ejemplo y no restringido a la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadores del ADN como por ejemplo y no restringido a fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros, 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 extracto o combinación de extractos estimuladores de la cicatrización y/o reepitelización o coadyuvantes de la cicatrización y/o reepitelización como por ejemplo y no restringido a los extractos de *Centella asiatica*, *Rosa moschata*, *Echinacea angustifolia*, *Symphytum officinal*, *Equisetum arvense*, *Hypericum perforatum*, *Mimosa tenuiflora*, *Aloe vera*, Polyplant® Epithelizing [INCI: Calendula officinalis, Hypericum perforatum, Chamomilla recutita, Rosmarinus officinalis] comercializado por Provital, Cytokinol® LS 9028 [INCI: Caseína hidrolizada, proteína de levadura hidrolizada, Lisina HCl] comercializado por Laboratories Serobiologiques/Cognis o Deliner® [INCI: extracto de núcleo de *Zea mays* (maíz)] comercializado por Coletica/Engelhard/BASF entre otros, y/o además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación estimulador de la cicatrización y/o reepitelización o coadyuvante de la cicatrización y/o reepitelización como por ejemplo y no restringido a cadherinas, integrinas, selectinas, receptores de ácido hialurónico, inmunoglobulinas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulíniforme, factores de crecimiento de queratinocitos, factores estimuladores de colonias, factores transformadores de crecimiento beta, factor de necrosis tumoral alfa, interferones, interleucinas, metaloproteinasas de la matriz, receptores de fosfatasa de tirosina proteínicas, Antarcticine® [INCI: extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*] o Decorinyl® [INCI: Tripéptido-10 citrulina], comercializados por Lipotec, entre otros, o mezclas de ellos.

Un aspecto adicional de 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 extracto o combinación de extractos retardante de la caída del cabello o inductor del crecimiento del cabello como por ejemplo y no restringido a extractos de *Tussilago farfara* o *Achillea millefolium*, y/o además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto retardante de la caída del cabello o inductor del crecimiento del cabello, como por ejemplo y no restringido a, ésteres de ácido nicotínico como nicotinatos de alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> como por ejemplo nicotinato de metilo o hexilo, nicotinato de bencilo, o nicotinato de tocoferilo; agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, como por ejemplo y no restringido a hidrocortisona, sus sales y derivados o ácido niflúmico; retinoides como por ejemplo y no restringido a ácido t-trans-retinoico o tretinoína, isotretinoína, retinol o vitamina A, y sus derivados, tales como acetato, palmitato, propionato, motretinida, etretinato y transretinoato de zinc; agentes antibacterianos como por ejemplo y no restringido a macrólidos, piranósidos, y tetraciclinas, eritromicina; antagonistas de canales de calcio como por ejemplo y no restringido a cinarizina y diltiazem; hormonas como por ejemplo y no restringido a estriol, sus análogos o tiroxina, sus análogos y/o sus sales; agentes antiandrogénicos como por ejemplo y no restringido a oxendolona, espironolactona o deitilestilbestrol; agentes antiradicalarios como por ejemplo y no restringido a sulfóxido de dimetilo; oligosacáridos esterificados como por ejemplo y no restringido a los descritos en los documentos EP 0211610 y EP 0064012; derivados de ácidos hexasacarídicos como por ejemplo y no restringido a ácido glucosacarídico o los descritos en el documento EP 0375388; inhibidores de glucosidasa como por ejemplo y no restringido a D-glucaro-1,5-lactama o los descritos en el documento EP 0334586; glicosaminoglicanasa e inhibidores de proteoglicanasa como por ejemplo y no restringido a L-galactono-1,4- lactona o los descritos en el documento EP 0277428; inhibidores de tirosina quinasa como por ejemplo y no restringido a 1-amido-1-ciano(3,4-dihidroxifenil)etileno o los descritos en el documento EP 0403238, diazóxidos como por ejemplo y no restringido a 7-(acetiltio)-4',5'-dihidroespiro[androsta-4-en-17,2'-(3H)furan]-3-ona, 1,1-dióxido de 3-metil-7-cloro[2H]-1,2,4-benzotiadiazina o espiroxazona; fosfolípidos como por ejemplo y no restringido a lecitina; ácido salicílico y sus derivados, ácidos hidroxicarboxílicos o cetocarboxílicos y ésteres de los mismos, lactonas y sus sales; antralina, ácidos eicosa-5,8,11-triinoico y sus ésteres o amidas o minoxidil y sus derivados entre otros, o mezclas de ellos.



Un aspecto adicional de 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 filtro solar como por ejemplo y no restringido a antranilatos, cinamatos, salicilatos, derivados de dibenzoilmetano, derivados del alcanfor, derivados de triazina, derivados de benzofenona, derivados de p,p'-difencilacrilato, derivados de benzotriazol, derivados de benzalmalonato, derivados de benzimidazol, imidazolinas, derivados de benzoalilo, derivados del ácido p-aminobenzoico, polímeros y siliconas, derivados de alquilestirenos, nanopigmentos de óxidos metálicos como por ejemplo y no restringido a óxido de titanio u óxido de zinc o filtros basados en nanotúbulos de carbono entre otros, o mezclas de ellos.

Otro aspecto adicional de 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 una proteína de la familia Hsp, como por ejemplo y no restringido a Hsp70, incluyendo Hsp72 y Hsp73, Hsp60, Hsp27 o Hsp90 entre otras.

#### Aplicaciones

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello. Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o patologías que mejoren o sean prevenidas por la estimulación de la síntesis de proteínas Hsp, concretamente proteínas de la familia Hsp de peso molecular entre 20k Da y 110 kDa, más concretamente de peso molecular entre 40 kDa y 100 kDa y aún más concretamente proteínas Hsp de peso molecular comprendido entre 60 kDa y 80 kDa, y en particular la Hsp de peso molecular 70 kDa o Hsp70.

En una realización preferida, las afecciones, trastornos y/o patologías que mejoran o son prevenidas por una estimulación de la síntesis de las proteínas de choque térmico se seleccionan del grupo formado por epidermolisis bullosa y alopecia, incluyendo la alopecia causada por un tratamiento de quimioterapia para el cáncer.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (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, las membranas mucosas y/o el cabello que disminuye, retrasa, y/o previene el daño celular inducido por la radiación UV, estrés térmico, estrés oxidativo, estrés osmótico, inflamación, hipoxia, exposición a contaminantes, falta de nutrición y falta de hidratación.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (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 cabello que disminuye, retrasa o previene los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello que estimula la cicatrización y/o reepitelización de las heridas, preferentemente de las heridas que son consecuencia de la diabetes.

De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (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 cabello que retrasa y/o previene la caída del cabello o induce el crecimiento del cabello.

Los ejemplos de composiciones cosméticas o farmacéuticas para el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello incluyen cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y no restringido a emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles (pulverizadores), incluyendo las formulaciones de permanencia y las de enjuagado, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo fondos de

maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, ocultamiento de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

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

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

10 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

15 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o patologías de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que mejoren o sean prevenidas por una estimulación de la síntesis de las proteínas de choque térmico, preferentemente Hsp70; que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente  
20 en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

En una realización preferente, las afecciones, trastornos y/o patologías que mejoran o son prevenidas por una estimulación de la síntesis de las proteínas de choque térmico se seleccionan del grupo formado por epidermolisis bullosa y alopecia, incluyendo la alopecia causada por un tratamiento de quimioterapia para el cáncer.

25 Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello que disminuye, retrasa, y/o previene el daño celular inducido por la radiación UV, estrés térmico, estrés oxidativo, choque osmótico, inflamación, hipoxia, exposición a contaminantes, falta de nutrición o falta de hidratación; que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los  
30 contiene.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al tratamiento y/o cuidado que disminuye, retrasa y/o previene los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o  
35 farmacéutica que los contiene.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o mucosas que estimula la cicatrización y/o re-epitelización de las heridas, preferentemente las heridas que son consecuencia de la diabetes, y que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente  
40 aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello que retrasa y/o previene la caída del cabello o induce el crecimiento del cabello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una  
45 composición cosmética o farmacéutica que los contiene.

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

50 En otro aspecto particular, el tratamiento y/o cuidado se realiza por administración oral.

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

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

más preferentemente una o dos veces al día.

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

## 5 Ejemplos

### Metodología General

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

### Abreviaturas

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

15 ®, resina; Ac, acetilo; ADN, ácido desoxiribonucleico; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Arg, arginina; Asn, asparagina, Boc, terc-butiloxicarbonilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; Bzl, bencilo; Cbz, benciloxicarbonilo; cHx, ciclohexilo; ClTrt-  
20 ®, resina 2-clorotritilo; ClZ, 2-clorobencilo; cps, centipoise; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; Dde, N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo]; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; DIEA, N,N-diisopropiletilamina; DIPCDI, N,N-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMEM, Medio de Eagle modificado de Dulbecco; DMF, N,N-dimetilformamida; DMSO, sulfóxido de dimetilo; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; EDTA, ácido etilendiamintetraacético; ELISA, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas por ionización electrospray; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; Gln, glutamina; grp, proteínas reguladas por glucosa, His, histidina; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; Hsp, proteínas de choque térmico; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo; kDa, kiloDalton; Leu, leucina; MBHA, p-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; MLV, vesículas multilaminares; MPD, dosis pigmentante mínima; Mtt, metoxitritilo o metiltritilo; MTT, bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol; ^-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; PBS, tampón fosfato salino; pNZ, p-nitrobenciloxicarbonilo; Pro, prolina; rpm, revoluciones por minuto; tBu, tere-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Trt, tritilo; Tyr, tirosina; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta; Z, benciloxicarbonilo.

### Síntesis química

35 Todos los procedimientos sintéticos se han llevado a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso, o en reactores de Pyrex® equipados con una placa porosa. Los disolventes y los reactivos solubles se han eliminado por succión. La eliminación del grupo Fmoc se ha llevado a cabo con piperidina:DMF (2:8, v/v) (1 x 1min, 1 x 5min; 5ml/g resina) [Lloyd-Williams P., Alberieio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se han llevado a cabo con DMF (3 x 1min) usando cada vez 10 ml disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se han realizado con 3ml disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se ha realizado mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E., Coleseott R.L., Bossinger C.D. y Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" Anal. Biochem. 34:595-598] o del cloranilo [Christensen T. (1979) "A qualitative test for monitoring coupling completeness in solid-phase peptide synthesis using chloranil" Acta Chem. Scand. 33B:763-766]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se han llevado a cabo a temperatura ambiente.

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

### **Ejemplo 1**

50 *Obtención de Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-ClTrt-®, en el que AA<sub>1</sub> es -L-His-; AA<sub>2</sub> es -L-His-, -L-Leu- o -L-Pro-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-; AA<sub>4</sub> es -L-Arg- o -L-Asn-; y n, m, p y q son 0.*

55 Se incorporaron 5,71g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH o 5,25g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (8,8mmol; 1 equiv) disueltos en 55 ml de DCM a los que se añadieron 1,3ml 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 2,5ml 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 W-terminal como se describe en los procedimientos generales y se incorporaron sobre la peptidil-resina 7,77g de Fmoc-L-Leu-OH (22mmol; 2,5equiv) en presencia de DIPCDI (3,39 ml; 22 mmol; 2,5 equiv) y HOBt (3,37 g; 22 mmol; 2,5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 13,63 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH, 7,77g de Fmoc-L-Leu-OH o 7,42 g de Fmoc-L-Pro-OH (22 mmol; 2,5 equiv); y posteriormente 13,63g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,37 g de HOBt (22 mmol; 2,5 equiv) y 3,39 ml de DIPCDI (22 mmol; 2,5 equiv).

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

## 10 Ejemplo 2

*Obtención de Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA-®, en el que AA<sub>1</sub> es -L-His-; AA<sub>2</sub> es -L-His-, -L-Leu- o -L-Pro-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-; AA<sub>4</sub> es -L-Arg- o -L-Asn-; 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 16,22 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH o 14,92 g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (25 mmol; 5 equiv) en presencia de DIPCDI (3,85 ml; 25 mmol; 5 equiv) y HOBt (3,85 g; 25 mmol; 5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1h.

La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 8,84 g de Fmoc-L-Leu-OH (25 mmol; 5 equiv); 15,49 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH, 8,84 g de Fmoc-L-Leu-OH o 8,44 g de Fmoc-L-Pro-OH (25 mmol; 5 equiv); y posteriormente 15,49 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (25 mmol; 5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,85 g de HOBt (25 mmol; 5 equiv) y 3,85ml de DIPCDI (25 mmol; 5 equiv).

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

## Ejemplo 3

### 25 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 procedimientos generales (20 % piperidina en DMF, 1 x 5 min + 1 x 20 min). Las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

## Ejemplo 4

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

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

## Ejemplo 5

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

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

## Ejemplo 6

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

200m g de las peptidil-resinas secas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5 se trataron con 5ml de TFA:TIS:H<sub>2</sub>O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 50ml éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50ml éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07 % TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,1 % TFA) mostró una pureza superior al 85 % en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

## 50 Ejemplo 7

*Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R<sub>2</sub> amina sustituida: Obtención de Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>, en el que AA<sub>1</sub> es -L-His-; AA<sub>2</sub> es -L-His-, -L-Leu- o -L-Pro-; AA<sub>3</sub> es -L-Leu-; AA<sub>4</sub> es -L-Arg- o -L-Asn-; y n, m, p y q son 0.*

5 Los péptidos Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150 mg de las peptidil-resinas Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-CITrt-® del Ejemplo 5, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una solución del 3 % de TFA en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogieron sobre 50ml de éter dietílico frío y se repitió el tratamiento tres veces. Se evaporaron las soluciones etéreas a presión reducida a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50 % de MeCN en H<sub>2</sub>O y se liofilizaron. Se pesaron en un balón 10 mg de los crudos peptídicos obtenidos, se añadieron 3 equiv de hexadecila mina y 25 ml de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv de DIPCDI, y se dejaron reaccionar con agitación magnética a 47 °C. Se controlaron las reacciones mediante HPLC por desaparición de los productos iniciales, siendo completas tras 24-48h. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub> 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 H<sub>2</sub>O y se liofilizaron.

### Ejemplo 8

*Ensayo de estimulación de la síntesis de Hsp70.*

20 Se evaluó la estimulación de la síntesis de Hsp70 en una línea celular humana de queratinocitos en presencia de los péptidos de la invención. Las células se sembraron (10<sup>6</sup> células/placa de 6 pocillos) e incubaron durante 24 h en DMEM, pasadas las cuales se añadieron los péptidos a 200<sup>n</sup>M en medio de cultivo y se incubaron durante 16-24 h adicionales. Se empleó el inhibidor del proteasoma MG-132 a 10 µM como control positivo y vehículo (medio de cultivo) como control negativo. Pasado el periodo de incubación, las células se lavaron con PBS, lisaron y centrifugaron a 12.000 rpm a 4 °C durante 10 min. Se decantaron los sobrenadantes, y se determinaron los niveles de Hsp70 mediante un ensayo de ELISA competitivo siguiendo los protocolos del kit comercial (DuoSet IC human/mouse total HSP70 ELISA kit, R&D Systems Inc.)

La Tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de estimulación de los niveles de Hsp70 superiores al 15 %. Los niveles de Hsp70 se normalizaron respecto a los valores basales de Hsp70 del medio.

Tabla 2. aumento de los niveles de Hsp70

Tratamiento	Incremento Hsp70
Vehículo	0 %
MG-132	294 %
Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH	28 %
Ac-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Arg-OH	42 %

30

### Ejemplo 9

*Ensayo de la eficacia fotoprotectora de Ac-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Arg-OH y Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH en cultivos de queratinocitos humanos.*

35 Los queratinocitos humanos se mantuvieron en cultivo durante 24 h en placas de 96 pocillos para la formación de monocapas y las células se preincubaron en la oscuridad con 0,1 mM de Ac-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Arg-OH, Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH en medio de cultivo o vehículo (medio de cultivo) durante 2 h a 37 °C. Posteriormente las células se irradiaron con UVB a una energía de 800 J/m<sup>2</sup>. Una placa control con vehículo se mantuvo en la oscuridad sin irradiación durante el mismo tiempo a temperatura ambiente. Tras el periodo de irradiación se reemplazó el medio de las células por medio fresco y las células se incubaron durante 24 h adicionales. La viabilidad celular se determinó mediante el procedimiento del MTT, añadiendo 5mg/ml de la solución de MTT a cada pocillo e incubando la placa durante 4h a 37°C, pasadas las cuales se eliminó el medio, se añadieron 100 µL de DMSO y se agitó la placa a temperatura ambiente durante 15 min. Se midió la densidad óptica de cada pocillo a 570 nm en un espectrofotómetro.

40

45 La eficacia fotoprotectora se determinó comparando la viabilidad obtenida en las células tratadas con Ac-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Arg-OH o Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH respecto la respuesta de las células control irradiadas y no irradiadas.

Tabla 3. Eficacia fotoprotectora de los péptidos de la invención

TRATAMIENTO	VIABILIDAD CELULAR
Vehículo no irradiado	100,0 %
Ac-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Arg-OH	97,2 %
Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH	87,7 %

**Ejemplo 10**

*Preparación de una composición cosmética que contiene Palm-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Asn-NH<sub>2</sub>.*

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
CONSERVANTES	0,45
IMIDAZOLIDINIL UREA	0,095
EDTA DISÓDICO	0,14
GLICERINA	4,75
PROPILENGLICOL	2,85
B AGUA (AQUA), POLIACRILAMIDA, C13-14 ISOPARAFINA, LAURETH-7	2,85
COCOATO DE ETILHEXILO	4,75
TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	4,75
C DIMETICONA	1,9
D TRIETANOLAMINA	c.s.
E FRAGANCIA (PERFUME)	0,19
F <i>Palm-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Asn-NH<sub>2</sub></i> 0,01 %, BUTILENGLICOL, ALCOHOL DENAT	5

- 5 Se disolvió la Fase A en un reactor apropiado. En otro reactor, se mezcló la Fase B formada por Sepigel® 305 [INCI: Acua (Agua), Poli(acrilamida, C13-C14 Isoparafina, Laureth-7)], Myritol® 308 [INCI: triglicérido caprílico/cáprico] y cocoato de etilhexilo y una vez homogeneizada añadir sobre la Fase A lentamente y con agitación. Añadir entonces la Fase C con agitación, y posteriormente añadir la Fase F a 35°C. Ajustar el pH a 5,5-7,0 con la Fase D y añadir la Fase E.

10 **Ejemplo 11**

*Preparación de liposomas que contienen Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH.*

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

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

**Ejemplo 12**

- 20 *Preparación de una composición en forma de gel de liposomas que contienen Ac-L-His-L-Leu- L-Leu-L-Arg-OH.*

Se dispersaron los liposomas del Ejemplo 11 en agua con los conservantes (EDTA, imidazolidinil urea y Phenonip®) en agitación suave. Se añadió Hispagel® 200 [INCI: Aqua (Agua), glicerina, poli(acrilato de glicerilo)] y se agitó

suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

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

### Ejemplo 13

*Composición de una crema facial que contiene Ac-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Arg-OH.*

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A	BUTYROSPERMUM PARKII	3,5-4,5
	ETILHEXANOATO DE CETEARILO	3-5
	ESTEARATO DE GLICERILO S.E.	1,5-2,5
	ESCUALANO	0,5-1
	PEG-100 ESTEARATO	1
	POLYSORBATO 60	0,30
	PALMITATO DE CETILO	1,5-2,5
	DIMETICONA	2,5-3,5
	ALCOHOL CETEARÍLICO	1,5-2,5
B	ÁCIDO PALMÍTICO	0,5
	AQUA (AGUA)	2
	GLICERINA	1,5-2,5
	BUTILENGLICOL	1-3
	MANITOL	0,5-1,5
	LECITINA HIDROGENADA	0,5-1,5
C	PROPILENGLICOL	0,5-1,5
	CARBÓMERO	0,4
D	PALMITATO DE ETILHEXILO	1,5-2,5
	TROMETAMINA	0,4
E	AQUA (AGUA)	1
	CONSERVANTES	c.s.
F	<i>Ac-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Arg-OH</i>	0,001
	AQUA (AGUA)	c.s.p.100

- 5 Preparación
- Mezclar los componentes de la Fase A y calentar a 70 °C.
  - Mezclar los componentes de la Fase B y calentar a 70 °C.
  - Sobre la Fase B añadir la Fase C agitando con homogenizador (Silverson) durante 5 minutos.
- 10
- Sobre la mezcla de las fases y C, añadir poco a poco la Fase A con homogenizador y mantener la homogenización durante 15 minutos.
  - Iniciar el enfriamiento hasta 30-35 °C con agitación suave. A 50 °C añadir la Fase D. Mantener la agitación. A 35-38 °C añadir las Fases E y F previamente solubilizadas.

**Ejemplo 14**

*Preparación de composición de micelas mixtas que contienen Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH.*

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

Seguidamente, se añadió la fase C bajo agitación continua, tras lo que se añadió la fase D (Oramix® CG 110 [INCI: Aqua (Agua), Glucósido de caprilo/capriilo]) con agitación lenta para no hacer espuma.

Se ajustó el pH a 5,5-6,5.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
A	AQUA (AGUA)	c.s.p.100
	FENOXIETANOL	0,5
	GLICOL CAPRÍLICO	0,5
	SORBATO POTÁSICO	0,3
B	AQUA (AGUA)	27,5
	Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH	0,025
	LECITINA	4,0
C	GOMA XANTANA	0,4
D	AQUA (AGUA), GLUCÓSIDO DE CAPRILILLO/CAPRILO	30

**10 Ejemplo 15**

*Composición de una microemulsión conteniendo Palm-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Asn-NH<sub>2</sub>.*

En un recipiente adecuado para toda la muestra se pesaron los ingredientes de la fase B. Seguidamente se añadió la fase D a la fase B y se homogeneizó bajo agitación continua. A continuación se añadió la fase A a la mezcla. Finalmente se añadió la fase C.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
A	SULFOSUCCINATO SÓDICO DE DIETILHEXILO	1,35
	ÁCIDO ISOESTEÁRICO	7,65
B	AQUA (AGUA)	0,2
	ALCOHOL DENAT	0,8
C	COCOATO DE ETILHEXILO	c.s.p. 100
D	<i>Palm-L-His-L-Pro-L-Leu-L-Asn-NH<sub>2</sub></i>	0,005

15

**Ejemplo 16**

*Composición de una loción capilar conteniendo Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH.*

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

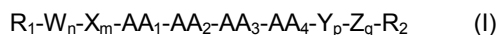
INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
A	ALCOHOL DENAT	50-30
	PANTENOL	0,05-0,15
	RICINOLEATO DE CINC	0,05-0,10
	FRAGANCIA	0,02
	<i>Ac-L-His-L-Leu-L-Leu-L-Arg-OH</i>	0,01
B	AQUA (AGUA)	c.s.p. 100

20



## REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



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

AA<sub>1</sub> es -His-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -His-, -Leu- y -Pro-;

AA<sub>3</sub> es -Leu-;

AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Arg- y -Asn-;

10 W, X, Z e Y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en los aminoácidos codificados y los aminoácidos no codificados;

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

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

15 R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido seleccionado del grupo de acetilo, terc-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo, o un grupo alifático no cíclico no sustituido, alicicilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-CO- en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo sustituido o no sustituido, arilo no sustituido, aralquilo no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

20 R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicicilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido;

25 con la condición de que cuando AA<sub>2</sub> es -Leu-, AA<sub>4</sub> es -Asn-, Y es -Gln- entonces Z no es -Leu-;

y con la condición de que cuando AA<sub>2</sub> es -His-, AA<sub>4</sub> es -Arg-, Y o Z son -Tyr- entonces p+q no es 1.

2. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u -OR<sub>3</sub> y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

30 3. El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>2</sub> es -L-Leu-, AA<sub>4</sub> es -L-Arg-, y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

4. El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA<sub>2</sub> es -L-Pro-, AA<sub>4</sub> es -L-Arg-, y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

35 5. El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de la piel y/o las membranas mucosas.

40 6. El péptido para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** dicho tratamiento reduce, retrasa y/o previene el daño celular inducido por la radiación UV, estrés térmico, estrés oxidativo, estrés osmótico, inflamación, hipoxia, exposición a contaminantes, falta de nutrición y falta de hidratación; estimula la cicatrización y/o re-epitelización de las heridas; y/o trata la epidermólisis bullosa.

7. Uso no terapéutico del péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello.

45 8. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el cuidado de la piel, las membranas mucosas y/o el cabello retrasa y/o previene los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento y/o la caída del cabello o induce el crecimiento del cabello.

9. 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, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

50 10. Composición de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se incorporan a un sistema de administración o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensoactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensoactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas,

55

microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas sólidas lipídicas y vehículos lipídicos nanoestructurados o se encuentra adsorbido en un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

5 11. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, **caracterizada porque** dicha composición se presenta en una formulación seleccionada del grupo que consiste en 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, sueros, 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, películas de polisacáridos, jaleas y gelatinas.

10 12. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizada porque** dicha composición se encuentra incorporada a un producto seleccionado del grupo que consiste en ocultamiento de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.

15 13. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se incorpora en un tejido, un tejido no tejido o un dispositivo médico.

20 14. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizada porque** dicha composición comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por proteínas de choque térmico, otros agentes estimuladores de la síntesis de las proteínas de choque térmico, 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 autobronceantes, agentes antienviejamiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -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 antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivíricos, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propulsores 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, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuinas, 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 estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrias, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, 50 agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes antitranspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la re-epitelización, agentes coadyuvantes de la re-epitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, agentes anestésicos, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, 55 agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardantes del crecimiento del cabello, agentes retardantes de la caída del cabello, conservantes, 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.

60