

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 847**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/08** (2006.01)

**C07K 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2012 PCT/EP2012/071637**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13064583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2012 E 12788482 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2773366**

54 Título: **Péptidos que inhiben la actividad de receptores activados y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas**

30 Prioridad:

**04.11.2011 ES 201131777**  
**04.11.2011 US 201161555897 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FERRER MONTIEL, ANTONIO;**  
**GARCÍA ANTÓN, JOSÉ MARÍA y**  
**DELGADO GONZÁLEZ, RAQUEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 625 847 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 que inhiben la actividad de receptores activados y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a péptidos capaces de inhibir la actividad del receptor activado por proteasas-2 (*Proteinase Activated Receptor-2*, PAR-2) y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos péptidos y a su uso en el tratamiento y/o cuidado de la afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen mediante la inhibición de la actividad de PAR-2.

**Antecedentes de la invención**

10 Las proteasas participan en una gran diversidad de procesos biológicos, desde la digestión de proteínas de la dieta en la luz del tracto gastrointestinal hasta el control del ciclo celular. Un papel importante de las proteasas es su participación en procesos de transducción de señales, ya sea cortando proteolíticamente ligandos o receptores de la superficie celular para generar ligandos activos, o, por el contrario, para degradar e inactivar agonistas de determinados receptores. Un tipo de estos receptores de superficie celular que son atacados por las proteasas generando ligandos activos es la familia de receptores acoplados a proteínas G activados por proteasas, PAR (15 *proteinase-activated receptors*), para los que una proteasa corta en un sitio específico del dominio N-terminal extracelular del receptor y este corte significa que queda expuesto un nuevo dominio N-terminal que actúa como ligando anclado, provocando el inicio de la transducción de señales [Hollenberg M.D., "*Physiology and pathophysiology of Proteinase Activated Receptors (PARs): proteinases as hormone-like signal messengers: PARs and more*", (2005), *J. Pharmacol. Sci.*, 97, 8-13]. La familia PAR consta de cuatro miembros, de PAR-1 a PAR-4, que son activados por un gran número de proteasas, tales como proteasas de la cascada de coagulación tales como la trombina o el complejo de factores TF-FVIIa-FXa, proteasas de células inflamatorias como proteasas de mastocitos (triptasa) y leucocitos (catepsina G, elastasa y proteinasa-3), proteasas del tracto digestivo como tripsinas y tripsinógenos pancreáticos y extrapancreáticos, proteasas de tejidos tales como calicreínas, así como proteasas de origen no mamífero, tales como proteasas de bacterias, hongos, ácaros o insectos [Ossovskaya V.S. y Bunnet N.W., (25 "*Protease- Activated Receptors-contribution to physiology and disease*", (2004), *Physiol. Rev.*, 84, 579-621]. Existe una cierta selectividad en la activación de los PAR; la trombina, por ejemplo, puede activar el PAR-1, el PAR-3 y el PAR-4 con diferentes grados de intensidad, pero no activa el PAR-2, mientras que la tripsina y la triptasa o las proteasas de mastocitos activan el PAR-2.

30 En concreto, el PAR-2 está ampliamente distribuido en el cuerpo humano, incluyendo la piel, el tracto gastrointestinal y los sistemas circulatorio, respiratorio y nervioso, modulando diversas funciones fisiológicas tales como coagulación, proliferación y supervivencia, inflamación, neurotransmisión y dolor. En procesos patológicos, tales como hemostasia o inflamación, se ha observado tanto una sobreexpresión de PAR-2 [Nystedt S. y col. "*The Proteinase-activated Receptor 2 is induced by inflammatory mediators in human endothelial cells. Comparison with the thrombin receptor*", (1996), *J. Biol. Chem.*, 1271(25), 14910-14915] como una sobreproducción de proteasas capaces de activar PAR-2.

40 En la piel, PAR-2 está expresado abundantemente en casi todos los tipos celulares, sobretodo en queratinocitos y es en particular importante en el estrato granuloso, lo que significa que su expresión puede depender del estado de diferenciación epidérmica. En el estrato córneo existen tres familias de proteasas; las serina proteasas específicas de la epidermis tales como la calicreína-5 (SCTE o enzima triptica del estrato córneo) o la calicreína-7 (SCCE o enzima quimotriptica del estrato córneo), las cisteína proteasas como las catepsinas C, L y V (tiol proteasas de estrato córneo) y al menos una aspartato proteasa (la catepsina D). La actividad de estas proteasas está estrechamente regulada por inhibidores específicos y actúa como mediador de varias respuestas celulares en la piel, tales como inflamación y respuestas inmunes, quimiotaxis, expresión de citocinas, función vascular, reparación de tejido y apoptosis. Además de dichas proteasas endógenas, la señalización en la epidermis también puede deberse a algunas proteasas exógenas de alérgenos tales como ácaros domésticos, cucarachas, pólenes, ciertas bacterias y hongos. PAR-2 es un sensor para todas estas proteasas, desempeñando un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis de la función barrera de la piel. La participación de PAR-2 en la homeostasis de la función barrera de la piel se ha demostrado tanto en cultivos celulares como en modelos animales; la activación de PAR-2 en queratinocitos en cultivo inhibe la proliferación celular, lo que es coherente con el retraso de la recuperación de la barrera e inhibición de la secreción de cuerpos lamelares observado tras la aplicación tópica de un péptido agonista de PAR-2 o de alérgenos sobre la piel de ratones, mientras que en ratones con el gen de PAR-2 inactivado se ha visto un aumento de la secreción de cuerpos lamelares y una recuperación acelerada de la función barrera después de la alteración de dicha función barrera, en comparación con sus compañeros de camada de fenotipo silvestre [Derian C.K. y col., "*Differential regulation of human keratinocyte growth and differentiation by a novel family of protease-activated receptors*", (1997), *Cell Growth Differ.*, 8(7), 743-749; Hachem J.-P. y col., "*Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis*", (2006), *J. Invest. Dermatol.*, 126(9), 2074-2086; Jeong S.K. y col., "*Mite and cockroach allergens activate Protease-Activated Receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery*", (2008), *J. Invest. Dermatol.*, 128(8), 1930-1939].

La expresión anormal o actividad anormal de las proteasas y, por tanto, la sobreactivación de PAR-2 se asocia a

trastornos o enfermedades de la piel como dermatitis atópica, síndrome de Netherton, psoriasis y síndrome de la piel exfoliada [Komatsu N. y col., "Elevated human tissue kallikrein levels in the stratum corneum and serum of peeling skin syndrome-type B patients suggests an over-desquamation of comeocytes", (2006), *J. Invest. Dermatol.*, 126(10), 2338-2342]. También se han descrito niveles elevados de PAR-2 en enfermedades de origen inflamatorio o inmunitario de la piel tal como liquen plano, dermatitis atópica, psoriasis [Carvalho R.F. y col., "Increased mast cell expression of PAR-2 in skin inflammatory diseases and release of IL-8 upon PAR-2 activation", (2010), *Exp. Dermatol.*, 19(2), 117-122] o rosácea [Hachem J.-P. y col., "Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis", (2006), *J. Invest. Dermatol.*, 126(9), 2074-2086].

PAR-2 también está involucrado en el desarrollo de procesos inflamatorios. Muchas de las células que orquestan la respuesta del sistema inmune durante la inflamación expresan receptores tipo PAR; por ejemplo los infiltrados de eosinófilos expresan PAR-2 [Miike S. y col., "Trypsin induces activation and inflammatory mediator release from human eosinophils through Protease-Activated Receptor-2", (2001), *J. Immunol.*, 167(11), 6615-6622]. Durante los procesos inflamatorios se liberan activadores endógenos potenciales de PAR-2, tales como elastasa de leucocito, tripsina de mastocito, proteinasas de la familia de la tripsina producidas por queratinocitos y proteasas de la cascada de fibrinólisis tales como los factores FVIIa o FXa. Estos compuestos activan PAR-2 en queratinocitos, células endoteliales, células inflamatorias y nervios sensoriales dérmicos para amplificar la inflamación a través de la sobreexpresión de mediadores inflamatorios. La activación de PAR-2 provoca una vasodilatación dependiente de óxido nítrico [Saifeddine M. y col., "Rat Proteinase-Activated Receptor-2 (PAR-2): cDNA sequence and activity of receptor-derived peptides in gastric and vascular tissue", (1996), *Br. J. Pharmacol.*, 118, 521-530; Sobey C.G. y col., "Activation of Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) elicits nitric oxide-dependent dilatation of the basilar artery in vivo", (1998), *Stroke*, 29(7), 1439-1444], induce la extravasación de proteínas del plasma y la infiltración de neutrófilos [Vergnolle N. y col., "Characterization of the inflammatory response to Protease-Activated Receptor-2-activating peptides in the rat paw", (1999), *Br. J. Pharmacol.*, 127(5), 1083-1090; Kawabata A. y col., "Increased vascular permeability by a specific agonist of Protease-Activated Receptor-2 in rat hindpaw", (1998), *Br. J. Pharmacol.*, 125(3), 419-422] y estimula la secreción de citocinas proinflamatorias [Hou L y col., "Immunolocalization of Protease-Activated Receptor-2 in skin: receptor activation stimulates interleukin-8 secretion by keratinocytes in vitro", (1998), *Immunology*, 94(3), 356-362]. Además, se ha descrito que en un modelo animal de hipersensibilidad de contacto en orejas de ratones, los ratones con el gen de PAR-2 inactivado muestran una reducción en la hinchazón en orejas y en el volumen de infiltrados inflamatorios, corroborando que PAR-2 tiene un papel como mediador inflamatorio en dermatitis alérgica [Kawagoe J. y col., "Effect of Protease-Activated Receptor-2 deficiency on allergic dermatitis in the mouse ear", (2002), *Jpn. J. Pharmacol.*, 88(1), 77-84]. También está descrito que PAR-2 interviene en el desarrollo de enfermedades o trastornos orales tales como la periodontitis; la proteasa del microorganismo *Porphyromonas gingivalis* presenta PAR-2 en la cavidad bucal activa e induce la secreción de IL-6, provocando la infiltración de granulocitos en la encía y periodontitis a través de un mecanismo que comprende la liberación de prostaglandina y la activación de metaloproteasas de matriz con la consiguiente destrucción del tejido de colágeno que soporta los dientes [Lourbakos A. y col., "Arginine-specific protease from *Porphyromonas gingivalis* activates Protease-Activated Receptors on human oral epithelial cells and induces interleukin-6 secretion", (2001), *Infect. Immun.*, 69(8), 5121-5130; Holzhausen M., Spolidorio L.C. y Vergnolle N., "Role of Protease-Activated Receptor-2 in inflammation, and its possible implications as a putative mediator of periodontitis", (2005), *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 100(1), 177-180].

Los procesos inflamatorios crónicos también están mediados por PAR-2, como es el caso de la artritis reumatoide. La activación de PAR-2 en la articulación de la rodilla de ratón con péptidos activadores de PAR-2 da como resultado la hinchazón de la articulación e hiperemia, claros indicadores de inflamación. La duración de la inflamación e hinchazón pueden variar de acuerdo con la naturaleza del péptido activador de PAR-2. Al mismo tiempo, se detecta un incremento en la expresión de PAR-2 en el sinovio inflamado, así como en músculo adyacente y piel, presumiblemente por vertido de adyuvante a dichos tejidos durante la inducción, indicando esto que el aumento de la expresión de PAR-2 se asocia a las respuestas inflamatorias crónicas en diversos tipos de tejido. Sin embargo, los ratones mutantes con el gen de PAR-2 inactivado están protegidos ante la artritis inducida por la inyección intraarticular y periarticular de CFA [Ferrell W.R. y col., "Essential role for Proteinase-Activated Receptor-2 in arthritis", (2003), *J. Clin. Invest.*, 111(1), 35-41; Kelso E.B. y col., "Therapeutic promise of Proteinase-Activated Receptor-2 antagonism in joint inflammation", (2006), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 316(3), 1017-1024].

PAR-2 participa no solo en la nocicepción, sino también en la transmisión del dolor. La inyección de dosis subinflamatorias de agonistas de PAR-2 en murinos induce una hiperalgesia sostenida mediante estímulos mecánicos y térmicos, mientras que esta hiperalgesia somática está ausente en animales con el gen de PAR-2 inactivado [Vergnolle N. y col., "Proteinase-Activated Receptor-2 and hyperalgesia: a novel pain pathway", (2001), *Nat. Med.*, 7(7), 821-826]. Se ha descrito también la implicación de PAR-2 en el dolor y en particular en el dolor inflamatorio, el dolor visceral y el dolor debido al cáncer. Por ejemplo, se asocia la pancreatitis a la activación prematura del tripsinógeno dentro del páncreas que induce hiperalgesia mediante un mecanismo dependiente de PAR-2 [Hoogerwerf W.A. y col., "The Proteinase-Activated Receptor-2 is involved in nociception", (2001), *J. Neurosci.*, 21(22), 9036-9042] así como el dolor visceral en distintas enfermedades del tracto digestivo tales como el síndrome del colon irritable, la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn [Cenac N., "Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome", (2007), *J. Clin. Invest.*, 117(3), 636-647]. Del mismo modo, la alodinia mecánica producida en procesos cancerosos desaparece en ratones con el gen de PAR-2 inactivado [Lam D.K. y

Schmidt B.L., "Serine proteases and Protease- Activated Receptor-2-dependent allodynia: a novel cancer pain pathway", (2010), *Pain*, 149(2), 263-272]. El documento WO 2009/117481 A1 describe el uso de inhibidores de la actividad de PAR-2 para el tratamiento del dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor postoperatorio, el dolor neuropático, el dolor debido a fracturas, el dolor por fracturas osteoporóticas, cáncer o articular provocado por la gota, entre otros.

PAR-2 contribuye en particular a la inflamación neurógena, ya que se expresa en las neuronas nociceptivas peptidérgicas del sistema periférico, que son responsables de esta inflamación. Durante la inflamación neurógena, varias serina proteasas endógenas tales como la triptasa de mastocitos y la tripsina de queratinocitos activan PAR-2 en terminaciones nerviosas sensoriales para liberar un péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) y sustancia P (SP). Estos neuropéptidos son proinflamatorios: inducen la vasodilatación, el edema y el reclutamiento leucocitario, dando como resultado inflamación neurógena [Steinhoff M. y col. "Agonists of Proteinase-Activated Receptor-2 induce inflammation by a neurogenic mechanism", (2000), *Nat. Med.*, 6(2), 151-158].

La activación de PAR-2 también media la inducción de picor [Shimada S.G. y col., "Scratching behavior in mice induced by the Proteinase-Activated Receptor-2 agonist, SLIGRL-NH<sub>2</sub>", (2006), *Eur. J. Pharmacol.*, 530(3), 281-283] y este picor es independiente de histamina. La activación de PAR-2 desencadena la liberación de sustancia P, que, además de provocar prurito, promueve la activación continuada de mastocitos a través de receptores TRK y la liberación de triptasa resultante, que a su vez activa PAR-2 [Greaves M., "Recent advances in pathophysiology and current management of itch", (2007), *Ann. Acad. Med. Singapore.*, 36(9), 788-792]. Los niveles de triptasa son anormalmente elevados en trastornos o enfermedades que implican prurito, tales por ejemplo en dermatitis atópica, en la que las concentraciones de triptasa son hasta cuatro veces superiores a las observadas en piel sana [Steinhoff M. y col., "Proteinase-Activated Receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin", (2003), *J. Neurosci.*, 23(15), 6176-6180]. Se ha descrito que antagonistas de PAR-2 son capaces de inhibir el picor inducido por tripsina [Costa R. y col. "Evidence for the role of neurogenic inflammation components in trypsin- elicited scratching behaviour in mice", (2008), *Br. J. Pharmacol.*, 154(5), 1094-1103]. Esta propiedad abre la puerta al tratamiento de distintas afecciones, trastornos o enfermedades que implican prurito mediante inhibidores de la actividad de PAR-2, tales como la dermatitis, incluyendo la dermatitis de contacto y la dermatitis atópica, la urticaria, las alergias alimentarias o alergias a picaduras de insectos, entre otras.

PAR-2 sensibiliza el receptor de potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV-1), que pertenece a la superfamilia de los canales TRP, amplificando la respuesta al dolor, la inflamación y el picor [Amadesi S. y col., "Protease-Activated Receptor 2 Sensitizes the Capsaicin Receptor Transient Receptor Potential Vanilloid Receptor 1 to Induce Hyperalgesia", (2004), *J. Neurosci.*, 24(18), 4300-4312; Dai Y. y col., "Proteinase-Activated Receptor 2-Mediated Potentiation of Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 1 Activity Reveals a Mechanism for Proteinase-Induced Inflammatory Pain", (2004), *J. Neurosci.*, 24(18), 4293-4299].

PAR-2 se expresa también en neuronas y astrocitos del sistema nervioso central de humanos y roedores y se ha relacionado con la patogenia asociada a la isquemia y a la neurodegeneración [Smith-Swintowski V.L. y col., "Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) is present in the rat hippocampus and is associated with neurodegeneration", (1997), *J. Neurochem.*, 69(5), 1890-1896] así como con el desarrollo de la esclerosis múltiple y en la encefalomielite autoinmune experimental (EAE) [Noorbakhsh F. y col., "Proteinase-Activated Receptor-2 modulates neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis", (2006), *J. Exp. Med.*, 203(2), 425-435].

PAR-2 también desempeña un papel relevante en la regulación de la pigmentación. La exposición a la radiación UV induce una sobreexpresión de PAR-2 en queratinocitos [Scott G. y col., "Protease-Activated Receptor-2, a receptor involved in melanosome transfer, is upregulated in human skin by ultraviolet irradiation", (2001), *J. Invest. Dermatol.*, 117(6), 1412-1420], cuya activación induce la fagocitosis de melanosomas, que implica una transferencia de melanina del melanocito al queratinocito con el resultante oscurecimiento de la epidermis [Seiberg M., "Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer", (2001), *Pigment Cell Res.*, 14(4), 236-242]. La coloración de la piel ha sido un motivo de preocupación para los seres humanos durante muchos años. En particular, la capacidad para eliminar la hiperpigmentación, ya sea debida a la edad (manchas, pecas o el envejecimiento general de la piel), ya sea debida a trastornos o enfermedades (melasma, cloasma, hiperpigmentación postinflamatoria) es de interés para los individuos que desean una complejión cutánea uniforme. Análogamente, cuando la exposición a la radiación UV es prolongada o excesiva, se pueden desarrollar lesiones hiperpigmentadas cancerosas o melanomas [Dooley T.P., "Recent advances in cutaneous melanoma oncogenesis research", (1994), *Oncol. Res.*, 6, 1-9] así como manchas hiperpigmentadas benignas debidas al fotoenvejecimiento. Está descrito que la inhibición de PAR-2 induce un efecto despigmentante en la piel [Seiberg M. y col., "Inhibition of melanosome transfer results in skin lightening", (2000), *J. Invest. Dermatol.*, 115(2), 162-167], por lo que el tratamiento de la piel con inhibidores de la actividad de PAR-2 es una estrategia válida para atenuar la pigmentación de la piel, como se describe en los documentos EP 0948308 B1, EP 1077063 B1, US 6750229 B2 y EP 1139974 A1.

Sin embargo, el uso de compuestos blanqueantes o despigmentantes, ya sea para el tratamiento de zonas hiperpigmentadas o áreas cercanas a zonas hipopigmentadas, por razones estéticas para aclarar el color natural de la piel, tiene como efecto colateral un aumento del riesgo de daño por radiación UV, ya que disminuyen la cantidad de melanina producida por los melanocitos. La melanina es el fotoprotector natural de la piel, pues disipa, en forma

de calor, más del 99,9 % de la radiación UV absorbida [Meredith P. y col., "*Radiative relaxation quantum yields for synthetic eumelanin*", (2004), *Photochem. Photobiol.*, 79(2), 211-216]. Esto significa que menos del 0,1 % de la radiación absorbida será capaz de generar radicales libres, que provocan daño directo e indirecto del DNA y, por tanto, fotoenvejecimiento. La industria cosmética y la farmacéutica compensan esta falta de protección inherente en el uso de blanqueantes o despigmentantes con la adición de formulaciones de sustancias fotoprotectoras o filtros solares. Los filtros solares protegen la piel de la radiación UVB, que puede provocar quemaduras, y de la radiación UVA, que daña la piel a más largo plazo provocando un envejecimiento acelerado o fotoenvejecimiento. Sin embargo, muchas de estas sustancias son potencialmente irritantes, sensibilizantes o tóxicas, estando su uso regulado e incluso limitado o prohibido su empleo en distintos países. Por tanto, existe la necesidad de desarrollar compuestos blanqueantes o despigmentantes con una eficacia fotoprotectora intrínseca que permitan disminuir el uso de fotoprotectores adicionales.

También hay expresión de receptores PAR-2 en las vías respiratorias, en células epiteliales ciliadas y no ciliadas, así como en glándulas, músculo liso, células de músculo liso vascular y células endoteliales [D'Andrea M. y col., "*Characterization of Protease-Activated Receptor-2 immunoreactivity in normal human tissues*", (1998), *J. Histochem. Cytochem.*, 46(2), 157-164]. Dichos receptores son activados por proteasas endógenas tales como la tripsina producida en el epitelio de las vías aéreas [Miki M. y col., "*Effect of human airway trypsin-like protease on intracellular free Ca<sup>2+</sup> concentration in human bronchial epithelial cells*", (2003), *J. Med. Invest.*, 50(1-2), 95-107], o la triptasa aislada de mastocitos pulmonares humanos [Berger P. y col., "*Tryptase and agonists of PAR-2 induce the proliferation of human airway smooth muscle cells*", (2001), *J Appl Physiol.*, 91(3), 1372- 1379], así como por proteasas de distintos alérgenos, tales como cucarachas, ácaros tales como *Dermatophagoides pteronyssinus* o moho [Sun G. y col., "*Interaction of mite allergens Der P3 and Der P9 with Protease-Activated Receptor-2 expressed by lung epithelial cells*", (2001), *J. Immunol.*, 167(2), 1014-1021; King C. y col., "*Dust mite proteolytic allergens induce cytokine release from cultured airway epithelium*", (1998), *J Immunol.*, 161(7), 3645-3651; Page K. y col., "*Mucosal sensitization to German cockroach involves Protease-Activated Receptor-2*", (2010), *Respir. Res.*, 11(1), 62; Chiu L.L. y col., "*Mold allergen, Pen c13, induced IL-8 expression in human airway epithelial cells by activated Protease-Activated Receptor 1 and 2*", (2007), *J. Immunol.*, 178(8), 5237-5244].

La activación de PAR-2 se correlaciona con la infiltración mastocitaria observada en la inflamación alérgica de las vías respiratorias; en modelos de animales con el gen de PAR-2 inactivado hay una menor infiltración de eosinófilos en caso de inflamación alérgica inducida en vías respiratorias, mientras que el mutante que sobreexpresa PAR-2 presenta un aumento en esta respuesta [Schmidlin F. y col., "*Protease-Activated Receptor-2 mediates eosinophil infiltration and hyperreactivity in allergic inflammation of the airway*", (2002), *J. Immunol.*, 169(9), 5315-5321]. Análogamente, los pacientes con asma sobreexpresan PAR-2 en células epiteliales respiratorias pero no en músculo liso ni macrófagos alveolares [Knight D.A. y col., "*Protease-Activated Receptors in human airways: upregulation of PAR-2 in respiratory epithelium from patients with asthma*", (2001), *J. Allergy Clin. Immunol.*, 108(5), 797-803]. Por tanto, la inhibición de la actividad de PAR-2 es una estrategia útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, tales por ejemplo la rinitis alérgica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hiperreactividad bronquial y el asma.

PAR-2 se expresa en distintas células o tejidos tumorales [D'Andrea M.R. y col., "*Differential expression of Protease-Activated Receptors-1 and -2 in stromal fibroblasts of normal, benign, and malignant human tissues*", (2001), *Am. J. Pathol.*, 158(6), 2031-2041; Elste A.P. y Petersen I., "*Expression of proteinase-activated receptor 1-4 (PAR 1-4) in human cancer*", (2010), *J. Mol. Histol.*, 41(2-3), 89-99] y desempeña un papel importante en la invasión y el crecimiento tumoral en distintos neoplasmas malignos, tales por ejemplo en estómago, colon, páncreas, pulmones, vías respiratorias, próstata, útero y mama [Darmoul D. y col., "*Initiation of human colon cancer cell proliferation by trypsin acting at Protease- Activated Receptor-2*", (2001), *Br. J. Cáncer*, 85(5), 772-779; Ikeda O. y col., "*Signal of Proteinase-Activated Receptor-2 contributes to highly malignant potential of human pancreatic cancer by up-regulation of interleukin-8 release*", 2006, *Int. J. Oncol.*, 28(4), 939- 946; Jin E. y col., "*Protease-Activated Receptor [PAR]-1 and PAR-2 participate in the cell growth of alveolar capillary endothelium in primary lung adenocarcinomas*", (2003), *Cancer*, 97(3), 703-713; Li Z. y col., "*Expression of Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) in patients with nasopharyngeal carcinoma: correlation with clinicopathological features and prognosis*", (2009), *Pathol. Res. Pract.*, 205(8), 542-550; Wilson S. y col., "*The membrane-anchored serine protease, TMPRSS2, activates PAR-2 in prostate cancer cells*", (2005), *Biochem. J.*, 388 (Parte 3), 967-972; Sánchez-Hernández P.E. y col., "*Protease-Activated Receptor-2 (PAR-2) in cervical cancer proliferation*", (2008), *Gynecol. Oncol.*, 108(1), 19-26; Morris D.R. y col., "*Protease-Activated Receptor-2 is essential for factor VIIa and Xa-induced signaling, migration, and invasion of breast cancer cells*", (2006), *Cáncer Res.*, 66(1), 307-314]. La activación de PAR-2 da origen a señales intracelulares clásicas incluyendo la inducción de un amplio repertorio de factores proangiogénos que facilitan la proliferación y migración de las células tumorales; la inhibición de la actividad de PAR-2 es por tanto una estrategia útil para restringir el crecimiento de tumores y la metástasis, como describe en el documento US 2006/0104944 A1.

La industria cosmética y la farmacéutica han intentado en muchas ocasiones encontrar moléculas o extractos que inhiban PAR-2, tales por ejemplo los descritos en los documentos WO 2006/035936 A1, WO 2006/127379 A2, US 2004/0266687 A1, US 2006/0142203 A1 o US 2006/0183664 A1 entre otros. Sin embargo, a pesar del arsenal de compuestos y/o extractos existentes, el sector cosmético y el farmacéutico todavía están interesados en desarrollar alternativas a los compuestos conocidos en la técnica anterior para el tratamiento y/o el cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o son prevenidas por la inhibición de la actividad de PAR-2.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una solución al problema mencionado anteriormente. Sorprendentemente los autores de la presente invención han encontrado que la actividad de PAR-2 puede ser inhibida por ciertos péptidos sintéticos. Dichos péptidos son útiles para el tratamiento y/o el cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o son prevenidos por la inhibición de la actividad de PAR-2.

**Definiciones**

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones como se utilizan 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. Estas capas están compuestas por distintos tipos de células por ejemplo queratinocitos, fibroblastos, melanocitos, mastocitos, neuronas y/o adipocitos entre otros. El término "piel" comprende también el cuero cabelludo.

El término "tratamiento", como se utiliza en el contexto del presente informe, se refiere a la administración de un péptido de acuerdo con la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o trastorno o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad o trastorno. El término "tratamiento" también abarca aliviar o eliminar las secuelas fisiológicas de la enfermedad o trastorno.

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

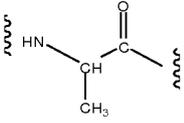
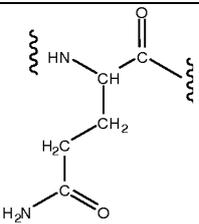
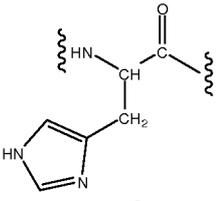
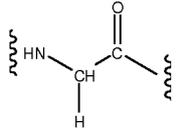
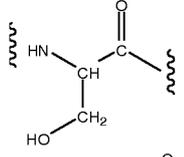
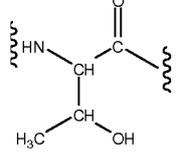
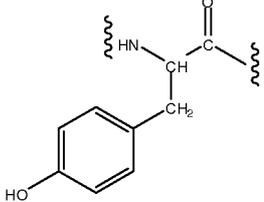
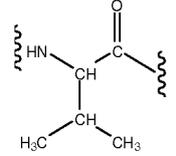
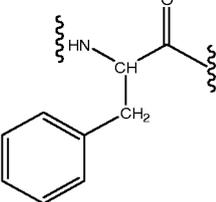
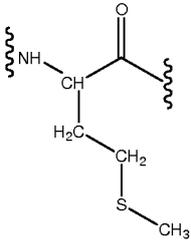
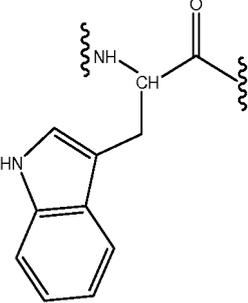
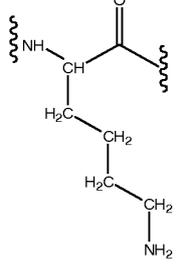
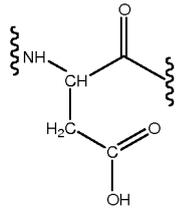
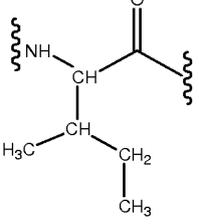
El término "prevención", tal como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un péptido de la invención de prevenir, retrasar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o trastorno antes de su aparición.

En el contexto de la presente invención, el término "envejecimiento" se refiere a los cambios que experimenta la piel con la edad (cronoenvejecimiento) o a través de la exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales como son el humo del tabaco, condiciones climáticas extremas de frío o viento, contaminantes químicos o contaminantes, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles mediante el tacto, por ejemplo y no restringidos a, el desarrollo de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, líneas de expresión, estrías grávidas, estrías, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la hidratación, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, pérdida de la resiliencia, descolgamiento de la piel 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, por ejemplo y de manera no excluyente, flacidez, descolgamiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anómala y/o excesiva.

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.

Por tanto, por ejemplo, Ala representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$ , Ala- representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$ , -Ala representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$  y -Ala- representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$ . Por tanto, el guion, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado en el presente documento 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 la Tabla 1).

Tabla 1

Tabla 1. Estructuras de los aminoácidos y su nomenclatura en código de una y tres letras			
Nombre	Resto	Símbolo	Resto
Alanilo-Ala-A		Glutaminilo-Gln-Q	
Histidilo-His-H		Glicilo-Gly-G	
Serilo-Ser-S		Treonilo-Thr-T	
Tirosilo-Tyr-Y		Valilo-Val-V	
Fenilalanilo-Phe-F		Metionilo-Met-M	
Triptofilo-Trp-W		Lisilo-Lys-K	
Aspartilo-Asp-D		Isoleucilo-Ile-I	

(continuación)

Nombre	Resto	Símbolo	Resto
Asparagilo-Asn-N		Norleucilo-Nle-	
Fenilglicilo-Phg-		Norvalilo-Nva-	
Ornitilo-Orn-		Citrulilo-Cit-	

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

5 La expresión "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para incluir los grupos alquilo, alqueno y alquinilo, lineales o ramificados.

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

15 La expresión "grupo alqueno" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente con 1, 2 o 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, el grupo vinilo ( $\text{-CH}_2\text{=CH}_2$ ), alilo ( $\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ), oleilo, linoleilo y similares.

20 La expresión "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 enlaces triple carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, por ejemplo 1-pentinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden asimismo contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo y sin limitación, el grupo but-1-en-3-inilo, pent-4-en-1-inilo y similares.

25 La expresión "grupo alicíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin limitación, grupos cicloalquilo o cicloalqueno o cicloalquinilo.

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 sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

5 El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferentemente entre 5 y 16, más preferentemente entre 5 y 14, aún más preferentemente entre 5 y 12, todavía más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 enlaces dobles

carbono-carbono, conjugados o no conjugados y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

10 El término "cicloalquino" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferentemente entre 8 y 16, más preferentemente entre 8 y 14, aún más preferentemente entre 8 y 12, todavía más preferentemente 8 o 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, el grupo ciclooct-2-in-1-ilo y similares. Los grupos cicloalquino también pueden contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono, incluyendo por ejemplo 15 y sin limitación, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares

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

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

25 La expresión "grupo heterociclilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferentemente 1, 2 o 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de la presente 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 30 parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterociclilo se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros. Son ejemplos de grupos heterociclilo saturados dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina. Son ejemplos de grupos heterociclilo aromáticos, también conocidos como grupos heteroaromáticos piridina, pirrol, furano, tiofeno, benzofurano, imidazolina, quinoleína, quinolina, piridazina y naftiridina.

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

40 Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así, puede existir sustitución en los grupos de la presente invención donde explícitamente así se indique. 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 sin limitación, 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; 45 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;  $-NR_b(C=NR_b)NR_c$ ; en el que R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente entre el grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino 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.

#### Compuestos de la invención

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

50 
$$R_1-W_n-X_m-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-Y_p-Z_q-R_2 \quad (I)$$

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

R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

R<sub>2</sub> es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$  en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo

y hexadecilo; y

AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, AA<sub>2</sub> es -L-Met-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phe-, AA<sub>5</sub> es -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Val-; o

AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, AA<sub>2</sub> es -L-Phe-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phe-, AA<sub>5</sub> es -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Val-; o

AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, AA<sub>2</sub> es -L-Phe-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Asp-, AA<sub>5</sub> es -L-Ile-, AA<sub>6</sub> es -L-Val-; y

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

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

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

Los grupos R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> están unidos a los extremos amino-terminales (N-terminal) y carboxi-terminales (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

10 De acuerdo con otra realización de la presente invención R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo formado por -OH y -NH<sub>2</sub>.

En una realización preferida, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo.

En una realización preferida, R<sub>2</sub> se selecciona entre -OH y -NH<sub>2</sub>.

Preferentemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, n, m, p y q son 0.

15 Específicamente, los péptidos que inhiben la actividad de PAR-2 de la invención, representados de acuerdo con la fórmula (I) se seleccionan entre el grupo de secuencias esbozado en la Tabla 2, en la que se detalla el identificador de su secuencia:

Tabla 2

SECUENCIA	IDENTIFICADOR
Phe-Met-Trp-Phe-His-Val	SEQ ID NO:29
Phe-Phe-Trp-Phe-His-Val	SEQ ID NO:31
Phe-Phe-Trp-Asp-Ile-Val	SEQ ID NO:37
Gly-Phe-Phe-Trp-Phe-His-Val	SEQ ID NO:83
Phe-Phe-Trp-Phe-His-Val-Ala-Val	SEQ ID NO:84
Ile-Phe-Phe-Trp-Phe-His-Val-Gly	SEQ ID NO:85
Ala-Gly-Phe-Phe-Trp-Phe-His-Val	SEQ ID NO:86
Phe-Phe-Trp-Phe-His-Val-Tyr	SEQ ID NO:87
Ala-Phe-Met-Trp-Phe-His-Val	SEQ ID NO:88
Phe-Met-Trp-Phe-His-Val-Ala-Gly	SEQ ID NO:89
Ala-Leu-Phe-Met-Trp-Phe-His-Val	SEQ ID NO:90
Phe-Met-Trp-Phe-His-Val-Val	SEQ ID NO:91
Gly-Phe-Met-Trp-Phe-His-Val-Gly	SEQ ID NO:92
Ala-Phe-Phe-Trp-Asp-Ile-Val	SEQ ID NO:93
Phe-Phe-Trp-Asp-Ile-Val-Gly-Gly	SEQ ID NO:94
Ile-Phe-Phe-Trp-Asp-Ile-Val-Ile	SEQ ID NO:95
Thr-Gly-Phe-Phe-Trp-Asp-Ile-Val	SEQ ID NO:96
Phe-Phe-Trp-Asp-Ile-Val-Tyr	SEQ ID NO:97

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

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

25 Por ejemplo, cuando se indica que AA<sub>1</sub> puede ser -Ser-, se entiende que AA<sub>1</sub> se selecciona entre -L-Ser-, -D-Ser- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación que se describen en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del péptido de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

30 En el contexto de la presente invención, el término "aminoácidos" incluye los aminoácidos codificados por el código genético así como los aminoácidos no codificados, sean naturales o no. Son ejemplos de aminoácidos no codificados, sin limitación, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminoheptanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-

aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, alo-isoleucina, alo-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina,  $\beta$ -alanina, norleucina, N-metilaminoácidos,  $\alpha$ -aminoácidos y  $\beta$ -aminoácidos entre otros, así como sus derivados. Una lista de 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., Editores, Academic Press, Nueva York, EE.UU. o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas en el campo.

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 impide la actividad de los péptidos de la invención, sino que contribuye a la inhibición de la actividad de PAR-2 o bien no tiene efecto sobre ella.

Las sales cosmética y farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por la presente invención también se encuentran dentro del campo de la presente invención. La expresión "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, ya sean inorgánicas, por ejemplo y sin limitación, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, cinc o aluminio entre otras, ya sean orgánicas por ejemplo y sin limitación etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, ya sean orgánicos, por ejemplo y sin limitación acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, por ejemplo y sin limitación 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 la técnica anterior [Berge S.M. y col., "*Pharmaceutical Salts*", (1977), *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19].

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la inhibición de la actividad de PAR-2.

En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en medicina.

En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o la prevención del prurito, la inflamación, el dolor, enfermedades y/o trastornos de las vías respiratorias.

En una realización preferente, el prurito se selecciona entre el prurito asociado a afecciones, enfermedades y/o trastornos, por ejemplo y sin limitación, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis herpetiforme, fotodermatitis, fotosensibilidad, dermatosis relacionadas con el embarazo, dermatosis relacionadas con la menopausia, eccema, piel sensible, psoriasis, varicela, herpes zóster, síndrome de Netherton, síndrome de la piel exfoliada, liquen plano, acné, caspa, seborrea, dermatitis seborreica, alopecia, pie de atleta, candidiasis, hemorroides, picor vaginal, prurito anal, prurito anogenital, quemaduras solares, urticaria, otitis prurítica, prurito senil, prurito acuagénico, prurigo nodularis, prurigo planus, pitiriasis rosada, xerosis y piel seca, o el prurito asociado a la diálisis, infección por VIH, neoplasias malignas, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma, linfoma, tumores sólidos, adenocarcinomas, cáncer de pulmón, enfermedades hepáticas, ictericia, colestasis, fallo hepático, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinofílico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia por deficiencia de hierro, lupus sistémico eritematoso, enfermedades endocrinas, enfermedades tiroideas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedades paratiroideas, diabetes mellitus, enfermedades renales, fallo renal, uremia, infecciones parasitarias, sarna, piojos, lombrices intestinales, reacciones alérgicas, alergias a medicamentos, alergias a alimentos, alergias a productos químicos, exposición a plantas venenosas, exposición a picaduras de insectos, quimioterapia, estrés y ansiedad, entre otros.

En otra realización particular, el dolor se selecciona, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor abdominal, dolor del sistema digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor anginoso, dolor pancreático, dolor hepático, dolor debido a cálculos biliares, colestasis, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor debido a úlcera duodenal, dolor debido a esofagitis, dolor debido a reflujo gastroesofágico, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, dolor debido al síndrome talámico, síndrome del colon irritable, dolor asociado a la enfermedad de Crohn, dolor asociado a colitis ulcerosa, diverticulitis, mucositis gastrointestinal, dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor postoperatorio, dolor postoperatorio debido a las incisiones quirúrgicas, dolor postoperatorio debido a la inserción de implantes en los huesos, dolor postoperatorio debido a la sustitución de huesos, dolor postoperatorio debido a las infecciones, dolor postoperatorio debido a amputaciones de miembros, dolor debido a fracturas óseas, dolor debido a cáncer, el dolor debido a cáncer óseo, dolor asociado a tumores óseos benignos, dolor asociado a osteomas

osteoides, dolor asociado a osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor debido a quimioterapia, dolor debido a emesis, dolor debido a emesis consecuencia de un tratamiento de quimioterapia, dolor musculoesquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, dolor psicogénico, dolor neurálgico, dolor debido a enfermedades desmielinizantes, dolor de cuello asociado a distonías cervicales, dolor de espalda, lumbalgias, ciáticas, inflamación neurógena, neuritis, causalgia, sensibilidad al tacto, sensibilidad al frío, sensibilidad al calor, irritación cutánea, irritación cutánea postdepilación, irritación cutánea postafeitado, psoriasis, pieles sensibles, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eccema, liquen plano, quemaduras, quemaduras solares, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, uveítis, dolor debido a lesiones nerviosas, neuralgias, neuralgia postherpética, neuropatías, neuropatías periféricas, dolor del miembro fantasma, alodinia, hiperalgesia, hiperalgesia al frío, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor urente, síndrome de Grlerson-Gopalan (más conocido como el síndrome de ardor en los pies), síndrome de boca urente, parestesias, enfermedad de Fabry, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor neuropático debido al SIDA, dolor orofacial, dolor dental, dolor por extracción de muelas, dolor por extracción de la muela del juicio, sensibilidad dental al frío, sensibilidad dental al calor, mucositis oral, dolor de la articulación temporomandibular, dolor articular causado por gota, dolor asociado de procedimientos de tatuaje o a eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, cistitis, dolor debido a cálculos renales, cólicos renales, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor postparto, dolor menstrual, dolor escrotal, dolor perineal, dolor o hipersensibilidad pélvica, dolor o irritación cutánea tras una intervención quirúrgica, tras un tratamiento con terapia de luz pulsada (IPL, Intense Pulse Light), tras un tratamiento con terapia de luz pulsada monocromática (láser), tras un tratamiento con agentes descamantes químicos o tras una sobreexposición a agentes externos agresivos y dolor debido a alcoholismo crónico.

En un aspecto más en particular, la inflamación se selecciona, por ejemplo y sin limitación, del grupo formado por inflamación neurógena, inflamación de articulaciones, inflamación de tendones, inflamación muscular, sepsis, inflamación vascular, inflamación respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, rinitis alérgica, asma, otitis, inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, pancreatitis, hepatitis, afecciones relacionadas con inflamación crónica, con inflamación aguda, nefritis, lupus sistémico eritematoso, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide adulta y juvenil, enfermedad de Still, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis provocada por gota, espondilitis reumatoide, glomerulonefritis, neuritis, inflamación del tejido nervioso, esclerosis múltiple, trastornos del sistema inmunológico, síndrome de Sjögren, aterosclerosis, miocarditis, pericarditis, vasculitis, afecciones inflamatorias de la piel, psoriasis, pieles sensibles, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eccema, enfermedad hiperproliferativa de la piel, quemaduras, quemaduras solares, inflamación de las mucosas vaginales, vulvodinia, vaginitis, inflamación de las mucosas orales, gingivitis, periodontitis, enfermedades inflamatorias de los ojos, uveítis, conjuntivitis ocular y vernal, sarcoidosis, úlceras pépticas, urticaria, pénfigo bulloso, escleroderma, fibrosis, angioedema, anafilaxis, alopecia, cirrosis hepática, reestenosis, polimialgia reumática, espondilartropatías seronegativas, incluyendo espondilitis anquilosante y enfermedad de Reiter, dermatomiositis, miositis de cuerpos de inclusión, polimiositis y linfangioleiomatosis.

En otra realización particular las enfermedades y/o trastornos de las vías respiratorias se seleccionan, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica e hiperreactividad bronquial.

También se desvela 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 del cáncer.

El cáncer puede seleccionarse, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por neoplasias linforreticulares, cáncer óseo, osteosarcoma, liposarcoma, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer en las vías respiratorias, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de piel y cáncer de recto, entre otros.

También se desvela un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades del sistema digestivo.

Las afecciones, trastornos y/o enfermedades del sistema digestivo se seleccionan, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por la enfermedad celíaca, la alergia a alimentos, la enfermedad de Crohn, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, cólico intestinal, hepatitis, colitis, colitis ulcerosa, síndrome de colon irritable, esofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesia idiopática, pancreatitis incluyendo pancreatitis crónica y úlceras gástricas y duodenales.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a 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 las membranas mucosas.

En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus

estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la estimulación y/o cuidado de la función barrera de la piel.

5 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención para su uso en la reepitelización y/o cicatrización de la piel y/o mucosas.

10 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la despigmentación y/o fotoprotección de la piel o en el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel que mejoran o se previenen por la disminución de la pigmentación de la piel o por la fotoprotección de la piel.

15 En otro aspecto particular, las afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel que mejoran o se previenen por la disminución de la pigmentación o por la fotoprotección se seleccionan, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por pecas, lentigo, melasma, piebaldismo, enfermedad de Addison, vitíligo, marcas debidas a la exposición a la radiación UV, marcas debidas al envejecimiento o al fotoenvejecimiento, marcas de origen inflamatorio y en especial inflamaciones por tratamiento con láser o IPL o postcirugía estética, marcas de acné, eccemas, ocronosis, marcas debidas a cicatrices y/o a alteraciones hormonales por ejemplo cloasmas y melasmas.

20 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento del cuero cabelludo y/o en la higiene capilar y en particular para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la alopecia, la caspa y/o la dermatitis seborreica.

En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento de las mucosas orales y/o en la higiene bucal y en particular para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la periodontitis y/o gingivitis.

25 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento de las mucosas vaginales y/o en la higiene íntima y en particular para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la candidiasis, picor vaginal, prurito anal, prurito anogenital y/o hemorroides.

30 En un aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la inhibición de agentes sensibilizantes de la piel y en particular de alérgenos en composiciones cosméticas.

35 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, que se aplica de forma tópica, transdérmica, oral o parenteral.

40 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, a mezclas de los mismos y/o a sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, en que la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas por medio presión, mediante parches microeléctricos, mascarillas faciales o cualquier combinación de los mismos.

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

#### Procedimientos de preparación de los péptidos de la invención

45 La síntesis de los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede realizarse de acuerdo con procedimientos convencionales, conocidos en la técnica anterior, por ejemplo mediante procedimientos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D., "*Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition*", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. y Bodanzsky A., "*The practice of Peptide Synthesis*", (1994), Springer Verlag, Berlín; Lloyd-Williams P. y col., "*Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*", (1997), CRC, Boca Ratón, FL, EE.UU.], síntesis en solución, una combinación de los procedimientos de síntesis en fase sólida y en solución o síntesis enzimática [Kullmann W. "*Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides*", (1980), *J.Biol.Chem.*, 255(17), 8234-8238]. Los péptidos se pueden obtener igualmente por fermentación de una cepa bacteriana, modificada o no, por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o bien por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

55

Por ejemplo, un procedimiento de obtención de los péptidos (I) de la invención, sus estereoisómeros y mezclas de los mismos comprende las etapas de:

- acoplar un aminoácido, con el extremo *N*-terminal protegido y el extremo *C*-terminal libre, con un aminoácido con el extremo *N*-terminal libre y el extremo *C*-terminal protegido o unido a un vehículo sólido;
- 5 - eliminar el grupo protector del extremo *N*-terminal;
- repetir la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo *N*-terminal hasta obtener la secuencia peptídica deseada;
- eliminar el grupo protector del extremo *C*-terminal o escisión del vehículo sólido.

10 Preferentemente, el extremo *C*-terminal está unido a un vehículo sólido y el procedimiento se realiza en fase sólida y, por tanto, comprende acoplar 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 vehículo polimérico; eliminar el grupo protector del extremo *N*-terminal; y repetir esta secuencia tantas veces sea necesario para obtener así el péptido de la longitud deseada, seguido finalmente, de la escisión del péptido sintetizado del vehículo polimérico original.

15 Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes en toda la síntesis y pueden desprotegerse de manera simultánea u ortogonal al procedimiento de escisión del péptido del vehículo polimérico.

20 Como alternativa, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un péptido sobre el vehículo polimérico o sobre un péptido o aminoácido previamente unidos al vehículo polimérico. Las estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por los expertos en la materia y se describen en Lloyd-Williams P. y col., "*Convergent Solid-Phase Peptide Synthesis*", (1993), *Tetrahedron*, 49(48), 11065-11133.

25 El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal y/o escisión del péptido del vehículo polimérico en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones convencionales conocidas en la técnica, después de lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La modificación opcional de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal puede realizarse con el péptido de fórmula (I) anclado al vehículo polimérico o una vez el péptido se ha separado del vehículo polimérico.

30 Opcionalmente, el  $R_1$  puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del péptido de la invención con un compuesto  $R_1-X$ , en el que  $R_1$  tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, por ejemplo y sin limitación, 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 en la que dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

35 Opcionalmente y/p adicionalmente, los radicales  $R_2$  pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto  $HR_2$  en el que  $R_2$  es  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$  o  $-SR_3$ , con un fragmento complementario que se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que  $R_2$  es  $-OH$  en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como una carbodiimida, una sal de uranio, una sal de fosonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante la formación previa de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener de este modo un péptido de acuerdo con la invención de fórmula general (I), en la que 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 pueden introducirse otros radicales  $R_2$  mediante incorporación simultánea al procedimiento de escisión del péptido del vehículo polimérico.

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

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

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

55

Boc o Fmoc.

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

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

El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), tBu, All, Bzl o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. La cadena lateral de treonina y serina se protege con un grupo protector seleccionado entre el grupo formado por tBu, Bzl, Trt y Ac. La cadena lateral de histidina se protege con un grupo protector seleccionado entre el grupo formado por Tos, Dnp, metilo (Me), Boc, benciloximetilo (Bom), Bzl, Fmoc, Mts, Trt y Mtt. El grupo amida de la cadena lateral de glutamina y de asparagina se puede proteger con el grupo Trt o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección. Para la protección del grupo carboxilo de la cadena lateral de ácido aspártico pueden emplearse ésteres, tales como el éster de tBu, éster de All, éster de trifenilmetilo (éster de Trt), éster de cHx, éster de Bzl, éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de Fm o éster de Dmab, entre otros. La cadena lateral de arginina se protege con un grupo protector seleccionado entre el grupo formado por Tos, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), Alloc, nitro, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobencofuran-5-sulfonilo (Pbf) y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc). El grupo indol de la cadena lateral de triptófano se puede proteger con el grupo formilo (For), Boc, Mts o emplearse sin protección. Para la protección de los grupo amino de las cadenas laterales de lisina y ornitina pueden emplearse amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como Cbz o Z, ClZ, pNZ, Boc, Troc, Teoc, Fmoc o Alloc, Trt, Mtt, Dnp, Dde, ivDde, Adpoc, entre otros. La cadena lateral de metionina se puede proteger en forma de sulfóxido o emplearse sin protección.

En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en la que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de Bzl, cHx o All, la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl, las cadenas laterales de serina y treonina se protegen con el grupo Bzl, la cadena lateral de histidina se protege con el grupo Tos o Bom, la cadena lateral de ácido aspártico se protege con Bzl, cHx o All, la glutamina y la asparagina se emplean sin protección en su cadena lateral, la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral, la cadena lateral de arginina se protege con Tos, la cadena lateral de triptófano se protege con For o Mts y las cadenas laterales de lisina y ornitina se protegen con ClZ, Fmoc o Alloc.

En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en la que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante ésteres de tBu, All o Trt, la cadena lateral de tirosina se protege con tBu, las cadenas laterales de serina y treonina se protegen con el grupo tBu, la cadena lateral de histidina se protege con el grupo Trt o Mtt, la cadena lateral de ácido aspártico se protege con tBu o All, la glutamina y la asparagina se emplean protegidas con el grupo Trt en su cadena lateral, la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral, la cadena lateral de arginina se protege con Pmc o Pbf, la cadena lateral de triptófano se protege con Boc o se emplea sin protección y las cadenas laterales de lisina y ornitina se protegen con Boc, Trt o Alloc.

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

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

*Peptide Fragments*", (1973), *J.Am.Chem.Soc.*, 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del vehículo polimérico.

#### Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

5 Los péptidos de la invención pueden administrarse para inhibir la actividad de PAR-2 por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con el sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferentemente el del ser humano y en la forma de composición que los contiene.

10 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 excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden prepararse mediante los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia [*Harry's Cosmeticology*", séptima edición, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB].

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

20 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 sujeto, la naturaleza o gravedad de la afección, trastorno o enfermedad que se trata y/o cuida, la vía y la frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los péptidos que se utilizan.

25 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; en una forma preferida, con respecto al peso total de la composición, entre el 0,0000001 % (en peso) y el 20 % (en peso); preferentemente entre el 0,000001 % (en peso) y el 15 % (en peso), más preferentemente entre el 0,00001 % (en peso) y el 10 % (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,001 % (en peso) y el 5 % (en peso).

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

35 La expresión "sistemas de entrega" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el péptido de la invención. Dichos vehículos cosméticos o farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen animal, vegetal, de síntesis o del petróleo, por ejemplo y sin limitación 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. Un experto en la materia conoce los diluyentes, adyuvantes o excipientes que pueden emplearse en los diferentes sistemas de entrega en los que se puede administrar el péptido de la invención.

40 La expresión "liberación sostenida" se utiliza en sentido convencional refiriéndose a un sistema de entrega 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.

45 Los ejemplos de sistemas de entrega o de liberación sostenida incluyen, sin limitación, 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, que pueden añadirse para conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Son sistemas de entrega o de liberación sostenida preferidos liposomas, micelas mixtas tensioactivo-fosfolípido, microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa y nanocápsulas conteniendo microemulsiones.

55 Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante los procedimientos conocidos en la técnica anterior 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, por ejemplo y sin limitación 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 o enfermedad que se trate y/o cuide.

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

Las composiciones que contienen los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen los péptidos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Además, los péptidos de la invención pueden incorporarse en los tejidos y los tejidos-no-tejidos que se emplean para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos-no-tejidos y productos sanitarios que contienen los péptidos de la invención se emplean para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoren o se prevengan por la inhibición de la actividad de PAR-2.

Pueden encontrarse ejemplos de tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los péptidos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de entrega y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, descritos en la literatura y son conocidos en la técnica anterior [Schaab C.K. (1986) *HAPPI* Mayo de 1986; Nelson G., "Application of microencapsulation in textiles", (2002), *Int. J. Pharm.*, 242(1-2), 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) *Curr. Probl. Dermatol.* v.33, Hipler U.C. y Elsner P., editores S. Karger AG, Basilea, Suiza; Malcolm R.K. y col., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004), *J. Cont. Release*, 97(2), 313-320]. Son tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas y productos sanitarios preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

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 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. Un experto en la materia conoce los distintos excipientes que pueden emplearse en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención.

Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, tales como y sin limitación, cremas, emulsiones múltiples tales como y sin limitación emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, barras y vaporizadores o aerosoles (pulverizaciones), incluyendo las formulaciones sin necesidad de aclarado y las que se aclaran. Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden incorporarse mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como y sin limitación 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 maquillaje tales como bases de maquillaje, por ejemplo bases de maquillaje fluidas y bases de maquillaje compactas, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la invención, por ejemplo y sin limitación dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Además, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales que se tratan por medio de iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de los mismos, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la afección y/o enfermedad que se trata y/o previene.

Además, las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención, sus estereoisómeros y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos orales, tales como y sin limitación en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos,

- incluyendo los comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, chicles, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En una realización particular, los péptidos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, tal como y sin limitación en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, refrescos, productos lácteos, derivados de soja o incorporarse en barritas dietéticas. Los péptidos de la invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes habituales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, por ejemplo y sin limitación, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes habituales en la industria alimentaria.
- 10 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 otra vía apropiada, tal como por vía oral o parenteral, para lo que 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 tales como intravenosas, intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intraespinales, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeales, intraarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales y cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Un experto en la materia conoce las distintas formas por la que se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención.

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales utilizados habitualmente en composiciones cosméticas o farmacéuticas, por ejemplo y sin limitación, otros agentes inhibidores de la actividad de PAR-2, otros agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, otros agentes antipruriginosos, agentes calmantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes estimulantes o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceadores, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes neutralizantes de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes neutralizantes de especies reactivas de carbonilo, agentes antiglucación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes 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, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimulantes de la síntesis de chaperonas, agentes estimulantes de la síntesis de AMPc, agentes estimulantes de la síntesis de aquaporinas, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuinas, proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de las proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina tales como catepsina G, agentes estimulantes de la proliferación de fibroblastos, agentes estimulantes de la proliferación de queratinocitos, agentes estimulantes de la proliferación de adipocitos, agentes estimulantes de la proliferación de melanocitos, agentes estimulantes de la diferenciación de queratinocitos, agentes aceleradores o retardantes de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimulantes de la síntesis de glucosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimulantes de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de PGC-1 $\alpha$ , agentes moduladores de PPAR $\gamma$ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes antitranspirantes, agentes estimulantes de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimulantes de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citocinas, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimulantes de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardantes del crecimiento del cabello, agentes retardantes de la caída del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos

celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de ellos, a condición de que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los péptidos de la invención. Análogamente, 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, por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento biotecnológico o de una combinación de un procedimiento de síntesis y un procedimiento biotecnológico. Pueden encontrarse Ejemplos adicionales descritos en *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook*, 12ª edición (2008). En el contexto de la presente invención, se entiende por procedimiento biotecnológico cualquier procedimiento que produzca el principio activo, o parte del mismo, en un organismo, o en una parte del mismo.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de acuerdo con la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento por ejemplo y sin limitación los extractos o extractos hidrolizados de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma tonga*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros, Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-4], Matrixyl® 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Oligopeptide], Matrixyl® Synthe'6™ [INCI: Glycerin, Water, Hydroxypropyl Cyclodextrin, Palmitoyl Tripeptide-38], Essenskin™ [INCI: calcium hydroxymethionine], Renovage [INCI: teprenone], Resistem™ [INCI: Globularia Cordifolia Ferment] o Dermaxyl® [INCI: Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapeptide 3], Syn® Ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate], Syn®-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (*Ceratonia siliqua*) Gum] o Preregen® [INCI: *Glycine soja* (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed *Hibiscus esculentus* Extract], Syniorage™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9] o DN AGE™ LS [INCI: *Cassia alata* leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hidroxipolisiloxano CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8], SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4], SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3], Leupharyl® [INCI: Pentapeptide-18], Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30], Aldenine® [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-1], Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionyl Tripeptide-33], Decorinyl® [INCI: Tripeptide-10 Citrulline], Trylagen® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1], Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5], Péptido AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline], Relistase™ [INCI: Acetylarginyltriptophyl Diphenylglycine], Thermostressine® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22], Lipocromano-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol], Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate], Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract], dGlyage™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-9 Citrulline], Vilastene™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-10 Citrulline], Hyadisine™ [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Diffuporine™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-37], Silusyne™ [INCI: Soybean (Glycine Soja) Oil, Sorbitan Sesquioleate, Isohexadecane, Sodium Hyaluronate, Lauryldimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein, Acetyl Hexapeptide-39] o Adifyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-38] comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], Laminixyl IS™ [INCI: Heptapeptide], Orsirtine™ GL [INCI: *Oryza sativa* (Rice) Extract], D'Orientine™ IS [INCI: *Phoenix dactylifera* (Date) Seed Extract], Phytoquintescine™ [INCI: Einkorn (*Triticum monococcum*) Extract] o Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4] comercializados por Vincience/ISP, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: *Acmella oleracea* Extract], Gatuline® In-Tense [INCI: *Spilanthes acmella* Flower Extract] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: *Juglans regia* (Walnut) Seed Extract] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, ChroNoline™ [INCI: Caprooyl Tetrapeptide-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetyl Tetrapeptide-2] comercializados por Atrium Innovations/Unipex Group, EquiStat [INCI: *Pyrus malus* Fruit Extract, *Glycine soja* Seed Extract] o Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytonadione, Ilomastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocopherol, *Silybum marianum* Fruit Extract] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: *Malus domestica* Fruit Cell Culture] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxilift [INCI: *Pimpinella anisum* Extract] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: *Annona squamosa* Seed Extract] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca<sup>2+</sup> por ejemplo y sin limitación la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadoras del ADN por ejemplo y sin limitación, fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros y/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 de acuerdo con 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 blanqueante o despigmentante o un agente inhibidor de la síntesis de melanina, por ejemplo y sin limitación, *Achillea*

*millefolium, Aloe vera, Aradirachta indica, Asmuna japonica, Autocarpus incisus, Bidens pilosa, Broussonetia papyrifera, Chlorella vulgaris, Cimicifuga racemosa, Emblica officinalis, Glycyrrhiza glabra, Glycyrrhiza uralensis, Ilex purpurea, Ligusticum lucidum, Ligusticum wallichii, Mitracarpus scaber, Morinda citrifolia, Morus alba, Morus bombycis, Naringi crenulata, Prunus domesticus, Pseudostellariae radix, Rumex crispus, Rumex occidentalis,*  
 5 *Sapindus mukurossi, Saxifragia sarmentosa, Scutellaria galericulate, Sedum sarmentosum bunge, Stellaria medica, Triticum Vulgare, Arctostaphylos Uva ursi o Whitania somnifera* entre otros y/o además de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto o producto de origen biotecnológico con actividad despigmentante o blanqueante o que inhibe la síntesis de melanina por ejemplo y sin limitación Lipocromano-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol], Chromabright® [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate]  
 10 comercializados por Lipotec, Whitami [INCI: Maltodextrin, Papain, Titanium Dioxide, Angelica Acutiloba Root Extract, Saposhnikovia Divaricata Root Extract, Thiocetic Acid, Kaolin, Ascorbyl Glucoside, Pinus Pinaster Bark Oligomeric Proanthocyanidins] comercializados por Alban Muller; Extracto de asafétida NAB® [INCI: Aqua (Water), Butylene Glycol, Ethoxydiglycol, Ferula Foetida Extract] comercializado por Arch; Extracto de raíces de regaliz [INCI: Licorice (Glycyrrhiza Glabra) Extract] comercializado por Campo Research; Belides™ [INCI: Bellis Perennis (Daisy) Flower Extract] comercializado por CLR; Algowhite [INCI: Ascophyllum Nodosum Extract] comercializado por Codif; Biowhite™ [INCI: Saxifraga Sarmentosa Extract, Vitis Vinifera (Grape) Fruit Extract, Butylene Glycol, Water, Morus bombycis Root Extract, Scutellaria Baicalensis Root Extract, Disodium EDTA], Melarrest A [INCI: Glycerin, Lactic Acid, Kojic Acid, Ascorbic Acid], Melarrest® L [INCI: Water, Cyclopentasiloxane, Butylene Glycol, Propylene Glycol, Phospholipids, Glycyrrhiza Glabra (Licorice) Extract, Kojic Acid, Ammonium Glycyrrhizate] Vitagen [INCI: Aminopropyl Ascorbyl Phosphate] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF; DC Skin Bright™ [INCI: PEG-12 Glyceryl Distearate, Methyl Dihydroxybenzoate, Ethoxydiglycol, Polyethylene, Water] comercializado por DC  
 15 Ingredients; DS-WHITEKLE [INCI: Acetylphytosphingosine] comercializado por Doosan; TEGO Cosmo C 250 [INCI: 1-methylhydantoine-2-imide] comercializado por Evonik Goldschmidt; Albatin® [INCI: Aminoethylphosphinic Acid, Butylene Glycol, Water] comercializado por Exsymol; Synerlight™ [INCI: Actinidia Chinensis (Kiwi) Fruit Water, Butylene Glycol, Alcohol, Sophora Angustifolia Root Extract] comercializado por Gattefossé; Clerilys™ [INCI: Water, Cucumis Santivus, Morus Alba Extract, Hibiscus Sabdariffa Extract, Wine Extract] comercializado por Greentech; Melanostatine®-5 [INCI: Dextran, Nonapeptide-1] comercializado por IEB/Unipex; Actiwhite™ [INCI: Water, Glycerin, Sucrose Dilaurate, Polysorbate 20, Pisum Sativum Extract], Active Powder Whiteness® [INCI: Water, Lauryl Methacrylate/Glycol Dimethacrylate Copolymer, Butylene Glycol, Dicaprylyl Ether, Titanium Dioxide, Algae, Citric Acid, Sodium Citrate, Waltheria Indica Leaf Extract, Ferulic Acid, Polyglyceryl-2-Dipolyhydroxystearate], Dermawhite® NF LS 9410 [INCI: Mannitol, Sodium Gluconate, Citric Acid, Sodium Citrate, Waltheria Indica Leaf Extract, Dextrin, Ferulic Acid], Radianskin™ [INCI: Hydroxyphenoxy Propionic Acid] comercializados por L. Serobiologiques/Cognis/BASF; Lipobrite® HCA-4 [INCI: PEG-4, Hydroxycinnamic Acid] comercializado por Lipochemicals; Whiteness™ [INCI: Artocarpus Heterophyllus Seed Extract, Maltodextrin, Disodium Phosphate, Sodium Phosphate] comercializado por Lucas Meyer; Emblica™ [INCI: Phyllanthus Emblica Fruit Extract] comercializado por Merck; SulforaWhite [INCI: Lepidium Sativum Sprout Extract, Glycerin, Lecithin, Phenoxyethanol, Aqua] Delentigo™ [INCI: Lepidium Sativum Sprout Extract, Lecithin, Soy Isoflavones, Polysorbate 80, Alcohol, Glycerin, Phenoxyethanol, Water] comercializados por Mibelle; Alpha-Arbutin [INCI: Alpha-arbutin], Gigawhite [INCI: Water, Glycerin, Malva Sylvestris (Mallow) Extract, Mentha Piperita Leaf Extract, Primula Veris Extract, Alchemilla Vulgaris Extract, Veronica Officinalis Extract, Melissa Officinalis Leaf Extract, Achillea Millefolium Extract], Melfade®-J [INCI: Water, Arctostaphylos Uva-Ursi Leaf Extract, Glycerin, Magnesium Ascorbyl Phosphate] comercializados por Pentapharm/DSM; CellActive® Blanco [INCI: Aqua, Alcohol denat., Niacinamide, Zinc PCA, Chlorella Vulgaris/Lupinus Albus Protein Ferment, Nasturtium Officinale Extract] Illumiscin® [INCI: Glycerin, Aqua (Water), Olea Europaea Leaf Extract, Ascorbyl Glucoside, Zinc PCA] comercializados por Rahn; Arlatone™ Dioic DCA [INCI: Octadecenedioic Acid, BHT], Etioline™ [INCI: Glycerin, Butylene Glycol, Arctostaphylos Uva Ursi Leaf Extract, Mitracarpus Scaber Extract], Lumiskin™ [INCI: Caprylic/Capric Triglycerid, DiacetylBoldine], Melaclear™ 2 [INCI: Glycerin, Water, Dithiaoctanediol, Gluconic Acid, Sutilains, Beta-carotene], Lumisphere™ [INCI: Water (Aqua), Titanium Dioxide, Polysorbate 20, Cetyl Hydroxyethylcellulose, Polymethylmethacrylate, Trilaurin, Diacetyl boldine], O.D.A.white™ [INCI: Octadecenedioic Acid], Wonderlight™ [INCI: Humulus Lupulus (Hops) Strobile] comercializados por Sederma/CRODA; Sepiwhite™ MSH [INCI: Undecylenoyl phenylalanine], Sepicalm™ VG [INCI: Sodium palmitoyl proline, Nymphaea Alba Flower Extract] comercializados por Seppic; Clariskin II [INCI: Triticum Vulgare Extract], Dermalight® [INCI: Tropaeolum Majus Extract], Whitonyl® [INCI: Palmaria Palmata Extract] comercializados por Silab; Azeloglicina® [INCI: Potassium Azelaoyl Diglycinate] comercializados por Sinerga; Whitesphere Premium [INCI: Sucrose Palmitate, Butylene Glycol, Glyceryl Linoleate, Prunus Amygdalus Dulcis, Almond Oil, Water (aqua), Glycyrrhiza Glabra (Licorice) Root Extract, Magnesium Ascorbyl Phosphate, Undaria Pinnatifida Extract], Axolight [INCI: Triticum Aestivum Extract] comercializados por Soliance; SymWhite® [INCI: Phenylethyl Resorcinol], Extrapone™ Nutgrass GW [INCI: Cyperus Rotundus Root Extract] comercializados por Symrise; Synovea® HR [INCI: Hexylresorcinol] comercializado por Sytheon; β-White [INCI: Water, Butylene Glycol, Hydrogenated Lecithin, Sodium Oleate, Oligopeptide-68, Disodium EDTA] comercializado por Unipex; Achromaxyl™ [INCI: Brassica Napus Extract] comercializado por Vincience/ISP; arbutina y sus isómeros, ácido kójico y sus derivados, vitamina C y sus derivados por ejemplo y sin limitación, el ácido 6-O-palmitoilascórbico, ácido dipalmitoilascórbico, la sal magnésica del ácido ascórbico-2-fosfato (MAP), la sal sódica del ácido ascórbico-2-fosfato (NAP), ascorbilglucósido o tetrakisopalmitato de ascorbilo (VCIP) entre otros, retinol y sus derivados, incluyendo tretinoína e isotretinoína, idebenona, ácido hidroxibenzoico y sus derivados, flavonoides, extracto de soja, extracto de limón, extracto de naranja, extracto de ginkgo, extracto de pepino, extracto de geranio, extracto de gayuba, extracto de algarroba, extracto de canela, extracto de mejorana, extracto de romero, extracto de clavo, extracto soluble de regaliz, extracto

de hojas de mora, niacinamida, liquiritina, resorcinol y sus derivados, hidroquinona,  $\alpha$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol, ácido azelaico, resveratrol, sales de mercurio, ácido linoleico, ácido  $\alpha$ -lipoico, ácido dihidrolipoico, alfa-hidroxiácidos, betahidroxiácidos, ácido elágico, ácido ferúlico, ácido cinámico, ácido oleanólico, aloesina y sus derivados y/o inhibidores de la actividad de serina proteasas, por ejemplo y sin limitación, inhibidores de la actividad de tripsina, de tripsina, o de PAR-2 entre otros.

5

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 de la invención o 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 natural o aceite esencial que sea un agente antipruriginoso, por ejemplo y sin limitación, extractos de *Abelmoschus esculentus*, *Actaea alba*, *Aglaia odorata*, *Alkanna tinctoria*, *Althaea officinalis*, *Altingia excelsa*, *Andropogon virginicus*, *Aralia nudicaulis*, *Aralia racemosa*, *Argemone mexicana*, *Barleria prionitis*, *Camelia sinensis*, *Caesalpinia digyna*, *Campsis grandiflora*, *Carissa congesta*, *Carthamus oxyacantha*, *Cassia tora*, *Chrysanthemum indicum*, *Cimicifuga racemosa*, *Cinnamomum camphora*, *Clematis vitalba*, *Cuscuta reflexa*, *Diospyros peregrina*, *Enicostema axillare*, *Hammamelis virginiana*, *Jatropha multifida*, *Lavandula officinalis*, *Lavandula latifolia*, *Liquidambar orientalis*, *Lithospermum officinale*, *Madhuca longifolia*, *Martynia annua*, *Medicago sativa*, *Michelia champaca*, *Mikania glomerata*, *Mimosa pudica*, *Oryza sativa*, *Phaseolus vulgaris*, *Phyllanthus urinaria*, *Phyllanthus virgatus*, *Pistacia vera*, *Polygonum hydropiper*, *Quercus ilex*, *Rauvolfia caffra*, *Ricinus communis*, *Rubus idaeus*, *Sagittaria sagittifolia*, *Sandoricum koetjape*, *Sapindus mukorossi*, *Schleichera oleosa*, *Sesbania grandiflora*, *Spondias dulcis*, *Tilia sp.*, *Toona ciliata*, *Tragia involucrata*, *Trichosanthes quinqueangulata*, *Vaccaria pyramidata*, *Ventilago madraspatana*, *Veratrum album* o *Xanthium strumarium* entre otros o al menos un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antipruriginoso, por ejemplo y sin limitación, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bronfeniramina, triprolidina, ciclicina, clorclicicina, hidroxicina, medicina, cetirizina, levocetirizina, prometazina, tenaldina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatidina, ketotifeno, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, desloratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, fexofenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, corticosteroides tales como cortisona, hidrocortisona, dexametasona, prednisona; Neutragen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] comercializado por Atrium Innovations/Unipex Group, Meliprene® [INCI: Dextran, Acetyl Heptapeptide-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Group, Skinasensyl™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-15] comercializado por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, SymSitive® 1609 [INCI: 4-t-Butylcyclohexanol] comercializado por Symrise, Symbiocell™ [INCI: Extract from Cestrum Latifolium] comercializado por BASF, Gatuline® Derma-Sensitive [INCI: Octyldodecyl Myristate, Capparis Spinosa Fruit Extract] comercializado por Gattefossé o MAXnolia [INCI: Magnolia Officinalis Bark Extract, Vitis Vinifera/Vitis Vinifera (Grape) Seed Extract, Tocopherol] comercializado por Mibelle entre otros.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

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 de la invención, 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 natural o aceite esencial para el tratamiento de la piel sensible, por ejemplo y sin limitación, extractos de *Abelmoschus esculentus*, *amaranth seed oil*, *oil from Alkanna tinctoria wood*, *Aloe vera*, *Althaea officinalis*, *Altingia excelsa*, *Andropogon virginicus*, *Aralia nudicaulis*, *Aralia racemosa*, *Argemone mexicana*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maximum*, *Barleria prionitis*, *Calendula officinalis*, *Camelia sinensis*, *Caesalpinia digyna*, *Campsis grandiflora*, *Capsicum spp.*, *Carissa congesta*, *Carthamus oxyacantha*, *Cassia tora*, *Centipeda cunninghamii*, *Chamomilla recutita*, *Chrysanthemum indicum*, *Cimicifuga racemosa*, *Cinnamomum camphora*, *Clematis vitalba*, *Cuscuta reflexa*, *Crinum asiaticum*, *Diospyros peregrina*, *Enicostema axillare*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Jatropha multifida*, *Lavandula officinalis*, *Lavandula latifolia*, *Lilium candidum*, *Liquidambar orientalis*, *Lithospermum officinale*, *Madhuca longifolia*, *Malva sylvestris*, *Martynia annua*, *Melaleuca alternifolia*, *Medicago sativa*, *Michelia champaca*, *Mikania glomerata*, *Mimosa pudica*, *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Oryza sativa*, *Phaseolus vulgaris*, *Phyllanthus urinaria*, *Phyllanthus virgatus*, *Pistacia vera*, *Polygonum hydropiper*, *Prunus laurocerasus*, *Rosmarinus officinalis*, *Quercus ilex*, *Rauvolfia caffra*, *Ricinus communis*, *Rubus idaeus*, *Sagittaria sagittifolia*, *Salix alba*, *Sandoricum koetjape*, *Sapindus mukorossi*, *Schleichera oleosa*, *Sesbania grandiflora*, *Silybum marianum*, *extracts of Spondias dulcis*, *Tanacetum parthenium*, *Thymus vulgaris*, *Tilia sp.*, *Toona ciliata*, *Tragia involucrata*, *Trichosanthes quinqueangulata*, *Uncaria guianensis* or *Vaccaria pyramidata*, *Vaccinium myrtillus*, *Ventilago madraspatana*, *Veratrum album* o *Xanthium strumarium* entre otros; coenzima Q10 o éteres de alquilglicerina, Abyssine® [INCI: Water, Alteromonas Ferment Extract, Butylene Glycol], Aldavine™ [INCI: Water, Ascophyllum nodosum extract, Asparagopsis armata extract, Sorbitol], Neutragen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] o Melitane® [INCI: Dextran, Acetyl Hexapeptide-1] comercializados por Atrium/Unipex; AquaCacteen® [INCI: Glycerin, Opuntia Ficus Indica Stem Extract, Phenoxyethanol, Aqua], Calmosensine™ [INCI: Butylene Glycol, Aqua, Laureth-3, Hydroxyethylcellulose, Acetyl Dipeptide-1 Cetyl Ester], Caresoft™ [INCI: Propanediol, Glycerin, Water, Curculigo Orchoides Root Extract], CM-Glucan [INCI: Sodium Carboxymethyl Betaglucan, Phenoxyethanol, Imidazolidinyl Urea, Water (Aqua)] o MAXnolia [INCI: Magnolia Officinalis Bark Extract, Vitis Vinifera/Vitis Vinifera (Grape) Seed Extract, Tocopherol] comercializados por Mibelle; Bacocalmine™ [INCI: PEG-8, Bacopa Monniera Extract, Water (Aqua), Hydroxyethylcellulose] comercializado por Sederma/CRODA; Defensil® [INCI: Octyl Dodecanol, Echium Plantagineum Seed Oil, Cardiospermum Halicacabum Extract, Helianthus Annuus Seed Oil Unsaponifiables]

comercializado por Rahn; DS-FITOESFINGOSINA [INCI: Phytosphingosine], DS-TAPS [INCI: Tetraacetylphytosphingosine] o DS-WHITEKLE [INCI: Acetylphytosphingosine] comercializados por Doosan; Elhibin® [INCI: Glycine Soja Protein, Water, Glycerin, Disodium cocoamphodiacetate] comercializado por Pentapharm/DSM; Gatuline® Derma-Sensitive [INCI: Octyldodecyl Myristate, Capparis Spinosa Fruit Extract] comercializado por Gattefossé; Glutrapeptide® [INCI: Aqua, Pyroglutamylamidoethyl Indole] o Glistin [INCI: Glutamylamidoethyl Indole, Water (Aqua)] comercializados por Exsymol; Inhipase™ [INCI: Pueraria Lobata Root Extract, Butylene Glycol] o Symbiocell™ [INCI: Cestrum Latifolium Leaf Extract] comercializados por BASF; Meliprene® [INCI: Dextran, Acetil Heptapeptide-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Group; Extracto de árnica NAB® [INCI: Arnica Montana Flower Extract, Algae Extract] comercializado por Arch Chemicals; Ocaline [INCI: Sea water, Water, Cucúrbita pepo (pumpkin) seed extract] comercializado por Soliance; Fitoesfingosina [INCI: Phytosphingosine] comercializada por Evonik Goldschmidt; Protectol [INCI: Dipropylene glycol, Betula alba bark extract, Scrophularia nodosa extract] comercializado por Greentech; Skinasensyl™ [INCI: Water, Glycerin, Coco-Glucoside, Acetyl Tetrapeptide-15] comercializado por L. Serobiologiques/Cognis/BASF; SymSitive® 1609 [INCI: Pentylene Glycol, 4-t- Butylcyclohexanol] comercializado por Symrise; Stimu-Tex® AS [INCI: Spent Grain Wax, Butyrospermum Parkii (Shea Butter) Extract, Argania Spinosa Kernel Oil] comercializado por Pentapharm/DSM; Timecode™ [INCI: Palmitoyl Glycine] comercializado por Seppic; Unisoath ST-32 [INCI: Water (Aqua), Pentylene Glycol, Tamarindus Indica Seed Extract, Stevioside] comercializado por Induchem o Vital ET® [INCI: Disodium Lauriminodipropionate Tocopheryl Phosphates] comercializado por ISP, entre otros.

Análogamente, en otra realización particular, el agente estimulante de la cicatrización, agente coadyuvante de la cicatrización, agente estimulante de la reepitelización y/o agente coadyuvante de la reepitelización se seleccionan, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por extractos de *Aristolochia clematis*, *Centella asiatica*, *Rosa moschata*, *Echinacea angustifolia*, *Symphytum officinale*, *Equisetum arvense*, *Hypericum perforatum*, *Mimosa tenuiflora*, *Persea gratissima*, *Prunus africanum*, *Tormentilla erecta*, *Aloe vera*, Epitelizante Polyplant® [INCI: Caléndula Officinalis, Hypericum Perforatum, Chamomilla Recutita, Rosmarinus Officinalis] comercializado por Provital, Cytokinol® LS 9028 [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCl] comercializado por Laboratories Serobiologiques/Cognis o Deliner® [INCI: Zea May (Corn) Kernel Extract] comercializado por Coletica/Engelhard/BASF, alantoína, 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 similar a insulina, factores de crecimiento de queratinocitos, factores estimulantes de colonias, factores transformadores de crecimiento beta, factor de necrosis tumoral alfa, interferones, interleucinas, metaloproteinasas de matriz, receptores de fosfatasas de tirosina proteínicas, Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*), Decorinyl® [INCI: Tripeptide-10 Citrulline] (Tripeptido-10 Citrulina), Trylagen® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1], Bodyfensine™ [INCI: Acetyl Dipeptide-3 Aminohexanoate] o Diffuporine™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-37] comercializados por Lipotec, entre otros.

En otra realización particular, el agente antiinflamatorio y/o analgésico se selecciona, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por extracto de maderasósido, extracto de equinácea, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de hoja de melocotonero, extracto de *Aloe vera*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maximum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipeda cunninghamii*, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Origanum vulgare*, *Prunus laurocerasus*, *Rosmarinus officinalis*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Thymus vulgaris*, *Uncaria guianensis* o *Vaccinium myrtillus*, furoato de mometasona, prednisolona, antiinflamatorios no esteroideos incluyendo inhibidores de ciclooxigenasa o lipoxigenasa, benzidamina, ácido acetilsalicílico, ácido rosmarínico, ácido ursólico, derivados de glicirricinato,  $\alpha$ -bisabolol, azuleno y análogos, sericósido, ruscogenina, escina, escolina, rutina y análogos, hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, halobetasol, diflorasona, fluocinonida, amcinonida, triamcinolona, fluticasona, fluocinolona, flurandrenólido, prednicarbato, prednisona, paracetamol, amoxiprina, benorilato, salicilato de colina, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, oxametacina, proglumetacina, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno, dexibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, miroprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, ácido tiaprofénico, suprofenol, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, clofezona, kebuzona, metamizol, mofebutazona, oxifenbutazona, fenazona, sulfpirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, naproxcinod, fluprocuazona o licofelona, ácidos grasos omega-3 y omega-6, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfina, benzocaina, lidocaina, cloroprocaína, tetracaina, procaína, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, Neutrazen™ [INCI: Water, Butylene Glycol, Dextran, Palmitoyl Tripeptide-8] comercializado por Atrium Innovations/Unipex Group, Meliprene® [INCI: Dextran, Acetil Heptapeptide-1] comercializado por Institut Européen de Biologie Cellulaire/Unipex Group, Skinasensyl™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-15] o Anasensyl™ [INCI: Mannitol, Ammonium Glycyrrhizate, Caffeine, Hippocastanum (Horse Chestnut) Extract] comercializados por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Calmosensine™ [INCI: Acetyl Dipeptide-1] comercializado por Sederma, coenzima Q10 o éteres de alquilglicerina.

Aplicaciones

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la inhibición de la actividad de PAR-2.

- 5 En una realización particular, la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención del prurito, la inflamación, el dolor, enfermedades y/o trastornos de las vías respiratorias.

- 10 En una realización preferente, el prurito se selecciona entre el prurito asociado a afecciones, enfermedades y/o trastornos, por ejemplo y sin limitación, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis herpetiforme, fotodermatosis, fotosensibilidad, dermatosis relacionadas con el embarazo, dermatosis relacionadas con la menopausia, eccema, piel sensible, psoriasis, varicela, herpes, herpes zóster, síndrome de Netherton, síndrome de la piel exfoliada, liquen plano, acné, caspa, seborrea, dermatitis seborreica, alopecia, pie de atleta, candidiasis, hemorroides, picor vaginal, prurito anal, prurito anogenital, quemaduras solares, urticaria, otitis prurítica, prurito senil, prurito acuagénico, prurigo nodularis, prurigo planus, pitiriasis rosada, xerosis y piel seca, o el prurito asociado a diálisis, infección por VIH, neoplasias malignas, enfermedad de Hodgkin, leucemia, mieloma, linfoma, tumores sólidos, adenocarcinomas, cáncer de pulmón, enfermedades hepáticas, ictericia, colestasis, fallo hepático, cirrosis, policitemia, síndrome hipereosinofílico, trombocitemia esencial, síndrome mielodisplásico, anemia por deficiencia de hierro, lupus sistémico eritematoso, enfermedades endocrinas, enfermedades tiroideas, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedades paratiroideas, diabetes mellitus, enfermedades renales, fallo renal, uremia, infecciones parasitarias, sarna, piojos, lombrices intestinales, reacciones alérgicas, alergias a medicamentos, alergias a alimentos, alergias a productos químicos, exposición a plantas venenosas, exposición a picaduras de insectos, quimioterapia, estrés y ansiedad, entre otros.

- 25 En otra realización particular, el dolor se selecciona, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor abdominal, dolor del sistema digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor anginoso, dolor pancreático, dolor hepático, dolor debido a cálculos biliares, colestasis, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor debido a úlcera duodenal, dolor debido a esofagitis, dolor debido a reflujo gastroesofágico, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, dolor debido al síndrome talámico, síndrome del colon irritable, dolor asociado a la enfermedad de Crohn, dolor asociado a la colitis ulcerosa, diverticulitis, mucositis gastrointestinal, dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor postoperatorio, dolor postoperatorio debido a incisiones quirúrgicas, dolor postoperatorio debido a la inserción de implantes en los huesos, dolor postoperatorio debido a la sustitución de huesos, dolor postoperatorio debido a las infecciones, dolor postoperatorio debido a amputaciones de miembros, dolor debido a fracturas óseas, dolor debido al cáncer, el dolor debido al cáncer óseo, dolor asociado a tumores óseos benignos, dolor asociado a osteomas osteoides, dolor asociado a osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor debido a la quimioterapia, dolor debido a emesis, dolor debido a emesis consecuencia de un tratamiento de quimioterapia, dolor musculoesquelético, dolor muscular espástico, fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, dolor psicogénico, dolor neurálgico, dolor debido a enfermedades desmielinizantes, dolor de cuello asociado a distonías cervicales, dolor de espalda, lumbalgias, ciáticas, inflamación neurógena, neuritis, causalgia, sensibilidad al tacto, sensibilidad al frío, sensibilidad al calor, irritación cutánea, irritación cutánea postdepilación, irritación cutánea postafeitado, psoriasis, pieles sensibles, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eccema, liquen plano, quemaduras, quemaduras solares, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriásica, uveítis, dolor debido a lesiones nerviosas, neuralgias, neuralgia postherpética, neuropatías, neuropatías periféricas, dolor del miembro fantasma, alodinia, hiperalgia, hiperalgia al frío, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor urente, síndrome de Grierson-Gopalan (más conocido como el síndrome de ardor en los pies), síndrome de boca urente, parestesias, enfermedad de Fabry, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a la diabetes, dolor neuropático debido al SIDA, dolor orofacial, dolor dental, dolor por extracción de muelas, dolor por extracción de la muela del juicio, sensibilidad dental al frío, sensibilidad dental al calor, mucositis oral, dolor de la articulación temporomandibular, dolor articular provocado por la gota, dolor asociado a procedimientos de tatuado o de eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, cistitis, dolor debido a cálculos renales, cólicos renales, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor postparto, dolor menstrual, dolor escrotal, dolor perineal, dolor o hipersensibilidad pélvica, dolor o irritación cutánea tras una intervención quirúrgica, tras un tratamiento con terapia de luz pulsada (IPL, Intense Pulse Light), tras un tratamiento con terapia de luz pulsada monocromática (láser), tras un tratamiento con agentes descamantes químicos o tras una sobreexposición a agentes externos agresivos y dolor debido a alcoholismo crónico.

- 60 En otro aspecto particular, la inflamación se selecciona, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por inflamación neurógena, inflamación de articulaciones, inflamación de tendones, inflamación muscular, sepsis, inflamación vascular, inflamación respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, rinitis alérgica, asma, otitis, inflamación intestinal, enfermedad de Crohn, pancreatitis, hepatitis, afecciones relacionadas con la inflamación crónica, inflamación aguda, nefritis, lupus sistémico eritematoso, artritis, artritis reumatoide, artritis reumatoide adulta y juvenil, enfermedad de Still, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis provocada por la gota, espondilitis reumatoide,

- glomerulonefritis, neuritis, inflamación del tejido nervioso, esclerosis múltiple, trastornos del sistema inmunológico, síndrome de Sjögren, aterosclerosis, miocarditis, pericarditis, vasculitis, afecciones inflamatorias de la piel, psoriasis, pieles sensibles, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis seborreica, eccema, enfermedad hiperproliferativa de la piel, quemaduras, quemaduras solares, inflamación de las mucosas
- 5 vaginales, vulvodinia, vaginitis, inflamación de las mucosas orales, gingivitis, periodontitis, enfermedades inflamatorias de los ojos, uveítis, conjuntivitis ocular y vernal, sarcoidosis, úlceras pépticas, urticaria, pénfigo bulloso, escleroderma, fibrosis, angioedema, alopecia, cirrosis hepática, reestenosis, polimialgia reumática, espondilartropatías seronegativas, incluyendo espondilitis anquilosante y enfermedad de Reiter, dermatomiositis, miositis de cuerpos de inclusión, polimiositis y linfangioleiomiomatosis.
- 10 En otra realización particular las enfermedades y/o trastornos de las vías respiratorias se seleccionan, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la rinitis alérgica y la hiperreactividad bronquial.
- También se desvela el uso de al menos un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, en la preparación de una composición
- 15 farmacéutica para el tratamiento del cáncer.
- El cáncer puede seleccionarse, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo formado por neoplasias linforreticulares, cáncer óseo, osteosarcoma, liposarcoma, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de útero, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, cáncer en las vías respiratorias, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de piel y cáncer de recto,
- 20 entre otros.
- También se desvela el uso de al menos un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades del sistema digestivo.
- Las afecciones, trastornos y/o enfermedades del sistema digestivo se seleccionan, por ejemplo y sin limitación, entre
- 25 el grupo formado por la enfermedad celíaca, la alergia a alimentos, la enfermedad de Crohn, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, cólico intestinal, hepatitis, colitis, colitis ulcerosa, síndrome de colon irritable, esofagitis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, gastroparesia idiopática, pancreatitis incluyendo pancreatitis crónica y úlceras gástricas y duodenales.
- Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una
- 30 composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o el cuidado de las membranas mucosas.
- En otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que estimula y/o cuida la función barrera de la piel.
- 35 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la cicatrización y la reepitelización de la piel.
- En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación
- 40 de una composición cosmética o farmacéutica para la despigmentación y/o la fotoprotección de la piel o para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel que mejoran o se previenen por la disminución de la pigmentación de la piel o por la fotoprotección de la piel.
- En otra realización preferida, las afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel que mejoran o se previenen por la disminución de la pigmentación o por la fotoprotección se seleccionan, por ejemplo y sin limitación, entre el grupo
- 45 formado por pecas, lentigo, melasma, piebaldismo, enfermedad de Addison, vitíligo, marcas debidas a la exposición a la radiación UV, marcas debidas al envejecimiento o al fotoenvejecimiento, marcas de origen inflamatorio y en particular inflamaciones por tratamiento con láser o IPL o postcirugía estética, marcas de acné, eccemas, ocronosis, marcas debidas a cicatrices y/o a alteraciones hormonales por ejemplo cloasmas y melasmas.
- En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación
- 50 de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento del cuero cabelludo y/o en la higiene capilar y en particular para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la alopecia, la caspa y/o la dermatitis seborreica.
- En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación
- 55 de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de las mucosas orales y/o en la higiene bucal y en particular para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la periodontitis y/o gingivitis.

- 5 En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la mucosa vaginal y/o la higiene íntima, y en particular para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la candidiasis, el picor vaginal, el prurito anal, el prurito anogenital y/o las hemorroides.
- En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la inhibición de agentes sensibilizantes de la piel y, en particular, de alérgenos en composiciones cosméticas.
- 10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la inhibición de la actividad de PAR-2, que comprende la administración de 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.
- 15 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o prevención del prurito, inflamación, dolor, enfermedades y/o trastornos de las vías respiratorias, que comprende la administración de 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.
- 20 También se desvela un procedimiento para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración de una cantidad 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.
- También se desvela un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades del sistema digestivo, que comprende la administración de una cantidad 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.
- 25 Como alternativa, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o mucosas que comprende la administración de 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.
- 30 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para estimular y/o cuidar la función barrera de la piel, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.
- 35 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para cicatrizar y/o reepitelizar la piel, que comprende la administración de 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.
- 40 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para despigmentar y/o fotoproteger la piel o para tratar y/o cuidar de las afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel que mejoran o se previenen por la disminución de la pigmentación de la piel o por la fotoprotección de la piel, que comprende la administración de 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.
- 45 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cuero cabelludo o para la higiene capilar, que comprende la administración de 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.
- 50 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de las mucosas orales o para la higiene bucal, que comprende la administración de 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.
- 55 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para la inhibición de agentes sensibilizantes de la piel, que comprende la administración de 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.

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

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

## 10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no deben considerarse limitantes del ámbito de la misma.

### Abreviaturas

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

15 ®, resina; 2,6-diCIZ, 2,6-diclorobencilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; 2-CITrt-®, resina 2-clorotritilo; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Ala, alanina; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Arg, arginina; Asn, asparagina; Asp, ácido aspártico; Boc, *tert*-butiloxicarbonilo; Bom, benciloximetilo; Brz, bromobenciloxicarbonilo; Bzl, bencilo; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; Cbz, benciloxicarbonilo; CGRP, péptido relacionado con el gen de calcitonina; AMPC, monofosfato cíclico de adenosina, AMP cíclico, fosfato de adenosina; cHx, ciclohexilo; Cit, citrulina; CIZ, 2-clorobencilo; CFA, Adyuvante Completo de Freund; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano, cloruro de metileno; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo]; DIEA, *N,N'*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMEM, medio esencial de Eagle modificado por Dubelcco; DMF, *N,N*-dimetilformamida; ADN, ácido desoxiribonucleico; Dnp, 2,4-dinitrofenol; GRD, ganglio de la raíz dorsal; EAE, encefalomiелitis autoinmune experimental; EDTA, ácido etilendiaminetetraacético; ELISA, ensayo inmunosorbente ligado a enzima; equiv, equivalente; IEN-EM, espectrometría de masas por ionización electronebulización; FBS, suero bovino fetal; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; For, formilo; FVIIa, factor de coagulación VIIa; Fxa, factor de coagulación Xa; Gln, glutamina; HBBS, solución salina balanceada Hank's; HDFa, fibroblastos humanos dérmicos; His, histidina; HOAt, 1-hidroxiabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; IIL, síndrome del intestino irritable; IL-6, interleuquina-6; Iie, isoleucina; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; IPL, Lus pulsada intensa; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo; LDMA-25, proteína laurildimmonium hidroxilada; Lys, lisina; MAP, ácido ascórbico-2-fosfato; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; Met, metionina; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; Mts, mesitilensulfonilo; Mtt, metoxitritilo o metiltritilo; Nle, norleucina; *N*-terminal, amino-terminal; Nva, norvalina; Orn, ornitina; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; PAR, receptor activado por proteasas; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobencofuran-5-sulfonilo; PBS, tampón fosfato salino; PEG, polietilenglicol; Phe, fenilalanina; Phg, fenilglicina; PGC-1 $\alpha$ , co-activador 1 $\alpha$  de PPAR $\gamma$ ; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; PPAR, receptor activado de proliferación de los peroxisomas  $\gamma$ ; pNZ, *para*-nitrobenciloxicarbonilo; ARN, ácido ribonucleico; SCCE, enzima quimotriptica de estrato córneo; SCTE, enzima triptica de estrato córneo; Ser, serina; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SP, sustancia P; tBu, *tert*-butilo; TAPS, Tetraacetyl Phytosphingosine; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TF, factor de coagulación tisular; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; Thr, treonina; TIS, triisopropilsilano; Tos, tosilo o *p*-toluensulfonilo; TRK, quinasa del receptor de tropomiosina; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; RPT, receptor de potencial transitorio; Trp, triptofano; TRPV-1, receptor de potencial transitorio de tipo vanilloide 1; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; IUPAC, Unión Internacional de Química Aplicada y Pura; IUB, Unión Internacional de Bioquímica; VUL, vesículas unilaminares; UVA, radiación ultravioleta A; UVB, radiación ultravioleta B; Val, valina; VCIP, tetraisopalmitato de ascorbilo; Xan, xantilo; Z, benciloxicarbonilo.

### Síntesis química

50 Todos los procedimientos de síntesis se realizaron en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y disolventes eran de calidad para síntesis y se usaron sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se retiraron por succión. El grupo Fmoc se retiró con piperidina- DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 ml/g resina) [Uoyd-Williams P. y col., "*Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*", (1997), CRC, Boca Ratón (FL, EE.UU.)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se realizaron con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 ml de disolvente/g de resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml de disolvente/g de resina. El control de los acoplamientos se realizó mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E. y col., "*Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides*", (1970), *Anal. Biochem.*, 34(2), 595-598] o del

cloranilo [Christensen T., "A Qualitative Test for Monitoring Coupling Completeness in Solid Phase Peptide Synthesis Using Chloranil", (1979), *Acta Chem. Scand.*, 33B, 763-766]. Todas las transformaciones de síntesis y lavados se realizaron a 25 °C.

5 El análisis cromatográfico por HPLC se realizó en un equipo Shimadzu (Kioto, Japón) empleando una columna de fase inversa termoestabilizada a 30 °C (250 x 4,0 mm, Kromasil C<sub>8</sub>, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se realizó mediante un gradiente de acetonitrilo (+TFA al 0,07 %) en agua (+TFA al 0,1 %) a un flujo de 1 ml/min y la detección se realizó a 220 nm. El análisis por espectrometría de masas con electronebulización se realizó en un equipo WATERS Alliance con un detector ZQ 2000 empleando una mezcla de MeCN:H<sub>2</sub>O 4:1 (+ TFA al 0,1 %) como fase móvil y un flujo de 0,2 ml/min.

## 10 Ejemplo 1

15 *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>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-CITrt®*, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, -L-Ser-, -L-Trp- o -L-Phg-; AA<sub>2</sub> es -L-Met-, -L-Phe-, -L-Nle-, -L-Trp-, -L-Phg- o -L-Nva-; AA<sub>3</sub> es -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Trp-, -L-Lys-, -L-Om-, -L-His-, -L-Cit-, -L-Asn- o -L-Phg-; AA<sub>4</sub> es -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Tyr-, -L-Trp- o -L-Phg-; AA<sub>5</sub> es -L-His-, -L-Ile-, -L-Om-, -L-Cit-, -L-Nle- o -L-Nva-; AA<sub>6</sub> es -L-Ser-, -L-Val-, -L-Thr-, -L-Nle-, -L-Ile-, -L-Ala- o -L-Nva-; y n, m, p y q son 0.

20 Se incorporaron 8,8 mmol (1 equiv) de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Nle-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Nva-OH disueltos en 55 ml de DCM a los que se añadieron 0,86 equiv de DIEA sobre la resina 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añadieron 1,66 equiv de DIEA. Se dejó reaccionar durante 40 min. Se bloquearon los grupos cloruro restantes por tratamiento con 4,4 ml de MeOH.

25 Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los procedimientos generales y se incorporaron sobre las peptidil-resinas 2,5 equiv de Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, Fmoc-L-Cit-OH, Fmoc-L-Nle-OH o Fmoc-L-Nva-OH en presencia de 2,5 equiv de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 1 h. Las resinas se lavaron posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH o Fmoc-L-Phg-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Cit-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH o Fmoc-L-Phg-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Nle-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Phg-OH o Fmoc-L-Nva-OH y finalmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH o Fmoc-L-Phg-OH en presencia en cada acoplamiento de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

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

## Ejemplo 2

35 *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>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA®*, en el que AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, -L-Ser-, -L-Trp- o -L-Phg-; AA<sub>2</sub> es -L-Met-, -L-Phe-, -L-Nle-, -L-Trp-, -L-Phg- o -L-Nva-; AA<sub>3</sub> es -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Trp-, -L-Lys-, -L-Om-, -L-His-, -L-Cit-, -L-Asn- o -L-Phg-; AA<sub>4</sub> es -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Tyr-, -L-Trp- o -L-Phg-; AA<sub>5</sub> es -L-His-, -L-Ile-, -L-Om-, -L-Cit-, -L-Nle- o -L-Nva-; AA<sub>6</sub> es -L-Ser-, -L-Val-, -L-Thr-, -L-Nle-, -L-Ile-, -L-Ala- o -L-Nva-; y n, m, p y q son 0

40 Se trataron 5 mmol (1 equiv) de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73 mmol/g con piperidina-DMF de acuerdo con el protocolo general descrito con el objetivo de retirar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 2,5 equiv de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Val-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Nle-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Ala-OH o Fmoc-L-Nva-OH en presencia de 2,5 equiv de DIPCDI y 2,5 equiv de HOBt utilizando DMF como disolvente durante 1 h.

45 Las resinas después se lavaron como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los procedimientos generales y se incorporaron sobre las peptidil-resinas 2,5 equiv de Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, Fmoc-L-Cit-OH, Fmoc-L-Nle-OH o Fmoc-L-Nva-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH o Fmoc-L-Phg-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, Fmoc-L-His(Trt)-OH, Fmoc-L-Cit-OH, Fmoc-L-Asn(Trt)-OH o Fmoc-L-Phg-OH; 2,5 equiv de Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Nle-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Phg-OH o Fmoc-L-Nva-OH y finalmente 2,5 equiv de Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH o Fmoc-L-Phg-OH en presencia en cada acoplamiento de 2,5 equiv de HOBt y 2,5 equiv de DIPCDI.

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

**Ejemplo 3**

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

El grupo Fmoc N-terminal de las peptidil-resinas obtenidas en los ejemplos 1 y 2 se desprotegió como se describe en los procedimientos generales (piperidina al 20 % 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**

*Procedimiento para la introducción del grupo palmitoílo R<sub>1</sub> sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.*

Sobre 1 mmol (1 equiv) de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 se incorporaron 10 equiv de ácido palmítico predisuelto en DMF (1 ml), en presencia de 10 equiv de HOBt y 10 equiv de DIPCDI. Se dejaron reaccionar durante 15 h, pasadas las cuales las resinas se lavaron con THF (5x1 min), DCM (5x1 min), DMF (5x1 min), MeOH (5x1 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 para la introducción del grupo acetilo R<sub>1</sub> sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.*

Se trató 1 mmol (1 equiv) de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 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 del vehículo polimérico de las peptidil-resinas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5.*

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

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+ TFA al 0,07 %) en H<sub>2</sub>O (+ TFA al 0,1 %) mostró una pureza superior al 80 % en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por IEN-EM.

**Ejemplo 7**

*Procedimiento de escisión del vehículo polimérico y funcionalización con amina sustituida R<sub>2</sub>:*

*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>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</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-Phe-, -L-Ser-, -L-Trp- o -L-Phe-; AA<sub>2</sub> es -L-Met-, -L-Phe-, -L-Nle-, -L-Trp-, -L-Phe- o -L-Nva; AA<sub>3</sub> es -L-Arg-, -L-Gln-, -L-Trp-, -L-Lys-, -L-Om-, -L-His-, -L-Cit-, -L-Asn- o -L-Phe-; AA<sub>4</sub> es -L-Asp-, -L-Phe-, -L-Asn-, -L-Gln-, -L-Tyr-, -L-Trp- o -L-Phe-; AA<sub>5</sub> es -L-His-, -L-Ile-, -L-Om-, -L-Cit-, -L-Nle- o -L-Nva-; AA<sub>6</sub> es -L-Ser-, -L-Val-, -L-Thr-, -L-Nle-, -L-Ile-, -L-Ala- o -L-Nva-; y n, m, p y q son 0.*

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>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron mediante el 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>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</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 de TFA al 3 % en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogieron sobre 50 ml de éter dietílico frío y se repitió el tratamiento tres veces. Se evaporaron las soluciones etéreas a presión reducida a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en MeCN al 50 % en H<sub>2</sub>O y se liofilizaron. Se pesaron en un matraz 10 mg de los productos peptídicos en bruto obtenidos, se añadieron 3 equiv de hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv de DIPCDI y se dejaron reaccionar con agitación magnética a 47 °C. Se controlaron las reacciones mediante HPLC por desaparición de los productos iniciales, siendo completas tras 24-48 h. 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>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</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 de MeCN al 50 % en H<sub>2</sub>O y se liofilizaron.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+ TFA al 0,07 %) en H<sub>2</sub>O (+ TFA al 0,1 %) mostró una pureza superior al 60 % en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por IEN-EM.

**Ejemplo 8**

*Inhibición de la actividad de PAR-2 por los péptidos de la invención.*

- Se sembraron queratinocitos humanos en placas de 96 pocillos a una densidad de 10.000 células por pocillo en 100 µl de medio de cultivo DMEM completo. Pasadas 48 h, se retiró el medio y las células se incubaron con 100 µl de una solución de los péptidos de la invención a 1 mg/ml durante 1 h a 37 °C en una incubadora de CO<sub>2</sub>. Tras la incubación, se añadieron a cada pocillo 100 µl de una mezcla de la sonda de calcio fluorescente Fluo-4 NW (Invitrogen) y Probenecid, preparados de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Invitrogen) y se incubó la placa durante 30 min a 37 °C en una incubadora de CO<sub>2</sub>, pasados los cuales se activó PAR-2 por tratamiento con 1 µg/ml del agonista I de PAR-2 (Calbiochem).
- Se determinó la actividad de PAR-2 mediante la lectura de la fluorescencia en un lector FLUOstar Galaxy (BMG LabTechnologies) utilizando los filtros de 500 nm para la excitación y 520 nm para la emisión, registrando la fluorescencia antes y después de la activación de PAR-2. Las medidas de fluorescencia se corrigieron respecto a las correspondientes fluorescencias de fondo para cada medida y se normalizaron respecto a la fluorescencia máxima observada en el tratamiento con el agonista I de PAR-2. Los valores de inhibición de la actividad de PAR-2 se calcularon por comparación entre la fluorescencia máxima correspondiente a la activación de PAR-2 con el agonista I y los valores para cada tratamiento. La Tabla 3 detalla los mejores valores de inhibición de la actividad de PAR-2 obtenidos para los péptidos de la invención.

Tabla 3

Tratamiento	Actividad de PAR-2	Inhibición de la actividad de PAR-2
control	0,0	
agonista I PAR-2	100,0	0
Ac-L-Phe-L-Met-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 1 mg/ml	23,5	76,5
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 1 mg/ml	32,2	67,8
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Asp-L-Ile-L-Val-NH <sub>2</sub> 1 mg/ml	32,6	67,4

**Ejemplo 9**

- Inhibición de la sensibilización de TRPV1 mediada por la actividad de PAR-2 en neuronas sensoriales en cultivo. Determinación de los niveles de CGRP.*

La activación de PAR-2 induce una sensibilización del receptor de potencial transitorio de familia vanilloide 1 (TRPV-1) en neuronas sensoriales peptidérgicas, dando como resultado una entrada de Ca<sup>2+</sup> que activa las cascadas de señalización intracelular y, simultáneamente, conduce a la liberación de péptidos proinflamatorios tales como sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la  $\alpha$ -calcitonina (CGRP), amplificando la respuesta de dolor, inflamación y picor [Dai Y. y col., "Proteinase-Activated Receptor 2-Mediated Potentiation of Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily 1 Activity Reveals a Mechanism for Proteinase-Induced Inflammatory Pain", (2004), *J. Neurosci.*, 24(18), 4293-4299]. Por tanto, se evaluó la eficacia y potencia de los péptidos en la inhibición de la liberación de  $\alpha$ -CGRP debida a la sensibilización de TRPV-1 mediada por la actividad de PAR-2 en neuronas GRD de rata en cultivo.

Las neuronas GRD en cultivo se incubaron con los distintos tratamientos a las concentraciones indicadas en medio tampón HBBS (solución salina equilibrada de Hank) durante 15 min a 37 °C, tras los cuales las neuronas se sensibilizaron por tratamiento con el agonista I de PAR-2 a 30 µM durante 15 min a 37 °C. Finalmente se indujo la liberación de  $\alpha$ -CGRP por tratamiento con capsaicina 1 µM durante 5 min a 37 °C. Se recogieron los sobrenadantes y la cantidad de  $\alpha$ -CGRP liberado se determinó mediante un inmunoensayo enzimático empleando el kit de IEE de CGRP en rata (SPI-Bio, Société de Pharmacologie et d'Immunologie-BIO, Francia) siguiendo las instrucciones del proveedor. La intensidad del color, determinada por lectura de absorbancia a 405 nm, es proporcional a la cantidad de CGRP liberada. Los valores relativos de CGRP liberado se determinaron por doble normalización respecto a la liberación basal de CGRP del control negativo (células tratadas con HBBS) y la liberación máxima de CGRP inducida por el tratamiento con las células con el agonista I de PAR-2 y capsaicina. La Tabla 4 detalla los valores de CGRP determinados para los distintos tratamientos.

Tabla 4

Tabla 4. Niveles de CGRP inducidos por la sensibilización de TRPV1 mediada por la actividad de PAR-2	
Tratamiento	% de CGRP
HBBS	0,0
Agonista I de PAR-2/capsaicina	100,0

(continuación)

Tabla 4. Niveles de CGRP inducidos por la sensibilización de TRPV1 mediada por la actividad de PAR-2

Tratamiento	% de CGRP
Ac-L-Phe-L-Met-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 25 µg/ml	70,1
Ac-L-Phe-L-Met-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,5 mg/ml	20,2
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 25 µg/ml	58,9
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,5 mg/ml	17,7
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Asp-L-Ile-L-Val-NH <sub>2</sub> 25 µg/ml	78,7
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Asp-L-Ile-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,5 mg/ml	20,3

Los péptidos fueron capaces de inhibir la liberación de CGRP inducida por la sensibilización de TRPV1 mediada por la actividad de PAR-2 en un intervalo del 20-40 % a 25 µg/ml y de aproximadamente un 80 % a 0,5 mg/ml.

### Ejemplo 10

#### 5 *Inhibición de la liberación de IL-6 inducida por la actividad de PAR-2 en queratinocitos humanos.*

Se cultivaron queratinocitos humanos en medio Epilife® suplementado hasta alcanzar confluencia. Posteriormente las células se separaron mediante tratamiento con tripsina y se sembraron a una densidad de 18.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos pretratadas con una matriz de colágeno. Después de 48 h de incubación en medio Epilife® suplementado a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 % se añadió medio fresco con diversas concentraciones del producto de la invención junto con el agonista I de PAR2 a 50 µM. Se emplearon células tratadas con medio Epilife® suplementado como control negativo (Control). Las células se incubaron durante 48 h adicionales en las mismas condiciones, tras las cuales se recogieron los sobrenadantes y se determinó la cantidad de IL-6 liberada mediante el kit de *ELISA de IL-6 Humana Ready-SET-GO!*® (eBioscience, Inc.) siguiendo las instrucciones del proveedor. La absorbancia de cada pocillo se determinó mediante lectura en el espectrofotómetro Multiskan Ascent Reader a 450 nm corrigiendo para cada determinación con su correspondiente lectura a 570 nm. Los niveles relativos de IL-6 se calcularon normalizados con respecto a la absorbancia correspondiente al tratamiento de las células con el agonista I de PAR-2 (liberación máxima de IL-6 en este modelo celular).

Tabla 5

Tabla 5. Niveles de IL-6 inducidos por la actividad de PAR-2

Tratamiento	% de IL-6
Control	42,7
Agonista I de PAR-2	100,0
Ac-L-Phe-L-Met-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,1 mg/ml	84,6
Ac-L-Phe-L-Met-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,5 mg/ml	42,3
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,1 mg/ml	61,8
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,5 mg/ml	30,4
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Asp-L-Ile-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,1 mg/ml	36,2
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Asp-L-Ile-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,5 mg/ml	11,5

20 Los péptidos fueron capaces de inhibir la liberación de IL-6 inducida por la actividad de PAR-2 con una dosis-respuesta creciente.

### Ejemplo 11

*Efecto de Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> en la proliferación de queratinocitos epidérmicos humanos en cultivo.*

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

30 Se cultivaron queratinocitos humanos en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal (FBS) hasta alcanzar confluencia. Posteriormente las células se separaron mediante tratamiento con tripsina y se sembraron a una densidad de 100.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Después de 24 h de incubación en medio DMEM a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 % se añadió medio fresco con diversas concentraciones del producto de la invención. Se emplearon células tratadas con medio DMEM como control negativo. Las células se incubaron durante 24 h adicionales en las mismas condiciones y el medio se sustituyó por 100 µl de calceína-AM (Molecular Probes) a 0,4 µM diluida en tampón fosfato salino (PBS). Después de 30 min de incubación a 37 °C se leyó la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 485 nm y de emisión de 530 nm en un lector de placas (Genios, Tecan). El porcentaje de crecimiento total se calculó como T/C x 100 en la que T es la fluorescencia de los

35

pocillos tratados con los péptidos de la invención y C es la fluorescencia de los pocillos control tratados con DMEM.

La Tabla 6 muestra los valores de la estimulación de la proliferación de queratinocitos epidérmicos humanos tras la incubación con los péptidos de la invención a las concentraciones indicadas, calculado como  $[(T-C)/C]$ .

Tabla 6

Tabla 6. Proliferación de queratinocitos epidérmicos humanos	
Tratamiento	% de estimulación de la proliferación
Control	0,0
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 10 µg/ml	21,3
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 25 µg/ml	23,2

- 5 El péptido Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> estimuló la proliferación de los queratinocitos humanos en un 23 % a 25 µg/ml, mejorando por tanto la función barrera de la piel.

### Ejemplo 12

*Evaluación de la inducción de la cicatrización por tratamiento con Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> en queratinocitos epidérmicos humanos en cultivo.*

- 10 Se cultivaron queratinocitos humanos en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal (FBS) hasta alcanzar confluencia. Posteriormente las células se separaron mediante tratamiento con tripsina y se sembraron a una densidad de 50.000 células por pocillo en placas de 48 pocillos. Después de 48 h de incubación en medio DMEM a 37 °C en una atmosfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 % se realizó un corte en el cultivo con una punta de pipeta para generar un área sin células simulando una lesión y se tomaron fotografías de dicha área con un microscopio Zeiss Axiovert 40 CFL equipado con una cámara AxioCam MRc5, calculando el área de la zona sin células mediante el software del equipo (A0). Posteriormente se añadió medio fresco con diversas concentraciones del producto de la invención. Se emplearon células tratadas con medio DMEM como control negativo y célula tratada con DMEM y FBS como control positivo de cicatrización. Las células se incubaron durante 48 h adicionales en las mismas condiciones para permitir la migración celular en el área de la lesión, pasadas las cuales se tomaron de nuevo fotografías del área de la lesión y se calcularon las correspondientes áreas de las zonas sin células (A48).

El porcentaje de cicatrización se calculó como la relación entre la disminución del área sin células a las 48 h y el área sin células antes de incubar con el péptido  $[(A0-A48)/A0]$ . La Tabla 7 muestra los valores de cicatrización tras la incubación con los péptidos de la invención a las concentraciones indicadas.

Tabla 7

Tabla 7. Cicatrización de queratinocitos epidérmicos humanos	
Tratamiento	% de cicatrización
Control negativo	20,5
Control positivo	100,0
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 25 µg/ml	40,0
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,5 mg/ml	44,8

- 25 El péptido Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> estimuló la cicatrización de los queratinocitos humanos en un 45 % a 0,5 mg/ml, mejorando por tanto la reepitelización de la piel.

### Ejemplo 13

*Ensayo de la eficacia fotoprotectora de Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> en fibroblastos dérmicos humanos en cultivo.*

- 30 Los fibroblastos dérmicos 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 10 µg/ml de Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> o tampón fosfato salino (control irradiado, CI) durante 1 h a 37 °C y aire humidificado con CO<sub>2</sub> al 5 %. Posteriormente las células se irradiaron con una lámpara de simulación solar con una energía de 37 J/cm<sup>2</sup> a temperatura ambiente durante 150 min. Una placa control se mantuvo en la oscuridad durante el mismo tiempo a temperatura ambiente (control no irradiado, CNI). 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 colorante Neutral Red, midiendo la densidad óptica a 540 nm en un espectrofotómetro, normalizando los valores de cada muestra respecto a la viabilidad celular de la muestra de control no irradiada ( $VC_{CNI}$ ).

- 40 La Tabla 8 muestra la eficacia fotoprotectora de Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>, que se determinó comparando la viabilidad obtenida en las células tratadas con el péptido de la invención ( $VC_i$ ) respecto la respuesta

de las células de control irradiadas ( $VC_{ci}$ ) mediante la fórmula  $(VC_1 - VC_{ci})/VC_{ci}$ .

Tabla 8

Tabla 8 Eficacia fotoprotectora en fibroblastos dérmicos humanos		
TRATAMIENTO	VIABILIDAD CELULAR (%)	% DE EFICACIA FOTOPROTECTORA
Control no irradiado	100,0	—
Control irradiado	18,0	-
Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub> 0,01 µg/ml	37,1	105,9

**Ejemplo 14**

5 *Preparación de coacervatos de vehículos lipídicos nanoestructurados que contenían Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>.*

En un recipiente adecuado se mezclaron por este orden agua [INCI: Water (Aqua)], fosfato de hidroxipropil almidón [INCI: Hydroxypropyl Starch Phosphate], goma de esclerocio [INCI: Sclerotium Gum], hialuronato sódico [INCI: Sodium Hyaluronate], propanodiol [INCI: Propanediol], fenoxietanol [INCI: Phenoxyethanol] (ingredientes de la fase A). Se agitó hasta la disolución total, tras lo que se calentó a 70 °C.

10 En un vaso de precipitados separado se mezclaron: sesquioleato de sorbitano [INCI: SORBITAN SESQUIOLEATE], triglicéridos caprílicos/cápricos [INCI: CAPRYLIC/CAPRYC TRIGLYCERIDES] e isohexadecano [INCI: ISOHEXADECANE] hasta una homogeneización total calentando a 85 °C, tras lo que se añadió el péptido *Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>*.

15 Una vez que se tuvieron las dos fases, se añadió la fase B sobre la fase A poco a poco y con agitación, tras lo que se redujo el tamaño de partículas de la mezcla con un Microfluidizer® de alta presión.

Por separado, se disolvió en otro vaso de precipitados QUAT-SOJA LDMA-25 [INCI: Water (Aqua), Lauryldimonium hydroxypropyl Hydrolyzed Soy Protein] en agua [INCI: Water (Aqua)] y se añadió sobre la mezcla anterior. Finalmente, se añadió la fase D poco a poco y con agitación, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones que se muestra en la Tabla 9.

20

Tabla 9

Coacervados de vehículos lipídicos nanoestructurados		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	FOSFATO DE HIDROXIPROPIL ALMIDÓN	0,3
A	GOMA DE ESCLEROCIO	0,1
A	HIALURONATO DE SODIO	0,01
A	PROPANODIOL	5
A	FENOXIETANOL	2,5
B	SESQUIOLEATO DE SORBITANO	5
B	ISOHEXADECANO	5
B	<i>Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub></i>	0,05
B	TRIGLICÉRIDOS CAPRÍlicos/CÁPRICOS	8
C	AGUA (AQUA)	4,25
C	QUAT-SOJA LDMA-25	0,2
D	FOSFATO DE HIDROXIPROPIL ALMIDÓN	1,5
D	GOMA DE ESCLEROCIO	1,5

**Ejemplo 15**

*Preparación de liposomas que contenían Ac-L-Phe-L-Met-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>.*

- En un vaso de precipitados adecuado se mezclaron los conservantes propanodiol [INCI: Propanediol], fenoxietanol [INCI: Phenoxyethanol] con agua hasta la disolución completa (fase A). Después, se incorporó poco a poco y con agitación la lecitina [INCI: LECITHIN] sobre la fase A, manteniendo la agitación hasta una dispersión homogénea. En un vaso de precipitados separado, se mezclaron triglicéridos caprílicos/cápricos [INCI: CAPRYLIC/CAPRYC TRIGLYCERIDES] e isohexadecano [INCI: ISOHEXADECANE], tras lo que se dispersó el péptido *Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>* (fase C). A continuación, la fase C se añadió lentamente sobre la fase A y B y se mantuvo en agitación hasta la homogeneización completa. Finalmente, la mezcla se pasó a través de un Microfluidizer® de alta presión.

Tabla 10

Liposomas		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	Csp 100
A	PROPANODIOL	5
A	FENOXIETANOL	2,5
B	LECITINA	4
C	TRIGLICÉRIDOS CAPRÍLICOS/CÁPRICOS	5
C	ISOHEXADECANO	3
C	<i>Ac-L-Phe-L-Met-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub></i>	0,05

10 **Ejemplo 16**

*Preparación de una composición cosmética facial que contenía Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>.*

- En un vaso de precipitados adecuado se disolvieron betaina [INCI: BETAINE] y EDTA disódico [INCI: DISODIUM EDTA] en agua [INCI: WATER (AQUA)] (Fase A), tras lo que se añadió la fase B, agitando hasta la incorporación completa. En un recipiente separado, se mezclaron triglicéridos caprílicos/cápricos [INCI: CAPRYLIC/CAPRYC TRIGLYCERIDES], acetato de tocoferilo [INCI: TOCOPHERYL ACETATE] (fase C) hasta la homogeneización completa y se añadió la fase C sobre la mezcla de A y B. En otro vaso de precipitados separado, se disolvió ácido cítrico [INCI: CITRIC ACID] en agua [INCI: WATER (AQUA)], tras lo que se incorporó butilenglicol [INCI: BUTYLENE GLYCOL] y finalmente el péptido *Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>* (fase E). Una vez disuelta la mezcla resultante, se añadieron las fases D y E sobre la mezcla de A, B y C. Después se añadieron metacrilato de polimetilo [INCI: POLYMETHYL METHACRYLATE] (fase F) y MIKROKILL ECT (fase G) con agitación constante hasta su incorporación completa. El pH se ajustó a 6,0, después de lo que se añadió el perfume de la fase I con agitación.

Tabla 11

Composición cosmética facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	Csp 100
A	BETAÍNA	2,00
A	EDTA DISÓDICO	0,30
B	COPOLÍMERO DE ACRILATOS DE SODIO	2,00
C	ISONONANOATO DE ISONONILO	4,00
C	DICAPRILATO/DICAPRATO DE BUTILENGLICOL	3,00
C	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	3,00
C	ACETATO DE TOCOFERILO	0,50
D	ANTARCTICINE®C (INCI: WATER (AQUA), PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT, CAPRYLYL GLYCOL)	4,00
E	<i>Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub></i>	0,001
E	BUTILENGLICOL	3,2
E	AGUA (AQUA)	0,8
E	ÁCIDO CÍTRICO	0,04

(continuación)

Composición cosmética facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
F	METACRILATO DE POLIMETILO	2,00
G	MIKROKILL ECT (INCI: BENZYL ALCOHOL, SALICYLIC ACID, GLYCERIN, SORBIC ACID)	1,00
H	HIDRÓXIDO DE SODIO AL 20 %	Csp pH 6,0
I	FRAGANCIA (PARFUM)	0,15

**Ejemplo 17**

*Preparación de una composición cosmética facial que contenía Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>.*

- 5 En un vaso de precipitados adecuado se mezclaron pentilenglicol [INCI: PENTYLENE GLYCOL] y alcohol bencílico [INCI: BENZYL ALCOHOL] con agua [INCI: WATER (AQUA)] (fase A). Después, se añadieron con agitación constante carbomero [INCI: CARBOMER] y cetil fosfato de potasio [INCI: POTASSIUM CETYL PHOSPHATE], tras lo que se calentó la mezcla a 70-75 °C. En un vaso de precipitados separado, los componentes cocoato de etilhexilo [INCI: ETHYLHEXYL COCOATE], benzoato de alquilo C12-15 [INCI: C12-15 ALKYL BENZOATE], fenoxietanol [INCI: PHENOXYETHANOL], PHYTOCREAM 2000® [INCI: GLYCERYL STEARATE, CETEARYL ALCOHOL,
- 10 POTASSIUM PALMITOYL HYDROLYZED WHEAT PROTEIN] y acetato de tocoferilo [INCI: TOCOPHERYL ACETATE] (fase B) se mezclaron y se calentaron a 70-75 °C. Se añadió la fase B caliente sobre las fases A+A1+A2 y se agitaron con una turbina para formar la emulsión. Se mantuvo la agitación hasta llegar a 40 °C, tras lo que se añadieron el péptido Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>, ácido cítrico [INCI: CITRIC ACID] en agua [INCI: WATER (AQUA)], butilenglicol [INCI: BUTYLENE GLYCOL] (fase C) y silicona dimeticona [INCI: DIMETHICONE]. Se
- 15 añadió con agitación Sepigel® 305 [INCI: POLYACRYLAMIDE, WATER (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7] y después el perfume [INCI: FRAGRANCE (PARFUM)]. Finalmente, se añadió poco a poco la fase G hasta ajustar el pH a 5,5-7,0.

Tabla 12

Composición cosmética facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	75,000
A	PENTILENGLICOL	5,000
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1,000
A1	CARBÓMERO	0,500
A2	CETIL FOSFATO DE POTASIO	0,500
B	COCOATO DE ETILHEXILO	5,000
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	5,000
B	FENOXIETANOL	0,900
B	PHYTOCREAM 2000® (INCI: GLYCERYL STEARATE, CETEARYL ALCOHOL, POTASSIUM PALMITOYL HYDROLYZED WHEAT PROTEIN)	5,000
B	ACETATO DE TOCOFERILO	0,500
C	Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub>	0,001
C	BUTILENGLICOL	3,2
C	AGUA (AQUA)	0,759
C	ÁCIDO CÍTRICO	0,04
D	DIMETICONA	1,000
E	SEPIGEL® 305 (INCI: POLYACRYLAMIDE, WATER (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7)	1,000

(continuación)

Composición cosmética facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
F	FRAGANCIA (PARFUM)	0,100
G	HIDRÓXIDO DE SODIO AL 20 %	csp pH 5,5 - 7,0

**Ejemplo 18**

*Preparación de una loción corporal que contenía Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Asp-L-Ile-L-Val-NH<sub>2</sub>.*

5 En un vaso de precipitados adecuado se disolvieron pentilenglicol [INCI: PENTYLENE GLYCOL], propilenglicol [INCI: PROPYLENE GLYCOL], glicerina [INCI: GLYCERIN], pantenol [INCI: PANTHENOL] y alcohol bencílico [INCI: BENZYL ALCOHOL] con agua [INCI: WATER (AQUA)] (fase A) con una constante y ligera agitación. Una vez  
10 homogeneizados, se añadió la fase A1 y se mantuvo la agitación hasta la disolución completa. En un vaso de precipitados separado se mezclaron los componentes de la fase B y, una vez homogeneizados, la fase B se añadió poco a poco sobre la fase A con agitación constante. En otro vaso de precipitados separado, se disolvió ácido cítrico [INCI: CITRIC ACID] en agua [INCI: WATER (AQUA)], se añadió butilenglicol [INCI: BUTYLENE GLYCOL], tras lo que se disolvió el péptido de la invención. Esta mezcla se añadió sobre las fases A+B con agitación constante. Después, se añadió la fase D, también con agitación constante. Una vez la mezcla quedó homogénea, se añadió Sepigel® 305 y se ajustó el pH hasta 6,0-6,5 con la fase F. Finalmente, se añadió el perfume.

Tabla 13

Composición loción corporal		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	csp 100
A	PENTILENGLICOL	5,000
A	GLICERINA	2,000
A	PROPILENGLICOL	2,000
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1,000
A	PANTENOL	1,000
A1	CROSPOLÍMERO DE ACRILATOS/ACRILATO DE ALQUILO C10-30	0,300
B	ISOHEXADECANO	3,000
B	TRIETILHEXANOÍNA	3,000
B	SILICONA DC 1401 (INCI: CYCLOMETHICONE, DIMETHICONOL)	1,000
B	DIMETICONA	1,000
B	FENOXIETANOL	0,900
B	ACETATO DE TOCOFERILO	0,500
C	Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Asp-L-Ile-L-Val-NH <sub>2</sub>	0,0005
C	BUTILENGLICOL	1,6
C	AGUA (AQUA)	0,4
C	ÁCIDO CÍTRICO	0,02
D	XPERTMOIST™ (INCI: WATER (AQUA), GLYCERIN, PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT, XANTHAN GUM, PROLINE, ALANINE, SERINE, SODIUM PHOSPHATE, SODIUM HYDROXIDE, CAPRYLYL GLYCOL, ETHYLHEXYLGLYCERIN)	7,000
E	SEPIGEL® 305 (INCI: POLYACRYLAMIDE, WATER (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7)	2,000
F	HIDRÓXIDO DE SODIO AL 20 %	Csp pH 6,0 - 6,5
G	FRAGANCIA (PARFUM)	0,150

**Ejemplo 19**

*Efecto de la composición del Ejemplo 17 en la disminución del escozor provocado por aplicación de capsaicina en la piel.*

- 5 Se realizó un estudio de evaluación del escozor inducido por aplicación de capsaicina en 12 voluntarios de raza blanca con edades comprendidas entre 20 y 45 años, seleccionados con un grado de respuesta en un test de escozor (autoevaluación subjetiva de la intensidad del escozor tras la aplicación de una solución de capsaicina en el antebrazo) de 1-3 (0 escozor nulo, 3 escozor intenso). Durante toda la duración del estudio los sujetos no usaron productos diferentes en las áreas ensayadas y evitaron la exposición a la radiación UV. Los voluntarios se aplicaron la composición del Ejemplo 17 en un antebrazo y una composición placebo (la misma composición del Ejemplo 17 sin el péptido) en el otro antebrazo, dos veces al día durante 7 días, pasados los cuales se les aplicó en cada antebrazo una solución de *Capsicum frutescens* al 0,05 % en aceite de semilla de girasol (concentración final de capsaicina del 0,03 %). Se realizó de nuevo la autoevaluación subjetiva de la intensidad del escozor 15 min después de la aplicación de capsaicina y se determinó para cada punto de medida la disminución de la sensación de escozor con respecto al antebrazo tratado con la composición placebo.
- 10
- 15 La disminución del escozor obtenida por el tratamiento de la piel con la crema del Ejemplo 17 se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14

Tabla 14. Evaluación de la disminución del escozor inducido por la aplicación de capsaicina en la piel			
	Grado de escozor de crema placebo	Grado de escozor de crema Ejemplo 17	% de disminución del escozor
T <sub>15 min</sub>	2,17	1,33	38,5

Los resultados obtenidos muestran que la formulación del Ejemplo 17 disminuye el escozor en la piel en un 38,5 % respecto a la formulación placebo 15 min después de la aplicación de capsaicina.

**20 Ejemplo 20**

*Preparación de una composición cosmética que contenía coacervatos de vehículos lipídicos nanoestructurados de Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp L-Phe-L-Nis-L-Val-NH<sub>2</sub>.*

Se preparó la composición cosmética del Ejemplo 17, pero reemplazando el péptido de ese ejemplo por los vehículos lipídicos nanoestructurados coacervados del Ejemplo 14 y con las cantidades de la Tabla 15.

25

Tabla 15

Composición cosmética		
Fase	Ingrediente	% en peso
A	AGUA (AQUA)	74,000
A	PENTILENGLICOL	5,000
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1,000
A1	CARBÓMERO	0,500
A2	CETIL FOSFATO DE POTASIO	0,500
B	COCOATO DE ETILHEXILO	5,000
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	5,000
B	FENOXIETANOL	0,900
B	PHYTOCREAM 2000® (INCI: GLYCERYL STEARATE, CETEARYL ALCOHOL, POTASSIUM PALMITOYL HYDROLYZED WHEAT PROTEIN)	5,000
B	ACETATO DE TOCOFERILO	0,500
C	Composición Ejemplo 14	1,000
C	BUTILENGLICOL	3,2
C	AGUA (AQUA)	0,759
C	ÁCIDO CÍTRICO	0,04
D	DIMETICONA	1,000
E	SEPIGEL®305 (INCI: POLYACRYLAMIDE, WATER (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7)	1,000
F	FRAGRANCIA (PARFUM)	0,100

(continuación)

Composición cosmética		
Fase	Ingrediente	% en peso
G	HIDRÓXIDO DE SODIO AL 20 %	csp pH 5,5-7,0

**Ejemplo 21**

*Preparación de una composición cosmética facial que contenía Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>.*

5 En un vaso de precipitados adecuado se mezclaron pentilenglicol [INCI: PENTYLENE GLYCOL] y alcohol bencílico [INCI: BENCYL ALCOHOL] juntos en agua [INCI: WATER (AQUA)] y después se añadió carbómero [INCI: CARBOMER] poco a poco con agitación hasta la disolución completa. Después, se añadió cetil fosfato de potasio [INCI: POTASSIUM CETYL PHOSPHATE] con agitación constante a la dispersión, y la mezcla se calentó a 70-75 °C (fases A + A1 + A2). En un vaso de precipitados separado, los componentes cocoato de etilhexilo [INCI: ETHYLHEXYL COCOATE], benzoato de alquilo C12-15 [INCI: C12-15 ALKYL BENZOATE], fenoxietanol [INCI: PHENOXYETHANOL], PHYTOCREAM 2000® [INCI: GLYCERYL STEARATE, CETEARYL ALCOHOL, POTASSIUM PALMITOYL HYDROLYZED WHEAT PROTEIN] y acetato de tocoferilo [INCI: TOCOPHERYL ACETATE] (fase B) se mezclaron juntos y se calentaron a 70-75 °C. Se añadió la fase B caliente a las fases A + A1 + A2 y se agitaron con una turbina para formar la emulsión. Se mantuvo la agitación hasta que alcanzó los 50 °C, después de lo cual se añadieron el péptido Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>, ácido cítrico [INCI: CITRIC ACID] en agua [INCI: WATER (AQUA)], butilenglicol [INCI: BUTYLENE GLYCOL] (fase C) y silicona dimeticona [INCI: DIMETHICONE]. Se añadió Sepigel® 305 [INCI: POLYACRYLAMIDE, WATER (AQUA), C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7] con agitación. Después se añadieron también con agitación la fragancia [INCI: FRAGRANCE (PARFUM)], cinamal [INCI: CINNAMAL] y farnesol [INCI: FARNESOL]. Finalmente, se añadió la fase G poco a poco hasta que el pH se ajustó a 6,0-6,5.

20

Tabla 16  
Composición cosmética facial

Fase	INGREDIENTE	% en peso
A	AGUA (AQUA)	71,600
A	PENTILENGLICOL	5,000
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1,000
A1	CARBÓMERO	0,500
A2	CETIL FOSFATO DE POTASIO	0,500
B	COCOATO DE ETILHEXILO	2,500
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	5,000
B	FENOXIETANOL	0,900
B	ESTEARATO DE GLICERILO	2,050
B	ALCOHOL CETEARÍLICO	2,050
B	PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA PALMITOÍL POTASIO	0,900
B	ACETATO DE TOCOFERILO	0,500
C	Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH <sub>2</sub>	0,001
C	BUTILENGLICOL	3,2
C	AGUA (AQUA)	0,759
C	ÁCIDO CÍTRICO	0,04
D	DIMETICONA	1,000
E	POLIACRILAMIDA	0,400
E	AGUA (AQUA)	0,340
E	ISOPARAFINA C13-14	0,200
E	LAURETH-7	0,060
F	FRAGANCIA (PARFUM)	0,100
F	FARNESOL	0,400
F	CINAMAL	1,000

(continuación)

Composición cosmética facial		
Fase	INGREDIENTE	% en peso
G	HIDRÓXIDO DE SODIO AL 20 %	csp pH 6,0-6,5

**Ejemplo 22***Estudio in vivo de hidratación de la piel.*

5 Se realizó un estudio comparativo *in vivo* de la capacidad de hidratación de la piel de la composición cosmética del ejemplo 20 y su composición de placebo, que contenía los mismos ingredientes y en los mismos porcentajes que la composición del ejemplo 20, excepto porque el péptido de la invención, Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>, que se substituyó por agua.

10 Las mediciones de este estudio se realizaron después de que las personas del ensayo se aclimataron durante 45 minutos en una habitación bioclimática (22 °C; humedad relativa del 60 %) y con el fin de mantener la temperatura y humedad constantes durante la medición. Las mediciones de hidratación de la piel se realizaron en las piernas utilizando un Corneometer® CM 825 (Courage y Khazaka, Alemania). Participaron en el estudio veinte mujeres con una edad de entre 18 y 55 años, con piel sensible y sensación de picor en las piernas; se les instruyó que no se aplicaran ninguna composición cosmética o dermofarmacéutica distinta de las utilizadas en el estudio durante su duración o 7 días anteriores al inicio del estudio.

15 Todos los voluntarios se aplicaron la composición de placebo en su pierna derecha y la composición cosmética del Ejemplo 20 en su pierna izquierda dos veces al día durante 4 semanas, siempre aplicando la composición de placebo a la pierna derecha y la composición del ejemplo 22 a la pierna izquierda. Los voluntarios no se aplicaron ninguna composición cosmética durante al menos 10 horas antes de realizar las mediciones instrumentales. Los valores de medición de la piel se midieron en tres lugares diferentes dentro de las respectivas áreas de ensayo. Los valores registrados se promediaron.

Las mediciones de hidratación de la piel se tomaron antes del comienzo del estudio y entre 1 y 4 semanas después de la primera aplicación de las composiciones anteriores.

25 La Tabla 17 muestra el cambio promediado de humedad de la piel con la composición cosmética del ejemplo 20 con respecto a la composición de placebo calculado como [(mejora promediada de la composición del ejemplo 20) - (mejora promediada de la composición placebo)] / (mejora promediada de composición de placebo) \* 100.

Tiempo	% de diferencia con respecto a la composición de placebo
1 semana	34,0 %
4 semanas	39,2 %

Los resultados de la tabla muestran claramente que la composición del ejemplo 20 tiene un mayor poder de hidratación de la piel que la composición de placebo y, por tanto, se demuestra que el compuesto Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> mejora la hidratación de la piel *in vivo*.

**30 Ejemplo 23***Potencial antisensibilizante de una crema cosmética del Ejemplo 21 que contenía Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> en Epidermis Humana Reconstruida (EHR).*

35 Las cremas cosméticas que contienen perfumes normalmente muestran reacciones alérgicas debido a algunos componentes alergénicos como el cinnamal o el farnesol. La finalidad de este experimento era evaluar el potencial antisensibilizante de una crema cosmética del Ejemplo 21 que contenía cinamal, farnesol y péptido Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub>, en comparación con una crema de placebo (composición del Ejemplo 21 sin los ingredientes de la fase C). Con el fin de determinar el potencial antisensibilizante se midió el nivel de interleucina-8, IL-8, para las dos cremas en los tejidos de EHR 24 h después de la aplicación de la crema.

40 Se trataron tejidos de EHR comerciales (SkinEthic, Lion, RHE/S/17) (0,5 cm<sup>2</sup>) por triplicado con 15 µg de la composición del Ejemplo 21 y la composición de placebo sobre la superficie del tejido. Después de 24 horas de incubación en medio de crecimiento a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 5 %, se determinó la expresión de IL-8 en tejidos de EHR tratados utilizando el kit de detección de interleucina por ELISA (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del proveedor. La absorbancia se determinó mediante la lectura del espectrofotómetro Sinergia MX, Biotek, a 450 nm.

45

Tabla 18

Condición de ensayo	Expresión de IL-8 (pg/ml) promedio 3 tejidos
Composición de Ejemplo 23	79
Composición de Placebo	189

El ensayo mostró una reducción de la expresión de IL-8 para la composición del ejemplo 21 frente a la composición de placebo y, por tanto, el péptido Ac-L-Phe-L-Phe-L-Trp-L-Phe-L-His-L-Val-NH<sub>2</sub> demostró contrarrestar en gran medida la liberación de citocinas inducidas por alérgenos cosméticos tales como cinamal y farnesol.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> LIPOTEC, S.A.

10 <120> PÉPTIDOS QUE INHIBEN LA ACTIVIDAD DE RECEPTORES ACTIVADOS Y SU USO EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS O FARMACÉUTICAS

<130> PA

15 <140> ES P2011-00000

<141> 04-11-2011

<160> 97

20 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 6

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

30

<400> 1

**Phe Met Arg Asp His Ser**  
**1 5**

35 <210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Péptido sintético

<400> 2

**Phe Met Gln Phe His Ser**  
**1 5**

45 <210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Péptido sintético

ES 2 625 847 T3

<400> 3

**Phe Phe Gln Phe His Ser**  
**1 5**

5

<210> 4  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Péptido sintético

15

<400> 4

**Ser Phe Gln Phe His Ser**  
**1 5**

20

<210> 5  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25

<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 5

**Phe Met Trp Phe His Ser**  
**1 5**

30

<210> 6  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 6

**Ser Met Trp Phe His Ser**  
**1 5**

40

<210> 7  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45

<220>  
<223> Péptido sintético

50

<400> 7

ES 2 625 847 T3

**Phe Phe Trp Phe His Ser**  
**1 5**

5 <210> 8  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 8

**Ser Phe Trp Phe His Ser**  
**1 5**

15 <210> 9  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 9

**Phe Phe Gln Asp Ile Ser**  
**1 5**

25 <210> 10  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 10

**Phe Met Trp Asp Ile Ser**  
**1 5**

40 <210> 11  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 11

**Phe Phe Trp Asp Ile Ser**  
**1 5**

50

ES 2 625 847 T3

5  
<210> 12  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 12

Phe Met Arg Phe Ile Ser  
1 5

10  
<210> 13  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

20  
<400> 13

Ser Phe Arg Phe Ile Ser  
1 5

25  
<210> 14  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30  
<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 14

Phe Met Gln Phe Ile Ser  
1 5

35  
<210> 15  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40  
<220>  
<223> Péptido sintético

45  
<400> 15

Ser Met Gln Phe Ile Ser  
1 5

50  
<210> 16  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 625 847 T3

<223> Péptido sintético

<400> 16

**Phe Phe Gln Phe Ile Ser**  
1 5

5

<210> 17

<211> 6

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 17

**Ser Phe Gln Phe Ile Ser**  
1 5

<210> 18

<211> 6

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

25

<400> 18

**Phe Met Trp Phe Ile Ser**  
1 5

30

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 19

**Ser Met Trp Phe Ile Ser**  
1 5

40

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

50

<400> 20

**Phe Phe Trp Phe Ile Ser**  
1 5

5 <210> 21  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

10 <400> 21

**Ser Phe Trp Phe Ile Ser**  
 1 5

15 <210> 22  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 22

**Phe Phe Arg Asp His Val**  
 1 5

25 <210> 23  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 23

35

**Phe Phe Trp Asp His Val**  
 1 5

40 <210> 24  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Péptido sintético

<400> 24

**Phe Met Arg Phe His Val**  
 1 5

50 <210> 25  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 625 847 T3

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <400> 25

**Phe Phe Arg Phe His Val**  
**1 5**

10 <210> 26  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 26

**Phe Met Gln Phe His Val**  
**1 5**

20 <210> 27  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 27

30 **Ser Met Gln Phe His Val**  
**1 5**

35 <210> 28  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 28

**Phe Phe Gln Phe His Val**  
**1 5**

45 <210> 29  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 29

ES 2 625 847 T3

Phe Met Trp Phe His Val  
1 5

5 <210> 30  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 30

Ser Met Trp Phe His Val  
1 5

15 <210> 31  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 31

Phe Phe Trp Phe His Val  
1 5

25 <210> 32  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 32

Ser Phe Trp Phe His Val  
1 5

40 <210> 33  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 33

Phe Phe Arg Asp Ile Val  
1 5

50 <210> 34  
<211> 6  
<212> PRT

ES 2 625 847 T3

<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Péptido sintético  
5  
<400> 34

**Phe Met Gln Asp Ile Val**  
**1 5**

10 <210> 35  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
15 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 35

**Phe Phe Gln Asp Ile Val**  
**1 5**

20 <210> 36  
<211> 6  
<212> PRT  
25 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Péptido sintético  
30 <400> 36

**Phe Met Trp Asp Ile Val**  
**1 5**

35 <210> 37  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
40 <220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 37

**Phe Phe Trp Asp Ile Val**  
**1 5**

45 <210> 38  
<211> 6  
<212> PRT  
50 <213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 38

ES 2 625 847 T3

**Phe Met Arg Phe Ile Val**  
**1 5**

5 <210> 39  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 39

**Ser Met Arg Phe Ile Val**  
**1 5**

15 <210> 40  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 40

**Phe Phe Arg Phe Ile Val**  
**1 5**

30 <210> 41  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 41

**Ser Phe Arg Phe Ile Val**  
**1 5**

40 <210> 42  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 42

**Phe Met Gln Phe Ile Val**  
**1 5**

50 <210> 43

ES 2 625 847 T3

<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5

<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 43

Ser Met Gln Phe Ile Val  
1 5

10

<210> 44  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15

<220>  
<223> Péptido sintético

20

<400> 44

Phe Phe Gln Phe Ile Val  
1 5

25

<210> 45  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30

<220>  
<223> Péptido sintético

<400> 45

Ser Phe Gln Phe Ile Val  
1 5

35

<210> 46  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40

<220>  
<223> Péptido sintético

45

<400> 46

Phe Met Trp Phe Ile Val  
1 5

50

<210> 47  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55

<220>  
<223> Péptido sintético

ES 2 625 847 T3

<400> 47

Ser Met Trp Phe Ile Val  
1 5

5 <210> 48  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 48

Phe Phe Trp Phe Ile Val  
1 5

15  
  
<210> 49  
<211> 6  
<212> PRT  
20 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético  
  
25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Nva

30 <400> 49

Phe Met Asn Trp Ile Xaa  
1 5

35 <210> 50  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
45 <223> Xaa es Nva

<400> 50

Phe Met Asn Tyr Ile Xaa  
1 5

50 <210> 51  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

ES 2 625 847 T3

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Nva

10 <400> 51

**Phe Met Gln Trp Xaa Ile**  
**1 5**

15 <210> 52  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Nva

<400> 52

**Phe Met Asn Tyr Xaa Ile**  
**1 5**

30 <210> 53  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Péptido sintético

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Nle

45 <400> 53

**Phe Met Gln Trp Xaa Ile**  
**1 5**

50 <210> 54  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>

ES 2 625 847 T3

<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa es Phg

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Nle

10 <400> 54

**Phe Met Gln Xaa Xaa Ala**  
**1 5**

15 <210> 55  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético

25 <220>  
<221> MISC\_FEATUR  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Nle

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Nle

<400> 55

**Phe Met Gln Tyr Xaa Xaa**  
**1 5**

35 <210> 56  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa es Phg

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Nva

<400> 56

**Phe Met Gln Xaa Xaa Ala**  
**1 5**

55 <210> 57

<211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Péptido sintético

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es Nva

<400> 57

Phe Met Gln Trp Xaa Ala  
 1 5

15

<210> 58  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20

<220>  
 <223> Péptido sintético

25

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa es Phg

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es Nle

35

<400> 58

Phe Trp Gln Xaa Ile Xaa  
 1 5

40

<210> 59  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45

<220>  
 <223> Péptido sintético

50

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa es Nle

55

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es Nle

<400> 59

ES 2 625 847 T3

**Phe Trp Gln Tyr Xaa Xaa**  
**1 5**

5 <210> 60  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es Cit

<400> 60

**Phe Trp Xaa Gln Ile Val**  
**1 5**

20 <210> 61  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Péptido sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Nle

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es Cit

<400> 61

**Phe Xaa Xaa Gln Ile Val**  
**1 5**

40 <210> 62  
<211> 6  
<212> PRT  
45 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> Péptido sintético

55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Nle

<400> 62

ES 2 625 847 T3

Phe Xaa His Asn Ile Val  
1 5

5 <210> 63  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
<220>  
<223> Péptido sintético  
  
10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Nva  
  
15 <400> 63

Phe Xaa Xaa Gln Ile Val  
1 5

20 <210> 64  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
25 <220>  
<223> Péptido sintético  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
  
30 <222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Nva  
  
<220>  
35 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es Cit  
  
<400> 64

Phe Xaa Xaa Gln Ile Val  
1 5

40  
  
45 <210> 65  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
  
<220>  
<223> Péptido sintético  
  
50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Nva  
  
55 <400> 65

ES 2 625 847 T3

**Phe Xaa His Asn Ile Val**  
1 5

5 <210> 66  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Nva

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es Cit

<400> 66

**Phe Xaa Xaa Asn Ile Val**  
1 5

25 <210> 67  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Nle

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es Orn

<400> 67

**Phe Xaa Xaa Asp Ile Thr**  
1 5

45

50 <210> 68  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)

ES 2 625 847 T3

<223> Xaa es Nle

<400> 68

**Phe Xaa Lys Asp Ile Val**  
**1 5**

5

<210> 69

<211> 6

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es Phg

20

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa es Orn

25

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa es Cit

30

<400> 69

**Phe Xaa Xaa Asp Xaa Thr**  
**1 5**

35

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Péptido sintético

45

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa es Phg

50

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa es Orn

55

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa es Cit

<400> 70

ES 2 625 847 T3

**Phe Xaa Xaa Asp Xaa Val**  
**1 5**

5 <210> 71  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATUR  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Phg

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Orn

<400> 71

**Phe Xaa Arg Asp Xaa Thr**  
**1 5**

25 <210> 72  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa es Phg

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Cit

<400> 72

**Phe Xaa Lys Asp Xaa Val**  
**1 5**

45 <210> 73  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> Péptido sintético

55 <220>

ES 2 625 847 T3

<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Cit

5 <400> 73

**Phe Phe Lys Asp Xaa Thr**

**1**

**5**

10 <210> 74  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Péptido sintético

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Orn

<400> 74

**Phe Phe Lys Asp Xaa Thr**

**1**

**5**

25 <210> 75  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa es Phg

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Orn

45 <400> 75

**Xaa Phe Lys Asp Xaa Val**

**1**

**5**

50 <210> 76  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa es Phg

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es Phg

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa es Orn

20 <400> 76

Xaa Phe Xaa Asp Xaa Val  
1 5

25 <210> 77  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa es Phg

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa es Phg

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa es Nva

<400> 77

Xaa Phe Xaa Asp Ile Xaa  
1 5

50 <210> 78  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

55 <220>  
<223> Péptido sintético

60 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)

<223> Xaa es Phg  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 5 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es Phg  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es Nle  
 <400> 78

Xaa Phe Xaa Asp Ile Xaa  
 1 5  
 15

<210> 79  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa es Phg

<400> 79

Trp Phe Xaa Asp Ile Ile  
 1 5

<210> 80  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa es Nva

<400> 80

Trp Phe Trp Asn Ile Xaa  
 1 5

<210> 81  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

ES 2 625 847 T3

<400> 81

Trp Phe His Gln Ile Val

1

5

5

<210> 82

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Péptido sintético

15

<400> 82

Trp Trp Asn Asp His Val

1

5

20

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 83

Gly Phe Phe Trp Phe His Val

1

5

30

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 84

Phe Phe Trp Phe His Val Ala Val

1

5

40

<210> 85

<211> 8

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

50

<400> 85

ES 2 625 847 T3

Ile Phe Phe Trp Phe His Val Gly  
1 5

5 <210> 86  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 86

Ala Gly Phe Phe Trp Phe His Val  
1 5

15 <210> 87  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 87

25 Phe Phe Trp Phe His Val Tyr  
1 5

30 <210> 88  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 88

Ala Phe Met Trp Phe His Val  
1 5

40 <210> 89  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético  
  
<400> 89

Phe Met Trp Phe His Val Ala Gly  
1 5

50 <210> 90  
<211> 8

ES 2 625 847 T3

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

5 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 90

**Ala Leu Phe Met Trp Phe His Val**

**1 5**

10 <210> 91  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

15 <220>  
<223> Péptido sintético

20 <400> 91

**Phe Met Trp Phe His Val Val**  
**1 5**

25 <210> 92  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 92

**Gly Phe Met Trp Phe His Val Gly**  
**1 5**

35 <210> 93  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 93

**Ala Phe Phe Trp Asp Ile Val**  
**1 5**

45 <210> 94  
<211> 8  
<212> PRT  
50 <213> Secuencia artificial

ES 2 625 847 T3

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <400> 94

**Phe Phe Trp Asp Ile Val Gly Gly**  
**1 5**

<210> 95  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Péptido sintético

15 <400> 95

**Ile Phe Phe Trp Asp Ile Val Ile**  
**1 5**

20 <210> 96  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

25 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 96

**Thr Gly Phe Phe Trp Asp Ile Val**  
**1 5**

30

<210> 97  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

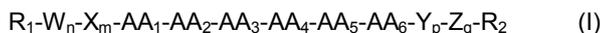
35 <220>  
<223> Péptido sintético

40 <400> 97

**Phe Phe Trp Asp Ile Val Tyr**  
**1 5**

## REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



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

R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo;

R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo; y

10 AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, AA<sub>2</sub> es -L-Met-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phe-, AA<sub>5</sub> es -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Val-; o

AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, AA<sub>2</sub> es -L-Phe-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Phe-, AA<sub>5</sub> es -L-His-, AA<sub>6</sub> es -L-Val-; o

AA<sub>1</sub> es -L-Phe-, AA<sub>2</sub> es -L-Phe-, AA<sub>3</sub> es -L-Trp-, AA<sub>4</sub> es -L-Asp-, AA<sub>5</sub> es -L-Ile-, AA<sub>6</sub> es -L-Val-; y

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

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

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

15 2. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H, acetilo y palmitoilo y R<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo formado por -OH y -NH<sub>2</sub>.

3. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** n, m, p y q son 0.

4. El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la inhibición de la actividad del receptor PAR-2.

20 5. El péptido de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en medicina.

6. El péptido de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 5 para su uso en el tratamiento y/o la prevención del picor, la inflamación, el dolor, enfermedades y/o trastornos de las vías respiratorias, o en el tratamiento y/o el cuidado de las afecciones, trastornos y/o enfermedades de la piel que mejoran o se previenen por la disminución de la pigmentación de la piel o por la fotoprotección de la piel.

25 7. El péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento y/o el cuidado de la piel y/o las membranas mucosas.

8. El péptido de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el uso en el tratamiento y/o el cuidado de la piel y/o las membranas mucosas es un uso en la estimulación y/o el cuidado de la función de barrera de la piel, uso en la reepitelización y/o cicatrización de la piel y/o las membranas mucosas, uso en la despigmentación y/o fotoprotección de la piel o uso en la inhibición de agentes de sensibilización de la piel.

9. El péptido de acuerdo con la reivindicación 7 en el que el uso en el tratamiento y/o el cuidado de la piel y/o las membranas mucosas es un uso en el tratamiento del cuero cabelludo y/o higiene capilar, el tratamiento de la mucosa oral y/o higiene oral o el tratamiento de la mucosa vaginal y/o higiene íntima.

35 10. 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.

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

50 12. Composición de acuerdo con la reivindicación 10 a la reivindicación 11, **caracterizada porque** se presenta en una formulación seleccionada entre el grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizaciones, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, chicle, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas y gelatina.

13. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética y farmacéuticamente aceptables, está incorporado en un tejido, tejido no tejido o un dispositivo médico, o se encuentra incorporado en un producto seleccionado entre el grupo formado por correctores de ojeras, base de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.
14. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 **caracterizada porque** comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado entre el grupo formado por agentes inhibidores de la actividad de PAR-2, otros agentes antiinflamatorios y/o analgésicos, otros agentes antipruriginosos, agentes calmantes, agentes anestésicos, inhibidores de la agregación de receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes que estimulan o inhiben la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil- hidroxilasas, antioxidantes, agentes neutralizantes de radicales libres y/o agentes frente a la contaminación atmosférica, neutralizantes de especies de carbonilo reactivas, agentes antiglucación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, 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, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulsionantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes queratolíticos, agentes descamantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimulantes de la síntesis de chaperonas, agentes estimulantes de la síntesis de AMPc, agentes estimulantes de la síntesis de aquaporinas, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuinas, proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de proteínas de choque térmico, agentes estimulantes de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes que inhiben la degradación de colágeno, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes que inhiben la degradación de elastina, agentes que inhiben las serina proteasas tales como la cathepsina G, agentes estimulantes de la proliferación de fibroblastos, agentes estimulantes de la proliferación de queratinocitos, agentes estimulantes de la proliferación de adipocitos, agentes estimulantes de la proliferación de melanocitos, agentes estimulantes de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimulantes o retardantes de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorrelajantes, agentes estimulantes de la síntesis de glucosaminoglicanos, agentes antihiperqueratósicos, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasisicos, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes para el tratamiento y/o cuidado de la piel sensible, agentes reafirmantes, agentes antiestrías gravídicas, agentes aglutinantes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes estimulantes de la lipólisis, agentes adipogénicos, agentes moduladores de la síntesis de PGC-1 $\alpha$ , agentes moduladores de la actividad de PPAR $\gamma$ , agentes que aumentan o disminuyen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes anticelulíticos, agentes antitranspirantes, agentes estimulantes de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimulantes de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citocinas, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimulantes de la angiogénesis, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo celular, agentes para 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, fragancias, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos frente a los rayos ultravioleta A y/o B y/o los rayos infrarrojos A, o mezclas de los mismos.