

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 357**

51 Int. Cl.:

A61K 38/17 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2009 PCT/EP2009/005381**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2010 WO10009892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2009 E 09777419 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 2318033**

54 Título: **Composiciones para el tratamiento del dolor y/o la inflamación**

30 Prioridad:

24.07.2008 ES 200802210

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

28.05.2019

73 Titular/es:

**BCN PEPTIDES, S.A. (100.0%)
Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars, Ctra.
Comarcal 244, km 22
08777 Sant Quintí de Mediona, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CARREÑO SERRAÏMA, CRISTINA;
VAN DEN NEST, WIM;
FERRER MONTIEL, ANTONIO;
CAMPRUBÍ ROBLES, MARÍA;
FERNÁNDEZ CARNEADO, JIMENA y
PONSATI OBIOLS, BERTA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 714 357 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).

ES 2 714 357 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones para el tratamiento del dolor y/o la inflamación

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a una composición para el tratamiento del dolor y/o la inflamación, preferentemente para el tratamiento del dolor agudo, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor inducido por cáncer o por el tratamiento del cáncer, dolor visceral, dolor neuropático, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, migraña y fibromialgia. Dicha composición comprende una cantidad eficaz de al menos un péptido que posee una secuencia derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, o de sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El dolor representa un grave problema social y económico. Se calcula que más de 2 millones de personas están incapacitadas diariamente por sufrir sensaciones dolorosas transitorias o crónicas [Williams, M., Kowaluk, E.A. y Arneric S.P (1999) "Emerging Molecular approaches to pain therapy" J. Med. Chem. 42, 1481-1500]. Claros ejemplos lo representan la algia experimentada por pacientes que padecen cáncer, jaqueca, artritis, quemaduras, accidentados y los operados quirúrgicamente. Un dolor no tratado de manera eficaz puede llegar a ser devastador para las personas, limitando sus capacidades, reduciendo su movilidad, provocando alteraciones del sueño e interfiriendo dramáticamente en su calidad de vida. A pesar de la gravedad del problema, el arsenal farmacéutico para combatir, prevenir y/o aminorar su sintomatología y su progreso es sorprendentemente limitado, debido, en parte, a la falta de dianas terapéuticas específicas sobre las que actuar, y al desconocimiento de las rutas metabólicas que median la transducción del dolor.

25 La integridad de nuestro organismo viene garantizada por el correcto funcionamiento acoplado de dos sistemas altamente especializados: el sistema inmune y el sistema nervioso. Ante una lesión tisular provocada por estímulos nocivos de naturaleza física o química, ambos sistemas trabajan concertadamente provocando la sensibilización de la zona afectada con el objetivo de frenar la expansión del daño y garantizar la rápida reparación de la zona dañada [Belmonte, C. y Cerveró, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptors" Oxford University Press]. Este proceso se denomina inflamación y puede ser de dos tipos, bien humoral si está principalmente mediada por el sistema inmune, o bien neurogénica si está producida por el sistema nervioso. En cualquier caso, un aspecto importante es que ambos tipos de inflamación se potencian entre sí, intensificando de esta forma la experiencia dolorosa que acompaña al proceso inflamatorio.

30 La sensación de dolor se inicia cuando los terminales periféricos de un grupo de neuronas sensoriales, conocidas como neuronas nociceptoras o nociceptores, se activa por estímulos nocivos de naturaleza química, mecánica o térmica. Las neuronas nociceptoras transmiten la información acerca del daño tisular a los centros procesadores de la sensación de dolor en la médula espinal y el cerebro [Belmonte, C. y Cerveró, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptors" Oxford University Press; Baranauskas, G. y Nistri, A. (1998) "Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms" Prog. Neurobiol. 54, 349-365; Richardson, D.J. y Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845]. Una característica importante de los nociceptores es que aun siendo principalmente neuronas primarias de carácter aferente, tras ser activadas, son capaces de ejercer una función eferente mediante la liberación de moléculas pro-algésicas y pro-inflamatorias como la sustancia P (SP), el péptido relacionado con la calcitonina (CGRP), la histamina, el ATP, el glutamato, y la bradiquinina (BK). Estas moléculas promueven la activación autocrina y paracrina de las neuronas vecinas así como también de otros tipos celulares como los mastocitos, los neutrófilos, y las plaquetas. Cuando se activan, las células no neuronales circundantes liberan neurotrofinas (NGF), citoquinas (α -TNF, IL-1 β , IL-6), prostaglandinas, leucotrienos y protones que dotan a la sopa inflamatoria de su carácter ácido. Todos estos factores, a su vez, actúan sobre los nociceptores potenciando la inflamación local o inflamación neurogénica, alterando la excitabilidad nociceptiva o sensibilización periférica, y provocando cambios en la percepción de los estímulos aplicados en la zona dañada como por ejemplo la hiperalgesia, definida como una respuesta exagerada a un estímulo modestamente dañino como, por ejemplo, temperaturas templadas de 35-40°C, o la alodinia, definida como el fenómeno en que se perciben como dolorosos estímulos que no son dañinos como, por ejemplo, una ligera brisa [Belmonte, C. y Cerveró, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptors" Oxford University Press; Baranauskas, G. y Nistri, A. (1998) "Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms" Prog. Neurobiol. 54, 349-365; Richardson, D.J. y Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845; Brune, K. y Handwerker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications" Progress in Pain Research and Management, vol 30. IASP Press. Seattle]. Una excitabilidad persistente de los nociceptores periféricos origina alteraciones sinápticas a nivel de la médula espinal que conducen al proceso de sensibilización central que, a su vez, contribuye a potenciar la percepción dolorosa en la zona inflamada [Richardson, D.J. y Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845; Brune, K. y Handwerker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications" Progress in Pain Research and Management, vol 30. IASP Press. Seattle].

60 Las bases moleculares y celulares de la inflamación neurogénica, así como su regulación por mediadores de la inflamación son mayoritariamente desconocidas debido, fundamentalmente, a la falta de información acerca de la identidad molecular de muchos de los receptores implicados, así como a la indefinición de las rutas de señalización involucradas en los nociceptores. No obstante, se conoce que los mecanismos por los que los componentes de la sopa inflamatoria alteran la excitabilidad neuronal pueden ocurrir directamente a través de la interacción con canales iónicos

ES 2 714 357 T3

5 en la superficie de los nociceptores o bien indirectamente, a través de cascadas intracelulares [Richardson, D.J. y Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845; Brune, K. y Handwerker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications" Progress in Pain Research and Management, vol 30. IASP Press. Seattle]. Así la BK, las NGF y las interleuquinas producen sus acciones al activar rutas metabólicas que activan a las proteínas quinasas PKC y PKA que pueden modificar receptores de membrana que transducen estímulos ambientales, y/o modular la expresión de genes neuronales (especialmente en procesos inflamatorios crónicos). Entre los receptores diana de las rutas de señalización intracelular están los canales activados por voltaje selectivos al ión Na⁺ y el receptor de vanilloides TRPV1, un integrador sensorial de estímulos nocivos químicos y térmicos, así como canales mecanosensibles. La activación de estos receptores dispara potenciales de acción que estimulan la función aferente y eferente de los nociceptores, lo que se traduce en un incremento de la sensibilización periférica y central. Por tanto, todas estas observaciones demuestran un papel clave de la inflamación neurogénica o neurológica en procesos inflamatorios agudos y crónicos. Por tanto, compuestos que reduzcan la magnitud de la inflamación neurogénica presentarán una actividad antiinflamatoria y analgésica. Así, por ejemplo, antagonistas de los receptores neuronales implicados como el TRPV1, los canales de Na⁺, los receptores de bradiquinina o los receptores purinérgicos se comportarán como antiinflamatorios y/o analgésicos potentes. Una prueba de ello lo constituyen los antagonistas del receptor TRPV1 [García-Martínez, C., Planells-Cases, R., Fernández, A.M. Royo, M., Albericio, F., Messeguer, A., Pérez-Payá, E., Carreño, C. y Ferrer-Montiel, A. (2003) "Small molecules targeting the TRPV1 complex as new drugs for pain management" Drugs of the Future 28, 15-23].

20 A pesar de estos conocimientos, los compuestos antiinflamatorios y/o analgésicos actuales se reducen a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como la aspirina o el ibuprofeno y a los narcóticos como la morfina. Los AINES presentan efectos secundarios que limitan su utilidad; por un lado, tienen un techo de actividad sobre el cual un aumento de su dosis no comporta una disminución del dolor, y por otro, pueden causar irritación en el tracto intestinal y, en consecuencia, su uso prolongado puede comportar el desarrollo de una úlcera gástrica. Esto es realmente crítico en pacientes de avanzada edad, quienes frecuentemente consumen AINES diariamente para el tratamiento de patologías artríticas crónicas. Desafortunadamente los opiáceos también presentan efectos secundarios no deseados, como estreñimiento, depresión del sistema respiratorio y efectos psicoactivos como euforia, sedación y adicción. Estos efectos secundarios se producen a dosis similares a las utilizadas en el tratamiento, de modo que limitan seriamente las dosis que se pueden administrar a los pacientes por lo que a menudo su uso queda relegado al tratamiento de pacientes terminales.

30 Existe, pues, una necesidad importante de aumentar el arsenal farmacológico existente para el tratamiento del dolor.

No obstante, además de la actuación a nivel de receptores neuronales, las bases moleculares de la inflamación neurogénica también implican un blanco terapéutico adicional, como por ejemplo el bloqueo o inhibición de la liberación de sustancias pro-inflamatorias (o pro-algésicas) neuronales como el CGRP, la sustancia P, el L-glutamato, ATP, histamina, etc. que son responsables de estimular al sistema inmune y nervioso. Las sustancias pro-algésicas neuronales son liberadas mediante un mecanismo de exocitosis dependiente de catión Ca²⁺, y mediado por las proteínas SNARE [Bennett, M.K. y Scheller, R.H. (1993) "The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 2559-2563; Südhof, T.C. (1995) "The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions" Nature 375, 645-653; Yang, Y., Xia, Z., y Liu, Y. (2000) "SNAP25 functional domains in SNARE core complex assembly and glutamate release of cerebellar granule cells" J. Biol. Chem. 275, 29482-29487; Brunger, A.T. (2001) "Structure of proteins involved in synaptic vesicle fusion in neurons" Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 30, 157-171; Chen, Y.A. y Scheller, R.H. (2001) "SNARE-mediated membrane fusion" Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2, 98-106].

45 Se conoce en el estado de la técnica que la inyección subcutánea de toxina botulínica A, un potente inhibidor de la exocitosis neuronal que destruye la proteína SNAP-25 [Bennett, M.K. y Scheller, R.H. (1993) "The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 2559-2563; Südhof, T.C. (1995) "The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions" Nature 375, 645-653], reduce el dolor producido por la administración intraplantar del irritante químico formalina [Cui, M., Khanijou, S., Rubino, J. y Aoki, K.R. (2004) "Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain" Pain 107, 125-133].

50 El desarrollo de los distintos serotipos de la toxina botulínica para el tratamiento de los distintos tipos dolor es conocido en el estado de la técnica, como por ejemplo y sin sentido limitativo las aplicaciones terapéuticas descritas en las patentes US 7,381,700, US 7,374,769, US 7,361,358, US 7,294,339, US 7,255,866, US 7,211,262, US 7,172,763, US 7,091,176, US 7,067,137, US 6,887,476, US 6,869,610, US 6,838,434, US 6,776,992, US 6,641,820, US 6,623,742, US 6,565,870, US 6,500,436, US 6,464,986, US 6,458,365, US 6,423,319, US 6,372,226, US 6,333,037, US 6,235,289, US 6,113,915 y US 5,714,468 entre otras.

55 Sin embargo, la toxicidad inherente de la toxina botulínica provoca que su administración, en un rango amplio de dosis, comporte efectos secundarios indeseados, tales como respuestas inmunogénicas, cefaleas, náuseas, parálisis o debilidad muscular, fallo respiratorio, e incluso en casos más extremos la muerte del sujeto tratado [FDA News, February 8, 2008, "FDA Notifies Public of Adverse Reactions Linked to Botox Use"; Coté, T.R., Mohan, A.K., Polder, J.A., Walton, M.K. y Braun, M.M. (2005) "Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases" J. Amer. Acad. Derm. 53 (3), 407-415]. Estos efectos secundarios severos, junto con el elevado coste del tratamiento, limita seriamente la aplicación de la toxina botulínica para el tratamiento del dolor y/o la inflamación, quedando relegada a aplicaciones crónicas y/o patologías para las que no existe tratamiento adecuado. Existe pues, la necesidad de encontrar tratamientos alternativos más seguros con

compuestos que imiten la acción de la toxina botulínica pero que no induzcan reacciones inmunes, presenten menos efectos secundarios y cuyo coste de producción sea más económico.

- El solicitante de la presente invención ha determinado que existen compuestos que pueden mostrar actividad antiinflamatoria y/o analgésica debido a que interfieren con la formación del complejo SNARE requerido para la exocitosis neuronal y que solucionan los problemas que presenta el tratamiento con la toxina botulínica. Es conocido en el estado de la técnica que ciertos péptidos derivados de las secuencias de las proteínas que forman el complejo SNARE son capaces de inhibir la exocitosis neuronal, como por ejemplo los péptidos derivados de los dominios amino y carboxilo de la proteína SNAP-25 [Apland, J.P., Biser, J.A., Adler, M., Ferrer-Montiel, A.V., Montal, M., Canaves, J.M., y Filbert, M.G. (1999) "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an aplysia synapse" J. Appl. Toxicol. 19, Suppl.1: S23-S26; Mehta, P.P., Batternger, E., y Wilson, M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 10471-10476; Ferrer-Montiel, A.V., Gutierrez, L.M., Apland, J.P., Canaves, J.M., Gil, A., Viniestra, S., Biser, J.A., Adler, M., y Montal, M. (1998) "The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking" FEBS Lett. 435, 84-88; Gutierrez, L.M., Canaves, J.M., Ferrer-Montiel, A.V., Reig, J.A., Montal, M. y Viniestra, S. (1995) "A peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca^{2+} -dependent exocytosis in chromaffin cells" FEBS Lett. 372, 39-43; Gutierrez, L.M., Viniestra, S., Rueda, J., Ferrer-Montiel, A.V., Canaves, J.M., y Montal, M. (1997) "A peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chromaffin cells" J. Biol. Chem. 272, 2634-2639; Blanes-Mira, C., Valera, E., Fernández-Ballester, G., Merino, J.M., Viniestra, S., Gutierrez, L.M., Perez-Payá, E., y Ferrer-Montiel, A. (2004) "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP-25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" J. Neurochem. 88, 124-135], los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la sintaxina [Martin, F., Salinas, E., Vazquez, J., Soria, B., y Reig, J.A. (1996) "Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for Ca^{2+} -but not for guanosine 5'-[gamma-thio]triphosphate-induced secretion" Biochem. J. 320, 201-205], de la sinaptobrevina [Cornille, F., Deloye, F., Fournie-Zaluski, M.C., Roques, B.P. y Poulain, B. (1995) "Inhibition of neurotransmitter release by synthetic proline-rich peptides shows that the N-terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis" J. Biol. Chem. 270, 16826-16830], de la sinaptotagmina [Mehta, P.P., Batternger, E., y Wilson, M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 10471-10476] y de la proteína Snapin [Iardi, J.M., Mochida, S., y Sheng, Z.H. (1999) "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" Nat. Neurosci. 2, 119-124]. Del mismo modo, se han descrito también péptidos sintéticos obtenidos por diseño racional o por rastreo de quimiotecas sintéticas que son capaces de interferir en la formación del complejo SNARE inhibiendo la exocitosis neuronal [Blanes-Mira, C., Pastor, M.T., Valera, E., Fernández-Ballester, G., Merino, J.M., Gutierrez, L.M., Perez-Paya, E., y Ferrer-Montiel, A. (2003) "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an α -helix-constrained combinatorial library" Biochem J. 375, 159-166].
- La aplicación industrial de este tipo de compuestos ha sido limitada. La industria cosmética ha realizado importantes esfuerzos para desarrollar compuestos que imiten la acción de las toxinas botulínicas con uso exclusivo en el tratamiento y prevención de la formación de las arrugas de expresión [Blanes-Mira, C., Clemente, J., Jodas, G., Gil, A., Fernández-Ballester, G., Ponsati, B., Gutierrez, L.M., Pérez-Payá, E. y Ferrer-Montiel, A. (2002) "A synthetic hexapeptide (Argireline®) with anti-wrinkle activity" Int. J. Cosmet. Sci. 24, 303-310]. En concreto, las solicitudes de patente EP1180524 A1 y WO2008/049945 de Lipotec, S.A. describen péptidos derivados del fragmento amino-terminal de la proteína SNAP-25, libres o modificados en sus extremos amino y/o carboxi-terminal que poseen efecto antiarrugas, y la solicitud internacional WO97/34620 describe también péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, en concreto de su región carboxi-terminal, o de la sinaptobrevina o de la sintaxina capaces de inhibir la exocitosis neuronal.
- Ninguna de las patentes descritas anteriormente se refiere al uso de los péptidos derivados de la proteína SNAP-25 como agentes analgésicos y/o antiinflamatorios, ni, en concreto, al uso de péptidos derivados de la proteína SNAP-25 para el tratamiento del dolor y/o la inflamación.

La presente invención proporciona una solución a las necesidades existentes que comprende la demostración de que péptidos derivados de la proteína SNAP-25, que bloquean la exocitosis neuronal, son antiinflamatorios y/o analgésicos.

50 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para el tratamiento del dolor y/o la inflamación, que comprende la aplicación de una composición que contiene, al menos, un péptido según la reivindicación 1.

- 55 Por lo tanto, un primer aspecto de esta invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento del dolor y/o la inflamación que comprende una cantidad eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I):

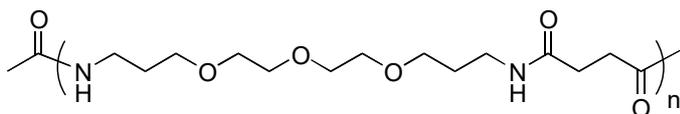


(I)

sus estereoisómeros y mezclas de los mismos, racémicas o no, y las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde AA es una secuencia de aminoácidos adyacentes seleccionada del grupo que consiste en

ES 2 714 357 T3

SEQ ID No.4, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.11, SEQ ID No.14, SEQ ID No.15, SEQ ID No. 16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25 y SEQ ID No.26; R₁ se selecciona del grupo que consiste en H, un polímero de polietilenglicol



5 donde n puede variar de 1 a 5, y R₅-C(O)-, donde R₅ es un grupo alifático no cíclico de C₁ a C₂₄ sustituido o no sustituido o grupo alicíclico de C₁ a C₂₄ sustituido o no sustituido; y R₂ se selecciona del grupo que consiste en -NR₃R₄ y -OR₃, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico de C₁ a C₂₄ sustituido o no sustituido y grupo alicíclico de C₁ a C₂₄ sustituido o no sustituido.

10 En una realización particular, la composición para el tratamiento del dolor y/o la inflamación es una composición cosmética o farmacéutica.

En otra realización particular, estructuras preferidas son aquellas donde R₁ es H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.

En otra realización particular, estructuras preferidas son aquellas donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

15 Los péptidos comprendidos en la composición de la presente invención pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los componen pueden tener configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente uno de otro. Por tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como racémicos 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 comprendidos en la composición de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

20 Dentro del contexto de la presente invención, el término "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados.

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

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

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

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

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

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

ES 2 714 357 T3

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

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

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

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

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

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

30 En el contexto de la presente invención "secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25" significa cualquier secuencia de aminoácidos o fragmento de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, definida por la SEQ ID No.1, o cualquier secuencia de aminoácidos que difiera de la secuencia SEQ ID No.1 por mutación, inserción, deleción o sustitución de al menos un aminoácido, o por degeneración del código genético, siempre y cuando corresponda a un péptido que posea la actividad de la proteína SNAP-25. Las mutaciones, inserciones o sustituciones pueden tener lugar mediante aminoácidos codificados genéticamente o mediante aminoácidos no codificados, naturales o no, como por ejemplo, y sin sentido limitativo, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-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, *allo*-isoleucina, *allo*-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, beta-alanina, norleucina, *N*-metilaminoácidos, beta- o gamma-aminoácidos entre otros, y sus derivados. Una lista de los aminoácidos no naturales se puede encontrar en el artículo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de Roberts D.C. y Vellaccio F., en "The Peptides", Vol. 5 (1983), Capítulo VI, Gross E. y Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas del sector, como por ejemplo NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chiretech Technology, Peninsula Laboratories o RSP Amino Acid Analogues, entre otras.

35 Los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de SNAP-25 definida por la SEQ ID No.1 son las secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID No.4, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.11, SEQ ID No.14, SEQ ID No.15, SEQ ID No.16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25, SEQ ID No.26.

40 Adicionalmente, se describen también composiciones que comprenden péptidos sustancialmente homólogos a los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, modificados químicamente de manera irreversible. Por "péptidos sustancialmente homólogos" se entiende en la presente invención aquellas secuencias de aminoácidos que son como mínimo un 60%, preferentemente un 80% y más preferentemente un 95% idénticas a

ES 2 714 357 T3

5 cualquiera de las secuencias anteriores. El "porcentaje de identidad" se refiere al porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre dos secuencias de aminoácidos que se comparan, después de una alineación óptima de estas secuencias, donde dicho porcentaje es meramente estadístico y las diferencias entre las dos secuencias de aminoácidos se distribuyen aleatoriamente a lo largo de la secuencia. Por "alineación óptima" se entiende aquella
10 alineación de las secuencias de aminoácidos que da lugar a un mayor porcentaje de identidad. El porcentaje de identidad se calcula determinando el número de posiciones idénticas en las que un aminoácido es idéntico en las dos secuencias que se comparan, dividiendo el número de posiciones idénticas por el número de posiciones comparadas y multiplicando el resultado obtenido por 100 para obtener el porcentaje de identidad entre las dos secuencias. Las comparaciones de secuencias entre dos secuencias de aminoácidos se pueden llevar a cabo manualmente o mediante programas informáticos como por ejemplo el algoritmo BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), disponible en línea en la página <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>.

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

25 Adicionalmente, los péptidos para el uso de la invención pueden sufrir modificaciones químicas reversibles con el fin de aumentar su biodisponibilidad y facilidad de paso de la barrera hematoencefálica o del tejido epitelial.

30 Los péptidos comprendidos en las composiciones pueden administrarse por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con el sitio de acción de los mismos en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente seres humanos. Estas composiciones pueden ser preparadas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia ["Harry's Cosmeticology", Eight edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

35 Los péptidos comprendidos en las composiciones tienen una solubilidad en agua variable, dependiendo de la naturaleza de sus secuencias o las posibles modificaciones en los extremos amino- y/o carboxi-terminal que presenten. Por tanto, los péptidos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante solución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de los mismos.

40 La cantidad eficaz de los péptidos comprendidos en las composiciones, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, que debe administrarse para tratar el dolor y/o inflamación, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, causa del dolor y/o inflamación, severidad del dolor y/o inflamación, la vía y frecuencia de administración y de la naturaleza particular de los péptidos utilizados.

45 Por "cantidad eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente de al menos un péptido para proporcionar el efecto deseado. Los péptidos se utilizan en la composición de la presente invención a unas concentraciones eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre el 0.0000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0.00001% (en peso) y el 20% (en peso), más preferiblemente entre el 0.0001% (en peso) y el 10% (en peso) y más específicamente entre el 0.0001% (en peso) y el 5% (en peso).

50 En otra realización particular, los péptidos comprendidos en las composiciones también se pueden incorporar en sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida.

55 El término "sistemas de vehiculización" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el derivado peptídico de la invención. Estos vehículos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo y sin sentido limitativo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinol, poloxámero, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol y similares. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

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

ES 2 714 357 T3

Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida son liposomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden añadir con el fin de conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo.

5

En otra realización particular, las formulaciones de liberación sostenida pueden prepararse mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que las contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica, incluyendo los parches adhesivos y los parches no adhesivos, o por administración sistémica, como por ejemplo y sin sentido limitativo por vía enteral o parenteral y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos comprendidos en las composiciones de la invención. La cantidad de péptido contenida en la formulación de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del péptido de las composiciones de la invención, así como la causa y severidad del dolor y/o inflamación, la vía, frecuencia de administración y la naturaleza particular de los péptidos a utilizar.

10

En el contexto de la presente invención, los términos "enteral o parenteral" incluyen las vías oral, nasal, inhalacional, rectal, parches adhesivos o no adhesivos, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares como por ejemplo intravenosas, intramusculares, intraarteriales, intravítreas, espinales, intracraneales, intraarticulares, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión.

15

En otra realización particular, la composición para su uso según la invención incluye adicionalmente los vehículos y/o agentes auxiliares aceptables necesarios para la administración de la composición en la forma deseada. Entre los vehículos y/o agentes auxiliares se incluyen los excipientes, espesantes, diluyentes, disolventes, dispersantes, agentes mejoradores de la liofilización o adyuvantes apropiados para cada vía de administración y que son conocidos por un experto en la materia. Entre los espesantes se encuentran, pero no de forma limitativa, polímeros solubles en agua como los seleccionados del grupo que consiste en celulosas modificadas, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, dextranos, gelatinas, colágeno, ácido hialurónico, polietilenglicol o polivinilpirrolidona. Entre los diluyentes y disolventes se incluyen, pero no de forma limitativa, los seleccionados del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, glicofurool, *N*-metil-2-pirrolidona, glicerol, propanodiol, polipropilenglicol, alcohol bencílico o dimetilsulfóxido. Entre los dispersantes se encuentran, pero no de forma limitativa, los tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en monoésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano (Tween[®], Emalex, Nikkol[®], Hodag, Dacol o Liposorb[®]), monoésteres de ácidos grasos de sorbitano (Span[®]), 15-hidroxiestearato de polietilenglicol (Solutol[®] HS15), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (Crodet, Cithrol, Kessco[®], Nikkol[®], Mapeg[®], Myrj, Tagat[®], Aldo[®], Capmul[®], Glycerox, Lactomul[®] o Emerest[®]), ésteres de polioxietilenglicoles (Emulphor[®]), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor[®], Emalex, Eumulgin[®], Nikkol[®] o Simusol[®]), ésteres de ácidos grasos de poliglicerol (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol[®]), éteres de polietilenglicol (Volpo o Brij[®]), poloxámeros (Lutrol[®] o Pluronic[®]), feniléteres de polioxietileno (Triton[®] o Igepal[®]), o mezclas de los mismos. Entre los agentes mejoradores de la liofilización se encuentran, pero no de forma limitativa, azúcares como los seleccionados del grupo que consiste en manitol, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, trehalosa, sucrosa, dextrosa, sorbitol y glicina, gelatinas, polivinilpirrolidona, o mezclas de los mismos. Preferentemente, la composición para el tratamiento del dolor y/o la inflamación comprende adicionalmente uno o más excipientes aceptables como humectantes, tampones de pH, conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, retardantes de la absorción, aceleradores de la absorción, o cualquier otro excipiente conocido por un experto en la materia.

20

25

30

35

40

En otra realización particular, los péptidos comprendidos en las composiciones también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos como por ejemplo y sin sentido limitativo talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina, entre otros.

En otra realización particular, las composiciones para su uso según la invención también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y dispositivos médicos que estén en contacto directo con la piel, mucosas y/o cuero cabelludo, de modo que liberen los péptidos bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o dispositivo médico o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los tejidos-no-tejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo.

45

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

50

55

En otra realización particular, las composiciones que comprenden los péptidos, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de formulaciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes aceptables necesarios para la

60

ES 2 714 357 T3

formulación en la forma de administración deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

5 Las formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier forma de administración sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y
10 sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, soluciones hidroalcohólicas, linimentos, sueros, jabones, champús, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off". Estas
15 formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos
20 productos de línea de maquillaje.

15 En otra realización particular, las composiciones para su uso según la invención pueden incluir adicionalmente agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones de la presente invención pueden
20 aplicarse en áreas locales a tratar por vía tópica o transdérmica mediante inyección intradérmica, iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, parches microeléctricos, o cualquier combinación de ellas, con el fin de conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza del dolor y/o inflamación a tratar.

25 Las composiciones para su uso según la invención pueden administrarse, además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro medio apropiado, por ejemplo por vía enteral o parenteral, que incluirá los excipientes aceptables necesarios para la formulación en la forma de administración deseada. Una revisión de las distintas formas de administración de principios activos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

30 En otra realización particular, la composición para su uso según la invención comprende adicionalmente una cantidad eficaz de al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en un agente antioxidante, un inhibidor de la NO-sintasa, un agente dermo-relajante, un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, o mezclas de los mismos.

35 En otra realización particular, la presente invención se refiere a una composición para su uso que contiene una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y una cantidad eficaz de al menos un compuesto analgésico y/o compuesto antiinflamatorio con el fin de potenciar el efecto analgésico y/o antiinflamatorio de las composiciones de la invención. Entre dichos compuestos se incluyen compuestos sintéticos como la hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, prednisona, paracetamol, ácido acetilsalicílico, amoxiciprin, benorilato, salicilato de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolac, indometacina, sulindaco, tolmetin, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofenico, suprofen, ácido mefenamico, meclofenamato, ácido meclofenamico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfpirazona, piroxicam, lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, licofelona, ácidos grasos omega-3 y sus biometabolitos, morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfina, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína, tetracaína, procaína, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, pantenol, biotina, fosfato lauriminodipropionato de tocoferilo y disodio, ciclopirox olamina, ácido nordihidroguaiarético, coenzima Q10 o éteres de alquilglicerol, o los extractos naturales o aceites esenciales con actividad analgésica y/o antiinflamatoria intrínseca, como por ejemplo y sin sentido limitativo madecassosido, equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de placenta, extracto de hoja de melocotonero, *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*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium* o *Uncaria guianensis*, entre otros.

55 La actividad biológica de las composiciones de la presente invención se determinó en modelos animales de dolor e inflamación. Las composiciones de la invención son capaces de reducir la inflamación producida por la inyección intraplantar de carragenina, así como de inhibir la hiperalgesia térmica producida por la inyección intraplantar del Adyuvante Completo de Freund (CFA).

60 En otra realización particular, las composiciones son adecuadas para el tratamiento del dolor y/o la inflamación que se producen en respuesta a diversos estímulos nocivos (mecánicos, químicos y térmicos) que originan dolor inflamatorio agudo y crónico, así como por lesiones en el sistema nervioso que causan dolor neuropático, y el dolor y/o inflamación en aquellas patologías que comportan un dolor visceral. Entre los dolores e inflamaciones se encuentran, por ejemplo y sin sentido limitativo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, incluyendo dolor abdominal, dolor del sistema

ES 2 714 357 T3

5 digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor de corazón, dolor pancreático, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor post-operativo, incluyendo el dolor post-operativo debido a las incisiones quirúrgicas, a la inserción de implantes en los huesos, a la sustitución de huesos y/o a las infecciones, dolor debido a cáncer, incluyendo el dolor debido a cáncer de huesos, dolor asociado a tumores óseos benignos, incluyendo osteomas osteoides, osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor músculoesquelético, fibromialgia, neuralgia, dolor de cuello asociado a distonías cervicales, dolor de espalda, incluyendo lumbalgia y/o ciática, inflamación neurogénica, irritación cutánea, piel sensible, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, eccema, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, neuralgia post-herpética, neuropatías periféricas, dolor fantasma, alodinia, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor quemante, parestesias, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor asociado a procesos de tatuaje o a eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor muscular espástico, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico, 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 como por ejemplo una sobreexposición a la luz solar o al frío o al calor extremos.

20 En particular, el tratamiento del dolor post-operativo se realiza mediante administración de la composición de la invención antes, durante o inmediatamente después de la intervención quirúrgica. De forma preferente la intervención quirúrgica se selecciona del grupo que consiste en extracción de tumores, implantes de huesos, extracción de huesos, procedimientos de cirugía estética, cirugía exploratoria, e incisiones dérmicas.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I),



(I)

25 sus estereoisómeros y mezclas de los mismos, racémicas o no, y las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los mismos, según se define en la reivindicación 1

para el tratamiento del dolor y/o inflamación.

En otra realización particular, estructuras preferidas son aquellas donde R_1 es H, acetilo, *tert*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.

30 En otra realización particular, estructuras preferidas son aquellas donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

35 Los péptidos utilizados para el tratamiento del dolor y/o inflamación pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los componen pueden tener configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente uno de otro. Por tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como racémicos 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 son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

40 Dentro de los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de SNAP-25 definida por la SEQ ID No.1 utilizados para el tratamiento del dolor y/o inflamación, las secuencias descritas son aquellas que poseen una secuencia de aminoácidos adyacentes contenida en la secuencia de la región amino-terminal de la proteína SNAP-25, definida por la SEQ ID No. 2, o de la región carboxi-terminal de la proteína SNAP-25, definida por la SEQ ID No. 3, más preferentemente contenidas en la región comprendida entre los residuos 10 a 22, definida por la SEQ ID No.4, o contenidas en la región comprendida entre los residuos 25 a 40, definida por la SEQ ID No.5, o contenidas en la región comprendida entre los residuos 65 a 81, definida por la SEQ ID No.6, o contenidas en la región comprendida entre los residuos 181 a 206, definida por la SEQ ID No.7, más concretamente contenidas en la región comprendida entre los residuos 12 a 19, definida por la SEQ ID No.8, o contenidas en la región comprendida entre los residuos 26 a 38, definida por la SEQ ID No.9, o contenidas en la región comprendida entre los residuos 68 a 79, definida por la SEQ ID No.10, y específicamente contenidas en la región comprendida entre los residuos 12 a 17, definida por la SEQ ID No.11.

50 En particular, son secuencias de aminoácidos preferidas aquellas que poseen una secuencia de aminoácidos adyacentes contenidos en una cualquiera de las secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID No.4, SEQ ID No.5, SEQ ID No.6, SEQ ID No.7, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.10, SEQ ID No.11, SEQ ID No.12, SEQ ID No.13, SEQ ID No.14, SEQ ID No.15, SEQ ID No.16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25, SEQ ID No.26, SEQ ID No.27, SEQ ID No.28, SEQ ID No.29, SEQ ID No.30, SEQ ID No.31 y SEQ ID No.32.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la fórmula general (I). La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o

ES 2 714 357 T3

farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos pueden obtenerse por métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M., Bighley L.D. y Monkhouse D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19].

5 Adicionalmente, los péptidos pueden sufrir modificaciones químicas reversibles con el fin de aumentar su biodisponibilidad y facilidad de paso de la barrera hematoencefálica o del tejido epitelial.

10 Los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor y/o inflamación pueden incorporarse a composiciones y administrarse por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con el sitio de acción de los mismos en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente seres humanos. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia [“Harry’s Cosmeticology”, Eight edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; “Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

15 Los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor y/o inflamación tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de su secuencia o las posibles modificaciones en los extremos amino- y/o carboxi-terminal que presenten. Por tanto, los péptidos pueden incorporarse a las composiciones mediante solución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo y sin sentido limitativo etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de ellos.

20 La cantidad eficaz de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, que debe administrarse para tratar el dolor y/o inflamación, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, causa del dolor y/o inflamación, severidad del dolor y/o inflamación, la vía y frecuencia de administración y de la naturaleza particular de los péptidos a utilizar.

25 Los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables están contenidos en la composición a unas concentraciones eficaces para conseguir el efecto deseado para el tratamiento del dolor y/o inflamación; de forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre el 0.00000001% (en peso) y el 20% (en peso); más preferentemente entre el 0.000001% (en peso) y el 20% (en peso), más preferiblemente entre el 0.0001% (en peso) y el 10% (en peso) y más específicamente entre el 0.0001% (en peso) y el 5% (en peso).

30 En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor y/o inflamación están incorporados en sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida.

35 Estos vehículos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o surfactantes, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como por ejemplo y sin sentido limitativo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfatos, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinol, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol y similares. En “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin se describen diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos adecuados.

40 Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida son liposomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden añadir con el fin de conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo.

45 En otra realización particular, las formulaciones de liberación sostenida pueden prepararse mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica, incluyendo los parches adhesivos y los parches no adhesivos, o por administración sistémica, como por ejemplo y sin sentido limitativo por vía enteral o parenteral y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos de la composición. La cantidad de péptido contenida en la formulación de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del péptido de las composiciones de la invención, así como la causa y severidad del dolor y/o inflamación, la vía, frecuencia de administración y la naturaleza particular de los péptidos a utilizar.

55 En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor y/o inflamación se incorporan a una composición que incluye adicionalmente los vehículos y/o agentes auxiliares aceptables necesarios para la administración de la composición en la forma deseada. Entre los vehículos y/o agentes auxiliares se incluyen los excipientes, espesantes, diluyentes, disolventes, dispersantes, agentes mejoradores de la liofilización o adyuvantes apropiados para cada vía de administración y que son conocidos por un experto en la materia. Entre los espesantes se encuentran, pero no de forma limitativa, polímeros solubles en agua como los seleccionados del grupo que consiste en

ES 2 714 357 T3

celulosas modificadas, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y carboximetilcelulosa, dextranos, gelatinas, colágeno, ácido hialurónico, polietilenglicol o polivinilpirrolidona. Entre los diluyentes y disolventes se incluyen, pero no de forma limitativa, los seleccionados del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, glicofurol, *N*-metil-2-pirrolidona, glicerol, propanodiol, polipropilenglicol, alcohol bencílico o dimetilsulfóxido. Entre los dispersantes se encuentran, pero no de forma limitativa, los tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en monoésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano (Tween[®], Emalex, Nikkol[®], Hodag, Dacol o Liposorb[®]), monoésteres de ácidos grasos de sorbitano (Span[®]), 15-hidroxiestearato de polietilenglicol (Solutol[®] HS15), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (Crodet, Cithrol, Kessco[®], Nikkol[®], Mapeg[®], Myrj, Tagat[®], Aldo[®], Capmul[®], Glycerox, Lactomul[®] o Emerest[®]), ésteres de polioxietilenglicol (Emulphor[®]), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor[®], Emalex, Eumulgin[®], Nikkol[®] o Simusol[®]), ésteres de ácidos grasos de poliglicerol (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol[®]), éteres de polietilenglicol (Volpo o Brij[®]), poloxámer (Lutrol[®] o Pluronic[®]), feniléteres de polioxietileno (Triton[®] o Igepal[®]), o mezclas de los mismos. Entre los agentes mejoradores de la liofilización se encuentran, pero no de forma limitativa, azúcares como los seleccionados del grupo que consiste en manitol, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, trehalosa, sucrosa, dextrosa, sorbitol y glicina, gelatinas, polivinilpirrolidona o mezclas de los mismos. Preferentemente, la composición que contiene al péptido comprende adicionalmente uno o más excipientes aceptables como humectantes, tampones de pH, conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, retardantes de la absorción, aceleradores de la absorción, o cualquier otro excipiente conocido por un experto en la materia.

En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del dolor y/o inflamación también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos como por ejemplo y sin sentido limitativo talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.

En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, están contenidos en composiciones que pueden incorporarse a su vez a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y dispositivos médicos que estén en contacto directo con la piel, mucosas y/o cuero cabelludo, de modo que liberen los péptidos bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o dispositivo médico o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los tejidos-no-tejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo.

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

En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, están contenidos en composiciones que pueden emplearse en distintos tipos de formulaciones de aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes aceptables necesarios para la formulación en la forma de administración deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

Las formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier forma de administración sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, soluciones hidroalcohólicas, linimentos, sueros, jabones, champús, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off". Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje.

En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, están contenidos en composiciones que pueden incluir adicionalmente agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, estas composiciones pueden aplicarse en las áreas locales a tratar por vía tópica o transdérmica mediante inyección intradérmica, iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura

ES 2 714 357 T3

oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, parches microeléctricos, o cualquier combinación de ellas, con el fin de conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza del dolor y/o inflamación a tratar.

- 5 Los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, que están contenidos en composiciones pueden administrarse, además, por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, por ejemplo por vía enteral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes aceptables necesarios para la formulación en la forma de administración deseada. Una revisión de las distintas formas de administración de principios activos y de los excipientes para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.
- 10 En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, están contenidos en composiciones que comprenden adicionalmente una cantidad eficaz de al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en un agente antioxidante, un inhibidor de la NO-sintasa, un agente dermo-relajante, un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, o mezclas de los mismos.
- 15 En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, están contenidos en composiciones que además contienen una cantidad eficaz de al menos un compuesto analgésico y/o compuesto antiinflamatorio con el fin de potenciar el efecto analgésico y/o antiinflamatorio de la composición. Entre dichos compuestos pueden destacarse compuestos sintéticos como la hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, prednisona, paracetamol, ácido acetilsalicílico, amoxiciprin, benorilato, salicilato de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acetaminofeno, bromfenaco, etodolac, indometacina, sulindaco, tolmetin, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofenico, suprofen, ácido mefenamico, meclofenamato, ácido meclofenamico, nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfipirazona, piroxicam, Lornoxicam, meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, licofelona, ácidos grasos omega-3 y sus biometabolitos,
- 20 morfina, codeína, oxycodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol, brupenorfina, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína, tetracaína, procaína, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, pantenol, biotina, fosfato laurimidopropionato de tocoferilo y disodio, ciclopirox olamine, ácido nordihidroguaiarético, coenzima Q10 o éteres de alquilglicerol, o los extractos naturales o aceites esenciales con actividad analgésica y/o antiinflamatoria intrínseca, como por ejemplo y sin sentido limitativo madecassosido,
- 25 equinacina, aceite de semilla de amaranto, aceite de madera de sándalo, extracto de placenta, extracto de hoja de melocotonero, *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*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium* o *Uncaria guianensis*, entre otros.
- 30
- 35

La actividad biológica de los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se determinó en modelos animales de dolor e inflamación. Estos péptidos son capaces de reducir la inflamación producida por la inyección intraplantar de carragenina, así como de inhibir la hiperalgesia térmica producida por la inyección intraplantar del Adyuvante Completo de Freund (CFA).

- 40 En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables son adecuados para el tratamiento del dolor y/o la inflamación que se producen en respuesta a diversos estímulos nocivos (mecánicos, químicos y térmicos) que originan dolor inflamatorio agudo y crónico, así como por lesiones en el sistema nervioso que originan dolor neuropático, y el dolor y/o inflamación en aquellas patologías que comportan un dolor visceral. Entre los dolores e inflamaciones se encuentran, por ejemplo y sin sentido limitativo, dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor visceral, incluyendo dolor abdominal, dolor del sistema digestivo, dolor del sistema respiratorio, dolor del sistema urogenital, dolor del sistema endocrino, dolor de corazón, dolor pancreático, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor post-operativo, incluyendo el dolor post-operativo debido a las incisiones quirúrgicas, a la inserción de implantes en los huesos, a la sustitución de huesos y/o a las infecciones, dolor debido a cáncer, incluyendo el dolor debido a cáncer de huesos, dolor asociado a tumores óseos benignos, incluyendo osteomas osteoides, osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor musculoesquelético, fibromialgia, neuralgia, dolor de cuello asociado a distonías cervicales, dolor de espalda, incluyendo lumbalgia y/o ciática, inflamación neurogénica, irritación cutánea, piel sensible, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, eccema, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, neuralgia post-herpética, neuropatías periféricas, dolor fantasma, alodinia, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor quemante, parestesias, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor asociado a procesos de tatuaje o a eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor muscular espástico, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico, 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 como por ejemplo una sobreexposición a la luz solar o al frío o al calor extremos.
- 45
- 50
- 55
- 60

En particular, el tratamiento del dolor post-operatorio se realiza mediante administración de una cantidad eficaz del péptido de la composición de la invención antes, durante o inmediatamente después de la intervención quirúrgica. De

ES 2 714 357 T3

forma preferente la intervención quirúrgica se selecciona del grupo que consiste en extracción de tumores, implantes de huesos, extracción de huesos, procedimientos de cirugía estética, cirugía exploratoria, e incisiones dérmicas.

- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona el tratamiento del dolor y/o inflamación, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene. La presente invención proporciona, además, un método para el tratamiento del dolor y/o la inflamación que comprende la aplicación sobre la piel, mucosas y/o cuero cabelludo o la administración enteral o parenteral de una composición que contiene al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.
- 10 La presente invención proporciona, además, un método para el tratamiento y/o prevención del dolor post-operatorio a un paciente sujeto a una intervención quirúrgica que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferiblemente, en forma de una composición farmacéutica que lo contiene, antes, durante o inmediatamente después de la intervención quirúrgica. De forma preferente la intervención quirúrgica se selecciona del grupo formado por extracción de tumores, implantes de huesos, extracción de huesos, procedimientos de cirugía estética, cirugía exploratoria, e incisiones dérmicas.
- 15

EJEMPLOS

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

Metodología General

Abreviaturas:

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

- 25 AINES, antiinflamatorios no esteroideos; ATP, trifosfato de adenosina; BK, bradiquinina; BoNT A, toxina botulínica serotipo A; CFA, adyuvante completo de Freund; CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina;; IL, interleuquina; NGF, factor de crecimiento neuronal; Palm, palmitoil; PEG, polietilenglicol; PEG_n, -[NH-CH₂-(CH₂CH₂O)₃-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂CH₂-CO-]_n; PKA proteína quinasa A; PKC, proteína quinasa C; SNAP-25, proteína asociada a sinaptosoma (25kDa); SP, sustancia P; TNF, factor de necrosis tumoral; TRPV1, receptor de potencial transitorio de vanilloides 1.
- 30

EJEMPLO 1. Los péptidos reducen la inflamación producida por la inyección intraplantar de carragenina.

- 35 Para demostrar que los péptidos derivados de la proteína SNAP-25 poseen actividad antiinflamatoria *in vivo* se utilizó el test de la carragenina. La carragenina es un irritante cuya administración cursa con una potente inflamación a las 4 horas de su administración. El proceso inflamatorio puede fácilmente discernirse como un incremento en el volumen de la pata que ha recibido la carragenina, medido con un pleetismómetro. En la Tabla 1 se muestran los valores de la actividad antiinflamatoria de los péptidos administrados a 5 mg/kg (i.m.), empleando diclofenac (10 mg/kg) como control positivo y normalizando respecto a los valores de la disminución de la inflamación obtenidos por el control positivo. Por tanto, los péptidos objeto de esta invención tienen actividad antiinflamatoria *in vivo*.

Tabla 1.

COMPUESTO	ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA
diclofenac	100%
Ac-LESTRMLQLVEE-NH ₂	98%
Palm-EEMQRR-MH ₂	81%
Palm-LESTRMLQLVEE-NH ₂	77%
Ac-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	65%
Palm-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	58%
Ac-PEG ₅ -EEMQRR-NH ₂	53%
Ac-EEMQRR-NH ₂	49%
Ac-PEG ₃ -EEMQRR-NH ₂	42%
Ac-PEG ₂ -EEMQRR-NH ₂	29%
Ac-PEG ₄ -EEMQRR-NH ₂	23%
Ac-PEG ₁ -EEMQRR-NH ₂	21%

EJEMPLO 2. Los péptidos inhiben la hiperalgesia térmica producida por la inyección intraplantar del Adyuvante completo de Freund (CFA).

5 Para evaluar la actividad analgésica de los péptidos en un modelo de dolor crónico se utilizó la administración intraplantar de CFA (1%) que produce un proceso inflamatorio que cursa con hiperalgesia térmica a las 24 h de la administración del irritante. La hiperalgesia térmica es fácilmente evaluable utilizando un equipo de ensayo plantar que enfoca una fuente radiativa sobre la pata del animal, evaluándose el tiempo de latencia desde la irradiación hasta la retirada la pata. En este modelo, se comparó la eficacia analgésica de los péptidos (1 mg/kg, i.m.) con el ibuprofeno (1 mg/kg, i.m.) a las 24 de la inyección de CFA. Se monitorizó también la sensibilidad térmica en la pata contralateral (inyectada con el vehículo del CFA) tras 1h, 2h, 4h y 6h post-CFA. La Figura 1 muestra que los péptidos disminuyeron la hiperalgesia térmica a partir de las 2h de administración. Por tanto, los péptidos de la invención poseen actividad analgésica/antiinflamatoria en el modelo de dolor crónico. Figura 1.

10

<110> BCN PEPTIDES, S.A.

<120> COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR Y/O LA INFLAMACIÓN

15 <130> DD-BCN2-

<160> 32

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 206

20 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg
 1           5           10          15

Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met
          20           25           30

Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val
          35           40           45

Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met
 50           55           60

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp
65           70           75           80

Leu Gly Lys Phe Cys Gly Leu Cys Val Cys Pro Cys Asn Lys Leu Lys
          85           90           95

Ser Ser Asp Ala Tyr Lys Lys Ala Trp Gly Asn Asn Gln Asp Gly Val
          100          105          110

Val Ala Ser Gln Pro Ala Arg Val Val Asp Glu Arg Glu Gln Met Ala
          115          120          125

Ile Ser Gly Gly Phe Ile Arg Arg Val Thr Asn Asp Ala Arg Glu Asn
          130          135          140

```

ES 2 714 357 T3

Glu Met Asp Glu Asn Leu Glu Gln Val Ser Gly Ile Ile Gly Asn Leu
145 150 155 160

Arg His Met Ala Leu Asp Met Gly Asn Glu Ile Asp Thr Gln Asn Arg
165 170 175

Gln Ile Asp Arg Ile Met Glu Lys Ala Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile
180 185 190

Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly
195 200 205

5 <210> 2
<211> 84
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg
1 5 10 15

Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met
20 25 30

Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val
35 40 45

Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met
50 55 60

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp
65 70 75 80

Leu Gly Lys Phe

10 <210> 3
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Glu Ile Asp Thr Gln Asn Arg Gln Ile Asp Arg Ile Met Glu Lys Ala
1 5 10 15

Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys
20 25 30

Met Leu Gly Ser Gly
35

15 <210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu Ala
1 5 10

20 <210> 5

ES 2 714 357 T3

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 5

5 Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys
 1 5 10 15

<210> 6
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 6

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp
 1 5 10 15

Leu

<210> 7
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 7

Ile Met Glu Lys Ala Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly
 20 25

20 <210> 8
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 8

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
 1 5

25

<210> 9
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

30

<400> 9

Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu Glu
 1 5 10

<210> 10
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<400> 10

Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr
 1 5 10

<210> 11
 <211> 6
 <212> PRT

40

ES 2 714 357 T3

<213> Homo sapiens

<400> 11

Glu Glu Met Gln Arg Arg
1 5

5 <210> 12
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 12

Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg
1 5 10 15

Arg Ala Asp Gln Leu
20

10 <210> 13
<211> 23
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 13

Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu
1 5 10 15

Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile
20

15 <210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens
20 <400> 14

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu
1 5 10

<210> 15
<211> 11
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<400> 15

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln
1 5 10

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens

<400> 16

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
1 5 10

35 <210> 17
<211> 9
<212> PRT

ES 2 714 357 T3

<213> Homo sapiens

<400> 17

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala
1 5

5 <210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg
1 5

10 <210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu
1 5 10

15 <210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

20 <400> 20

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln
1 5 10

<210> 21
<211> 9
<212> PRT
25 <213> Homo sapiens

<400> 21

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
30 <213> Homo sapiens

<400> 22

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala
1 5

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
35 <213> Homo sapiens

<400> 23

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg
1 5

ES 2 714 357 T3

<210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5 <400> 24

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu
 1 5 10

<210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

<400> 25

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln
 1 5

<210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 26

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala
 1 5

<210> 27
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

20

<400> 27

Lys Asn Leu Thr Asp Leu
 1 5

<210> 28
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

25

<400> 28

Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met
 1 5 10 15

Leu Gly Ser Gly
 20

30

<210> 29
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

35

<400> 29

Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser
 1 5 10 15

Gly

ES 2 714 357 T3

<210> 30
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5 <400> 30

Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 31
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

10

<400> 31

Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

15

<400> 32

Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly
1 5 10

20

ES 2 714 357 T3

REIVINDICACIONES

1. Péptido de fórmula general (I)

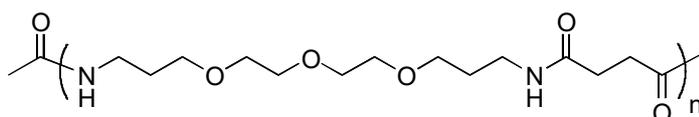


(I)

5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y sus sales cosmética y farmacéuticamente aceptables, **donde**

AA es una secuencia de aminoácidos adyacentes seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID No.4, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.11, SEQ ID No.14, SEQ ID No.15, SEQ ID No. 16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25 y SEQ ID No.26;

10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, un polímero de polietilenglicol



donde n puede variar de 1 a 5,

y $R_5-C(O)-$, donde R_5 es un grupo alifático no cíclico de C_1 a C_{24} sustituido o no sustituido o un grupo alicíclico de C_1 a C_{24} sustituido o no sustituido; y

15 R_2 se selecciona del grupo que consiste en $-NR_3R_4$ y $-OR_3$, donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico de C_1 a C_{24} sustituido o no sustituido y grupo alicíclico de C_1 a C_{24} sustituido o no sustituido;

para su uso en el tratamiento del dolor y/o inflamación.

20 2. Péptido para su uso según la reivindicación 1, **donde** R_1 se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, *tert*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.

3. Péptido para su uso según la reivindicación 1, **donde** R_3 y R_4 se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

25 4. Péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **donde** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado a un sistema de vehiculización o de liberación sostenida seleccionado del grupo que consiste en liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.

30 5. Péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **que** se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico o soporte sólido mineral seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina.

35 6. Péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **que** está contenido en una formulación seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, soluciones hidroalcohólicas, linimentos, sueros, jabones, champús, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores y aerosoles.

7. Péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **que** se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un dispositivo médico.

40 8. Péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **que** está contenido en una composición que comprende una cantidad eficaz de al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en un agente antioxidante, un inhibidor de la NO-sintasa, un agente dermo-relajante, un agente antiinflamatorio, un agente analgésico, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, o mezclas de los mismos.

9. Péptido para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **que** se administra por vía tópica, enteral o parenteral.

ES 2 714 357 T3

10. Péptido para su uso según la reivindicación 1, **donde** el dolor y/o inflamación se seleccionan del grupo que consiste en 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 de corazón, dolor pancreático, dolor intestinal, dolor de estómago, dolor del bazo, dolor de los vasos sanguíneos, síndrome del intestino irritable, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza asociado a sinusitis, migraña, dolor ocular, síndrome del ojo seco, dolor post-operativo, dolor post-operativo debido a las incisiones quirúrgicas, dolor post-operativo debido a la inserción de implantes en los huesos, dolor post-operativo debido a la sustitución de huesos, dolor post-operativo debido a las infecciones, dolor debido a cáncer, el dolor debido a cáncer de huesos, dolor asociado a tumores óseos benignos, dolor asociado a osteomas osteoides, dolor asociado a osteoblastomas, dolor debido al tratamiento del cáncer, dolor músculoesquelético, fibromialgia, neuralgia, dolor de cuello asociado a distonías cervicales, dolor de espalda, lumbalgia, ciática, inflamación neurogénica, irritación cutánea, piel sensible, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, eccema, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, neuralgia post-herpética, neuropatías periféricas, dolor fantasma, alodinia, dolor debido al síndrome del túnel carpiano, dolor quemante, parestesia, dolor facial, neuralgia del trigémino, dolor neuropático debido a diabetes, dolor asociado a procesos de tatuaje o a eliminación de tatuajes, dolor debido a juanetes, dolor testicular, dolor miofascial, dolor de la vejiga urinaria, dolor del tracto urinario, dolor vulvar, dolor vaginal, dolor escrotal, dolor perineal, dolor pélvico, 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.

20

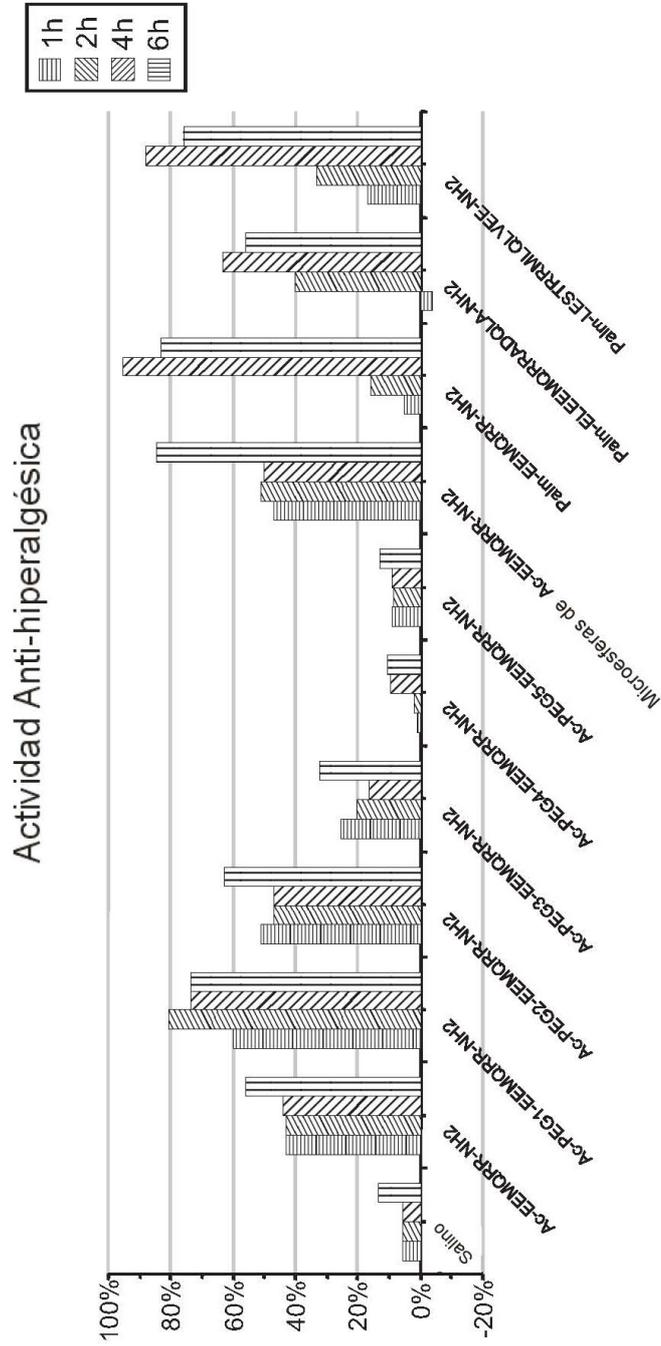


Fig. 1