



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 324 192**

⑫ Número de solicitud: 200800243

⑬ Int. Cl.:

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **30.01.2008**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **31.07.2009**

Fecha de la concesión: **01.06.2010**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **17.06.2010**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
17.06.2010

⑲ Titular/es: **Puig Beauty & Fashion Group, S.L.**
Travesera de Gracia, 9
08021 Barcelona, ES
DiverDrugs, S.L. y
LIPOTEC S.A.

⑳ Inventor/es: **Carreño Serraïma, Cristina;**
Van den Nest, Wim;
Sempere Bonete, Ana;
Ferrer Montiel, Antonio;
Cebrián Puche, Juan;
Almiñana Domènech, Núria;
Panyella Costa, David y
Ginestar González, José

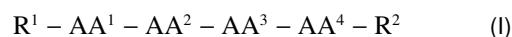
㉑ Agente: **Arias Sanz, Juan**

㉒ Título: **Derivados peptídicos útiles en el tratamiento, cuidado o limpieza de la piel, mucosa, cuero cabelludo o uñas.**

㉓ Resumen:

Derivados peptídicos útiles en el tratamiento, cuidado o limpieza de la piel, mucosa, cuero cabelludo o uñas.

Derivados peptídicos de fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y sus sales cosmética o farmacéutica mente aceptables, un método de obtención, composiciones cosméticas o farmacéuticas que los contienen y su uso para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas que son consecuencia de una proliferación de microorganismos o presentan riesgo de proliferación de microorganismos.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Derivados peptídicos útiles en el tratamiento, cuidado o limpieza de la piel, mucosa, cuero cabelludo o uñas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados peptídicos capaces de estimular la producción de β -defensinas endógenas y a composiciones cosméticas y/o farmacéuticas que contienen estos derivados peptídicos para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas, preferentemente para el tratamiento de aquellas
10 condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas que son consecuencia de una proliferación de microorganismos o presentan riesgo de proliferación de microorganismos.

Antecedentes de la invención

La piel de los mamíferos constituye su principal barrera de defensa contra las agresiones externas, bien sean químicas, mecánicas o infecciosas. Entre los factores agresivos externos se encuentran también los factores ambientales tales como los rayos UV, el humo del tabaco, la contaminación y la climatología. La piel dispone de una flora microbiana cutánea que constituye su sistema de protección inmunitario; todo desequilibrio entre la población de dicha flora comporta un déficit inmunitario funcional que a menudo conlleva la invasión de la piel por parte de bacterias autóctonas de la piel o por bacterias no habituales en ella, comenzando así un proceso que puede derivar en una infección clínicamente establecida. Asimismo, la flora de la piel tiene múltiples funciones importantes de homeostasis, defensa contra infecciones bacterianas (por interferencia), degradación de lípidos y producción de componentes volátiles responsables del olor corporal.

Por ejemplo, los microorganismos que viven como saprofitos en la superficie de la piel humana, en sus fisuras, escamas, estrato córneo y folículos pilosos, desarrollan un importante papel protector como barrera cutánea adicional a las capas córnea y lipídica superficial, que son las que determinan la permeabilidad entre el medio interno y el medio externo. Esta flora dérmica está constituida por microorganismos residentes y transitorios, y son bacterias, hongos y parásitos.

Los microorganismos residentes tienen la capacidad de multiplicarse y sobrevivir adheridos a la superficie y son constituyentes dominantes de la piel; ejemplos de ellos son *Corynebacterium bovis*, *C. mutissium*, *C. xerosis*, *C. hoffmani*, *Propionibacterium avidum*, *P. granulosum*, *Acinetobacter*, la levadura *Malassezia furfur*, *Pityrosporum ovale* y *P. orbiculares*, así como algunos grupos de la familia *Candida*, como *C. glabrata*. El parásito saprófito que se localiza en folículos pilosos, *Demodex folliculorum*, puede llegar a ser patógeno.

La flora transitoria de la piel se encuentra representada principalmente por bacterias gram-positivas, como *Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus* y del género *Neisseria* o flora fúngica como *Candida albicans*, la cual se considera patógena siempre que se aísla en la piel.

La flora normal de la piel puede ser modificada por diversos factores ambientales, tales como la humedad y la temperatura, la edad, el sexo y la raza, ya que las características cutáneas varían de unas personas a otras, lo que favorece la colonización y proliferación de determinados grupos de microorganismos. La colonización de la piel depende de las características particulares de cada zona topográfica del cuerpo, y de acuerdo con esta varía también el predominio de ciertos grupos de microorganismos. En el cuero cabelludo, por ejemplo, se encuentra una flora mixta, con bacterias, hongos y parásitos, como *Pityrosporum ovale*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium* y *Demodex folliculorum*. Así, se pueden aislar grupos diferentes de microorganismos de la región axilar y perianal, vulva o espacios interdigitales.

Cuando esta barrera microbiológica se debilita o destruye, como en el caso de los eccemas, las irritaciones o los tratamientos agresivos sobre la piel, los microorganismos patógenos son capaces de colonizar la piel o incluso atravesarla, saltándose así los mecanismos de defensa no específicos de la piel. Así pues, la presencia de la flora microbiana cutánea proporciona a la piel una barrera de defensa contra los microorganismos patógenos por un fenómeno de competición nutricional y por la secreción de sustancias con actividad enzimática y/o bactericida.

La proliferación de microorganismos patógenos como por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Streptopyogenes* o *Propionibacterium acnes* o algunas levaduras comporta una desregulación del sistema de la flora cutánea y puede conducir a desórdenes o patologías más graves en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas tales como los eccemas, candidiasis, dermatitis, onicomycosis o dermatosis entre otras. Asimismo, en los procesos de cicatrización de las heridas existe siempre un riesgo de infección, ya que los mecanismos de defensa de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas se encuentran disminuidos. Las heridas pueden ser consecuencia de lesiones físicas como por ejemplo cortes, abrasiones, quemaduras, irritaciones, rozaduras o exposición a agentes químicos entre otros, consecuencia de procesos quirúrgicos como por ejemplo incisiones quirúrgicas o injertos de piel entre otros, así como consecuencia de patologías e incluso de condiciones crónicas como por ejemplo úlceras diabéticas o úlceras venosas entre otras. En una herida, la cantidad de inóculo de microorganismo patógeno, la virulencia de dichos patógenos y los mecanismos de defensa del huésped serán quienes determinarán si la herida desarrollará una infección, de modo que durante los procesos de cicatrización es de utilidad terapéutica el tratamiento con compuestos bactericidas o que estimulen las defensas del huésped [Edlich, R.F., Kenney J.G., Morgan R.F., Nichter L.S., Friedman H.I. y Rodeheaver G. T. (1986) "Antimicrobial treatment of minor soft tissue lacerations: a critical review" *Emerg. Med. Clin. of North Am.* 4:561-80].

Del mismo modo, el crecimiento de microorganismos patógenos, y en concreto la proliferación de *Pseudomonas aeruginosa* también puede afectar a las mucosas oculares, conduciendo a infecciones oculares que pueden llegar a producir úlceras corneales. El riesgo de infecciones oculares se ve potenciado no sólo por malos hábitos de higiene, especialmente de las manos, sino también por el empleo cotidiano de lentes de contacto [Buehler P.O., Schein O.D., Stamler J.F., Verdier D.D. y Katz J. (1992) "The increased risk of ulcerative keratitis among disposable soft contact lens users" *Arch. Ophthalmol.* 110:1555-1558; Wilhelmus K.R. (1987) "Review of clinical experience with microbial keratitis associated with contact lenses" *CLAD J.* 13:211-214].

Algunas personas presentan un riesgo específico de contraer infecciones en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas porque presentan un sistema inmunológico deprimido, como por ejemplo los enfermos de SIDA o aquellas personas que se encuentran en tratamiento de quimioterapia o radioterapia debido a procesos cancerosos [Epstein J.B. y Chow A. W. (1999) "Oral complications associated with immunosuppression and cancer therapies" *Infect. Dis. Clin. North Am.* 13:901-23]. Del mismo modo, aquellas personas en situaciones de estrés presentan a menudo un sistema inmunológico deprimido que las hace susceptibles de contraer infecciones en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas [Biondi M. y Zannino L.G. (1997) "Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man: a review" *Psychother Psychosom.* 66:3-26].

Una consecuencia de la proliferación de microorganismos en la piel, especialmente en las zonas de la piel con un grado de sudoración elevado como son las axilas, genitales o los pies, es la bromidrosis u olor fétido [Leyden J.J., McGinley K.J., Holzle E., Labows J.N. y Klignman A.M. (1981) "The microbiology of the human axilla and its relationship to axillary odor" *J. Invest. Dermatol.* 77:413-6]. El olor característico y desagradable del sudor es consecuencia de la descomposición del sudor y la piel húmeda por bacterias y levaduras, y la consecuente liberación de sustancias malolientes como por ejemplo esteroides, y puede ser tratado con compuestos que controlen o disminuyan la población microbiana del área en la que se produce la sudoración [Elsner P. (2006) "Antimicrobials and the Skin Physiological and Pathological Flora" *Curr. Probl. Dermatol.* 33:35-41].

Otra consecuencia de la proliferación de microorganismos en la cavidad bucal es la halitosis o mal olor de la boca. La halitosis tiene su origen en un 85%-90% en causas bucales como el estado periodontal, las prótesis y restauraciones mal adaptadas o una higiene dental deficitaria. La microflora de la superficie dorsal de la lengua y mayoritariamente las bacterias anaerobias gram-negativas descomponen restos de alimentos entre los dientes, restos de células de la mucosa oral o de sangre o de saliva, produciendo sustancias volátiles como ácidos grasos simples como el ácido butírico, ácido propiónico o el ácido valérico y componentes sulfurados como metil mercaptano o sulfuro de hidrógeno, o derivados de proteínas como la putrescina y cadaverina. Entre los microorganismos causantes de halitosis se encuentran *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Fusobacterium periodonticum* o *Stomatococcus mucilaginus* entre otros [De Boever E.H. y Loesche W.J. (1995) "Assessing the contribution of anaerobic microflora of the tongue to oral malodor" *J. Am. Dent. Assoc.* 126:1384-1393; De Boever E.H., De Uzeda M. y Loesche W.J. (1994) "Relationship between volatile sulfur compounds, BANA-hydrolyzing bacteria and gingival health in patients with and without complaints of oral malodor" *J. Clin. Dent.* 4:114-119; Kozlovsky A., Gordon D., Gelernter I., Loesche W.J. y Rosenberg M. (1994) "Correlation between the GANA test and oral malodor parameters" *J. Dent. Res.* 73:1036-1042]. Para controlar el mal olor de origen bucal el tratamiento debe ser encaminado hacia la eliminación de estos microorganismos, con lo que compuestos que controlen o disminuyan la población microbiana del área bucal serán de utilidad en el tratamiento de la halitosis.

Asimismo, la proliferación de microorganismos patógenos puede verse reforzada por la disminución conjunta de los sistemas naturales de defensa de los mamíferos, y en concreto por la disminución de la expresión de las defensinas, proteínas específicas contra las infecciones que se localizan en la piel y en las mucosas.

Las defensinas son una clase de péptidos antimicrobianos naturales presentes en plantas, insectos y en distintos mamíferos, incluyendo el ser humano. Son moléculas de talla pequeña, de unos 30-40 aminoácidos, que poseen en común un número elevado de aminoácidos cargados positivamente como la arginina, así como una presencia de residuos de cisteína formando puentes disulfuro que les confieren su estructura tridimensional que contiene como motivo un conjunto de hojas β antiparalelas [Martin E., Ganz T. y Lehrer R.I. (1995) "Defensins and other endogenous peptide antibiotics of vertebrates" *J. Leukocyte Biol.* 58:128-133; Ganz T. y Lehrer R.I. (1994) "Defensins" *Curr. Opinion Immunol.* 6:584-589].

En los mamíferos las defensinas se clasifican en dos familias, según el patrón de puentes disulfuro que posean [Harder J., Bartels J., Christophers E. y Schröder J.M. (2001) "Isolation and characterization of human β -defensin-3, a novel inducible peptide antibiotic" *J. Biol. Chem.* 276:5707-5713]. En el caso del ser humano, las α -defensinas o HNP poseen tres puentes disulfuro entre los residuos de cisteína Cys¹-Cys⁶, Cys²-Cys⁴ y Cys³-Cys⁵, y se encuentran en los neutrófilos (HNP1 a HNP4) y en el aparato gastrointestinal (HNP5 y HNP6). Las β -defensinas humanas o hBD poseen tres puentes disulfuro entre los residuos de cisteína Cys¹-Cys⁵, Cys²-Cys⁴ y Cys³-Cys⁶, se expresan de manera constitutiva en queratinocitos y se encuentran en riñón, páncreas, saliva, pulmones, placenta y piel (hBD1), en piel, tráquea y pulmones (hBD2), en piel, tráquea, amígdalas y lengua (hBD3) y en los testículos y el estómago (hBD4).

Las hBD2 y hBD3 son las únicas defensinas humanas que son inducibles y se regulan a nivel transcripcional en respuesta al contacto con microorganismos. Estas hBD son sobreexpresadas por queratinocitos diferenciados en aquellos lugares donde se produce una inflamación y/o una infección [Harder J., Bartels J., Christophers E. y Schröder J.M. (1997) "A peptide antibiotic from human skin" *Nature* 387:861]. El mecanismo de acción postulado para hBD2 es la

unión a las bacterias objetivo y su posterior inserción en la membrana lipídica del microbio, alterando la permeabilidad de la membrana y por tanto su homeostasis interna. Es altamente eficaz matando bacterias gram-negativas, mientras que frente a bacterias gram-positivas sólo tiene actividad bacteriostática. El espectro de hBD3 es más amplio que el de hBD2 y es eficaz como bactericida frente distintas bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas [Harder J., Bartels J., Christophers E. y Schroder J.M. (2001) "Isolation and characterization of human β -defensin-3, a novel inducible peptide antibiotic" *J. Biol. Chem.* 276:5707-5713; Garcia J.R., Jaumann F., Schukz S., Krause A., Rodriguez-Jimenez J., Forssmann U., Adermann K., Kluver E., Vogelmeier C., Becker D., Hedrich R., Forssmann W.G. y Bals R. (2001) "Identification of a novel, multifunctional β -defensin (human β -defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of *Xenopus* oocytes and the induction of macrophage chemoattraction" *Cell Tissue Res.* 306:257-264].

Existe una correlación directa entre la expresión de las hBD y la incidencia de infecciones en el ser humano. Las hBD1 y hBD2 se encuentran ampliamente expresadas en muestras de tejidos de inflamaciones orales, así como en queratinocitos primarios orales [Harder J., Bartels J., Christophers E., y Schröder J.M. (2001) "Isolation and characterization of human β -defensin-3, a novel inducible peptide antibiotic" *J. Biol. Chem.* 276:5707-5713]. Por otro lado, las pieles de los pacientes afectados por psoriasis, en las que las hBD epiteliales se encuentran sobreexpresadas, presentan una estadística de infección relativamente baja, mientras que en los pacientes con dermatitis atópica, en los que la expresión de las hBD se encuentra suprimida, las lesiones se infectan fácilmente [Nomura I., Goleva E., Howell M.D., Hamid Q.A., Ong P.Y., Hall C.F., Darse M.A., Gao B., Boguniewicz M., Travers J.B. y Leung D.Y. (2003) "Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes" *J. Immunol.* 171:3262-3269; Ong P. Y., Ohtake, T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T., Gallo R.L. y Leung D.Y. (2002) "Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis" *N. Engl. J. Med.* 347:1151-1160].

El sector farmacéutico ha centrado sus esfuerzos en el desarrollo de un potente arsenal farmacológico de compuestos con actividad bactericida y/o fungicida para tratar las infecciones de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas. Dichos tratamientos no están exentos de efectos secundarios y además presentan el inconveniente de que su uso continuado conduce a la resistencia de los microorganismos patógenos frente a dichos compuestos. Existe pues la necesidad de desarrollar compuestos que permitan controlar la proliferación de microorganismos patógenos en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas de una manera más natural, segura y eficaz.

Una alternativa válida al tratamiento clásico con compuestos bactericidas y/o antifúngicos es la inducción de los sistemas de defensa endógenos de los organismos y, en concreto, la inducción de la expresión de las β -defensinas endógenas. En el estado de la técnica se encuentra descrito que la expresión de las hBD2 y hBD3 es inducible, y se puede estimular mediante extractos de bacterias o levaduras [Harder J., Bartels J., Christophers E. y Schroder J.M. (1997) "A peptide antibiotic from human skin" *Nature* 387:861], por isoleucina [Fehlbaum P., Rao M., Zasloff M. y Anderson G.M. (2000) "An essential amino acid induces epithelial β -defensin expression" *PNAS* 97:12723-12728] o por alquilaminas [Bukowski J.F., Morita C. T. y Brenner M.B. (1999) "Human gamma delta T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea: implications for innate immunity" *Immunity* 11:57-65].

Distintas patentes y solicitudes describen el uso de extractos vegetales como agentes inductores de la expresión de β -defensinas. La solicitud FR 2,843,125 A1 de Coletica S.A. e YSL Beauté describe el uso de determinados extractos vegetales, entre ellos el extracto de boldo, así como el empleo de vitamina A y sus precursores, α -MSH y sus fragmentos peptídicos o análogos, calcio y sus sales o los ésteres de isoleucina como estimuladores de la producción de hBD, con el compromiso de que no estimulen la producción de moléculas proinflamatorias, y su aplicación en el sector cosmético y farmacéutico como antifúngicos o antibacterianos. La solicitud internacional WO 2005/077349 A1 de Otsuka Pharmaceuticals Co. describe el uso de distintos extractos vegetales, hidrolizados de proteínas, aminoácidos, enzimas o proteínas como agentes inductores de la síntesis de hBD y su empleo en el sector cosmético, alimentario o farmacéutico. La solicitud de patente JP 2005-270117 A de Morinaga Co. describe también el uso de distintos extractos vegetales como agentes estimuladores de la expresión de las hBD.

Otros documentos como la solicitud de patente US 2004/0259795 A1 de Gemma Biotechnology Ltd. describen el uso de proteínas como la proteína CD14 de la leche o fragmentos de ella como agentes estimulantes de la síntesis de defensinas y su aplicación como medicamento o agente dietético para reducir los síntomas de la sepsis.

También se encuentra descrito en el estado de la técnica que determinados tipos de moléculas pequeñas son capaces de inducir la síntesis de las hBD. La solicitud internacional WO 01/68085 A1 de Genaera Corp. y la solicitud de patente US 2002/0076393 A1 de Magainin Pharmaceuticals Inc. describen el uso de los aminoácidos isoleucina o valina, sus esteroisómeros y algunos análogos de dichos aminoácidos en el tratamiento o prevención de procesos infecciosos a través de la inducción de la expresión de las hBD. Asimismo la solicitud EP 1.671.629 A1 también de Otsuka Pharmaceuticals Co., describe el uso de determinados ácidos orgánicos, específicamente ácidos fumárico, málico, cítrico, ascórbico, láctico, acético, adípico, tartárico, cinámico, glutámico o succínico como inductores de la expresión de hBD. La solicitud de patente internacional WO 2005/115403 A2 del Cedars Sinai Medical Center describe un método de tratamiento de una condición que comprende la administración de vitamina D3 o sus análogos como estimuladores de la producción de las hBD endógenas, y su uso en el sector farmacéutico o dermofarmacéutico. La solicitud de patente FR 2,896,691 A1 de Pierre Fabre Dermo-Cosmétique S.A. describe la utilización de ésteres de alquilglucósido como inductores de la expresión de hBD y su empleo en el sector dermatológico o dermocosmetológico.

Del mismo modo se conoce en el estado de la técnica que algunos microorganismos o extractos de microorganismos presentan una eficacia inductora de la expresión de las hBD endógenas. La solicitud de patente US 2005/0196480 A1 de Estee Lauder Companies describe el uso de extractos de *Lactobacillus* como estimuladores de la producción de hBD, y su aplicación en el sector cosmético para la reducción de la microflora de la piel, el tratamiento del acné y la reducción de la sensibilidad de las pieles sensibles. La solicitud de patente internacional WO 2004/055041 A2 de Case Western Reserve University describe una composición estimuladora de defensinas que comprende un péptido de 12 kDa inductor de defensinas asociado a fusobacteria y su uso para el tratamiento de infecciones provocadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. La solicitud FR 2,879,452 A1 de L'Oréal describe la capacidad inductora de la síntesis de las hBD de una bacteria filamentosa no fotosintética y no fructificante, y su empleo en el sector cosmético. La patente US 6.984.622 B2 de The Regents of the University of California describe el uso de lipopolisacárido o sus fragmentos como agentes estimuladores de la expresión de hBD para el tratamiento o prevención de infecciones oculares y de heridas oculares. La solicitud internacional WO 2007/020884 A1 de Meiji Dairies Corp. describe el uso de extractos de bifidobacterias y de bacterias de ácido láctico para la prevención de las infecciones incrementando los niveles de β -defensinas endógenas. La solicitud de patente JP 2006-241023 A de Asahi Breweries Ltd. describe el empleo de una levadura rica en manosa como agente inductor de la síntesis de defensinas y su uso en el sector farmacéutico y alimentario.

Ninguno de los documentos conocidos en el estado de la técnica describe péptidos no derivados de productos naturales capaces de inducir la expresión de las hBD.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una solución al problema arriba mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha descubierto que determinados derivados peptídicos, cuya secuencia de aminoácidos no se deriva de productos naturales, son capaces de inducir la expresión de las hBD, en particular la β defensina-2 y/o la β defensina-3 humanas.

Por lo tanto los derivados peptídicos de la presente invención proporcionan una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas, que comprende la aplicación en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas o la administración oral o parenteral a un mamífero de un derivado peptídico de fórmula general (I) tal como se define a continuación.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un derivado peptídico según la fórmula general (I)



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosméticas o farmacéuticamente aceptables, *caracterizado porque:*

AA¹ se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Arg-;

AA² se selecciona del grupo formado por -Met-, -Ahx- y -Phg-;

AA³ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Phg-;

AA⁴ se selecciona del grupo formado por -Ile- o un enlace sencillo;

R¹ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, y R²-C(O)-; y

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

donde R⁵ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para la obtención de estos derivados peptídicos de fórmula general (I).

Otro aspecto de la presente invención se dirige a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un derivado peptídico de fórmula general (I), sus esteroi-

sómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética y farmacéuticamente aceptables y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto la invención se dirige al uso de un derivado peptídico de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas.

Descripción detallada de la invención

Los derivados peptídicos de la invención son derivados peptídicos sintéticos, no derivados de productos naturales, que, como se muestra en los ejemplos, presentan una importante actividad de inducción de β -defensinas y por lo tanto son útiles para el tratamiento, cuidado y prevención de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas que son consecuencia de una proliferación de microorganismos o presentan riesgo de proliferación de microorganismos.

Definiciones

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

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

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

TABLA 1

Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo
-Glu-		-Phg-	
-Arg-		-Ala-	
-Met-		-Ile-	
-Ahx-			

ES 2 324 192 B1

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

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

El término "grupo alquilo" se refiere 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.

El término "grupo alqueno" se refiere 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 o 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo vinilo, oleilo, linoleilo y similares.

El término "grupo alquino" se refiere 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.

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

El término "cicloalquilo" se refiere 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.

El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferiblemente entre 5 y 16, 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.

El término "cicloalquino" se refiere 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.

El término "grupo arilo" se refiere 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 núcleos 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 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, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-fenilo}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(1-naftilo)}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-(2-naftilo)}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-CH(fenilo)}_2$ y similares.

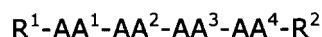
El término "grupo heterocíclico" se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. 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 heterocíclico; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterocíclico se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros.

El término "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y el grupo heterocíclico 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, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-imidazolilo}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-triazolilo}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-tienilo}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-furilo}$, $\text{-(CH}_2\text{)}_{1-6}\text{-pirrolidinilo}$ y similares.

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; alquil-sulfonilo C₁-C₄; tiol; alquiltio C₁-C₄; ariloxilo tal como fenoxilo; -NR^b(C=NR^b)NR^bR^c; donde R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

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



(I)

donde R¹, AA¹, AA², AA³, AA⁴ y R² tienen el significado anteriormente definido.

La referencia a "enlace sencillo" en el caso de AA⁴, significa que en ese caso el aminoácido está ausente. Por lo tanto los derivados peptídicos de la invención son bien derivados de tetrapéptidos si AA⁴ está presente, o bien derivados de tripéptidos si AA⁴ es un enlace sencillo.

Los grupos R¹ y R² se encuentran unidos a los extremos amino-terminal y carboxi-terminal de las secuencias peptídicas.

De acuerdo con una realización de la presente invención los grupos AA¹, AA², AA³ y AA⁴ derivan de los aminoácidos con configuración L (levógiros). De acuerdo con una realización preferida, R¹ es seleccionado del grupo formado por H o R⁵-C(O)-, donde R⁵ se selecciona del grupo formado por radical alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono sustituido o no sustituido y una cadena alquílica de 1 a 3 átomos de carbono. Más preferiblemente, R¹ se selecciona de H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R¹ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferente, los radicales R¹ son acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferida, R² es -NR³R⁴, -OR³ o -SR³ donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono sustituido o no sustituido. Opcionalmente, R³ y R⁴ pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R² es -NR³R⁴ o -OR³, donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₅ sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo de 3 a 10 miembros y una cadena alquílica de 1 a 3 átomos de carbono.

Aún más preferiblemente, R² se selecciona del grupo formado por -NR³R⁴ y -OR³, donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes. Más preferiblemente R³ y R⁴ se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Más preferiblemente R³ es H y R⁴ se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo.

De acuerdo con una realización aún más preferente, R² se selecciona de -OH y -NH₂.

Aún más preferiblemente, R¹ es acetilo y R² es -OH.

De acuerdo con una realización de la presente invención AA¹ es -Glu-, AA² es -Met-, AA³ es -Ala- y AA⁴ es -Ile-.

De acuerdo con otra realización de la presente invención AA¹ es -Arg-, AA² es -Ahx-, AA³ es -Ala- y AA⁴ es un enlace sencillo.

ES 2 324 192 B1

De acuerdo con otra realización de la presente invención AA¹ es -Arg-, AA² es -Phg-, AA³ es -Phg- y AA⁴ es un enlace sencillo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R¹ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA¹ es -L-Glu-, AA² es -L-Met-, AA³ es -L-Ala-, AA⁴ es -L-Ile- y R² es -NR³R⁴ o -OR³ donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R² es -OH o -NH₂. Aún más preferiblemente, R¹ es acetilo y R² es -OH.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R¹ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA¹ es -L-Arg-, AA² es -Ahx-, AA³ es -L-Ala-, AA⁴ es un enlace sencillo y R² es -NR³R⁴ o -OR³ donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R² es -OH o -NH₂. Aún más preferiblemente, R¹ es acetilo y R² es -OH.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R¹ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA¹ es -L-Arg-, AA² es -L-Phg- o -D-Phg-, AA³ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA⁴ es un enlace sencillo y R² es -NR³R⁴ o -OR³ donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R² es -OH o -NH₂. Aún más preferiblemente, R¹ es acetilo y R² es -OH.

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

Ac-Arg-Phg-Phg-OH,

Ac-Glu-Phg-Ala-OH,

Ac-Arg-Phg-Ala-Ile-OH,

Ac-Arg-Ahx-Phg-Ile-OH,

H-Glu-Met-Ala-Ile-OH,

Ac-Arg-Met-Phg-Ile-OH,

Ac-Arg-Phg-Ala-OH,

Ac-Glu-Phg-Ala-Ile-OH,

Ac-Glu-Met-Phg-Ile-OH,

Ac-Arg-Ahx-Ala-OH,

Ac-Arg-Phg-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

Palm-Glu-Met-Ala-Ile-NH₂,

Ac-Arg-Ahx-Ala-Ile-OH,

Ac-Arg-Phg-Phg-Ile-OH,

Ac-Glu-Phg-Phg-Ile-OH,

Ac-Arg-Met-Ala-Ile-OH,

y

Ac-Glu-Met-Ala-Ile-OH.

Los derivados peptídicos 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 derivados peptídicos de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

Por ejemplo, cuando se indica que AA¹ puede ser -Glu-, se entiende que AA₁ se selecciona de -L-Glu-, -D-Glu- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice AA² puede ser -Met-, se entiende

ES 2 324 192 B1

que puede ser -L-Met-, -D-Met- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los métodos descritos en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del derivado peptídico de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

- 5 Así, de forma aún más preferida, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo formado por:
- Ac-L-Arg-L-Phg-L-Phg-OH,
- 10 Ac-L-Arg-L-Phg-D-Phg-OH,
- Ac-L-Arg-D-Phg-L-Phg-OH,
- Ac-L-Arg-D-Phg-D-Phg-OH,
- 15 Ac-L-Glu-L-Phg-L-Ala-OH,
- Ac-L-Glu-D-Phg-L-Ala-OH,
- 20 Ac-L-Arg-L-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,
- Ac-L-Arg-D-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,
- Ac-L-Arg-Ahx-L-Phg-L-Ile-OH,
- 25 Ac-L-Arg-Ahx-D-Phg-L-Ile-OH,
- H-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH,
- 30 Ac-L-Arg-L-Met-L-Phg-L-Ile-OH,
- Ac-L-Arg-L-Met-D-Phg-L-Ile-OH,
- Ac-L-Arg-L-Phg-L-Ala-OH,
- 35 Ac-L-Arg-D-Phg-L-Ala-OH,
- Ac-L-Glu-L-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,
- 40 Ac-L-Glu-D-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,
- Ac-L-Glu-L-Met-L-Phg-L-Ile-OH,
- Ac-L-Glu-L-Met-D-Phg-L-Ile-OH,
- 45 Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH,
- Ac-L-Arg-L-Phg-L-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
- 50 Ac-L-Arg-L-Phg-D-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
- Ac-L-Arg-D-Phg-L-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
- Ac-L-Arg-D-Phg-D-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
- 55 Palm-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-NH₂,
- Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-L-Ile-OH,
- 60 Ac-L-Arg-L-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,
- Ac-L-Arg-L-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,
- Ac-L-Arg-D-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,
- 65 Ac-L-Arg-D-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,
- Ac-L-Glu-L-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-L-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-D-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,

5 Ac-L-Glu-D-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH,

10 Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH, y

sus mezclas o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los derivados peptídicos proporcionados por esta invención. El término “sales cosmética o farmacéuticamente aceptables” significa una sal reconocida generalmente para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio entre otras, bien sean 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 derivados peptídicos 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].

Métodos de preparación

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

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

- a. Acoplamiento de un aminoácido, con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre, sobre un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo C-terminal protegido o unido a un soporte sólido;
- b. eliminación del grupo protector del extremo N-terminal;
- c. repetición de la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo N-terminal a.-b. hasta obtener la secuencia -AA¹-AA²-AA³-AA⁴- deseada;
- d. eliminación del grupo protector del extremo C-terminal o escisión del soporte sólido.

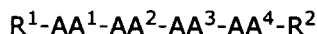
Preferentemente, el extremo C-terminal está unido a un soporte sólido y el procedimiento se desarrolla en fase sólida y por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo N-terminal protegido y el extremo C-terminal libre sobre un aminoácido con el extremo N-terminal libre y el extremo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

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

Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un dipéptido o un tripéptido sobre el soporte polimérico o sobre un dipéptido o aminoácido previamente unidos al soporte

polimérico. Estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas en *Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. en "Convergent solid-phase peptide synthesis" (1993) Tetrahedron 49:11065-11133.*

Un ejemplo de procedimiento de obtención de los derivados peptídicos de la invención de fórmula (I)



(I)

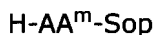
comprende las etapas de

- hacer reaccionar, de forma secuencial, un fragmento de fórmula (II)



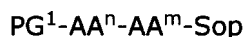
(II)

que posee el grupo carboxilo C-terminal libre o un derivado reactivo de éste, donde PG^1 es un grupo protector del grupo N-terminal y AA^n es un resto de aminoácido ($-\text{AA}^1$ -, $-\text{AA}^2$ - o $-\text{AA}^3$ -) como se ha descrito anteriormente, con un fragmento complementario (III), que posee un grupo amino en el extremo N-terminal con al menos un átomo de hidrógeno libre,



(III)

donde Sop es un grupo protector o un soporte sólido y AA^m es un resto aminoácido $-\text{AA}^3$ - o $-\text{AA}^4$ - según se ha descrito anteriormente, con la consecuente formación de un enlace tipo amida y la expansión de la cadena peptídica en un resto aminoácido para formar el fragmento de fórmula (IV),



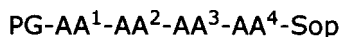
(IV)

- lavar el fragmento así obtenido,
- escindir el grupo protector PG^1 del fragmento así formado para obtener un fragmento (V) con el extremo N-terminal libre y



(V)

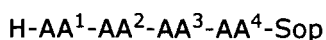
- repetir la secuencia de acoplamiento, lavado y escisión del grupo protector tantas veces sea necesario hasta obtener un precursor de fórmula (VI)



(VI)

donde PG es un grupo protector, y Sop y $\text{AA}^1\text{-AA}^2\text{-AA}^3\text{-AA}^4$ tienen el significado descrito anteriormente.

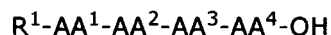
El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección y/o escisión del soporte del fragmento (VI) para los extremos N-terminal y C-terminal en orden indistinto, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidas en la técnica, tras lo cual pueden modificarse los grupos funcionales de dichos extremos. La modificación opcional de los extremos amino y carboxi-terminal puede realizarse con el péptido de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez el péptido ha sido escindido del soporte polimérico. Por ejemplo, se puede desproteger primero el extremo N-terminal para dar un fragmento de fórmula (VII).



(VII)

Opcionalmente, otros tipos de radical R_1 pueden introducirse mediante la reacción de (VII) con un compuesto R^1 -X, donde R^1 tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros, mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C, si los hubiera, convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

El fragmento resultante se puede desproteger o escindir del soporte sólido, según corresponda, para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII), el cual es un péptido de fórmula (I) en el que R^2 es -OH, -NH₂ o -SH. De forma opcional y/o adicional, otros radicales R^2 pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR^2 donde R^2 es -OR³, -NR³R⁴ o -SR³, con un fragmento complementario (IX) que se corresponde con el compuesto de fórmula (VIII) en el que R^2 es -OH



(IX)

en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un derivado peptídico según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C, si los hubiera, convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente otros radicales R^2 pueden introducirse mediante incorporación simultánea al proceso de escisión del derivado peptídico del soporte polimérico.

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

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

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son las amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz), *p*-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), aliloxicarbonilo (Alloc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), entre otros; preferiblemente, Boc o Fmoc.

Ejemplos de grupos representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster de *tert*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHex), éster de bencilo (Bzl), éster de *o*-nitrobencilo, éster de *p*-nitrobencilo, éster de *p*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de alilo, *tert*-butilo, ciclohexilo, bencilo y tritilo.

Los aminoácidos trifuncionales, si los hubiere, se protegen durante el proceso sintético con grupos protectores temporales o permanentes ortogonales a los grupos protectores de los extremos amino- y carboxi-terminal. El grupo guanidino de arginina se puede proteger con el grupo 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc), 2,2,4,6,7-pentametil-dihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf), *para*-toluensulfonilo (tosilo, Tos) o 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), entre otros, y el grupo carboxilo del ácido glutámico se puede proteger con el grupo *tert*-butilo (tBu), el grupo tritilo (Trt), el grupo ciclohexilo (cHex), el grupo bencilo (Bzl) o el grupo alilo (All) entre otros.

En una realización preferente, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante Bzl, cHex o All, y la cadena lateral de arginina se protege con Mtr o Tos y la de glutámico con Bzl, cHex o All.

En otra realización preferente, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante tBu, All o Trt, y la cadena lateral de arginina se protege con Pmc o Pbf y la de glutámico con tBu, All o Trt.

Ejemplos de estos y grupos protectores adicionales, su introducción y su eliminación, pueden encontrarse descritos en la literatura [Greene T.W. y Wuts P.G.M., (1999) "*Protective groups in organic synthesis*" John Wiley & Sons, New York; Atherton B. y Sheppard R.C. (1989) "*Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach*" IRL Oxford University Press]. El término "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el método de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y sin sentido limitativo resinas *p*-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y Stewart J.M. (1981) "A *p*-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" *Peptides* 2:45-50], resinas 2-clorotritilo [Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriou P., Wenqing Y. y Schäfer W. (1989) "Darstellung geschützter Peptid-fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-harze" *Tetrahedron Lett.* 30:3943-3946; Barios K., Gatos D., Kaposos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid-fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotritylchlorid zur Synthese von Leu15 -gastrin I" *Tetrahedron Lett.* 30:3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. y Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" *J. Org. Chem.* 55:3730-3743], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" *Tetrahedron Lett.* 28:3787-3790], Wang [Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" *J.Am.Chem.Soc.* 95:1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del soporte polimérico.

20 Composiciones cosméticas o farmacéuticas

Los derivados peptídicos de la invención pueden administrarse para estimular la síntesis de hBD por cualquier medio que produzca el contacto de los derivados peptídicos con el sitio de acción de los mismos en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y en forma de composición que los contiene.

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

Los derivados peptídicos de la presente invención 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 derivados peptídicos de la presente invención pueden incorporarse a las composiciones mediante solución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en solventes 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.

La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los derivados peptídicos de la invención que debe administrarse para tratar una condición, desorden y/o patología, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad del desorden o patología, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los derivados peptídicos a utilizar.

Por "cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente de derivado(s) peptídico(s) para proporcionar el efecto deseado. Los derivados peptídicos de la invención se utilizan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a unas concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre el 0.0000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0.000001% (en peso) y el 20% (en peso), más 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).

Los derivados peptídicos de la invención también se pueden incorporar en sistemas de vehiculización y/o en sistemas de liberación sostenida cosméticos o farmacéuticos.

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. Tales vehículos cosméticos o farmacéuticos 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, nonoxinóles, 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.

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.

Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida son liposomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en 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.

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 oral, nasal, rectal, implantación o inyección subcutánea, o implantación o inyección directa en una parte del cuerpo concreta, y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los derivados peptídicos de la invención. La cantidad de derivado peptídico contenida en la formulación de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del derivado peptídico de la invención, así como la naturaleza de la condición, desorden y/o patología a ser tratada o prevenida.

Los derivados peptídicos de la presente invención 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.

Los derivados peptídicos de la invención también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas del cuerpo, de modo que liberen los derivados peptídicos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los tejidos-no-tejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos-no-tejidos y productos sanitarios que contienen los derivados peptídicos de la invención se emplean para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel que son consecuencia de una proliferación de microorganismos, o presentan riesgo de proliferación de microorganismos, o en el tratamiento de heridas abiertas.

Ejemplos de tejidos, tejidos-no-tejidos, prendas, productos sanitarios y medios de inmovilización de los derivados peptídicos 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 May 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" *Int. J. Pharm.* 242:55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) *Curr. Probl. Dermatol.* v.33, Hipler U.C. 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 productos sanitarios preferidos son vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y/o mascarillas faciales.

Las preparaciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los derivados peptídicos de la presente invención, 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 cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

Las 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 del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, 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 tales como fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros. Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los derivados peptídicos de la presente invención también pueden incorporarse a productos para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de las uñas y las cutículas tales como esmaltes, lociones quitaesmaltes y lociones quitacutículas entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los derivados peptídicos de la presente invención, 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 cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión

de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, con el fin de conseguir una mayor penetración del derivado peptídico de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición, desorden y/o patología a prevenir o tratar.

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

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

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente empleados en composiciones para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienviejecimiento, agentes
35 inhibidores de la NO-sintasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anti-contaminación atmosférica, agentes anti-glicación, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes fungicidas, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, como por ejemplo agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, otros agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes
45 estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, agentes anti-prurito, agentes para el tratamiento de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B) entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los derivados peptídicos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los derivados peptídicos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento de biofermentación. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en *CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Eleventh Edition (2006)*.
60

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un derivado peptídico de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética

o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto con actividad inductora de la síntesis de las defensas como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos o hidrolizados de *Aloe vera*, *Roast amaranth*, *Rehmannias radix*, árnica, gardenia, zanahoria, naranja, melocotón, piña, menta, genciana, flor de hibisco, hoja de nogal, calabaza, peonía, quinua, boldo, zarzaparrilla, girasol, baya de saúco, alga marina, hidrolizado de maíz, hidrolizado de soja o hidrolizado de arroz entre otros y/o además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación con eficacia estimuladora de la expresión de las defensas como por ejemplo y sin sentido limitativo, isoleucina y sus isómeros y derivados, valina y sus isómeros y derivados, calcio y sus sales, α -MSH y fragmentos contenidos en la secuencia de aminoácidos de α -MSH, vitamina A y sus derivados y precursores, vitamina D3 y sus derivados, ácido jasmónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido acético, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cinámico, ácido glutámico, ácido succínico, inulina, alquilglucósidos, ácido poli-D-glutámico, glicina, L-metionina, L-alanina, L-citrulina, lactoproteína, caseína, lactoperoxidasa, lisozima, polifenol, alquilglucósidos, extracto de *Lactobacillus*, extracto de fusobacteria o bacteria filamentosas no fotosintética y no fructificante entre otros.

La composición cosmética o farmacéutica de la invención también puede contener adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente bactericida y/o bacteriostático y/o un agente fungicida y/o un agente fungistático, como por ejemplo y sin sentido limitativo caprililglicol, imidazolinidil urea, 4-hidroxibenzoato de metilo [INCI: methylparaben], 4-hidroxibenzoato de etilo [INCI: ethylparaben], 4-hidroxibenzoato de propilo [INCI: propylparaben], 4-hidroxibenzoato de butilo [INCI: butylparaben], 4-hidroxibenzoato de isobutilo [INCI: isobutylparaben], 1,3-bis(hidroxiometil)-5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona [INCI: DMDM Hydantoin], 4-hidroxibenzoato de bencilo [INCI: benzylparaben], alcohol benzílico, ácido deshidroacético, ácido benzoico, ácido sórbico, ácido salicílico, ácido fórmico, ácido propiónico, 2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol, 3-*p*-clorofenoxi-1,2-propanodiol [INCI: chlorphenesin], alcohol diclorobenzílico, butilcarbamato de yodopropinilo, cloruro de benzalconio, cloruro de bence-tonio, clorhexidina, etanol, isopropanol, metanol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol, pentilenglicol, laurato de glicerina, caprilato de glicerina, caprato de glicerina, peróxido de benzoilo, gluconato de clorhexidina, triclosan, fenoxietanol, terpinen-4-ol, α -terpineol, resorcinol, estímicina, eritromicina, neomicina, clindamicina y sus ésteres, tetraciclinas, metronidazol, ácido azelaico, tolnaftato, nistatina, clotrimazol, ketoconazol, piritionato de zinc, óxido de zinc, isotiazolinonas, sulfuro de selenio, benzilhemiformal, ácido bórico, borato de sodio, 6,6-dibromo-4,4-dicloro-2,2'-metilendifenol [INCI: bromochlorophene], 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano, tosilcloramida sódica [INCI: chloramine T], clo-roacetamida, *p*-cloro-*m*-cresol, 2-benzil-4-clorofenol [INCI: chlorophene], dimetil oxazolidina, bromuro de dodecildimetil-2-fenoxietil amonio [INCI: domiphen bromide], 7-etilbiciclooxazolidina, glutaraldehído, *N*-(4-clorofenil)-*N*-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-urea [INCI: cloflucarban], hexetidina, 2-hidroxi-4-isopropil-2,4,6-cicloheptatrien-1-ona [INCI: Hinokitiol], isopropilmetilfenol, sales de mercurio, sales de aluminio, nisina, fenoxiisopropanol, *o*-fenilfenol, yoduro de 3-heptil-2-[(3-heptil-4-metil-3*H*-tiazol-2-iliden)metil]-4-metiltiazolio [INCI: Quaternium-73], cloruro de plata, yodato de sodio, timol, ácido undecilénico, ácido dietilentriaminopentaacético, ácido etilendiamintetraacético, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, lactoferrina, y/o una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto natural o aceite esencial con actividad bactericida, bacteriostática, fungicida y/o fungistática intrínseca como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de *Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Chamomilla recutita*, *Echinacea Purpurea*, *Hyssopus Officinalis*, *Melaleuca alternifolia* o el aceite del árbol del te entre otros, con el objetivo de combinar el efecto bactericida y/o bacteriostático de las β -defensas con el efecto de dichos agentes.

Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención pueden contener adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto analgésico y/o compuesto antiinflamatorio con el fin de disminuir la hinchazón y la irritación asociadas a procesos inflamatorios que concurren con la proliferación de microorganismos. 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, acemetacina, bromfenaco, etodolac, indometacina, sulindaco, tolmetin, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, ketorolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofenico, suprofen, ácido mefenámico, meclofenamato, ácido meclofenámico, 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, cloroprocaina, tetracaína, procaina, antidepresivos tricíclicos, amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, bisabolol, pantenol, biotina, fosfato lauriminodipropionato de tocoferilo y disodio, ciclopirox olamine, ácido nordihidroguaiarético, coenzima Q10 o éteres de alquilglicerina, o los extractos naturales o aceites esenciales con actividad analgésica y/o antiinflamatoria intrínseca, como por ejemplo y sin sentido limitativo madeassosido, 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.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un derivado peptídico según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto o combinación de extractos con actividad cicatrizante y/o reepitelizante o con eficacia como coadyuvantes en procesos de cicatrización y/o reepitelización como por ejemplo

y sin sentido limitativo los extractos de *Centella asiatica*, *Rosa moschata*, *Echinacea angustifolia*, *Symphytum officinal*, *Equisetum arvense*, *Hypericum perforatum*, *Mimosa tenuiflora*, *Aloe vera*, Polyplant® Epithelizing [INCI: *Calendula Officinalis*, *Hypericum Perforatum*, *Chamomilla Recutita*, *Rosmarinus Officinalis*] comercializado por Provital, Cytokinol® LS 9028 [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCl] comercializado por Laboratories Serobiologiques o Deliner® [INCI: Zea May (Corn) Kernel Extract] comercializado por Coletica/Engelhard entre otros, y/o además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación con actividad cicatrizante y/o reepitelizante o con eficacia como coadyuvante en procesos de cicatrización y/o reepitelización como por ejemplo y sin sentido limitativo cadherinas, integrinas, selectinas, receptores de ácido hialurónico, inmunoglobulinas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del tejido conectivo, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulíniforme, factores de crecimiento de queratinocitos, factores estimuladores de colonias, factores transformadores de crecimiento beta, factor de necrosis tumoral alfa, interferones, interleucinas, metaloproteinasas de la matriz, receptores de fosfatasa de tirosina proteínicas, Antarcticine® [INCI: *Pseudoalteromonas Ferment Extract*] o Decorinyl® [INCI: Tripeptide-10 Citrulline], comercializados por Lipotec, entre otros.

Aplicaciones

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que se beneficien de una estimulación de la síntesis de las defensinas endógenas y/o a la limpieza asociada a dichos tratamientos; que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un derivado peptídico 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 cosmético o farmacéutico para estimular las defensas del organismo, preferentemente las defensas de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas. Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para estimular las defensas de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas 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 al sol o al frío o al calor extremos.

Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas que son consecuencia de una proliferación de microorganismos o presentan riesgo de proliferación de microorganismos y/o a la limpieza asociada a dichos tratamientos, que comprende la aplicación sobre la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

De manera preferida, entre las condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas a tratar y/o cuidar causadas por una proliferación de microorganismos o que se encuentran en riesgo de proliferación de microorganismos se encuentran acné, erisipela, herpes, caspa, vitíligo, dermatosis bacterianas, dermatosis fúngicas, eccema, pieles sensibles, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis del pañal, candidiasis genitocrural, candidiasis de las mucosas como por ejemplo y sin sentido limitativo candidiasis vaginales, candidiasis interdigitales o candidiasis asociadas a la diabetes, vaginosis bacteriana, impétigo, foliculitis, forúnculos, rosácea papulopustular, paroniquia, pitiriasis versicolor, síndrome de la piel escaldada por estafilococos, eritrasma, dermatofitosis como por ejemplo y sin sentido limitativo el eccema marginal de Hebra, la tiña del cuero cabelludo, tiña del cuerpo, tiña del pie o pie de atleta, gingivitis, caries dental, periodontitis, tricosporonosis cutánea o piedra blanca, micosis ungueales o onicomicosis, complicaciones infecciosas recurrentes en los procesos de cicatrización de úlceras, heridas o quemaduras, infecciones oftalmológicas, desórdenes cutáneos consecuencia de tratamientos antibióticos o de tratamientos antifúngicos o consecuencia de la exposición ocupacional o de prácticas deportivas de riesgo o consecuencia de desregulaciones hormonales como por ejemplo embarazo, o complicaciones infecciosas recurrentes en personas inmunodeprimidas como por ejemplo y sin sentido limitativo personas afectadas de SIDA o en tratamiento de cáncer o de situaciones de estrés entre otros, halitosis, bromhidrosis, cabellos y/o cuero cabelludo grasos, o cualquier otra condición, desorden y/o patología de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas causadas por una proliferación de *Actinomyces*, *Aspergillus spp.*, *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Clostridium pefringens*, *Demodex folliculorum*, *Epidermophyton floccosum*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Kiebsiella spp.*, *Malazessia furfur*, *Mycobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Pityrosporum ovale*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*, *Streptopyogenes*, *Tinea capitis*, *Tinea corporis*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton yaoundei* o *Trichosporon cutaneum* entre otros. Ejemplos adicionales de microorganismos y condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas pueden encontrarse descritos en “*The Skin Micro flora and Microbial Skin Disease*”, Noble W.C., ed., University of London, Cambridge University Press, UK.

La presente invención proporciona además un método cosmético o farmacéutico para prevenir o tratar las infecciones de las uñas y/o las cutículas que comprende la aplicación sobre las uñas y/o las cutículas de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para prevenir o tratar la bromhidrosis que comprende la administración oral o parenteral o la aplicación en las zonas afectadas por sudoración, preferentemente en las axilas, genitales o pies, de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para prevenir o tratar las infecciones de las mucosas que comprende la aplicación en las mucosas o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona además un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento de las mucosas de la cavidad oral o para la higiene bucal que comprende la aplicación en la cavidad oral o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables. De manera preferente la composición para la higiene bucal es una composición para el tratamiento o prevención de la halitosis, la gingivitis y/o la periodontitis.

La invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento de las mucosas vaginales o para la higiene íntima que comprende la aplicación en los genitales o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento de las mucosas oculares o para la higiene ocular que comprende la aplicación en los ojos o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona además un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento del cabello y/o cuero cabelludo o para la higiene capilar, preferentemente para el tratamiento o la higiene del cabello y cuero cabelludo grasos, para el tratamiento o la higiene del cabello y cuero cabelludo afectados por caspa o para el tratamiento o la higiene de los estados seboreicos, que comprende la aplicación en el cuero cabelludo y cabello o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un derivado peptídico de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones que contienen los derivados peptídicos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas o administrarse por vía oral o parenteral según se requiera para tratar una condición, desorden y/o patología, o de manera diaria para mantener la homeostasis de la flora microbiana de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas.

Por homeostasis de la flora microbiana se entiende la autoregulación de los niveles de flora microbiana presentes en la piel sana, mucosas sanas, cuero cabelludo sano o uñas sanas, que varían según el área del cuerpo, oscilando entre 10^4 y 10^6 CFU/cm² [Selwyn S. (1980) "Microbiology and ecology of human skin" Practitioner 224:1059-1062], y está básicamente constituida por estafilococos, micrococos y difteroides [Noble W.C. y Somerville D.A. en "Microbiology of Human Skin" 1974, W.B. Saunders Company Ltd., ed, London, UK].

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

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la estimulación de las defensas del organismo, preferentemente las defensas de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas. De manera preferente, la estimulación de las defensas del organismo está mediada por la inducción de la expresión de las β -defensinas endógenas, y más preferentemente por la inducción de la expresión de la β -defensina-2 y/o la β -defensina-3 humanas.

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para estimular las defensas de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas 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 al sol o al frío o al calor extremos.

5 Asimismo, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de aque-
 10 llas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas que son consecuencia de una proliferación de microorganismos o presentan riesgo de proliferación de microorganismos. De manera preferida, las composiciones cosméticas o farmacéuticas se elaboran para tratar, cuidar y/o limpiar aquellas áreas de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas afectadas por acné, erisipela, herpes, caspa, vitíligo, dermatosis bacterianas, der-
 15 matosis fúngicas, eccema, pieles sensibles, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis del pañal o candidiasis genitocrural, candidiasis de las mucosas como por ejemplo y sin sentido limitativo candidiasis vaginales, candidia-
 20 sis interdigitales o candidiasis asociadas a la diabetes, vaginosis bacteriana, impétigo, foliculitis, forúnculos, rosácea papulopustular, paroniquia, pitiriasis versicolor, síndrome de la piel escaldada por estafilococos, eritrasma, dermatofitosis como por ejemplo y sin sentido limitativo el eccema marginal de Hebra, la tiña del cuero cabelludo, tiña del cuerpo, tiña del pie o pie de atleta, gingivitis, caries dental, periodontitis, tricofonosis cutánea o piedra blanca, micosis ungueales o onicomycosis, complicaciones infecciosas recurrentes en los procesos de cicatrización de úlceras, heridas o quemaduras, infecciones oftalmológicas, desórdenes cutáneos consecuencia de tratamientos antibióticos o
 25 de tratamientos antifúngicos o consecuencia de la exposición ocupacional o de prácticas deportivas de riesgo o consecuencia de desregulaciones hormonales como por ejemplo embarazo, o complicaciones infecciosas recurrentes en personas inmunodeprimidas como por ejemplo y sin sentido limitativo personas afectadas de SIDA o en tratamiento de cáncer o en situaciones de estrés entre otros, halitosis, bromhidrosis, cabellos y/o cuero cabelludo grasos, o cualquier otra condición, desorden y/o patología de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas causadas por una proliferación
 30 de *Actinomyces*, *Aspergillus spp.*, *Candida albicans*, *Clostridium difficile*, *Clostridium peفرingens*, *Demodex folliculorum*, *Epidermophyton floccosum*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella spp.*, *Malassezia furfur*, *Mycobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Pityrosporum ovale*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*, *Streptopyogenes*, *Tinea capitis*, *Tinea corporis*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton yaoundei* o *Trichosporon cutaneum* entre otros.

En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para prevenir o tratar las infecciones de las uñas y/o
 35 cutículas.

Según otra realización, los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se emplean en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para prevenir o tratar las infecciones de las mucosas, preferentemente las infecciones de las mucosas
 40 de la cavidad oral, tales como por ejemplo y sin sentido limitativo gingivitis o periodontitis, o las infecciones de las mucosas vaginales tales como por ejemplo y sin sentido limitativo candidiasis vaginal o vaginosis bacteriana.

En otra realización adicional la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación
 45 de una composición cosmética o farmacéutica para la higiene bucal. De manera preferente, la composición cosmética o farmacéutica se emplea para el tratamiento o prevención de la halitosis, la gingivitis y la periodontitis. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para la higiene bucal incluyen pastas dentífricas, elixires bucales para el enjuagado de la boca o goma de mascar entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la higiene corporal, para la higiene íntima o la hi-
 50 giene capilar. De forma preferida, las composiciones cosméticas o farmacéuticas para la higiene capilar se seleccionan del grupo formado por las composiciones para la higiene del cabello o cuero cabelludo grasos, composiciones para el tratamiento o prevención de la caspa y las composiciones para la higiene de los estados seborreicos. Ejemplos de
 55 composición cosmética o farmacéutica para la higiene capilar incluyen champús, lociones capilares, tónicos capilares o mascarillas para el cuero cabelludo entre otros. De forma preferida, las composiciones cosméticas o farmacéuticas para la higiene corporal se seleccionan del grupo formado por las composiciones para la higiene de la piel grasa. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para la higiene corporal incluyen jabones, geles de ducha, geles
 60 limpiadores del rostro, geles antibacterianos para después del afeitado, del depilado o del rasurado, leches para el cuerpo o el rostro, lociones o cremas astringentes para pieles grasas. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para la higiene íntima incluyen jabones o geles íntimos.

Una realización adicional de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los derivados peptídicos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para tratar, reducir y/o prevenir la bromhidrosis. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, prevención y/o reducción de la bromhidrosis
 65 incluyen desodorantes y antitranspirantes.

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

5 Ejemplos

Metodología General

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

Abreviaturas

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.

Ac, acetilo; ADN, ácido desoxiribonucleico; Ahx, ácido ϵ -aminoheptanoico o 6-aminocaproico; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; Ala, alanina; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)]-fenoxiacético; Arg, arginina; ARN, ácido ribonucleico; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; Boc, terc-butiloxicarbonilo; Bzl, bencilo; Cbz, benciloxicarbonilo; CFU, unidades formadoras de colonias; cHex, ciclohexilo; CITrt, resina 2-clorotritilo; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DMEM, medio de Eagle modificado por Dulbecco; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; EDTA, ácido etilendiamintetraacético; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas por ionización electrospray; FBS, suero bovino fetal; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; G418, geneticina; Glu, ácido glutámico; hBD, β -defensinas humanas; HNP, α -defensinas humanas; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; Ile, isoleucina; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; IPL, intense pulse light; LPS, lipopolisacárido de *Pseudomonas aeruginosa*; MBHA, resina *p*-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; Met, metionina; mLV, vesículas multilaminares; MSH, hormona estimulante de melanocitos; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; NMP, *N*-metilpirrolidona; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo; Phg, fenilglicina; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; [®], resina; RPMI-1640, medio de Roswell Park Memorial Institute; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa por retrotranscripción; SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida; spp., especies; tBu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Tos, *para*-toluensulfonilo o tosilato; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Trt, trifenilmetilo o tritilo; ULAs, unidades de absorción de luminiscencia; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta.

Síntesis química

Todos los procesos sintéticos se llevan a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso, en reactores de Pyrex[®] equipados con una placa porosa, o en un sintetizador automático ACT396 Ω (Advanced Chemtech, Inc). Los disolventes y los reactivos solubles se eliminan por succión. La eliminación del grupo Fmoc se lleva a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 mL/g resina) [Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralto, E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se han llevado a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 mL disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se han realizado con 3 mL disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realiza mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E., Colescott R.L., Bossinger C.D. y Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" *Anal. Biochem.* 34:595-598]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se han llevado a cabo a temperatura ambiente.

Ejemplo 1

Procedimiento general de síntesis de las peptidil-resinas

Síntesis de Fmoc-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-O-2-CITrt-[®] y Fmoc-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-AM-MBHA-[®].

Se pesaron 250 mg de las resinas comerciales H-L-Ile-O-2-CITrt-[®], H-L-Ala-O-2-CITrt-[®], H-L-Phg-O-2-CITrt-[®], H-D-Phg-O-2-CITrt-[®] y Fmoc-AM-MBHA-[®] y se distribuyeron en 12, 6, 6, 6 y 24 pocillos respectivamente, del reactor de 96 posiciones de un sintetizador múltiple ACT396 Ω . Se programó la síntesis de los péptidos a través del software comercial de Advanced Chemtech v.1.36.03. Se preparó una solución matriz de cada uno de los aminoácidos Fmoc-Ahx-OH, Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-D-Ala-OH, Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-D-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-D-Ile-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-D-Met-OH, Fmoc-L-Phg-OH y Fmoc-D-Phg-OH en DMF a una concentración 0.5M conteniendo 0.5M de HOBt, así como una solución de DIPCDI 1 mM y una solución de piperidina al 20% en DMF. En cada caso, los ciclos de incorporación de cada aminoácido se programaron con la siguiente secuencia: lavados (DMF, 3 x 2 min), desprotección (20% piperidina en DMF, 1 x 5 min + 1 x 20 min), lavados (DMF, 3 x 2 min), acoplamiento de aminoácido deseado (5 equiv Fmoc-aminoácido, 5 equiv DIPCDI, 60 min) y lavados (DMF, 3 x 2 min).

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

ES 2 324 192 B1

Ejemplo 2

Procedimiento general de escisión de grupo protector Fmoc N-terminal

5 *Síntesis de H-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-O-2-CITrt-® y H-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-AM-MBHA-®.*

Se alicuotaron 50 mg de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 1 y se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales (20% piperidina en DMF, 1 x 5 min + 1 x 20 min). Las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

Ejemplo 3

Procedimiento de introducción de grupo R¹ palmitoilo

15 *Síntesis de Palm-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-O-2-CITrt-® y Palm-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-AM-MBHA-®.*

Sobre 50 mg de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 1, previamente desprotegido el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales, se incorporaron 10 equiv de ácido palmítico predisoluto en 1 mL de DMF, en presencia de 10 equiv de HOBt y 10 equiv de DPCDI. Se dejaron reaccionar durante 15 h, pasadas las cuales las peptidil-resinas se lavaron con THF (5 x 1 min), DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), THE (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter (3 x 1 min), y se secaron al vacío.

Ejemplo 4

Procedimiento de introducción de grupo R¹ acetilo

30 *Síntesis de Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-O-2-CITrt-® y Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-AM-MBHA-®.*

50 mg de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 1, previamente desprotegido el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales, se trataron con 25 equiv de anhídrido acético en presencia de 25 equiv de DIEA utilizando 0.5 mL de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30 min, pasados los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

Ejemplo 5

Procedimiento de escisión de soporte polimérico

40 *Obtención de H-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-OH, Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-OH, Palm-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-OH, H-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-NH₂, Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-NH₂ y Palm-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-NH₂.*

45 25 mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los ejemplos 2, 3 y 4 se trataron con 0.5 mL de TFA-TIS-H₂O (90:5:5) durante 2 h a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 10 mL éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 10 mL éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

50 El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0.07% TFA) en H₂O (+0.1% TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

Ejemplo 6

55 *Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R² amina sustituida*

Obtención de Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-NH-(CH₂)₁₅-CH₃.

60 Los derivados peptídicos Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de las peptidil-resinas Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-O-2-CITrt-® del Ejemplo 4, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con una solución del 3% de TFA en DCM durante 5 minutos. Los filtrados se recogieron sobre éter dietílico frío y se repitió el tratamiento tres veces. Se rotavaporaron las soluciones etéreas a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron. Se pesaron 10 mg de los crudos obtenidos en un balón, se añadieron 3 equiv de hexadecilamina y 25 mL de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv de DPCDI, y se dejaron reaccionar con agitación magnética a 47°C. Se controlaron las reacciones mediante HPLC por desaparición de los productos iniciales, siendo completas tras 24-48 h. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-AA¹-AA²-AA³-AA⁴-NH-(CH₂)₉-CH₃ con las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25 mL de una mezcla de

ES 2 324 192 B1

TFA-DCM-anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 250 mL de éter dietílico frío, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disolvieron en una mezcla del 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron.

- 5 El análisis por HPLC de los derivados peptídicos obtenidos en gradientes de MeCN (+0.07% TFA) en H₂O (+0.1% TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los derivados peptídicos obtenidos se confirmó por ES-MS.

10 Ejemplo 7

Composición de una crema facial conteniendo Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH

15	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	A BUTYROSPERMUM PARKII	3.5-4.5
	A CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3-5
20	A GLYCERYL STEARATE S.E.	1.5-2.5
	A SQUALANE	0.5-1
	A PEG-100 STEARATE	1
	A POLYSORBATE 60	0.30
	A CETYL PALMITATE	1.5-2.5
25	A DIMETHICONE	2.5-3.5
	A CETEARYL ALCOHOL	1.5-2.5
	A PALMITIC ACID	0.5
30	B AQUA (WATER)	2
	B GLYCERIN	1.5-2.5
	B BUTYLENE GLYCOL	1-3
	B MANNITOL	0.5-1.5
35	B HYDROGENATED LECITHIN	0.5-1.5
	B PROPYLENE GLYCOL	0.5-1.5
	C CARBOMER	0.4
	C ETHYLHEXYL PALMITATE	1.5-2.5
40	D TROMETHAMINE	0.4
	D AQUA (WATER)	1
	E PRESERVATIVES	q.s.
45	F Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH	0.10
	F AQUA (WATER)	c.s.p.100

50 Preparación

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

65

ES 2 324 192 B1

Ejemplo 8

Preparación y composición de liposomas conteniendo *Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH*

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

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
DIPALMITOYLPHOSPHATIDYLCHOLINE	4.0
<i>Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH</i>	0.2
PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0.5
AQUA (WATER)	c.s.p.100

Ejemplo 9

Preparación de una composición en forma de gel de liposomas conteniendo *Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH*

Se dispersaron los liposomas del ejemplo 8 en agua con los conservantes (EDTA, imidazolidinyl urea y Phenonip®) bajo agitación suave. Se añadió Hispagel® 200 [INCI: Aqua, glycerin y glyceryl polyacrylate] y se agitó suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
LIPOSOMAS CONTENIENDO <i>Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH</i> (1%)	10.00
DISODIUM EDTA	0.15
IMIDAZOLIDINYL UREA	0.10
PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0.50
AQUA (WATER)	29.25
AQUA (WATER), GLYCERIN, GLYCERYL POLYACRYLATE	60.00

Ejemplo 10

Composición para el tratamiento de las uñas conteniendo *Palm-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH*

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A CETEARYL ALCOHOL/ SODIUM CETEARYL SULFATE	10
A PRUNUS DULCIS	0.05
A BUTYROSPERMUM PARKII	0.5
A ZINC OXIDE	0.5
A TOCOPHERYL ACETATE	0.1
A METHYL PARABEN	0.1-0.3
B GLYCERIN	13
B AQUA (WATER)	10
B HYDROLIZED SOY PROTEIN	0.1
C <i>Palm-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH</i>	0.1
C AQUA (WATER)	c.s.p. 100

ES 2 324 192 B1

Preparación

- Mezclar los componentes de la Fase A y calentar a 70°C.
- 5 - Mezclar los componentes de la Fase B y calentar a 70°C.
- Sobre la Fase B añadir la Fase A agitando con homogenizador (Silverson) durante 5 minutos y mantener la homogenización durante 15 minutos.
- 10 - Iniciar el enfriamiento hasta 30-35°C con agitación suave. A 35-38°C añadir la Fase C previamente solubilizada.

Ejemplo 11

- 15 *Composición de una loción corporal conteniendo Palm-L-Arg-Ahx-L-Ala-NH₂*

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
20	A CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3-5
	A GLYCERYL STEARATE SE.	2.5
	A PEG-100 STEARATE	1
25	A SQUALANE	2
	A DIMETHICONE	0.5-1
	A CETYL ALCOHOL	0.4-0.8
	B AQUA (WATER)	1
30	B BUTYLENE GLYCOL	1-3
	B GLYCERIN	0.5-2
	B PROPYLENE GLYCOL	0.5-1.5
	C CARBOMER	0.2
35	C ETHYLHEXYL PALMITATE	0.5-1.5
	C ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER	0.1
	D AQUA (WATER)	1
40	D TROMETHAMINE	0.25
	E PRESERVATIVES	q.s.
	F <i>Palm-L-Arg-Ahx-L-Ala-NH₂</i>	0.10
45	F AQUA (WATER)	c.s.p. 100

Preparación

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

ES 2 324 192 B1

Ejemplo 12

Composición de una loción capilar conteniendo $\text{Ac-L-Arg-Phg-Phg-NH-(CH}_2\text{)}_{15}\text{-CH}_3$

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A ALCOHOL DENAT.	50-60
A PANTHENOL	0.05-0.15
A ZINC RICINOLEATE	0.05-0.10
A FRAGRANCE	0.02
B AQUA (WATER)	c.s.p.100
B $\text{Ac-L-Arg-Phg-Phg-NH-(CH}_2\text{)}_{15}\text{-CH}_3$	0.01

Preparación

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

Ejemplo 13

Composición de un colutorio conteniendo $\text{Ac-L-Arg-Phg-Phg-OH}$

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
$\text{Ac-L-Arg-Phg-Phg-OH}$	0.10
SODIUM SACCARIN	0.01-0.03
SORBITOL	4-6
PROPYLENE GLYCOL	8-12
PEG-60 HYDROGENATED CASTOR OIL	1-3
AQUA (WATER)	c.s.p.100

Preparación

- Mezclar los componentes hasta completa homogenización.

Ejemplo 14

Ensayo de activación del promotor de la hBD2 en línea celular estable por los compuestos de fórmula general (I) obtenidos en los Ejemplos 5 y 6

La línea celular epitelial humana A549 fue cultivada utilizando medio RPMI-1640 suplementado con FBS y Penicilina-Estreptomicina. Se cultivaron de forma rutinaria, desdoblado los cultivos dos veces por semana a una dilución 1:10 utilizando Tripsina-EDTA. Se sembraron 10^6 células de la línea A549 en disco de 60 mm tratado con polilisina. A las 24 h se cotransfectaron con $10 \mu\text{g}$ de una construcción génica compuesta por promotor génico de la hBD2 seguido del gen de la proteína luciferasa (pGL3-hBD2promotor-Luc), y el ADN plasmídico pcDNA3B conteniendo el gen de resistencia al antibiótico geneticina, a una relación 1:5 pcDNA3B.1/pGL3-hBD2promotor-Luc. Para la transfección se utilizaron $25 \mu\text{L}$ de LipofectamineTM 2000. Tras 24 h se empezó la selección con medio completo suplementado con el antibiótico G418-Geneticin[®], renovándose el medio de selección cada 2 días. Se aislaron distintos clones que se caracterizaron y seleccionaron en base a la actividad luciferasa.

Las líneas estables seleccionadas fueron cultivadas utilizando el medio completo para la línea parental suplementado con G418. Se cultivaron de forma rutinaria, desdoblado los cultivos dos veces por semana a una dilución 1:10 utilizando Tripsina-EDTA.

Se determinó la capacidad de activar el promotor de la hBD2 mediante el ensayo de actividad luciferasa ya que un agente inductor transcripcional de la síntesis de la hBD2 provoca la producción de la enzima luciferasa mediante la

activación del promotor génico de la hBD2 contenido en la construcción pGL3-hBD2promotor-Luc, observándose un aumento de luminiscencia. Las líneas celulares estables seleccionadas fueron sembradas a 20.000 células por placa. Tras 24 h, las placas se lavaron y se incubaron 24 h en medio RPMI-1640 modificado sin L-Isoleucina con los diferentes derivados peptídicos a una concentración de 0.5 mM. Como controles positivos se utilizaron LPS (100 µg/mL) y L-Isoleucina (25 µg/mL) con el mismo tratamiento que los derivados peptídicos. Una vez finalizado el periodo de incubación, se añadió el reactivo *Steady-Glo Luciferase Assay System* (Promega Corp.) a las células, siguiendo el protocolo de la casa comercial. La señal luminiscente (ULAs/sg) producida por la reacción entre la luciferasa y su sustrato se cuantificó con un luminómetro de placa LUMIstar Galaxy (BMG Labtechnologies). A partir de los valores de actividad luciferasa (ULAs/sg), normalizando con los controles negativos, se determinó la activación del promotor de la hBD2. La Tabla 1 detalla la actividad de los compuestos de fórmula general (I) que mostraron un incremento de luminiscencia igual o mayor del 20%.

Tabla 1.

COMPUESTO	INCREMENTO LUMINISCENCIA
CONTROL	100%
LPS	185%
L-Ile	127%
Ac-L-Arg-Phg-Phg-OH	120%
Ac-L-Glu-Phg-L-Ala-OH	121%
Ac-L-Arg-Phg-L-Ala-L-Ile-OH	125%
Ac-L-Arg-Ahx-Phg-L-Ile-OH	125%
H-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH	125%
Ac-L-Arg-L-Met-Phg-L-Ile-OH	127%
Ac-L-Arg-Phg-L-Ala-OH	127%
Ac-L-Glu-Phg-L-Ala-L-Ile-OH	130%
Ac-L-Glu-L-Met-Phg-L-Ile-OH	131%
Ac-L-Arg-Phg-Phg-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	135%
Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH	137%
Palm-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-NH ₂	137%
Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-L-Ile-OH	138%
Ac-L-Arg-Phg-Phg-L-Ile-OH	138%
Ac-L-Glu-Phg-Phg-L-Ile-OH	145%
Ac-L-Arg-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH	153%
Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH	196%

Ejemplo 15

Cuantificación del ARNm de la hBD2 secretado en queratinocitos humanos tras incubación con Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH, Ac-L-Arg-Phg-Phg-OH y Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH

La cuantificación de la cantidad de ARNm secretado se realizó por medio de un ensayo de RT-PCR cuantitativa a tiempo real. Se utilizaron 3.10⁶ células de una línea humana de queratinocitos, sembradas en frascos de 25 cm². Se lavaron las células y se incubaron 16 h-24 h con los distintos derivados peptídicos a una concentración 1 mM o 0.25 mM en un volumen de 3 mL de medio DMEM. Se emplearon LPS (100 µg/mL) y L-Ile (200 µg/mL) como controles positivos. Los sobrenadantes de las células fueron guardados a -80°C, para analizar el nivel de proteína hBD2 secretada y a partir de las células se extrajo el ARN total con el kit *RNeasy* (Qiagen) siguiendo el protocolo de la casa comercial.

A partir de 1 µg de ARN total de cada muestra, se realizó una reacción de retrotranscripción en un termociclador *Mastercycler* utilizando el kit *GeneAmp RNA PCR* (Applied Biosystems) según el protocolo de la casa comercial, y posteriormente una PCR a tiempo real mediante el ensayo con el fluoróforo *SYBR Green I* en un *ABI PRISM 7700 Sequence Detector* (Applied Biosystems).

Se cuantificó la cantidad de ARNm normalizándolo respecto a los valores del ARN ribosómico 18S endógeno. A su vez estos valores se normalizaron respecto de las células sin tratamiento y fueron representados como nivel relativo de ARNm de la hBD2.

Tabla 2.

COMPUESTO	Nivel relativo de ARNm de hBD2
CONTROL	100%
LPS	192%
L-Ile	125%
1mM Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH	323%
0.25mM Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH	126%
0.25mM Ac-L-Arg-Phg-Phg-OH	201%

Ejemplo 16

Cuantificación de la hBD2 secretada en queratinocitos humanos tras incubación con Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH, Ac-L-Arg-Phg-Phg-OH y Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH

Se cuantificó la cantidad de hBD2 secretada por queratinocitos humanos mediante un ensayo ELISA empleando el kit comercial Human BD-2 ELISA Development (Peptotech) a partir de los sobrenadantes de las células provenientes del Ejemplo 15.

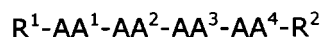
A partir de los datos de absorbancia obtenidos se calculó el nivel de la proteína hBD2 previa calibración con hBD2 recombinante. Los valores de hBD2 obtenidos se normalizaron respecto a los valores de los ensayos control (células sin tratamiento).

Tabla 3.

COMPUESTO	Nivel relativo de hBD2
CONTROL	100%
LPS	143%
L-Ile	134%
1mM Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH	129%
0.25mM Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH	126%
0.25mM Ac-L-Arg-Phg-Phg-OH	116%

REIVINDICACIONES

1. Un derivado peptídico de fórmula general (I)



(I)

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

AA¹ se selecciona del grupo formado por -Glu- y -Arg-;

AA² se selecciona del grupo formado por -Met-, -Ahx- y -Phg-;

AA³ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Phg-;

AA⁴ se selecciona del grupo formado por -Ile- o un enlace sencillo;

R¹ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, araiquilo sustituido o no sustituido y R⁵-C(O)-; y

R² se selecciona del grupo formado por -NR³R⁴, -OR³ y -SR³;

donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y araiquilo sustituido o no sustituido;

donde R⁵ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

2. Derivado peptídico según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R¹ es H, o un grupo R⁵-C(O)- donde R⁵ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, araiquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo que comprende una cadena alquílica de 1 a 3 átomos de carbono y un grupo heterociclilo aromático con de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono sustituido o no sustituido.

3. Derivado peptídico según la reivindicación 2, **caracterizado** porque R¹ se selecciona del grupo formado por H, acetilo, *tert*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.

4. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque R² es -NR³R⁴, -OR³ o -SR³, donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₅-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo que comprende una cadena alquílica de 1 a 3 átomos de carbono y un grupo heterociclilo aromático con de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono, sustituido o no sustituido.

5. Derivado peptídico según la reivindicación 4, **caracterizado** porque R² se selecciona del grupo formado por -NR³R⁴ y -OR³, donde R³ y R⁴ son iguales o diferentes.

6. Derivado peptídico según la reivindicación 5, **caracterizado** porque R³ y R⁴ se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

7. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque AA¹ es -Glu-, AA² es -Met-, AA³ es -Ala- y AA⁴ es -Ile-.

ES 2 324 192 B1

8. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque AA¹ es -Arg-, AA² es -Ahx-, AA³ es -Ala- y AA⁴ es un enlace sencillo.

9. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque AA¹ es -Arg-, AA² es -Phg-, AA³ es -Phg- y AA⁴ es un enlace sencillo.

10. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque R¹ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA¹ es -L-Glu-, AA² es -L-Met-, AA³ es -L-Ala-, AA⁴ es -L-Ile- y R² es -NR³R⁴ o -OR³ donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

11. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 8, **caracterizado** porque R¹ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA¹ es -L-Arg-, AA² es -Ahx-, AA³ es -L-Ala-, AA⁴ es un enlace sencillo y R² es -NR³R⁴ o -OR³ donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

12. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 9, **caracterizado** porque R¹ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA¹ es -L-Arg-, AA² es -L-Phg- o -D-Phg-, AA³ es -L-Phg- o -D-Phg-, AA⁴ es un enlace sencillo y R² es -NR³R⁴ o -OR³ donde R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

13. Derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque R¹ se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R² se selecciona del grupo formado por -OH y -NH₂.

14. Derivado peptídico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 seleccionado del grupo formado por

Ac-L-Arg-L-Phg-L-Phg-OH,

Ac-L-Arg-L-Phg-D-Phg-OH,

Ac-L-Arg-D-Phg-L-Phg-OH,

Ac-L-Arg-D-Phg-D-Phg-OH,

Ac-L-Glu-L-Phg-L-Ala-OH,

Ac-L-Glu-D-Phg-L-Ala-OH,

Ac-L-Arg-L-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-D-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-Ahx-L-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-Ahx-D-Phg-L-Ile-OH,

H-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-L-Met-L-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-L-Met-D-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-L-Phg-L-Ala-OH,

Ac-L-Arg-D-Phg-L-Ala-OH,

Ac-L-Glu-L-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-D-Phg-L-Ala-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-L-Met-L-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-L-Met-D-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-OH,

Ac-L-Arg-L-Phg-L-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

Ac-L-Arg-L-Phg-D-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

Ac-L-Arg-D-Phg-L-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

Ac-L-Arg-D-Phg-D-Phg-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

5 Palm-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-NH₂,

Ac-L-Arg-Ahx-L-Ala-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-L-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,

10

Ac-L-Arg-L-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Arg-D-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,

15

Ac-L-Arg-D-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-L-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-L-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,

20

Ac-L-Glu-D-Phg-L-Phg-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-D-Phg-D-Phg-L-Ile-OH,

25

Ac-L-Arg-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH,

Ac-L-Glu-L-Met-L-Ala-L-Ile-OH, y

sus mezclas o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

30

15. Procedimiento de obtención de un derivado peptídico de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 **caracterizado** porque se realiza en fase sólida o en solución.

35

16. Procedimiento según la reivindicación 15, **caracterizado** porque los grupos amino libre se protegen mediante Boc o Fmoc, los grupos carboxilo libre se protegen mediante tBu, Bzl, cHex, All o Trt, la cadena lateral de arginina se protege con Pmc, Pbf, Mtr o Tos y la cadena lateral de glutámico se protege con tBu, All, Trt, cHex o Bzl.

40

17. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un derivado peptídico de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

45

18. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 17, **caracterizada** porque el derivado peptídico de fórmula general (I) se encuentra a una concentración comprendida entre el 0.000001% y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.

50

19. Composición cosmética o farmacéutica, según la reivindicación 18, **caracterizada** porque dicha concentración está comprendida entre el 0.0001% y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

55

20. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, **caracterizada** porque el derivado peptídico de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado a un vehículo o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas.

60

21. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 **caracterizada** porque el derivado peptídico de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

65

22. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21 **caracterizada** porque se selecciona del grupo formado por 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, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, jaleas y gelatina.

ES 2 324 192 B1

23. Composición cosmética o farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, **caracterizada** porque es un producto seleccionado del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales, polvos, esmaltes de uñas, lociones quitaesmaltes, lociones quitacutículas, desodorantes y antitranspirantes.
24. Composición cosmética o farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, **caracterizada** porque el derivado peptídico de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.
25. Composición cosmética o farmacéutica, según la reivindicación 24, **caracterizada** porque el tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y mascarillas faciales.
26. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, **caracterizada** porque comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un agente activo seleccionado del grupo formado por agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes anti-envejecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anti-contaminación atmosférica, agentes anti-glicación, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, agentes anti-prurito, agentes para el tratamiento de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B), o mezclas de ellos.
27. Composición cosmética o farmacéutica, según la reivindicación 26, **caracterizada** porque el agente activo es de origen sintético o es un extracto vegetal o proviene de un procedimiento de biofermentación.
28. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, **caracterizada** porque el agente activo es un agente bactericida, fungicida, fungistático y/o bacteriostático o un extracto natural o aceite esencial con actividad bactericida, bacteriostática, fungistática y/o fungicida intrínseca.
29. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, **caracterizada** porque el agente activo es un agente antiinflamatorio y/o analgésico o un extracto natural o aceite esencial con actividad analgésica y/o antiinflamatoria intrínseca.
30. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, **caracterizada** porque el agente activo es un agente con actividad cicatrizante y/o reepitelizante o un extracto natural o aceite esencial con actividad cicatrizante y/o reepitelizante intrínseca.
31. Composición cosmética o farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 27, **caracterizada** porque el agente activo es un agente estimulador de la síntesis de las defensinas o un extracto natural o aceite esencial con actividad estimuladora de la síntesis de las defensinas intrínseca.
32. Uso de un derivado peptídico de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas.
33. Uso según la reivindicación 32 en el que el tratamiento, cuidado y/o limpieza consiste en la estimulación de las defensas de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas.

ES 2 324 192 B1

34. Uso según la reivindicaciones 33, en el que la estimulación está mediada por la inducción de las proteínas endógenas β -defensina-2 y/o β -defensina-3 humanas.

5 35. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34 en el que el tratamiento, cuidado y/o limpieza se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica de la composición cosmética o farmacéutica.

36. Uso según la reivindicación 35 en el que la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión o cualquier combinación de ellas.

10 37. Uso según la reivindicación 32 en el que el tratamiento y/o cuidado están destinados a mantener la homeostasis de la flora microbiana de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas.

15 38. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 37 para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas que son consecuencia de una proliferación de microorganismos o presentan riesgo de proliferación de microorganismos.

20 39. Uso según la reivindicación 38 en el que dichas condiciones, desórdenes y/o patologías se seleccionan del grupo formado por acné, eccema, dermatitis atópica, pieles sensibles, rosácea papulopustular, bromhidrosis, dermatitis seborreica, cabellos y/o cuero cabelludo grasos, caspa, infecciones oftalmológicas, candidiasis, vaginosis bacteriana, gingivitis, periodontitis y halitosis.

25 40. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38 para estimular las defensas de la piel 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.

30 41. Uso según la reivindicación 40, en el que los agentes externos agresivos se seleccionan del grupo formado por sol, frío extremo y calor extremo.

42. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 41 para el tratamiento de las mucosas de la cavidad oral o para la higiene bucal.

35 43. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 41 para el tratamiento del cabello y/o cuero cabelludo o para la higiene capilar.

44. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 32 a 41 para el tratamiento de la piel del cuerpo o las mucosas o para la higiene corporal.

40 45. Uso, según la reivindicación 44, en el que la composición es una composición para el tratamiento de las mucosas vaginales o para la higiene íntima.

46. Uso, según la reivindicación 44, en el que la composición es una composición desodorante y/o antitranspirante.

45 47. Uso según la reivindicación 44 para el tratamiento de las mucosas oculares o para la higiene ocular.

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 324 192

⑫ Nº de solicitud: 200800243

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 30.01.2008

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 20040259795 A1 (JULIUS et al.) 23.12.2004, párrafos [0002],[0039],[0097],[0189],[0191],[0193],[0198]-[0203].	1-47
A	US 20020076393 A1 (FEHLBAUM et al.) 20.06.2002, párrafos [0006],[0009],[0029]-[0030],[0032]-[0035].	1-47
A	WO 9964439 A2 (CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY) 16.12.1999, páginas 1,2,10; reivindicaciones 1-5.	1-47

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

27.04.2009

Examinador

S. González Peñalba

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07K 5/08 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07K, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, BIOSIS, EMBASE, NLP, MEDLINE, XPESP, STN

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 27.04.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-47	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-47	SÍ
	Reivindicaciones		NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2004/0259795	23.12.2004
D02	US 2002/0076393	20.06.2002
D03	WO 99/64439	16.12.1999

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a un derivado peptídico de fórmula (I), a su procedimiento de obtención y a sus composiciones cosméticas como estimulador de las proteínas beta defensinas 2 y 3 humanas. Y a su uso para el tratamiento, cuidado y/o limpieza de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o uñas.

El documento D01 hace referencia a una proteína LAIT (CD14) soluble, procedente de mamíferos, y a las proteínas relacionadas, que induce directamente la expresión de polipéptidos antibióticos, concretamente defensinas en las células epiteliales de mamíferos.

El documento D02 se refiere a una composición que comprende isoleucina o isómeros activos análogos para incrementar la producción de defensinas en células eucarióticas.

El documento D03 hace referencia a la administración de un estimulante CAP que comprende un inductor seleccionado del grupo: inductor de extracto de pared celular, un inductor purificado, un inductor de péptidoglicano y sus mezclas para mejorar o inducir la producción de péptidos antimicrobianos catiónicos, preferiblemente alfa y beta defensinas en las células epiteliales.

Ninguno de los documentos citados, considerados individualmente o en combinación, revelan la invención definida en las reivindicaciones 1-47. además en los documentos citados no existen sugerencias que dirijan al experto en la materia hacia la invención definida en dichas reivindicaciones. Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-47 cumple los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial de acuerdo con la LP Arts. 6, 8 y 9.