

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 654 342**

(51) Int. Cl.:

**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61K 8/64** (2006.01)  
**A61K 8/99** (2007.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2011 PCT/EP2011/002799**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11154126**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 11725874 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2579952**

---

(54) Título: **Tratamiento antienvejecimiento para la piel**

(30) Prioridad:

**09.06.2010 US 797222**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2018**

(73) Titular/es:

**LIPOTEC, S.A. (100.0%)  
C/Isaac Peral 17  
8550 Gava, ES**

(72) Inventor/es:

**CEBRIAN PUCHE, JUAN;  
ALMIÑANA DOMENECH, NURIA y  
DELGADO GONZALEZ, RAQUEL**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 654 342 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Tratamiento antienvejecimiento para la piel

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento antienvejecimiento para la piel que comprende administrar la toxina botulínica a un área de la piel facial y/o del cuello, combinada con la administración de una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido derivado de la proteína SNAP-25 y/o al menos un péptido derivado de encefalina y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente aceptable. El tratamiento combinado prolonga en tiempo la eficacia antienvejecimiento de las inyecciones de toxina botulínica.

**10 Antecedentes de la invención**

Las arrugas de expresión son arrugas que resultan del estrés ejercido por las contracciones de los músculos faciales responsables de causar expresiones faciales en la piel de la cara. Las arrugas de expresión se localizan habitualmente en la frente, en el espacio entre las cejas, alrededor de la boca y/o alrededor de los ojos. Dependiendo de la forma de la cara, la frecuencia de expresión y la existencia de tics (movimientos convulsivos que se repiten frecuentemente, provocados por la contracción involuntaria de uno o varios músculos, en este caso músculos faciales), las arrugas de expresión pueden aparecer incluso durante la adolescencia. Los factores externos tales como la exposición al sol enfatizan su profundidad y su visibilidad.

La base o el mecanismo para la formación de estas arrugas faciales es la tensión de los músculos de la epidermis que arrastra la piel hacia dentro. Esta tensión muscular es el resultado de la hiperactividad de los nervios que inervan el músculo facial. La hiperactividad de los nervios se caracteriza por la liberación incontrolada y excesiva de neurotransmisores que excitan las fibras musculares. Debido a esto, los músculos que controlan la exocitosis neuronal contribuyen a relajar la tensión muscular y, en consecuencia, a eliminar las arrugas.

Las inyecciones de toxina botulínica se han usado ampliamente para tales fines, en particular el serotipo A (BOTOX® Cosmetic/Vistabel, Allergan Inc., Dysport™, Ipsen Biopharm, Ltd. y Azzalure®, Galderma S.A.) >BCarruthers, A., Kiene, K. y Carruthers, J. (1996) "Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology" J. Am. Acad. Dermatol. 34, 788-797; Cheng, C.M. (2007) "Cosmetic use of botulinum toxin type A in the elderly" Clin. Interv. Aging. 2, 81-83; Ascher, B., Talarico, S., Cassuto, D., Escobar, S., Hexsel, D., Jaén, P., Monheit, G., Rzany, B., Viel, M. (2010) "International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A (Speywood Unit) - part I: upper facial wrinkles" J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.]. Dichas técnicas envían la toxina a los músculos para producir un efecto local. Las neurotoxinas botulínicas inhiben la exocitosis neuronal en la unión neuromuscular (sinapsis nervio-músculo) escindiendo cualquiera de las proteínas que conforman el complejo SNARE que dirige y controla la liberación de acetilcolina acumulada en las vesículas, provocando de esta manera la debilidad del músculo cercano.

Los efectos paralíticos de la toxina son reversibles con una duración media de 3-4 meses, dependiendo de la gravedad de las arrugas y la resistencia de los músculos tratados [Rzany, B., Ascher, B., Monheit, G.D. (2010) "Treatment of glabellar lines with botulinum toxin type A (Speywood Unit): a clinical overview" J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 24, S1, 1-14]. El máximo de eficiencia después de la inyección de la toxina botulínica se obtiene durante el primer mes después de la administración, con una decadencia aguda a lo largo del siguiente par de meses, es decir 2 meses después de la inyección de toxina botulínica el promedio de reducción de arrugas es aproximadamente el 40 % del máximo del promedio de reducción de arrugas y aproximadamente el 20 % 4 meses después de la inyección. El tratamiento por lo tanto requiere la inyección repetida de la toxina botulínica, que puede activar una respuesta inmune que terminará provocando una clara pérdida de efectividad de tratamiento. Esta pérdida de efectividad de tratamiento con la toxina botulínica implica la necesidad de aumentar la dosis administrada en posteriores tratamientos, que a su vez provoca una potenciación de la respuesta inmune. Como una alternativa al tratamiento con la toxina botulínica serotipo A, se ha considerado el uso de diferentes toxinas botulínicas, tales como el serotipo B, el serotipo F y el serotipo E. Sin embargo, la aplicación de diferentes serotipos no puede considerarse una solución al problema, debido a que antes o después, la reacción inmune puede ocurrir de nuevo. Además, el tratamiento con toxinas botulínicas para la mejora estética no está exento de efectos secundarios adversos, siendo lo más frecuentemente informado ( $\geq 10\%$  de prevalencia) las reacciones en el sitio de inyección y dolor de cabeza, pero también con una prevalencia despreciable ( $\geq 1-10\%$ ) ptosis, paresia facial, aumento del lagrimeo u ojos secos, edema del párpado, astenopia y espasmos musculares alrededor de los ojos. Tales efectos secundarios son transitorios y moderados en intensidad pero podrían durar varias semanas y pueden desalentar a los voluntarios a reinyectar la toxina tan pronto como las arrugas reaparecen. La frecuencia de reinyección de toxina botulínica puede consensuarse con el médico quien debe equilibrar entre el beneficio y los posibles efectos secundarios emergentes del tratamiento. Como una praxis médica regular, los médicos recomiendan reinyecciones cada 6 meses.

La industria cosmética ha realizado muchos esfuerzos por desarrollar nuevas moléculas que imiten los efectos paralíticos de las toxinas botulínicas, pero con estructuras moleculares mucho más sencillas y más estables, que no inducen respuestas inmunes y cuyo coste de fabricación sea económico. Las moléculas de tipo péptido cumplen con

estas propiedades y resuelven los problemas presentados por el tratamiento con la toxina botulínica. Específicamente, la patente EP 1180524 B1 y la solicitud de patente WO 2008/049945 A1 de Lipotec, S.A. describe péptidos derivados del fragmento amino terminal de la proteína SNAP-25 que inhiben la exocitosis neuronal y de esta manera posee efecto anti-arrugas. La solicitud internacional WO 97/34620 A1 también describe péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, en particular su carboxi terminal, o de la sinaptobrevina o la sintaxina capaces de inhibir la exocitosis neuronal.

Un enfoque diferente para inhibir la contracción muscular es aquel logrado actuando al nivel post-sináptico. Este es el enfoque de algunos péptidos anti-arugas de expresión disponibles en el mercado tales como Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30] comercializado por Lipotec que interfiere con la agrupación del receptor de acetilcolina, o Vialox® [INCI: Pentapeptide-3] y Syn®-Ake [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate], comercializado por Pentapharm/DSM, que son antagonistas del receptor de acetilcolina.

Otros procedimientos descritos para la reducción y/o eliminación de arrugas de expresión implican el uso de antagonistas del canal de calcio, particularmente sales de manganeso (FR 2809005 A1), alverina (FR 2798590 A1) o gluconato magnésico (FR 2846885 A1), o el uso de agonistas del canal de cloruro tales como glicina (EP 0704210 A2) o extractos de Iris pallida (FR 2746641 A1).

Un mecanismo de acción diferente para inhibir la exocitosis neuronal se describe en la solicitud de patente EP 1892247 A1 de Lipotec, S.A. El documento describe una familia de péptidos derivados de la secuencia de encefalina que son eficaces en la reducción y/o eliminación de arrugas faciales, especialmente arrugas de expresión, actuando activando corrientes de  $K^+$  en neuronas provocando un efecto de hiperpolarización que resulta en una reducción en la exocitosis neuronal dependiente de  $Ca^{2+}$ .

En la solicitud de patente EP 1892247 A1 de Lipotec, S.A. también se describe el efecto de la combinación de péptidos derivados de SNAP-25 con péptidos derivados de encefalina. Esta combinación de ambos mecanismos complementarios para atenuar la contracción muscular proporciona una efectividad potenciada y sostenida para reducir las arrugas de expresión.

Se mantiene la necesidad de la mejora en la realización de tratamientos de toxina botulínica y es especialmente necesario prolongar los beneficios recibidos del tratamiento y/o minimizar la necesidad de múltiples tratamientos para un resultado cosméticamente observable.

Sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que la administración en áreas de la piel facial y/o del cuello de una composición cosmética que comprende péptidos derivados de la proteína SNAP-25, que bloquea la exocitosis neuronal y/o péptidos derivados de encefalina, que reducen la exocitosis neuronal dependiente de  $Ca^{2+}$ , prolonga en tiempo la eficacia antienvejecimiento de las inyecciones de toxina botulínica.

#### Descripción de la invención

La presente invención proporciona una solución a las necesidades anteriormente mencionadas. La presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento antienvejecimiento para la piel que comprende administrar la toxina botulínica a un área de la piel facial y/o del cuello, combinada con la administración de una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido derivado de la proteína SNAP-25 y/o al menos un péptido derivado de encefalina y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente aceptable. El tratamiento antienvejecimiento para la piel es un tratamiento para reducir o eliminar las arrugas de la piel facial y/o del cuello.

La presente invención proporciona una solución sencilla, eficaz y libre de riesgo para prolongar en tiempo los efectos temporales del tratamiento con inyecciones de toxina botulínica. La administración de una composición cosmética que contiene péptidos derivados de la proteína SNAP-25 y/o péptidos derivados de encefalina mantiene el beneficio de la administración de toxina botulínica más allá del promedio usual de tres-cuatro meses y permite reducir la frecuencia de inyecciones de toxina botulínica a dos o menos veces al año. El efecto anti-arrugas de las inyecciones de toxina botulínica se mantiene mejor hasta la siguiente administración de toxina botulínica y también puede retrasarse la siguiente administración de toxina botulínica, reduciendo de esta manera la probabilidad de una respuesta inmune del paciente y una pérdida de eficacia del tratamiento como una consecuencia de las administraciones repetidas de la toxina botulínica. El tratamiento de la presente invención proporciona un promedio de reducción de arrugas menores del 50 % después de 2 meses en relación con el máximo del promedio de reducción de arrugas, mayor del 25 % después de 4 meses y más del 10 % después de 6 meses.

#### Definiciones

Para facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones como se usan dentro del contexto de la invención.

Dentro del contexto de la presente invención las frases "envejecimiento" y "envejecimiento de la piel" se usan para describir la emergencia de cambios visibles en la apariencia de la piel así como aquellos perceptibles por toque, tales como por ejemplo y en un sentido no limitante arrugas, líneas finas, aspereza, líneas de expresión, estrías,

discontinuidades, surcos, flacidez, piel caída, tal como mejillas caídas, bolsas de ojos, papada, aumento del tamaño de poros, pérdida de elasticidad, pérdida de resiliencia, pérdida de firmeza, elastosis, diferenciación anómala, hiperqueratinización, queratosis, cambios del color de la piel, tales como marcas, rojez o bolsas bajo los ojos, formación de áreas hiperpigmentadas tales como manchas de edad, melasma o pecas, pérdida de suavidad, piel de

- 5 naranja, pérdida de la estructura del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la formación de venas varicosas o telangiectasias) o de aquellos tejidos cercanos a la piel. El envejecimiento de la piel es un proceso con dos componentes principales: cronológico, que se debe al paso del tiempo, y foto-inducido, que se debe al nivel de exposición a la radiación ultravioleta (UV) y que se conoce como fotoenvejecimiento. La suma de varios factores ambientales tales como la exposición al humo del tabaco, la exposición a la polución y las condiciones climáticas como el frío y/o el viento también contribuyen al envejecimiento de la piel.

En el contexto de la presente invención, "tratamiento antienvejecimiento para la piel" es un tratamiento para prevenir, retrasar y/o reducir el envejecimiento de la piel en humanos.

15 En la presente invención, las abreviaturas usadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión Conjunta de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB especificadas en Eur. J. Biochem, 1984, 138:9-37 y en J. Biol. Chem., 1989, 264:633-673. De esta manera, por ejemplo, Gly representa NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-OH, Gly- representa NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-, -Gly representa -NH-CH<sub>2</sub>-CO-OH y -Gly- representa -NH-CH<sub>2</sub>-CO-. El guion, que representa el enlace peptídico, elimina de esta manera el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado en el presente documento en forma convencional no ionizada) cuando se coloca a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se coloca a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones pueden aplicarse al mismo símbolo.

20 La abreviatura "Ac-" se usa en la presente descripción para designar el grupo acetilo (CH<sub>3</sub>-CO-) y la abreviatura "Palm-" se usa para designar el grupo palmitoilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-CO-).

En el contexto de la presente invención, la expresión "grupo alifático no cíclico" se usa en la presente invención para abarcar, por ejemplo y no limitado a ello, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo, lineales o ramificados.

25 La expresión "grupo alquilo" se refiere en la presente invención a un grupo saturado lineal o ramificado, que tiene de 1 a 24, preferentemente de 1 a 16, incluso más preferentemente de 1 a 14, todavía más preferentemente de 1 a 12, todavía más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no limitado a ello, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-ethylhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

30 La expresión "grupo alquenilo" se refiere en la presente invención a un grupo insaturado lineal o ramificado que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, incluso más preferentemente entre 2 y 14, todavía más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, preferentemente con 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo por ejemplo y no limitado a ello, el grupo vinilo, oleilo, linoleilo y similares.

35 La expresión "grupo alquinilo" se refiere en la presente invención a un grupo insaturado lineal o ramificado que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, incluso más preferentemente entre 2 y 14, todavía más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono con uno o más triples enlaces carbono-carbono, preferentemente de 1, 2 o 3 triples enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no limitado a ello, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, por ejemplo 1-pentinilo, y similares.

40 La expresión "grupo alicíclico" se usa en la presente invención para abarcar, por ejemplo y no limitado a ello, los grupos cicloalquilo o cicloalquenilo o cicloalquinilo.

45 El término "cicloalquilo" se refiere en la presente invención a un grupo saturado mono- o policíclico que tiene entre 3 y 24, preferentemente entre 3 y 16, incluso más preferentemente entre 3 y 14, aún más preferentemente entre 3 y 12, y aún más preferentemente 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y no limitado a ello, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidro fenaleno y similares.

50 El término "cicloalquilo" se refiere en la presente invención a un grupo saturado mono- o policíclico que tiene entre 5 y 24, preferentemente entre 5 y 16, incluso más preferentemente entre 5 y 14, aún más preferentemente entre 5 y 12, y aún más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo por ejemplo y no limitado a ello, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

55 El término "cicloalquinilo" se refiere en la presente invención a un grupo no aromático mono- o policíclico que tiene entre 8 y 24, preferentemente entre 8 y 16, incluso más preferentemente entre 8 y 14, aún más preferentemente

entre 8 y 12, y aún más preferentemente 8 o 9 átomos de carbono con uno o más triples enlaces carbono-carbono, preferentemente 1, 2 o 3 dobles enlaces carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, incluyendo por ejemplo y no limitado a ello, el grupo ciclooct-4-en-2-inilo y similares.

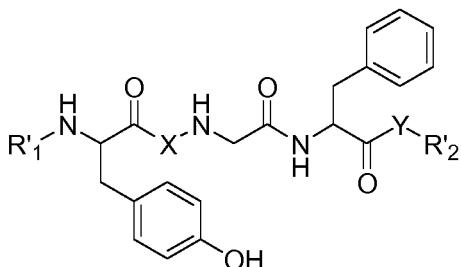
- 5 El término "grupo arilo" se refiere en la presente invención a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferentemente entre 6 y 18, aún más preferentemente entre 6 y 10, y aún más preferentemente 6 o 10 átomos de carbono, compuesto por 1, 2, 3 o 4 anillos aromáticos conectados a través de un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y no limitado a ello, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo, entre otros, o grupos aralquilo.
- 10 La expresión "grupo aralquilo" se refiere en la presente invención a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, que tiene entre 7 y 24 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, y que incluye, por ejemplo y no limitado a ello, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-fenilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-(1-naftilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-(2-naftilo), -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-CH(fenilo)<sub>2</sub> y similares.
- 15 La expresión "grupo heterociclico" se refiere en la presente invención a un anillo de hidrocarburo con 3-10 miembros en el que uno o más de los átomos del anillo, preferentemente 1, 2 o 3 átomos del anillo en un elemento diferente de carbono tal como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de la presente invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico, mono-cíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados y átomos de nitrógeno, carbono o azufre y puede opcionalmente estar oxidado en el radical heterociclico; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y el radical heterociclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Más preferentemente, el término heterociclico se refiere a un anillo con 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos heterociclo saturado son dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina y tiomorfolina. Los ejemplos de grupos heterociclico aromáticos, también conocidos como grupos heteroaromáticos, son piridina, pirrol, furano, tiofeno, benzofurano, imidazolina, quinoleína, quinolina, piridazina y naftiridina.
- 20 25 La expresión "grupo heteroarilalquilo" se refiere en la presente invención a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclico aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo 1 a 3 átomos de carbono y el grupo heterociclico aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos distintos de carbono, que se une al resto de la molécula a través de un enlace sencillo, y que incluye, por ejemplo y no limitado a ello, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-imidazolilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-triazolilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-tienilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-furil-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-pirrolidinilo y similares.
- 30 35 40 Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución en los grupos previamente definidos. De esta manera, puede haber una sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias en el 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 con uno o más sustituyentes, preferentemente en 1, 2 o 3 posiciones, más preferentemente en 1 o 2 posiciones e incluso más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y no limitado a ello, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; hidroxilo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; amino; aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; carboniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; oxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitrógeno; azido; alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; tiol; alquilitio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ariloxi tal como fenoxilo, -NR<sub>b</sub>(C=NR<sub>b</sub>)NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>; en el que R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>, grupo heterocíclico con 3-10 miembros o amino protector.
- Procedimiento de la invención

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para un tratamiento antienvejecimiento para la piel que prolonga en el tiempo los efectos del tratamiento con inyecciones de toxina botulínica, que comprende:

- a. La administración de una cantidad eficaz de toxina botulínica a un área de la piel facial y/o del cuello,
- 45 b. y la administración, de una vez a la semana a diez veces al día, de una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene una secuencia de 6 a 40 aminoácidos adyacentes contenidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, definida por SEQ ID NO: 1 y de acuerdo con la fórmula general (I):



- 50 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables de los mismos, en la que AA es una secuencia de 6 a 40 aminoácidos adyacentes contenidos en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1;
- y/o al menos un péptido derivado de encefalina de fórmula general (II):



(II)

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables de los mismos,

en la que:

5 X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

10 R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-C(O)-; y

15 10 R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido;

15 15 en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente aceptable.

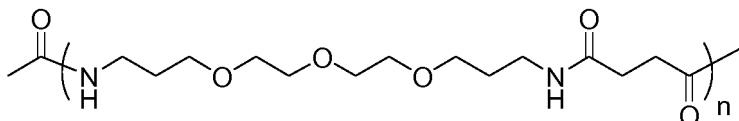
Los grupos R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> se unen en los extremos amino-terminal (*N*-terminal) y carboxi-terminal (*C*-terminal) de las secuencias peptídicas, respectivamente.

20 En una realización particular, El tratamiento antienvejecimiento para la piel es un tratamiento para reducir o eliminar las arrugas de la piel facial y/o del cuello, preferentemente arrugas de expresión.

En otra realización particular, las estructuras preferidas de los péptidos representados en la fórmula general (II) son aquellos en los que X es -Gly-, -Ala- o -Ser- y más preferentemente -D-Ala- o -D-Ser-.

En otra realización particular, las estructuras preferidas de los péptidos representados en la fórmula general (II) son aquellos en los que Y es -Leu- o -Met- y más preferentemente -L-Leu- o -L-Met-.

25 25 En otra realización particular, R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, un polímero de fórmula general (III)



(III)

en la que n varía de 1 a 100, preferentemente entre 1 y 5 y R<sub>5</sub>-CO-, en la que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, radical aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un radical heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene 3-10 miembros del anillo, un radical heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene de 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, acetilo, *terc*-butanoílo, hexanoílo, 2-metilhexanoílo, cicloc hexancarboxilo, octanoílo, decanoílo, lauroílo, miristoílo, palmitoílo, estearoílo, behenilo, oleoílo y linoleoílo. Más preferentemente, R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo

que consiste en H, acetilo, hexanoilo, octanoilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo.

En otra realización particular, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> o -SR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub>

5 sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo y un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero de fórmula general (III) en el que n varía entre 1 y 100, preferentemente entre 1 y 10. Opcionalmente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden unirse por medio de un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando 10 un ciclo con el átomo de nitrógeno. Preferentemente, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> sustituido o no sustituido y un heterociclico 15 sustituido o no sustituido de 3-10 miembros, un grupo heteroalquilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo que tiene 3 a 10 miembros y una cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero de fórmula general (III) en el que n varía entre 1 y 100, preferentemente entre 1 y 5. Más preferentemente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Incluso más preferentemente, R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se 20 seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización incluso más preferida, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH y -NH<sub>2</sub>.

Los péptidos comprendidos en la composición cosmética del método de la presente invención puede existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los conforman pueden tener configuración L, D o ser racémicos independientemente entre sí. Por lo tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como racematos o mezclas diastereoméricas o diastereómeros puros o enantiómeros, dependiendo del número 25 de carbonos asimétricos y qué isómeros o mezclas isoméricas están presentes.

Las estructuras preferidas de los péptidos comprenden en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. Por ejemplo, salvo que se indique de otra forma, se entiende que cuando se indica que un aminoácido puede ser -Ala-, se entiende que se selecciona de -L-Ala-, -D-Ala- o mezclas racémicas o no racémicas de ambos. Los procedimientos descritos en el presente documento permiten que la persona experta en la materia obtenga cada uno de los estereoisómeros del derivado peptídico de la invención por medio de elegir el aminoácido con la configuración adecuada.

En el contexto de la presente invención "secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25" significa cualquier secuencia o fragmentos de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, definida por la SEQ ID NO: 1, o cualquier secuencia de aminoácidos que difiera de la secuencia SEQ ID NO: 1 por mutación, inserción, delección o sustitución de al menos un aminoácido o por degeneración del código genético, con la condición de que corresponde a un péptido que posee la actividad de la proteína SNAP-25.

Las mutaciones, inserciones o sustituciones pueden tener lugar por aminoácidos codificados genéticamente o aminoácidos no codificados, naturales o no, por ejemplo y no limitado a ello, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-40 naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cisteína, penicilamina, ácido piroglutámico, tiensilanina, hidroxiprolina, alo-isoleucina, alo-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, betalanina, norleucina, ácidos N-metilamino, beta o gamma aminoácidos, entre otros, y sus derivados. Puede encontrarse una lista de aminoácidos puede encontrarse en el artículo "Unusual amino acids in peptide synthesis" 45 por Roberts D.C. y Vellaccio F., en "The Peptides", Vol 5 (1983), Capítulo VI, Gross, E. y Meienhofer, J., Eds., Academic Press, Nueva York, EE.UU. o en los catálogos comerciales de compañías especializadas en el sector, tal como NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories o RSP Amino Acid Analogues, entre otros.

Entre los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de SNAP-25 definida por SEQ ID NO: 1 incluida en la 50 composición cosmética del procedimiento de la presente invención, son aquellos que poseen una secuencia de aminoácidos adyacentes contenidos en la secuencia de la región carboxi terminal de la proteína SNAP-25 más preferentemente en la región entre los restos 10 a 22, definida por SEQ ID NO: 4, o contenidos específicamente en la región entre los restos 12 a 17, definida por SEQ ID NO: 11 y una secuencia de 7 a 12 aminoácidos adyacentes contenidos en SEQ ID NO: 4, en la que dicha secuencia comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 11.

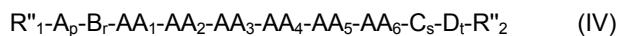
Adicionalmente, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención también comprende péptidos sustancialmente homólogos a los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, modificada químicamente de forma irreversible. "Péptidos sustancialmente homólogos" significa en la presente invención aquellas secuencias de aminoácidos que son al menos un 60 %, preferentemente un 80 % y más 60 preferentemente un 95 % idénticas a cualquiera de las secuencias anteriores. El "porcentaje de identidad" se refiere

al porcentaje de aminoácidos que son idénticos entre dos secuencias de aminoácidos comparadas, después de una alineación óptima de estas secuencias, en el que este porcentaje es puramente estadístico y las diferencias entre las dos secuencias de aminoácidos se distribuyen aleatoriamente a lo largo de la secuencia. La expresión "alineamiento óptimo" significa el alineamiento de las secuencias de aminoácidos que resultan en un mayor porcentaje de identidad. El porcentaje de identidad se calcula determinando el número de posiciones idénticas donde un aminoácido es idéntico en las dos secuencias comparadas, dividiendo el número de posiciones idénticas por el número de posiciones comparadas y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad entre las dos secuencias. Las comparaciones de secuencias entre dos secuencias de aminoácidos pueden llevarse a cabo manualmente o por software tales como el algoritmo BLAST (del inglés Basic Local Alignment Search Tool), disponible online en el sitio <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>.

En el contexto de la presente invención "péptidos derivados de encefalina" significa pentapéptidos de fórmula general (II) con secuencias de aminoácidos que difieren en 0, 1 o 2 aminoácidos de las secuencias de aminoácidos de pentapéptidos de encefalina definidos por las secuencias SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34.

Entre los péptidos definidos por la fórmula general (II) incluidos en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención, las secuencias de aminoácidos preferidas son preferentemente aquellas secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38. Más preferentemente, las secuencias de aminoácidos son aquellas secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 35.

La composición cosmética del procedimiento de la invención puede comprender además una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (IV):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables de los mismos, en la que:

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Asp-, -Glu- y -Pro-;

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Tyr- y -Arg-;

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

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Arg- y -Lys-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Leu- y -Met-;

A, B, C y D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

p, r, s y t se seleccionan independientemente y varían entre 0 y 1;

R''<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclilo sustituido o no sustituido, heterocíclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R'<sub>5</sub>-C(O)-; y

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

en el que R'<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

Los grupos R''<sub>1</sub> y R''<sub>2</sub> se unen en los extremos amino-terminal (*N*-terminal) y carboxi-terminal (*C*-terminal) de las secuencias peptídicas, respectivamente.

En otra realización particular, R''<sub>1</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H y R'<sub>5</sub>-CO-, en el que R'<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, radical aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un radical heterocíclilo sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo, un radical heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene de 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, R''<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo,

terc-butanoílo, hexanoílo, 2-metilhexanoílo, ciclohexancarboxilo, octanoílo, decanoílo, lauroílo, miristoílo, palmitoílo, estearoílo, behenilo, oleoílo y linoleoílo. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es H, acetilo, hexanoílo, octanoílo, lauroílo, miristoílo o palmitoílo.

- 5 En otra realización particular, R"<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -OR'<sub>3</sub> o -SR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo y un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> pueden unirse por medio de un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Preferentemente, R"<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub>, en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> sustituido o no sustituido y un heterociclico sustituido o no sustituido de 3-10 miembros, un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo que tiene 3 a 10 miembros y una cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Incluso más preferentemente, R'<sub>3</sub> es H y R'<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización inclusiva más preferida, R"<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.
- 10 20 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Glu-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Leu- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.
- 15 25 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Pro-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Lys-, AA<sub>6</sub> es -L-Leu- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.
- 30 35 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Glu-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Arg-, AA<sub>4</sub> es -L-Phe-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Met- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.
- 40 45 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Pro-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Met- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.
- 50 55 En otra realización particular, el péptido de fórmula general (IV) se selecciona del grupo que consiste en Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub> y Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>.
- Dentro del ámbito de la presente invención se incluyen también las sales cosméticamente aceptables de los péptidos de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención. La expresión "sales cosméticamente aceptables" en la presente invención significa una sal generalmente reconocida para su uso en los animales y más particularmente en humanos, incluyendo las sales usadas para formar sales de adición de base, bien orgánicos, tales como, por ejemplo y no limitado a ello, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, cinc o

- aluminio, entre otros, o bien orgánicas tales como, por ejemplo y no limitado a ello, etilamina, dietilamina, etileniamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina, entre otros, o sales de adición de ácido, bien orgánicas tales como por ejemplo y no limitado a ello, acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato, entre otros, o bien inorgánicas, tales como, por ejemplo y no limitado a ello, cloruro, sulfato, borato o carbonato, entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que sea cosméticamente aceptable. Las sales cosméticamente aceptables de los péptidos de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge, S.M., Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci 66:1-19].
- 10 Adicionalmente, los péptidos de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención pueden someterse a modificaciones químicas reversibles para potenciar su biodisponibilidad y facilidad de cruzar la barrera hematoencefálica del tejido epitelial.
- 15 Los péptidos comprendidos en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención puede administrarse por cualquier medio que produzca contacto de los péptidos con su sitio de acción en el cuerpo de un mamífero, preferentemente un ser humano. La composición cosmética puede prepararse por procedimientos convencionales conocidos por una persona experta en la materia ["Harry's Cosmeticology", Octava [sic] edición (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, EE.UU.; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Veinteava edición (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, EE.UU.].
- 20 Los péptidos comprendidos en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención tienen solubilidad variable en agua, dependiendo de la naturaleza de sus secuencias o las posibles modificaciones en su amino y/o carboxi terminal que tienen. Por lo tanto, los péptidos pueden incorporarse en la composición cosmética por medio de una solución acuosa y aquellos que no son solubles en agua pueden solubilizarse en un disolvente cosméticamente aceptable convencional tales como, por ejemplo y no limitado a ello, etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de los mismos.
- 25 La cantidad eficaz de los péptidos comprendidos en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticamente aceptables, así como su dosificación, dependerá de un número de factores incluyendo la edad, la condición del sujeto, la vía, la frecuencia de administración y la naturaleza particular de los péptidos usados.
- 30 "Cantidad eficaz" significa una cantidad no tóxica pero suficiente de al menos un péptido para proporcionar el efecto deseado. Cualquier péptido de fórmula general (I) y/o (II) de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención se usa a concentraciones eficaces para lograr el efecto deseado; preferentemente, con referencia al peso total de la composición, entre un 0,00000001 % (en peso) y un 20 % (en peso); preferentemente entre un 0,000001 % (en peso) y un 20 % (en peso), más preferentemente entre un 0,0001 % (en peso) y un 10 % (en peso) e incluso más preferentemente entre un 0,0001% (en peso) y un 5 % (en peso).
- 35 En otra realización particular, los péptidos de fórmula general (I) y/o (II) comprendidos en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención pueden incorporarse también en sistemas de administración y/o sistemas de liberación sostenida.
- 40 La expresión "sistemas de administración" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Estos vehículos pueden ser líquidos tales como agua, aceites y tensioactivos, incluidos aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como, por ejemplo y no limitado a ello, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceites de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitán, sulfatos de éter, sulfatos, betaínas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinol, poloxámero, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin describe diluyentes, adyuvantes o excipientes como vehículos apropiados.
- 45 La expresión "liberación sostenida" se usa en el sentido convencional, se refiere a un sistema de liberación para un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un periodo de tiempo y preferentemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación constante del compuesto durante un periodo de tiempo.
- 50 Los ejemplos de sistemas de administración o de liberación sostenida son liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas de lípidos sólidos, vehículos lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de tensioactivo-fosfolípido, miliesteras, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como microemulsiones y nanoemulsiones, que pueden añadirse para lograr una mayor penetración del principio activo y/o mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.
- 55 Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse por procedimientos conocidos en la técnica anterior y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica, incluyendo parches adhesivos, parches no adhesivos y parches microeléctricos, o por administración sistémica, por ejemplo implantación o inyección subcutánea, o implantación o inyección directa en una parte específica del cuerpo y

preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos de la invención. La cantidad de péptido contenida en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, de dónde ha de administrarse la composición, la cinética y la duración de la liberación del péptido de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención, así como la frecuencia de administración y la naturaleza particular de los péptidos a usarse.

- 5 En otra realización particular, los péptidos comprendidos en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención pueden adsorberse además sobre polímeros orgánicos, o vehículos minerales sólidos tales como, pero no limitados a, talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina, entre otros.

En otra realización particular, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención puede incorporarse también a tejidos, tejidos no tejidos y dispositivos médicos que están en contacto directo con la piel, de tal manera que liberen los péptidos bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, al tejido no tejido o el dispositivo médico o bien por la fricción de estos mismos con el cuerpo, la humedad corporal, el pH de la piel o la temperatura corporal. Igualmente, los tejidos y los tejidos no tejidos pueden usarse para fabricar prendas que estén en contacto directo con el cuerpo.

10 Los ejemplos de tejidos, tejidos no tejidos, prendas, dispositivos médicos y medios para inmovilizar los péptidos a los mismos, incluyendo los sistemas de administración y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente pueden describirse en la bibliografía y se conocen en el estado de la técnica [Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI mayo 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242:55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U. C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basilea, Suiza; Malcom R.K., McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Jones D.S. y Cuddy J. (2004) "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self lubricating silicone biomaterial" J. Cont. Release 97:313-320]. Los tejidos, los tejidos no tejidos, las prendas y los dispositivos médicos preferidos son vendajes, gasas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos y/o máscaras faciales.

15 En otra realización particular, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención puede usarse en diferentes tipos de formulaciones para la aplicación tópica o transdérmica que contendrá opcionalmente los excipientes aceptables necesarios para la formulación de la forma de dosificación deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

20 La composición cosmética puede producirse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, tal como y no restringido a, cremas, emulsiones múltiples tales como y no restringido a, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglucólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles (pulverizadores), incluyendo formulaciones de dejar y de aclarado. Estas formulaciones pueden incorporarse usando técnicas conocidas por el experto en la materia en diferentes tipos de accesorios sólidos tales como y no restringidos a, cápsulas, viales, jeringas, jeringas pre-cargadas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o máscaras faciales, o pueden incorporarse en productos de maquillaje diferentes tales como bases de maquillaje, tales como bases fluidas y bases compactas, lociones de retirada de maquillaje, leches de retirada de maquillaje, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

25 30 35 40 45 50 La composición cosmética del procedimiento de la presente invención puede incluir adicionalmente agentes que potencian la absorción percutánea para la aplicación tópica o transdérmica de los péptidos de fórmula general (I) y/o (II), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables, tales como, por ejemplo, pero no limitado a los mismos, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol, entre otros. Adicionalmente, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención puede aplicarse por aplicación tópica o transdérmica a áreas locales a tratarse por medio de iontoporesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones libres de agujas por medio de presión, tales como inyecciones por presión de oxígeno o cualquier combinación de los mismos, para lograr una penetración de los péptidos de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención.

55 La composición del procedimiento de la presente invención también puede administrarse, además de la vía tópica o transdérmica, por cualquier otro medio apropiado, por ejemplo por vía enteral o parenteral, que incluirá los excipientes aceptables necesarios para la formulación en la forma de dosificación deseada. Una revisión de las diferentes formas de dosificación de los principios activos y excipientes necesarios para obtenerlos puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galenica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

En el contexto de la presente invención, los términos "enteral" o "parenteral" incluyen las vías oral, nasal, de inhalación, rectal, parches adhesivos o no adhesivos, subcutánea, intradérmica, inyecciones intravasculares, tales como intravenosa, intramuscular, intraarterial, intravítreas, espinal, intracraneal, intraarticular, intratecal e

intraperitoneal, así como cualquier inyección similar o técnica de infusión.

En otra realización particular, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención comprende una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un principio activo adicional comúnmente usado en composiciones para el tratamiento y/o el cuidado de la piel tales como y no restringidos a, agentes estimulantes de la síntesis de

5 AMPc (adenosín monofosfato cíclico), agentes inhibidores de la elastasa, agentes inhibidores de la metaloproteasa de matriz, agentes estimulantes o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o de despigmentación, agentes propigmentantes, agentes autobronceadores, agentes antienvejecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5α-reductasa, agentes inhibidores de la lisil y/o prolil hidroxilasa, antioxidantes, eliminadores de radicales libres y/o agentes contra la polución atmosférica, eliminadores de especies de carbonilo reactivo, agentes anti-glicación, agentes antihistamínicos, agentes antiviricos, agentes antiparasíticos, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propulsores líquidos, acondicionadores de la piel y/o del cabello tales como humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa hidroxiácidos, beta hidroxiácidos, humectantes, enzimas hidrolíticas epidérmicas, vitaminas, pigmentos o colorantes, colorantes, polímeros gelfificantes, espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, agentes anti-arrugas, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacterostáticos, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, tales como por ejemplo agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimulantes de la síntesis de chaperona, agentes estimulantes de la síntesis de acuaporina, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuina, agentes estimulantes de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes que inhiben la degradación de colágeno, otros agentes que inhiben la degradación de elastina, agentes que inhiben proteasas de serina tales como catepsina G, agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos, agentes que estimulan la proliferación de queratinocitos, agentes que estimulan la proliferación de adipocitos, agentes que estimulan la proliferación de melanocitos, agentes que estimulan la diferenciación de queratinocitos, agentes que estimulan la diferenciación de adipocitos, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes relajantes de la piel, agentes que inhiben la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes que inhiben la contracción muscular, agentes estimulantes de la síntesis de glucosaminoglucano, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes anti-picores, agentes para el tratamiento y/o el cuidado de la piel sensible, agentes de firmeza, agentes anti-estrías, agentes de unión, agentes que regulan la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes estimulantes de la lipólisis, agentes anti-celulíticos, agentes anti-transpirantes, agentes estimulantes de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimulantes de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citocinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúan en la circulación y/o microcirculación capilar, agentes estimulantes de la angiogénesis, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan en el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dérmica-epidérmica, agentes que inducen el crecimiento del cabello, agentes que inhiben o retrasan el crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos de un proceso de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y protectores solares (agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y/o B) entre otros, con la condición de que sean física y químicamente compatibles con los otros componentes de la composición y especialmente con los péptidos de fórmulas generales (I) y (II) contenidos en las composiciones de la presente invención. Adicionalmente, la naturaleza de estos ingredientes adicionales no debe alterar inaceptablemente los beneficios de los péptidos de la composición del procedimiento de la presente invención. La naturaleza de estos ingredientes adicionales puede ser sintética o natural, tales como extractos vegetales, u obtenerse por un proceso de fermentación. Los ejemplos adicionales pueden encontrarse en el International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook de CTFA, 12<sup>a</sup> Edición (2008).

50 En una realización preferida, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención comprende adicionalmente una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un extracto que es un agentes anti-arrugas y/o un agente antienvejecimiento tal como y no restringido a los extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium Alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros o, además, al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que es un agente anti-arrugas y/o un agente antienvejecimiento tal como y no restringido a Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-4], Matrixyl 3000® [INCI:

55 Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Oligopeptide], Essenskin™ [INCI: calcium hydroxymethionine], Renovage [INCI: terephrone] o Dermaxyl® [INCI: Palmitoyl Oligopeptide] comercializado por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapeptide-3], Syn®-Ake [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate], Syn®-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (*Ceratonia Siliqua*) Gum] o Preregen® [INCI: Glycine Soya (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializado por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed Hibiscus Esculentus Extract], Synorage™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9] o DNA-AGE™ LS [INCI: Cassia Alata leaf Extract] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Algism C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprolislane CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializado por Exsymol, Aldenine® [INCI: Hydrolized wheat protein, hydrolized soy protein, Tripeptide-1], Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionyl Tripeptide-33], Decorinyl™ [INCI: Tripeptide-10 Citrulline], Trylagen™ [INCI:

Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline], Tripeptide-1], Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5], Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline], Lipochroman-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol], Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate], Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract], Vilastene™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-10 Citrulline], Inyline™ [INCI: Acetyl Hexapeptide-30], Relistase™ [INCI: Acetylarginyltriptophyl Diphenylglycine], Thermostressine™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-22] comercializado por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire/Unipex Group, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], Laminixyl IS™ [INCI: Heptapeptide], Orsirtine™ GL [INCI: Oryza Sativa (Rice) Extract], D'Orientine™ IS [INCI: Phoenix Dactylifera (Date) Seed Extract], Phytoquintescine™ [INCI: Einkorn (Triticum Monococcum) Extract] o Quintescine™ IS [INCI: Dipeptide-4] comercializado por Vincience/ISP, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline] comercializado por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: Acmella oleracea Extract], Gatuline® In-Tense [INCI: Spilanthes Acmella Flower Extract] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: Juglans Regia (Walnut) Seed Extract] comercializado por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, ChroNOLine™ [INCI: Caprooyl Tetrapeptide-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetyl Tetrapeptide-2] comercializado por Atrium/Unipex Innovations, EquiStat [INCI: Pyrus Malus Fruit Extract, Glycine Soja Seed Extract] o Juvenesce [INCI: Ethoxydiglycol y Caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytonadione, Ilomastat] comercializado por Coletica, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocopherol, Silybum Marianum Fruit Extract] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: Malus Domestica Fruit Cell Culture] comercializado por Mibelle Biochemistry, 20 Bioxilift [INCI: Pimpinella Anisum Extract] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: Annona Squamosa Seed Extract] comercializado por Silab, antagonistas del canal de calcio tales como y no restringido a, alverina, sales de calcio o manganeso, gluconato magnésico, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, CHK y sus derivados, carnosina y sus derivados, enzimas de reparación de ADN tales como y no restringido a, fotoliasa, endonucleasa V T4 o antagonistas del canal de cloruro entre otros.

En otra realización particular, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención incluye adicionalmente los vehículos y/o agentes auxiliares aceptables necesarios para la administración de la composición de la manera deseada. Entre los vehículos y/o agentes auxiliares se incluyen excipientes, espesantes, diluyentes, disolventes, dispersantes o adyuvantes conocidos por el experto en la materia. Los espesantes incluyen, pero no se limitan a, polímeros hidrosolubles tales como aquellos seleccionados del grupo que consiste en celulosas modificadas, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmétilelcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmétilelcelulosa y carboximetilelcelulosa, dextrans, gelatinas, colágeno, polietilenglicol o polivinilpirrolidona. Los diluyentes y disolventes incluyen, pero no se limitan a, aquellos seleccionados del grupo que consiste en etanol, polietilenglicol, glucofuro, N-metil-2-pirrolidona, glicerol, propanodiol, polipropilenglicol, alcohol bencílico o dimetilsulfóxido. Los dispersantes incluyen, pero no se limitan a, los tensioactivos seleccionados del grupo que consiste en monoésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (Tween®, Emalex, Nikkol®, Hodag, Dacol o Liposorb®), monoésteres de ácidos grasos de sorbitán (Span®), 15-hidroxiestearato de polietilenglicol (Solutol® HS15), ésteres de ácido graso de polietilenglicol (Crodet, Citrol, Kessco®, Nikkol®, Mapeg®, Myrj, Tagat®, Aldo®, Capmul®, Glycerox, Lactomul® o Emerest®), ésteres de polioxietileno de glicol (Emulphor®), aceites de ricino polietoxilados (Cremophor®, Emalex, Eumulgın®, Nikkol® o Simusol®), ésteres de ácido graso de poliglicerol (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol®), éteres de polietilenglicol (Volpo o Brij®), poloxámero (Lutrol® o Pluronic®), éteres de fenilo de polioxietileno (Triton® o Igepal®) o mezclas de los mismos. Preferentemente, la composición cosmética del procedimiento de la presente invención también contiene uno o más excipientes aceptables tales como humectantes, tampones de pH, conservantes, agentes bactericidas y fungicidas, retardantes de la absorción, acelerantes de la absorción o cualquier otro excipiente conocido por el experto en la materia.

La administración de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención puede iniciarse antes, como pretratamiento, de manera simultánea, como un co-tratamiento y/o justo después, como un post-tratamiento, de realizar las inyecciones de toxina botulínica. La frecuencia de la administración de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención puede variar ampliamente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, con la recomendación de un intervalo de administración de una vez a la semana a diez veces al día, preferentemente de dos veces a la semana a cuatro veces al día, más preferentemente de tres veces a la semana a tres veces al día, incluso más preferentemente una vez o dos veces al día. En una realización la más preferida, el procedimiento de la presente invención comprende la administración de toxina botulínica, seguido de la administración de la composición cosmética del procedimiento de la presente invención dos veces al día hasta la siguiente administración de toxina botulínica.

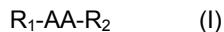
En una realización particular, la reducción de arrugas promedio obtenida por el procedimiento de la presente invención después de 2 meses de tratamiento es mayor del 50 % con relación al máximo de la reducción de arrugas promedio, particularmente mayor del 60 %. La reducción de arrugas promedio después de 4 meses de tratamiento obtenida por el procedimiento de la presente invención es mayor del 25 % con relación al máximo de la reducción de arrugas promedio, particularmente mayor del 35 %. La reducción de arrugas promedio después de 6 meses de tratamiento obtenida por el procedimiento de la presente invención es mayor del 10 % con relación al máximo de la reducción de arrugas promedio, particularmente mayor del 20 %.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un kit para un tratamiento antienvejecimiento para la piel,

que comprende:

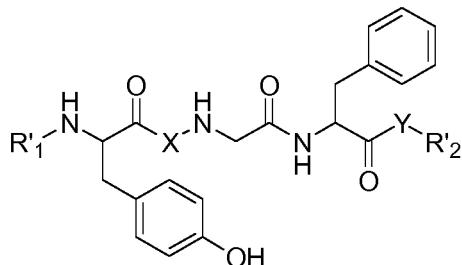
a. toxina botulínica,

5 b. y al menos una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido que contiene una secuencia de 6 a 40 aminoácidos adyacentes contenidos en la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, definida por SEQ ID NO: 1 y de acuerdo con la fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables de los mismos, en la que AA es una secuencia de 6 a 40 aminoácidos adyacentes contenidos en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1;

10 y/o al menos un péptido derivado de encefalina de fórmula general (II):



(II)

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables de los mismos,

en la que:

15 X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-C(O)-; y

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

25 en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente aceptable.

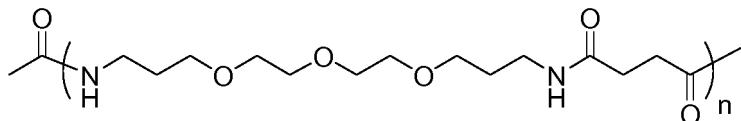
Los grupos R<sub>1</sub>, R'<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, R'<sub>2</sub> se unen en los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas, respectivamente.

30 En una realización particular, El tratamiento antienvejecimiento para la piel es un tratamiento para reducir o eliminar las arrugas de la piel facial y/o del cuello, preferentemente arrugas de expresión.

En otra realización particular, las estructuras preferidas de los péptidos representados en la fórmula general (II) son aquellos en los que X es -Gly-, -Ala- o -Ser- y más preferentemente -D-Ala- o -D-Ser-.

En otra realización particular, las estructuras preferidas de los péptidos representados en la fórmula general (II) son aquellos en los que Y es -Leu- o -Met- y más preferentemente -L-Leu- o -L-Met-.

35 En otra realización particular, R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, un polímero de fórmula general (III)



(III)

en la que  $n$  varía de 1 a 100, preferentemente entre 1 y 5 y  $R_5$ -CO-, en la que  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, radical aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un radical heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo, un radical heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene de 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, acetilo, terc-butanoílo, hexanoílo, 2-metilhexanoílo, ciclohexancarboxilo, octanoílo, decanoílo, lauroílo, miristoílo, palmitoílo, estearoílo, behenilo, oleoílo y linoleoílo. Más preferentemente, R<sub>1</sub> y R'<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, acetilo, hexanoílo, octanoílo, lauroílo, miristoílo o palmitoílo.

En otra realización particular, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> o -SR<sub>3</sub> en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo y un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero de fórmula general (III) en el que n varía entre 1 y 100, preferentemente entre 1 y 5.

Opcionalmente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> pueden unirse por medio de un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Preferentemente, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> u -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> sustituido o no sustituido y un heterociclo sustituido o no sustituido de 3-10 miembros, un grupo heteroalquilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo que tiene 3 a 10 miembros y una cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero de fórmula general (III) en el que n varía entre 1 y 100, preferentemente entre 1 y 5. Más preferentemente, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Incluso más preferentemente, R<sub>3</sub> es H y R<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización incluso más preferida, R<sub>2</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -OH y -NH<sub>2</sub>.

35 En el contexto de la presente invención "secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25" significa cualquier secuencia o fragmentos de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, definida por la SEQ ID NO: 1, o cualquier secuencia de aminoácidos que difiera de la secuencia SEQ ID NO: 1 por mutación, inserción, delección o sustitución de al menos un aminoácido o por degeneración del código genético, con la condición de que corresponde a un péptido que posee la actividad de la proteína SNAP-25.

Entre los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de SNAP-25 definida por SEQ ID NO: 1 incluida en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención, las secuencias preferidas son aquellas que poseen una secuencia de aminoácidos adyacentes contenida en la secuencia de la región amino terminal de la proteína SNAP-25 definida por SEQ ID NO: 2 o la región carboxi terminal de la proteína SNAP-25 definida por SEQ ID NO: 3, más preferentemente en la región entre los restos 10 a 22, definida por SEQ ID NO: 4, o contenidos en la región entre los restos 25 a 40, definida por SEQ ID NO: 5, o contenidos en la región entre los restos 65 a 81, definida por SEQ ID NO: 6, o contenidos en la región entre los restos 181 a 206, definida por SEQ ID NO: 7, más precisamente contenidos en la región entre los restos 12 a 19, definida por SEQ ID NO: 8, o contenidos en la región entre los restos 26 a 38, definida por SEQ ID NO: 9, o contenidos en la región entre los restos 68 a 79, definida por SEQ ID NO: 10, o contenidos específicamente en la región entre los restos 12 a 17, definida por SEQ ID NO: 11 y una secuencia de 7 a 12 aminoácidos adyacentes contenidos en SEQ ID NO: 4, en la que dicha secuencia comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

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

seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 26.

Entre los péptidos definidos por la fórmula general (II) incluidos en la composición cosmética del procedimiento de la presente invención, las secuencias de aminoácidos preferidas son preferentemente aquellas secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38. Más preferentemente, las secuencias de aminoácidos son aquellas secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 35.

La composición cosmética del kit del procedimiento de la invención puede comprender además una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (IV):



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosméticamente aceptables de los mismos, en la que:

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Asp-, -Glu- y -Pro-;

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Tyr- y -Arg-;

15 AA<sub>4</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Phe- y -Tyr-;

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Arg- y -Lys-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Leu- y -Met-; A, B, C y D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

p, r, s y t se seleccionan independientemente y varían entre 0 y 1;

20 R''<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicílico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R'<sub>5</sub>-C(O)-; y

25 R''<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -OR'<sub>3</sub> y -SR'<sub>3</sub>; donde R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicílico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido;

en el que R'<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicílico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

30 Los grupos R''<sub>1</sub> y R''<sub>2</sub> se unen en los extremos amino-terminal (*N*-terminal) y carboxi-terminal (*C*-terminal) de las secuencias peptídicas, respectivamente.

En otra realización particular, R''<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, preferentemente entre 1 y 5 y R'<sub>5</sub>-CO-, en el que R'<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, radical aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un radical heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo, un radical heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene de 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, R''<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, *terc*-butanoílo, hexanoílo, 2-metilhexanoílo, ciclohexancarboxilo, octanoílo, decanoílo, lauroílo, miristoílo, palmitoílo, estearoílo, behenilo, oleoílo y linoleoílo. Más preferentemente, R''<sub>1</sub> es H, acetilo, hexanoílo, octanoílo, lauroílo, miristoílo o palmitoílo.

En otra realización particular, R''<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -OR'<sub>3</sub> o -SR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo y un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> pueden unirse por medio de un enlace carbono-carbono saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Preferentemente, R''<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub>, en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo

que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> sustituido o no sustituido y un heterociclico sustituido o no sustituido de 3-10 miembros, un grupo heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo que tiene 3 a 10 miembros y una cadena de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R'<sub>3</sub> y

5 R'<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. Incluso más preferentemente, R'<sub>3</sub> es H y R'<sub>4</sub> se seleccionan del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo. De acuerdo con una realización incluso más preferida, R"<sub>2</sub> se selecciona de -OH y -NH<sub>2</sub>.

En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Glu-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Leu- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.

10 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Pro-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Lys-, AA<sub>6</sub> es -L-Leu- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.

15 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Glu-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Arg-, AA<sub>4</sub> es -L-Phe-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Met- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.

20 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Glu-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Met- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.

25 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Glu-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Met- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.

30 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. AA<sub>1</sub> es -L-Pro-, AA<sub>2</sub> es -L-Asp-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Met- y R<sub>2</sub> es -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub> o -OR'<sub>3</sub> en el que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R"<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R"<sub>1</sub> es acetilo o palmitoílo y R"<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Incluso más preferentemente, p, r, s y t son 0.

35 En otra realización particular, R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, lauroílo, miristoílo y palmitoílo. preferentemente R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo y palmitoílo y R"<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -OH o NH<sub>2</sub>.

40 En otra realización particular, el péptido de fórmula general (IV) se selecciona del grupo que consiste en Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub> y Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH<sub>2</sub>.

#### **Breve descripción de los dibujos**

45 La Figura 1 muestra valores Ra para la media de diferentes regiones estudiadas como función del tiempo (efecto total, media de los efectos totales en la región periorbital y frontal). Muestra el efecto de comparación del tratamiento control (tratamiento con toxina botulínica tipo A y composición placebo de Ejemplo 1) frente al tratamiento con toxina botulínica tipo A y la composición del Ejemplo 3.

#### **Ejemplos**

50 Los siguientes ejemplos específicos dados en el presente documento se destinan a ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos son para fines ilustrativos solamente y no deben construirse como limitaciones de la invención reivindicada en el presente documento.

**Ejemplo 1. Preparación de una composición de placebo para los estudios in vivo.**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AGUA (AQUA)	q.s.p. 100
EDTA DISÓDICO	0,3
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,7
B AGUA (AQUA), POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	1
CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE	
C DIMETICONA/VINILDIMETICONA	4
PEG/PPG-18/18 DIMETICONA	2,5
D METOXICINAMATO DE ETILHEXIL	3
METOXIDIBENZOILMETANO DE BUTILO	0,5
4-METILBENCILIDEN ALCANFOR	0,5
E FRAGANCIA (PARFUM)	0,2
F TRIETANOLAMINA	c.s.

Los ingredientes de la fase A se mezclaron, se añadió la fase B y la mezcla se homogeneizó. La fase C se añadió sobre la fase A+B mientras se agitó hasta su incorporación total. Los ingredientes de la fase D se fundieron a 65 °C y se añadieron sobre la mezcla previa en agitación. Finalmente, se añadió el perfume (fase E) y la mezcla se homogeneizó. El pH de la mezcla se ajustó con trietanolamina (fase F) cuando fuera necesario (pH final: 5,5-6,5).

**Ejemplo 2. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetyl-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub>.**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AGUA (AQUA)	q.s.p. 100
EDTA DISÓDICO	
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,3
0,7	
B AGUA (AQUA), POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	3,5
CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE	
C DIMETICONA/VINILDIMETICONA	4
PEG/PPG-18/18 DIMETICONA	2,5
D METOXICINAMATO DE ETILHEXIL	3
METOXIDIBENZOILMETANO DE BUTILO	0,5
4-METILBENCILIDEN ALCANFOR	0,5
E Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH <sub>2</sub> (Acetyl-SEQ ID NO: 11-NH <sub>2</sub> )	0,005
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,03
AGUA (AQUA)	9,97
F FRAGANCIA (PARFUM)	0,2
G TRIETANOLAMINA	c.s.

Los ingredientes de la fase A se mezclaron, se añadió la fase B y la mezcla se homogeneizó. La fase C se añadió sobre la fase A+B mientras se agitó hasta su incorporación total. Los ingredientes de la fase D se fundieron a 65 °C y se añadieron sobre la mezcla previa en agitación. se añadió la fase E y la mezcla se homogeneizó. Finalmente, se añadió el perfume (fase F) y la mezcla se homogeneizó. El pH de la mezcla se ajustó con trietanolamina (fase F) cuando fuera necesario (pH final: 5,5-6,5).

**Ejemplo 3. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetyl-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub> y el péptido H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35).**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AGUA (AQUA)	q.s.p. 100
EDTA DISÓDICO	0,3
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,7

(continuación)

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
B AGUA (AQUA), POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7 CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE	1
C DIMETICONA/VINILDIMETICONA	4
PEG/PPG-18/18 DIMETICONA	2,5
D METOXICINAMATO DE ETILHEXILO METOXIDIBENZOILMETANO DE BUTILO 4-METILBENCILIDEN ALCANFOR	3 0,5 0,5
E Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH <sub>2</sub> ( <i>Acetil-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub></i> ) FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,005 0,03
AGUA (AQUA)	9,97
F H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH ( <i>SEQ ID NO 35</i> ) GLICERINA CAPRILILGLICOL AGUA (AQUA)	0,0025 0,5 0,025 4,47
G FRAGANCIA (PARFUM)	0,2
H TRIETANOLAMINA	c.s.

Los ingredientes de la fase A se mezclaron, se añadió la fase B y la mezcla se homogeneizó. La fase C se añadió sobre la fase A+B mientras se agitó hasta su incorporación total. Los ingredientes de la fase D se fundieron a 65 °C y se añadieron sobre la mezcla previa en agitación. Las fases E y G se añadieron y la mezcla se homogeneizó. Finalmente, se añadió el perfume (fase G) y la mezcla se homogeneizó. El pH de la mezcla se ajustó con trietanolamina (fase H) cuando fuera necesario (pH final: 5,5-6,5).

**Ejemplo 4. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub> y el péptido H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35).**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A LECITINA	0,40
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH <sub>2</sub> ( <i>Acetil-SEQ ID NO 11-NH<sub>2</sub></i> ) FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,0025 0,015
AGUA (AQUA)	4,98
C H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH ( <i>SEQ ID NO 35</i> ) GLICERINA CAPRILILGLICOL AGUA (AQUA)	0,0025 0,5 0,025 4,47
D AGUA (AQUA)	q.s.p. 100
GLICERINA FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	2,38 0,47
CARBÓMERO	0,15
E ACEITE MINERAL ÁCIDO ESTEÁRICO, ÁCIDO PALMÍTICO ALCOHOL CETEARÍLICO DIMETICONA CERA DE ABEJAS (CERA ALBA)	7,96 2,38 1,59 0,15 0,79
F TRIETANOLAMINA	0,88

Los ingredientes de las fases A, B y C se disolvieron en agitación. En un recipiente separado, los ingredientes de la fase D se calentaron hasta fundirse. Después se añadieron los ingredientes de la fase E y se mezclaron con la fase D. La mezcla entera se agitó con una turbina y se añadieron los ingredientes de las fases A+B+C. El pH de la mezcla se ajustó a 6,0-7,0 con trietanolamina (fase F) cuando fuera necesario.

**Ejemplo 5. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub> y el péptido SEQ ID NO: 33.**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A LECITINA	1,5
LECITINA, GLUCOLÍPIDOS	0,012
METICONA DE ALQUILO C24-28	1,9
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,23
COCOATO DE ETILHEXIL	15,1
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO 11-NH <sub>2</sub> )	0,0024
H-L-Tyr-L-Gly-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 33)	0,0024
AGUA (AQUA)	0,24
C CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE DIMETICONA	52
CICLOPENTASILOXANO	28,9
D FRAGANCIA (PARFUM)	0,1
E CI 17200 (RED 33)	0,03

Los ingredientes de la fase A se calentaron a aproximadamente 75-80 °C. En un recipiente separado, los ingredientes de la fase B se mezclaron, se agitaron hasta la disolución completa y después se añadieron en la fase A y se mezclaron juntos. La mezcla se mantuvo a 60 °C.

Por separado, los ingredientes de la fase C se mezclaron y se agitaron hasta que se completó la dispersión de las siliconas. Después se añadió la fase A+B a la mezcla de ingredientes de fase C. Finalmente, se añadieron la fragancia y el colorante (fase D y E).

**Ejemplo 6. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub> y el péptido SEQ ID NO: 33.**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A COCOATO DE ETILHEXIL	15,10
LECITINA	1,52
METICONA DE ALQUILO C24-28	1,9
LECITINA, GLUCOLÍPIDOS	0,0114
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,23
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO 11-NH <sub>2</sub> )	0,0024
H-L-Tyr-L-Gly-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 33)	0,0024
AGUA (AQUA)	0,228
C CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE DIMETICONA	45,9
D CICLOPENTASILOXANO	35
E FRAGANCIA (PARFUM)	0,1
F CI 17200 (RED 33)	0,0003

Los ingredientes de la fase A se calentaron a aproximadamente 75-80 °C hasta que se fundieron. En un recipiente separado, los ingredientes de la fase B se disolvieron a una temperatura de aproximadamente 75-80 °C. Se añadió la fase B en la fase A en agitación y la mezcla se mantuvo a 60 °C.

Por separado, las fases C y D se mezclaron y se añadieron a la mezcla calentada de fases A+B. Finalmente, se añadieron la fragancia y el colorante (fase E y F).

**Ejemplo 7. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 8-NH<sub>2</sub> y el péptido H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35).**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AGUA (AQUA)	q.s.p. 100
EDTA DISÓDICO	0,3
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,7
B AGUA (AQUA), POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	1
C CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE DIMETICONA/VINILDIMETICONA	4
PEG/PPG-18/18 DIMETICONA	2,5
D METOXICINAMATO DE ETILHEXILIO	3
METOXIDIBENZOILMETANO DE BUTILO	0,5
4-METILBENCILIDEN ALCANFOR	0,5
E Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Ala-L-Asp-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO 8-NH <sub>2</sub> )	0,005
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,03
AGUA (AQUA)	9,97
F H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35)	0,0025
GLICERINA	0,5
CAPRILILGLICOL	0,025
AGUA (AQUA)	4,47
G FRAGANCIA (PARFUM)	0,2
H TRIETANOLAMINA	c.s.

Los ingredientes de la fase A se mezclaron, se añadió la fase B y la mezcla se homogeneizó. La fase C se añadió sobre la fase A+B mientras se agitó hasta su incorporación total. Los ingredientes de la fase D se fundieron a 65 °C y se añadieron sobre la mezcla previa en agitación. Las fases E y G se añadieron y la mezcla se homogeneizó. Finalmente, se añadió el perfume (fase G) y la mezcla se homogeneizó. El pH de la mezcla se ajustó con trietanolamina (fase H) cuando fuera necesario (pH final: 5,5-6,5).

**Ejemplo 8. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub> y el péptido H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35).**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AGUA (AQUA)	q.s.p. 100
GLICERINA	5
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,32
EDTA DISÓDICO	0,15
PROPILENGLICOL	5
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO 11-NH <sub>2</sub> )	0,0025
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,015
AGUA (AQUA)	4,98
C H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35)	0,0025
GLICERINA	0,5
CAPRILILGLICOL	0,025
AGUA (AQUA)	4,47
D POLIACRILAMIDA, ISOPARAFINA C13-14, LAURETH-7	1
ACEITE MINERAL (PARAFFINUM LIQUIDUM)	4
METICONA DE ALQUILO C24-28	0,5
E FRAGANCIA (PARFUM)	0,1

(continuación)

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
F AGUA (AQUA)	19,3
FENOXETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,1
POLÍMERO RETICULADO DE ACRILATOS/ACRILATO DE ALQUILO C10-30	0,6
G TRIETANOLAMINA	0,625

Los ingredientes de las fases A, B y C se disolvieron en agitación. En un recipiente separado, los ingredientes de la fase D se calentaron a aproximadamente 80 °C y después se añadieron a las fases A+B+C y se mezclaron juntos. Las fases E y F se añadieron en agitación. Finalmente, el pH de la mezcla se ajustó a 6,0-7,0 con la fase G.

- 5 **Ejemplo 9. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 8-NH<sub>2</sub> y el péptido H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35).**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A AGUA (AQUA)	q.s.p. 100
PROPILENGLICOL	5
GLICERINA	5
SORBITOL	2
CICLOPENTASILOXANO	2
HIDROXIETILCELULOSA	1
GOMA XANTANA	0,4
FENOXETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,3
GOMA GUAR	0,1
EDTA DISÓDICO	0,15
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Ala-L-Asp-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO 8-NH <sub>2</sub> )	0,0025
FENOXETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,015
AGUA (AQUA)	4,98
C H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35)	0,0005
GLICERINA	0,1
CAPRILILGLICOL	0,005
AGUA (AQUA)	0,89
D AGUA (AQUA)	4,821
GOMA XANTANA	0,0852
PECTINA	0,0053
PROTEÍNA VEGETAL HIDROLIZADA	0,0405
SERINA	0,0025
ARGININA	0,0025
PROLINA	0,0025
FENOXETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,0252
EDTA DISÓDICO	0,0153
E AGUA (AQUA)	2,3420
ACETATO DE TOCOFERILO	0,18
PALMITATO DE RETINIL	0,18
FOSFOLÍPIDOS	0,12
LECTINA HIDROGENADA	0,12
CARRAGENANOS (CHONDRUS CRISPUS)	0,0015
CARBÓMERO	0,0086
TRIETANOLAMINA	0,0067

(continuación)

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
ALCOHOL DESNATURALIZADO	0,015
TOCOFEROL	0,0022
EDTA DISÓDICO	0,009
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,015
F AGUA (AQUA)	1,7919
LINOLEATO DE GLICERILO, LINOLENATO DE GLICERILO	0,1
FOSFOLÍPIDOS	0,08
CARRAGENANOS (CHONDRUS CRISPUS)	0,001
CARBÓMERO	0,0061
TRIETANOLAMINA	0,0048
EDTA DISÓDICO	0,0061
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO PROPILBARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,0101
G FRAGANCIA (PARFUM)	0,15
H CI 17200 (RED 33)	0,0007
E TRIETANOLAMINA	0,08

Los ingredientes de las fases A, B y C se mezclaron y homogeneizaron. Las fases D, E y F se añadieron sucesivamente a las fases A+B+C y se mezclaron juntas. Las fases G y H se añadieron en agitación. Finalmente, el pH de la mezcla se ajustó a 6,0-7,0 con la fase E.

- 5 **Ejemplo 10. Preparación de una composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub>, el péptido H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35) y el péptido Acetil-SEQ ID NO 39-NH<sub>2</sub>.**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A COCOATO DE ETILHEXILO	15,10
LECITINA	1,52
METICONA DE ALQUILO C24-28	1,9
LECITINA, GLUCOLÍPIDOS	0,0114
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,23
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO: 11-NH <sub>2</sub> )	0,0024
H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35)	0,0024
Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO 39-NH <sub>2</sub> )	0,0024
AGUA (AQUA)	0,328
C CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE DIMETICONA	45,9
D CICLOPENTASILOXANO	34,9
E FRAGANCIA (PARFUM)	0,1
F CI 17200 (RED 33)	0,0003

Los ingredientes de la fase A se calentaron a aproximadamente 75-80 °C hasta que se fundieron. En un recipiente separado, los ingredientes de la fase B se disolvieron a una temperatura de aproximadamente 75-80 °C. Se añadió la fase B en la fase A en agitación y la mezcla se mantuvo a 60 °C.

- 10 Por separado, las fases C y D se mezclaron y se añadieron a la mezcla calentada de fases A+B. Finalmente, se añadieron la fragancia y el colorante (fase E y F).

**Ejemplo 11. Preparación de una composición que comprende Acetil-SEQ ID NO: 4-NH<sub>2</sub> y el péptido SEQ ID NO: 33.**

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A LECITINA	1,5
LECITINA, GLUCOLÍPIDOS	0,012
METICONA DE ALQUILO C24-28	1,9
FENOXIETANOL, METILPARABENO, ETILPARABENO, BUTILPARABENO, PROPILPARABENO, ISOBUTILPARABENO	0,23
COCOATO DE ETILHEXILICO	15,1
B Ac-L-Glu-L-Leu-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg--L-Arg-L-Ala-L-Asp-L-Gln-L-Leu-L-Ala-NH <sub>2</sub> (Acetil-SEQ ID NO: 4-NH <sub>2</sub> )	0,005
H-L-Tyr-L-Gly-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 33)	0,0025
AGUA (AQUA)	0,34
C CICLOPENTASILOXANO, POLÍMERO RETICULADO DE DIMETICONA	51,9
CICLOPENTASILOXANO	28,9
D FRAGANCIA (PARFUM)	0,1
E CI 17200 (RED 33)	0,01

Los ingredientes de la fase A se calentaron a aproximadamente 75-80 °C. En un recipiente separado, los ingredientes de la fase B se mezclaron, se agitaron hasta la disolución completa y después se añadieron en la fase A y se mezclaron juntos. La mezcla se mantuvo a 60°C.

Por separado, los ingredientes de la fase C se mezclaron y se agitaron hasta que se completó la dispersión de las siliconas. Después se añadió la fase A+B a la mezcla de ingredientes de fase C. Finalmente, se añadieron la fragancia y el colorante (fase D y E).

**Ejemplo 12. Eficiencia anti-arrugas del tratamiento combinado in vivo: Toxina botulínica tipo A y composición que comprende el péptido Acetil-SEQ ID NO: 11-NH<sub>2</sub> y el péptido H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID NO 35).**

Se realizó un estudio monocéntrico en condiciones de doble ciego para evaluar el efecto anti-arrugas de las composiciones de los Ejemplos 2 y 3 después de la inyección de toxina botulínica tipo A. El tratamiento con toxina botulínica tipo A y la composición del Ejemplo 1 (placebo) se usó como el tratamiento control. Se realizó un análisis perfilométrico de impresiones de réplicas de silicio para analizar la profundidad de las arrugas 2, 4 y 6 meses (2M, 4M y 6M) después de la inyección de toxina botulínica tipo A.

El estudio se realizó en 30 mujeres caucásicas con una edad promedio de 51 años. Todos los sujetos recibieron inyecciones de toxina botulínica tipo A (Vistabel®, Allergan) en cada región periorbitaria (patas de gallo, 12,5 Unidades, U) y en la región frontal (25 U), recibiendo un total de 50 U de toxina.

Después de las inyecciones, un grupo de 8 voluntarias inició la aplicación de la composición del Ejemplo 2, otro grupo de 9 voluntarias recibió la composición del Ejemplo 3 y un grupo final de 13 voluntarias recibió la composición de placebo del Ejemplo 1. Todas las voluntarias se aplicaron las composiciones de los Ejemplos 1, 2 o 3 dos veces al día.

Se obtuvieron réplicas de silicio de la piel de la región periorbitaria ocular (patas de gallo) y la región frontal de 30 voluntarias expuestas a los tratamientos descritos anteriormente antes de la inyección de toxina botulínica tipo A (TO) y después de 2, 4 y 6 meses (2M, 4M y 6M) de la aplicación de la composición de placebo del Ejemplo 1 o la composición del Ejemplo 2 o el Ejemplo 3. Brevemente, en una placa Petri el material de goma de silicio (Silflo®) se mezcló con un catalizador en una relación de aproximadamente 3 gotas de catalizador/ 2 ml de pasta. Los dos ingredientes se mezclaron cuidadosamente durante 1 minuto y se esparcieron finalmente en el área de la piel en las regiones periorbitarias y frontal, cubriendo un área de 6 x 3 cm. Después de 12-15 minutos de secado, la réplica de silicona se peló de la piel.

El número de réplicas por región obtenido en cada punto de tiempo se indica en la Tabla 1:

Tabla 1

Tratamiento	Región de estudio	Sujetos totales/región	Número de réplicas/tiempo			
			T0	2M	4M	6M
<b>Ejemplo 2</b>	Frontal	7	7	7	-	-
	Periorbitaria	8	8	8	-	-
<b>Ejemplo 3</b>	Frontal	9	9	9	9	4
	Periorbitaria	9	9	9	9	4
<b>Control</b>	Frontal	13	13	10	10	4
	Periorbitaria	12	12	9	9	4

El análisis de las réplicas de estudio se realizó por perfilometría confocal. Un área común entre la réplica obtenida antes del tratamiento (réplica T0) y las réplicas en los diferentes tiempos muestreados, a partir del mismo voluntario y la región de estudio (región frontal o periorbitaria) se seleccionó para el análisis. Un perfilómetro confocal (PLμ, microscopio industrial Eclipse L150A, Nikon) exploró mecánicamente la superficie de la réplica por iluminación directa y la señal reflejada se observó con una matriz CCD (dispositivo cargado-acoplado, por sus siglas en inglés) y se analizó con diferentes algoritmos de procesamiento de datos de imagen.

5 A partir de cada voluntaria y cada región de estudio (frontal o periorbitaria), se analizaron dos áreas previamente seleccionadas independientes (dos arrugas). El área analizada fue exactamente la misma área en todas las veces muestreadas para la misma región de estudio y la misma voluntaria.

10 A partir del análisis perfilométrico de cada macrorugosidad (o arruga) el software del perfilómetro calculó los valores de parámetros de rugosidad (Ra, rugosidad de superficie promedio, la desviación de la media aritmética del relieve evaluado; RMS, Media cuadrática del promedio de rugosidad del relieve evaluado; y PV, distancia Pico a Valle, la distancia entre el punto de la máxima altura y el punto de la mínima altura) y procesó la imagen tridimensional. El 15 valor Ra promedio se entiende como el promedio de reducción de arrugas cuando se relaciona con una arruga en T0. La Ra máx se entiende como el máximo del promedio de reducción de arrugas.

### Resultados

#### EFECTOS DE TRATAMIENTO DE CONTROL

20 Los porcentajes de la reducción media de los parámetros de rugosidad 2, 4 y 6 meses (2M, 4M y 6M) después de la inyección de toxina botulínica tipo A y la aplicación de la composición de placebo del tratamiento del Ejemplo 1 con respecto a la línea de base (TO) se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2

% de reducción de rugosidad: efecto total (efecto en la periorbitaria y frontal)					
Tiempos muestreados	N	Cal.	PV	RMS	Ra
2M frente a T0	11	Media	10,52	15,24	15,42
4M frente a T0	11	Media	5,56	7,82	7,72
6M frente a T0	4	Media	0,24	-2,93	-3,76

25 La Figura 1 muestra valores Ra para la media de diferentes regiones estudiadas como función del tiempo (efecto total, media de los efectos totales en la región periorbitaria y frontal). Para el tratamiento control, el efecto anti-arrugas después de 4 meses fue solamente el 7,72 % y el efecto anti-arrugas se perdió completamente 6 meses después de la inyección de toxina botulínica tipo A. El máximo del promedio de reducción de arrugas (Ra máx 38,57 %) para el grupo control se observó durante el primer mes después de la administración de la toxina botulínica tipo A y la aplicación de la composición de placebo del Ejemplo 1.

#### EFECTOS DE TRATAMIENTO DE LA COMPOSICIÓN DEL EJEMPLO 2

30 Los porcentajes de reducción media de los parámetros de rugosidad 2 meses (2M) después de la inyección de toxina botulínica tipo A y la aplicación de la composición del Ejemplo 2 con respecto a la línea de base (TO) se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3

% de reducción de rugosidad: efecto total (efecto en la periorbitaria y frontal)					
Tiempos muestreados	N	Cal.	PV	RMS	Ra
2M frente a T0	9	Media	20,28	27,68	27,87

5 Cuando la inyección de toxina botulínica tipo A se combinó con el tratamiento con la composición del Ejemplo 2, el efecto anti-arugas después de 2 meses fue el 27,87 % (casi el doble que aquel obtenido con el tratamiento control al mismo tiempo). El promedio de reducción de arrugas (Ra) después de 2 meses para el grupo de tratamiento que comprende la composición del Ejemplo 2 fue el 72,3 % del máximo del promedio de reducción de arrugas (Ra máx) del tratamiento control, es decir la inyección de toxina botulínica tipo A y la composición de placebo.

#### EFFECTOS DE TRATAMIENTO DE LA COMPOSICIÓN DEL EJEMPLO 3

10 Los porcentajes de la reducción media de los parámetros de rugosidad 2, 4 y 6 meses (2M, 4M y 6M) después de la inyección de toxina botulínica tipo A y la aplicación de la composición del Ejemplo 3 con respecto a la línea de base (T0) se muestran en la Tabla 4:

Tabla 4

% de reducción de rugosidad: efecto total (efecto en la periorbitaria y frontal)					
Tiempos muestreados	N	Cal.	PV	RMS	Ra
2M frente a T0	10	Media	20,38	24,76	25,31
4M frente a T0	10	Media	11,07	16,36	17,11
6M frente a T0	4	Media	18,08	17,41	16,77

Cuando la inyección de toxina botulínica tipo A se combinó con el tratamiento con la composición del Ejemplo 3, el efecto anti-arrugas fue el 16,77 % incluso 6 meses después de la inyección de toxina botulínica tipo A y la aplicación de la composición del Ejemplo 3.

15 15 El promedio de reducción de arrugas (Ra) después de 2 meses para el grupo de tratamiento que comprende la composición del Ejemplo 3 fue el 65,6 % del máximo del promedio de reducción de arrugas (Ra máx) del tratamiento control, el 44,4 % de Ra máx después de 4 meses y el 43,5 % de Ra máx después de 6 meses.

#### TRATAMIENTO QUE COMPRENDE LA COMPOSICIÓN DEL EJEMPLO 3 FRENTE AL TRATAMIENTO CONTROL

20 20 La Figura 1 muestra el efecto de comparación del tratamiento control frente al tratamiento con la composición del Ejemplo 3, después de la inyección de toxina botulínica tipo A en ambos casos. El tratamiento con toxina botulínica tipo A y la composición del Ejemplo 3 presentó un mejor efecto anti-arrugas que el efecto observado en el caso del tratamiento control.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> LIPOTEC SA
- 25 <120> TRATAMIENTO ANTIVENEJECIMIENTO DE LA PIEL
- <130> PXWO00510/2011
- <160> 39
- 30 <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 206
- <212> PRT
- <213> *Homo sapiens*
- 35 <400> 1

ES 2 654 342 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 <400> 2

ES 2 654 342 T3

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

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

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

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

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

Leu Gly Lys Phe

<210> 3

<211> 37

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 3

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

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

10 Met Leu Gly Ser Gly  
35

<210> 4

<211> 13

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 4

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

<210> 5

<211> 16

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 5

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

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 6

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

Leu

5

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

10

<400> 7

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

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

15

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

20 <400> 8

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp  
 1 5

25

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

30 <400> 9

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

35

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

<400> 10

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

40

<210> 11  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 11

Glu Glu Met Gln Arg Arg  
 1 5

50

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

5  
<400> 12

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

Arg Ala Asp Gln Leu  
20

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

15 <400> 13

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

Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile  
20

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

25 <400> 14

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

30 <210> 15  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

35 <400> 15

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

40 <210> 16  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

45 <400> 16

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

50 <210> 17  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

&lt;400&gt; 17

Glu	Leu	Glu	Glu	Met	Gln	Arg	Arg	Ala
1					5			

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

10     &lt;400&gt; 18

Glu	Leu	Glu	Glu	Met	Gln	Arg	Arg
1					5		

15     <210> 19  
       <211> 11  
       <212> PRT  
       <213> *Homo sapiens*

20     &lt;400&gt; 19

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

25     <210> 20  
       <211> 10  
       <212> PRT  
       <213> *Homo sapiens*

30     &lt;400&gt; 20

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

35     <210> 21  
       <211> 9  
       <212> PRT  
       <213> *Homo sapiens*

40     &lt;400&gt; 21

Leu	Glu	Glu	Met	Gln	Arg	Arg	Ala	Asp
1				5				

45     <210> 22  
       <211> 8  
       <212> PRT  
       <213> *Homo sapiens*

50     &lt;400&gt; 22

Leu	Glu	Glu	Met	Gln	Arg	Arg	Ala
1					5		

55     <210> 23  
       <211> 7  
       <212> PRT  
       <213> *Homo sapiens*

<400> 23

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg  
1 5

5

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

10

<400> 24

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

15

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

20

<400> 25

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln  
1 5

25

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

30

<400> 26

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala  
1 5

35

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

<400> 27

Lys Asn Leu Thr Asp Leu  
1 5

40

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

<400> 28

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

Leu Gly Ser Gly  
20

50

<210> 29  
<211> 17  
<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 29

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

Gly

5

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 30

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

15

<210> 31

<211> 11

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 31

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

25

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30 <400> 32

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

35

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 33

40

Tyr Gly Gly Phe Leu  
 1 5

<210> 34

<211> 5

45 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 34

Tyr Gly Gly Phe Met  
 1 5

50

<210> 35  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 5  
 <400> 35

Tyr Ala Gly Phe Leu  
1 5

10 <210> 36  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 15 <400> 36

Tyr Ser Gly Phe Leu  
1 5

20 <210> 37  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 25 <400> 37

Tyr Ala Gly Phe Met  
1 5

30 <210> 38  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 35 <400> 38

Tyr Ser Gly Phe Met  
1 5

40 <210> 39  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*  
 45 <400> 39

Glu Asp Tyr Tyr Arg Leu  
1 5

## **REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento no terapéutico de tratamiento antienvejecimiento para la piel que prolonga en el tiempo los efectos del tratamiento con inyecciones de toxina botulínica, comprendiendo el procedimiento:

a. la administración de una cantidad eficaz de toxina botulínica a un área de la piel facial y/o del cuello,

b. y la administración, de una vez a la semana a diez veces al día, de una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 4 o una secuencia de 7 a 12 aminoácidos adyacentes contenidos en SEQ ID NO: 4, en la que dicha secuencia comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y de acuerdo con la fórmula general (I):

10 R<sub>1</sub>-AA-R<sub>2</sub> (I)

sus estereoisómeros, mezclas y/o sales cosméticamente aceptables, en la que AA es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 4 o una secuencia de 7 a 12 aminoácidos adyacentes contenidos en SEQ ID NO: 4, en la que dicha secuencia comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

15 en la que:

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-C(O)<sub>n</sub>- y

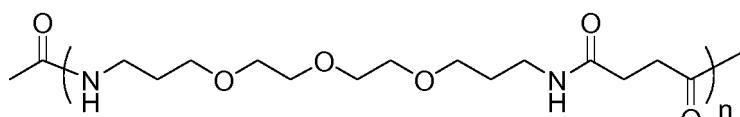
R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>; en las que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o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

25 sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido,  
en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido y heteroparafilquilo sustituido o no sustituido:

y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente aceptable.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el tratamiento antienvejecimiento para la piel es un tratamiento para reducir o eliminar las arrugas de la piel facial y/o del cuello.

30 3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, un polímero de fórmula general (III)



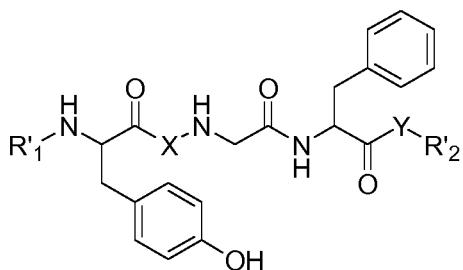
(11)

en la que n varía de 1 a 100 y R<sub>5</sub>-CO-, en la que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, radical arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, radical aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un radical heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo, un radical heteroarylalquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene de 1 a 3 átomos distintos de carbono en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono.

40 4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C<sub>8</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> sustituido o no sustituido, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>24</sub> sustituido o no sustituido, un heterociclico sustituido o no sustituido que tiene 3-10 miembros del anillo y un grupo heteroarilquilo sustituido o no sustituido que tiene 2 a 24 átomos de carbono y que tiene 1 a 3 átomos distintos de carbono, en el que la cadena de alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono y un polímero de fórmula general (III) en el que n varía entre 1 y 100.

50 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que AA es una secuencia de aminoácidos adyacentes seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25 y SEQ ID NO: 26.

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética contiene además una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido derivado de encefalina de fórmula general (II):



(II)

sus estereoisómeros, mezclas y/o sales cosméticamente aceptables,  
en la que:

X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

R'1 se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, heterocíclito sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-C(O)-; y

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

en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclito sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la secuencia de aminoácidos adyacentes contenida en la fórmula general (II) es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37 y SEQ ID NO: 38.

8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética contiene además una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (IV):



sus estereoisómeros, mezclas y/o sales cosméticamente aceptables, en la que:

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Asp-, -Glu- y -Pro-;

AA<sub>2</sub> es -Asp-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Tyr- y -Arg-;

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

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Arg- y -Lys-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Leu- y -Met-;

A, B, C y D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

p, r, s y t se seleccionan independientemente y varían entre 0 y 1;

R''<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, heterocíclito sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R'<sub>5</sub>-C(O)-; y

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

en el que R'<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclito sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética se administra por vía tópica, transdérmica, enteral o parenteral, parches adhesivos o no adhesivos, oral, nasal o vía de inhalación o por inyección intramuscular, intravenosa, intraperitoneal o subcutánea, iontoporesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, tratamiento oclusivo, microinyecciones, inyecciones de presión sin agujas

o parches micro-eléctricos.

10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que los péptidos de fórmula general (I) y/o (II) se incorporan en un sistema de administración o de liberación sostenida seleccionados del grupo que consiste en liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas de lípidos sólidos, vehículos lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de tensioactivo-fosfolípido, miliésferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, microemulsiones y nanoemulsiones.

5 11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética presenta una formulación seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglucólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, sueros, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores y aerosoles.

10 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética se encuentra incorporada en un producto seleccionado del grupo que consiste en cápsulas, viales, jeringas, jeringas precargadas, correctores de ojeras, bases de maquillaje, lociones desmaquilladoras, leches desmaquilladoras, sombras de ojos, barras de labios, brillo de labios, protectores labiales y polvos.

15 13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética se incorpora en un tejido, un tejido no tejido, una prenda o un dispositivo médico.

20 14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética comprende además una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en agentes estimulantes de la síntesis de adenosín monofosfato cíclico, agentes inhibidores de la elastasa, agentes inhibidores de la metaloproteasa de matriz, agentes estimulantes o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o de despigmentación, agentes propigmentantes, agentes autobronceadores, agentes antienvejecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5α-reductasa, agentes inhibidores de la lisil y/o prolil hidroxilasa, antioxidantes, eliminadores de radicales libres y/o agentes contra la polución atmosférica, eliminadores de especies de carbonilo reactivo, agentes anti-glicación, agentes antihistamínicos, agentes antivíricos, agentes antiparasíticos, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propulsores líquidos, acondicionadores de la piel y/o el cabello, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa hidroxiácidos, beta hidroxiácidos, humectantes, enzimas hidrolíticas epidérmicas, vitaminas, pigmentos o colorantes, colorantes, polímeros gelfificantes, espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, agentes anti-arrugas, agentes capaces de reducir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacterostáticos, agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimulantes de la síntesis de colágeno, agentes estimulantes de la síntesis de elastina, agentes estimulantes de la síntesis de decorina, agentes estimulantes de la síntesis de laminina, agentes estimulantes de la síntesis de defensina, agentes estimulantes de la síntesis de chaperona, agentes estimulantes de la síntesis de acuaporina, agentes estimulantes de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimulantes de la síntesis de fibronectina, agentes estimulantes de la síntesis de sirtuina, agentes que estimulan la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, agentes que estimulan la síntesis de ceramidas, agentes que inhiben la degradación de colágeno, otros agentes que inhiben la degradación de elastina, agentes que inhiben proteasas de serina tales como catepsina G, agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos, agentes que estimulan la proliferación de queratinocitos, agentes que estimulan la proliferación de adipocitos, agentes que estimulan la proliferación de melanocitos, agentes que estimulan la diferenciación de queratinocitos, agentes que estimulan la diferenciación de adipocitos, agentes que inhiben la acetilcolinesterasa, agentes relajantes de la piel, agentes que inhiben la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes que inhiben la contracción muscular, agentes estimulantes de la síntesis de glucosaminoglucano, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes anti-picores, agentes para el tratamiento y/o el cuidado de la piel sensible, agentes de reafirmantes, agentes anti-estrías, agentes de unión, agentes que regulan la producción de sebo, agentes lipolíticos o agentes estimulantes de la lipólisis, agentes anti-celulíticos, agentes anti-transpirantes, agentes estimulantes de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimulantes de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citocinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúan en la circulación y/o microcirculación capilar, agentes estimulantes de la angiogénesis, agentes que inhiben la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan en el metabolismo celular, agentes para mejorar la unión dérmica-epidérmica, agentes que inducen el crecimiento del cabello, agentes que inhiben o retrasan el crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes obtenidos de un proceso de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y protectores solares, agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y/o B y/o mezclas de los mismos.

15. Un kit de tratamiento antienvejecimiento de la piel de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

60 a. toxina botulínica,

b. y al menos una composición cosmética que comprende una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 4 o una secuencia de 7 a 12 aminoácidos adyacentes contenidos en SEQ ID NO: 4, en la que dicha secuencia comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11 y de acuerdo con la fórmula general (I):



sus estereoisómeros, mezclas y/o sales cosméticamente aceptables, en el que AA es una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 4 o una secuencia de 7 a 12 aminoácidos adyacentes contenidos en SEQ ID NO: 4, en la que dicha secuencia comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11,

10                 en la que:

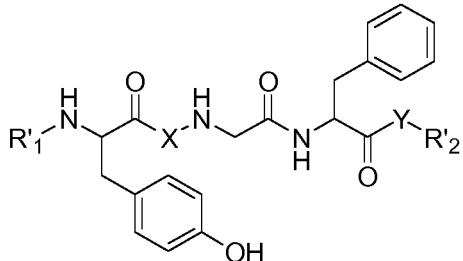
$R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y  $R_5-C(O)-$ ; y

15                  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  y  $-SR_3$ ; en las que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido;

20                 en el que  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente aceptable.

16. Un kit como en la reivindicación 15, en el que la composición cosmética contiene además una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido derivado de encefalina de fórmula general (II):



(II)

25                 sus estereoisómeros, mezclas y/o sales cosméticamente aceptables,  
en la que:

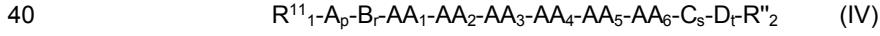
X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

30                  $R'_1$  se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y  $R_5-C(O)-$ ; y

35                  $R'_2$  se selecciona del grupo que consiste en  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  y  $-SR_3$ ; en las que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido;

40                 en el que  $R_5$  se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido

y/o una cantidad cosméticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (IV):



sus estereoisómeros, mezclas y/o sales cosméticamente aceptables, en la que:

$AA_1$  se selecciona del grupo que consiste en -Asp-, -Glu- y -Pro-;

$AA_2$  es -Asp-;

$AA_3$  se selecciona del grupo que consiste en -Tyr- y -Arg-;

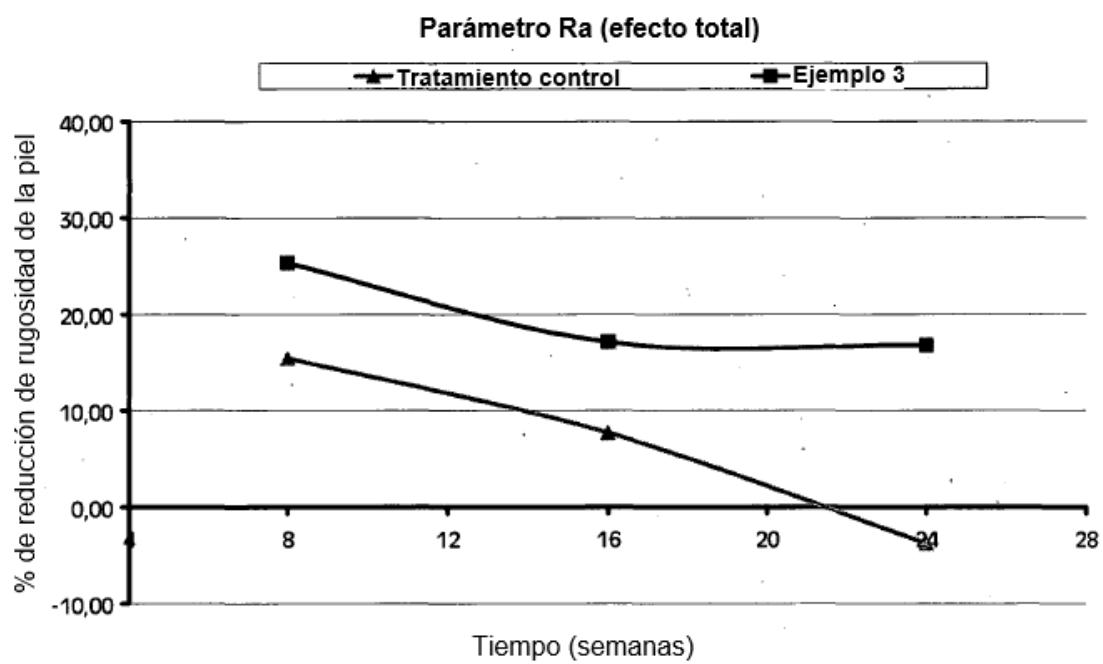
45                  $AA_4$  se selecciona del grupo que consiste en -Phe- y -Tyr-;

$AA_5$  se selecciona del grupo que consiste en -Arg- y -Lys-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en -Leu- y -Met-;  
A, B, C y D se seleccionan independientemente del grupo que consiste en aminoácidos naturales y aminoácidos no naturales;

p, r, s y t se seleccionan independientemente y varían entre 0 y 1;

- 5 R"<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R'<sub>5</sub>-C(O)-; y R"<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en -NR'<sub>3</sub>R'<sub>4</sub>, -OR'<sub>3</sub> y -SR'<sub>3</sub>; en las que R'<sub>3</sub> y R'<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y aralquilo sustituido o no sustituido;
- 10 en el que R'<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.



**Figura 1**