

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-120638- -00000-0000

Fecha: 2011-09-16 14:56:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO PEPTIDOMIMETICOS DERIVADOS DE LA METIONINA Y SU UTILIZACION EN LA
PROTECCION DE LAS MITOCONDRIAS DE LAS CELULAS CUTANEAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE EXSYMOL S.A.M.

DOMICILIO 98000 Monaco, Principado de Monaco

74. APODERADO GERMAN CASTILLO GRAU

22. BOGOTÁ, D.C., _____

PETITORIO			
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-120638- -00000-0000 Fecha: 2011-09-16 14:56:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO Act. 411 PRESENTACION Folios: 38	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE		Nombre: EXSYMOL S.A.M. Dirección: 4, avenue Albert II Nacionalidad o Domicilio: 98000 Mónaco, Principado de Mónaco Lugar de Constitución: Mónaco Teléfono: Fax: E- mail:	
		IDENTIFICACIÓN ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU Dirección: Carrera 13 No. 37 - 43 Piso 12 Teléfono: 285 7460 Fax: 285 9267 E- mail: info@castillograu.com	
		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 17.017.671 TP 2.978 de Bogotá del C.S.J	
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: Marie-Christine Seguin Dirección: Nacionalidad o Domicilio: Mónaco, Principado de Mónaco	
5 Título (54) PEPTIDOMIMÉTICOS DERIVADOS DE LA METIONINA Y SU UTILIZACIÓN EN LA PROTECCIÓN DE LAS MITOCONDRIAS DE LAS CÉLULAS CUTÁNEAS			
6 Número de reivindicaciones <u>Diez</u>			
7 Clasificación Internacional (51)			
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO		(33)País de Origen	(32) Fecha
		Mónaco	Septiembre 17, 2010
9 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro Cuál			
10 Comprobante de pago No. <u>91349/358</u> Fecha			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

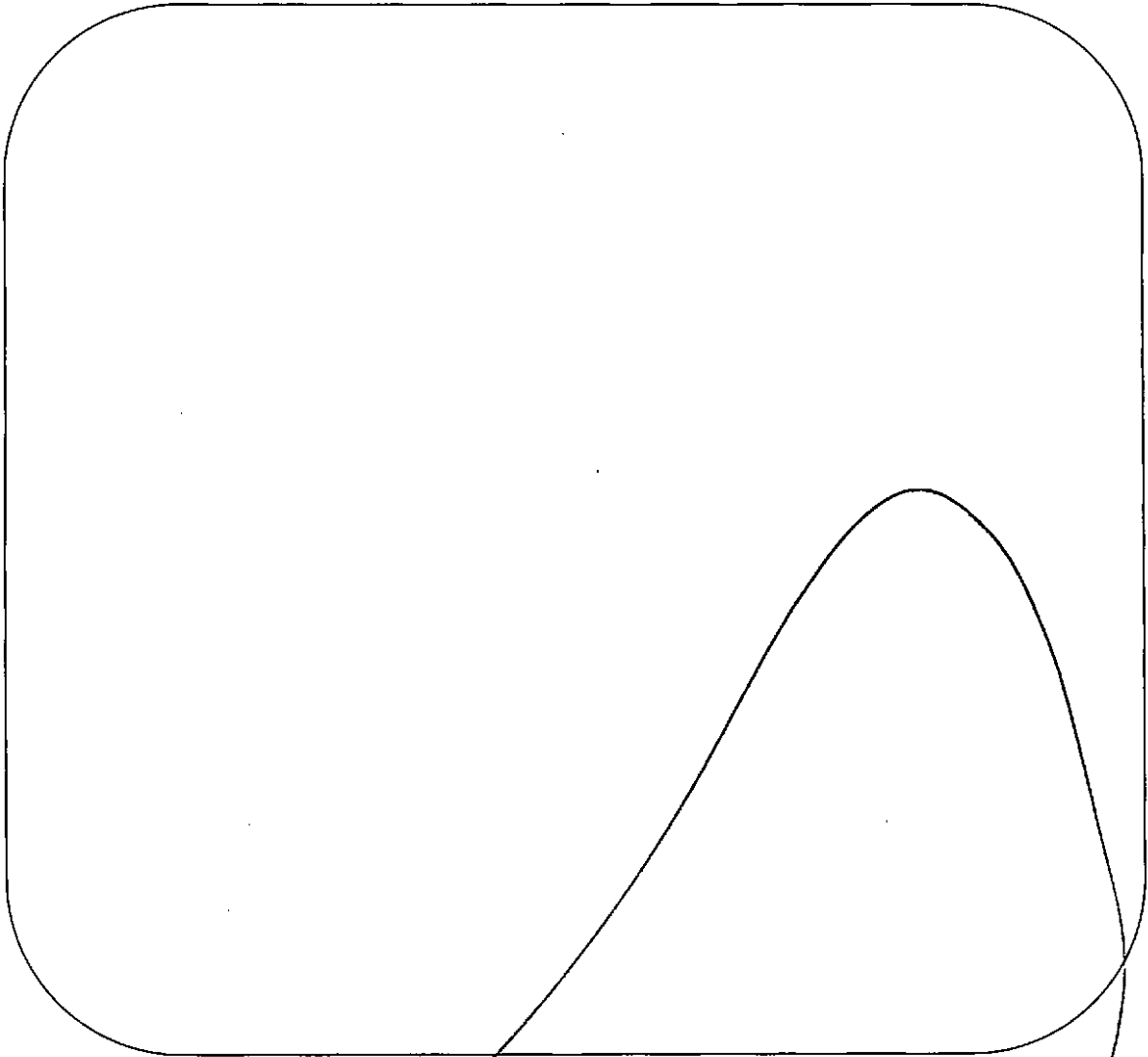
11

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. **Copia Auténtica**
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12 cm.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

12

FIGURA CARACTERÍSTICA:



13

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17.017.671 de Bogotá

TP 2.978 de C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) EXSYMOL S.A.M.
(30) Prioridad	(72) Interventor (es)
(31) No. Prioridad 002573	Marie – Christine Seguin
(32) Fecha: Septiembre 17, 2010	
(33) Pais MONACO	(74) Apoderado (s) GERMAN CASTILLO GRAU
(54) Título	
PEPTIDOMIMÉTICOS DERIVADOS DE LA METIONINA Y SU UTILIZACIÓN EN LA PROTECCIÓN DE LAS MITOCONDRIAS DE LAS CÉLULAS CUTÁNEAS	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	(87) Publicación internacional
Fecha de presentación de la solicitud	Fecha
Fecha	No. Publicación
No. de solicitud PCT	Fecha
	WO

Resumen reivindicación (es):

La invención concierne una selección de peptidomiméticos derivados de la metionina, y su utilización como agente protector de las mitocondrias de las células cutáneas. La invención concierne igualmente de las composiciones a empleo cosmético o dermatológica destinados a prevenir o luchar contra los desórdenes cutáneos asociados a una disfunción mitocondrial.

Castillo Grau & Associates

Law Offices

P.O. Box 251473

Bogotá, Colombia

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

(1)

domiciliado en (2)

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Santafé de Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, de Registros Sanitarios, Nombres de Dominio, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistír y transigir en todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intercedan como demandantes o como demandados con todas las demás diligencias legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)

Firma/Signature

Corporate Seal to be Affixed

POWER OF ATTORNEY

(1) EXSYMOL S.A.M.

domiciled in (2) 4, avenue Albert II - 98000 Monaco, Principality of Monaco hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, Health and Sanitary Registrations, Domain Names, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be done to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquittance or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Vu pour la certification sur ment matérielle de la signature Madame Marie-Christine SEGUIN (Carte d'Identité Monégasque N°18423) apposée ci-dessous, se conférer au document un caractère d'acte authentique.

Given and signed in (4) Monaco

EXSYMOL S.A.M.

4, avenue Albert II
MC 98000 MONACO
Tél. +377 92 05 66 77
R.C.I. 72 S 1352

HENRY REY
NOTAIRE
PRINCIPAUTÉ DE MONACO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : PRINCIPAUTÉ DE MONACO

Le présent acte public

2. a été signé par Me Henry REY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de l'étude de Me Henry REY

5. à Monaco

7. par Martine PROVENCE, Secrétaire Général de la Direction des
Services Judiciaires

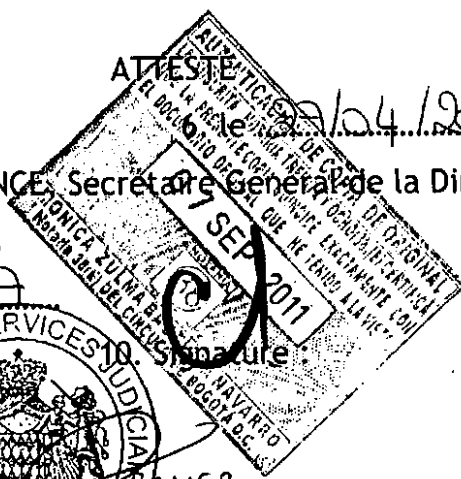
8. sous le n° 911/07

9. Sceau/Timbre

ATTESTE

le 29/04/2007

10. Signature



REPertoire DU COMMERCE
ET DE L'INDUSTRIE

LOI N° 721 DU 27 DECEMBRE 1961

EXTRAIT
DES INSCRIPTIONS PORTEES
AU REPERTOIRE DU COMMERCE ET DE L'INDUSTRIE

à la date du **MERCREDI 17 JANVIER 2007**
sous le n° 72 S 01352

AU NOM DE:
EXSYMOL

à MONACO.



* * * * *
toute modification ou falsification *
du présent extrait expose à des *
poursuites pénales *
* * * * *

2 - Forme juridique : société anonyme

3 - CAPITAL SOCIAL : 180.000,00 DE EUR .

4 - Raison sociale ou dénomination :
EXSYMOL

Sigle :

5 - Activité exercée :
LA SOCIETE A POUR OBJET :
L'EXTRACTION ET LA SYNTHESE DE PRODUITS DE BASE, LA FABRICATION DE
PRODUITS DERIVES INTERMEDIAIRES OU FINIS ET LEUR COMMERCIALISATION
SOUS QUELQUE FORME QUE CE SOIT, A L'EXCLUSION DE TOUS MEDICAMENTS.
TESTS ET TOUS CONTROLES SIGNIFIANTS SE RAPPORTANT A L'ACTIVITE../...

6 - Adresse du siège social : 4, AVENUE ALBERT II

MC MONACO

7 - Administration de la Société:

M. GUEYNE CHARLES
LE VIEUX CHATEAU
33420 GENISSAC
F

ADMINISTRATEUR
né(e) le 23 07 1923
à PERIGUEUX F nat : F

MME SEGUIN MARIE-CHRISTINE
44, BOULEVARD D'ITALIE
MONACO

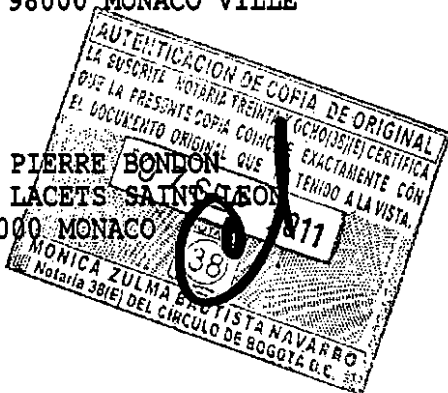
PRESIDENT DELEGUE
né(e) le 30 11 1933
à BORDEAUX F nat : MC

MME RUELLET SYLVIE
5, RUE SAIGE
MC 98000 MONACO VILLE

ADMINISTRATEUR
né(e) le 11 08 1952
à MENTON F nat : MC

M. PIERRE BONDON
6, LACETS SAINT-GEORGES
98000 MONACO
MC

ADMINISTRATEUR
né(e) le 07 11 1966
à BORDEAUX F nat : F



8 - Durée de la Société : du 29 05 1972 au 29 05 2071 Page 3
Dépot des statuts : Publication au J.O. : 02 06 1972

9 - Date début de l'exploitation principale :

10 - Mode d'exploitation : **propriétaire exploitant**

11 - Etablissements secondaires exploités en Principauté :

- 4 ET 6, AVENUE ALBERT II local annexe
B-3 LOTS 2ET3 - R+6 LOTS 649A652 propriétaire exploitant
ACQUISITION DE DROIT AU BAIL LE 23/10/1998
PRECEDENT EXPLOITANT: JIMAILLE
ACTE RECU PAR ME HENRY REY EN DATE DU 8 SEPTEMBRE 1998 REITERE LE
13 OCTOBRE 1998.
A USAGE DE LABORATOIRE DE RECHERCHE.

13 - Observations

- ARRETE MINISTERIEL N° 12131 EN DATE DU 26 MAI 1972 PORTANT AUTORISATION ET APPROBATION DES STATUTS DE LA SOCIETE.



5 - Activité principale (suite) :
CI-DESSUS.

ET, GENELEMENT, TOUTES OPERATIONS MOBILIERES ET IMMOBILIERES
SE RAPPORTANT A L'OBJET SOCIAL CI-DESSUS.

Vu pour légalisation de la signature
de Madame Karine FALOPPA,
Attachée à la Chambre de
Développement Economique de Monaco
apposée *ci-dessus*
Monaco, le **18 MAI 2007**
P. le Ministre d'Etat et p.o.



[Signature]

*Mme Christine SEGUIN
Présidente Déléguée*

000866

18 MAI 2007



Vu exclusivement pour certification matérielle
de la signature de M. **SEGUIN**

Monaco, le 18/05/07

(Seen exclusively to certify the above signature)

POUR LE PRESIDENT DE LA CHAMBRE
DE DEVELOPPEMENT ECONOMIQUE DE MONACO

[Signature]
K. FALOPPA



POUR EXTRAIT CERTIFIE JAN. 2007
à MONACO, LE
LE DIRECTEUR,

[Signature]

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays : PRINCIPAUTÉ DE MONACO

Le présent acte public

2. a été signé par *M^{me} MARIA DERI*

3. agissant en qualité de *CHIEF DE BUREAU A LA DIRECTION
DE L'EXPANSION ECONOMIQUE*

4. est revêtu du sceau/timbre *PRINCIPAUTÉ DE MONACO
DIRECTION DE L'EXPANSION ECONOMIQUE*

ATTESTÉ

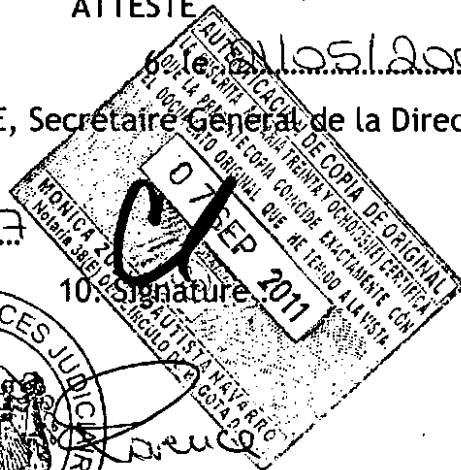
5. à Monaco

7. par Martine PROVENCE, Secrétaire Général de la Direction des
Services Judiciaires

8. sous le n° *1086/07*

9. Sceau/Timbre

10. Signature



9

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 171/07 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 30 DE MAYO DE 2007 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un poder general para marcas y patentes concedido en inglés y español por EXSYMOL S.A.M., domiciliada en 4, avenue Albert II – 98000 Mónaco, y otorgado a los Doctores Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo-Gibsone y/o Luis Felipe Castillo-Gibsone, domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 13 No. 37 – 43 (Piso 12).

Dado en Mónaco. Firma ilegible de la Señora Marie-Christine SEGUIN.

Certificación de la firma de la Señora Marie-Christine SEGUIN, con cédula de ciudadanía de Mónaco No. 18423. Firma y sello de Henri Rey, Notario, Principado de Mónaco.

Sello: EXSYMOL S.A.M. – 4, avenue Albert II MC 98000 MÓNACO – Tel: +377 92 05 66 77 – R.C.I. 72 S 1352.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

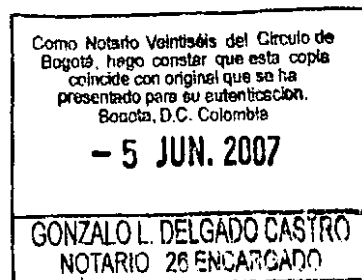
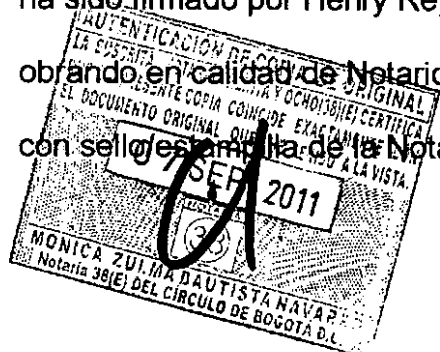
1. - País: Principado de Mónaco

El presente documento público

2. - ha sido firmado por Henry Rey

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sellos y firma de la Notaria del Señor Henri Rey



Traducción Oficial No. 171/07
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

CERTIFICADO

5. - En Mónaco
6. - El 27 de abril 2007
- 7.- Por Martine PROVENCE, Secretaria General de la Dirección de los Servicios Judiciales
8. - Bajo el número 911/07
9. - Sello: Dirección de los Servicios Judiciales - Mónaco. Estampilla por valor de 2.50 €.
10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 171/07

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 30 de mayo de 2007

Traducción Oficial No. 171/07
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

MINISTERIO DE INTERIORES
SECRETARÍA DE SEGURIDAD
Y DEFENSA
612489
A con Jacques.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD POR EL TEXTO
2007-05-31 P 12:24
OFICINA DE REGISTROS
BOGOTÁ D.C.



11

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 172/07 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS,
EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL
TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 30 DE
MAYO DE 2007 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ,
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19
DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

PRINCIPADO DE MÓNACO

EXTRACTOS
SOCIEDADES
MODELO E BIS

REPERTORIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

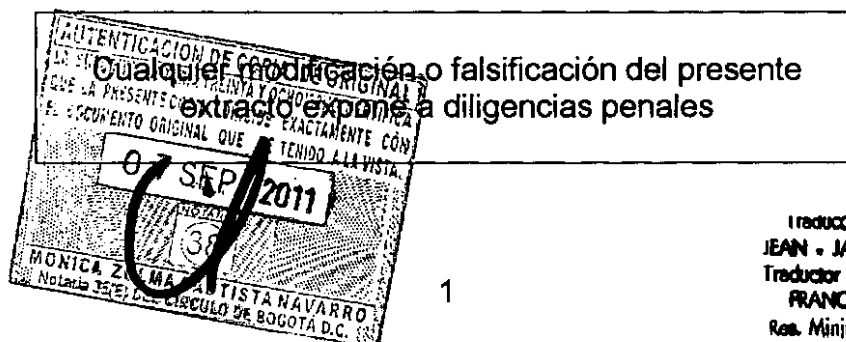
LEY Nº 721 DEL 27 DE DICIEMBRE DE 1961

EXTRACTO
DE LAS INSCRIPCIONES LLEVADAS
EN EL REPERTORIO DE INDUSTRIA Y COMEMRCIO

con fecha del **MIERCOLES 17 DE ENERO DE 2007**

bajo el nº **72 S 01352**

A NOMBRE DE:
EXSYMOL



172/0

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

1 – Fecha de matrícula: **LUNES 19 DE JUNIO DE 1972**

2 – Forma jurídica: **sociedad anónima**

3 – CAPITAL SOCIAL: **180.000.00 EUROS**

4 – Razón social o denominación: **EXSYMOL**

Sigla: (en blanco)

5 – Actividad ejercida:

LA SOCIEDAD TIENE POR OBJETO:

LA EXTRACCIÓN Y SÍNTESIS DE PRODUCTOS BÁSICOS, LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS DERIVADOS INTERMEDIARIOS O TERMINADOS Y SU COMERCIALIZACIÓN BAJO CUALQUER FORMA, CON EXCEPCIÓN DE CUALQUIER MEDICAMENTO, EXAMEN Y CONTROL SIGNIFICANTE RELACIONADO CON LA ACTIVIDAD.../...

6 – Dirección de la sede principal: **4, AVENUE ALBERT II – MC – MÓNACO**

7 – Administración de Sociedad:

SEÑOR GUEYNE CHARLES
LE VIEUX CHATEAU
33420 GENISSAC

ADMINISTRADOR
nacido el 23/07/1923
en PÉRIGUEUX F nac: F

SEÑORA SEGUIN MARIE-CHRISTINE
44, BOULEVARD D'ITALIE
MÓNACO

PRESIDENTE ENCARGADA
nacida el 30/11/1933
en BURDEOS F nac: MC



SEÑORA RUELLET SYLVIE
5, RUE SAIGE
MC 98000 MONACO VILLE

ADMINISTRADORA
nacida el 11/08/1952
en MENTON F nac: MC

SEÑOR PIERRE BONDON
6, LACETS SAINT-LEON
98000 MONACO - MC.

ADMINISTRADOR
nacido el 07/11/1966
en BURDEOS F nac: F

8 - Duración de la sociedad: del 29/05/1972 al 29/05/2071

Presentación de los estatutos: Publicación en el D.O.: 02/06/1972

9 - Fecha de principio de explotación principal:

10 - Modo de explotación: propietario comerciante

11 - Establecimientos secundarios explotados en el Principado:

- 4 Y 6, AVENUE ALBERT II local anexo
B-3 LOTES 2 Y 3 - R+6 LOTES 649 A 652 propietario comerciante
ADQUISICIÓN DE DERECHO PARA ARRIENDO EL 23/10/1998
COMERCIANTE ANTERIOR JIMAILLE
ACTA RECIBIDA POR EL SEÑOR HENRI REY, EL 8 DE SEPTIEMBRE DE
1998, REITERADA EL 13 DE OCTUBRE DE 1998
PARA USO DEL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN

13 - Observaciones:

- RESOLUCIÓN MINISTERIAL Nº 72.131 CON FECHA DEL 26 DE MAYO DE 1972
QUE INCLUYE AUTORIZACIÓN Y APROBACIÓN DE LOS ESTATUTOS DE LA

SOCIEDAD



14

LLAMADA DE LOS RUBROS ANTERIORES

5 – Actividad principal (continuación):

ANTERIOR

Y EN GENERAL, CUALQUIER OPERACIÓN MOBILIARIA E INMOBILIARIA
RELACIONADA CON EL OBJETO SOCIAL ANTERIOR.

Firma ilegible de Marie-Christine SEGUIN, Presidente Encargada.

Extracto certificado de conformidad. Dado en Mónaco, el 17 de enero de 2007. Firma ilegible del Director.

Sello: Principado de Mónaco – Dirección de la expansión económica.

Certificación material de la firma de Marie-Christine SEGUIN. Dado en Mónaco, el 18 de mayo de 2007. Por el Presidente de la Cámara de Desarrollo Económico de Mónaco, bajo el No. 000866 del 18 de mayo de 2007. Firma ilegible de K. FALOPPA.

Sello: Principado de Mónaco – Cámara de Desarrollo Económico.

Certificación de la firma de la Señora Karine FALOPPA, agregado a la Cámara de Desarrollo Económico de Mónaco. Dado en Mónaco, el 18 de mayo de 2007. Por el Ministro de Estado y p.o. Por el Secretario General del Ministerio de Estado, el Secretario, firma ilegible de Marc VASSALLO.

Sello: Principado de Mónaco – Legalización – 2.50 €.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)



4

172/0
Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Res. Minjusticia No. 2680/91

15

El presente documento público

- 2. - ha sido firmado por Maria Deri
- 3. - obrando en calidad de Jefe de la Oficina en la Dirección de la Expansión Económica
- 4. - con sello/estampilla del Principado de Mónaco, Dirección de la Expansión Económica

CERTIFICADO

- 5. - En Mónaco
- 6. - El 21 de mayo 2007
- 7.- Por Martine PROVENCE, Secretaria General de la Dirección de los Servicios Judiciales
- 8. - Bajo el número 1086/07
- 9. - Sello: Dirección de los Servicios Judiciales - Mónaco. Estampilla por valor de 2.50 €
- 10. - Firma ilegible.

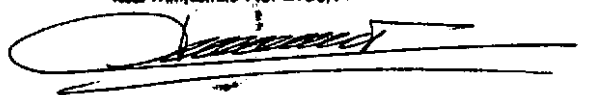
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 172/07

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 30 de mayo de 2007

Traducción Oficial No. 172/07
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e-Intérprete Oficial
FRANCOES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



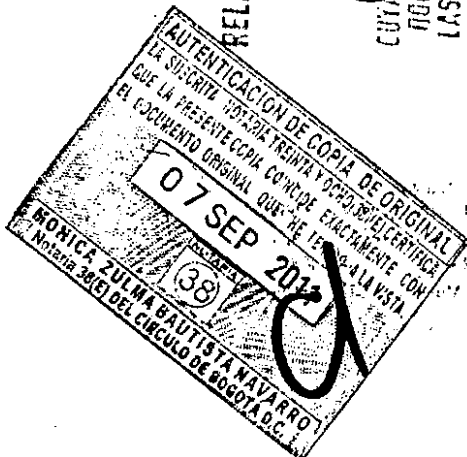
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2007 JUN -5 P 12:14

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO
RELACIONES

612480
Joaquín Torpin
AUTENTIFICACIÓN DEL
DOCUMENTO DEL CÍRCULO
LAS FUNCIONES INVESTIGATIVAS



PATENTE DE INVENCION

TÍTULO DE LA INVENCION :

5

**PEPTIDOMIMÉTICOS DERIVADOS DE LA METIONINA Y SU
UTILIZACIÓN EN LA PROTECCIÓN DE LAS MITOCONDRIAS DE LAS
CÉLULAS CUTÁNEAS**

10

DEPOSANTE :

EXSYMOL S.A.M.

INVENTOR :

M.C. SEGUIN

15

La invención concierne una selección de peptidomiméticos
20 derivados del aminoácido metionina, y su utilización como agente
protector de las mitocondrias de las células cutáneas. La
invención concierne igualmente las composiciones destinadas a
prevenir o luchar contra los desórdenes cutáneos asociados a una
disfunción mitocondrial.

25 Organito citoplásmico presente en las células vegetales y
animales, la mitocondria juega un papel primordial para estas
últimas. En efecto, las mitocondrias son presentadas como las
"centrales energéticas de nuestras células", con la producción y
el almacenamiento de adenosina trifosfato (ATP), componente
30 energético universal necesario para el funcionamiento de toda
célula eucariota.

El comburente, necesario para tal producción vía un conjunto
de reacciones químicas de oxido-reducción comúnmente llamada
"cadena respiratoria mitocondrial", es el oxígeno. El oxígeno es
35 por lo tanto indispensable al funcionamiento celular, pero

11

paradójicamente, es también la fuente inicial y paralela de especies reactivas llamadas "especies reactivas derivadas del oxígeno" (ERO en español, ROS en inglés) potencialmente tóxicas para las macromoléculas bioquímicas de la célula (ADN, proteínas, lípidos, etc.).

Para neutralizar esta formación de ROS, toda célula desarrolla naturalmente sistemas de defensa antioxidantes, enzimáticos o no, requiriendo un poco de energía para su puesta en servicio, en primer lugar efectivamente este ATP producido en la cadena respiratoria mitocondrial (Singh K.K., FEMS Yeast Res., 2004, vol.5, pp.127-132). Ahora, cuando un desequilibrio entre producción y eliminación de los ROS por los sistemas de defensa intracelular sobreviene al margen de cantidades devenidas demasiado intensas, el estrés oxidante resultante engendra entonces progresivamente una disminución de las funciones mitocondriales, expresada especialmente por una desregulación del flujo de electrones productor de energía y la formación de ROS en el interior mismo de la mitocondria, llamado "ROS intra-mitocondrial" (Jones D.P., Chemico Biological Comm., 2006, vol.163, pp.38-53). Tal desequilibrio y déficit de energía al nivel de la célula comprometen la capacidad de ésta a adaptarse a los estrés fisiológicos a los cuales es expuesta, contribuyendo *in fine* al fenómeno de envejecimiento celular (Trifunovic A., y col., J. of Internal Medicine, vol.263, pp.167-178). Es también admitido que éstas desregulaciones de origen mitocondrial están implicadas claramente en la génesis de un amplio espectro de patologías o desórdenes del tejido (Barlow-Stewart K., The Australasian Genetics Ressource Book, 2007, pp.1-3, y referencias citadas).

Fuente de ROS intracelular, la mitocondria es su principal blanco. En consecuencia y para preservar lo mejor posible la integridad funcional y/o estructural de toda mitocondria, una de las preocupaciones actuales de numerosos investigadores es de intentar de reducir el metabolismo oxidativo de origen mitocondrial y de estimular o proteger las funciones de la mitocondria.

En el estado de la técnica mostrada estos últimos años con los mismos objetivos, las estrategias y sistemas retenidos se han dividido a menudo entre :

- la selección de poderosos antioxidantes portadores de uno o varios motivos tiol o fenol, y encontrados al estado natural en los reinos animales o vegetales, como el ácido Tióctico más

conocido bajo el nombre de ácido alfa-Lipoico, con beneficios demostrados contra el envejecimiento mitocondrial (Palaniappan A.R. y col., Neurochem. Res., 2007, vol.32, pp.1552-8), o también la Ergotionina, que es un derivado tiourea anunciado para proteger las membranas de las mitocondrias de mamíferos (patente US 6479533),

- la utilización de ciertas moléculas o proteínas antioxidantes convencionales, modificadas sin embargo por la adición/inserción de grupos o secuencias (catión hidrofóbico, etc.) con alta afinidad por la mitocondria y para una mayor acumulación en ella (Kagan V.E. y col., Adv. Drug Delivery Rev., 2009, vol.61, pp.1375-85),

- el desarrollo de pequeños péptidos anunciados "cell-permeable" alternando residuos de aminoácidos aromáticos y básicos, debido a su capacidad a penetrar la membrana interna mitocondrial y exprimir luego las propiedades de cito - y mitoprotección (Szeto H.H., Antioxidants & Redox Signaling, 2008, vol.3, pp.1-15).

La presente invención ha sido desarrollada en un mismo contexto de identificación de nuevos productos o nuevas preparaciones para responder a la pedido general de "mejorar el funcionamiento de las mitocondrias" (B. Lacroix, Nutranews, Abril 2008), para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas debido a la administración de estos productos o preparaciones principalmente por vía tópica cutánea y con los objetivos concomitantes siguientes :

- preservar/restaurar una actividad metabólica eficaz de las mitocondrias de las células de la piel cuando estas últimas son afectadas fisiológicamente ;

- presentar una biodisponibilidad aceptable en las capas profundas de la piel. Por un lado, es admitido que se trata aquí de un pre-requisito esencial para una protección *in vivo* de las mitocondrias de las células cutáneas. De otra parte, es útil evitar una metabolización demasiado precoz en las capas superiores de la piel antes mismo de poder actuar sobre las células epidérmicas y dérmicas ;

- oponerse a los efectos deletéreos de especies reactivas derivadas del oxígeno con respecto a estas mismas células, tanto los ROS de formación intra-mitocondrial que de origen

extracelular (rayos UV, contaminación, toxinas ambientales oxidantes, etc.).

Para alcanzar estos fines, la depositante se ha interesado a los compuestos tioéteres a los cuales se les atribuye una capacidad a desactivar ("quenching") diversos estados excitados del oxígeno, $O_2^{\cdot-}$ y $^1O_2$ por ejemplo (Cohen S.G. y L., J. Am. Chem. Soc., 1975, vol.97, pp.5633-5634 y referencias citadas).

Se ha más particularmente interesado al alpha-aminoácido azufrado metionina en el cual el átomo de azufre participa en una misma función tioéter ($S-CH_3$), a pesar de ciertas características ligadas a la metionina contrarias a las finalidades buscadas : olor reconocido de los derivados tio-orgánicos poco apropiado con una utilización cosmética/dermatológica, bajo poder de penetración en la piel, y sobre todo la puesta en evidencia de ROS intra-mitocondriales y daños oxidativos del ADN mitocondrial engendrados por una suplementación alimenticia en metionina (Caro P. y col., Rev. Esp. Geriatr. Gerontol., 2009, vol.44, pp.194-199 ; Sanz A. y col., FASEB J., 2006, vol.20, pp.1064-1073). Además, es presumible para los péptidos de tipo oligometionina (dimetionina, trimetionina, etc.) una alta sensibilidad con respecto a las proteasas cutáneas.

Es por eso en definitivo que la depositante orientó al fin y al cabo sus investigaciones hacia la síntesis de peptidomiméticos derivados de la metionina.

Así, al final de una investigación estructura-actividad, la elección de la depositante se ha orientado a un panel limitado de compuestos originales derivados de la metionina, con respecto a su respuesta ventajosa a la combinación de criterios susodichos y sin los inconvenientes atribuidos a la metionina o las oligometioninas, respuesta ventajosa ilustrada por :

- una excelente capacidad a mantener la actividad metabólica de células cutáneas expuestas a un estrés, reflejada por una preservación de los niveles de producción de ATP [cf. test 1 a continuación] ;

- una absorción cutánea completamente favorable, yendo también más allá del estrato córneo, revelado por la obtención de un valor logarítmico de su coeficiente de permeabilidad ("Log Kp") comparable a aquella conseguida para compuestos permeantes tales como la cafeína [cf. test 2 a continuación] ;

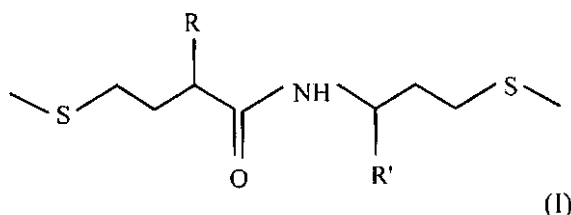
- una capacidad a reducir el estrés oxidativo mitocondrial, lo mismo que una capacidad a modular la masa mitocondrial (llamada "biogénesis mitocondrial") sobreviniendo en respuesta a las mismas condiciones de estrés [cf. test 3 a continuación] ;

- una alta citoprotección, expresada en particular sobre un linaje celular de fibroblastos "V79" [cf. test 4 a continuación] cuya característica es de ser sensible al peróxido de hidrógeno H_2O_2 al origen de desórdenes en la cadena respiratoria mitocondrial (Tatsumi T. y col., Basic Res. Cardiol., 1993, vol.88, pp.199-211) ;

- un fuerte perfil antioxidante traducido por una capacidad a secuestrar especies oxidantes conocidas por alterar las mitocondrias (radical hidróxilo $OH^\bullet$, iones peroxinitritos $ONOO^-$, oxígeno singulet $^1O_2$), semejante a aquella de los antioxidantes de referencia como el ácido ascórbico o el TroloxTM. [cf. test 5 y 6 a continuación] ;

- un ligero olor por estos derivados de metionina.

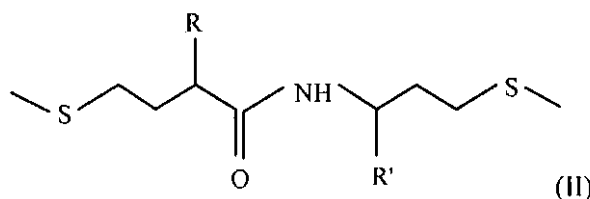
La invención tiene pues como primer objeto una familia de peptidomiméticos derivados de la metionina, caracterizados en lo que es representada por la fórmula general (I) siguiente :



$R = X-C(O)-NH-$ con $X = \text{alquil o alquiloxi (C}_1\text{-C}_8\text{)}; R' = H$

$R' = -C(O)-OX$ con $X = \text{alquil (C}_1\text{-C}_8\text{)}; R = H$

Siguiendo un modo de realización preferido de la invención, la fórmula (I) es limitada a continuación a la fórmula (II) donde el radical R' es exclusivamente un átomo de hidrógeno y R es un radical donde X es de tipo alquil o alquiloxi con una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que incluye uno a cuatro átomos de carbono (C_1-C_4) :



$R = X-C(O)-NH-$ con $X =$ alquil o alquiloxi (C_1-C_8); $R' = H$

Más ventajosamente, X en la fórmula (II) susodicha es de tipo alquil con una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que incluye uno a cuatro átomos de carbono (C_1-C_4).

A título de ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula (II), se puede especialmente citarse los siguiente compuestos :

- N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina
- N-propionil-(DL)- metionil-4-(metiltio)propilamina
- N-pentanoil-(DL)- metionil-4-(metiltio)propilamina
- N-t-butiloxi-(DL)- metionil-4-(metiltio)propilamina

Siguiendo un modo de realización todavía más ventajoso de la invención, las fórmulas (I) y (II) susodichas señalan de manera particular el compuesto N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina ($R = CH_3-C(O)-NH-$ y $R' = H$).

Según un segundo aspecto, la invención se extiende igualmente a una composición, de preferencia para uso cosmético o dermatológico, destinada a prevenir o luchar contra los desórdenes cutáneos asociados fisiológicamente a una disfunción mitocondrial, incluyendo, en asociación con todo coadyuvante compatible con la piel, a título de ingrediente activo principal, un peptidomimético derivado de la metionina de fórmula general (I) tal como definido previamente.

En el marco de la presente invención, se entiende por "ingrediente activo principal" una sustancia activa capaz de limitar las alteraciones funcionales o estructurales de las mitocondrias de células cutáneas sometidas a un estrés físico-químico o ambiental, por medio de un proceso de protección reforzada de las mitocondrias y/o del estímulo de ciertas de sus funciones esenciales, como el metabolismo celular energético.

De manera particular, la susodicha composición es destinada a proteger la piel de un estrés inducido por las radiaciones U.V. (estrés UV-inducido), y el derivado de la metionina es de fórmula (II), particularmente es el compuesto N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina.

N
N

Ventajosamente, la cantidad del susodicho derivado de fórmula general (I) en la composición es comprendido entre el 0,1 % y el 10 % en peso respecto al peso total de la composición, de preferencia entre 0,3 % y 3 % en peso.

5 Las composiciones según la invención, de preferencia para uso cosmético o dermatológico, son adaptadas a una administración por vía tópica cutánea, presentadas bajo todas las formas normalmente utilizadas para tal administración. De manera ventajosa, pueden presentarse en forma de un polvo, de una
10 emulsión, de una micro-emulsión, de una nano-emulsión, de una suspensión, de una loción, de una crema, de un gel acuoso o hidro-alcohólico, de una espuma, de un suero, de una solución o de una dispersión para aerosol, o de una dispersión de vesículas lipídicas.

15 Pueden ser formuladas también para una administración por vía oral (administración per os), bajo forma por ejemplo de comprimidos, cápsulas, ampollas, jarabe, gotas.

Puede citarse, como ejemplo de coadyuvante fisiológicamente compatible con la piel, un compuesto escogido entre los aceites,
20 las ceras, los elastómeros de silicona, los tensioactivos, los co-tensioactivos, los espesantes y/o gelificantes, los humectantes, los emolientes, los filtros orgánicos, los filtros inorgánicos, los "booster" de filtros y los agentes fotoestabilizantes, los conservantes, los colorantes, las cargas, los nácares, los
25 agentes matificantes, los agentes tensores, los secuestrantes, los perfumes y sus mezclas.

De los tales ejemplos, que pueden estar presentes en la composición a una concentración del orden de 0,01 % al 20 % respecto al peso total de la composición, son citados
30 especialmente en el diccionario "Internacional Cosmetic Ingrediente Dictionary and Handbook" (13ª (decimotercera) Edición, 2010), publicada por el "Personal Care Product Council (PCPC, ex-CTFA)" de la asociación cosmética americana, y pueden ser (sin que esta lista sea limitativa): aceites de silicona, aceites
35 sintéticos o de origen natural, hidrocarburos lineales o ramificados, ésteres y éteres de síntesis, ceras hidrocarbonadas, tensioactivos emulsivos, alcohol graso lineal o ramificado, homo- y copolímeros reticulados, gomas, derivados celulósicos, alginatos, polioles, azúcares, glicosaminoglicanos y otros
40 aminoácidos, cargas minerales u orgánicas, proteínas vegetales, polisacáridos, y sus mezclas.

M
N

Las composiciones según la invención pueden además incluir activos adicionales, de tal manera que el efecto vinculado a las composiciones según la invención no sea alterado por la adición prevista, especialmente al menos un activo elegido entre los

5 agentes que estimulan la producción de factores de crecimiento, los agentes anti-glicación o desglicantes, los agentes que aumentan la síntesis de colágeno o previenen su degradación, los agentes que aumentan la síntesis de elastina o previenen su degradación, los agentes que aumentan la síntesis de

10 glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o previenen su degradación, los agentes que aumentan la proliferación o diferenciación de los queratinocitos, los agentes que aumentan la proliferación de los fibroblastos, los agentes despigmentantes, anti-pigmentantes o pro-pigmentantes, los agentes antioxidantes o

15 anti-radicales o anti-contaminantes, los agentes que estimulan la hidratación y / o protegen la función barrera de la piel, los agentes que aumentan la síntesis de lípidos epidérmicos, los agentes que estimulan la lipólisis, inhibiendo la lipogénesis y/o inhibiendo la diferenciación de los adipocitos, los agentes

20 drenantes o destoxificantes, los agentes anti-inflamatorios, los agentes aceleradores de penetración, los agentes descamantes, los agentes aliviantes y/o anti-irritantes, los agentes astringentes, los agentes apaciguadores, los agentes que actúan sobre la micro circulación, los agentes que actúan sobre el metabolismo de las

25 células, y sus combinaciones, y sin que esta lista sea limitativa.

Ejemplos de tales activos adicionales pueden estar presentes en la composición a una concentración del orden de 0,001 % a alrededor del 10 % respecto al peso total de la composición, y

30 pueden ser elegidos entre los extractos de planta, los derivados de silicio, los extractos de levadura y de algas, los hidrolizados de proteínas vegetales, los oligopéptidos acilados o no, los extractos de café, la carcinina y sus derivados, la carnosina y sus derivados, la N-acetilcisteína y sus derivados,

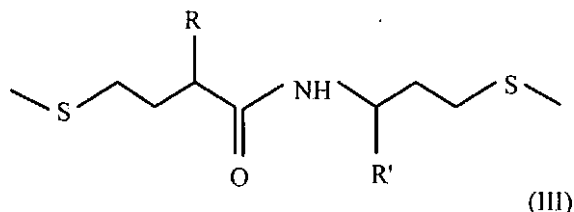
35 las vitaminas hidrosolubles tales como las vitaminas B1, B2, B3, B6, B12, C, H, las vitaminas liposolubles tales como las vitaminas A, D2, D3, E y caroteno, la urea y sus derivados, la taurina y sus derivados, los polifenoles, los oligo- y polisacáridos, los ácidos lácticos, glicólicos, cítricos y

40 salicílicos y sus éster o sales, y sus mezclas.

Un otro objeto de la invención concierne igualmente la utilización de un peptidomimético derivado de la metionina como

24

agente cosmético destinado a proteger y/o estimular las mitocondrias de las células cutáneas, el susodicho derivado es de fórmula general (III) siguiente :



R = X-C(O)-NH- con X = alquil o alquiloxi (C₁-C₈); R' = H o -C(O)R'' con R'' = Oalquil (C₁-C₄), NH₂

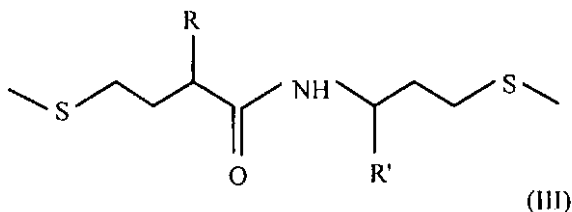
5

Siguiendo un modo de realización ventajoso de la invención, es buscado prevenir o luchar contra los signos cutáneos del envejecimiento, con la utilización susodicha del susodicho derivado, preferentemente contra los signos cutáneos del envejecimiento foto-inducido, en particular contra los daños causados a la piel por los rayos U.V.

10

Un último objeto de la invención concierne un peptidomimético derivado de la metionina para su utilización en una composición dermatológica para el tratamiento de los signos cutáneos del envejecimiento, preferentemente contra los daños causados a la piel por las radiaciones UV, el susodicho derivado es de fórmula general (III) siguiente :

20



R = X-C(O)-NH- con X = alquil o alquiloxi (C₁-C₈); R' = H o -C(O)R'' con R'' = Oalquil (C₁-C₄), NH₂

A título de ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula (III), se puede citarse los siguientes compuestos especialmente :

25

- N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina
- N-propionil-(DL)- metionil-4-(metiltio)propilamina
- N-pentanoil-(DL)- metionil-4-(metiltio)propilamina
- N butiloxi-(DL)- metionil-4-(metiltio)propilamina
- N-4-(metiltio)-butiril-L-metionina metilester
- N-acetil-(DL)-metionil-metionina etilester

30

b

En los dos últimos objetos de la invención tal y como susodicho, es retenido preferentemente un derivado de fórmula general (III) tal y como R es limitado a un radical donde X es de tipo alquil incluyendo de uno a cuatro átomos de carbono (C₁-C₄)

5 y R' es exclusivamente un átomo de hidrógeno.

De preferencia todavía, es seleccionado de manera particular el compuesto N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)-propilamina.

Ejemplo 1 :

10 A título de ilustración, es mencionado a continuación ejemplos de formulación de composición según la invención, conteniendo un derivado de fórmula general (I) susodicha :

Fórmula A (crema)

15	N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	1 %
	Poliisobuteno hidrogenado	7 %
	Miristato de isobutilo	3 %
	Palmitato de cetilo	7 %
	Monoestearato de etilen glicol	5 %
20	Laurato de sorbitan	2 %
	Polisorbato 20	2 %
	Carbomero (copolímero de acrilato/acrilamida & aceite mineral)	0,3 %
	Fenoxietanol	0,5 %
	Benzoato de sodio	0,2 %
25	Agua	csp 100 %

Formula B (gel)

	N-t-butiloxi-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	3 %
30	Carbomero (copolímero de acrilato/acrilamida & aceite mineral)	1,5 %
	Benzoate de sodio	0,2 %
	Acido sórbico	1 %
	1,3-butanediol	10 %
	Glicerina	5 %
35	Soda cáustica	0,13 %
	Fenoxietanol	0,9 %
	Agua	csp 100 %

40 Formula C (capsula, administración per os)

N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina (200 mg polvo/capsula)

O

N-4-(metiltio)-butiril-L-metionina metilester (200 mg polvo/capsula)

45 Excipientes csp 1 capsula en gelatina : celulosa microcristalina, estearato de magnesio.

Ejemplo 2 :

La invención es ilustrada a continuación, a título puramente
50 indicativo por los siguientes tests evocados más altos en la descripción de la invención (tests 1 a 6). Es también a señalar que los estudios *in vivo* hechos sobre el hombre están haciendose

y que los primeros resultados son igualmente capaz de ilustrar la utilización de ciertos peptidomiméticos derivados de la metionina a los fines de la presente invención.

Test 1 : puesta en evidencia de la capacidad de peptidomiméticos derivados de la metionina a restaurar los niveles de ATP celular sobre las células objetos de un estrés (H₂O₂) :

El estudio experimental ha sido realizado sobre una línea celular de fibroblastos de tipo "V79" y sembrado en una placa de 96 pozos a razón de 5000 células por pozo en 100 µl de medio de cultivo (que contiene 10% de suero de ternero fetal). Éste es luego sustituido en cada uno de los pozos por 100 µl de medio que incluye los péptidomiméticos según la invención, a la concentración de 7,5 mM o 10 mM. Después de 2 horas de incubación, el medio es retirado sobre el conjunto de los pozos, luego las células son sometidas a un estado de estrés con la adición de un medio que contiene 50 µl de peróxido de hidrógeno H₂O₂ (4 ppm). Después de 8 nuevas horas de incubación, la concentración media en ATP es medida por luminiscencia en presencia de Luciférina (kit "ATPlite 1step") y por medio de una curva estándar preparada a partir de ATP altamente purificado.

Los resultados, expresados como el valor medio obtenidos a partir de tres experimentaciones independientes, son presentados en el cuadro 1 a continuación, en comparación a un control.

Cuadro 1

Compuesto	ATP (x10 ⁻⁷ M)
control	4,42
control + H ₂ O ₂	0,4
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 7,5 mM	5,91
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 7,5 mM + H ₂ O ₂	4,83
N-propionil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 10 mM	5,28
N-propionil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 10 mM + H ₂ O ₂	4,49

La caída masiva de la cantidad de ATP observada para el control es muy ampliamente prevenida en presencia de los compuestos según la invención, demostrando así su capacidad a restaurar la producción de ATP dentro de las células sometidas a un estrés.

Test 2 : estudio de absorción percutánea de peptidomiméticos derivados de la metionina sobre explantes de piel humana:

22

Los valores del coeficiente de permeabilidad (Kp) han sido conseguidos sobre una piel humana previamente congelada obtenida de una abdominalplastia, conforme con el protocolo descrito en la línea directriz n° 428 de la OCDE sobre la conducta de estudios de absorción cutánea.

Experimentalmente, los explantes de piel han sido puestos sobre una célula de Frantz en difusión pasiva, pilotados por el sistema "MicroettePlus Hanson Research", y los productos estudiados son aplicados en modo no oclusivo. Después de la colocación de la piel sobre las células, 500 µl del péptidomimético según la invención (solución al 1%) han sido depositados en cada una de las células y por un tiempo de contacto total de 24 horas. Al término de éstas, el producto remanente es sacado y la superficie de la piel enjuagada para extracción y medida de la cantidad absorbida, luego para la determinación del coeficiente de permeabilidad expresado bajo forma logarítmica (Log Kp).

Los resultados son reunidos en el cuadro 2 a continuación.

Cuadro 2

Compuesto	Kp (cm.h ⁻¹)	Log Kp
cafeína	1.10 ⁻⁴ **	- 4,0
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	1,09.10 ⁻⁴	- 3,96
N-propionil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	9,7.10 ⁻⁵	- 4,0
N-pentanoil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	3,7.10 ⁻⁴ ***	- 3,43
N-t-butiloxi-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	4,6.10 ⁻⁴ ***	- 3,34
N-4-(metiltio)-butiril-L-metionina metilester	2.10 ⁻⁴ ***	- 3,71
N-acetil-(DL)-metionil-metionina etilester	1,64.10 ⁻⁴ ***	- 3,78

** : Mitragotri S., J. Controlled Release, (2003), vol.86, pp.69-92

*** : según el logicial predicativo "ChemDraw ultra version 11.0", servidor : CambridgeSoft Ltd

El coeficiente de permeabilidad obtenido por los compuestos según la invención es comparable al obtenido para la cafeína, reconocido permeante trans-stratum corneum.

Test 3 : puesta en evidencia del efecto protector del compuesto N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina sobre el estrés oxidativo mitocondrial y sobre la biogénesis mitocondrial :

Principios : las medidas del estrés oxidativo intracelular mitocondrial y la detección de la biogénesis mitocondrial fueron

26

realizadas por citometría de flujo por medio de los marcadores fluorocromos siguientes :

- la sonda fluorescente roja "MitoSOX™ Red" a continuación designada "MitoSOX (detección a λ = 580 nm ; proveedor : Invitrogen) permite de detectar específicamente el anión superóxido $O_2^{\bullet-}$ presente en la mitocondria (con motivo de su fuerte afinidad por esta),
- la sonda fluorescente verde "MitoTracker® Green FM" a continuación designada "Mitogreen" (detección a λ = 516 nm ; proveedor : Invitrogen) permite de cuantificar la masa mitocondrial (o nombre relativo de mitocondrias por célula).

Experimentalmente, las pruebas fueron realizadas sobre una línea de fibroblasto adherentes de hámster "V79", mantenidos por repicaje en un medio de cultivo completo "EMEM" (con 10% de suero de ternero fetal) en atmósfera húmeda a 37 °C y con 5% de CO₂. Las células V79 son sembradas y luego incubadas 24 horas en las placas 6 pozos a razón de $2,5 \cdot 10^5$ células por pozo en 3 ml del mismo medio de cultivo, luego son sometidos a un estado de estrés durante 1h30 por la adición de un medio que contiene el peróxido de hidrógeno H₂O₂ (15 ppm).

Después de tripsinación, las células son incubadas a 37°C durante 15 minutos en 1 ml de medio de cultivo completo "EMEM" y contiene los marcadores susodichos "MitoSOX", a la concentración final de 5 μ M, y "Mitogreen" (a la concentración final de 200 nM) para detección respectiva :

- del estrés oxidativo mitocondrial (expresado en % de células positivas),
- y de la masa mitocondrial por célula (expresada en % de MFI ("Mean Fluorescencia Intensity") con respecto al control).

Los resultados, que reúnen los valores medios conseguidos a partir de cuatro experimentaciones independientes, son presentados en los cuadros 3a y 3b a continuación, en comparación con aquéllos conseguido con el N-acetil-cisteína escogido como agente protector de referencia a la concentración de 5 mM.

Cuadro 3a

	% de celulas positivas al MitoSOX
--	--

29

control	18
control + H ₂ O ₂	85,7
N-acetil-cisteína 5 ppm + H ₂ O ₂	15,2
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 7,5 mM + H ₂ O ₂	40,3

Cuadro 3b

	MFI (% control)
control	100
control + H ₂ O ₂	177,3
N-acetil-cisteína 5 ppm + H ₂ O ₂	74,4
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 7,5 mM + H ₂ O ₂	123,5
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 10 mM + H ₂ O ₂	127,5

5 En los dos casos, los resultados subrayan para el compuesto N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina una capacidad a reducir el efecto del estrés intramitocondrial.

10 Test 4 : puesta en evidencia del efecto citoprotector de los peptidomiméticos N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)-propilamina y N-butiloxi-(DL)-metionil-4-(metiltio)-propilamina :

15 El estudio experimental ha sido realizado sobre una línea de fibroblastos adherente de hámster "V79", mantenida en atmósfera húmeda a 37 °C y con 5% de CO₂, luego sembrado en las placas 96 pozos a razón de 0,5.10⁴ células por pozo en 0,2 ml del medio de cultivo completo "EMEM" (con 10% de suero de ternero fetal). Las células son entonces sometidas 24 horas a un estado de estrés, tóxico, por el reemplazo del medio de cultivo por un medio que contiene peróxido de hidrógeno H₂O₂ (4 ppm), medio al cual es
20 añadido simultáneamente el compuesto según la invención.

25 Después de eliminación del medio, la viabilidad celular de los fibroblastos es medida vía el "método al MTT" o bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (solución a 500 µg/ml) y por espectrofotometría (absorbancia a 540 nm).

Los resultados, que reúnen los valores medios conseguidos a partir de tres experimentaciones independientes, son presentados en el cuadro 4 a continuación, de nuevo en comparación con aquéllos obtenidos con la N-acetil-cisteína a 5 mM escogida como

30

citoprotector de referencia (restauración total de una viabilidad celular).

5

10

Cuadro 4

	% viabilidad celular
control	100
control + H ₂ O ₂	54,8
N-acetil-cisteína 5 mM	103,8
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 7,5 mM + H ₂ O ₂	83,5
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 10 mM + H ₂ O ₂	91,9
N-t-butiloxi-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 7,5 mM + H ₂ O ₂	70,1
N-t-butiloxi-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina 10 mM + H ₂ O ₂	77,3

Los resultados del cuadro 4 subrayan, para los compuestos según la invención, una viabilidad celular dosis-dependiente y una capacidad a proteger las células de un estrés citotóxico.

Test 5 : puesta en evidencia del efecto antioxidante de los peptidomiméticos N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)-propilamina y N-propionil-(DL)-metionil-4-(metiltio)-propilamina con respecto al radical hidróxilo

El método, descrito por Rehman A. y coll. (British J. Pharmacol. (1997), vol. 122, pp. 1702-1706) es utilizado para la determinación de la constante de velocidad de secuestración del radical hidróxilo [Ks(OH°)], el peptidomimético según la invención es comparado a dos antioxidantes de referencia, el manitol y el ácido ascórbico (vitamina C).

Experimentalmente, la sustancia testeada es disuelta en un medio tamponado a pH 7,4 al cual es añadido un medio generador de OH° (sistema ascorbato/hierro/EDTA) en presencia de desoxirribosa. Después de una hora de incubación a 37°C, la reacción es parada

4

por medio del ácido tricloroacético. Después revelación colorimétrica con ácido tiobarbitúrico, se mide la absorbancia a 532 nm para diferentes concentraciones, luego se calcula el $K_s(OH^\bullet)$ relativo a cada una de las sustancias.

5 Los resultados son mostrados en el cuadro 5 a continuación.

Cuadro 5

Compuesto	$K_s(OH^\bullet)$ ($10^9 \cdot M^{-1} \cdot s^{-1}$)
ácido ascórbico	10,1**
mannitol	1,6 / 1,9***
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	6,1
N-propionil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	5,7

** : Cabelli D.E., J. Phys. Chem. (1983), vol.87, pp.1809-1812]

*** : Rehman A., British J. Pharmacol. (1997), vol.122, pp.1702-1706)]

10 Los resultados, expresados como valores medios obtenidos a partir de tres experimentaciones independientes, subrayan para los peptidomiméticos según la invención una capacidad a secuestrar el radical hidróxilo ($OH^\bullet$) mucho más eficiente a aquella del mannitol, y un poco menor en comparación con aquella del ácido ascórbico.

15

Test 6 : puesta en evidencia del efecto antioxidante del compuesto N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina con respecto a los iones peroxinitritos

20 El método, llamado "test del blanqueo del Rojo de pirogalol (PR)", descrito por Nath V.B. y coll. (BBRC (2001), vol. 285, pp. 262-266) es utilizado para la determinación de la inhibición de la oxidación del rojo de pirogalol (PR) por iones peroxinitritos ($ONOO^-$), el compuesto N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina según la invención siendo comparado a un
25 antioxidante de referencia, a saber el "Trolox™" o ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-Carboxílico, equivalente hidrosoluble de la vitamina E.

Experimentalmente, en una placa 96 pozos, a la sustancia testada disuelta en un medio tamponado a pH 7,0 al cual se
30 adiciona 50 μM de PR y 25 μM de iones peroxinitritos $ONOO^-$ (en solución en NaOH 0,1 M). Después de 5 minutos, es medido la absorbancia por espectrofotometría a 540 nm, luego se calcula el IC50 (concentración inhibitoria del 50%) relativo a cada una de

AV
3

las sustancias. Los resultados son mostrados en el cuadro 6 a continuación.

Cuadro 6

Compuesto	IC ₅₀ (mM)
Trolox	0,083
N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina	1,012

5

Menos activo que el antioxidante de referencia, la inhibición de la oxidación del PR por los iones peroxinitrites queda sin embargo claramente observada para el compuesto según la invención.

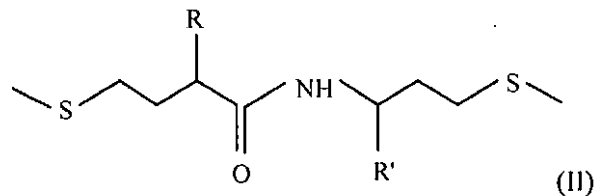
10

m

REINVINDICACIONES

1. Peptidomimético derivado de la metionina, caracterizado en lo que es representado por la fórmula general (II) siguiente :

5



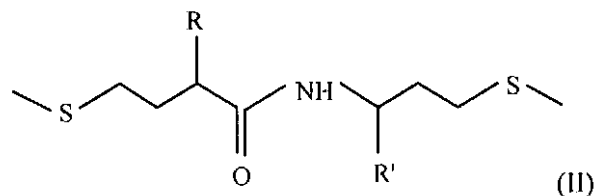
$\text{R} = \text{X}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ con $\text{X} =$ alquil o alquiloxi (C_1-C_8); $\text{R}' = \text{H}$

2. Peptidomimético según la reivindicación 1, caracterizado en lo que se trata del N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina.

10

3. Composición destinada a prevenir o luchar contra los desórdenes cutáneos asociados a una disfunción mitocondrial, caracterizada en lo que comprende un peptidomimético derivado de la metionina de fórmula (II) siguiente :

15



$\text{R} = \text{X}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ con $\text{X} =$ alquil o alquiloxi (C_1-C_8); $\text{R}' = \text{H}$

4. Composiciones según la reivindicación 3, caracterizada en lo que el susodicho peptidomimético es el N-acetil-(DL)-metionil-4-(metiltio)propilamina.

20

5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, caracterizada en que la cantidad del susodicho peptidomimético está comprendida entre el 0,1 % y el 10 % en peso con respecto al peso total de la composición.

25

6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizada en lo que es adaptada a una administración por vía tópica cutánea, presentada en forma de un polvo, de una emulsión, de una micro-emulsión, de un nano-emulsión, de una suspensión, de una loción, de una crema, de un gel acuoso o

30

34

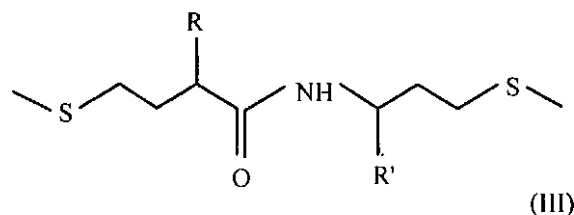
hidro-alcohólico, de una espuma, de un suero, de una solución o de una dispersión para aerosol, o de una dispersión de vesículas lipídicas.

5 7. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizada en lo que incluye activos adicionales elegidos dentro de agentes que estimulan la producción de factores de crecimiento, de agentes anti-glicación o desglicantes, de agentes que aumentan la síntesis del colágeno o previenen su daño, de
10 agentes que aumentan la síntesis de elastina o previenen su daño, de agentes que aumentan la síntesis de glicosaminoglicanos o de proteoglicanos o previenen su daño, de agentes que aumentan la proliferación o la diferenciación de los Queratinocitos, de agentes que aumentan la proliferación de los fibroblastos, de
15 agentes despigmentantes, anti-pigmentantes o pro-pigmentantes, de agentes anti-oxidantes o anti-radicales o anti-contaminación, de agentes que estimulan la hidratación y / o protegen la función barrera de la piel, de agentes que aumentan la síntesis de lípidos epidérmicos, de agentes que estimulan la lipólisis,
20 inhibiendo la lipogénesis y/o inhibiendo la diferenciación de los adipocitos, agentes drenantes o destoxificantes, agentes anti-inflamatorios, de agentes aceleradores de la penetración, de agentes descamantes, de agentes aliviantes y/o anti-irritantes, de agentes astringentes, de agentes que actúan sobre el
25 metabolismo de las células, y sus mezclas.

8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizada en lo que es destinada a proteger la piel de un estrés "UV-induce."

30

9. Utilización de un peptidomimético derivado de la metionina como agente cosmético destinado a proteger y/o estimular las mitocondrias de las células cutáneas, el susodicho peptidomimético es de fórmula general (III) siguiente :



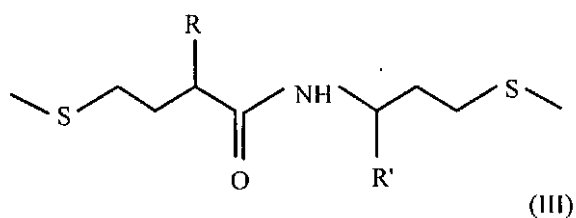
R = X-C(O)-NH- con X = alquil o alquiloxi (C₁-C₈); R' = H o -C(O)R'' con R'' = Oalquil (C₁-C₄), NH₂

35

67

10. Peptidomimético derivado de la metionina para su utilización en una composición dermatológica para el tratamiento de los signos cutáneos del envejecimiento, el susodicho derivado es de fórmula general (III) siguiente:

5



R = X-C(O)-NH- con X = alquil o alquiloxi (C₁-C₈); R' = H o -C(O)R" con R" = Oalquil (C₁-C₄), NH₂

36

ABREVIADO

5 La invención concierne una selección de peptidomiméticos
derivados de la metionina, y su utilización como agente protector
de las mitocondrias de las células cutáneas. La invención
concierne igualmente de las composiciones a empleo cosmético o
dermatológica destinados a prevenir o luchar contra los
10 desórdenes cutáneos asociados a una disfunción mitocondrial.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091350

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 14:35:31

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392736783	16/09/2011	1.304.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
				\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-120638- -00000-0000
Fecha: 2011-09-16 14:56:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 16 de 2011 - 14:35:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0091349

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 14:35:31

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA. NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392736783	16/09/2011	1.304.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-120638- 00000-0000

Fecha: 2011-09-16 14:56:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 16 de 2011 - 14:35:31



No. 11-120638- -00000-0000

Fecha: 2011-09-16 14:56:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐