

REPUBLICA DE COLOMBIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-125616- -00000-0000

Fecha: 2011-09-26 15:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. _____

Contiene los documentos relativos a la solicitud de Patente de:

Titulo: PÉPTIDOS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO
Y/O CUIDADO DE LA PIEL Y/O CABELLO Y
SU USO EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS
O FARMACEÚTICAS.

Solicitantes: LIPOTEC S.A.

De: BARCELONA, ESPAÑA.

Apoderado: MAURICIO JARAMILLO C.

Bogotá, D.C., Septiembre de 2011

PETI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-125616-00000-0000

Fecha: 2011-09-26 15:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

FORMULARIO UNICO DI

P

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad☒

Capítulo I

☐ Capítulo II2
SOLICITANTE
(71)Nombre: LIPOTEC S.A.
Dirección: Pol. Ind. Camí Ral. C/ Isaac Peral 17
E-08850 Gavá
Domicilio: Barcelona, España

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
Número _____

3

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
Dirección: Calle 67 No. 7 - 35 Oficina 1204 Bogotá D.C.,
Colombia
Teléfono: 3192900 Fax: 3210295
E-Mail: mjaramillo@gpzlegal.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 80.421.942 TP 74.5554
INVENTOR (ES)
(72)Nombre: 1: Nuria GARCIA SANZ
2: Wim VAN DEN NEST
3: Cristina CARREÑO SERRAIMA
4: Antonio FERRER MONTIEL
5: Juan CEBRIAN PUCHE
6: Nuria ALMIÑANA DOMENECH
Dirección: 1: Xinorlet 4 - Residencial Tarja, Esc.3, 3ºA,
E-03560 El Campello
2: Marqués del Duero 33, Bajos, E-08800
Vilanova i la Geltrú.
3: Calabria 27, 2-3, E-08015
4: Avda. Ansaldo 4, Bloque-Y, 2º-N, Esc.3, E-
03540
5: Gran Vía de les Corts Catalanes 911, 2º 1a
08020
6: C/Garona, 14, 08030
Domicilio: 1: Alicante, España
2: Barcelona, España
3: Barcelona, España
4: Alicante, España
5: Barcelona, España
6: Barcelona, EspañaC.C. ☐ NIT. ☐

5 PCT (86)

Solicitud internacional No.: PCT/EP2010/002348 Fecha: 16/04/2010

Publicación Internacional No.: WO/2010/118880 Fecha: 21/10/2010

6 TITULO (54)

PÉPTIDOS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO Y/O CUIDADO DE LA PIEL Y/O CABELLO Y SU USO EN
COMPOSICIONES COSMÉTICAS O FARMACÉUTICAS

7

Clasificación Internacional (51): C07K 5/08 (2006.01), A61K 47/48 (2006.01), A61P 17/00 (2006.01), A61Q 17/00 (2006.01),
A61Q 17/04 (2006.01)

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

1. España
2. Estados Unidos

(32) Fecha

1. 17/04/2009
2. 20/04/2009

(31) Número de Solicitud

1. 200901012
2. 61/170,891

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ 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 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

Firma:

C.C. 80.421.942 de Usaquén T.P. 74.555 C.S.Jra.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☐ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☒ PCT	
(21) No. de solicitud:	(51) int. Cl: C07K 5/08 (2006.01), A61K 47/48 (2006.01), A61P 17/00 (2006.01), A61Q 17/00 (2006.01), A61Q 17/04 (2006.01)	
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s): LIPOTEC S.A.	
(30) Prioridad: (31) No. Prioridad: 200901012; 61/170,891 (32) Fecha: 17/04/2009; 20/04/2009	(72) Inventor(es): 1: Nuria GARCIA SANZ 2: Wim VAN DEN NEST 3: Cristina CARREÑO SERRAIMA 4: Antonio FERRER MONTIEL 5: Juan CEBRIAN PUCHE 6: Nuria ALMIÑANA DOMENECH	
(33) País: España; Estados Unidos	(74) Apoderado(s): MAURICIO JARAMILLO C.	
(54) Título: PÉPTIDOS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO Y/O CUIDADO DE LA PIEL Y/O CABELLO Y SU USO EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS O FARMACÉUTICAS		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional: 17/11/2011		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 16/04/2010 No. de solicitud PCT: PCT/EP2010/002348	(87) Publicación internacional Fecha: 21/10/2010 No. Publicación: WO/2010/118880	
Resumen reivindicación (es): Péptidos de fórmula general (I): R ₁ -AA ₁ -AA ₂ -AA ₃ -R ₂ (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, un procedimiento de preparación, composiciones cosméticas o farmacéuticas que los contienen y su uso para el tratamiento y/o cuidado de condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello.		



(43) International Publication Date
21 October 2010 (21.10.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/118880 A1

(51) International Patent Classification:

C07K 5/08 (2006.01) A61Q 17/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/002348

(22) International Filing Date:

16 April 2010 (16.04.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

200901012 17 April 2009 (17.04.2009) ES
61/170,891 20 April 2009 (20.04.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):

LIPOTEC S.A. [ES/ES]; Pol. Ind. Camí Raí., C/ Isaac Peral 17, E-08850 Gavà - Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GARCÍA SANZ,

Nuria [ES/ES]; Xinorlet 4 - Residencial Tarja, Esc.3, 3ªA, E-03560 El Campello - Alicante (ES). VAN DEN NEST, Wim [BE/ES]; Marqués del Duero 33, Bajos, E-08800 Vilanova i la Geltrú - Barcelona (ES). CARREÑO SERRAIMA, Cristina [ES/ES]; Calabria 27, 2-3, E-08015 Barcelona (ES). FERRER MONTIEL, Antonio [ES/ES]; Avda. Ansaldo 4, Bloque-Y, 2º-N, Esc.3, E-03540 Alicante (ES). CEBRIAN PUCHE, Juan [ES/ES]; Gran Via de les Corts Catalanes 911, 2º 1a

08020 Barcelona (ES). ALMIÑANA DOMENECH, Nuria [ES/ES]; C/Garona, 14, 08030 Barcelona (ES).

(74) Agents: CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel et al.; c/o CLARKE, MODET & CO., Goya 11, 28001 Madrid (ES).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PEPTIDES USED IN THE TREATMENT AND/OR CARE OF THE SKIN AND/OR HAIR AND THEIR USE IN COSMETIC OR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: Peptides of general formula (I): R₁-AA₁-AA₂-AA₃-R₂ (I) its stereoisomers, mixtures thereof and/or their cosmetically or pharmaceutically acceptable salts, a preparation process, cosmetic or pharmaceutical compositions which contain them and their use in the treatment and/or care of conditions, disorders and/or diseases of the skin and/or hair.

WO 2010/118880 A1

PÉPTIDOS ÚTILES EN EL TRATAMIENTO Y/O CUIDADO DE LA PIEL Y/O CABELLO Y SU USO EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS O FARMACÉUTICAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a péptidos capaces de estimular la síntesis de adenosín monofosfato cíclico (cAMP) en la piel y/o cabello y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos péptidos de utilidad en el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello que requieran una estimulación de la síntesis de cAMP.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El color de la piel y del cabello es debido principalmente a una población de células dendríticas especializadas presente en la epidermis, los melanocitos. Este tipo celular se localiza en folículos pilosos asociados a éstos, en la lámina basal de la epidermis interfolicular y en el sistema nervioso. Los melanocitos maduros establecen ramificaciones que están en contacto con los queratinocitos, a los que transfieren vesículas que contienen el pigmento que sintetizan, la melanina. Una de las funciones de la melanina es la protección del material genético de la célula ante lesiones o mutaciones inducidas por la radiación ultravioleta (UV) presente en la luz solar, ya que absorbe hasta el 90% de la radiación UV. La melanina también protege la piel del efecto de envejecimiento acelerado por la radiación UV, conocido como fotoenvejecimiento. Los términos "envejecimiento" y "fotoenvejecimiento" de la piel se refieren los cambios visibles en el aspecto de la piel tales como arrugas, líneas finas, asperezas, líneas de expresión, estrías, discontinuidades, surcos, flacidez, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, pérdida de la resiliencia, pérdida de la firmeza, elastosis, queratosis, y pérdida de la tersura.

Bajo el nombre de melanina se agrupan varios compuestos químicos con características propias. La eumelanina es negra, mientras que la feomelanina adopta un color más claro, entre rojizo y amarillo. La tonalidad de la piel y del cabello está determinada por la proporción de uno u otro tipo de pigmento. Estos pigmentos se acumulan en los melanosomas del citoplasma del melanocito y son transportados por los melanosomas a las dendritas donde se inyectan en el citoplasma de las células basales. De esta manera se produce una distribución homogénea de melanina en la capa basal de la epidermis dando una pigmentación uniforme de la piel [Hearing V.J. (1999) "Biochemical control of melanogenesis and melanosomal organization" J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 4:24-28]. Del mismo modo, el color del pelo depende de la cantidad y la calidad de la melanina situada en la corteza del tallo capilar. Dicha melanina está producida por los melanocitos situados en la base de la raíz y depende de factores hereditarios, hormonales o

nutricionales entre otros. Con los años la cantidad de melanina de los cabellos disminuye, debido a la disminución de la actividad de los melanocitos, justificando el blanqueamiento del cabello o canas. Existe un tercer tipo de melanina, la neuromelanina, localizada en el sistema nervioso central y responsable del color de la sustancia negra y del *locus coeruleus*.

La pigmentación melánica de la piel se puede dividir en varios componentes causales: 1) la melanina cutánea generada de acuerdo a programas genéticos en ausencia de exposición a rayos ultravioletas (color constitutivo de la piel) y 2) las reacciones de bronceado inmediato y retardado inducidas por la exposición directa de la piel a la radiación UV (color facultativo de la piel). Los cambios de color facultativo son consecuencia de la interacción entre la luz solar, hormonas y la capacidad de bronceado, siendo ésta dependiente de la constitución genética de cada individuo.

La radiación UV estimula la melanogénesis por varias vías. Por una parte, la radiación UV provoca modificaciones sobre los fosfolípidos de membrana, hecho que da lugar a la activación de fosfolipasa C. La fosfolipasa C, provoca la liberación de diacilglicerol, capaz de activar la protein quinasa C (PKC), y ésta activa la enzima tirosinasa [Nishizuka Y. (1986) "Studies and perspectives of protein kinase C" *Science* 233:305-312; Park H.Y., Perez J.M., Laursen R., Hara M. y Gilchrist B.A. (1999) "Protein kinase C-beta activates tyrosinase by phosphorylating serine residues in its cytoplasmic domain" *J. Biol. Chem.* 274:16470-16478]. Por otra parte, la radiación UV también actúa sobre la producción de los mensajeros óxido nítrico y guanosina monofosfato cíclico (cGMP) [Roméro-Graillet C., Aberdam E., Biagoli N., Massabni W., Ortonne J.P. y Ballotti R. (1996) "Ultraviolet B radiation acts through the nitric oxide and cGMP signal transduction pathway to stimulate melanogenesis in human melanocytes" *J. Biol. Chem.* 271:28052-28056]. Otro efecto de la radiación UV es la estimulación de la producción de péptidos de proopiomelanocortina como la hormona estimuladora de melanocitos (α -MSH), y la hormona estimuladora de la corteza suprarrenal o corticotropina (ACTH) en queratinocitos [Hunt G., Donatien P.D., Lunec J., Todd C., Kyne S. y Thody A.J. (1994) "Cultured human melanocytes respond to MSH peptides and ACTH" *Pigment Cell Res.* 7:217-221]; adicionalmente, la radiación UV regula negativamente la expresión de neprilisina, una peptidasa que corta e inactiva α -MSH y ACTH [Aberdam E., Auberger P., Ortonne J.P. y Ballotti R. (2000) "Neprilysin, a novel target for ultraviolet B regulation of melanogenesis via melanocortins" *J. Invest. Dermatol.* 115:381-387].

La α -MSH se une al receptor de melanocortina-1 humano (MC1R α), acoplado a la proteína G α , que activa la adenilil ciclasa (AC) y esto conlleva un aumento del cAMP intracelular. El aumento de cAMP provoca un aumento de la expresión de la subunidad catalítica de protein quinasa A (PKA), que puede fosforilar y activar la proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB). La interacción del factor de transcripción CREB con la secuencia del elemento de respuesta a cAMP (CRE) del promotor del gen del factor de transcripción asociado a

microftalmia (MITF) estimula su expresión. MITF es un factor de transcripción que modula la expresión de varios enzimas clave para la síntesis de melanina, como tirosinasa, dopacromotautomerasa (DCT) y la proteína relacionada con tirosinasa-1 (TRP-1) [Bertolotto C., Bille K., Ortonne J.P. y Ballotti R. (1996) "Regulation of tyrosinase gene expression by cAMP in B16 melanoma cells involves two CATGTG motifs surrounding the TATA box: implication of the microphthalmia gene product" J. Cell Biol. 134:747-55; Bertolotto C., Buscà R., Abbe P., Bille K., Aberdam E., Ortonne J.P. y Ballotti R. (1998) "Different cis-acting elements are involved in the regulation of TRP1 and TRP2 promoter activities by cyclic AMP: pivotal role of M boxes (GTCATGTGCT) and of microphthalmia" Mol. Cell Biol. 18:694-702; Bertolotto C., Abbe P., Hemesath T.J., Bille K., Fisher D.E., Ortonne J.P. y Ballotti R. (1998) "Microphthalmia gene product as a signal transducer in cAMP-induced differentiation of melanocytes" J. Cell Biol. 142:827-35]. La tirosinasa, el único de ellos imprescindible para la melanogénesis, cataliza dos reacciones iniciales y limitantes del proceso: la hidroxilación de tirosina que da lugar a 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) y la oxidación de DOPA a DOPAquinona. DCT, por su parte, isomeriza DOPAquinona a ácido 5,6-dihidroxiindol-2-carboxílico, y éste es polimerizado a melanina [Chakraborty A.K., Platt J.T., Kim K.K., Kwon B.S., Bennett D.C. y Pawelek J.M. (1996) "Polymerization of 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid to melanin by the pmel 17/silver locus protein" Eur. J. Biochem. 236:180-188].

Es conocido que durante la vida de una persona se producen cambios aparentes en la coloración de la piel y así por ejemplo surgen manchas en la piel del rostro, cuello, escote y manos de las personas de edad avanzada que son claros signos del envejecimiento [Piérard G.E., Piérard-Franchimont C., Laso Dosal F., Ben Mosbah T., Arrese Estrada J., Rurangirwa A., Dowlati A. y Vardar M. (1991) "Pigmentary changes in skin senescence" J. Appl. Cosmetol. 9:57-63]. Asimismo, la sobreexposición continuada a la radiación UV no sólo provoca en la piel un envejecimiento acelerado, conocido como fotoenvejecimiento, que se caracteriza por la aparición a una edad mucho más temprana de los signos de envejecimiento de la piel, entre ellos la aparición de manchas en aquellas áreas de la piel sobreexpuestas a la radiación UV [Stefanaki C., Stratigos A. y Katsambas A. (2005) "Topical retinoids in the treatment of photoaging" J. Cosmet. Dermatol. 4:130-134], sino que también puede dar lugar a la formación de lesiones hiperpigmentadas cancerosas o melanomas [Dooley T.P. (1994) "Recent advances in cutaneous melanoma oncogenesis research" Onco. Res. 6:1-9].

Con frecuencia sucede que en un área de la piel de un individuo la densidad de melanina dentro de los melanocitos es mayor que en las zonas circundantes y como consecuencia el individuo posee un color del área afectada más oscuro que el resto. Estas áreas se conocen como áreas de hiperpigmentación. Entre las causas de hiperpigmentación se encuentran alteraciones hormonales, melasma, lentigo, piebaldismo, la enfermedad de Addison, hipersensibilidad a la radiación ultravioleta debida a agentes que favorecen la acción de la radiación (fototóxicos), o la hiperpigmentación como consecuencia de una lesión inflamatoria. A este último tipo de

hiperpigmentación pertenecen las manchas asociadas al acné, eccemas, cicatrices o depilación y que son manchas que pueden durar incluso varios años.

También sucede que existen áreas de la piel de un individuo que poseen densidades de melanina inferiores a la de las zonas circundantes. Una patología de la piel que cursa con dicho tipo de manchas hipopigmentadas es el vitiligo [Benmaman O. y Sanchez J.L. (1988) "Treatment and camouflaging of pigmentary disorders" *Clin. Dermatol.* 6:50-61; Schallreuter K.U. (1997) "Epidermal adrenergic signal transduction as part of the neuronal network in the human epidermis" *J. Invest. Dermatol.* 2:37-40].

La atenuación de las irregularidades de la pigmentación bien sean debidas al envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, a desórdenes hormonales o a procesos post-inflamatorios y, particularmente, el restablecimiento de la pigmentación en las áreas afectadas por vitiligo con aplicaciones tópicas es, por tanto, de interés es el sector cosmético y farmacéutico.

Desde hace varias décadas, un color bronceado de la piel se ha identificado con un aspecto saludable por asociación al color de la piel obtenido como consecuencia de la realización de actividades físicas y/o de ocio en exteriores, por lo que tener la piel bronceada es deseable para un número elevado de personas. Sin embargo, distintos estudios sugieren que los sujetos que tienen una piel que no se broncea fácilmente y tiende a quemarse cuando se expone a la radiación UV tienen más riesgo de desarrollar melanomas cutáneos y tumores de piel no malignos [Stenback F. (1978) "Life history and histopathology of ultraviolet light-induced skin tumors" *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 50:57-70; Krickler A., Armstrong B.K., English D.R. y Heenan P.J. (1995) "Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia" *Int. J. Cancer* 60:489-494], por lo que el sector médico ha realizado un importante esfuerzo de concienciación de los riesgos que ofrece la exposición prolongada a la radiación UV. Los individuos clasificados en la escala de Fitzpatrick como fototipos I y II se queman fácilmente [Fitzpatrick T.B. (1988) "The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI" *Arch. Dermatol.* 124:869-871], presentando mayor riesgo de desarrollo de cancer de piel [Sober A.J., Lew R.A., Koh H.K. y Barnhill R.L. (1991) "Epidemiology of cutaneous melanoma. An update" *Dermatol. Clin.* 9:617-629; Palmer J.S., Duffy D.L., Box N.F., Aitken J.F., O'Gorman L.E., Green A.C., Hayward N.K., Martin N.G. y Sturm R.A. (2000) "Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype?" *Am. J. Hum. Genet.* 66:176-186; Box N.F., Duffy D.L., Irving R.E., Russell A., Chen W., Griffyths L.R. Parsons P.G., Green A.C. y Sturm R.A. (2001) "Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma" *J. Invest. Dermatol.* 116:224-229].

La estimulación de la síntesis de melanina sin los riesgos asociados al daño provocado por la radiación UV se presenta, pues, desde el punto de vista médico como una estrategia de fotoprotección deseada para la reducción de la incidencia del cáncer de piel en el mundo,

especialmente en la población con niveles bajos de pigmentación [Armstrong B.K. y Kricger A. (1994) "Cutaneous melanoma" *Cancer Survey* 19/20:219–240]. Asimismo, estimulación de la síntesis de melanina sin los riesgos asociados al daño provocado por la radiación UV es deseable desde un punto de vista cosmético para obtener un bronceado de la piel rápido, intenso y duradero de un modo exento de riesgos.

Del mismo modo, dentro de los cánones de belleza establecidos en la mayoría de países y razas, el cabello blanco, conocido como canas, no es deseable pues se asocia con las edades avanzadas. Durante el envejecimiento, la mayoría de las personas desarrolla una despigmentación gradual del cabello, llegando incluso a inhibirse completamente la melanogénesis en los melanocitos asociados a los bulbos pilosos. Asimismo, es frecuente que aparezcan canas en personas sometidas a situaciones de estrés, en personas con anemia producida por deficiencia de vitamina B, o en personas con desórdenes de tiroides. Existe un interés, por tanto, en disponer de tratamientos curativos o preventivos capaces de mantener el proceso de pigmentación del cabello y de estimular la melanogénesis y la pigmentación del cabello que tiene tendencia a blanquear.

El interés en lograr una piel morena, con fines tanto estéticos como terapéuticos, así como en mantener el cabello con su grado de pigmentación natural queda reflejado en el esfuerzo que han realizado tanto la industria cosmética como farmacéutica en desarrollar productos capaces de estimular la melanogénesis y que sean capaces de acelerar, intensificar y/o prolongar el bronceado de la piel.

La exposición a la radiación UV, bien sea a la luz solar o a las lámparas de UV, no sólo acelera el envejecimiento de la piel, proceso conocido como fotoenvejecimiento, sino que también resulta en un aumento de la incidencia de cáncer de piel. Existe, por tanto, la necesidad de disponer de agentes, composiciones y métodos cosméticos o farmacéuticos para conferir a la piel un aspecto bronceado con el mínimo tiempo de exposición a la radiación UV, y, por tanto, con menor riesgo de daño inducido por la radiación UV. Asimismo, existe un interés en disponer de agentes, composiciones y métodos cosméticos o farmacéuticos para acelerar, intensificar y prolongar el bronceado de la piel con el objetivo de proporcionar a la piel una protección contra la radiación UV más rápida y duradera.

Una estrategia ampliamente utilizada en el sector cosmético para conferir a la piel un aspecto bronceado es el uso de maquillaje. Sin embargo, el uso de maquillaje no aporta una coloración duradera y requiere un tiempo de aplicación elevado. Además, el maquillaje presenta el inconveniente de manchar la ropa que está en contacto con la piel, especialmente en la zona de cuello. Un tipo de coloración más permanente es el ofrecido por el uso de dihidroxiacetona (DHA) y análogos o de eritrolosa. El bronceado de la piel por estos compuestos es independiente de la exposición a radiación UV y es causado por la reacción de Maillard entre ellos y los aminoácidos de la piel y los grupos amino de la queratina [Bobin M.F., Martini M.C. y

Cotte J. (1984) "Effects of Color Adjuvants on the Tanning Effect of Dihydroxyacetone" J. Soc. Cosmet. Chem. 35:265-272]. El color resultante suele ser demasiado anaranjado y poco natural; además este bronceado no cuenta con ninguno de los efectos beneficiosos del aumento de la melanina cutánea, como como por ejemplo su efecto protector del ADN ante la radiación UV.

5 Del mismo modo, el sector cosmético ha empleado productos conteniendo pigmentos como betacaroteno y cantaxantina; sin embargo, también resultan en un color poco natural y ofrecen poca protección contra la radiación UV comparados con un bronceado natural. Otra estrategia relacionada es la administración de la propia melanina en forma de composición que la contiene. Dicha estrategia presenta como inconveniente la insolubilidad del propio polímero o las dificultades de obtención de un grado de polimerización de la melanina que sea uniforme. También se encuentran descritas administraciones conjuntas de pigmentos y algún vehículo para fijarlos, como los descritos en la patente US7081442, en la que se combina un pigmento y péptidos para lograr el oscurecimiento de la piel; o en la patente US7220405, en la que se emplean péptidos para unir a piel y cabello un pigmento presente en la misma formulación. 10 Existen también descritas formulaciones que combinan DHA con otros ingredientes para lograr inducir el oscurecimiento de la piel, como las descritas en los documentos US5503824 o GB2413763. 15

Una aproximación para lograr un bronceado más natural es la inducción de la síntesis de melanina, que permite lograr los mismos efectos que el bronceado por exposición al sol sin someter a la piel a los riesgos de la radiación ultravioleta. Es conocido en el estado de la técnica la inducción de la síntesis de melanina mediante la aplicación de psoralenos, que son medicamentos fotosensibilizadores y, por tanto, aumentan la cantidad de melanina cuando se combinan con la exposición a la radiación UV. Los psoralenos no oscurecen la piel sin exposición a UV, de modo que deben administrarse con precaución para minimizar el riesgo de cáncer de piel. La administración de psoralenos, junto con las lámparas de UV de grado 20 médico, es un tratamiento aceptado para el vitiligo y la psoriasis, pero no son recomendables para la gente que busca tan sólo un bronceado. 25

Es ampliamente conocido en el estado de la técnica la administración de tirosina y sus derivados, como por ejemplo acetiltirosina u oleoiltirosina, como agentes promelanogénicos, ya que actúan como sustratos del enzima tirosinasa aumentando su actividad. También se puede 30 obtener una inducción de la síntesis de melanina mediante la administración de compuestos que incrementen los niveles de cAMP, como por ejemplo glizirrizina, forskolina, α -MSH y péptidos derivados, péptidos derivados del receptor de melanocortina o xantina y derivados como la isobutilmetilxantina (IBMX) o la teofilina. La industria farmacéutica ha desarrollado un análogo de α -MSH conocido como afamelanotide o melanotan-I ($\text{Nle}^4\text{-D-Phe}^7\text{-}\alpha\text{-MSH}$) con el 35 objetivo de combatir el melanoma mediante la estimulación de la melanogénesis minimizando la exposición a la radiación UV. Afamelanotide se encuentra actualmente en ensayos clínicos [Barnetson R.S.C, Ooi T.K.T., Zhuang L., Halliday G.M., Reid C.M., Walker P.C., Humphrey

S.M. y Kleinig M.J. (2006) "[Nle⁴-D-Phe⁷]- α -Melanocyte-Stimulating Hormone Significantly Increased Pigmentation and Decreased UV Damage in Fair-Skinned Caucasian Volunteers" *J. Invest. Dermatol.* 126:1869-1878]. El sector cosmético también ha empleado agentes inductores de la síntesis de cAMP para inducir la síntesis de melanina como la forskolina. Sin embargo, la forskolina presenta desventajas por su baja solubilidad en solución acuosa [Lal B., Gangopadhyay A.K., Gidwani R.M., Fernandes M., Rajagopalan R. y Ghate A.V. (1998) "In search of novel water soluble forskolin analogues for positive inotropic activity" *Bioorg. Med. Chem.* 6:2075-2083], lo que sin duda presenta dificultades para la formulación a escala industrial de las composiciones que la contienen. En el estado de la técnica se encuentran distintas patentes de aplicación en el sector cosmético que describen compuestos que actúan sobre los niveles de cAMP, como por ejemplo la patente FR2,691,465 que reivindica el uso de péptidos derivados de α -MSH para lograr efectos autobronceadores, pudiendo estar dichos péptidos unidos a polisacáridos producidos por bacterias del género *Klebsiella*.

Existe todavía una necesidad de identificación de nuevos agentes capaces de estimular la síntesis de cAMP en la piel y/o cabello y por lo tanto capaces de acelerar, intensificar y/o prolongar el bronceado de la piel para su coadministración con los agentes existentes con el objetivo de obtener mejores resultados en la pigmentación de la piel y/o cabello, y en concreto para intensificar el bronceado de la piel minimizando el tiempo de exposición a la radiación UV.

Es conocido en el estado de la técnica que cAMP también es un mensajero secundario involucrado en el proceso de acumulación de grasa en los adipocitos. El almacenamiento o la eliminación netos de grasa dentro del adipocito depende del equilibrio entre la captación de los triglicéridos de la dieta circulantes en la sangre a través de los quilomicrones y la ruptura de los triglicéridos almacenados en los adipocitos con la consecuente eliminación de ácidos grasos libres para su subsiguiente utilización energética. Dicha ruptura de triglicéridos dentro del adipocito, conocida como lipólisis, se produce cuando se activa una hormona sensible a la lipasa (HSL). La activación de la HSL requiere la fosforilación a través del cAMP dependiente de una proteína quinasa. Así pues, el cAMP es un factor limitante para la lipólisis. La cantidad neta de cAMP es el resultado del equilibrio entre su síntesis enzimática a partir de adenosin trifosfato (ATP) a través de la adenilato ciclasa, y su ruptura a través de las fosfodiesterasas. La mayoría de los tratamientos de la celulitis se centran en la lipólisis como modo de acción principal. El uso de agentes estimuladores de la síntesis de cAMP como agentes lipolíticos es conocido en el estado de la técnica [Allen D.O., Ahmed B. y Naseer K. (1986) "Relationships between cyclic AMP levels and lipolysis in fat cells after isoproterenol and forskolin stimulation" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 238:659-664] y el sector cosmético ha desarrollado composiciones que contienen dicho tipo de agentes para el tratamiento y/o cuidado de las condiciones, desórdenes y/o patologías que requieren de una estimulación de la lipólisis como es, por ejemplo, la celulitis [US7,476,392; US4,525,359]. Dichas composiciones contienen básicamente forskolina y derivados y, por tanto, su producción a escala industrial presenta los mismos inconvenientes

derivados de la baja solubilidad de la forskolina.

Existe por tanto también una necesidad de identificación de nuevos agentes capaces de estimular la síntesis de cAMP en la piel para su coadministración con los agentes existentes con el objetivo de estimular la lipólisis y obtener mejores resultados en el tratamiento y/o cuidado de la celulitis.

En la presente invención se describen péptidos capaces de incrementar la síntesis de cAMP y, por tanto, capaces de estimular la síntesis de melanina en la piel y/o cabello y acelerar, intensificar y/o prolongar el bronceado de la piel, así como de estimular la lipólisis y tratar y/o cuidar la celulitis. Dichos péptidos no derivan de la secuencia de α -MSH ni del receptor de la melanocortina, por lo que un experto en la materia no podría deducir la eficacia de dichos péptidos como inductores de la síntesis de cAMP.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una solución al problema arriba mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha encontrado que péptidos sintéticos no derivados de la secuencia de α -MSH ni del receptor de la melanocortina presentan una importante eficacia en la inducción de la síntesis de cAMP y por lo tanto son capaces de estimular la síntesis de melanina en la piel y/o cabello y estimular la lipólisis. Dichos péptidos son útiles para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello que requieran una estimulación de la síntesis de cAMP.

Definiciones

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

En el contexto de la presente invención se entiende por "piel" el conjunto de capas que la componen desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más profunda o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células como por ejemplo queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y/o adipocitos entre otros.

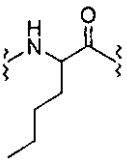
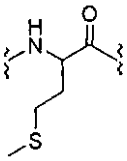
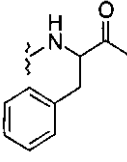
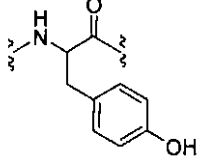
En la presente descripción las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.* (1984) 138:9-37 y en *J. Biol. Chem.* (1989) 264:633-673.

De esta forma, por ejemplo, Nle representa $\text{NH}_2\text{-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]\text{-COOH}$, Nle- representa $\text{NH}_2\text{-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]\text{-CO-}$, -Nle representa $\text{-NH-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]\text{-COOH}$ y -Nle- representa $\text{-NH-CH}[(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3]\text{-CO-}$. Por tanto, el guión, que representa el enlace peptídico, elimina el OH

del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma convencional no ionizada) cuando se sitúa a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se sitúa a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones pueden aplicarse a un mismo símbolo (ver Tabla 1).

5

Tabla 1. Estructuras de los aminoácidos y su nomenclatura en código de tres letras.

Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo
-Nle-		-Met-	
-Phe-		-Tyr-	

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

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

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

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

25 El término "grupo alquinilo" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferiblemente entre 2 y 16, más preferiblemente entre 2 y 14, aún más preferiblemente entre 2

y 12, todavía más preferiblemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferiblemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares.

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

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

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

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

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

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

El término "grupo heterociclilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el

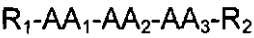
que uno o más de los átomos del anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico monocíclico,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

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

Como se entiende en esta área técnica, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente definidos. Así, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferiblemente en 1, 2 ó 3 posiciones, más preferiblemente en 1 ó 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, alquilo C_1-C_4 ; hidroxilo; alcoxilo C_1-C_4 ; amino; aminoalquilo C_1-C_4 ; carboniloxilo C_1-C_4 ; oxicarbonilo C_1-C_4 ; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C_1-C_4 ; tiol; alquiltio C_1-C_4 ; ariloxilo tal como fenoxilo; $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$; donde R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo C_6-C_{18} , aralquilo C_7-C_{17} , heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

Compuestos de la invención

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



(I)

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

AA_1 y AA_2 se seleccionan independientemente entre sí del grupo formado por -Tyr- y -Phe-;

AA_3 se selecciona del grupo formado por -Nle- y -Met-;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-; y

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

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

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

15 Los grupos R₁ y R₂ se encuentran unidos a los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención R₁ es seleccionado del grupo formado por H o R₅-CO-, donde R₅ se selecciona del grupo formado por radical alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente, R₁ se selecciona de H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferiblemente, R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida, R₁ es acetilo o palmitoilo.

De acuerdo con otra realización preferida, R₂ es -NR₃R₄, -OR₃ o -SR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono donde la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R₃ y R₄ pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o

insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferiblemente R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$, donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{15} sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo de 3 a 10 miembros y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente R_3 y R_4 se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferiblemente R_3 es H y R_4 se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R_2 se selecciona de $-OH$ y $-NH_2$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA_1 es $-L-Tyr-$, AA_2 es $-L-Tyr-$, AA_3 es $-L-Met-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA_1 es $-L-Tyr-$, AA_2 es $-L-Phe-$, AA_3 es $-L-Met-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA_1 es $-L-Tyr-$, AA_2 es $-L-Tyr-$, AA_3 es $-L-Nle-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferiblemente R_2 es $-OH$ o $-NH_2$. Más preferiblemente, R_1 es acetilo o palmitoilo y R_2 es $-NH_2$.

De acuerdo con otra realización de la presente invención R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferiblemente R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R_2 se selecciona del grupo formado por $-OH$ y $-NH_2$.

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

- Palm-Tyr-Tyr-Met- NH_2 ,
- Palm-Tyr-Tyr-Met-OH,
- Ac-Tyr-Tyr-Met- NH_2 ,
- Ac-Tyr-Tyr-Met-OH,
- Ac-Tyr-Tyr-Met- $NH-(CH_2)_{15}-CH_3$,
- Palm-Tyr-Phe-Met- NH_2 ,
- Palm-Tyr-Phe-Met-OH,

Ac-Tyr-Phe-Met-NH₂,
Ac-Tyr-Phe-Met-OH,
Ac-Tyr-Phe-Met-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
Palm-Phe-Tyr-Met-NH₂,
Palm-Phe-Tyr-Met-OH,
Ac-Phe-Tyr-Met-NH₂,
Ac-Phe-Tyr-Met-OH,
Ac-Phe-Tyr-Met-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,
Palm-Tyr-Tyr-Nle-NH₂,
Palm-Tyr-Tyr-Nle-OH,
Ac-Tyr-Tyr-Nle-NH₂,
Ac-Tyr-Tyr-Nle-OH, y
Ac-Tyr-Tyr-Nle-NH-(CH₂)₁₅-CH₃;

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

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

Por ejemplo, cuando se indica que AA₁ puede ser -Tyr, se entiende que AA₁ se selecciona de -L-Tyr-, -D-Tyr- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice que AA₂ puede ser -Met-, se entiende que puede ser -L-Met-, -D-Met- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del péptido de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran también las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por esta invención. El término "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, como por ejemplo y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas como por ejemplo y sin sentido limitativo etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato,

lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la invención pueden obtenerse por los métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M., Bighley L.D. y Monkhouse D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19].

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello.

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello que requieren la estimulación de la síntesis de cAMP.

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento de la piel y/o cabello, que estimula la síntesis de melanina en la piel y/o cabello.

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento de la piel y/o cabello, que acelera, intensifica y/o prolonga el bronceado de la piel.

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento de la piel y/o cabello, que atenúa las irregularidades de pigmentación, preferentemente las irregularidades causadas por el vitíligo.

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento de la piel y/o cabello, que disminuye, retrasa o previene el daño inducido por la radiación UV.

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o

farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento de la piel y/o cabello, que disminuye, retrasa o previene los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento de la piel, que estimula la lipólisis.

En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento de la piel, que disminuye, retrasa y/o previene la celulitis.

En un aspecto más en particular, el tratamiento y/o cuidado de la presente invención se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica, preferentemente, la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos o cualquier combinación de ellas.

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

Procedimientos de preparación

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

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

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

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

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

Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar mediante una estrategia convergente acoplando un péptido sobre el soporte polimérico o sobre un aminoácido previamente unido al soporte polimérico. Estrategias de síntesis convergente son ampliamente conocidas por expertos en la materia y se encuentran descritas en Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. en "*Convergent solid-phase peptide synthesis*" (1993) *Tetrahedron* 49:11065-11133.

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

Opcionalmente, R_1 puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del péptido de la invención con un compuesto R_1 -X, donde R_1 tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y disolvente adecuados y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales

que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

De forma opcional y/o adicional, los radicales R_2 pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto HR_2 donde R_2 es $-OR_3$, $-NR_3R_4$ o $-SR_3$, con un fragmento complementario que se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que R_2 es $-OH$ en presencia de un disolvente adecuado y una base tal como por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como por ejemplo una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante previa formación de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, para obtener así un péptido según la invención de fórmula general (I), donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente otros radicales R_2 pueden introducirse mediante incorporación simultánea al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

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

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

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

Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo son los ésteres, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHx), éster de bencilo (Bzl), éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-

metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; grupos protectores preferidos de la invención son los ésteres de All, tBu, cHex, Bzl y Trt.

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

El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobencilo (2-BrZ), *terc*-butilo (tBu), alilo (All), bencilo (Bzl) o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ) entre otros. La cadena lateral de metionina se puede proteger en forma de sulfóxido o emplearse sin protección.

En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante Bzl, cHex o All, la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl y la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral.

En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores empleada es la estrategia en que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante tBu, All o Trt, la cadena lateral de tirosina se protege con tBu y la metionina se emplea sin protección en su cadena lateral.

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

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el procedimiento de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo y sin sentido limitativo resinas *p*-metilbenzhdilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y Stewart J.M. (1981) "A *p*-methylbenzhydramine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" *Peptides* 2:45-50], resinas 2-clorotritilo [Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. y Schäfer W. (1989) "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze" *Tetrahedron Lett.* 30:3943-3946; Barlos K., Gatos D., Kapos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriylchlorid zur Synthese von Leu1 -Gastrin I" *Tetrahedron Lett.* 30:3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F.,

Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. y Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" J. Org. Chem. 55:3730-3743], el ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" Tetrahedron Lett. 28:3787-3790], Wang [Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" J.Am.Chem.Soc. 95:1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del soporte polimérico.

Composiciones cosméticas o farmacéuticas

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

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

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

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

Por "cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero

suficiente del péptido o péptidos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los péptidos de la invención se utilizan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a unas concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; de forma preferida, respecto al peso total de la composición, entre el 0,00000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0,000001% (en peso) y el 20% (en peso), más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 10% (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 5% (en peso).

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

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

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

Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida son liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, los cuales se pueden añadir para conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Sistemas de vehiculización o de liberación sostenida preferidos son liposomas, micelas mixtas fosfolípido tensioactivo y microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con estructura interna de micela inversa.

Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante los métodos conocidos en el estado de la técnica, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica, incluyendo los parches adhesivos, los parches no adhesivos y los

parches microeléctricos, o por administración sistémica, como por ejemplo y sin sentido limitativo por vía oral o parenteral, incluyendo nasal, rectal, implantación o inyección subcutánea, o implantación o inyección directa en una parte del cuerpo concreta, y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos de la invención. La cantidad de péptido contenida en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del péptido de la invención, así como la naturaleza de la condición, desorden y/o patología a ser tratada y/o cuidada.

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

Las composiciones que contienen los péptidos de la invención también pueden incorporarse a tejidos, tejidos-no-tejidos (non-woven) y productos sanitarios que estén en contacto directo con la piel y/o cabello, de modo que liberen los péptidos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario o bien por la fricción de estos con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Asimismo, los tejidos y los tejidos-no-tejidos pueden emplearse para la confección de prendas que estén en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos-no-tejidos y productos sanitarios que contienen los péptidos de la invención se emplean para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello que requieran una estimulación de la síntesis de cAMP.

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

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en distintos tipos de composiciones de

aplicación tópica o transdérmica que opcionalmente incluirán los excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada [Faulí i Trillo C. (1993) en "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

5 Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden presentarse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, como por ejemplo y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o
10 silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o
15 aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off". Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo
20 fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la presente invención, como por ejemplo
25 y sin sentido limitativo dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, surfactantes, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión
30 osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición, desorden y/o patología a tratar y/o cuidar.

Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en
35 distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las

cápsulas de gelatina, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas o gelatinas, así como en cualquier otra presentación conocida por un experto en la materia. En particular, los péptidos de la invención pueden ser incorporados en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, como por ejemplo y sin sentido limitativo en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden solubilizarse en agua, zumos, soda, productos lácteos, derivados de soja o ser incorporados en barritas dietéticas. Los péptidos de la presente invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o suplementos alimentarios, como por ejemplo y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el sector alimentario.

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

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes estimuladores de la síntesis de cAMP, agentes inhibidores de las metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienviejimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel y/o cabello como por

ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polímeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, como por ejemplo agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes inhibidores de la degradación de colágeno, otros agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrias, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes antiperspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B) entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la

composición y en especial con los péptidos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. Asimismo, la naturaleza de dichos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los péptidos de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un procedimiento de biofermentación. Ejemplos adicionales pueden encontrarse descritos en *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008)*.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un pigmento, un agente estimulador de la síntesis de cAMP, un agente estimuladores de la síntesis de melanina, un agente propigmentante, un agente autobronceante y/o un agente estimulador de la proliferación de melanocitos como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de *Citrus Aurantium Dulcis Fruit*, *Coleus forskohlii*, *Coleus Esquirolii*, *Coleus Scutellarioides*, *Coleus Xanthanthus*, *Ballota nigra*, *Ballota lanata*, *Ballota suavelens*, *Marrubium cylleneum*, *Cistus creticus*, *Amphiachyris amoena*, *Aster oharai*, *Otostegia fruticosa*, *Plectranthus barbatus*, *Halimium viscosum* o *Larix laricina* entre otros, o bien además al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que sea un pigmento, un agente estimulador de la síntesis de cAMP, un agente estimulador de la síntesis de melanina, un agente propigmentante, un agente autobronceante y/o un agente estimulador de la proliferación de melanocitos como por ejemplo y sin sentido limitativo dihidroxiacetona y derivados, azúcares como por ejemplo y sin sentido limitativo eritrolosa, melanina y sus derivados incluyendo polímeros de melanina y derivados de melanina de bajo peso molecular solubles en agua, forskolina y sus derivados incluyendo deacetilforskolina e isoforskolina, tirosina y sus derivados incluyendo acetiltirosina, oleoil tirosina, 3-aminotirosina y 3-nitrotirosina, sales de cobre como CuCl_2 , carotenoides, cantaxantinas, polímeros de ácido dihidroxiindolcarboxílico, ácido 3,4-dihidroxibenzoico, ácido 3-amino-4-hidroxibenzoico, aloina, emodina, alizarina, dihidroxifenilalanina, ácido 4,5-dihidroxinaftalen-2-sulfónico, 3-dimetilaminofenol o ácido *p*-aminobenzoico, Heliostatine IS™ [INCI: Pisum Sativum Extract] comercializado por Vincience/ISP, Vegetan [INCI: Dihydroxyacetone] o Vegetan Premium [INCI: Dihydroxyacetone, Melanin] comercializados por Soliance, MelanoBronze [INCI: Vitex Agnus Castus Extract, Acetyl Tyrosine] comercializado por Mibelle Biochemistry, Melitane® [INCI: Acetyl Hexapeptide-1] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire/Unipex Innovations, Actibronze® [INCI: Hydrolyzed Wheat Protein, Acetyl Tyrosine, Copper Gluconate] o Instabronze® [INCI: Dihydroxyacetone, Tyrosine] comercializados por Alban Muller, Thalitan [INCI: Hydrolyzed Algin, Magnesium Sulfate, Manganese Sulfate] comercializado por CODIF, Tyrosilane® [INCI: Methylsilanol Acetyltyrosine] comercializado por Exsymol, Tyr-Excel™ [INCI:

Oleoyl Tyrosine, Luffa Cylindrica Seed Oil, Oleic Acid] o Tyr-Ol [INCI: Oleoyl Tyrosine, Butylene glycol, Oleic Acid] comercializados por Sederma/Croda, Bronzing S.F. [INCI propuesto: Butyryl Pentapeptide] comercializado por Infnitec Activos o Biotanning® [INCI: Hydrolyzed Citrus Aurantium Dulcis Fruit Extract] comercializado por Silab, entre otros.

- 5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium Alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros o bien además al menos un compuesto sintético o producto de biofermentación que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-4], Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-7, Palmitoyl Oligopeptide], Essenskin™ [INCI: calcium hydroxymethionine], Renovage [INCI: teprenone] o Dermaxyl® [INCI: Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapeptide-3], Syn®-Ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate], Syn®-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5], Phytaluronate [INCI: Locust Bean (Ceratonia Siliqua) Gum] o Preregen® [INCI: Glycine Soja (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed Hibiscus Esculentus Extract], Syniorage™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-11], Dermican™ [INCI: Acetyl Tetrapeptide-9] o DN-AGE™ LS [INCI: Cassia Alata leaf Extract] comercializados por Laboratoires Sérobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Methylsilanol Mannuronate] o Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Methylsilanol Hydroxyproline Aspartate] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetyl Heptapeptide-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetyl Octapeptide-3] (Acetil Octapéptido-3), Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18), Aldenine® [INCI: Hydrolized wheat protein, hydrolized soy protein, Tripeptide-1], Preventhelia™ [INCI: Tetrapeptide Diaminopropionoyl Tripeptide-33] (Diaminopropionoil Tripéptido-33), Trylagen™ [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1], Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Peptide AC29 [INCI: Acetyl Tripeptide-30 Citrulline] (Acetil Tripéptido-30 Citrulina), Lipochroman-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] (Dimetilmetoxi Cromanol), Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate] (Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato), Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*), Vilastene™ [INCI: Lysine HCl, Lecithin, Tripeptide-10 Citrulline] (Lisina HCl, Lecitina, Tripéptido-10 Citrulina), acetil-arginil-fenilglicil-triptofil-fenilglicina, acetil-arginil-fenilglicil-valil-glicina o acetil-arginil-fenilglicil-valil-fenilglicina comercializados 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] comercializados por Vincience/ISP, BONT-L-Peptide [INCI: Palmitoyl Hexapeptide-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: Palmitoyl hydrolyzed Wheat Protein] o Sepilift® DPHP [INCI: Dipalmitoyl Hydroxyproline] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: Acmella oleracea Extract], Gatuline® In-Tense [INCI: Spilanthes Acmella Flower Extract] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: Juglans Regia (Walnut) Seed Extract] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: Algae Extract] comercializado por Biotechmarine, ChroNOline™ [INCI: Caprooyl Tetrapeptide-3] o Thymulen-4 [INCI: Acetyl Tetrapeptide-2] comercializados por Atrium/Unipex Innovations, EquiStat [INCI: Pyrus Malus Fruit Extract, Glycine Soja Seed Extract] o Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglycerid, Retinol, Ursolic Acid, Phytonadione, Ilomastat] comercializados por Coletica, Ameliox [INCI: Carnosine, Tocopherol, Silybum Marianum Fruit Extract] o PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: Malus Domestica Fruit Cell Culture] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxilift [INCI: Pimpinella Anisum Extract] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: Annona Squamosa Seed Extract] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca²⁺ como por ejemplo y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminos secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadores del ADN como por ejemplo y sin sentido limitativo fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto que sea un agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos o hidrolizados de extractos de *Bupleurum Chinensis*, *Cecropia Obtusifolia*, *Celosia Cristata*, *Centella Asiatica*, *Chenopodium Quinoa*, *Chrysanthellum Indicum*, *Citrus Aurantium Amara*, *Coffea Arabica*, *Coleus Forskohlii*, *Commiphora Myrrha*, *Crithmum Maritimum*, *Eugenia Caryophyllus*, *Ginkgo Biloba*, *Hedera Helix* (extracto de yedra), *Hibiscus Sabdariffa*, *Ilex Paraguariensis*, *Laminaria Digitata*, *Nelumbium Speciosum*, *Paullinia Cupana*, *Peumus Boldus*, *Phyllacantha Fibrosa*, *Prunella Vulgaris*, *Prunus Amygdalus Dulcis*, *Ruscus Aculeatus* (extracto de rusco), *Sambucus Nigra*, *Spirulina Platensis Algae*, *Uncaria Tomentosa* o *Verbena Officinalis* entre otros o bien de además al menos un compuesto sintético, extracto o producto de

biofermentación que sea un agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico como por ejemplo y sin sentido limitativo dihidromiricetina, coenzima A, lipasa, glaucina, esculina, visnadina, Regu®-Shape [INCI: Isomerized Linoleic Acid, Lecithin, Glycerin, Polysorbate 80] comercializado por Pentapharm/DSM, UCPeptide™ V [INCI: Pentapeptide] o AT Peptide™ IS [INCI: Tripeptide-3] comercializados por Vincience/ISP, Adiposlim [INCI: Sorbitan Laurate, Lauroyl Proline] comercializado por SEPPIC, cafeína, carnitina, escina y/o yoduro de trietanolamina, entre otros.

Aplicaciones

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello.

Adicionalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello que requieren la estimulación de la síntesis de cAMP.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello, que estimula la síntesis de melanina en la piel y/o el cabello.

Según otra realización preferida, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello, que acelera, intensifica y/o prolonga el bronceado de la piel.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello que atenúa las irregularidades de la pigmentación, preferentemente las irregularidades causadas por el vitiligo.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica

para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello que disminuye, retrasa y/o previene el daño inducido por la radiación UV.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello que disminuye, retrasa o previene los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

Asimismo, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello, que estimula la lipólisis.

Según una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello, que disminuye, retrasa y/o previene la celulitis.

Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello incluyen cremas, emulsiones múltiples tales como por ejemplo y sin sentido limitativo emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones del tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones del tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, linimentos, sueros, jabones, serums, films de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y vaporizadores o aerosoles ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia o "leave on" y las de enjuagado o "rinse-off", toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, como por ejemplo fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones que contienen los péptidos de la presente invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse en la piel y/o cabello o administrarse por vía oral o parenteral según se requiera para tratar y/o cuidar una condición, desorden y/o patología.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en la piel mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos,

presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, como por ejemplo inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de ellas, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que requieran una estimulación de la síntesis de cAMP; que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene. La presente invención proporciona, además, un método cosmético o farmacéutico para estimular la síntesis de melanina en la piel y/o cabello. Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para acelerar, intensificar y/o prolongar el bronceado de la piel. Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para atenuar las irregularidades de la pigmentación, preferentemente la irregularidades causadas por el vitiligo. La presente invención proporciona, además, un método cosmético o farmacéutico para disminuir, retrasar y/o prevenir el daño inducido por la radiación UV. Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para disminuir, retrasar y/o prevenir los signos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento. La presente invención proporciona, además, un método cosmético o farmacéutico para estimular la lipólisis en la piel. La presente invención proporciona, asimismo, un método cosmético o farmacéutico para disminuir, retrasar y/o prevenir la celulitis.

Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello que son requieran una estimulación de la síntesis de cAMP, que comprende la aplicación tópica o transdérmica sobre la piel y/o cabello o la administración oral o parenteral de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un péptido de la invención, sus esteroisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

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

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

EJEMPLOS

Metodología General

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

5 Abreviaturas

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

10 ®, resina; AC, adenilil ciclasa; Ac, acetilo; ACTH, la hormona estimulante de la corteza suprarrenal o corticotropina; ADN, ácido desòxiribonucleico; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; ATP, adenosín trifosfato; Boc, *terc*-butiloxicarbonilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxicarbonilo; Bzl, bencilo; cAMP, adenosín monofosfato cíclico; Cbz, benciloxicarbonilo; cGMP, guanosina monofosfato cíclico; cHx, 15 ciclohexilo; CITrt-®, resina 2-clorotritilo; ClZ, 2-clorobencilo; cps, centipoise; CRE, elemento de respuesta a cAMP; CREB, proteína de unión al elemento de respuesta a cAMP; c.s., cantidad suficiente; c.s.p., cantidad suficiente para; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; DCT, dopacromotautómera; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo]; DHA, dihidroxiacetona; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, 20 *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMF, *N,N*-dimetilformamida; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; DOPA, 3,4-dihidroxifenilalanina; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; EDTA, ácido etilendiamintetraacético; equiv, equivalente; ES-MS, espectrometría de masas por ionización electroespray; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 25 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; HSL, hormona sensible a la lipasa; IBMX, isobutilmetilxantina; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; ITA, ángulo individual tipológico; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexiliden)-3-metil-butilo; L, luminancia; MBHA, *p*-metilbenzhdilamina; MC1R α , receptor de melanocortina-1 humano; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; Met, metionina; MITF, factor de transcripción asociado a 30 microftalmia; MLV, vesículas multilaminares; MPD, dosis pigmentante mínima; α -MSH, hormona estimuladora de melanocitos; Mtt, metoxitritilo o metiltritilo; Nle, norleucina; *N*-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; Phe, fenilalanina; PKA, protein quinasa A; PKC, protein quinasa C; pNZ, *p*-nitrobenciloxicarbonilo; *t*Bu, *terc*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, 35 tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; TRP-1, proteína relacionada con tirosinasa-1; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Trt, tritilo; Tyr, tirosina; ULV, vesículas

unilaminares; UV, ultravioleta; Z, benciloxycarbonilo.

Síntesis química

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

El análisis cromatográfico por HPLC se ha llevado a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termoestabilizada a 30°C (250 x 4.0 mm, Kromasil C₈, 5µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución se ha realizado mediante un gradiente de acetonitrilo (+0.07% TFA) en agua (+0.1% TFA) a un flujo de 1mL/min y la detección se ha realizado a 220nm.

EJEMPLO 1

Obtención de Fmoc-AA₁-AA₂-AA₃-O-2-CITrt-®, donde AA₃ es -L-Met- o -L-Nle-; AA₂ es -L-Tyr- o -L-Phe- y AA₁ es -L-Tyr- o -L-Phe-.

Se incorporaron 4,04g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 3,41g de Fmoc-L-Phe-OH (8,8mmol; 1equiv) disueltos en 55mL de DCM a los que se añadieron 1,3mL de DIEA (7,6mmol; 0,86equiv) sobre la resina 2-clorotritilo (5,5g; 8,8mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5min, pasados los cuales se añadieron 2,5mL de DIEA (14,6mmol; 1,66equiv). Se dejó reaccionar durante 40min. Se bloquearon los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 4,4mL de MeOH.

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales y se incorporaron sobre la peptidil-resina 8,52g de Fmoc-L-Phe-OH o 10,11g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH (22mmol; 2,5equiv) en presencia de DIPCDI (3,39mL; 22mmol; 2,5equiv) y HOBt (3,37g; 22mmol; 2,5equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los métodos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar 7,77g de Fmoc-L-Nle-OH o 8,17g de Fmoc-L-Met-OH (22mmol; 2,5equiv) en presencia de 3,37g de HOBt (22mmol; 2,5equiv) y

3,39mL de DIPCDI (22mmol; 2,5equiv).

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

EJEMPLO 2

5 *Obtención de Fmoc-AA₁-AA₂-AA₃-AM-MBHA-®, donde AA₃ es -L-Met- o -L-Nle-; AA₂ es -L-Tyr- o -L-Phe- y AA₁ es -L-Tyr- o -L-Phe-.*

Se trataron 6,85g de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73mmol/g (5mmol) con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 9,69g de Fmoc-L-Phe-OH o 11,49g de
10 Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH (25mmol; 5equiv) en presencia de DIPCDI (3,85mL; 25mmol; 5equiv) y HOBt (3,85g; 25mmol; 5equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1h.

La resina se lavó posteriormente como se describe en los métodos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 11,49g de
15 Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 9,69g de Fmoc-L-Phe-OH (25mmol; 5equiv) y posteriormente 8,84g de Fmoc-L-Nle-OH o 9,29g de Fmoc-L-Met-OH (25mmol; 5equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,85g de HOBt (25mmol; 5equiv) y 3,85mL de DIPCDI (25mmol; 5equiv).

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

20 EJEMPLO 3

Procedimiento general de escisión de grupo protector Fmoc N-terminal.

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal de las peptidil-resinas obtenidas en los ejemplos 1 y 2 tal como se describe en los métodos generales (20% piperidina en DMF, 1 x 5min + 1 x 20min). Las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y
25 se secaron al vacío.

EJEMPLO 4

Procedimiento de introducción de grupo R₁ palmitoilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.

Sobre 1mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3, se incorporaron 2,56g de ácido
30 palmítico (10mmol; 10equiv) predisuelto en DMF (1mL), en presencia de 1,53g de HOBt (10mmol; 10equiv) y 1,54mL de DIPCDI (10mmol; 10equiv). Se dejaron reaccionar durante 15 horas, pasadas las cuales la resinas se lavaron con THF (5 x 1min), DCM (5 x 1min), DMF (5 x 1min), MeOH (5 x 1min), DMF (5 x 1min), THF (5 x 1min), DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter

(3 x 1min), y se secaron al vacío.

EJEMPLO 5

Procedimiento de introducción de grupo R_1 acetilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.

- 5 1mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 se trataron con 25equiv de anhídrido acético en presencia de 25equiv de DIEA utilizando 5mL de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30min, pasados los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se secaron al vacío.

EJEMPLO 6

- 10 *Procedimiento de escisión de soporte polimérico de las peptidil-resinas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5.*

- 200mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5 se trataron con 5mL de TFA:TIS:H₂O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 50mL éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50mL éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.
- 15

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H₂O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

EJEMPLO 7

Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R_2 amina sustituida: Obtención de Ac-AA₁-AA₂-AA₃-NH-(CH₂)₁₅-CH₃, donde AA₃ es -L-Met- o -L-Nle-; AA₂ es -L-Tyr- o -L-Phe- y AA₁ es -L-Tyr- o -L-Phe-.

- Los péptidos Ac-AA₁-AA₂-AA₃-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150mg de las peptidil-resinas Ac-AA₁-AA₂-AA₃-O-2-CITrt® del Ejemplo 5, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con 3mL de una solución del 3% de TFA en DCM durante 5min. Los filtrados se recogieron sobre 50mL de éter dietílico frío y se repitió el tratamiento tres veces. Se evaporaron a presión reducida las soluciones etéreas a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron. Se pesaron en un balón 10mg de los crudos peptídicos obtenidos, se añadieron 3equiv de hexadecilamina y 25mL de DMF anhidra. Se añadieron 2equiv de DIPCDI, y se dejaron reaccionar con agitación magnética a 47°C. Se controlaron las reacciones mediante HPLC por desaparición de los productos iniciales, siendo completas tras 24-48h. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los residuos
- 25
- 30

obtenidos [Ac-AA₁-AA₂-AA₃-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25mL de una mezcla de TFA-DCM-anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30min a temperatura ambiente. Se añadieron 250mL de éter dietílico frío, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disolvieron en una mezcla del 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H₂O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

EJEMPLO 8

Ensayo de estimulación de la síntesis de cAMP.

Se evaluó la estimulación de la síntesis de cAMP en la línea celular humana de melanocitos G361 en presencia de los péptidos de la invención. Las células se sembraron (10⁶ células/placa 25cm²) e incubaron durante 24h en medio completo de McCoy, pasadas las cuales se añadieron los péptidos a 10µM y se incubaron durante 24h adicionales. Se empleó forskolina a 40µM como control positivo. Se centrifugaron las células y se recogieron los sobrenadantes, y se determinaron los niveles de cAMP mediante un ensayo de ELISA competitivo siguiendo los protocolos del kit comercial (Cayman, Ref. 581001)

La Tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de estimulación de los niveles de cAMP superiores al 20%. Los niveles de cAMP se normalizaron respecto a los valores basales de cAMP del medio.

Tabla 2. Incremento de los niveles de cAMP	
Tratamiento	Incremento cAMP
Forskolina	117%
Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH ₂	57%
Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	41%
Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Nle-NH ₂	24%
Ac-L-Tyr-L-Phe-L-Met-NH ₂	23%
Ac-L-Phe-L-Tyr-L-Met-OH	21%

EJEMPLO 9

Estimulación de la melanogénesis por Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH₂.

Se incubó una línea celular de melanocitos humanos G361 durante 4 días en placa de 12 pocillos en presencia del péptido a distintas concentraciones, pasados los cuales las células se tripsinizaron, se extrajo la melanina y se cuantificó por medición de la absorbancia a 470nm en

un espectrofotómetro. Los valores obtenidos se normalizaron respecto al número de células. La concentración de melanina se determinó en pg/célula a partir de una recta patrón obtenida con melanina sintética a concentraciones conocidas.

La Tabla 3 muestra los valores de estimulación de la síntesis de melanina obtenidos mediante los tratamientos con Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH₂ a las concentraciones de estudio.

Tabla 3. Estimulación de la síntesis de melanina

Tratamiento	Estimulación síntesis melanina
Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH ₂ 10µM	64%
Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH ₂ 50µM	79%
Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH ₂ 100µM	138%

EJEMPLO 10

Preparación de una composición cosmética conteniendo Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH₂.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A WATER (AQUA)	c.s.p. 100
15 PRESERVATIVES	0,45
IMIDAZOLIDINYL UREA	0,095
DISODIUM EDTA	0,14
GLYCERIN	4,75
PROPYLENE GLYCOL	2,85
20 B WATER (AQUA), POLYACRYLAMIDE,	
C13-14 ISOPARAFFIN, LAURETH-7	2,85
ETHYLHEXYL COCOATE	4,75
CAPRYLIC/CAPRIC TRIGLYCERIDE	4,75
C DIMETHICONE	1,9
25 D TRIETHANOLAMINE	c.s.
E FRAGRANCE (PARFUM)	0,19
F Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH ₂ 0,01%, BUTYLENGLYCOL,	5
ALCOHOL DENAT	

Disolver la Fase A en un reactor apropiado. En otro reactor, mezclar la Fase B y una vez homogeneizada añadir sobre la Fase A lentamente y con agitación. Añadir entonces la Fase C con agitación, y posteriormente añadir la Fase F a 35°C. Ajustar el pH a 5,5-7,0 con la Fase D y añadir la Fase E..

EJEMPLO 11

Preparación de liposomas conteniendo Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Nle-NH₂.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	PHOSPHATIDYLCHOLINE	4,0
	Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Nle-NH ₂	0,2
	PRESERVATIVES	0,50
5	AQUA (WATER)	c.s.p. 100

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

EJEMPLO 12

Preparación de una composición en forma de gel de liposomas conteniendo Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Nle-NH₂.

Se dispersaron los liposomas del Ejemplo 11 en agua con los conservantes (EDTA, imidazolidinyl urea y Phenonip®) bajo agitación suave. Se añadió Hispagel® 200 [INCI: Aqua (Water), glycerin, glyceryl polyacrylate] y se agitó suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	LIPOSOMAS CONTENIENDO Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Nle-NH ₂ (1%)	10,00
	DISODIUM EDTA	0,15
	IMIDAZOLIDINYL UREA	0,10
	PRESERVATIVE	0,50
25	AQUA (WATER)	29,25
	AQUA (WATER), GLYCERIN, GLYCERYL POLYACRYLATE	60,00

EJEMPLO 13

Composición de una crema facial conteniendo Ac-L-Tyr-L-Phe-L-Met-NH₂.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
30	A BUTYROSPERMUM PARKII	3,5-4,5
	CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3-5
	GLYCERYL STEARATE S.E.	1,5-2,5
	SQUALANE	0,5-1
	PEG-100 STEARATE	1

	POLYSORBATE 60	0,30
	CETYL PALMITATE	1,5-2,5
	DIMETHICONE	2,5-3,5
	CETEARYL ALCOHOL	1,5-2,5
5	PALMITIC ACID	0,5
B	AQUA (WATER)	2
	GLYCERIN	1,5-2,5
	BUTYLENE GLYCOL	1-3
	MANNITOL	0,5-1,5
10	HYDROGENATED LECITHIN	0,5-1,5
	PROPYLENE GLYCOL	0,5-1,5
C	CARBOMER	0,4
	ETHYLHEXYL PALMITATE	1,5-2,5
D	TROMETHAMINE	0,4
15	AQUA (WATER)	1
E	PRESERVATIVES	c.s.
F	Ac-L-Tyr-L-Phe-L-Met-NH ₂	0,001
	AQUA (WATER)	c.s.p.100

EJEMPLO 14

20 *Preparación de composición de micelas mixtas conteniendo Ac-L-Phe-L-Tyr-L-Met-OH.*

En un recipiente adecuado para toda la muestra se pesaron los ingredientes de la fase A y se calentó ligeramente a unos 30°C para ayudar a disolver parte de los conservantes. Seguidamente, se añadieron los componentes de la fase B y se homogeneizaron bajo agitación moderada.

25 Seguidamente, se añadió la fase C bajo agitación continua, tras lo que se añadió la fase D con agitación lenta para no hacer espuma.

Se ajustó el pH a 5,5-6,5.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)		% EN PESO
A	AQUA (WATER)	c.s.p.100
30	PHENOXYETHANOL	0,5
	CAPRILYL GLYCOL	0,5
	POTASIUUM SORBATE	0,3
B	AQUA (WATER)	27,5
	Ac-L-Phe-L-Tyr-L-Met-OH	0,025
35	LECITHIN	4,0

C	XANTHAN GUM	0,4
D	AQUA (WATER), CAPRILYL/CAPRYL GLUCOSIDE	30

EJEMPLO 15

Composición de una microemulsión conteniendo Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH₂.

5	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	DIETHYLHEXYL SODIUM SULFOSUCCINATE	1,35
	ISOSTEARIC ACID	7,65
	AQUA (WATER)	0,2
	ALCOHOL DENAT	0,8
10	ETHYLHEXYL COCOATE	90
	Palm-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-NH ₂	0,005

EJEMPLO 16

Composición de una loción capilar conteniendo Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-OH.

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
15	A ALCOHOL DENAT.	50-60
	PANTHENOL	0,05-0,15
	ZINC RICINOLEATE	0,05-0,10
	FRAGRANCE	0,02
	Ac-L-Tyr-L-Tyr-L-Met-OH	0,01
20	B AQUA (WATER)	c.s.p.100

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

EJEMPLO 17

25 Efecto de la composición del Ejemplo 10 en la aceleración, intensificación y prolongación del bronceado.

30 5 voluntarios y voluntarias caucásicos, de entre 25 y 35 años, de fototipos II, III, IV (según Fitzpatrick) se aplicaron la crema del Ejemplo 10 en un antebrazo, una vez al día durante 4 semanas y una crema placebo en el otro antebrazo. Ambos antebrazos fueron expuestos a irradiación UVA, tres veces a la semana durante las dos primeras semanas, bajo condiciones controladas. La dosis de UVA fue escogida entre 8 y 25 J/cm² en base al MPD individual (Minimal Pigmenting Dose) y la fuente de luz fue posicionada directamente en contacto con la piel del antebrazo del sujeto. Se evaluó instrumentalmente la colorimetría de la piel de los antebrazos al principio y durante la irradiación (7 días) y dos semanas después de la última

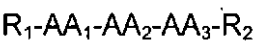
irradiación (28 días después de empezar el tratamiento) mediante el cromámetro CR-400.

Se obtuvo un incremento de la disminución de los valores del ángulo ITA del 109% y de la luminancia del 58% tras 7 días de tratamiento bajo inducción UV respecto al placebo, demostrando acelerar el bronceado de la piel.

- 5 A los 28 días del inicio del tratamiento y 14 días tras la última irradiación con UVA, las zonas tratadas con la crema que contenía el péptido mostraron una disminución de la luminancia del 48% y del ITA del 40% respecto al placebo. Estos resultados demuestran que el tratamiento intensifica y prolonga el bronceado de la piel.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



(I)

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

AA₁ y AA₂ se seleccionan independientemente entre sí del grupo formado por -Tyr- y -Phe-;

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Nle- y -Met-;

R₁ se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R₅-CO-; y

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

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

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

2. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque R₁ se selecciona del grupo formado por H y R₅-CO- donde R₅ se selecciona del grupo formado por alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C₅-C₂₄ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₃₀ sustituido o no sustituido, aralquilo C₇-C₂₄ sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquímica de 1 a 6 átomos de carbono.

3. Péptido según la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.
- 5 4. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$, donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquenilo C_5-C_{24} sustituido o no sustituido, cicloalquinilo C_5-C_{24} sustituido o no sustituido, arilo C_6-C_{30} sustituido o no sustituido, aralquilo C_7-C_{24} sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono.
- 10 5. Péptido según la reivindicación 4, caracterizado porque R_3 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 15 6. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA_1 es $-L-Tyr-$, AA_2 es $-L-Tyr-$, AA_3 es $-L-Met-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 20 7. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA_1 es $-L-Tyr-$, AA_2 es $-L-Phe-$, AA_3 es $-L-Met-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 25 8. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, AA_1 es $-L-Tyr-$, AA_2 es $-L-Tyr-$, AA_3 es $-L-Nle-$, y R_2 es $-NR_3R_4$ o $-OR_3$ donde R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
9. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R_2 se selecciona del grupo formado por $-OH$ y $-NH_2$.
- 30 10. Péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento y/o cuidado de la piel y/o cabello.
- 35 11. Péptido según la reivindicación 10 para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello que requieran la estimulación de la síntesis de adenosín monofosfato cíclico.

12. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 en el que dicho tratamiento y/o cuidado estimula la síntesis de melanina.
13. Péptido según la reivindicación 12 en el que dicho tratamiento y/o cuidado acelera, intensifica y/o prolonga el bronceado de la piel.
- 5 14. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en el que dicho tratamiento y/o cuidado atenúa las irregularidades de pigmentación de la piel y/o cabello.
15. Péptido según la reivindicación 14 en el que las irregularidades de pigmentación de la piel son causadas por vitíligo.
- 10 16. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15 en el que dicho tratamiento y/o cuidado disminuye, retrasa y/o previene el daño inducido por la radiación UV.
17. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16 en el que dicho tratamiento y/o cuidado disminuye, retrasa y/o previene los signos del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.
- 15 18. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 en el que dicho tratamiento y/o cuidado estimula la lipólisis.
19. Péptido según la reivindicación 18 en el que dicho tratamiento y/o cuidado disminuye, retrasa y/o previene la celulitis.
20. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 19 en el que el tratamiento y/o cuidado se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica de dicho péptido.
- 20 21. Péptido según la reivindicación 20 en el que la aplicación tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin agujas mediante presión, mediante parches microeléctricos o cualquier combinación de ellas.
- 25 22. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 19 en el que el tratamiento y/o cuidado se realiza mediante administración oral de dicho péptido.
23. Procedimiento de preparación de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se realiza en fase sólida o en solución.
- 30 24. Procedimiento según la reivindicación 23, caracterizado porque los grupos protectores de los grupos amino libre se seleccionan del grupo formado por Boc, Fmoc, Trt, Troc, Teoc, Alloc, Mtt, Z, ClZ, Dnp, Dde, ivDde y Adpoc, los grupos protectores de los grupos carboxilo libre se seleccionan del grupo formado por ésteres de tBu, Bzl, Chx, All, Dmab,

2-fenilisopropilo, Fm y Trt, la cadena lateral de tirosina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por 2-BrZ, Bzl y tBu y la cadena lateral de metionina se emplea sin protección.

- 5 25. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.
- 10 26. Composición según la reivindicación 25, caracterizada porque el péptido de fórmula general (I) se encuentra a una concentración comprendida entre el 0,000001% y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 15 27. Composición según la reivindicación 26, caracterizada porque el péptido de fórmula general (I) se encuentra a una concentración comprendida entre el 0,0001% y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 20 28. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, caracterizada porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado a un sistema de vehiculización o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas.
- 25 29. Composición según la reivindicación 28, caracterizada porque la microemulsión es una microemulsión de agua en aceite con estructura interna de micela inversa.
- 30 30. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 29, caracterizada porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.
- 35 31. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 30, caracterizada porque se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos,

espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, films de polisacáridos, jaleas y gelatina.

32. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, caracterizada porque se encuentra incorporada a un producto seleccionado del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.

33. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 31, caracterizada porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.

34. Composición según la reivindicación 33, caracterizada porque el tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos y mascarillas faciales.

35. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 25 a 34, caracterizada porque comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por otros agentes estimuladores de la síntesis de adenosín monofosfato cíclico, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de metaloproteasas de matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 α -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel y/o cabello, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, pigmentos o colorantes, tintes, polimeros gelificantes, espesantes, tensioactivos, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes

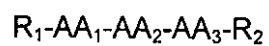
fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de aquaporinas, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuínas, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, agentes estimuladores de la síntesis de ceramidas, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de adipocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriasis, agentes reparadores del ADN, agentes protectores del ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes astringentes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes antiperspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares, agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de ellos.

36. Composición según la reivindicación 35, caracterizada porque el agente activo es de origen sintético o es un extracto vegetal o proviene de un procedimiento de biofermentación.

- 5 37. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 35 a 36 caracterizada porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por pigmentos, agentes estimuladores de la síntesis de adenosín monofosfato cíclico, agentes estimuladores de la síntesis de melanina, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes y agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos.
- 10 38. Composición según la reivindicación 37, caracterizada porque el agente estimulador de la síntesis de adenosín monofosfato cíclico, agente estimuladores de la síntesis de melanina, agente propigmentante, agente autobronceante o agente estimulador de la proliferación de melanocitos se selecciona del grupo formado por dihidroxiacetona, eritrola, forskolina y derivados, tirosina y derivados, xantina y derivados y melanina y derivados.
- 15 39. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 35 a 36 caracterizada porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes antiarrugas y/o agentes antienvjecimiento.
- 20 40. Composición según la reivindicación 39, caracterizada porque el agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento se selecciona del grupo formado por Pentapéptido-18, Acetil Hexapéptido-8, Acetil Heptapéptido-4, Acetil Octapéptido-3, Acetil Tetrapéptido-5, Acetil Tripéptido-30 Citrulina, Dimetilmetoxi Cromanol, Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato, Diaminopropionil Tripéptido-33, extracto del fermento de Pseudoalteromonas, acetil-arginil-fenilglicil-triptofil-fenilglicina, acetil-arginil-fenilglicil-valil-glicina, acetil-arginil-fenilglicil-valil-fenilglicina y la mezcla de Lisina HCl, Lecitina y Tripéptido-10 Citrulina.
- 25 41. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 35 a 36, caracterizada porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes anticelulíticos, agentes lipolíticos y/o agentes venotónicos.
42. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 41, caracterizada porque el agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico se selecciona del grupo formado por forskolina, cafeína, escina y carnitina.

RESUMEN

Péptidos de fórmula general (I):



(I)

- 5 sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, un procedimiento de preparación, composiciones cosméticas o farmacéuticas que los contienen y su uso para el tratamiento y/o cuidado de condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel y/o cabello.

Lipotec 3749

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0093569

Bogotá D.C., Septiembre 23 de 2011 - 09:43:50

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCA S.A.

NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	180549003	22/09/2011	29.240.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	864.000.00	864.000.00
				\$864.000.00

SON: **OCHOCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-125616- 00000-0000

Fecha: 2011-09-26 15:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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 23 de 2011 - 09:43:53

54

Lipotec 3749

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0093568

Bogotá D.C., Septiembre 23 de 2011 - 09:43:50

RECIBIDO DE : GOMEZ PINZON ASEMARCA S.A.

NI 830.121.797

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	180549003	22/09/2011	29.240.000.00

*** 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. 11-125616- -00000-0000

Fecha: 2011-09-26 15:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

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 23 de 2011 - 09:43:53

55



No. 11-125616- -00000-0000

Fecha: 2011-09-26 15:36:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO C

☒	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 ☐