



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 342 754**

② Número de solicitud: 200802818

⑤ Int. Cl.:

C07K 5/10 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **03.10.2008**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2010**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
13.07.2010

⑦ Solicitante/s: **LIPOTEC, S.A.**
c/ Isaac Peral, 17
Polígono Industrial Camí Ral
08850 Gava, Barcelona, ES

⑧ Inventor/es: **Van den Nest, Win;**
Almiñana Domenech, Nuria;
Cebrián Puche, Juan y
Carreño Serraima, Cristina

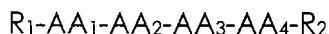
⑦ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

⑤ Título: **Péptidos útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas.**

⑦ Resumen:

Péptidos útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas.

Péptidos de fórmula general (I):



(I)

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y 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, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.

ES 2 342 754 A1

DESCRIPCIÓN

Péptidos útiles en el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello y su uso en composiciones cosméticas o farmacéuticas.

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a péptidos capaces de inhibir la actividad de las Especies Reactivas Carbonilo (RCS) y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos péptidos y su uso en el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello, preferentemente para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello que son consecuencia de una generación de RCS.

15 **Antecedentes de la invención**

El envejecimiento celular, especialmente el envejecimiento de células dérmicas, ha sido ampliamente estudiado. Uno de los factores más importantes en el envejecimiento celular es la formación y acumulación de radicales libres en el interior de las células. Habitualmente el envejecimiento celular es combatido mediante la protección de la piel, mediante mecanismos de bloqueo contra la radiación UVA/UVB y contra Especies Reactivas Oxigenadas (ROS) o radicales libres de oxígeno, las cuales son generadas mediante exposición solar y oxígeno, y su formación es catalizada por agentes contaminantes y es aumentada por la presencia de trazas de ozono. Un grupo importante de radicales libres son las Especies Reactivas Carbonilo (RCS) generadas en los procesos biológicos oxidativos, como la peroxidación lipídica, y son uno de los factores implicados en el envejecimiento acelerado de la piel, el envejecimiento de la piel por radiación UV y los eritemas de la piel. En el contexto de la presente invención, el término “envejecimiento” se refiere a los cambios que experimenta la piel con el paso de la edad (cronoenvejecimiento) o por exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales como son el humo del tabaco, las condiciones climáticas extremas de frío o viento, los contaminantes químicos o la polución, e incluye todos los cambios externos visibles y así como perceptibles mediante tacto, como por ejemplo y sin sentido limitativo, el desarrollo de discontinuidades en la piel como por ejemplo arrugas, líneas finas, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, descolgamiento de la piel como por ejemplo el descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas bajo los ojos o la aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como por ejemplo manchas, rojeces, ojeras, bolsas bajo los ojos o aparición de zonas hiperpigmentadas como por ejemplo manchas de la edad o pecas entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, pérdida de pelo, aspecto de piel de naranja o celulitis, pérdida de la estructuración del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular, como por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias, o de aquellos tejidos próximos a la piel entre otros.

A nivel molecular, las RCS son responsables entre otros procesos del daño al ADN, de la degradación de los proteosomas y de alteraciones de proteínas tanto intracelulares como extracelulares [Degenhardt T.P., Brinkmann-Frye S.R., Thorpe S.R. y Baynes J.W. (1998) en “The Maillard Reaction in Foods and Medicine”, O’Brien J., Nursfen H.E., Crabbe M.J.C. y Ames J.M., eds, pp 3-10, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K.]. Entre estas especies destacan los aldehídos insaturados. La peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados en las células forma aldehídos α,β -insaturados, nocivos y tóxicos. También se forman aldehídos en reacciones de glicación, y por influencia de diferentes agentes contaminantes. Algunos de los principales aldehídos formados por peroxidación lipídica son el malondialdehído (MDA), la acroleína, el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE), el 2-nonenal (NE), el glioxal y el metilglioxal, y formados por influencia de diferentes agentes contaminantes, el formaldehído, el crotonaldehído y la acroleína. Estos aldehídos, debido a su naturaleza electrófila, son altamente reactivos con nucleófilos celulares, tales como el glutatión, cadenas laterales proteicas de la cisteína, lisina e histidina, y con ácidos nucleicos [Liu Q., Raina A.K., Smith M.A., Sayre L.M. y Perry G. (2003) “Hydroxynonenal, foxic carbonyls, and Alzheimer disease” *Mol. Aspects Med.* 24:305-313]. Estos aldehídos no sólo degradan componentes esenciales como el ADN celular, sino que su efecto se ve agravado porque las proteínas implicadas en los mecanismos endógenos de reparación del ADN también se ven dañadas, perdiendo su funcionalidad.

55

En concreto, el HNE es una especie metaestable, presente en cantidades relativamente altas en tejidos biológicos, y que puede difundir fácilmente desde su lugar de origen y puede así propagar el daño oxidativo, actuando como un mensajero tóxico secundario [Uchida K., Shiraishi M., Naito Y., Torii Y., Nakamura Y. y Osawa T. (1999) “Activation of stress signalling pathways by the end product of lipid peroxidation. 4-hydroxynonenal is a potential inducer of intracellular peroxide production” *J. Biol. Chem.* 274.12234-2242]. La acroleína, por su parte, es un producto secundario indeseado y conflictivo generado por materia orgánica sobrecalentada, y está presente como agentes contaminantes en el medio ambiente, por ejemplo formado por la combustión incompleta de plástico y por el consumo de tabaco [Uchida K., Kanematsu M., Morimitsu Y., Osawa T., Noguchi N. y Niki E. (1998) “Acrolein is a product of lipid peroxidation reaction. Formation of free acrolein and its conjugate with lysine residues in oxidized low density lipoproteins” *J. Biol. Chem.* 273:16058-16066]. En los mecanismos de protección naturales de las células, las RCS son capturadas por determinadas sustancias secuestrantes presentes en las células, tales como el glutatión, con el fin de evitar sus efectos tóxicos o nocivos sobre la célula, en concreto los daños a las proteínas y al ADN celular. No obstante, esta captura de las RCS en las células por mecanismos naturales no se produce adecuadamente cuando la célula está sometida a

60

65

radiación UV; esta circunstancia es habitual, por ejemplo, en las células dérmicas. Esta alteración de los mecanismos de protección naturales comporta también una disminución de la eficacia de los mecanismos de reparación del ADN, debido a que las proteínas involucradas en los procesos de reparación se ven dañadas. Por lo tanto, existe la necesidad de ayudar a esta captura de las RCS en células expuestas a radiación UV. En este sentido, ha sido planteada la administración de sustancias secuestradoras, con el objetivo de ayudar a la captura de dichas RCS para evitar la degradación de las proteínas celulares y del ADN, componentes esenciales para la viabilidad celular, así como para aumentar la eficacia de los mecanismos de reparación del ADN. Dicha captura permitirá, por tanto, disminuir, retrasar y/o prevenir los síntomas del envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

Un efecto secundario del tratamiento de la celulitis con agentes lipolíticos es la generación acelerada de ácidos grasos, cuya oxidación acaba produciendo un aumento de RCS en la piel. El efecto tóxico de estas RCS provoca un envejecimiento prematuro de la piel tratada, con una pérdida de elasticidad que comporta que una persistencia del aspecto de piel de naranja de la zona afectada por celulitis a pesar del tratamiento. En este sentido, ha sido planteada la administración de sustancias secuestradoras, con el objetivo de ayudar a la captura de dichas RCS para prevenir su efecto tóxico o dañino. Dicha captura permitirá, por tanto, mejorar el aspecto de la piel afectada por celulitis y ayudará a prevenir y/o tratar la celulitis.

Existen varios estudios sobre la administración de algunas sustancias con respecto a su capacidad capturadora de RCS en las células, especialmente de la carnosina y del tripéptido glicil-histidil-lisina (GHK). Se ha demostrado una aceptable eficacia capturadora de la carnosina para dos aldehídos, el HNE y la acroleína. No obstante, la carnosina presenta el inconveniente de ser extremadamente lábil ante la acción enzimática de enzimas específicos como las carnosinasas [Pegova A., Abe H. y Boldyrev A. (2000) "Hydrolysis of carnosine and related compounds by mammalian carnosinases" *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 127:443-446]. Por otra parte, uno de los productos directos de descomposición de la carnosina es la histidina, la cual puede fácilmente convertirse en histamina en el organismo, y que está implicada en procesos alérgicos.

Con respecto al tripéptido GHK, se han descrito algunas aplicaciones del mismo en su forma de complejos con metales, especialmente el cobre. Así, se ha encontrado que dichos complejos intervienen en la regeneración y reparación de algunos tipos de tejidos en mamíferos, especialmente en el sentido de acelerar la reparación de heridas, aumentar la re-epitelización de la piel, aumentar el grosor de la piel, aumentar la capa de grasa subcutánea, aumentar el tamaño de los folículos capilares, curar úlceras de estómago, etc. También se ha descrito su eficacia capturadora de RCS, así como inhibidora de la muerte celular inducida por exposición a RCS [Cebrian J., Messeguer A., Facino R.M. y García Antón J.M. (2005) "New anti-RNS and -RCS products for cosmetic treatment" *Int. J. Cosmet. Sel.* 27:271-278], así como su beneficio como coadyuvante en el tratamiento y/o prevención de la celulitis [EP1611898 B1 de Lipotec]. Sin embargo, la estabilidad química del tripéptido es baja, degradándose rápidamente en disolución, lo que requiere un protocolo de estabilización del activo en las formulaciones cosméticas y farmacéuticas.

Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar nuevas sustancias capturatoras de RCS más estables que la carnosina y que GHK.

Olor corporal

La naturaleza del olor desprendido por el cuerpo humano está influenciada no sólo por factores endógenos como la constitución genética o las patologías que presenta el cuerpo humano, sino también por factores como el estilo de vida, las comidas ingeridas, el hábito de fumar y la frecuencia de baño [Labows J.N. (1979) "Human odors" *Perf. flavor* 4:12-17; Senol M. y Fireman P. (1999) "Body odor in dermatologic diagnosis" *Cutis* 63:107-111]. Se han identificado los componentes del olor que desprende el cuerpo humano, siendo mayoritarios los aldehídos volátiles, formados a partir de ácidos grasos y sus ésteres secretados por distintos órganos y/o células del cuerpo humano. Los componentes del olor corporal no son constantes a lo largo de las distintas etapas de la vida. En concreto, el olor de las personas de edad media y avanzada se debe mayoritariamente a aldehídos de ácidos grasos insaturados como el 2-nonenal o 2-octenal, formados a partir del ácido 9-hexadecenoico que se encuentra básicamente en las secreciones sebáceas de las personas de edad media y avanzada y que son responsables de un olor corporal desagradable, graso y rancio, que se asocia al envejecimiento [Haze S., Gozu Y., Nakamura S., Kohno Y., Sawano K., Ohta H. y Yamazaki K. (2001) "2-Nonenai newly found in human body odor tends to increase with aging" *J. Invest. Dermatol.* 116:520-524]. Dichos aldehídos α,β -insaturados son Especies Reactivas Carbonilo (RCS) que se generan en el sebo y en la piel durante el proceso de peroxidación lipídica que sufren los ácidos grasos en situaciones de estrés oxidativo.

El sector cosmético ha empleado distintas estrategias para moderar este olor, que se han basado en enmascarar el olor corporal con una fragancia o perfume, o bien en emplear absorbentes físicos que eviten la dispersión del olor. Ninguna de estas dos estrategias resuelve el problema del olor corporal, ya que no inhiben la formación del olor *per se* y además comportan que colateralmente el empleo de perfumes genere olores más agresivos cuando se mezclan los distintos componentes aromáticos, o que el empleo de absorbentes, como ciclodextrinas o carbón activo, no rinda resultados de manera inmediata. Una estrategia distinta está basada en la inhibición de la generación del olor corporal y comporta el empleo de agentes antioxidantes y/o agentes antibacterianos. Dichos agentes son efectivos inhibiendo la generación del olor, pero es conocido que su uso continuado puede provocar alergias.

ES 2 342 754 A1

Así pues, existe la necesidad de encontrar nuevas sustancias capaces de inhibir el olor corporal y en concreto, el olor corporal debido a la generación de RCS y asociado al envejecimiento. La solicitud de patente DE 102 37 458 A1 describe el empleo de carnosina como agente inhibidor del olor corporal debido a la generación de RCS. La patente EP 0 955 035 B1 describe el uso de antioxidantes, inhibidores de la lipooxigenasa y/o agentes antibacterianos junto con sustancias capaces de enmascarar el olor corporal debido a la generación de RCS. La solicitud de patente JP 2001254274 A describe tejidos funcionalizados con agentes inhibidores del olor corporal causado por RCS. La patente US 6,497,862 B1 describe el uso de trehalosa y/o maltitol como agentes inhibidores del olor corporal debido a la generación de RCS.

El tripéptido GHK y la carnosina y sus derivados son los únicos péptidos capaces de capturar RCS y por lo tanto son potentes agentes antienvjecimiento e inhibidores del olor corporal. Sin embargo estos dos péptidos presentan los problemas de estabilidad mencionados anteriormente.

Así pues existe la necesidad de encontrar nuevos péptidos eficaces capaces de capturar RCS y que resuelvan los problemas de estabilidad conocidos en el estado de la técnica.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una solución al problema arriba mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha encontrado que determinados péptidos, no derivados de productos naturales, presentan una importante eficacia de captura de Especies Reactivas Carbonilo (RCS) y por lo tanto son útiles para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello que son consecuencia de la generación de RCS.

Definiciones

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

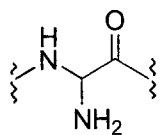
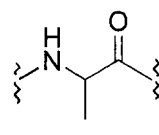
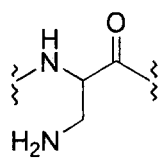
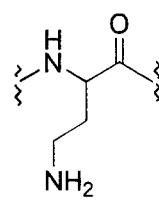
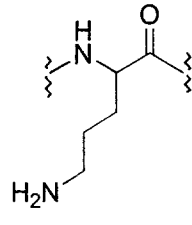
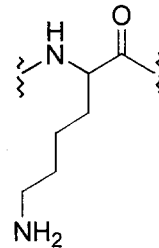
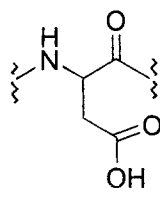
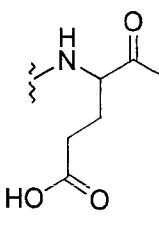
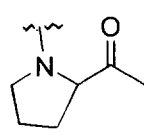
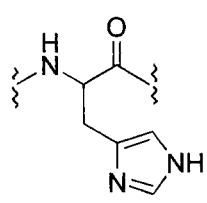
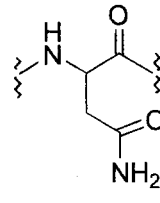
En la presente descripción las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.* (1984) 138:9-37 y en *J. Biol. Chem.* (1989) 264:633-673.

De esta forma, por ejemplo, Gly representa $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, Gly- representa $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, -Gly representa $\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$ y -Gly- representa $\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}$. 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).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 342 754 A1

TABLA 1

Símbolo	Residuo	Símbolo	Residuo
-Arg-		-Ala-	
-Dpr-		-Dab-	
-Orn-		-Lys-	
-Asp-		-Glu-	
-Pro-		-His-	
-Asn-			

La abreviatura "Ac-" se utiliza en la presente descripción para designar al grupo acetilo (CH₃-CO-) y la abreviatura "Palm-" se utiliza para designar al grupo palmitoilo (CH₃-(CH₂)₁₄-CO-).

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

ES 2 342 754 A1

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, *tert*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término “grupo alqueno” se refiere a un grupo, lineal a 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.

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

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferiblemente entre 3 y 16, 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 “cicloalqueno” 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 “cicloalquino” 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 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-en-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 núcleos aromáticos, enlazados mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

El término “grupo aralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$ -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 heterocíclico” se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferiblemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema cíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar oxidados opcionalmente en el radical heterocíclico; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterocíclico se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros.

El término “grupo heteroarilalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterocíclico aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$ -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 C₁-C₄; hidroxilo; alcoxilo C₁-C₄; amino; aminoalquilo C₁-C₄;

ES 2 342 754 A1

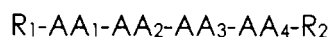
carboniloxilo C₁-C₄; oxicarbonilo C₁-C₄; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquil-sulfonilo C₁-C₄; tiol; alquiltio C₁-C₄; ariloxilo tal como fenoxilo; -NR_b(C=NR_b)NR_bR_c; donde R_b y R_c se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₈, aralquilo C₇-C₁₇, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

5

Compuestos de la invención

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

10



15

(I)

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

20

AA₁ se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Orn-, -Dab-, -Dpr-, -Agl-, -3,4-deshidrolisina y -4,5-deshidrolisina;

AA₂ es -Ala-;

25

AA₃ se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Ala-, -Asn-, -Glu- y -Pro-;

AA₄ es -His-;

30

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;

35

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;

40

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.

45

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.

50

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, *tert*-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, el radical R₁ es H.

55

60

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 R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃, donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C₁-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₂₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀

65

ES 2 342 754 A1

sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₅ sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo de 3 a 10 miembros y una cadena alquímica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferiblemente R₃ y R₄ se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferiblemente R₃ es H y R₄ se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida, R₂ se selecciona de -OH y -NH₂.

De acuerdo con otra realización de la presente invención AA₁ es -Dpr- y AA₃ se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Pro-.

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

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

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

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

H-Dpr-Ala-Ala-His-OH,

H-Dpr-Ala-Ala-His-NH₂,

30 H-Dpr-Ala-Asn-His-OH,

H-Dpr-Ala-Asn-His-NH₂,

35 H-Dpr-Ala-Asp-His-OH,

H-Dpr-Ala-Asp-His-NH₂,

40 H-Dpr-Ala-Glu-His-OH,

H-Dpr-Ala-Glu-His-NH₂,

H-Dpr-Ala-Pro-His-OH,

45 H-Dpr-Ala-Pro-His-NH₂,

Palm-Dpr-Ala-Ala-His-OH,

Palm-Dpr-Ala-Ala-His-NH₂,

50 Palm-Dpr-Ala-Asn-His-OH,

Palm-Dpr-Ala-Asn-His-NH₂,

55 Palm-Dpr-Ala-Asp-His-OH,

Palm-Dpr-Ala-Asp-His-NH₂,

Palm-Dpr-Ala-Glu-His-OH,

60 Palm-Dpr-Ala-Glu-His-NH₂,

Palm-Dpr-Ala-Pro-His-OH,

65 Palm-Dpr-Ala-Pro-His-NH₂,

H-Orn-Ala-Pro-His-OH,

ES 2 342 754 A1

H-Lys-Ala-Pro-His-OH,

H-Dab-Ala-Pro-His-OH,

5 H-Agl-Ala-Pro-His-OH,

H-Orn-Ala-Ala-His-OH,

10 H-Lys-Ala-Ala-His-OH,

H-Dab-Ala-Ala-His-OH,

H-Agl-Ala-Ala-His-OH,

15 H-Dpr-Ala-Pro-His-CONH-(CH₂)₁₅-CH₃,

H-Dpr-Ala-Ala-His-CONH-(CH₂)₁₅-CH₃,

20 H-4,5-deshidroLys-Ala-Pro-His-OH,

H-3,4-deshidroLys-Ala-Pro-His-OH,

Ac-Dpr-Ala-Pro-His-OH, y

25 Ac-Dpr-Ala-Ala-His-OH;

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

30 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, 35 enantiómeros o diastereómeros.

Por ejemplo, cuando se indica que AA₁ puede ser -Dpr-, se entiende que AA₁ se selecciona de -L-Dpr-, -D-Dpr- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice que AA₂ puede ser -Ala-, se entiende que puede ser -L-Ala-, -D-Ala- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación 40 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" 45 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 limitati- 50 vo 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*]. 55

Otro aspecto de la presente invención, se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello. 60

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I) sus estereoisó- 65 meros, mezclas de los mismos, 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, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello que son consecuencia de una generación de especies reactivas carbonilo (RCS), en particular, de las RCS que se generan en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.

En un aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisó- meros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente

ES 2 342 754 A1

invención, para la captura de las RCS, preferentemente, para la captura de las RCS que se generan en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.

5 En un aspecto más en particular, el tratamiento y/o cuidado en la presente invención consiste en la fotoprotección, protección del ADN de las células y/o reparación del ADN de las células de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.

10 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.

15 En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello con el objetivo de disminuir, retrasar y/o prevenir los signos del envejecimiento, fotoenvejecimiento, celulitis y/o olor corporal.

20 En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento o la higiene capilar.

25 En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel del cuerpo o para la higiene corporal.

Procedimientos de preparación

30 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 York; Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Ratón, 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:

- 45
- 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;

50

 - 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.

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

65 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 dipéptido o un tripéptido sobre el soporte polimérico o sobre un dipéptido o aminoácido previamente unidos al soporte

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

5 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.

10 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.

15 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 o trietilamina o un aditivo tal como por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiabenzotriazol (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.

20 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].

25 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.

30 Ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino son las amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), *para*-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o aliloxicarbonilo (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.

35 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.

40 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.

45 Para la protección de los grupo amino de las cadenas laterales de lisina, omitina, ácido diaminobutírico, ácido diaminopropiónico, aminoglicina, 3,4-deshidrolisina y 4,5-deshidrolisina pueden emplearse amidas, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), *para*-nitrobenciloxicarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) o aliloxicarbonilo (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. Para la protección del grupo carboxilo de las cadenas laterales de aspártico y glutámico pueden emplearse ésteres, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de trifilo, 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. El grupo imidazolilo de histidina se puede proteger con el grupo tosilo (Tos), el grupo *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), el grupo bencilo (Bzl), el grupo benciloximetilo

(Bom), el grupo tritilo (Trt), el grupo metiltritilo (Mtt), el grupo 2-mesitilensulfonilo (Mts) o el grupo 2,4-dinitrotenilo (Dnp), entre otros; y el grupo amida de asparagina se puede proteger con el grupo tritilo (Trt), el grupo metiltritilo (Mtt) o el grupo xantilo (Xan) o emplearse sin protección del grupo amida.

5 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 asparagina no se protege y la de histidina se protege con Tos o Dnp.

10 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 asparagina se protege con Trt y la de histidina con Trt o Mtt.

15 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; Atherfon 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.

20 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-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y Stewart J.M. (1981) "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" *Peptides* 2:45-50], resinas 2-clorotritilo [Barlos K., Gafos 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; 25 Barios K., Gatos D., Kopolos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriptylchlorid zur Synthese von Leu 1-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 35 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

40 Los péptidos de la invención pueden administrarse para capturar las RCS por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos con el sitio de acción de las mismas en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, y en forma de composición que los contiene.

45 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 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 Cosmeticsology*", *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].

50 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.

55 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 severidad del desorden o patología, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza en particular de los péptidos a utilizar.

60 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 constantes a lo largo de un período de tiempo.

Ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida son liposomas, liposomas mixtos, olesomas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas y nanoesferas, lipoesferas, micilápsulas, 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.

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 o prevenida.

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, mucosas y/o cuero cabelludo, 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, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello que son consecuencia de una generación de RCS.

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, hidrogeles, 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 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].

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 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, solu-

ciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, 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”. Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden ser incorporadas mediante las técnicas conocidas por los expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo y sin sentido limitativo toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos 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 cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la presente invención, como por ejemplo 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 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 prevenir o tratar.

Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos orales, como por ejemplo y sin sentido limitativo en cápsulas, incluyendo las cápsulas de gelatina, comprimidos, incluyendo los comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, 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, 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 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, 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 frotamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o cuero cabelludo tales como por ejemplo y sin sentido limitativo, otros agentes capturadores de RCS, agentes inhibidores de las MMP, 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 anti-contaminación atmosférica, agentes anti-glicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, 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.), otros agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de proteasas de serina como leucocito elastasa o 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 anti-prurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, 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 retardantes 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 contiene una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto sintético, extracto natural o producto proveniente de un procedimiento de biofermentación que sea un agente capturador de Especies Reactivas Carbonilo, agente capturador de radicales libres y/o agente antiglicación como por ejemplo y sin sentido limitativo carnosina y sus derivados, GHK [INCI: Tripeptide-1] y sus sales y/o derivados, o Aldenine® [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein, Tripeptide-1] comercializado por Lipotec, 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 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 antienviejecimiento 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 antienviejecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3] o Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3, Palmitoyl Oligopeptide] comercializados por Sederma, Vialox® [INCI: Pentapeptide-3], Synake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl Benzylamide Diacetate] o Preregen® [INCI: Glycine Soja (Soybean) Protein, Oxido Reductases] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed Hibiscus Esculentus Extract] o DN-AGE™ LS [INCI: Cassia Alafa 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), Leuphasy® [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapéptido-18), Aldenine® [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein, Tripeptide-1], Trylagen™ [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1]; Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Lipochroman-6 [INCI: Dimethylmethoxy Chromanol] (Dimetilmetoxi Cromanol), Chromabright™ [INCI: Dimethylmethoxy Chromanyl Palmitate] (Dimetilmetoxi Cromanil Palmitato) o Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*) comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: Hexapeptide-9], 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, BONT-L-Peptide [proposed INCI: Palmitoyl Hexapeptide] comercializado por Infinitec Activos, antagonistas del canal de Ca²⁺ como por ejemplo y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas 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 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

ES 2 342 754 A1

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*, *Linearia 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.

15 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 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, mucosas, cuero cabelludo y/o

Adicionalmente, la presente invención se refiere al uso de al menos uno de los péptidos de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la captura de las RCS, preferentemente las RCS generadas en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o

Asimismo, 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 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, mucosas, cuero cabelludo y/o

De manera preferida, entre las condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o

Según una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I) en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o

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, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene capilar. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento o la higiene capilar incluyen champús, acondicionadores, lociones capilares, tónicos capilares o mascarillas para el cuero cabelludo entre otros.

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, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la piel del cuerpo o la higiene corporal. Ejemplos de composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la piel del cuerpo o la higiene corporal 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 o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden aplicarse en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en la piel y/o cuero cabelludo 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 se beneficien de una captura de las RCS; que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, preferentemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que los contiene. La presente invención proporciona, además, un método cosmético o farmacéutico para capturar las RCS, preferentemente las RCS generadas en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.

Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello que son consecuencia de una generación de RCS, que comprende la aplicación tópica o transdérmica sobre la piel, mucosas, cuero cabelludo 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 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.

Abreviaturas

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

Ac, acetilo; ADN, ácido desoxirribonucleico; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Agl, aminoglicina o ácido diaminoacético; Ala, alanina; All, alilo; Alloc, aliloxicarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)]fenoxiacético; Asn, asparagina; Asp, ácido aspártico; Boc, *tert*-butiloxicarbonilo; Bom, benciloximetilo; Cbz, benciloxicarbonilo; cHx, ciclohexilo; ClTrt[®], resina 2-clorotritilo; ClZ, 2-clorobencilo; cps, centipoise; C-terminal, carboxi-terminal; Dab, ácido 1,4-diaminobutírico; DCM, diclorometano; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)etilo]; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DMSO, dimetilsulfóxido; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; Dpr, ácido 1,3-diaminopropanoico; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas por ionización electrospray; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo; Glu, ácido glutámico; His, histidina; HNE, 4-hidroxi-2-nonenal; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilideno)-3-metil-butilo; Lys, lisina; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; MDA, malondialdehído; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; mLv, vesículas multilaminares; MMP, metaloproteasa de matriz; Mts, 2-mesitilensulfonilo (Mts); Mtt, metiltritilo o metoxitritilo; NE, 2-nonenal; *N*-terminal, amino-terminal; Orn, ornitina; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi)valérico; Palm, palmitoilo; PBS, tampón fosfato salino; pNZ, *para*-nitrobenziloxicarbonilo; Pro, prolina; RCS, Especies Reactivas Carbonilo; resina; ROS, Especies Reactivas Oxígeno; tBu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxicarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; Tos, tosilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo; Trt, tritilo; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta; Xan, xantilo; Z, benciloxicarbonilo.

Síntesis química

Todos los procesos sintéticos se llevan 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 eliminan

ES 2 342 754 A1

por succión. La eliminación del grupo Fmoc se lleva a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 mL/g resina) [Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Ratón, FL, USA]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se han llevado a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 mL disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se han realizado con 3 mL disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realiza mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E., Colescott R.L., Bossinger C.D. y Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" Anal. Biochem. 34:595-598] o del cloranilo [Christensen T. (1979) "A qualitative test for monitoring coupling completeness in solid-phase peptide synthesis using chloranil" Acta Chem. Scand. 33B:763-766]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se han llevado a cabo a temperatura ambiente.

Ejemplo 1

15 Obtención de Fmoc-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt.[®]

Se incorporaron 5,45 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 5,45 g de Fmoc-D-His(Trt)-OH (8,8 mmol; 1 equiv) disueltos en 55 mL de DCM a los que se añadieron 1,3 mL de DIEA (7,6 mmol; 0,86 equiv) sobre la resina 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añadieron 2,5 mL de DIEA (14,6 mmol; 1,66 equiv). Se dejó reaccionar durante 40 min. Se bloquearon los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 4,4 mL de MeOH.

Se desprotegió el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales y se incorporaron sobre la peptidil-resina 7,25 g de Fmoc-L-Ala-OH, 13,13 g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, 9,05 g de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, 9,05 g de Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH, 9,76 g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o 7,42 g de Fmoc-L-Pro-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia de DIPCDI (3,39 mL; 22 mmol; 2,5 equiv) y HOBt (3,37 g; 22 mmol; 2,5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h. 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 7,25 g de Fmoc-L-Ala-OH o 7,25 g de Fmoc-D-Ala-OH (22 mmol; 2,5 equiv) y 10,31 g de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, 10,00 g de Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, 9,69 g de Fmoc-L-Dab(Boc)-OH, 9,38 g de Fmoc-L-Dpr(Boc)-OH, 9,07 g de Fmoc-L-Agl(Boc)-OH, 10,26 g de Fmoc-L-3,4-deshidroLys(Boc)-OH o 10,26 g de Fmoc-L-4,5-deshidroLys(Boc)-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,37 g de HOBt (22 mmol; 2,5 equiv) y 3,39 mL de DIPCDI (22 mmol; 2,5 equiv).

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

Ejemplo 2

40 Obtención de Fmoc-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA.[®]

Se trataron 6,85 g de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73 mmol/g (5 mmol) con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 15,49 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 15,49 g de Fmoc-D-His(Trt)-OH (25 mmol; 5 equiv) en presencia de DIPCDI (3,85 mL; 25 mmol; 5 equiv) y HOBt (3,85 g; 25 mmol; 5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h.

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 8,23 g de Fmoc-L-Ala-OH, 14,92 g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH, 10,29 g de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH, 10,29 g de Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH, 11,09 g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH o 8,44 g de Fmoc-L-Pro-OH (25 mmol; 5 equiv), 8,23 g de Fmoc-L-Ala-OH o 8,23 g de Fmoc-D-Ala-OH (25 mmol; 5 equiv) y 11,72 g de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, 11,36 g de Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, 11,01 g de Fmoc-L-Dab(Boc)-OH, 10,66 g de Fmoc-L-Dpr(Boc)-OH, 10,31 g de Fmoc-L-Agl(Boc)-OH, 11,67 g de Fmoc-L-3,4-deshidroLys(Boc)-OH o 11,67 g de Fmoc-L-4,5-deshidroLys(Boc)-OH (25 mmol; 5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3,85 g de HOBt (25 mmol; 5 equiv) y 3,85 mL de DIPCDI (25 mmol; 5 equiv).

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

60 Ejemplo 3

Procedimiento general de escisión de grupo protector Fmoc N-terminal

65 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 5 min + 1 x 20 min). Las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

ES 2 342 754 A1

Ejemplo 4

Procedimiento de introducción de grupo R₁ palmitoilo: Obtención de Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt[®] y Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA[®]

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

Ejemplo 5

15 *Procedimiento de introducción de grupo R₁ acetilo: Obtención de Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt[®] y Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA[®]*

20 1 mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 se trataron con 25 equiv de anhídrido acético en presencia de 25 equiv de DIEA utilizando 5 mL de DMF como disolvente. Se dejaron reaccionar durante 30 min, pasados los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

Ejemplo 6

25 *Procedimiento de escisión de soporte polimérico: Obtención de H-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, H-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂, Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂ y Palm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂*

30 200 mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los ejemplos 3, 4 y 5 se trataron con 5 mL de TFA-TIS-H₂O (90:5:5) durante 2 h a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 50 mL éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50 mL éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

35 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 85% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

Ejemplo 7

40 *Procedimiento de escisión de soporte polimérico y funcionalización con R₂ amina sustituida: Obtención de Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH-(CH₂)₁₅-CH₃*

45 Los péptidos AC-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150 mg de las peptidil-resinas Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt[®] del Ejemplo 6, previamente desecadas al vacío en presencia de KOH, con 3 mL de una solución del 3% de TFA en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogieron sobre 50 mL de éter dietílico frío y se repitió el tratamiento tres veces. Se rotavaporaron las soluciones etéreas a sequedad y a temperatura ambiente, se resuspendieron los precipitados en 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron. Se pesaron en un balón 10 mg de los crudos peptídicos obtenidos, se añadieron 3 equiv de hexadecilamina y 25 mL de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv 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 24-48 h. Se evaporaron los disolventes a sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los residuos obtenidos [Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ con las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25 mL de una mezcla de TFA-DCM-anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 250 mL de éter dietílico frío, se evaporaron los disolventes a presión reducida y se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los residuos se disolvieron en una mezcla del 50% de MeCN en H₂O y se liofilizaron.

55 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 70% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ES-MS.

60

Ejemplo 8

Ensayo de captura de 4-hidroxi-2-nonenal

65 Se preparó una disolución de los péptidos en tampón PBS 10 mM a una concentración de 2 mM, y una disolución del aldehído en acetonitrilo a una concentración de 100 μM. Se mezclaron volúmenes iguales de las soluciones de péptido y aldehído y se dejaron reaccionar a 37°C durante 24 h. La eficacia capturadora de RCS se midió por análisis por HPLC del contenido de aldehído remanente en la mezcla de reacción.

ES 2 342 754 A1

La Tabla 2 detalla los péptidos que mostraron valores de captura del aldehído HNE superiores al 85%.

Tabla 2. Porcentaje de captura del aldehído HNE

Péptido	% captura
Carnosina	89,4
GHK	82,1
H-L-Dpr-D-Ala-L-Asp-L-His-OH	98,8
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-NH ₂	98,3
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	98,0
H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-NH ₂	97,7
H-L-Dpr-D-Ala-L-Glu-L-His-NH ₂	97,7
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asp-L-His-OH	97,6
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asp-L-His-NH ₂	97,5
H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-NH ₂	96,3
H-L-Dpr-L-Ala-L-Ala-L-His-NH ₂	96,0
H-L-Dab-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	95,7
H-L-Orn-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	95,3
H-L-Lys-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	94,5
H-L-Dpr-L-Ala-D-Asp-L-His-OH	94,1
H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH	93,9
H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-CONH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	93,0
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-CONH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	91,8
H-L-3,4-deshidroLys-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	88,6
H-L-4,5-deshidroLys-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	86,9
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asp-D-His-OH	86,3
Ac-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	85,1
Palm-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	84,9

Ejemplo 9

60 *Ensayo de captura de 2-nonenal*

Se preparó una disolución de los péptidos en tampón PBS 10 mM a una concentración de 2 mM, y una disolución del aldehído en acetonitrilo a una concentración de 100 μM. Se mezclaron volúmenes iguales de las soluciones de péptido y aldehído y se dejaron reaccionar a 37°C durante 24 h. La eficacia captadora de RCS se midió por análisis por HPLC del contenido de aldehído remanente en la mezcla de reacción.

La Tabla 3 detalla los péptidos que mostraron valores de captura del aldehído NE superiores al 65%.

Tabla 3. Porcentaje de captura del aldehído NE

Péptido	% captura
Carnosina	70,3
GHK	24,7
H-L-Dpr-D-Ala-L-Asn-L-His-NH ₂	98,9
H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-NH ₂	98,2
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-NH ₂	98,1
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	97,0
H-L-Dpr-D-Ala-L-Asp-L-His-OH	95,4
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asn-L-His-NH ₂	95,3
H-L-Dpr-D-Ala-L-Glu-L-His-NH ₂	95,2
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asp-L-His-NH ₂	94,5
H-L-Dpr-L-Ala-L-Ala-L-His-NH ₂	94,1
H-L-Dpr-D-Ala-L-Glu-L-His-OH	93,2
H-L-Dpr-L-Ala-L-Glu-L-His-NH ₂	92,6
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asp-L-His-OH	89,4
H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-NH ₂	88,7
H-L-Dpr-L-Ala-D-Asp-L-His-OH	83,1
H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH	76,7
H-L-Dpr-L-Ala-L-Glu-L-His-OH	75,6
H-L-Dpr-L-Ala-L-Ala-L-His-OH	74,6
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asn-L-His-OH	73,1
H-L-Dpr-L-Ala-L-Asp-D-His-OH	66,5

Ejemplo 10

Ensayo de la eficacia fotoprotectora de H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH, H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH y H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH en cultivos de queratinocitos humanos

Los queratinocitos humanos se mantuvieron en cultivo durante 24 h en placas de 96 pocillos para la formación de monocapas y las células se preincubaron en la oscuridad con 1 mg/mL de H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH, H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH, H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH o tampón fosfato salino (control) durante una hora a 37°C y aire humidificado con un 5% de CO₂. Posteriormente las células se irradiaron con una lámpara de simulación solar con una energía de 37 J/cm² a temperatura ambiente durante 150 min. Una placa control se mantuvo en la oscuridad durante el mismo tiempo a temperatura ambiente. Tras el periodo de irradiación se reemplazó el medio de las células por medio fresco y las células se incubaron durante 24 h adicionales. La viabilidad celular se determinó mediante el colorante Neutral Red, midiendo la densidad óptica a 540 nm en un espectrofotómetro.

La eficacia fotoprotectora se determinó comparando la viabilidad obtenida en las células tratadas con H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH, H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH o H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH respecto la respuesta de las células control irradiadas y no irradiadas.

Tabla 4. Eficacia fotoprotectora de los péptidos de la invención

TRATAMIENTO	VIABILIDAD CELULAR	EFICACIA FOTOPROTECTORA
Control	100%	--
Control irradiado	27,7%	--
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	53,1%	92,0%
H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH	59,0%	113,2%
H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH	43,4%	56,8%

Ejemplo 11

20 *Ensayo de la capacidad protectora de la degradación del ADN*

Se trataron cultivos primarios de melanocitos humanos (105 células/placa) con 1,0 µg/mL de H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH o H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH durante 2 h a 37°C. Posteriormente los cultivos se irradiaron con UVA a 1,0 J/cm² durante no más de 3 min a 4°C y se determinó la extensión del daño inducido al ADN mediante el test alcalino de la cola del cometa [De Meo M., Laget M., Castegnaro M. y Dumenil G. (1991) "Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions" *Mutat. Res.* 260:295-306].

La Tabla 5 muestra los valores de eficacia protectora de la degradación del ADN determinados para H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH y H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH.

Tabla 5. Eficacia protectora de la degradación del ADN

TRATAMIENTO	EFICACIA PROTECTORA
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH	36,1%
H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH	88,1%

Ejemplo 12

45 *Ensayo de la capacidad reparadora de la degradación del ADN*

Se irradiaron cultivos primarios de fibroblastos humanos (105 células/placa) con UVB a 0,4 J/cm² durante 30 segundos. Posteriormente los cultivos se trataron con 0,25 µg/mL o 0,5 µg/mL de H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH durante 3 h a 37°C y se determinó la extensión del daño inducido al ADN mediante el test alcalino de la cola del cometa.

La Tabla 6 muestra los valores de eficacia reparadora de la degradación del ADN inducida por los tratamientos con H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH respecto a la eficacia reparadora intrínseca de las células.

Tabla 6. Eficacia reparadora de la degradación del ADN

TRATAMIENTO	EFICACIA REPARADORA
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH 0,25µg/mL	120%
H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH 0,5µg/mL	170%

ES 2 342 754 A1

Ejemplo 13

Preparación de una composición cosmética conteniendo Palm-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH

5 La siguiente formulación fue preparada según se describe en la presente invención:

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
10 A MINERAL OIL	8,0
A STEARIC ACID	2,4
15 A CETEARYL ALCOHOL	1,6
A BEESWAX	0,8
B GLYCERINE	2,4
20 B AQUA (WATER)	63,4
C CARBOMER	0,3
C TRIETHANOLAMINE	0,9
25 D AQUA (WATER)	15,0
D <i>Palm-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH</i> (0,01%)	5,0
30 D LECITHIN	0,4

35 En un reactor suficientemente grande se pesaron los componentes de la Fase A y se calentó la mezcla a 80°C para fundir las ceras. En un recipiente adecuado para todo el contenido se pesaron los componentes de la Fase B y se calentaron a 70°C. Se adicionó la Fase A sobre la Fase B lentamente y bajo intensa agitación, y posteriormente se adicionó la Fase C a la mezcla anterior bajo agitación. Acabada la adición, se dejó enfriar con agitación suave y cuando la mezcla se encontró a temperatura ambiente se añadió una solución acuosa de *Palm-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH* y la lecitina, se homogeneizó y corrigió el pH con trietanolamina.

40 El pH de la crema que se obtuvo fue de 6-7 y la viscosidad de 10.000-15.000 cps (6/50).

45 Ejemplo 14

Preparación de liposomas conteniendo H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH

50 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 2 min en intervalos de 5 min. El tamaño de los liposomas ULV se redujo pasándolos por un sistema de extrusión a alta presión.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
55 PHOSPHATIDYLCHOLINE	4,0
60 <i>H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH</i>	0,2
PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0,50
65 AQUA (WATER)	c.s.p. 100

ES 2 342 754 A1

Ejemplo 15

Composición de una crema facial conteniendo H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH

5 Preparación

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

20	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	A BUTYROSPERMUM PARKII	3,5-4,5
	A CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3-5
25	A GLYCERYL STEARATE S.E.	1,5-2,5
	A SQUALANE	0,5-1
30	A PEG-100 STEARATE	1
	A POLYSORBATE 60	0,30
	A CETYL PALMITATE	1,5-2,5
35	A DIMETHICONE	2,5-3,5
	A CETEARYL ALCOHOL	1,5-2,5
40	A PALMITIC ACID	0,5
	B AQUA (WATER)	2
	B GLYCERIN	1,5-2,5
45	B BUTYLENE GLYCOL	1-3
	B MANNITOL	0,5-1,5
50	B HYDROGENATED LECITHIN	0,5-1,5
	B PROPYLENE GLYCOL	0,5-1,5
	C CARBOMER	0,4
55	C ETHYLHEXYL PALMITATE	1,5-2,5
	D TROMETHAMINE	0,4
60	D AQUA (WATER)	1
	E PRESERVATIVES	q.s.
	F H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-OH	0,10
65	F AQUA (WATER)	c.s.p.100

ES 2 342 754 A1

Ejemplo 16

Preparación de una composición en forma de gel de liposomas conteniendo H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH

- 5 Se dispersaron los liposomas del ejemplo 14 en agua con los conservantes (EDTA, imidazolidinyl urea y Phenonip®) bajo agitación suave. Se añadió Hispagel® 200 [INCI: Aqua, glycerin, glyceryl polyacrylate] y se agitó suavemente hasta que se obtuvo una mezcla homogénea.

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
LIPOSOMAS CONTENIENDO H-L-Dpr-D-Ala-L-Pro-L-His-OH (1%)	10,00
DISODIUM EDTA	0,15
15 IMIDAZOLIDINYL UREA	0,10
PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0,50
20 AQUA (WATER)	29,25
AQUA (WATER), GLYCERIN, GLYCERYL POLYACRYLATE	60,00

25

Ejemplo 17

Composición de una loción corporal conteniendo H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3-5
35 A GLYCERYL STEARATE SE.	2,5
A PEG-100 STEARATE	1
40 A SQUALANE	2
A DIMETHICONE	0,5-1
A CETYL ALCOHOL	0,4-0,8
45 B AQUA (WATER)	1
B BUTYLENE GLYCOL	1-3
B GLYCERIN	0,5-2
50 B PROPYLENE GLYCOL	0,5-1,5
C CARBOMER	0,2
C ETHYLHEXYL PALMITATE	0,5-1,5
55 C ACRYLATES/C10-30 ALKYL ACRYLATE CROSSPOLYMER	0,1
D AQUA (WATER)	1
60 D TROMETHAMINE	0,25
E PRESERVATIVES	q.s.
F H-L-Dpr-L-Ala-L-Pro-L-His-OH	0,10
65 F AQUA (WATER)	c.s.p. 100

ES 2 342 754 A1

Preparación

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

Ejemplo 18

Composición de una loción capilar conteniendo H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-CONH-(CH₂)₁₅-CH₃

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
A ALCOHOL DENAT.	50-60
A PANTHENOL	0,05-0,15
A ZINC RICINOLEATE	0,05-0,10
A FRAGRANCE	0,02
B AQUA (WATER)	c.s.p.100
B H-L-Dpr-D-Ala-L-Ala-L-His-CONH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	0,01

Preparación

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

Ejemplo 19

Reducción del olor desprendido por el aldehído 2-nonenal

Se evaluó la reducción del olor desprendido por el aldehído 2-nonenal tras la adición de una solución conteniendo el 0,05% de H-L-Dpr-L-Ala-L-Ala-L-His-OH, mediante un test olfactivo ("sniff test") realizado por un panel de 3 expertos independientes.

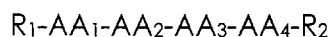
Se preparó una solución de 2-nonenal al 0,00089% en acetonitrilo a la que se añadió un volumen igual de tampón fosfato 10 mM pH 7-7,5 o de H-L-Dpr-L-Ala-L-Ala-L-His-OH al 0,05% en tampón fosfato 10 mM pH 7-7,5. Se evaluó la intensidad del olor desprendido a tiempo cero y tras 24 h de realizar la mezcla del aldehído y el péptido, realizando las medidas en una habitación climatizada a 24°C y con humedad controlada al 60% y analizando estadísticamente los valores obtenidos mediante el Wilcoxon Matched Paired test.

El péptido H-L-Dpr-L-Ala-L-Ala-L-His-OH fue capaz de reducir el olor desprendido por el 2-nonenal en un 15,6%.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)

5



10

(I)

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

15 AA_1 se selecciona del grupo formado por -Lys-, -Orn-, -Dab-, -Dpr-, -Agl-, -3,4-deshidrolisina y -4,5-deshidrolisina;

AA_2 es -Ala-;

20 AA_3 se selecciona del grupo formado por -Asp-, -Ala-, -Asn-, -Glu- y -Pro-;

AA_4 es -His-;

25 R_1 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 R_5 -CO-; y

R_2 se selecciona del grupo formado por -NR₃R₄, -OR₃ y -SR₃;

30 donde R_3 y R_4 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;

35 donde R_5 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.

40 2. Péptido según la reivindicación 1, **caracterizado** porque R_1 se selecciona del grupo formado por H, o R_5 -CO- donde R_5 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 alquílica 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, *tert*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo.

50

4. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque R_2 es -NR₃R₄ o -OR₃, donde R_3 y R_4 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 y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono.

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.

60

6. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque AA_1 es -Dpr-.

7. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque AA_3 se selecciona del grupo formado por -Ala- y -Pro-.

65

ES 2 342 754 A1

8. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Dpr-, AA₂ es -D-Ala-, AA₃ es -L-Ala-, AA₄ es -L-His, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
- 5 9. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Dpr-, AA₂ es -D-Ala-, AA₃ es -L-Pro-, AA₄ es -L-His, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
10. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque R₁ es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA₁ es -L-Dpr-, AA₂ es -L-Ala-, AA₃ es -L-Pro-, AA₄ es -L-His, y R₂ es -NR₃R₄ o -OR₃ donde R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de H, grupos metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.
11. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque R₁ se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R₂ se selecciona del grupo formado por -OH y -NH₂.
- 15 12. Péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.
- 20 13. Péptido según la reivindicación 12, para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello que son consecuencia de una generación de RCS.
14. Péptido según la reivindicación 13 donde las RCS se generan en la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.
- 25 15. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en el que el tratamiento y/o cuidado consiste en la fotoprotección, protección del ADN de las células y/o reparación del ADN de las células de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello.
- 30 16. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 en el que el tratamiento y/o cuidado se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica de dicho péptido.
- 35 17. Péptido según la reivindicación 16 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.
18. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 en el que el tratamiento y/o cuidado se realiza mediante administración oral de dicho péptido.
19. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 en el que el tratamiento y/o cuidado de la piel se realiza para disminuir, retrasar y/o prevenir los signos del envejecimiento, fotoenvejecimiento, celulitis y/o olor corporal.
- 40 20. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 para el tratamiento o la higiene capilar.
21. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 para el tratamiento y/o cuidado de la piel del cuerpo o para la higiene corporal.
- 45 22. Procedimiento de preparación de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque se realiza en fase sólida o en solución.
- 50 23. Procedimiento según la reivindicación 22, **caracterizado** porque los grupos protectores de los grupos amino libre se seleccionan del grupo formado por Boc, Fmoc, Trt, Alloc, Mtt, Z, ClZ, Dnp, Dde, ivDde y Adpoc, los grupos protectores de los grupos carboxilo libre se seleccionan del grupo formado por esteres de tBu, Bzl, Chx, All, Dmab, 2-fenilisopropilo, Fm y Trt, la cadena lateral de histidina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Trt, Dnp, Boc, Bom, Bzl, Mtt, Mts y Tos y la cadena lateral de asparagina se encuentra libre o se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Mtt, Trt y Xan.
- 55 24. 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 o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.
- 60 25. Composición según la reivindicación 24, **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.
- 65 26. Composición según la reivindicación 25, **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.

ES 2 342 754 A1

27. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, **caracterizada** porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado a un sistema de vehiculización o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas.
28. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, **caracterizada** porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.
29. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, **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, 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.
30. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, **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.
31. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 28, **caracterizada** porque el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, se encuentra incorporado en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.
32. Composición según la reivindicación 31, **caracterizada** porque el tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches microeléctricos y mascarillas faciales.
33. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 24 a 32, **caracterizada** porque comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por otros agentes capturadores de RCS, agentes inhibidores de MMP, 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 protil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anti-contaminación atmosférica, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antieméticos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propelentes líquidos, acondicionadores de la piel, 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, 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 leucocito elastaasa o 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 anti-prurito, agentes para el tratamiento o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes anti-estrías, 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 actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores del crecimiento del cabello, conservantes, perfumes, agen-

ES 2 342 754 A1

tes 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

5 34. Composición según la reivindicación 33, **caracterizada** porque el agente activo es de origen sintético o es un extracto vegetal o proviene de un procedimiento de biofermentación.

10 35. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 34, **caracterizada** porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes capturadores de RCS, agentes capturadores de radicales libres y/o agentes antiglicación.

36. Composición según la reivindicación 35, **caracterizada** porque el agente capturador de RCS, agente capturador de radicales libres y/o agente antiglicación es GHK o carnosina.

15 37. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 34, **caracterizada** porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes antiarrugas y/o agentes antienvjecimiento.

20 38. Composición según la reivindicación 37, **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, Dimetilmetoxi Cromanol, Dimetilmetoxi Cromanil palmitato y extracto del fermento de *Pseudoalteromonas*.

25 39. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 34, **caracterizada** porque el adyuvante se selecciona del grupo formado por agentes anticelulíticos, agentes lipolíticos y/o agentes venotónicos.

30 40. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 39, **caracterizada** porque el agente anticelulítico, agente lipolítico y/o agente venotónico se selecciona del grupo formado por cafeína, escina, extracto de rusco, extracto de yedra, yoduro de trietanolamina y carnitina.

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 342 754

② Nº de solicitud: 200802818

③ Fecha de presentación de la solicitud: **03.10.2008**

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C07K 5/10** (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	PULLEN SS ET AL: "CD40-tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) interactions: regulation of CD40 signaling through multiple TRAF binding sites and TRAF hetero-oligomerization" BIOCHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, PA; US, vol. 37, 25.08.1998 páginas 11836-11845, Figura 4A, péptidos 1-9 y figura 4B, péptidos 5-9.	1-2, 4, 7, 22-23
X	WO 02/060953 A2 (AGENSYS INC) 08.08.2002. Figura 2C.	1-2,4
A	US 2007/0237735 A1 (DENOMMEE SYLVIE) 11.10.2007. Reivindicación 21.	1-40
A	J. CÉBRIAN A. MESSEGUER, R. M. FACINO AND J. M. GARCIA ANTÓN: "New anti-RNS and -RCS products for cosmetic treatment" INTERNATIONAL JOURNAL OF COSMETIC SCIENCE, vol. 27, no. 5, octubre 2005, páginas 271-278, página 277, apartado: conclusions; figura 9.	1-40
A	EP 1129693 A2 (HAYASHIBARA) 05.09.2001. Reivindicaciones 1-12.	1-40
A	US 2002/0192171 A1 (LI WEIWEI ET AL) 19.12.2002. Reivindicaciones 1-6.	1-40
A	GIANCARLO ALDINI, ISABELLA DALLE-DONNE, ROBERTO COLOMBO, ROBERTO MAFFEI FACINO, ALDO MILZANI AND MARINA CARINI: "Lipoxidation-derived reactive carbonyl species as Potential drug targets in preventing protein carbonylation and related cellular dysfunction". CHEMMEDCHEM, vol. 1, no. 10, 13.10.2006, páginas 1045-1058, párrafo 3.2; figura 4; tabla 1.	1-40

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
23.06.2010

Examinador
S. González Peñalba

Página
1/5

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

C07K, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.06.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	3 ,5, 6, 8-21, 24-40	SÍ
	Reivindicaciones	1-2, 4, 7, 22-23	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	3 ,5, 6, 8-21, 24-40	SÍ
	Reivindicaciones	1-2, 4, 7, 22-23	NO

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

Base de la Opinión:

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

1. Documentos considerados:

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CD40-tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) interactions: regulation of CD40 signaling through multiple TRAF binding sites and TRAF hetero-oligomerization	25-08-1998
D02	WO 02/060953 A2	08-08-2002
D03	US 2007/0237735 A1	11-10-2007
D04	New anti-RNS and -RCS products for cosmetic treatment	2005
D05	EP 1129693 A2	05-09-2001
D06	US 2002/0192171 A1	19-12-2002
D07	Lipoxidation- derived reactive carbonyl species as Potential drug targets in preventing protein carbonylation and related cellular dysfunction	13-10-2006

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

La presente invención tal y como ha sido redactada hace referencia a un péptido de fórmula (I) (reivindicaciones 1-11) para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y/o cabello (reivindicación 12) y para el tratamiento y/o cuidado de aquellas condiciones, desórdenes y/o patologías de la piel, mucosas cuero cabelludo y/o cabello que son consecuencia de una generación de RCS (Especies Reactivas Carbonilo) (reivindicaciones 13-15). El tratamiento y/o cuidado se realiza mediante aplicación tópica o transdérmica (reivindicaciones 16-17); mediante administración oral del péptido (reivindicación 18). Este tratamiento y/o cuidado de la piel se realiza también para retrasar y/o prevenir los signos de envejecimiento, foto envejecimiento, celulitis y/o olor corporal (reivindicaciones 19-21). Se reivindica también el procedimiento de preparación del péptido de fórmula (I) (reivindicaciones 22-23). La invención se refiere además a una composición cosmética que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula (I), sus esteroisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente o adyuvante cosmético o farmacéuticamente aceptable (reivindicaciones 24-40).

NOVEDAD Y ACTIVIDAD INVENTIVA ARTS 6 Y 8 DE LP

El documento D01 hace referencia al estudio de las interacciones del dominio citoplasmático CD40 con factores asociados al receptor TNF (TRAFs). En dicho documento (figura 4A) aparece la misma secuencia de aminoácidos contenida en la fórmula (I) del péptido del documento de solicitud de patente (véase figura 4A péptidos 1-9) y lo mismo sucede con los péptidos contenidos en la figura 4B (péptidos 5-9). Como se ha indicado anteriormente, la secuencia AA1-AA2-AA3-AA4 se encuentra divulgada en el documento D01, y además dicha secuencia se encuentra unida por el AA1 al radical R1 y por el aminoácido AA4 al radical R2. El radical R1 es un grupo amplísimo, que comprende desde H hasta grupos alifáticos, aliciclicos, heterociclicos, heteroarilalquilo, arilos, aralquilos sustituidos o no sustituidos y R2 es un grupo formado por -NR3R4, -OR3, -SR3 y R3 y R4 son grupos iguales a R1 (excepto R5-CO), lo que significa que la secuencia de aminoácidos reivindicada se puede encontrar unida a casi todo tipo de compuestos incluyendo, por supuesto, a otros aminoácidos, por lo que tal y como se encuentra reivindicada carece de novedad y actividad inventiva. En cuanto a las reivindicaciones 22 y 23 de procedimiento de preparación del péptido de fórmula (I) es evidente para un experto en la materia que se lleve a cabo en fase sólida o en solución y que los grupos protectores de los grupos amino libres se seleccionen de Boc, Fmoc etc., y lo mismo para los grupos protectores de los grupos carboxilo libre (tBu, Bzl etc.), así como la cadena lateral de histidina que se protege con los grupos Mtt, Mts etc. y la de asparagina con un grupo protector seleccionado de Mtt, Trt y Xan.

Por lo tanto, a la vista del documento D01, las reivindicaciones 1-2, 4, 7 y 22-23 no cumplen el requisito de novedad y actividad inventiva según los artículos 6 y 8 de la LP.

Hoja adicional

El documento D02 describe una composición que comprende una sustancia que modula el estado de una proteína transportadora de zinc (108P5H8), o una molécula que se encuentra modulada por 108P5H8, en donde el estado de la célula que expresa 108P5H8 se encuentra modulado. En dicho documento en la figura 2C se encuentra divulgado el péptido de fórmula (I) de la solicitud de patente. Por lo que también este documento es una anterioridad a la presente solicitud de patente, de manera que las reivindicaciones 1-2 y 4 no cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva de los artículos 6 y 8 de la LP.

El documento D03 trata de una composición antienvjecimiento que comprende al menos un oligopéptido biomimético que tiene una secuencia de 20 aminoácidos o menos, al menos un lipoaminoácido, al menos un triterpenoide pentacíclico, un antioxidante y tetrahidropiperina (véase D03 reivindicación 21).

El documento D04 hace referencia a como los compuestos oxidantes y los radicales libres son un factor importante que contribuye al envejecimiento de la piel, y como un tripéptido Gly- His-Lys es capaz de ayudar en la protección natural celular para evitar el daño que causan tanto los RCS como las radiaciones UVB previniendo la glicación de proteínas (página 277, apartado: conclusions y figura 9).

El documento D05 describe una composición que inhibe el olor corporal que comprende trehalosa y/o maltitol (véase D05 reivindicaciones 1-12).

El documento D06 se refiere a un método para prevenir el mal olor mediante la aplicación de un agente activo a la piel humana, para reducir el transporte de precursores que producen el olor (apolipoprotein D) (véase D06 reivindicaciones 1-6).

El documento D07 hace referencia a compuestos que eliminan RCS (véase D07 párrafo 3.2, figura 4 y tabla 1).