

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 237**

51 Int. Cl.:

C07K 14/685 (2006.01)

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 5/04 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2005 E 05770968 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 1753781**

54 Título: **Péptidos o conjugados peptídicos derivados de la MSH y su utilización en el tratamiento cosmético de la canicie**

30 Prioridad:

11.05.2004 FR 0405069

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.02.2013

73 Titular/es:

**INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE
CELLULAIRE (25.0%)
18, avenue de l'Europe
31520 Ramonville St Agne, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (25.0%);
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER I (25.0%) y
UNIVERSITÉ MONTPELLIER II (25.0%)**

72 Inventor/es:

**HOCQUAUX, MICHEL;
PINEL, ANNE-MARIE;
MARTINEZ, JEAN y
SUBRA, GILLES**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 396 237 T3

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

DESCRIPCIÓN

Péptidos o conjugados peptídicos derivados de la MSH y su utilización en el tratamiento cosmético de la canicie.

5 La invención se refiere a nuevos péptidos o conjugados peptídicos derivados de la MSH y a su utilización en el tratamiento cosmético de la canicie o la lucha contra el blanqueamiento del cabello.

10 El color del cabello está determinado por la concentración en los queratinocitos de la melanina producida por los melanocitos. La pigmentación del cabello necesita la presencia de melanocitos a nivel del bulbo del folículo piloso. Los melanocitos son unas células especializadas que sintetizan la melanina. Se forman dos grupos de pigmentos melánicos: las eumelaninas y las feomelaninas. Estos pigmentos son transmitidos a los queratinocitos que forman el tallo piloso. La síntesis de la melanina o melanogénesis hace intervenir la tirosina que, bajo la acción de una tirosinasa se transforma en melanina. La tirosinasa es la enzima esencial que interviene en esta reacción en cascada.

15 Con la aparición de las arrugas, el blanqueamiento del cabello es uno de los primeros signos del envejecimiento. Las causas de aparición del cabello blanco pueden ser múltiples y sus interacciones son muy mal conocidas: factores genéticos, procesos de envejecimiento, entorno, modo de vida. Se emiten numerosas hipótesis para explicar el proceso del envejecimiento. La aparición del cabello blanco está asociada a:

- 20 1. Una disminución del número de melanocitos en los bulbos pilosos.
2. Una disminución de la cantidad de melanina en el tallo piloso.
- 25 Los elementos bioquímicos de la coloración siempre están presentes, pero inactivos: la fabricación y el transporte de la melaninas se detienen progresivamente.
3. Un defecto de transferencia de melanina a partir de melanosomas en los queratinocitos. La producción de la melanina a nivel de los folículos pilosos se efectúa justo encima de la papila dérmica. Es a este nivel donde se efectúa la transferencia de melanina hacia los queratinocitos que dan origen al tallo piloso.

La presente invención se refiere a péptidos y conjugados peptídicos derivados de la MSH.

35 La MSH o "Melanocyte Stimulating Hormone" es la hormona de la pigmentación. La MSH es un regulador muy importante de la melanogénesis. *Exp. Dermatol. 1998/07/43-150*. La MSH induce a la proliferación melanocitaria y la síntesis de melanina.

La presente invención se basa en la búsqueda de estructuras peptídicas, activadoras de la melanogénesis a nivel de los melanocitos del bulbo piloso.

40 Así, la solicitante ha descubierto de manera sorprendente que nuevos péptidos y conjugados peptídicos que contienen como máximo 6 aminoácidos y que comprenden la secuencia -Dphe-Arg- tenían una acción muy importante de activación de la melanogénesis a nivel de los melanocitos del bulbo piloso.

45 La solicitud de patente EP 669 938 describe unas secuencias peptídicas que comprenden por lo menos la secuencia His-Phe-Arg. Sin embargo, la fenilalanina puede encontrarse en forma D o L. Además, se indica que, ventajosamente, Phe representa homoPhe o p-fluoroPhe. Además, en los ejemplos sólo se utiliza el D.homoPhe y se especifica, por otra parte, que la presencia de este D.homoPhe es muy importante para la estimulación de la melanogénesis y la activación de la tirosinasa. Por último, este documento no sugiere que estos péptidos tengan una acción de activación de la melanogénesis a nivel de los melanocitos del bulbo piloso y puedan tratar la canicie o luchar contra el blanqueamiento del cabello.

50 La solicitud de patente WO 03/064458 describe unos conjugados de fórmula R-V-Ala-His-X-Y-Trp-NH₂, en las que X puede representar la fenilalanina en forma D o L, Y la arginina y A un grupo acetilo.

55 Así, se describe el péptido Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂.

60 Sin embargo, estos conjugados peptídicos empiezan obligatoriamente por la secuencia Nle-Ala-His y terminan obligatoriamente por la secuencia Trp-NH₂. Además, X e Y pueden representar otros aminoácidos diferentes de la fenilalanina o la arginina. Además, los péptidos o conjugados peptídicos, según la presente invención, tienen una actividad superior sobre la melanogénesis con respecto al péptido Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂.

65 La patente US nº 5.714.576 describe unos fragmentos lineales análogos de la MSH que pueden, entre otras cosas, estimular la melanogénesis. Sin embargo, los ensayos proporcionados se realizaron sólo sobre ranas. Además, estos fragmentos contienen como mínimo 7 aminoácidos en lugar de 6 como máximo, como en la presente invención. Además, este documento no sugiere que unos fragmentos más pequeños puedan tener una actividad

sobre la melanogénesis. Además, cuando los fragmentos descritos en este documento contienen la secuencia Hist-DPhe-Arg-Trp, un aminoácido está siempre presente después del Trp y estas secuencias no contienen jamás ningún aminoácido final Trp-NH₂, lo cual no es el caso en la presente invención.

5 La presente invención se refiere a un conjugado peptídico según la reivindicación 1.

Los aminoácidos en el conjugado peptídico según la invención pueden tener una configuración D, L o DL si no se especifica de otra manera.

10 Así, los conjugados peptídicos pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diaesterioisómeros. Estos enantiómeros, diaestereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los conjugados peptídicos son unos derivados de bajo peso molecular que se obtienen en forma de amidas.

15 Además, los conjugados peptídicos pueden ser acoplados con zinc, en forma de sal para formar unos complejos.

En el marco de la presente invención, se entiende por:

- 20
- Lys, la lisina,
 - Arg, la arginina,
 - Trp, el triptofano,
 - Nap, la naftilalanina,
 - Tpi, el ácido tetrahidronorhman-3-carboxílico,

25

 - Tic, el ácido tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico,
 - Ala, la alanina,
 - Phe, la fenilalanina,
 - Nle, la norleucina,
 - His, la histidina, y

30

 - Orn, la ornitina.

Se especifica asimismo que los conjugados peptídicos objeto de la presente invención se obtienen en la forma terminal NH₂ (dicho de otra manera, que presentan una función amida).

35 Los conjugados peptídicos de la invención se seleccionan de entre:

- 2- Ac-Nle-Ala-Arg-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 8- Prop-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 9- But-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂

40

- 10- Palm-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 11- Lip-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 14- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Nap-NH₂
- 20- Ac-Nle-Trp-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 22- Palm-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂

45

- 24- Palm-His-DPhe-Arg-Ala-NH₂
- 25- Pbu-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 26- Lip-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂

50 Los conjugados peptídicos objeto de la presente invención, se pueden obtener ventajosamente o bien mediante síntesis química clásica, o bien mediante síntesis enzimática según cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia.

Los péptidos o sus conjugados peptídicos pueden ser administrados para su utilización cosmética por vía tópica. También se pueden utilizar en complementos alimenticios, dicho de otra manera en el campo nutracéutico por vía oral.

55 Los conjugados peptídicos según la invención se administran preferentemente por vía tópica.

60 Según otro aspecto, la presente invención tiene asimismo por objeto una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica, o también un complemento alimenticio que comprende un péptido o un conjugado peptídico según la presente invención.

La composición cosmética o dermatológica se puede aplicar ventajosamente sobre el conjunto del cuero cabelludo.

65 La composición cosmética o dermatológica se puede presentar por ejemplo en forma de lociones, champús de tratamiento, sprays, acondicionadores, cremas, pomadas, disoluciones, emulsiones, geles, leches, máscaras,

sueros.

En la composición cosmética tópica, el conjugado peptídico o el péptido según la invención puede estar presente a una concentración comprendida entre 10^{-8} M y 10^{-3} M, preferentemente, comprendida entre 10^{-7} M y 10^{-5} M.

Por último, otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético para luchar contra el blanqueamiento del cabello y/o tratar la canicie que comprende la aplicación sobre el cuero cabelludo de una composición que comprende un péptido o un conjugado peptídico de la invención, o también que comprende la administración por vía oral de un complemento alimenticio que contiene un péptido o un conjugado peptídico de la invención.

Las composiciones cosméticas según la presente invención, destinadas a la aplicación tópica sobre el cuero cabelludo, pueden comprender además un filtro UVB que permite la fotoprotección del cuero cabelludo. Así, entre los filtros UVB adaptados se pueden citar, bajo su nombre INCI:

- el ácido p-aminobenzoico o PABA y sus ésteres:

- * EtilhexildimetilPABA
- * PEG-25PABA

- los cinamatos:

- * Etilhexil metoxicinamato
- * Isoamil p-metoxicinamato
- * Octocrileno

- los salicilatos:

- * homosalato
- * Etilhexil salicilato

- los bencimidazoles:

- * ácido de fenilbencimidazol sulfónico

- los derivados benciliden alcanfor

- * 4-metilbenciliden alcanfor
- * benciliden alcanfor
- * alcanfor benzalconio metosulfato
- * poliacrilometil benciliden alcanfor

- las triazinas:

- * etilhexil triazona
- * dietilhexil butamido triazona

Los péptidos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten mostrar su actividad en el tratamiento de la canicie. Los ejemplos siguientes se proporcionan a título indicativo, no limitativo.

Ejemplo 1: actividad de diferentes péptidos en un ensayo de estimulación de la melanogénesis

Ensayo: estudio de la cuantificación del segundo mensajero: el AMPc

La α -MSH posee, a nivel de la piel, el receptor 1 de la melanocortina MClr. La unión de un agonista con este receptor activa una molécula efectora, la adenilato ciclasa, que produce el AMPc. Cuantificando el AMPc, se evalúa la afinidad de un ligando para su receptor.

Protocolo: las células utilizadas que expresan el MClr son unos melanocitos humanos. Los péptidos se ensayan a las concentraciones de 10^{-6} a 10^{-11} M. La molécula de referencia, la α -MSH se ensaya a las mismas concentraciones.

La EC₅₀ corresponde a la concentración de ligando que da el 50% de la estimulación máxima. Las EC₅₀ expuestas en la tabla 1 siguiente están expresadas en nM, que corresponde a la media de 3 experimentos.

Conjugado peptídico	EC50
alfa-MSH	8,50
péptido de la técnica anterior	1,8
Conjugado n°2	0,6
Conjugado n°8	1
Conjugado n°10	1,6

Los péptidos de la invención presentan una actividad superior a alfa-MSH

Ejemplo 2: loción que comprende el conjugado peptídico 11

5

	En g
Conjugado peptídico 11	20.10 ⁻⁶
Etanol a 95°	60
Propilenglicol	10
Agua/conservantes	csp 100

Ejemplo 3: loción que comprende el conjugado peptídico 24

	En g
Conjugado peptídico 24	20.10 ⁻⁶
Agua	81
Keltrol® T (goma de xantana comercializada por la compañía KECCO)	0,5
Techpolymer MB-4C (polimetilmetacrilato) comercializado por la compañía Sekisui	1
Sepigel® 305 (poliacrilamida/C ₁₃ -C ₁₄ Isoparafina/Laureth-7 comercializado por la compañía SEPPIC)	0,5
Aceite de silicona	2
Butilenglicol	5

10 Dos aplicaciones por día (mañana y tarde) durante 3 meses de la loción del ejemplo 2 en una mujer que tiene sólo cabellos blancos, han permitido visualizar la aparición de cabellos repigmentados negros.

REIVINDICACIONES

1. Conjugado peptídico seleccionado de entre:
 - 5 Ac-Nle-Ala-Arg-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - Prop-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - But-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - Palm-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - Lip-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - 10 Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Nap-NH₂
 - Ac-Nle-Trp-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - Palm-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - Palm-His-DPhe-Arg-Ala-NH₂
 - Pbu-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
 - 15 Lip-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
2. Utilización de un conjugado peptídico según la reivindicación 1 para el tratamiento cosmético de la canicie y/o la lucha contra el blanqueamiento del cabello.
- 20 3. Procedimiento de tratamiento cosmético para luchar contra el blanqueamiento del cabello y/o tratar la canicie, caracterizado porque comprende la aplicación sobre el cuero cabelludo de una composición cosmética que contiene un conjugado peptídico según la reivindicación 1.
- 25 4. Procedimiento de tratamiento cosmético para luchar contra el blanqueamiento del cabello y/o tratar la canicie, caracterizado porque comprende la administración por vía oral de un complemento alimenticio que contiene un conjugado según la reivindicación 1.