

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 936**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/64** (2006.01)

**C07K 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2008 E 08761070 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2167028**

54 Título: **Nuevos agentes blanqueadores peptídicos y composiciones cosméticas que comprenden los mismos**

30 Prioridad:

**13.07.2007 US 929818 P**

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

**10.06.2013**

73 Titular/es:

**CHANEL PARFUMS BEAUTE (100.0%)  
135 AVENUE CHARLES DE GAULLE  
92521 NEUILLY SUR SEINE CEDEX, FR**

72 Inventor/es:

**HONING, STEFAN y  
SAINTIGNY, GAELLE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 406 936 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

Nuevos agentes blanqueadores peptídicos y composiciones cosméticas que comprenden los mismos

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos peptídicos que son reconocidos específicamente por los complejos heterotetraméricos de la proteína adaptadora (AP, por su nombre en inglés) y más específicamente por los complejos adaptadores AP2 y AP3 que tienen una función clave en el transporte de la tirosinasa y, por consiguiente, en la melanogénesis. También se refiere a composiciones cosméticas que comprenden estos compuestos, a un método blanqueador cosmético que comprende la aplicación tópica de tales composiciones sobre la piel humana y al uso de esta composición para fabricar una preparación dermatológica con el propósito de despigmentar la piel humana.

10 Se ha investigado considerablemente durante los últimos años para extraer o sintetizar nuevos blanqueadores para utilizarlos en composiciones cosméticas y dermatológicas para aliviar los defectos de pigmentación cutánea tales como el lentigo senil o el cloasma, o para satisfacer a los usuarios que desean vivamente tener el cutis lo más claro posible.

15 Con este fin se han propuesto varios blanqueadores que actúan sobre la melanogénesis. Sin embargo, entre ellos, algunos solo son capaces de inhibir ligeramente la melanogénesis y no consiguen proporcionar un efecto blanqueador suficiente, mientras que otros, que son más eficaces, no se ha demostrado que estén libres de efectos secundarios a causa de su toxicidad para las células cutáneas humanas, haciendo bastante peligroso su uso en la cosmética. Esta toxicidad surge del hecho de que interfieren con los mecanismos fundamentales de la melanogénesis, al matar células y de esta forma forzar a que la piel las elimine mientras produce toxinas.

20 Por ejemplo, la hidroquinona es un compuesto particularmente irritante y citotóxico para los melanocitos, y cuyo reemplazo total o parcial ha sido contemplado por muchos investigadores. Para solventar los inconvenientes que se acaban de mencionar, se ha sugerido, por ejemplo, utilizar como agentes de despigmentación derivados de compuestos activos tales como ésteres de ácidos grasos o éteres glucosílicos de la hidroquinona. Desgraciadamente, aunque sean más fotoestable y menos tóxico que la hidroquinona, estos derivados, tales como la arbutina, son menos activos que la hidroquinona a la hora de mejorar el aspecto de los defectos pigmentarios.

25 Se han buscado otras sustancias que no intervengan en el mecanismo de la melanogénesis, pero que actúen antes que la tirosinasa e impidan su activación y, por consiguiente, que sean mucho menos tóxicas. La tirosinasa se considera la enzima clave de la síntesis de la melanina, y cataliza las dos primeras reacciones, la hidroxilación de la L-tirosina a 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) y la oxidación de la DOPA en DOPAquinona. El ácido kójico se suele utilizar como inhibidor de la activación de la tirosinasa al formar complejos con el cobre presente en el sitio activo de la enzima. Desgraciadamente, este compuesto puede dar lugar a reacciones alérgicas (Nakagawa et al., en *Contact Dermatitis*, 1995). Además, este compuesto es inestable en solución, lo que en cierto modo complica la fabricación de una composición que lo contenga.

30 Otros blanqueadores que actúan sobre la actividad tirosinasa son los extractos vegetales, cuya eficacia no siempre resulta satisfactoria. Una posible explicación para la poca eficacia de estos blanqueadores conocidos es que no consiguen tener el acceso adecuado a la tirosinasa dentro de los melanosomas. La membrana melanosómica es realmente una estructura muy impenetrable que protege la célula de los metabolitos muy tóxicos (quinonas) que se generan durante la melanogénesis.

35 Otra estrategia para inhibir la melanogénesis cutánea es actuar sobre el proceso de la maduración de la tirosinasa. La tunicamicina, por ejemplo, ha sido propuesta para este fin, dado que este compuesto altera la glucosilación que la tirosinasa necesita para su maduración y para su migración desde el Golgi a los melanosomas. Sin embargo, la inhibición de la glucosilación es inespecífica y está asociada a una serie de efectos secundarios que convierten el uso cosmético de este compuesto en inadecuado. De igual forma se han propuesto otros agentes que son capaces de modificar la conformación de la tirosinasa para disminuir su estabilidad y dirigirla a las vías de degradación (degradación asociada al RE o a través del sistema endosómico/lisosómico). La patente internacional WO97/35998 describe procedimientos para disminuir o inhibir la pigmentación de la piel, en particular mediante la modulación de la activación de la tirosinasa en los melanocitos. Sin embargo, el mayor inconveniente de esta estrategia es que también puede interferir con la maduración de otras proteínas y, por consiguiente, alterar una serie de mecanismos biológicos además de la melanogénesis. De nuevo, no resulta adecuado para un producto cosmético.

40 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de un agente para decolorar la piel humana que actúe con la misma eficacia, o incluso mayor, que la de los agentes conocidos, pero no que muestre sus inconvenientes, a saber, que no sea irritante, que no sea tóxico y/o que no sea alergénico para la piel, y que sea estable en una composición.

45 Para satisfacer esta necesidad, esta invención utiliza un modo alternativo para inhibir el proceso de pigmentación que no es sólo más seguro sino también muy eficaz dado que actúa antes de que se forme el melanosoma, bastante antes de la formación de su membrana. Más específicamente, los nuevos compuestos de esta invención se han

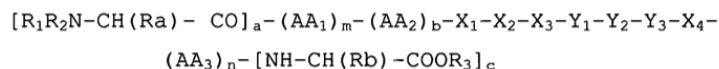
5 concebido para que interfirieran con el transporte intracelular de la tirosinasa a los melanosomas. De esta forma se solventa el problema de accesibilidad de los agentes activos a su diana biológica. Además, estos compuestos tienen una actividad bastante específica contra la melanogénesis, dado que inhiben y/o reducen el transporte de la tirosinasa de la red del trans-Golgi (RTG) a los melanosomas. Por lo tanto, no es probable que interfirieran con ningún otro proceso biológico, lo que los hace muy adecuados para una aplicación cosmética.

10 Los melanosomas se diferencian de los lisosomas por la presencia de enzimas implicadas en la síntesis de pigmentos, como por ejemplo, la tirosinasa. La tirosinasa sólo está activa en un melanosoma en maduración, pero no en otros orgánulos de su vía biosintética. Así pues, la estrategia elegida por los inventores es utilizar péptidos cortos para bloquear la fijación de la tirosinasa a los complejos adaptadores (AP) heterotetraméricos y citosólicos, y específicamente a AP-2 y AP-3, que son un componente clave de la maquinaria de clasificación intracelular (Höning et al., *EMBO J.*, 17, n.º 5, 1304-1314, 1998 y Höning et al., *Mol. Cell.*, 2005, 18, 519-531). Una de las funciones claves de los complejos AP es fijarse a proteínas de la membrana, tal como la tirosinasa, mediante secuencias peptídicas cortas localizadas en su cola intracelular. Al fijarse a las señales citoplásmicas de clasificación de las proteínas de la carga, los complejos AP llevan la carga a puntos concretos en las membranas donantes que emergen para formar vesículas o túbulos con el fin de fusionarse con las membranas destinatarias (Bonifacio y Traub, *Annu. Rev. Biochem.*, 72, 395-447, 2003).

15 Más específicamente, se ha demostrado que la tirosinasa tiene una interacción de alta afinidad con AP-3. AP-3 es un complejo adaptador compuesto por las cuatro subunidades δ-adaptina, β3A-adaptina, la cadena media μ3A y la cadena pequeña σ3A. Se ha demostrado (DELL'ANGELICA EC et al., *EMBO J.*, 16, 917-929, 1997) que la cadena μ3 interacciona con las señales de clasificación que contienen tirosina y que la AP-3 se fija a las señales que contienen dileucina, que están implicadas en el transporte de la tirosinasa a los melanosomas. Al impedir la fijación entre AP3 y la tirosinasa, se debe, por lo tanto, inhibir la incorporación de la tirosinasa en la formación de los melanosomas y, por lo tanto, la melanogénesis.

20 Los nuevos compuestos de esta invención son compuestos peptídicos que, por lo que saben los inventores, nunca se han descrito o utilizado antes en cosmética.

25 Así pues, la presente invención se refiere a un compuesto que consiste en la fórmula (I) siguiente:



(I)

en donde:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> cada uno independientemente representan:

- 30
- H,
  - un grupo de hidrocarburo lineal C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub> opcionalmente hidroxilado y/o sulfurado que puede estar saturado o insaturado,
  - un grupo de hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub> cíclico o ramificado opcionalmente hidroxilado y/o sulfurado que puede estar saturado o insaturado, o
- 35
- un grupo biotina,

en donde al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede ser alternativamente un grupo protector o un grupo bloqueante

40 Ra y Rb cada una independientemente representan: H; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal; o un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> ramificado, en donde cada grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: OH, SH, COOH, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, NH-C(NH)-NH<sub>2</sub> o mediante un grupo aromático heterocíclico o cíclico,

X<sub>1</sub> es arginina (R), ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E),

X<sub>2</sub> es glutamina (Q), ácido glutámico (E) o asparragina (N),

X<sub>3</sub> es prolina (P),

X<sub>4</sub> es ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E),

$Y_1$  es leucina (L), metionina (M) o isoleucina (I), y preferiblemente leucina (L),

$Y_2$  es leucina (L),

$Y_3$  es valina (V), leucina (L) o metionina (M),

$AA_1$  y  $AA_3$  designan independientemente grupos de aminoácidos,

5  $b = 1$  y  $AA_2$  es ácido glutámico (E),

bien  $n = m = a = c = 0$ , o bien  $n = m = c = 0$  y  $a = 1$ ,

en donde todos los grupos aminoácidos pueden estar independientemente en una configuración L, D o DL,

siempre que cuando  $X_1$  es arginina (R), entonces  $Y_3$  es diferente de metionina (M).

10 Con «grupo protector o bloqueante» se pretende significar cualquier resto químico capaz de impedir la reactividad de los grupos amino en el péptido, por ejemplo, cuando se somete a una reacción en un grupo carboxilo de la molécula. Los grupos protectores de ejemplo incluyen, pero no se limitan a ellos, los grupos tBoc (*tert*-butiloxicarbonilo), Z (benzoilcarbonilo), Fmoc (fluorenilmetiloxicarbonilo) y Alloc (aliloxicarbonilo). En la técnica se conocen bien estos y otros grupos protectores y bloqueantes útiles para la síntesis de péptidos.

15 Además, la terminología «grupo hidrocarburo» pretende significar todo grupo que tiene átomos de carbono e hidrógeno en su estructura, por ejemplo, en su cadena principal. Este grupo hidrocarburo también puede incluir otros átomos, tales como átomos de oxígeno y/o nitrógeno. Ejemplos no limitantes de grupos hidrocarburo  $R_1$  y/o  $R_2$  son los grupos alquilcarbonilo y alquenilcarbonilo. Entre ellos se prefieren los grupos alquilcarbonilo que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, tal como un grupo palmitoilo. Ejemplos no limitantes de grupos hidrocarburo  $R_3$  son los grupos alquilo y alqueno que comprenden de 1 a 20 átomos de carbono.

20 Entre los grupos de aminoácidos polares cabe mencionar los seleccionados del grupo que consiste en: asparragina (N), serina (S), cisteína (C), glutamina (Q), ácido aspártico (D), ácido glutámico (E), treonina (T), lisina (K), arginina (R), histidina (H), tirosina (Y) y triptófano (W).

Entre los grupos de aminoácidos pequeños cabe mencionar los seleccionados del grupo que consiste en: prolina (P), asparragina (N), ácido aspártico (D), treonina (T), valina (V), cisteína (C), alanina (A), serina (S) y glicina (G).

25 Entre los grupos de aminoácidos hidrófobos cabe mencionar los seleccionados del grupo que consiste en: alanina (A), glicina (G), cisteína (C), treonina (T), valina (V), isoleucina (I), leucina (L), lisina (K), metionina (M), histidina (H), tirosina (Y), triptófano (W) y fenilalanina (F).

Hay que señalar que la orientación del extremo amino y del extremo carboxilo del péptido es irrelevante para el efecto inhibitorio de los compuestos anteriores.

30 Los grupos entre corchetes en la fórmula (I) pueden estar ventajosamente presentes ( $a = 1$ ) de tal modo que se facilite la solubilidad, la penetración de la membrana y/o la detección de los compuestos de esta invención, o simplemente para proteger el péptido de la degradación. También pueden ser útiles para fortalecer la fijación de estos péptidos a los complejos adaptadores AP-2 y/o AP-3.

De acuerdo con la invención:

35 •  $b = 1$  y  $AA_2$  es ácido glutámico (E),

•  $X_1$  es arginina (R), ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E),

•  $X_2$  es glutamina (Q), ácido glutámico (E) o asparragina (N),

•  $X_3$  es prolina (P),

•  $X_4$  es ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E),

40 •  $Y_1$  es leucina (L), metionina (M) o isoleucina (I), y preferiblemente leucina (L),

•  $Y_2$  es leucina (L),

•  $Y_3$  es valina (V), leucina (L) o metionina (M), y

• bien  $n = m = a = c = 0$ , o bien  $n = m = c = 0$  y  $a = 1$ ,

siempre que cuando  $X_1$  es arginina (R), entonces  $Y_3$  es diferente de metionina (M).

En la realización más preferida de esta invención:

- $b = 1$  y  $AA_2$  es ácido glutámico (E),
- $X_1$  es ácido aspártico (D),
- 5     •  $X_2$  es ácido glutámico (E),
- $X_3$  es prolina (P),
- $X_4$  es ácido glutámico (E),
- $Y_1$  es leucina (L),
- $Y_2$  es leucina (L),
- 10    •  $Y_3$  es metionina (M), y
- bien  $n = m = a = c = 0$ , o bien  $n = m = c = 0$  y  $a = 1$ .

Más preferiblemente, en el último caso,  $R_a = CH_3$ ,  $R_1 = H$  y  $R_2 = CO-(CH_2)_{14}-CH_3$ .

Los péptidos pueden generarse mediante la síntesis química convencional o como proteínas de fusión en sistema de expresión de proteínas de cualquier especie o mediante síntesis enzimática (Kuliman et al., *J. Biol. Chem.* 1980) a partir de los aminoácidos que los forman o sus derivados. Los péptidos de esta invención pueden no obstante obtenerse mediante biotecnología (uso de un microorganismo, modificado o no mediante ingeniería genética); esto es, los péptidos de acuerdo con esta invención también pueden obtenerse mediante la fermentación de una cepa bacteriana, modificada o no, por ingeniería genética para producir péptidos de la secuencia mencionada anteriormente y sus fragmentos. Los péptidos de esta invención también pueden obtenerse de proteínas naturales; esto es, mediante la extracción de proteínas de origen animal o vegetal, y luego la hidrólisis controlada para liberar los fragmentos peptídicos de tamaño medio y de tamaño pequeño, siempre y cuando los elementos liberados contengan al menos la secuencia incluida en la fórmula (I). Es posible, pero no necesario, extraer bien las proteínas relevantes y entonces hidrolizarlas, o bien inicialmente llevar a cabo la hidrólisis en el extracto bruto y entonces purificar los fragmentos peptídicos. Los expertos en la técnica de la síntesis, extracción y purificación de proteínas y péptidos pueden tener en cuenta otros procedimientos más simples o más complejos. Así pues, los compuestos peptídicos de esta invención pueden ser de origen natural o sintético. Preferiblemente, los compuestos peptídicos de esta invención se obtienen mediante la síntesis química.

La presente invención también se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende al menos un compuesto peptídico entre los descritos anteriormente, o una mezcla de los mismos, en un medio fisiológicamente aceptable.

Con «medio fisiológicamente aceptable» se pretende designar un vehículo adaptado para la aplicación tópica sobre la piel. Preferiblemente, este medio es cosméticamente aceptable, esto es, no genera ninguna irritación, enrojecimiento o calentamiento sustanciales cuando se aplica sobre la piel humana.

La cantidad de los compuestos de fórmula (I) incluidos en esta composición puede ser cualquier cantidad suficiente que proporcione el efecto blanqueador requerido. Por ejemplo, estos compuestos pueden representar del 0,001 al 20% en peso, y más preferiblemente, del 0,01 a 10% en peso, y aún más preferiblemente del 0,1 a 5% en peso, respecto a la masa total de la composición.

Esta composición puede ser sólida, semisólida o líquida. Puede ser, por ejemplo, en forma de un polvo, ungüento, pasta, crema, líquido, loción lechosa, agua cosmética, loción, suero, gel, espuma, máscara facial tal como una mascarilla facial, barra anhidra o acuosa y similares. Preferiblemente, esta composición incluye agua. Más preferiblemente, es en forma de un gel o de un aceite en agua o de agua en aceite, por ejemplo, agua en silicona. Alternativamente, puede ser en forma de una emulsión múltiple, una microemulsión, una nanoemulsión o una dispersión.

La composición de acuerdo con esta invención puede contener distintos aditivos, tal como al menos un compuesto elegido entre:

- aceites, que se pueden elegir, en particular, entre: aceites de silicona lineales o cíclicos, volátiles o no volátiles, tales como dimetilpolisiloxanos (dimeticonas), polialquilciclosiloxanos (ciclometiconas) y polialquilfenilsiloxanos (fenildimeticonas); aceites sintéticos tales como aceites fluorados, benzoatos de

alquilo e hidrocarburos ramificados tales como polibuteno; aceites vegetales y, en particular, aceite de soja o de jojoba; y aceites minerales tal como aceite de parafina;

- ceras, tales como ozoquerita, cera de polietileno, cera de abejas o cera de carnauba;
- 5 – elastómeros de silicona obtenidos, en particular, al hacer reaccionar, en presencia de un catalizador, un polisiloxano que tiene al menos un grupo reactivo (hidrógeno o vinilo, en particular) y que lleva al menos un alquilo terminal y/o lateral (en particular metilo) o grupo fenilo, con una organosilicona tal como un organohidrogenopolisiloxano;
- 10 – tensioactivos, preferiblemente emulsionantes, bien no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfóteros y, en particular, ésteres de ácidos grasos y polioles, tales como ésteres de ácidos grasos y glicerol, ésteres de ácidos grasos y sorbitano, ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos y sacarosa; ésteres de alcoholes grasos y polietilenglicol; alquilpoliglucósidos; poliéteres de polisiloxanos modificados; betaína y sus derivados; policuartenios; sales de sulfato de alcoholes grasos etoxilados; sulfosuccinatos; sarcosinatos; alquil- y dialquilfosfatos y sus sales; y jabones de ácidos grasos;
- cotensioactivos tales como alcoholes grasos lineales y, en particular, alcoholes hexadecílicos y estearílicos;
- 15 – espesantes y/o gelificantes y, en particular, homo- y copolímeros hidrófilos o anfífilos, entrecruzados o sin entrecruzar, de ácido acrilamidoetilpropanosulfónico (AMPS) y/o de acrilamida y/o de ácido acrílico y/o de sales o ésteres de ácido acrílico; goma de xantano o de guar; derivados de celulosa; y gomas de silicona (dimeticonol);
- 20 – humectantes, tales como polioles, que incluyen glicerina, propilenglicol y azúcares, y mucopolisacáridos tales como el ácido hialurónico y sus sales y ésteres;
- agentes que facilitan la absorción percutánea, tal como alcoholes, alcoholes grasos y ácidos grasos y sus ésteres o éteres derivados, pirrolidonas, terpenos, aceites esenciales y  $\alpha$ -hidroxiácidos;
- colorantes;
- conservantes;
- 25 – modificadores ópticos o anacromáticos tal como materiales orgánicos e inorgánicos coloreados y acromáticos. Entre los materiales que pueden utilizarse se incluyen: pigmentos orgánicos, pigmentos inorgánicos, polímeros y rellenos. Las partículas que pueden presentarse en la presente invención pueden ser naturales, sintéticas o semisintéticas. Estos modificadores ópticos pueden ser en forma de plaquetas, esféricos, alargados o con espiculados, o con una forma irregular, con la superficie revestida o sin revestir, porosa o no porosa, cargada o sin cargar. Tales partículas útiles en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos, mica, zeolita, caolín, sílice, nitruro de boro, lauroil-lisina, nilón, polietileno, talco, estireno, polipropileno, poliestireno, copolímero de etileno/ácido acrílico, óxido de aluminio, resina de silicona, carbonato de calcio, acetato de celulosa, PTFE, metacrilato de polimetilo, almidón. Las partículas pueden ser pigmentos de interferencia con brillo perlado tal como los suministrados por EMD Chemicals, Inc., con el nombre comercial TIMIRON (marca registrada), COLORONA (marca registrada) y los suministrados por Engelhard Co con el nombre comercial FLAMENCO (marca registrada), TIMICA (marca registrada). Las partículas también pueden ser un polvo compuesto tal como el polvo compuesto talco/dióxido de titanio/alúmina/sílice, por ejemplo, los vendidos con el nombre Coverleaf AR-80 (marca registrada) por la compañía Catalyst & Chemicals. Por supuesto, la formulación puede contener una
- 30 mezcla de modificadores ópticos, cada uno con características de un beneficio visual específico, para crear una combinación de efectos visuales;
- agentes de atrapamiento tales como las sales de EDTA;
- fragancias;
- y sus mezclas, sin que esta lista esté limitada.

45 Ejemplos de tales aditivos y otros se citan en particular en el diccionario CTFA (International Cosmetic Ingredient Dictionary and manual de texto publicado por la Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, 10.<sup>a</sup> edición, 2004).

Además, la composición tópica de la presente invención puede contener adecuadamente distintos agentes activos que pueden elegirse del grupo que consiste en:

- 50 – antioxidantes, tales como ácido ascórbico y sus derivados, entre ellos palmitato de ascorbilo, tetraisopalmitato de ascorbilo, glucósido de ascorbilo, fosfato de ascorbilo y magnesio, fosfato de ascorbilo

y sodio, y sorbato de ascorbilo; tocoferol y sus derivados, tal como acetato de tocoferilo, sorbato de tocoferilo y otros ésteres del tocoferol; BHT y BHA; y extractos vegetales, por ejemplo de *Chondrus crispus*, *Rhodiola*, *Thermus thermophilus*, hoja de mate, madera de roble, corteza de *kayu rapet*, hojas de cerezo japonés y hojas de *ylang ylang*;

- 5
- agentes antienvjecimiento, tales como acil-aminoácidos (por ejemplo, Maxilip, Matrixyl 3000 o Biopeptide CL de SEDERMA o Sepilift de SEPPIC), extractos de *Pisum sativum*, proteínas de soja hidrolizada, derivados de metilsilanol tales como manuronato de metilsilanol, torta de semillas hidrolizadas de *Curcubita pepo*, extracto de *Scenedesmus*;
  - descontaminantes tales como extractos de semillas de *Moringa pterygosperma*;
- 10
- queratolíticos, tales como  $\alpha$ -hidroxiácidos (por ejemplo, ácidos glucólico, láctico, cítrico, málico, mandélico o tartárico) y  $\beta$ -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido salicílico) y sus ésteres, entre ellos lactato de alquilo C<sub>12-13</sub> y extractos de plantas que contienen estos hidroxiácidos, tales como extractos de *Hibiscus sabdriffa*;
  - astrigentes tales como extractos de hamamelis;
  - humectantes, entre ellos extractos vegetales tales como extractos de *Castanea sativa*, hidrolizado de proteínas de avellana, polisacáridos de *Polyanthes tuberosa*, aceite de granos de *Argania spinosa* y un extracto de nácar que contiene conquiolina que vende en particular la compañía Maruzen (Japón) con el nombre comercial Pearl Extract®; homo- y copolímeros de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina, tal como Lipidure HM y Lipidure PBM de NOF; sacáridos tales como glucosa, fructosa, manosa o trehalosa;
- 15
- 20
- glucosaminoglucanos y sus derivados tales como ácido hialurónico, hialuronato de sodio y ácido hialurónico acetilado; pantenol; alantoína; aloe vera; aminoácidos libres y sus derivados; glucosamina; ácido cítrico; urea y sus derivados y ceramidas;
  - emolientes tales como polimetacrilato de glicerilo; antiinflamatorios, tales como bisabolol, alantoína, ácido tranexámico, óxido de zinc, óxido de azufre y sus derivados, sulfato de condroitina, ácido glicirricínico y sus derivados tales como los glicirricinatos;
- 25
- y sus mezclas.

La composición tópica también puede incluir protectores solares orgánicos y/o inorgánicos. Entre los protectores solares orgánicos cabe mencionar los derivados del dibenzoilmetano tal como metoxidibenzoilmetano de butilo (Parsol 1789 de HOFFMANN LA ROCHE), derivados del ácido cinámico tal como metoxicinamato de etilhexilo (Parsol MCX de HOFFMAN LA ROCHE), salicilatos, ácidos para-aminobenzoicos, derivados de  $\beta$ -  $\beta'$ -difenilacrilato, derivados de benzofenona, derivados de bencilidenocanfor tal como ácido tereftalidendicanforsulfónico, derivados de fenilbencimidazol, derivados de triazina, derivados de fenilbenzotriazol, derivados antranílicos, todos los cuales pueden estar revestidos o encapsulados. Entre los agentes fotoprotectores inorgánicos cabe mencionar los pigmentos o alternativamente nanopigmentos formados de óxidos de metal revestidos o sin revestir tales como, por ejemplo, nanopigmentos de óxido de titanio, óxido de hierro, óxido de cinc, óxido de circonio u óxido de cerio; todos los cuales son fotoprotectores de los rayos UV bien conocidos por sí mismos.

Además, el pH de la composición tópica de la presente invención se encuentra preferiblemente en el margen de 4 a 8 y preferiblemente de 4,5 a 7.

Las composiciones cosméticas de acuerdo con la presente invención pueden la composición de acuerdo con la invención contiene al menos un blanqueador capaz de bloquear la síntesis de las proteínas estructurales que intervienen en el mecanismo de la melanogénesis (etapa I), tal como la glucoproteína específica de los melanocitos Pme117. Tal agente activo puede ser el éster de cetilo tranexámico (hidrocloruro de trans-4(aminometil)ciclohexanocarboxilato de hexadecilo) vendido por Nikko Chemicals (Japón) o el ácido ferúlico Cytovector (agua, glicol, lecitina, ácido ferúlico, hidroxietilcelulosa) vendido por BASF con el nombre comercial Cytovector®.

45 Como una variante o adicionalmente, la composición de acuerdo con la invención puede comprender un blanqueador que tiene un efecto inhibitor sobre la síntesis de la melanina y/o un efecto inhibitor sobre la expresión de MITF y/o una actividad antitirosinasa y/o un efecto de inhibición sobre la síntesis de la endotelina 1, tal como un extracto de regaliz (extracto de *Glycyrrhiza glabra*), que vende en particular la compañía Maruzen con el nombre comercial Licorice extract®.

50 Como una variante o adicionalmente, la composición de acuerdo con la invención puede comprender un blanqueador que tiene también un efecto antioxidante, tal como las composiciones con vitamina C, que incluyen sales de ascorbato, ésteres de ascorbilo de los ácidos grasos o del ácido sórbico, y otros derivados del ácido ascórbico, por ejemplo, fosfatos de ascorbilo, tal como fosfato de ascorbilo y magnesio y fosfato de ascorbilo y sodio,

o ésteres de sacáridos del ácido ascórbico, que incluyen, por ejemplo, ascorbil-2-glucósido, L-ascorbato de 2-O- $\alpha$ -D-glucopiranosilo o L-ascorbato de 6-O- $\beta$ -D-galactopiranosilo. Un agente activo de este tipo lo vende en particular la compañía DKSH con el nombre comercial Ascorbyl glucoside®.

5 En las composiciones de acuerdo con esta invención pueden estar incluidos otros blanqueadores. Cabe mencionar los agentes de despigmentación tales como los extractos vegetales que incluyen los extractos de *Narcissus tazetta*; arbutina; ácido kójico; ácido elágico; cisteína; 4-tiorresorcina; resorcinol o rucinol o sus derivados; ácido glicirricínico y  $\beta$ -glucósido de hidroquinona.

10 Las composiciones de acuerdo con esta invención pueden utilizarse para despigmentar la piel humana en el caso de un patrón de pigmentación irregular debido a una hiperpigmentación adquirida tal como melasma (cloasma); melanoderma posinflamatoria; lentigo solar; manchas de la edad (lentigo senil); manchas de pigmentación que aparecen en la piel tras la exposición solar a menudo junto con fármacos tales como la píldora anticonceptiva u otra medicación hormonal, o tras la aplicación de un perfume, o durante el embarazo; discromía debida a la exfolación química y la dermoabrasión, antes y después de la remodelación de superficie por láser, o antes y después de la depilación láser; queratosis pigmentada o hipopigmentación postraumática (cicatrices). Además, también pueden usarse para clarear/lustrar la tez o las formas de hiperpigmentación e hipopigmentación mencionadas más arriba.

15 Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un método cosmético para blanquear, decolorar o clarear la piel humana, que comprende la aplicación tópica sobre la piel humana de una composición cosmética como la descrita más arriba.

20 También se refiere al uso de la composición anterior para fabricar una preparación dermatológica con el propósito de despigmentar la piel humana.

Las zonas de la piel en las cuales puede llevarse a cabo el proceso y uso anteriores pueden ser cualquier región de la piel humana, preferiblemente descartando el cabello, tal como la piel de la cara, la piel de las mamas, la piel de las manos y los brazos o la piel de las piernas.

25 Esta invención se entenderá mejor mediante referencia a los ejemplos no limitantes que vienen a continuación, tomados en combinación con los dibujos adjuntos, en los cuales:

- La figura 1 es un histograma que muestra el efecto inhibitorio de distintos compuestos de esta invención sobre la fijación de AP-2 a la señal que tiene tirosina contenida en el péptido TGN38;
- La figura 2 es un histograma que muestra el efecto inhibitorio de distintos compuestos de esta invención sobre la fijación de AP-3 a la señal que tiene tirosina contenida en el péptido Lamp-1;
- 30 – La figura 3 es un histograma que muestra el efecto inhibitorio de distintos compuestos de esta invención sobre la fijación de AP-2 a la señal de clasificación que tiene dileucina contenida en la tirosinasa; y
- La figura 4 es un histograma que muestra el efecto inhibitorio de distintos compuestos de esta invención sobre la fijación de AP-3 a la señal de clasificación que tiene dileucina contenida en la tirosinasa.

### Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente las realizaciones dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos se ofrecen únicamente con el propósito de ilustrarla y no se deben considerar como limitaciones de la presente invención, ya que se pueden realizar muchas variaciones de los mismos sin alejarse del alcance de la invención.

40 Ejemplo 1.- Ensayo de fijación: Estudio de las interacciones de los compuestos de acuerdo con esta invención con los complejos adaptadores de AP-2 y AP-3.

Síntesis:

45 Se sintetizaron 5 compuestos peptídicos de acuerdo con esta invención con el uso de aminoácidos protegidos con Fmoc [(N-(9-fluorenil)metoxicarbonilo) y se activaron con hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio y un sintetizador de péptidos. Después de escindirlos de la resina y de los grupos protectores, los péptidos se purificaron por HPLC de fase inversa con columnas C-18 Delta Pac (Millipore) y una elución de acetonitrilo al 0-50% en trifluoroacético al 0,1%, agua durante 50 min. La pureza de todos los péptidos fue del 90% o mejor y se confirmó mediante HPLC, espectrometría de UV y espectrometría de masas. Todos los péptidos se liofilizaron y se conservaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su uso. Antes de los experimentos con el biosensor, todos los péptidos se disolvieron en agua pura para HPLC para dar una solución concentrada de 5 mM. Las alícuotas de esta solución concentrada se congelaron para no repetir la congelación/descongelación.



Los compuestos así formados consistían en las siguientes secuencias peptídicas:

Compuesto 1: DERQPLLVE

Compuesto 2: EERQPMLLD

Compuesto 3: AEDEFLLME

5 Compuesto 4: AEDEFLLVD

Compuesto 5: MVEENFILME

Ninguno de estos péptidos se encuentra en ninguna proteína humana conocida. A estos compuestos se les analizó su capacidad para impedir que los complejos adaptadores, tales como AP-2 y AP-3, que son componentes clave en el proceso de la melanogénesis, se fijen a la cola de la tirosinasa humana.

10 Protocolo del ensayo:

Está bien establecido que los adaptadores tales como AP-2 y AP-3 se fijan a los péptidos que contienen la señal de clasificación. Entre ellos, la señal de TNG38 que contiene tirosina es la secuencia a la que AP-2 se fija con más eficacia conocida hasta la fecha, mientras que el mismo tipo de señal en Lamp-1 se fija a AP-1 y AP-3 y, por lo tanto, sirve de control para la fijación de AP-3 en nuestros experimentos.

15 La tirosinasa humana también contiene restos de tirosina en la secuencia de su cola citoplasmática, y sin embargo no son relevantes con respecto a la fijación del adaptador. En lugar de esto, la cola contiene una señal de clasificación que tiene dileucina a la que se fijan adaptadores tales como AP-2 y AP-3.

20 La fijación entre los adaptadores y el péptido de la cola de la tirosinasa se anotó en tiempo real con un biosensor BIAcore 3000 (GE Healthcare) basado en la resonancia de plasmón superficial. El péptido de la cola de la tirosinasa (secuencia: -CRHKRKQLPEEKQPLLMEKEDYHSLYQSHL) se inmovilizó sobre la superficie de una superficie del sensor CM5 utilizando el acoplamiento tiólico y dando lugar a la inmovilización de  $\leq 300$  UR del péptido. Brevemente, la superficie de CM5 se activó con EDC/NHS durante 2 min a una velocidad de flujo de 10  $\mu$ l/min, y luego se modificó con PDEA durante otros 2 min. Posteriormente, el péptido se inyectó a una velocidad de flujo de 5  $\mu$ l/min durante 1 min a una concentración de 5  $\mu$ g/ml en acetato de sodio a 10 mM, pH 4,5. A continuación, la velocidad de flujo se ajustó a 20  $\mu$ l/min y los demás grupos activos se bloquearon mediante la inyección de cisteína a 50 mM y NaCl a 1 M. Tras la inmovilización del péptido, se lavó la superficie con el tampón A (Tris a 50 mM, pH 8,0, NaCl a 250 mM, Tween-20 al 0,005%) a una velocidad de flujo de 30  $\mu$ l/min. Luego, los adaptadores purificados se inyectaron a una concentración que osciló de 100 a 1000 nM en el tampón A durante 2 min, seguido de la disociación durante 2 min. La superficie se regeneró mediante una inyección de 2 pulsos de 20 s con NaOH a 50 mM y NaOH a 10 mM, SDS al 0,5%. Como controles para la fijación específica de la secuencia de los adaptadores AP-2 y AP-3, los péptidos de la señal de clasificación que tiene tirosina de TGN38 (secuencia -CRPKASDYQRL) y de Lamp-1 (secuencia -CRKRSHAGYQTI) se inmovilizaron a la superficie del sensor exactamente como está descrito para el péptido de la tirosinasa.

35 Para los experimentos de competición se incubaron los adaptadores a 200 nM con un exceso molar de 10 a 1000 veces de uno de los 5 péptidos de la composición durante 10 min antes de la inyección. Para comparar la fijación del adaptador a la cola de la tirosinasa inmovilizada, se evaluaron los valores UR al final de la inyección (periodo de asociación) y tras el periodo de disociación.

Resultados:

Los resultados de estos experimentos se muestran en los dibujos adjuntos.

40 Como se ilustra en la figura 1, los cinco compuestos de esta invención no inhibieron significativamente la fijación de AP-2 a TGN38, en comparación con RPKASDYQRL, que se utilizó de control positivo ya que se sabe que este péptido se fija a la cadena  $\mu$ 2 del heterotetramero de AP-2. Así pues, puede deducirse que los compuestos problema no se fijan a la cadena de  $\mu$ 2 de AP-2.

45 Además, tal y como se ilustra en la figura 2, los cinco compuestos de esta invención no inhibieron significativamente la fijación de AP-3 a Lamp-1, en comparación con RKRSHAGYQTI, que se utilizó como control positivo ya que se sabe que este péptido se fija a la cadena de  $\mu$ 3 del heterotetramero de AP-3. Así pues, puede deducirse que los compuestos problema no se fijan a la cadena de  $\mu$ 3 de AP-3.

Ejemplo 2.- Ensayo de fijación: Estudio del efecto inhibitor de los compuestos de acuerdo con esta invención sobre la fijación de la tirosinasa a AP-2 y AP-3.

Se llevó a cabo un ensayo similar al descrito en el ejemplo 1 para determinar el efecto de los cinco compuestos sintetizados en el ejemplo 1 sobre la fijación de la tirosinasa a AP-2 y AP-3. La cantidad molar del adaptador y de los péptidos solubles utilizados para la inhibición fueron exactamente los mismos que se describen en el ejemplo 1.

5 Se utilizaron las mismas secuencias de control, al igual que las utilizadas en el ejemplo 1 como controles negativos, ya que se sabe que la tirosinasa no se fija a las cadenas  $\mu 2$  y  $\mu 3$  de AP-2 y AP-3, respectivamente. Además, se utilizó **EKQPLLME** como control positivo, ya que esta secuencia alberga la parte de la tirosinasa humana que se sabe que se fija a AP-2 y AP-3.

Tal y como se puede observar en la figura 3, los cinco compuestos de esta invención inhibieron drásticamente la fijación de AP-2 a la tirosinasa, y el compuesto 4 era el más activo.

10 Además, tal y como se muestra en la figura 4, estos compuestos también inhibieron con mucha eficacia la fijación de AP-3 a la tirosinasa, y el compuesto 4 de nuevo fue el más activo.

Así pues, estos ejemplos demuestran que los compuestos de acuerdo con esta invención bloquean con eficacia la fijación de AP-2 y AP-3 a la tirosinasa. Por consiguiente, se cree que bloquearán la clasificación intracelular correcta de la tirosinasa en los melanosomas y, por lo tanto, la síntesis de la melanina.

15 Ejemplo 3: Estudio de la penetración del péptido de acuerdo con esta invención al interior de los melanocitos

Protocolo del ensayo:

20 Se cultivaron células de melanoma B16 a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub> en microplacas de 96 pocillos en presencia de DMEM (Invitrogen, referencia 11880028) con 1 g/l de glucosa sin rojo fenol complementado con 3 g/l de glucosa (Sigma, referencia G7021), 2 mM de L-glutamina, 50 UI/ml de penicilina, 50 µg/ml de estreptavidina (Invitrogen, referencia 15070063) y el suero de ternera fetal al 10% (Invitrogen, 10270098). Tras 24 h, el medio de cultivo se reemplaza por un medio DMEM que contiene o no (control) un derivado estable de  $\alpha$ -MSH, a saber, NDP-MSH (NLE-4-D-PHE-7-A melanotropina, Sigma, referencia M-8764) y que contiene o no el péptido (compuesto 3 del ejemplo 1 o su derivado por *N*-palmitoilación) de acuerdo con la invención. Cada péptido se analizó con y sin lipofectamina (Invitrogen, referencia 1538-100), una sustancia utilizada para facilitar la penetración de los péptidos. Los melanocitos se incubaron entonces durante 72 horas a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>.

Al final del tiempo de incubación se eliminó el medio y se enjuagaron las células con una solución de PBS (disolución salina con fosfato). La penetración de cada péptido se analizó por microscopia (In Cell Analyser®100, GE Healthcare) con el objetivo x20 o mediante citometría de flujo tras despegar las células mediante tratamiento enzimático con tripsina (Flux FACSSarray, Becton Dickinson).

30 Resultados:

La tabla 1 que viene a continuación ilustra la medición de la penetración del péptido + FITC (isotiocianato de fluoresceína) en los melanocitos B16 a diferentes concentraciones del péptido (4, 20, 100 y 500 µg/ml).

Tabla 1

Control <i>sin lipofectamina</i> (% de control)	Compuesto 3 de acuerdo con el ejemplo 1 <i>sin lipofectamina</i> (% de control)			
	4 µg/ml	20 µg/ml	100 µg/ml	500 µg/ml
100%	ns *	263	533	1640

Control <i>con lipofectamina</i>	Compuesto 3 de acuerdo con el ejemplo 1 <i>con lipofectamina</i> (% de control)			
	4 µg/ml	20 µg/ml	100 µg/ml	500 µg/ml
109	166	338	1097	4265

35

Control <i>sin lipofectamina</i> (% de control)	Derivados por <i>N</i> -palmitoilación del compuesto 3 de acuerdo con el ejemplo 1 <i>sin lipofectamina</i> (% de control)			
	4 µg/ml	20 µg/ml	100 µg/ml	500 µg/ml
100	276	364	1486	982

Control <i>con lipofectamina</i> (% de control)	Derivados por <i>N</i> -palmitoilación del compuesto 3 de acuerdo con el ejemplo 1 <i>con lipofectamina</i> (% de control)			
	4 µg/ml	20 µg/ml	100 µg/ml	500 µg/ml
120	765	1495	1331	7726

\* ns :  $p > 0,05$ , no significativo.

- 5 La observación al microscopio de fluorescencia demuestra claramente que los péptidos penetran en las células y que esta penetración se incrementa con la adición de la lipofectamina. Estos resultados se confirmaron mediante citometría de flujo, que mostró que la intensidad de la fluorescencia depende directamente de la concentración de los péptidos.

Ejemplo 4: Efecto del derivado por *N*-palmitoilación del compuesto 3 del ejemplo 1 en la melanogénesis

Protocolo del ensayo:

- 10 El protocolo utilizado es el mismo que el del ejemplo 3. Los melanocitos se incubaron durante 96 horas a 37 °C y el 5% de CO<sub>2</sub>. Se utilizó el ácido kójico como control positivo.

Al final del periodo de incubación se evaluó la cantidad de melanina midiendo la absorción a 405 nm para cada muestra.

Resultados:

- 15 La siguiente tabla 2 ilustra el efecto que sobre la síntesis de melanina tiene el derivado por *N*-palmitoilación del compuesto 3 del ejemplo 1 a 0,5; 1; 2,5; 5 y 10 µg/ml.

Tabla 2

Control <i>sin lipofectamina con NDP-MSH</i> (% de inhibición)	Derivado por <i>N</i> -palmitoilación del compuesto 3 del ejemplo 1 <i>sin lipofectamina, con NDP-MSH</i> (% de inhibición)				
	0,5 µg/ml	1 µg/ml	2,5 µg/ml	5 µg/ml	10 µg/ml
0	ns *	9	10	14	20

Control <i>con NDP-MSH</i> (% de inhibición)	Ácido kójico <i>con NDP-MSH</i> (% de inhibición)			
	6,9 µg/ml	15,6 µg/ml	36 µg/ml	80 µg/ml
0	-13	-7	33	75

\* ns :  $p > 0,05$ , no significativo.

20

La presencia de NDP-MSH indujo drásticamente la melanogénesis. Esta inducción de la síntesis de melanina se vio

inhibida drásticamente por el ácido kójico analizado entre 36 y 80 µg/ml. Estos resultados validan la prueba.

La presencia de lipofectamina no modificó la síntesis de melanina en los melanocitos B16 incubados con NDP-MSH.

5 El tratamiento con el derivado por *N*-palmitoilación del compuesto 3 del ejemplo 1, analizado entre 1 y 10 µg/ml, en ausencia de lipofectamina, permitió inhibir drásticamente la melanogénesis estimulada por la NDP-MSH (del 9 al 20% de inhibición). Esta inhibición se incrementó con la presencia de lipofectamina (del 5 al 29% de inhibición entre 1 a 10 µg/ml).

Así pues, este estudio confirma que los péptidos de acuerdo con la invención, tal como el derivado por *N*-palmitoilación del compuesto 3 del ejemplo 1, inhibe la síntesis de melanina en los melanocitos.

Ejemplo 5: Composiciones cosméticas

10 Las composiciones ofrecidas de ahora en adelante se pueden preparar mediante los procedimientos convencionales a partir de los componentes que vienen a continuación. El contenido se expresa en peso con respecto al peso total de la composición.

**Fórmula 5:1: Fórmula de agua en aceite**

NOMBRE INCI	CANTIDAD
Palmitato de etilhexilo	14,00
Propilparabeno	0,30
Dipolihidroxiestearato de PEG-30	3,00
Dimetilsililato de sílice	2,00
Poliisobuteno hidrogenado	31,49
Copolímero de etileno/propileno/estireno	2,62
Copolímero de butileno/etileno/estireno	0,88
BHT	0,01
Agua	42,10
Cloruro de sodio	0,80
EDTA tetrasódico	0,05
Glicerina	2,00
Metilparabeno	0,30
Goma de xantano	0,35
<i>Péptido de acuerdo con la invención: compuesto 3</i>	<i>0,10</i>

15 **Fórmula 5.2: Suero**

ES 2 406 936 T3

<b>NOMBRE INCI</b>	<b>CANTIDAD</b>
Agua	85,19
EDTA tetrasódico	0,05
Polietilenglicol	5,00
Polímero cruzado de acrilatos/ acrilato de alquilo (C <sub>10-30</sub> )	0,35
Copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP	0,30
Glicerina	4,43
PEG-8	1,00
Poliacrilato de sodio	0,04
Caprililglicol	0,15
Éter PEG-11 metílico de dimeticona	3,00
Propilenglicol	0,01
Propilparabeno	0,01
Metilparabeno	0,31
Hidróxido de sodio	0,06
<i>Péptido de acuerdo con la invención: derivado por N-palmitoilación del compuesto 3</i>	0,10

**Fórmula 5.3: fórmula del gel-crema**

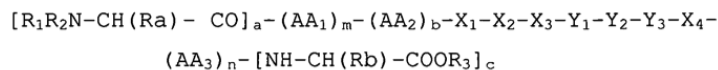
<b>NOMBRE INCI</b>	<b>CANTIDAD</b>
Agua	75,36
EDTA tetrasódico	0,05
Glicerina	7,26
Copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP	0,80
Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo (C <sub>10-30</sub> )	0,15
Metilparabeno	0,30
Ciclometicona	8,05
Polisorbato-20	0,05

ES 2 406 936 T3

<b>NOMBRE INCI</b>	<b>CANTIDAD</b>
Isonanoato de isononilo	3,00
Dimeticona	2,00
Feniltrimeticona	2,00
Acetato de tocoferilo	0,50
Poliacrilamida	0,12
Poliisobuteno hidrogenado	0,05
Lauret-7	0,02
Copolímero de acrilato de hidroxietilo/acriloidimetiltaurato de sodio	0,09
Escualano	0,01
Polisorbato 60	0,01
Isoestearato de sorbitano	0,02
Hidróxido de sodio	0,02
<i>Péptido de acuerdo con la invención: compuesto 5</i>	0,10

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que consiste en la siguiente fórmula (I):



(I)

en donde:

5 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> cada uno independientemente representan:

- H,
- un grupo de hidrocarburo lineal C<sub>2</sub>-C<sub>22</sub> opcionalmente hidroxilado y/o sulfurado que puede estar saturado o sin saturar,
- 10 • un grupo de hidrocarburo cíclico o ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>22</sub> opcionalmente hidroxilado y/o sulfurado que puede ser saturado o insaturado, o
- un grupo biotina

en donde al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> pueden ser alternativamente un grupo protector o un grupo bloqueante.

15 Ra y Rb cada uno independientemente representan: H; un grupo alquilo lineal C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o un grupo alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, en donde cada grupo alquilo esta opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: OH, SH, COOH, CONH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, NH-C(NH)-NH<sub>2</sub> o por un grupo aromático cíclico o heterocíclico,

X<sub>1</sub> es arginina (R), ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E),

X<sub>2</sub> es glutamina (Q), ácido glutámico (E) o asparragina (N),

X<sub>3</sub> es prolina (P),

20 X<sub>4</sub> es ácido aspártico (D) o ácido glutámico (E),

Y<sub>1</sub> es leucina (L), metionina (M) o isoleucina (I), y preferiblemente leucina (L),

Y<sub>2</sub> es leucina (L),

Y<sub>3</sub> es valina (V), leucina (L) o metionina (M),

AA<sub>1</sub> y AA<sub>3</sub> independientemente designan grupos de aminoácidos,

25 b = 1 y AA<sub>2</sub> es ácido glutámico (E),

bien n = m = a = c = 0, o bien n = m = c = 0 y a = 1,

en donde todos los grupos de aminoácidos pueden estar independientemente en una configuración L, D o DL,

siempre que cuando X<sub>1</sub> es arginina (R), entonces Y<sub>3</sub> es diferente de metionina (M).

30 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que los grupos de hidrocarburo R<sub>1</sub> y/o R<sub>2</sub> son grupos alquilcarbonilo que tienen de 6 a 20 átomos de carbono, tal como un grupo de palmitoílo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que:

- b = 1 y AA<sub>2</sub> es ácido glutámico (E),
- X<sub>1</sub> es ácido aspártico (D),
- X<sub>2</sub> es ácido glutámico (E),
- 35 • X<sub>3</sub> es prolina (P),

- X<sub>4</sub> es ácido glutámico (E),
- Y<sub>1</sub> es leucina (L),
- Y<sub>2</sub> es leucina (L),
- Y<sub>3</sub> es metionina (M), y

5 • bien  $n = m = a = c = 0$ , o bien  $n = m = c = 0$  y  $a = 1$ .

4. Compuesto elegido entre el grupo siguiente:

DERQPLLVE

EERQPMLLD

AEDEPLLME

AEDEPLLVD y

MVEENPILME.

10 5. Composición cosmética o dermatológica que comprende al menos un compuesto peptídico como está descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una mezcla de los mismos, en un medio fisiológicamente aceptable.

6. Composición cosmética o dermatológica de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada por que dicho compuesto peptídico representa del 0,001 al 20% en peso, y más preferiblemente del 0,01 al 10% en peso, y aún más preferiblemente del 0,1 al 5% en peso, respecto al peso total de la composición.

15 7. Método cosmético para blanquear, decolorar o clarear la piel humana, que comprende la aplicación tópica sobre la piel humana de una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 5 o 6.

8. Utilización de la composición de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 para fabricar una preparación dermatológica con el propósito de despigmentar la piel humana.

20



# Los péptidos LL no inhiben la fijación de AP-2 a TGN38

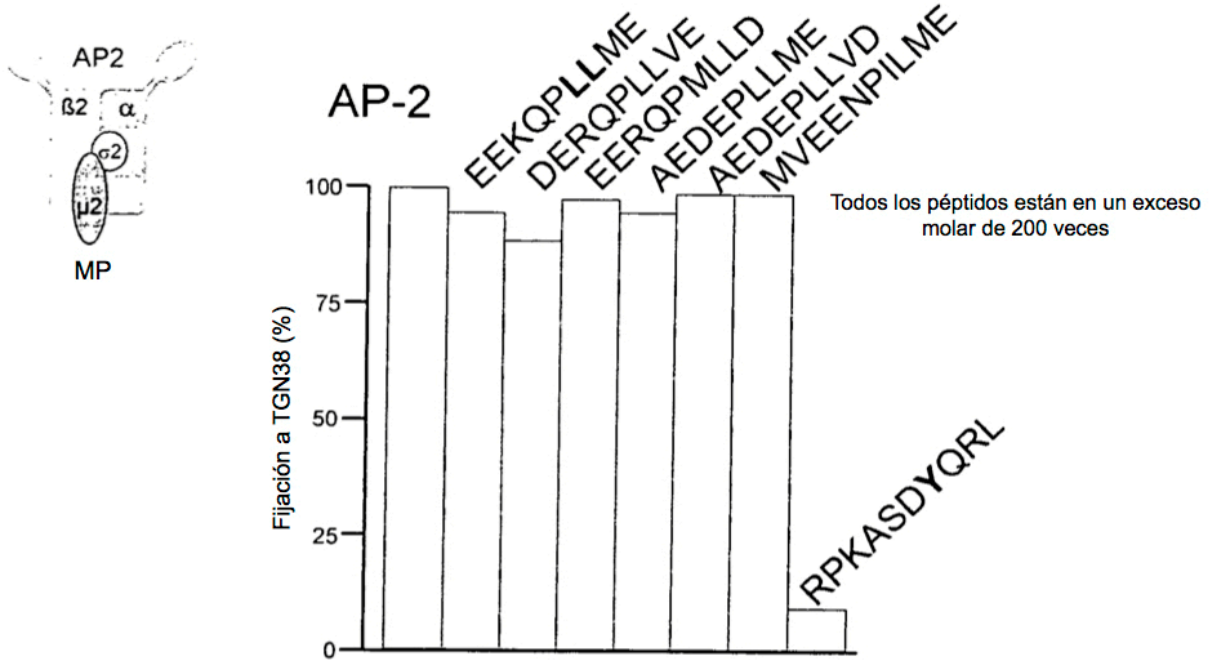


Figura 1

# Los péptidos LL no inhiben la fijación de AP-3 a Lamp-1

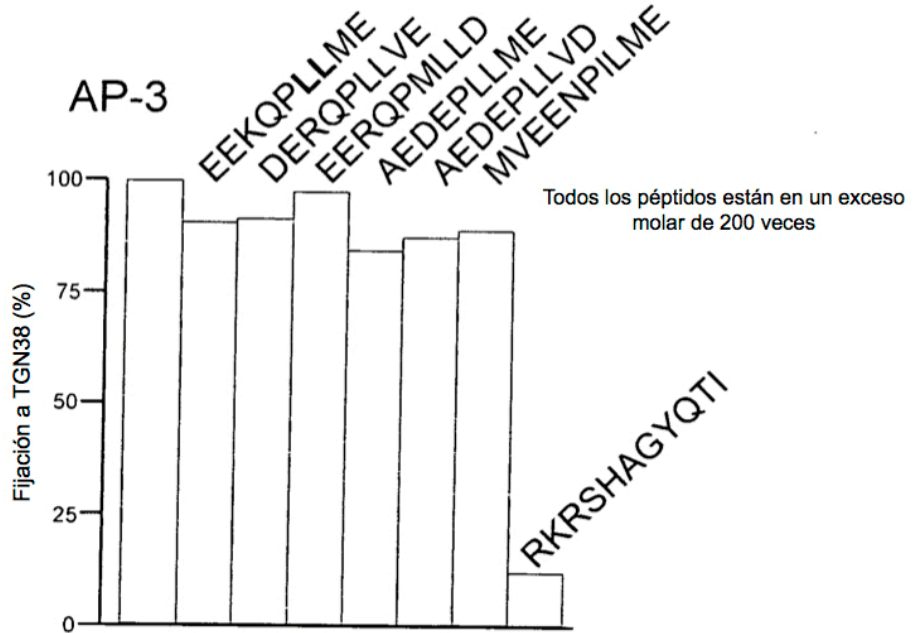
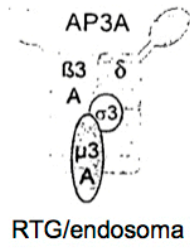
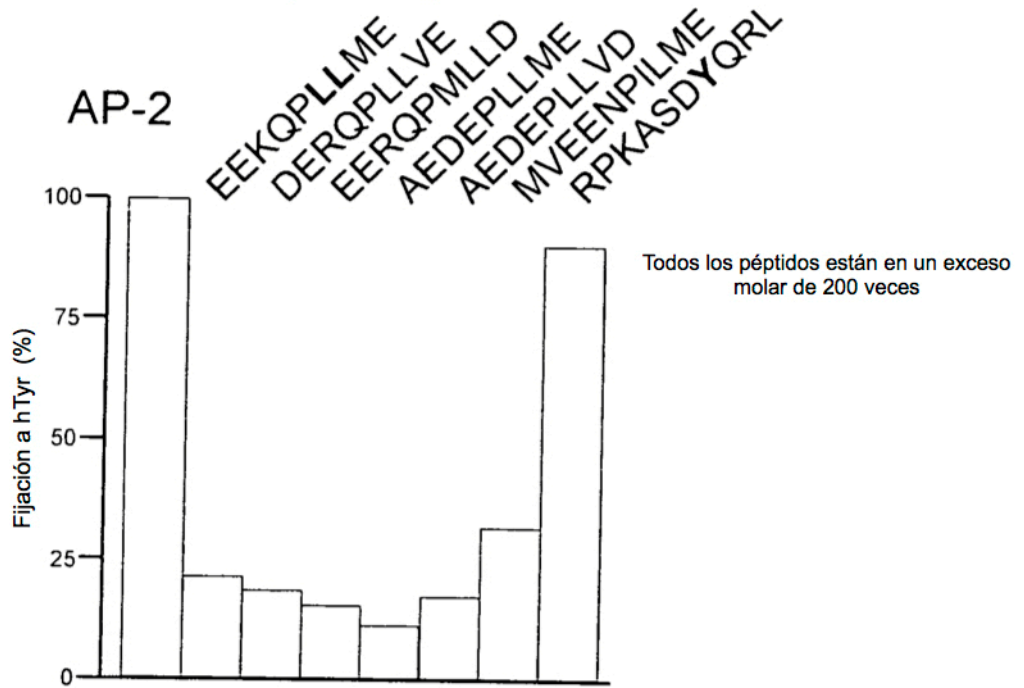


Figura 2

### Los péptidos LL inhiben la fijación de AP-2 al péptido con Tyr de tipo silvestre



**Figura 3**

Los péptidos LL inhiben la fijación de AP-3 al péptido con Tyr de tipo silvestre

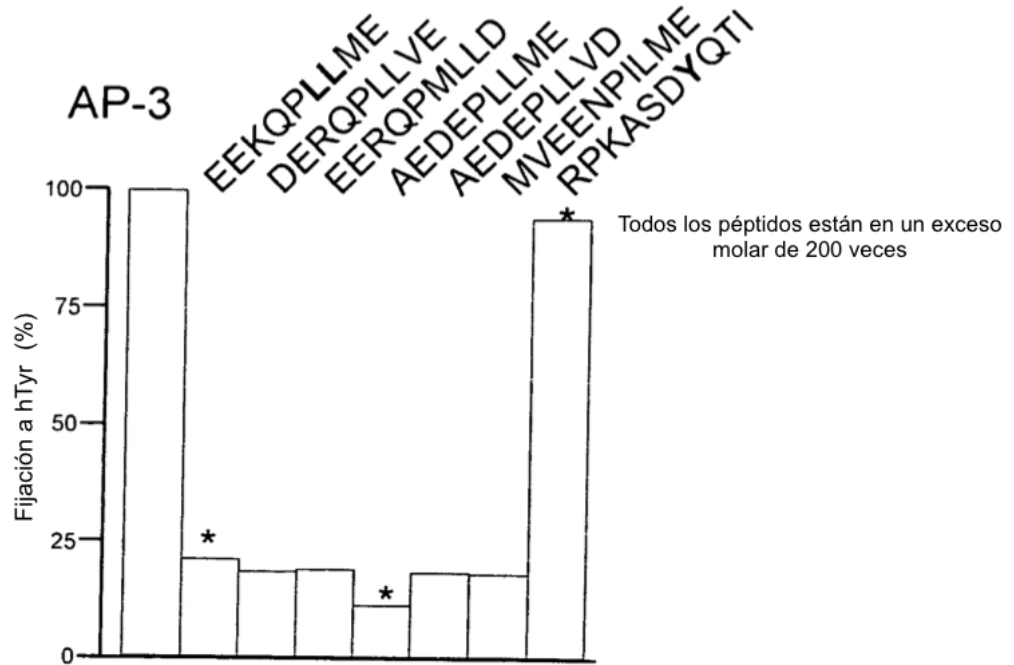


Figura 4