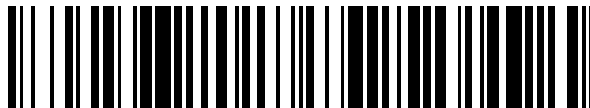


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 364**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/06** (2006.01)

**C07K 7/64** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2010 E 10779020 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2512496**

54 Título: **Péptido**

30 Prioridad:

**16.12.2009 IN MU28982009**

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

**17.07.2015**

73 Titular/es:

**UNILEVER N.V. (100.0%)  
Weena 455  
3013 AL Rotterdam, NL**

72 Inventor/es:

**CHANDRAMOWLI, GANESH y  
BANDI, BABU RAKESH KUMAR**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 541 364 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

Péptido

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a péptidos novedosos y a composiciones tópicas y alimenticias que comprenden los mismos. Los péptidos novedosos tienen aplicaciones en el aclaramiento de la piel y la inmunomodulación cuando se aplican de manera tópica y para la inmunomodulación y modulación de la masa corporal cuando se consumen en composiciones alimenticias.

**Antecedentes de la invención**

Personas de todo el mundo quieren estar sanas y parecerlo. Se creía que llevar un estilo de vida bueno y equilibrado que comprende comer alimentos saludables, hacer ejercicio y minimizar tensiones externas como contaminación, calor, polvo y radiación ultravioleta (UV) proporcionaba un cuerpo sano. Además de los cambios en el estilo de vida anteriores que también hacen que una persona parezca sana, las personas usan cosméticos para mejorar su aspecto externo. Dos de los atributos más importantes para estar sano y parecerlo es un peso corporal controlado (sin demasiado sobrepeso ni un peso demasiado bajo) y el aspecto externo de la piel expuesta. Aunque la nutrición desempeña un papel importante en tener un peso corporal controlado, el aspecto externo está controlado en cierto grado por el uso de productos cosméticos aplicados de manera tópica.

En países tropicales en los que la gente tiene generalmente una piel oscura, existe el deseo de tener un aspecto más claro de la piel. Las personas que viven lejos de las zonas tropicales, por ejemplo, las personas de raza blanca que tienen generalmente una piel más clara, prefieren tener un tono incluso bronceado de su piel. Cualquier exposición de su piel a la luz solar, conduce a menudo a una piel con manchas, denominadas pecas, y en algunos casos experimentan hiperpigmentación en zonas localizadas de la piel.

Para tener un color de piel de color más claro o de un tono uniforme, se adoptan muchos enfoques cosméticos. Un enfoque común es incluir filtros solares o bloqueadores solares en las composiciones cosméticas. Los filtros solares son generalmente compuestos orgánicos que actúan absorbiendo la radiación ultravioleta del sol en un intervalo de longitud de onda especificado, no permitiendo así que la radiación UV alcance la superficie de la piel. Se cree que la radiación UV es la causa de la coloración de la piel o bronceado y si tal bronceado es irregular, no le gusta al consumidor. Los bloqueadores solares son generalmente compuestos inorgánicos que actúan como barrera física frente a un amplio intervalo de radiación del sol (luz tanto UV como visible).

Otro enfoque es incluir un agente activo de aclaramiento de la piel en la composición cosmética. Los agentes activos de aclaramiento de la piel son habitualmente moléculas o composiciones que alteran la formación de melanina en la piel a través de una transformación bioquímica en la piel, cambiando de ese modo el color y el aspecto de la piel. En la piel humana, la formación del pigmento melanina se inicia mediante la polimerización del aminoácido L-tirosina, a través de un conjunto de reacciones químicas catalizadas por enzimas así como espontáneas. Entre otras cosas, esto implica la acción de la enzima tirosinasa, presente dentro del compartimento melanosómico de melanocitos. El contenido melanosómico se transfiere desde el melanocito a múltiples queratinocitos circundantes. El proceso global se ve influido por muchas hormonas de las que la hormona estimulante de melanocitos (MSH), es una bien estudiada.

Los presentes inventores han estado trabajando en el desarrollo de agentes activos de aclaramiento de la piel novedosos o de nuevas composiciones para proporcionar un beneficio de aclaramiento de la piel. En la presente invención, han adoptado el enfoque de proporcionar péptidos novedosos que se unen preferentemente a  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$ ) de modo que se inhiba la unión de  $\alpha$ -MSH al receptor de melanocortina 1 (MC1 R). Esta inhibición proporciona beneficios en el área del aclaramiento de la piel. Previamente, se dio a conocer el uso de péptidos diferentes a los dados a conocer en el presente documento para el aclaramiento de la piel que implica seleccionar como diana el melanocito.

El documento JP 2001 002527 (Lion) da a conocer una preparación para la piel para uso externo que incluye el 0,000001-30 por ciento en peso basado en la composición total de un agente de reorganización de la adhesión celular para melanocito, por ejemplo péptidos que incluyen la secuencia arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), péptidos que incluyen una secuencia de aminoácidos de tirosina-isoleucina-glicina-serina-arginina, pentoxifelina, 3-desazaadenosina, derivados de carboxamido, inositol-poliaminas, derivados de ácido salicílico y ácido triterpénico, lactosa, etc.

El documento US 5 126 327 (Lion) da a conocer un inhibidor de la hormona estimulante de melanocitos que tiene una secuencia de aminoácidos representada por la siguiente fórmula [I], [II] o [III] en la molécula: --His--Ser--Arg--Trp-- [I] --Trp--Arg--Ser--His-- [II] --Leu--Ala--Cys--Ala--Arg-- [III] en las que His, Ser, Arg, Trp, Leu, Ala y Cys representan residuos de L- o D-histidina, serina, arginina, triptófano, leucina, alanina y cisteína, respectivamente. Reivindica un inhibidor de la hormona estimulante de melanocitos y una preparación externa que ha de aplicarse a la

piel que contiene el inhibidor que previene o cura los síntomas de cloasmas y pecas producidos por una producción excesiva de melanina por una función potenciada de los melanocitos.

5 Los presentes inventores han identificado péptidos novedosos que pueden sintetizarse fácilmente y pueden proporcionar adicionalmente beneficios sinérgicos cuando se usan conjuntamente. Encontraron a través de una extensa investigación que implicó una técnica de presentación en fago que dos péptidos específicos de secuencia de siete aminoácidos, específicamente: el péptido (i) que tiene un bajo peso molecular específico (de 700 a 20.000) que tiene un residuo de aminoácidos -Leu-Ser-Arg-His-Val-Leu-Gln- (LSRHVLQ); o el péptido (ii) que tiene el residuo de aminoácidos -His-Gly-His-Pro-Phe-Ala-Pro- (HGHPFAP) se unen preferentemente a  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$ ) de modo que se inhibe la unión de  $\alpha$ -MSH a MC1R. Además, estos péptidos también tienen beneficios en la inmunomodulación y modulación de la masa corporal cuando se usan en composiciones tópicas o alimenticias.

15 Una búsqueda usando los programas de búsqueda de la base de datos de proteínas de la herramienta de búsqueda de alineamientos locales básicos (BLAST) en la base de datos del Centro Nacional para Información Biotecnológica (NCBI) indica que la misma secuencia exacta de siete aminoácidos en el péptido (i) se ha notificado como parte de una gran proteína o polinucleótido en materiales que se producen de manera natural, por ejemplo, en los documentos US 7 344 860 (Bristol Myers Squibb Co.) y WO 2008 034648 (Metanomics). Sin embargo, las secuencias notificadas en esos documentos tienen un peso molecular superior a 27.000 Dalton y a veces de hasta 20 65.000 Dalton y no proporcionan el aclaramiento de la piel ni otros beneficios previstos en la presente invención. Los inventores no son conscientes de que el péptido (ii) se haya dado a conocer anteriormente.

25 Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar péptidos novedosos que proporcionen aclaramiento de la piel cuando se incorporan en productos de aclaramiento de la piel.

Es otro objeto de la invención proporcionar péptidos novedosos que interactúen sinérgicamente para proporcionar un aclaramiento de la piel potenciado en comparación con los péptidos individuales cuando se incorporan en productos de aclaramiento de la piel.

30 Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar péptidos novedosos que pueden incorporarse en productos tópicos o alimenticios que proporcionan beneficios como inmunomodulación y/o modulación de la masa corporal.

### Sumario de la invención

35 Según el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un péptido según la reivindicación 1.

Según un aspecto preferido de la presente invención, se proporciona una composición de aclaramiento de la piel que comprende un péptido del primer aspecto de la presente invención junto con una base cosméticamente aceptable.

40 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un péptido del primer aspecto de la invención para el aclaramiento de la piel.

45 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un péptido del primer aspecto de la invención para inmunomodulación.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un péptido del primer aspecto de la invención para la modulación de la masa corporal.

50 Estos y otros aspectos, características y ventajas resultarán evidentes para los expertos habituales en la técnica a partir de una lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Para evitar cualquier duda, cualquier característica de un aspecto de la presente invención puede utilizarse en cualquier otro aspecto de la invención. El término "que comprende" pretende significar "que incluye" pero no necesariamente "que consiste en" o "que se compone de". En otras palabras, no es necesario que las etapas u opciones enumeradas sean exhaustivas.

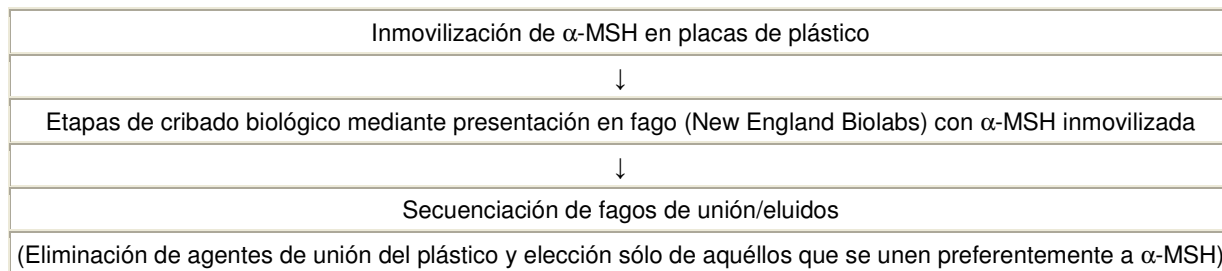
55 Se observa que los ejemplos facilitados en la descripción que sigue pretenden aclarar la invención y no pretenden limitar la invención a esos ejemplos *per se*. De manera similar, todos los porcentajes son porcentajes en peso/peso a menos que se indique de otro modo. Excepto en los ejemplos operativos y comparativos, o cuando se indique explícitamente de otro modo, ha de entenderse que todas las cifras en esta descripción que indican cantidades de material o condiciones de reacción, propiedades físicas de materiales y/o uso están modificadas por el término "aproximadamente". Se entiende que los intervalos numéricos expresados en el formato "desde x hasta y" incluyen x e y. Cuando para una característica específica, se describen múltiples intervalos preferidos en el formato "desde x hasta y", se entiende que también se contemplan todos los intervalos que combinan los diferentes extremos. Ha de considerarse que la divulgación de la invención tal como se encuentra en el presente documento cubre todas las realizaciones tal como se encuentra en las reivindicaciones que dependen de forma múltiple entre sí

60 independientemente del hecho de que puedan encontrarse reivindicaciones sin redundancia o dependencia múltiple.

65

**Descripción detallada de la invención**

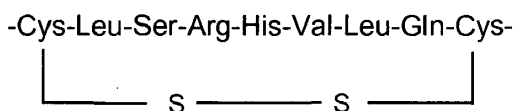
En la presente invención, se reivindican dos péptidos, es decir el péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 o el péptido (ii) que tiene SEQ ID NO:2. Estos dos péptidos novedosos se unen preferentemente a  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$ ) de modo que se inhibe la unión de  $\alpha$ -MSH a MC1 R. Esta inhibición proporciona beneficios en el área del aclaramiento de la piel, la inmunomodulación y modulación de la masa corporal cuando se usan estos péptidos en composiciones tópicas o alimenticias. Estos dos péptidos se identificaron usando la técnica de presentación en fago (PD), una metodología en el campo biotecnológico usada para identificar péptidos que se unen específicamente a una molécula diana. Todo el proceso para preseleccionar los dos péptidos de aproximadamente un billón de posibilidades comprendió las etapas mostradas a continuación:



A partir del número muy grande de posibles péptidos (de aproximadamente un billón de posibilidades), en primer lugar se identificaron siete péptidos únicos como posibles agentes de unión a  $\alpha$ -MSH. De estos siete péptidos, se encontró que dos péptidos tenían una unión excepcionalmente fuerte a los agentes de unión a  $\alpha$ -MSH y se seleccionaron estos dos para estudiar el beneficio funcional. Entonces se sometió a prueba la eficacia funcional, es decir el potencial para disminuir el contenido en melanina de estos péptidos, en un ensayo del contenido en melanina. No sólo se confirmó que estos dos péptidos proporcionaban una reducción en el contenido en melanina sino que también se observó que interactuaban de manera sinérgica cuando se usaban conjuntamente.

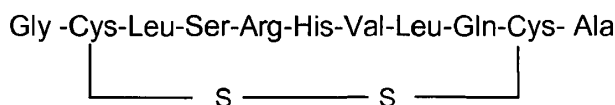
El péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 comprende siete aminoácidos en una secuencia específica, es decir, -Leu-Ser-Arg-His-Val-Leu-Gln-. Es importante que el péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 tenga un peso molecular de entre 700 y 20.000 Dalton. El peso molecular del péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 es preferiblemente menor de 18.000 Dalton, más preferiblemente menor de 15.000 Dalton, todavía preferiblemente menor de 12.000 Dalton. El peso molecular del péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 es preferiblemente mayor de 750 Dalton, más preferiblemente mayor de 1000 Dalton, todavía más preferiblemente mayor de 2000 Dalton y lo más preferiblemente mayor de 4500 Dalton. Se prevé que los intervalos preferidos engloben cualquier combinación del límite inferior preferido en el peso molecular con uno cualquiera de los límites superiores preferidos de los pesos moleculares enumerados anteriormente. Se prefiere especialmente que el péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 tiene un peso molecular de entre 1000 y 8000 Dalton. La ventaja de tener el peso molecular del péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 en los intervalos anteriores es que con péptidos de una longitud de cadena tan corta, es más probable que este péptido se una a  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$ ) inhibiendo de ese modo la unión de  $\alpha$ -MSH a MC1R. La probabilidad de que proteínas que tienen la secuencia de aminoácidos reivindicada en la presente invención se unan a  $\alpha$ -MSH es muy baja si no improbable cuando el peso molecular de la proteína es mayor de 20.000 y por tanto no se reivindica.

Se prefiere que el péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 comprenda el residuo de aminoácidos cíclico



es decir, el residuo de aminoácidos de 7 miembros tiene una cistina en ambos extremos que se unen entre sí a través de un enlace disulfuro. Este aspecto preferido del péptido se denomina en el presente documento péptido (iii) que tiene SEQ ID NO:3.

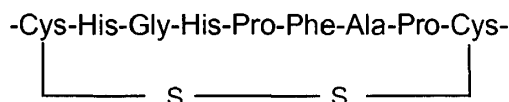
Se prefiere además que el péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 comprenda el residuo de aminoácidos



El péptido anterior se denomina en el presente documento péptido (iv) que tiene SEQ ID NO:4. Este péptido se prefiere especialmente puesto que se observa que éste es más estable.

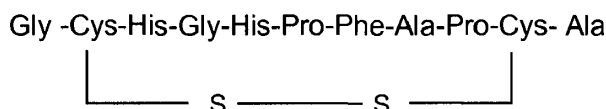
El péptido (ii) que tiene SEQ ID NO:2 que comprende la secuencia de aminoácidos - His-Gly-His-Pro-Phe-Ala-Pro- también se reivindica en la presente invención. Aunque no existe un límite en el peso molecular de este péptido para los diversos usos reivindicados en la presente invención, se prefiere que el péptido (ii) tenga un peso molecular de entre 700 y 20.000 Dalton. El peso molecular del péptido (ii) que tiene SEQ ID NO:2 es preferiblemente menor de 18.000 Dalton, más preferiblemente menor de 15.000 Dalton, todavía más preferiblemente menor de 12.000 Dalton. El peso molecular del péptido (ii) que tiene SEQ ID NO:2 es preferiblemente mayor de 750 Dalton, más preferiblemente mayor de 1000 Dalton, todavía más preferiblemente mayor de 2000 Dalton y lo más preferiblemente mayor de 4500 Dalton.

10 Se prefiere que el péptido (ii) que tiene SEQ ID NO:2 comprenda el residuo de aminoácidos cíclico



15 es decir, el residuo de aminoácidos de 7 miembros tiene una cistina en ambos extremos que se unen entre sí a través de un enlace disulfuro. El péptido anterior se denomina en el presente documento péptido (v) que tiene SEQ ID NO:5.

Se prefiere además que el péptido (ii) que tiene SEQ ID NO:2 comprenda el residuo de aminoácidos



20 El péptido anterior se denomina en el presente documento péptido (vi) que tiene SEQ ID NO:6. Como con el péptido (iv) que tiene SEQ ID NO:4, se encuentra que la presencia de un aminoácido -Gly- en un extremo y un aminoácido -Ala- en el otro extremo, proporciona mejor estabilidad del péptido (vi) cuando se usa en una composición para su uso por los consumidores.

25 Las secuencias de aminoácidos mencionadas anteriormente se resumen en la tabla 1 en la que cada X se selecciona del grupo que consiste en veinte aminoácidos (de los que excepto la glicina, el resto son isómeros L en proteínas):

30

Glicina	Gly	G
Alanina	Ala	A
Valina	Val	V
Leucina	Leu	L
Isoleucina	Ile	I
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Fenilalanina	Phe	F
Tirosina	Tyr	Y
Triptófano	Trp	W
Cisteína	Cys	C
Prolina	Pro	P
Histidina	His	H
Ácido glutámico	Glu	E
Ácido aspártico	Asp	D
Glutamina	Gln	Q
Asparagina	Asn	N
Lisina	Lys	K
Arginina	Arg	R
Metionina	Met	M

y m y n son cada uno independientemente un número entero desde 0 hasta 10, preferiblemente desde 0 hasta 5, más preferiblemente desde 0 hasta 2.

35

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos

Seq ID	corta	larga
1.	X <sub>m</sub> -LSRHVLQ-X <sub>n</sub>	-Leu-Ser-Arg-His-Val-Leu-Gln-
2.	X <sub>m</sub> -HGHPFAP-X <sub>n</sub>	-His-Gly-His-Pro-Phe-Ala-Pro-
3.	X <sub>m</sub> -CLSRHVLQC-X <sub>n</sub> enlace S-S entre C-C	-Cys-Leu-Ser-Arg-His-Val-Leu-Gln-Cys- <i>enlace S-S entre C-C</i>

4.	X <sub>m</sub> -GCLSRHVLQCA-X <sub>n</sub> <i>enlace S-S entre C-C</i>	-Gly-Cys-Leu-Ser-Arg-His-Val-Leu-Gln-Cys-Ala- <i>enlace S-S entre C-C</i>
5.	X <sub>m</sub> -CHGHPFAPC-X <sub>n</sub> <i>enlace S-S entre C-C</i>	-Cys-His-Gly-His-Pro-Phe-Ala-Pro-Cys- <i>enlace S-S entre C-C</i>
6.	X <sub>m</sub> -GCHGHPFAPCA-X <sub>n</sub> <i>enlace S-S entre C-C</i>	-Gly-Cys-His-Gly-His-Pro-Phe-Ala-Pro-Cys-Ala- <i>enlace S-S entre C-C</i>

Se prefiere además que o bien el péptido (i) que tiene SEQ ID NO:1 o bien el péptido (ii) que tiene SEQ ID NO:2 se derivatices con un polímero importante para la piel. Los polímeros importantes para la piel adecuados incluyen polietilenglicoles.

5

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición de aclaramiento de la piel que comprende un péptido tal como se reivindica en el primer aspecto de la presente invención y una base cosméticamente aceptable.

10 La composición de aclaramiento de la piel tal como se usa en el presente documento, pretende incluir una composición para la aplicación tópica a la piel de seres humanos para obtener beneficios de aclaramiento de la piel. Una composición de este tipo puede clasificarse generalmente como sin aclarado o con aclarado. La composición de la presente invención puede estar en forma de un líquido, loción, crema, espuma, exfoliante, gel, pastilla de jabón o tónico, o aplicarse con un accesorio o a través de una mascarilla facial, almohadilla o parche. Los ejemplos no  
15 limitativos de composiciones de aclaramiento de la piel incluyen lociones y cremas para la piel sin aclarado, geles de ducha, pastillas de jabón de tocador, antitranspirantes, desodorantes, barras de labios, bases de maquillaje, rímel, autobronceadores y lociones con filtro solar. "Piel" tal como se usa en el presente documento pretende incluir la piel en la cara y el cuerpo (por ejemplo, cuello, tórax, espalda, brazos, axilas, manos, piernas, nalgas y cuero cabelludo).

20 La composición de aclaramiento de la piel comprende preferiblemente desde el 0,0001 hasta el 10% en peso de péptido de la invención. Una cantidad más preferida del péptido es de desde el 0,001 hasta el 3% en peso, siendo una cantidad todavía más preferida de desde el 0,001 hasta el 1% en peso.

25 La composición de aclaramiento de la piel de la invención comprende una base cosméticamente aceptable. La base cosméticamente aceptable está preferiblemente en forma de una crema, loción, gel o emulsión.

30 La composición de aclaramiento de la piel de la invención puede prepararse usando diferentes sistemas y vehículos emulsionantes o no emulsionantes cosméticamente aceptables. Una base cosméticamente aceptable sumamente adecuada es en forma de una crema. Se prefieren especialmente las cremas hidratantes de rápida absorción. Las cremas hidratantes de rápida absorción comprenden generalmente del 5 al 25% p/p de ácido graso y del 0,1 al 10% p/p de jabón. Las cremas hidratantes de rápida absorción proporcionan un tacto mate sumamente apreciado a la piel. Se prefieren especialmente los ácidos grasos C12 a C20, prefiriéndose todavía más los ácidos grasos C14 a C18. El ácido graso más preferido es el ácido esteárico. El ácido graso en la composición está presente más  
35 preferiblemente en una cantidad en el intervalo del 5 al 20% en peso de la composición. Los jabones incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, como sales de sodio o potasio, siendo el más preferido el estearato de potasio. El jabón está presente generalmente en una cantidad en el intervalo del 0,1 al 10%, más preferiblemente del 0,1 al 3% en peso de la composición. Generalmente, se prepara una crema hidratante de rápida absorción tomando una cantidad deseada de materia grasa total y mezclando con hidróxido de potasio en cantidades deseadas. El jabón se forma habitualmente *in situ* durante el mezclado.

40 La composición de aclaramiento de la piel puede comprender agentes de aclaramiento de la piel distintos de los péptidos reivindicados en la presente invención. Otros agentes de aclaramiento de la piel adecuados incluyen vitamina B3 o su derivado, por ejemplo niacina, ácido nicotínico o niacinamida u otros agentes de aclaramiento de la piel bien conocidos, por ejemplo extracto de aloe, lactato de amonio, arbutina, ácido azelaico, ácido kójico, butil-  
45 hidroxianisol, butil-hidroxitolueno, ésteres de citrato, derivados de 3-difenilpropano, ácido 2,5-dihidroxibenzoico y sus derivados, ácido elágico, extracto de hinojo, 1-ascorbato de glucopiranosilo, ácido glucónico, ácido glicólico, extracto de té verde, hidroquinona, 4-hidroxianisol y sus derivados, derivados del ácido 4-hidroxibenzoico, ácido hidroxicaprílico, extracto de limón, ácido linoleico, ascorbil-fosfato de magnesio, extracto de raíz de morera, derivados de 2,4-resorcinol, derivados de 3,5-resorcinol, ácido salicílico, vitaminas como la vitamina B6, vitamina  
50 B12, vitamina C o vitamina A, un ácido dicarboxílico, derivados de resorcinol, ácido hidroxicarboxílico como ácido láctico y sus sales, por ejemplo lactato de sodio, y mezclas de los mismos. Un compuesto de vitamina B3 o su derivado, por ejemplo niacina, ácido nicotínico o niacinamida son los otros agentes de aclaramiento de la piel más preferidos, siendo el más preferido niacinamida. La niacinamida, cuando se usa, está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo del 0,1 al 10%, más preferiblemente del 0,2 al 5% en peso de la composición.

55 La composición de aclaramiento de la piel preferiblemente puede comprender adicionalmente uno o más filtros solares UV. Los filtros solares UV pueden ser inorgánicos u orgánicos.

60 Una amplia variedad de agentes de filtro solar orgánicos son adecuados para su uso en combinación con los componentes esenciales de esta invención. Los agentes de filtro solar UV-A/UV-B adecuados incluyen 2-hidroxi-4-

metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico, trioleato de digalofilo, 2,2-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, aminobenzoato de etil-4-(bis(hidroxipropilo)), 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, salicilato de 2-etilhexilo, p-aminobenzoato de glicerilo, salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, antranilato de metilo, ácido p-dimetil-aminobenzoico o aminobenzoato, p-dimetil-amino-benzoato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, ácido 2-(p-dimetilaminofenil)-5-sulfónico-benzoxazoico, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, butilmetoxidibenzoilmetano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico y mezclas de los mismos. Los filtros solares orgánicos más adecuados son p-metoxicinamato de 2-etilhexilo y butilmetoxidibenzoilmetano.

Puede usarse una cantidad segura y eficaz de filtro solar en la composición de aclaramiento de la piel de la presente invención. La composición comprende preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5%, de un agente de filtro solar.

Los bloqueadores solares inorgánicos útiles también se usan preferiblemente en la presente invención. Éstos incluyen, por ejemplo, óxido de zinc, óxido de hierro, sílice, tal como sílice pirogénica, y dióxido de titanio.

El dióxido de titanio ultrafino en cualquiera de sus dos formas, concretamente dióxido de titanio dispersable en agua y dióxido de titanio dispersable en aceite, es especialmente adecuado para la invención. El dióxido de titanio dispersable en agua es dióxido de titanio ultrafino, cuyas partículas no están recubiertas o están recubiertas con un material para conferir una propiedad de superficie hidrófila a las partículas. Los ejemplos de tales materiales incluyen óxido de aluminio y silicato de aluminio.

El dióxido de titanio dispersable en aceite es dióxido de titanio ultrafino, cuyas partículas presentan una propiedad de superficie hidrófoba, y que, con este fin, pueden recubrirse con jabones metálicos tales como estearato de aluminio, laurato de aluminio o estearato de zinc, o con compuestos de organosilicona.

Por "dióxido de titanio ultrafino" quiere decirse partículas de dióxido de titanio que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 100 nm, preferiblemente 70 nm o menos, más preferiblemente de 10 a 40 nm y lo más preferiblemente de desde 15 hasta 25 nm.

Mediante aplicación tópica a la piel de una mezcla tanto de dióxido de titanio ultrafino dispersable en agua como de dióxido de titanio ultrafino dispersable en aceite, puede lograrse una protección potenciada de manera sinérgica de la piel frente a los efectos perjudiciales de los rayos tanto UV-A como UV-B.

El dióxido de titanio ultrafino es el agente bloqueador solar inorgánico preferido según esta invención. La cantidad total de bloqueador solar que se incorpora preferiblemente en la composición según la invención es de desde el 0,1 hasta el 5% en peso de la composición.

La composición según la invención también puede comprender otros diluyentes. Los diluyentes actúan como dispersante o portador para otros materiales presentes en la composición de modo que se facilite su distribución cuando la composición se aplica a la piel.

Diluyentes distintos al agua pueden incluir emolientes líquidos o sólidos, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de vehículo, que pueden usarse individualmente o como mezclas de uno o más vehículos, son los siguientes:

emolientes, tales como alcohol estearílico, monorrucinoleato de glicerilo, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, alcohol eicosanílico, alcohol behenílico, palmitato de cetilo, aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de colza, aceite de semilla de cártamo, aceite de onagra, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de aguacate, aceite de semillas de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, vaselina, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo;

disolventes, tales como alcohol etílico, isopropanol, acetona, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol y monoetil éter de dietilenglicol;

polvos, tales como creta, talco, arcilla esméctica, caolín, almidón, gomas, sílice coloidal, poliácrlato de sodio, esmectitas de tetra-alquil y/o triálquil-aril-amonio, silicato de aluminio y magnesio modificado químicamente, arcilla montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirogénica, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica y monoestearato de etilenglicol.

La base cosméticamente aceptable es habitualmente desde el 10 hasta el 99,9%, preferiblemente desde el 50 hasta

el 99% en peso de la composición y puede formar, en ausencia de otros adyuvantes cosméticos, el resto de la composición.

5 La composición de la invención puede comprender una base de desodorante convencional como la base cosméticamente aceptable. Por desodorante quiere decirse un producto en barra, de tipo *roll-on* o de medio propelente que se usa para un beneficio desodorante personal, por ejemplo la aplicación en la zona de las axilas que puede contener o no agentes activos antitranspirantes.

10 Las composiciones de desodorante pueden estar generalmente en forma de sólidos firmes, sólidos blandos, geles, cremas y líquidos y se dispensan usando aplicadores apropiados para las características físicas de la composición.

15 Las composiciones de desodorante que se suministran a través de dispositivos de tipo *roll-on* comprenden generalmente un portador líquido. Tal portador líquido puede ser hidrófobo o comprender una mezcla de líquidos tanto hidrófilos como hidrófobos. Pueden estar en forma de una emulsión o una microemulsión. El portador líquido o mezcla de portadores constituye a menudo desde el 30 hasta el 95% en peso de la composición y en muchos casos desde el 40 hasta el 80%.

20 Los portadores líquidos hidrófobos pueden comprender comúnmente uno o más materiales seleccionados dentro de las clases químicas de los siloxanos, hidrocarburos, alcoholes alifáticos ramificados, ésteres y éteres que tienen un punto de fusión no mayor de 25°C y un punto de ebullición de al menos 100°C.

25 Los líquidos portadores hidrófilos que pueden emplearse en composiciones en el presente documento comprenden comúnmente agua y/o un alcohol mono- o polihidroxilado o un homólogo miscible en agua. Los alcoholes monohidroxilados son a menudo de cadena corta, mediante lo que quiere decirse que contienen hasta seis carbonos, y en la práctica con la mayor frecuencia son etanol o a veces isopropanol. Los alcoholes polihidroxilados comprenden comúnmente etilen- o propilenglicol, o puede emplearse un homólogo tal como dietilenglicol.

30 Las composiciones que permanecen en forma líquida pueden aplicarse empleando aplicadores convencionales tales como un dispositivo de tipo *roll-on* o bombeándose o expulsándose a través de un orificio de generación de pulverización. Tales composiciones pueden espesarse, por ejemplo, usando uno o más espesantes descritos posteriormente en el presente documento.

35 Las composiciones que son sólidos firmes, obtenidas comúnmente mediante el uso de un gelificante o estructurante, pueden aplicarse empleando un aplicador en barra y los sólidos blandos, los geles y las cremas pueden aplicarse empleando un aplicador que tiene un cabezal de dispensación dotado de al menos una abertura a través de la que puede extruirse el sólido blando, el gel o la crema con una leve presión.

40 Los espesantes o gelificantes adecuados que pueden usarse para lograr esto es mediante el uso de materiales solubles o dispersables en agua de mayor viscosidad, incluyendo diversos de los emulsionantes, y/o espesarse o gelificarse con polímeros solubles en agua o dispersables en agua incluyendo poliácridatos, y polímeros naturales solubles o dispersables en agua, tales como derivados de almidón o polisacárido solubles en agua, tales como alginatos, carragenanos, agarosa y polímeros dispersables en agua incluyen derivados de celulosa.

45 La concentración de tales polímeros en la composición se selecciona a menudo en el intervalo de desde el 1 hasta el 20%, dependiendo del grado de espesamiento o estructuración requerido, y la eficacia del polímero elegido en el líquido/mezcla.

50 Una clase de estructurante que es deseable en virtud de su capacidad probada desde hace mucho tiempo para producir sólidos firmes y más recientemente en la preparación de sólidos blandos, comprende ceras. En el presente documento, el término cera se emplea para englobar no sólo materiales de origen natural que son sólidos con un tacto ceroso e insolubles en agua a 30-40°C, pero que se funden a una temperatura algo mayor, normalmente de entre 50 y 95°C, tal como cera de abejas, candelilla o cera de carnauba, sino también materiales que tienen propiedades similares. Tales otras ceras incluyen ceras de hidrocarburos, por ejemplo cera de parafina, cera mineral y cera microcristalina; ceras sintéticas, tales como polietileno de 2.000 a 10.000 Dalton; derivados cerosos o

55 componentes cerosos de ceras naturales.

Pueden emplearse mezclas de materiales dentro de cada clase de gelificante/estructurante.

60 Cuando la composición de desodorante empleada en el presente documento comprende una composición en aerosol, contiene un propelente además de una composición de base tal como se describió anteriormente en el presente documento, comúnmente en una razón en peso de desde 95:5 hasta 40:60, y en muchas formulaciones, la razón en peso es de desde 90:10 hasta 50:50.

65 El propelente es de manera conveniente un material de bajo punto de ebullición, normalmente de ebullición por debajo de -5°C, por ejemplo un alcano tal como propano, butano o isobutano, y que contiene posiblemente una fracción de pentano o isopentano, o un hidrofluorocarbono o fluorocarbono de contenido en carbono similar. Durante



el llenado del envase de aerosol, el gas propelente se licua en virtud de la elevada presión que se genera en el mismo.

5 La composición de la invención puede comprender adicionalmente un agente activo antitranspirante. Los agentes activos antitranspirantes incluyen sales metálicas de aluminio, zinc, zirconio y mezclas de zirconio y aluminio de sulfatos, cloruros, clorohidróxidos, tetraclorhidrex-glicinatos, alumbres, formiatos, lactatos, sulfonatos de bencilo, succinatos, sulfonatos de fenol y similares. Los niveles típicos de los agentes activos antitranspirantes/desodorantes son de desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 35%, preferiblemente de desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 25% en peso de la composición. La composición puede incluir además un agente complejante tal como un ácido orgánico o derivado del mismo que pueden formar complejos con la sal metálica antitranspirante. Los ejemplos de tales agentes complejantes incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, glicina y similares junto con sus sales cosméticamente aceptables. Los niveles típicos de agente complejante son de desde aproximadamente el 0% hasta aproximadamente el 15% en peso de la composición.

20 Las composiciones de la presente invención pueden comprender una amplia gama de otros componentes opcionales. El CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, segunda edición, 1992, que se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad, describe una amplia variedad de componentes cosméticos y farmacéuticos no limitativos usados comúnmente en la industria del cuidado de la piel, que son adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Los ejemplos incluyen: antioxidantes, aglutinantes, aditivos biológicos, agentes tamponantes, colorantes, espesantes, polímeros, astringentes, fragancia, humectantes, agentes opacificantes, acondicionadores, agentes exfoliantes, agentes de ajuste del pH, conservantes, extractos naturales, aceites esenciales, agentes refrescantes de la piel, agentes calmantes para la piel y agentes de cicatrización de la piel.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de aclaramiento de la piel que comprende aplicar a la piel un péptido tal como se reivindica en el primer aspecto de la invención.

30 Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un péptido del primer aspecto de la invención para el aclaramiento de la piel. Este uso es preferiblemente no terapéutico.

35 Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un péptido del primer aspecto de la invención para inmunomodulación. Este uso puede ser terapéutico o no terapéutico, preferiblemente no terapéutico.

Según aún otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un péptido según la reivindicación 1 para la modulación de la masa corporal. Este uso puede ser terapéutico o no terapéutico, preferiblemente no terapéutico.

40 La invención se describe a continuación adicionalmente a modo de los siguientes ejemplos no limitativos.

### Ejemplos

#### Ejemplos 1 a 7:

45 Se midió la capacidad de diversos materiales para actuar como agentes de aclaramiento de la piel usando el ensayo del contenido en melanina. Se llevaron a cabo los experimentos según el siguiente procedimiento:

50 Se sembró una mezcla de razón 2:1 que contenía 100.000 queratinocitos epidérmicos humanos neonatales (HeKn) (queratinocitos de prepucio neonatal de Cascade Biologicals) y 50.000 melanocitos epidérmicos humanos neonatales con pigmentación oscura (HeMnDP) (melanocitos de prepucio neonatal de células con pigmentación oscura de Cascade Biologicals) por pocillo, en una placa de cultivo celular de 24 pocillos, para establecer un sistema de cocultivo. Tras la incubación durante la noche, se trataron las células con medios nuevos que contenían los compuestos activos de prueba (controles no tratados o de vehículo configurados en paralelo) y se incubaron durante 72 horas tras el tratamiento. Entonces se retiraron los medios y se sustituyeron por 80 µl de dimetilsulfóxido (DMSO). Se incubó la placa adicionalmente con DMSO durante 1 hora a 65°C, tras lo cual se trituró el contenido de los pocillos y se usó la misma muestra para someter a ensayo tanto el contenido en melanina (leído a 450 nm en un lector de placas) como la estimación de proteína (método con ácido bicinconínico normal, kit de Peirce). El % de reducción de melanina era con respecto al control no tratado. En la tabla 2 a continuación, se muestra la reducción del contenido en melanina para los diversos materiales.

60

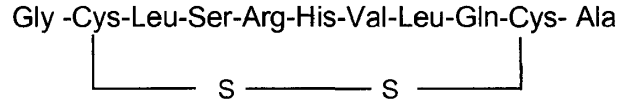
Tabla 2

0	PÉPTIDO AÑADIDO	% DE REDUCCIÓN DEL CONTENIDO EN MELANINA
1	Control no tratado	0
2	Péptido 1 42 µM	5 (±2)
3	Péptido 1 420 µM	22 (±3)

## ES 2 541 364 T3

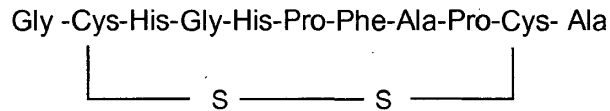
4	Péptido 2 46 $\mu$ M	12 ( $\pm$ 10)
5	Péptido 2 460 $\mu$ M	Citotóxico
6	Mezcla de péptido 1 42 $\mu$ M y péptido 2 46 $\mu$ M	43 ( $\pm$ 2)
7	Ácido kójico 100 $\mu$ M	19 ( $\pm$ 1)

En la tabla anterior, el péptido 1 se refiere a



5

En la tabla anterior, el péptido 2 se refiere a



- 10 Los datos de la tabla 2 indican que los péptidos según la invención redujeron el contenido en melanina, proporcionando de ese modo aclaramiento de la piel, que es comparable al agente usado en el pasado, por ejemplo ácido kójico. Los datos también ilustran la interacción sinérgica entre los dos péptidos de la invención, proporcionando ese modo un aclaramiento potenciado de la piel.
- 15 Se llevó a cabo un conjunto independiente de experimentos usando métodos similares a los descritos anteriormente, para estudiar la reproducibilidad de los datos. Los datos de este conjunto independiente de experimentos confirmaron la reproducibilidad.

**REIVINDICACIONES**

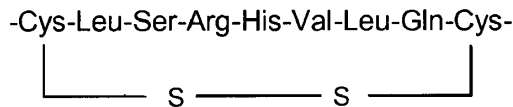
1. Péptido seleccionado de:

5 (i) SEQ ID NO:1 es  $X_m$ -Leu-Ser-Arg-His-Val-Leu-Gln- $X_n$  ( $X_m$ -LSRHVLQ- $X_n$ ); o

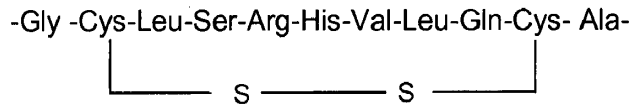
(ii) SEQ ID NO:2 es  $X_m$ -His-Gly-His-Pro-Phe-Ala-Pro- $X_n$  ( $X_m$ -HGHPFAP- $X_n$ ),

10 en el que cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Thr, Phe, Tyr, Trp, Cys, Pro, His, Glu, Asp, Gln, Asn, Lys, Arg y Met, y m y n son cada uno independientemente un número entero desde 0 hasta 5.

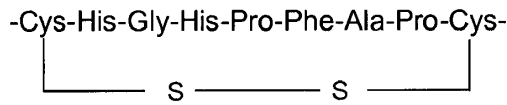
2. Péptido según la reivindicación 1, en el que el péptido (i) comprende el residuo de aminoácidos cíclico:



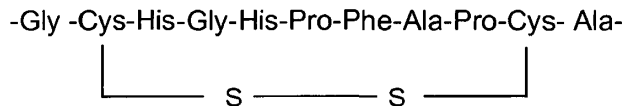
3. Péptido según la reivindicación 2, en el que el péptido (i) comprende el residuo de aminoácidos cíclico:



4. Péptido según la reivindicación 1, en el que el péptido (ii) comprende el residuo de aminoácidos cíclico:



5. Péptido según la reivindicación 4, en el que el péptido (ii) comprende el residuo de aminoácidos:



6. Péptido según la reivindicación 1, en el que dicho péptido se derivatiza con polietilenglicol.

7. Composición de aclaramiento de la piel que comprende un péptido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y una base cosméticamente aceptable.

8. Composición de aclaramiento de la piel según la reivindicación 7, que comprende desde el 0,0001 hasta el 10% en peso de dicho péptido.

9. Método de aclaramiento de la piel que comprende aplicar a la piel un péptido según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6.

40 10. Uso de un péptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el aclaramiento de la piel.