

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 999**

51 Int. Cl.:

<b>C07K 5/06</b>	(2006.01)	<b>C07K 5/11</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/08</b>	(2006.01)	<b>C07K 5/093</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)	<b>C07K 5/037</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/10</b>	(2006.01)	<b>C07K 5/02</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)		
<b>A61Q 5/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/64</b>	(2006.01)		
<b>C07K 14/00</b>	(2006.01)		
<b>C07K 5/068</b>	(2006.01)		
<b>C07K 5/113</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2012 PCT/KR2012/004029**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO12161497**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2012 E 12789455 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2716651**

54 Título: **Derivados peptídicos que tienen un efecto hidratante superior y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**23.05.2011 KR 20110048722**

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

**31.10.2017**

73 Titular/es:

**INCOSPHARM CORPORATION (100.0%)  
112 Bioventure Center Korea Research Institute  
of Bioscience & Biotechnology 52 Eoeun-dong  
Yuseong-gu  
Daejeon 305-806, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, KEE-DON;  
LIM, CHAE-JIN;  
YOON, SEOK-JEONG y  
KWON, SEON-DEOK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 639 999 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**

Derivados peptídicos que tienen un efecto hidratante superior y usos de los mismos

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un efecto hidratante excelente, y su uso para la hidratación. Más específicamente, la presente invención se refiere a un nuevo análogo peptídico o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un método para su preparación, a una composición cosmética hidratante que lo comprende como ingrediente activo y a una composición farmacéutica para la prevención y tratamiento de xeroderma.

**Antecedentes en la técnica**

Desde el punto de vista médico, la piel realiza una función como película protectora en la parte más externa del cuerpo humano, y realiza importantes funciones para prevenir la pérdida de ingredientes corporales tales como agua, electrolitos y similares y simultáneamente bloquear la entrada de sustancias nocivas externas. Particularmente, el estrato córneo forma la capa más externa de la piel para prevenir la pérdida de humedad dentro de la piel en un ambiente externo seco, y simultáneamente, mantiene la humedad apropiada y presenta flexibilidad y elasticidad.

En el estrato córneo de la piel normal, normalmente está contenida el 10 % o más de la humedad para proporcionar elasticidad y flexibilidad. El grado de contenido de humedad disminuye de la dermis a la epidermis. El estrato córneo consiste en aproximadamente el 15 % de agua, el 70 % de proteínas y el 15 % de lípidos, mientras que la dermis, en particular el queratinocito consiste en el 70 % de agua, el 15 % de proteínas y el 5 % de lípidos. A medida que el queratinocito se aproxima a la superficie, el contenido de humedad disminuye gradualmente, y finalmente alcanza el 5-10 %. La parte más externa de la piel, incluso si la piel está muy sana, no contiene el 20 % o más de agua. El contenido de humedad del estrato córneo de la piel húmeda normalmente es de aproximadamente el 15 %.

Sin embargo, la piel pierde el equilibrio hídrico debido a diversos factores incluyendo ambientes externos tales como envejecimiento, el cambio en la secreción de hormonas, el viento, la temperatura y el sol, y similares, y factores físicos tales como el lavado y afeitado y similares, y se convierte fácilmente en piel seca con un contenido de humedad del 10 % o menos. Por lo tanto, la piel pierde elasticidad y flexibilidad y, eventualmente, la función de protección de la piel desaparece induciendo la fisuración de la piel, eritema, prurito y similares, y peor aún, generar enfermedades de la piel tales como soriasis, dermatitis atópica y similares.

Para resolver estos problemas, puede ser ideal resolver los factores causales, pero como las causas son diversas y en su mayoría incontrolables, se considera la segunda mejor solución. Esto puede incluir un método para bloquear la evaporación del agua de las células de la piel para evitar la disminución del contenido de humedad de la piel y un método para minimizar la irritación del entorno externo formando una película de hidratación artificial sobre la piel. Entre ellos, el método para formar una película hidratante artificial es el más simple, y para ello, se están desarrollando diversos tipos de hidratantes y cosméticos hidratantes para la piel.

Sin embargo, los materiales respetuosos con la piel que se utilizan convencionalmente como materias primas de hidratantes y cosméticos hidratantes tienen varios problemas. Por ejemplo, aunque los alcoholes polihidroxilados como la glicerina o el sorbitol que se utilizan principalmente como ingredientes hidratantes presentan un efecto hidratante excelente, provocan una adhesividad grave induciendo incomodidad y se separan fácilmente de la superficie de la piel debido a influencias físicas y, por tanto, no se puede esperar efectos duraderos. Además, materias primas como el propilenglicol y el 1,3-butilenglicol puede causar efectos secundarios a la piel tales como eritema, cuando se utilizan repetidamente en una gran cantidad. Además, los factores hidratantes naturales (FIN) de lactato de Na, ácido pirrolidona carboxílico de sodio (PCA-Na), urea y similares tienen fuertes propiedades electrolíticas y, por lo tanto, tienen problemas al dañar la estabilidad de la emulsión de cosméticos o del hidratante, y similares, y sus efectos son limitados.

Recientemente, se están haciendo cada vez más esfuerzos para formar una película hidratante sobre la piel usando materiales biológicos o biomateriales en lugar de materiales químicos. Entre ellos, se han realizado muchos esfuerzos para usar extractos naturales, varias proteínas y productos de descomposición de las mismas como ingredientes hidratantes, y en la práctica, se han desarrollado productos que contienen estos ingredientes y están disponibles en el mercado. Como producto de descomposición de proteínas, se utiliza principalmente el producto de descomposición de colágeno, el producto de descomposición de elastina, el producto de descomposición de seda y similares. Sin embargo, no presentan efectos hidratantes consistentes, y deben estar contenidos en altas concentraciones para conseguir efectos hidratantes porque los efectos son leves.

En particular, la seda, que es fibra basada en proteínas que consiste en fibroína y sericina, en el pasado se ha usado principalmente como tela, pero recientemente, se ha encontrado a través de los estudios que la proteína de la seda y sus productos de descomposición, los péptidos y aminoácidos, tienen los efectos para disminuir la

concentración de colesterol en la sangre, aliviar las resacas y prevenir la demencia, y por lo tanto, ha captado la atención como alimentos funcionales y cosméticos para la salud. Además, en varias patentes y documentos se ha descrito que la proteína derivada de la seda y su producto de descomposición, el péptido de la seda, poseen efectos hidratantes y por lo tanto se pueden utilizar como cosméticos.

5 Específicamente, la patente coreana n.º 10-0428431 describe el uso del producto de descomposición de la proteína de la seda por proteinasa (proteína de la seda de bajo peso molecular), la patente coreana n.º 10-0652122 describe el uso del producto de hidrólisis de la sericina, la solicitud de patente coreana n.º 10-2003-0053873 y la solicitud de patente coreana n.º 10-2003-0018086 describen el uso de la proteína sericina, y el Journal of Cosmetic Dermatology, 2005, 4: 250-257 menciona la posibilidad de usar la proteína sericina como crema hidratante. Sin embargo, estos artículos solo mencionan la sericina y su producto de descomposición entre la proteína de la seda, y los resultados son en su mayor parte para efectos hidratantes limitados durante un tiempo corto, y por lo tanto, en uso práctico, no se puede obtener un efecto hidratante suficiente.

15 Además, la patente coreana n.º 10-0847299 describe el uso de fragmentos de péptidos de seda específicos que tienen mayores efectos hidratantes al eliminar la interferencia de fragmentos sin efectos hidratantes entre los productos de descomposición de la proteína fibroína. Sin embargo, de acuerdo con el proceso de obtención de productos de descomposición, los rendimientos y los efectos hidratantes de los productos finales pueden variar, y cuando se aplica a una formulación cosmética, el tiempo de retención de la humedad puede no exceder de 8 horas y, por lo tanto, existe una demanda de mejora del rendimiento. La solicitud de patente francesa FR2944446 describe péptidos que contienen lisina a partir de la hidrólisis de proteínas vegetales, para su uso en el tratamiento cosmético o farmacéutico de la piel. El documento WO2010/082176 describe péptidos que contienen lisina que se han alquilado con un ácido graso sobre las cadenas laterales de la lisina, para uso cosmético sobre la piel.

## 25 **Divulgación**

### **Problema técnico**

30 Por consiguiente, como resultado de los esfuerzos para superar los problemas anteriores y desarrollar un hidratante con un excelente efecto hidratante de larga duración, los inventores sintetizaron análogos peptídicos de un nuevo concepto que comprende solo grupos funcionales con un excelente efecto hidratante de los fragmentos del producto de descomposición de la proteína fibroína entre el producto de descomposición de la proteína de la seda, investigaron los excelentes efectos hidratantes de estos análogos peptídicos, y completaron la presente invención.

### 35 **Solución técnica**

Un objetivo de la invención es proporcionar un nuevo análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un efecto hidratante excelente.

40 Otro objetivo de la invención es proporcionar un método para preparar el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objetivo más de la invención es proporcionar una composición cosmética hidratante que comprende el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Todavía otro objetivo de la invención es proporcionar una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento del xeroderma que comprende el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Todavía otro objetivo más de la invención es proporcionar un método para hidratar la piel, que comprende administrar el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un individuo. También se describe un método para tratar el xeroderma, que comprende administrar el análogo peptídico o su sal farmacéuticamente aceptable a un individuo.

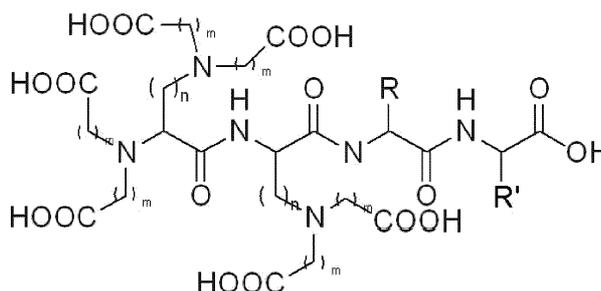
### **Efectos beneficiosos**

55 Los análogos peptídicos con un excelente efecto hidratante de acuerdo con la presente invención pueden mantener un estado de hidratación óptimo de la piel sin efectos secundarios tales como irritación de la piel cuando se aplica al cuerpo humano, anticipando así la mejora del estado de la piel debido a problemas de la piel por sequedad e inhibición del empeoramiento de la piel, y puede ser muy útil en los campos industriales de medicina externa, fabricación de cosméticos y similares.

65 Una composición hidratante que comprende los análogos peptídicos con un excelente efecto hidratante de acuerdo con la presente invención además puede manifestar un efecto excelente para mejorar la capacidad de retención de la humedad de la piel y tiene buena aplicabilidad y extensibilidad cuando se aplica a la piel. La composición hidratante de la piel que comprende análogos peptídicos con un excelente efecto hidratante no produce efectos secundarios y pegajosidad en la piel y forma una película hidratante de larga duración sobre la superficie de la piel y,



Fórmula química 3



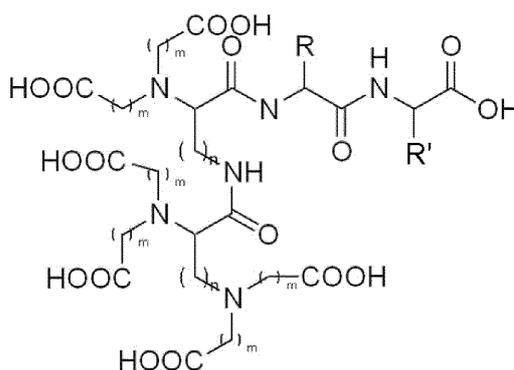
5 en la que R y R' son iguales o diferentes e independientemente representan una cadena lateral de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, asparagina, glutamina, arginina, triptófano y tirosina, n es un número entero de 3 a 7, y m es 1.

10 Más específicamente, el análogo peptídico de la Fórmula química 3 puede ser preferentemente un tetrapéptido en el que la lisina N-alquilada o la ornitina N-alquilada forman independiente o simultáneamente un dipéptido, y el ácido aspártico, el ácido glutámico, la arginina, la histidina o la lisina están unidos a amida; y sus ejemplos específicos pueden incluir (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-arginina-histidina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-arginina-lisina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-histidina-lisina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-arginina-histidina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-arginina-lisina, u (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-histidina-lisina (en los que "-" representa un enlace amida).

25

De acuerdo con otra realización preferible, la presente invención se refiere a un análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una estructura de la siguiente Fórmula química 4.

Fórmula química 4



30 en la que R y R' son iguales o diferentes e independientemente representan una cadena lateral de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, asparagina, glutamina, arginina, triptófano y tirosina, n es un número entero de 3 a 7, y m es 1.

35

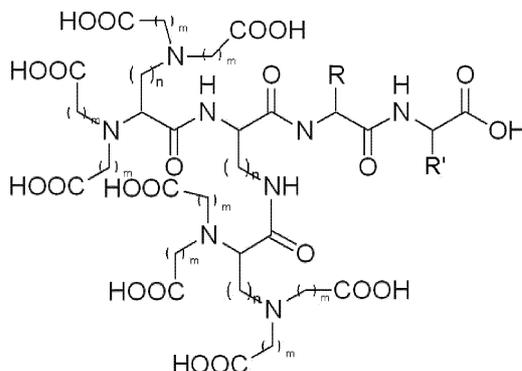
Más específicamente, el análogo peptídico de la Fórmula química 4 puede ser preferentemente un tetrapéptido en el que la lisina N-alquilada o la ornitina N-alquilada forman independiente o simultáneamente un enlace amida a la cadena lateral de lisina N-alquilada u ornitina N-alquilada y el ácido aspártico, el ácido glutámico, la arginina, la histidina o la lisina están unidos a amida; y sus ejemplos específicos pueden incluir (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (lisina N-alquilada unida por amida a

40

la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-arginina-histidina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-arginina-lisina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-histidina-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina-histidina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-arginina-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-histidina-lisina (en los que "-" representa un enlace amida).

De acuerdo con otra realización preferible, la presente invención se refiere a un análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una estructura de la siguiente Fórmula química 5.

Fórmula química 5



en la que R y R' son iguales o diferentes e independientemente representan una cadena lateral de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, asparagina, glutamina, arginina, triptófano y tirosina, n es un número entero de 3 a 7, y m es 1.

Más específicamente, el análogo peptídico de la Fórmula química 5 puede ser preferentemente un pentapéptido en el que la lisina N-alquilada o la ornitina N-alquilada forman enlaces amida simultáneamente a la cadena N-terminal y la cadena lateral de lisina u ornitina y ácido aspártico, ácido glutámico, arginina, histidina o lisina están unidas a amida; y sus ejemplos específicos pueden incluir (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido aspártico-ácido glutámico, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido aspártico-arginina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido aspártico-histidina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido glutámico-arginina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido glutámico-histidina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido glutámico-lisina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-arginina-histidina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-arginina-lisina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-histidina-lisina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido aspártico-ácido glutámico, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido aspártico-arginina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido aspártico-histidina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido aspártico-lisina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido glutámico-arginina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido glutámico-histidina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido glutámico-lisina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-arginina-histidina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-arginina-lisina, u (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-histidina- lisina.

En los que "-" representa un enlace amida; "(lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina" indica que las lisinas N-alquiladas forman respectivamente enlaces amida a la cadena N-terminal y la cadena lateral de la lisina; y "(ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina" indica que las ornitinas N-alquiladas forman respectivamente enlaces amida con la cadena N-terminal y la cadena lateral de ornitina.

Con el fin de desarrollar los análogos peptídicos de la presente invención, los inventores observaron asiduamente la estructura de los materiales con restos hidrófilos y la capacidad de retención de la humedad. Como resultado, se pudo derivar un ácido carboxílico como resto reactivo que existe normalmente en un aminoácido, ácido pirrolidona carboxílico, ácido aminohexanoico, y similares, que se sabe que tienen un efecto hidratante excelente. Además,

como resultado del análisis de la composición de los fragmentos con un excelente efecto hidratante entre el producto de descomposición del péptido de seda, se confirmó que la mayoría de ellos comprenden un grupo ácido carboxílico en di- o tripéptidos. De este modo, se pudieron desarrollar los análogos peptídicos de la Fórmula química 1 a la Fórmula química 5, que incluyen di- o tripéptidos y suficientes ácidos carboxílicos y que tienen un efecto hidratante maximizado.

5

Además, la presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los análogos peptídicos de la Fórmula química 1 a la Fórmula química 5.

10 Como se usa en la presente memoria, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de ácido inorgánico, ácido orgánico o base. Ejemplos del ácido adecuado pueden incluir ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido bencenosulfónico y similares. Las sales derivadas de una base adecuada pueden incluir metal alcalino, metal alcalinotérreo tal como magnesio y amonio, y similares.

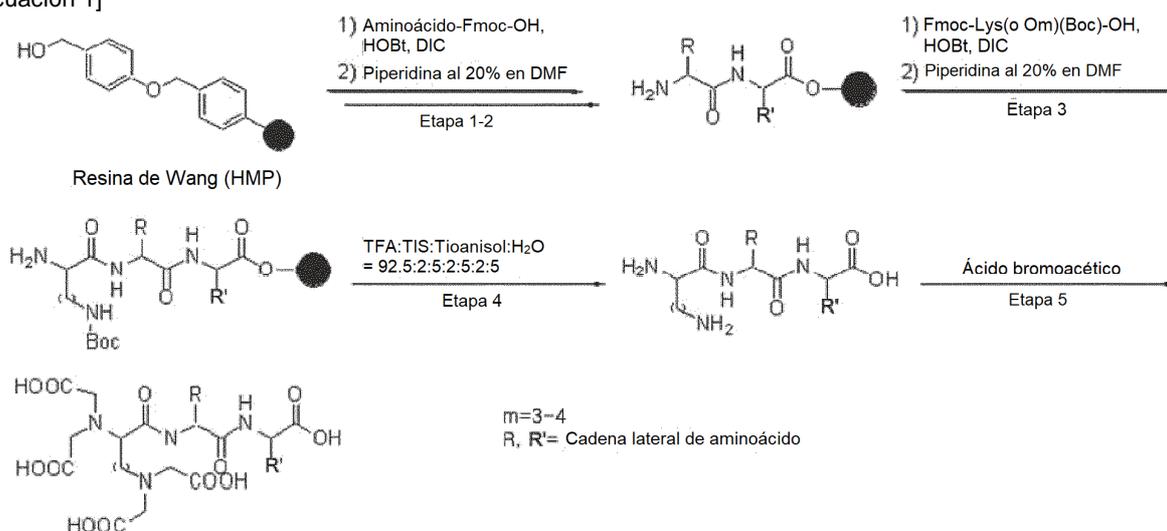
15

De acuerdo con otra realización, en este documento se describe un método para sintetizar los nuevos análogos peptídicos.

20

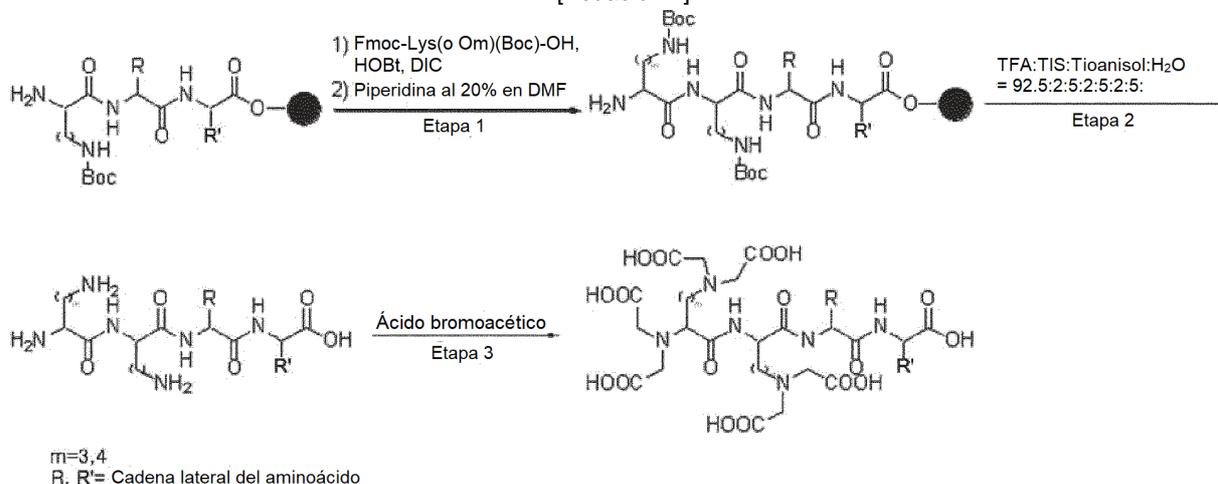
Los análogos peptídicos o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando técnicas conocidas en la materia. Los métodos de síntesis representativos se resumen en la siguiente Ecuación 1 a la Ecuación 4.

[Ecuación 1]

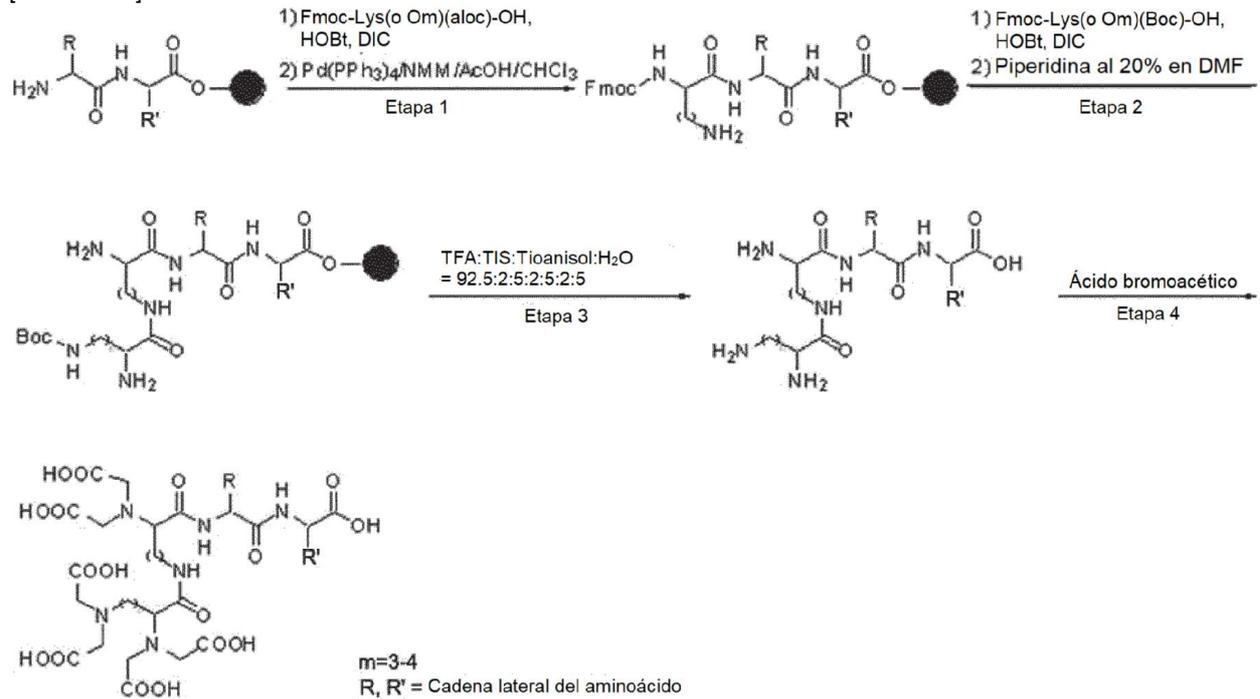


25

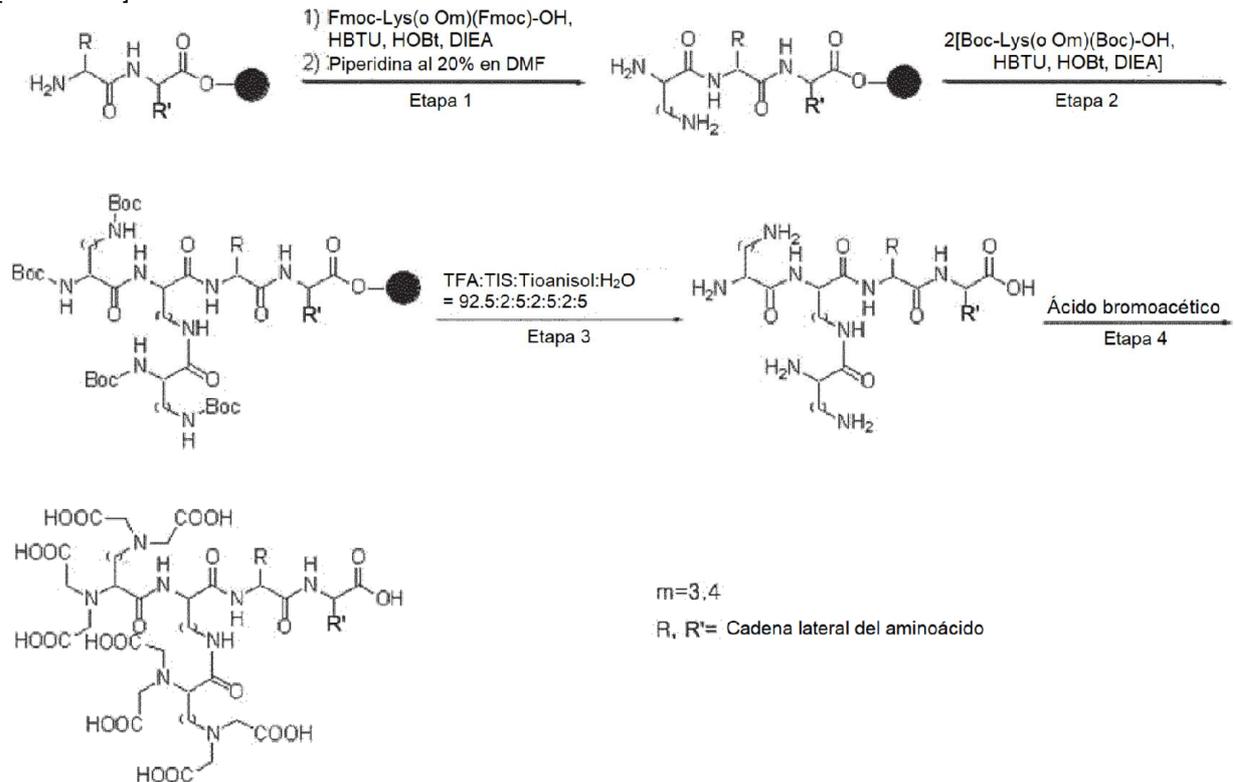
[Ecuación 2]



[Ecuación 3]



[Ecuación 4]



5

En los ejemplos específicos de la presente invención, los análogos peptídicos con efecto hidratante se sintetizaron usando un proceso de síntesis química con Fmoc de acuerdo con la síntesis de péptidos en fase sólida (SPSS) y un método de síntesis de química en solución.

10

De acuerdo con el método de síntesis de péptidos en fase sólida, se sintetiza un péptido 1) cargando aminoácido protegido sobre una resina; 2) eliminando el grupo protector del aminoácido; 3) induciendo una reacción de acoplamiento del aminoácido; 4) confirmando la reacción (por ejemplo, ensayo de Kaiser); 5) retirando la resina y el grupo protector; y 6) solidificando el péptido, y finalmente, se sintetizó un compuesto mediante una reacción de N-

alquilación en una fase en solución.

A continuación, el método de síntesis se explicará con más detalle de acuerdo con cada etapa.

5 En la etapa 1), el aminoácido se carga sobre una resina. Como resina, se puede usar la resina de hidroxilo de Wang (HMP, 4-hidroximetilfenoxi) y similares y la resina se hincha añadiendo un disolvente apropiado. Como disolvente, se puede usar MC (cloruro de metileno), pero sin limitarse al mismo. A continuación, el disolvente se elimina a presión reducida y a un recipiente se añaden un aminoácido protegido disuelto en un disolvente apropiado y una solución mixta de DIC (diisopropilcarbodiimida) y DMAP (4-dimetilaminopiridina) y se hace reaccionar. Como disolvente, por  
10 ejemplo, se puede usar DMF (dimetilformamida), y como grupo protector del aminoácido, se puede usar Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo), pero no se limitan a ellos.

En la etapa 2), se elimina el grupo protector de aminoácidos. La eliminación del grupo protector de aminoácidos se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido normalmente en la técnica, y en ejemplos específicos de la  
15 invención, la solución de aminoácidos cargada en una resina se elimina a presión reducida y se lava y a continuación se hace reaccionar con una solución de DMF diluida con piperidina para separar un grupo protector.

En la etapa 3), se induce una reacción de acoplamiento de aminoácidos. La reacción de acoplamiento de aminoácidos se puede llevar a cabo por métodos conocidos habitualmente en la técnica, por ejemplo, un método  
20 con HOBt-DCC (N-hidroxibenzotriazol-diciclohexilcarbodiimida) o un método con HOBt-DIC (N-hidroxibenzotriazol-diisopropilcarbodiimida) y similares (Wang C. Chan, Perter D. white, "Fmoc solid phase peptide synthesis", Oxford). Además, la reacción puede progresar usando un reactivo de acoplamiento tal como N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de benzo-triazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de benzo-  
25 triazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio] (HATU), 1H-hidroxi-benzotriazol (HOBt), 1H-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), y similares, y la reacción puede progresar mediante la adición de una base orgánica tal como ácido trifluoroacético (TFA), diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina (NMM), y similares de acuerdo con el reactivo de acoplamiento, pero no limitado al mismo.

30 En la etapa 4), se confirma si la reacción se ha producido o no. Por ejemplo, en ejemplos específicos de la invención, se utiliza el ensayo de Kaiser (E. Kaiser y col., Anal. Biochem. (1970) 34, 595)) para confirmar la reacción de acoplamiento de aminoácidos. El ensayo de Kaiser es un método cualitativo para confirmar la existencia del grupo funcional de amina primaria por diferencia en el cambio de color usando ninhidrina. Específicamente, después  
35 de la reacción de acoplamiento de aminoácidos, se añaden 2-3 gotas de soluciones de ensayo de Kaiser a una pequeña cantidad de resina lavada, y a continuación se observa un cambio de color de resina durante un tiempo específico y si no hay cambio de color de resina, se considera que la reacción de acoplamiento ha progresado, y se lleva a cabo la reacción subsiguiente, y si la resina se vuelve azul, se considera que las partes sin reaccionar permanecen, y la reacción de acoplamiento de aminoácidos se puede llevar a cabo de nuevo.

40 En la etapa 5), se eliminan la resina y el grupo protector. Las etapas 3) a 5) se repiten para eliminar la resina en el péptido sintetizado, y la cadena lateral de aminoácido se desprotege. La eliminación de la resina y el grupo protector de aminoácidos se puede llevar a cabo por métodos conocidos habitualmente en la técnica, y en ejemplos específicos de la invención, se obtiene una solución de péptido añadiendo una solución de escisión que consiste en  
45 TFA (ácido trifluoroacético), TIS (triisopropilsilano), tioanisol, H<sub>2</sub>O y EDT (etanoditiol). La composición de la solución se puede modificar apropiadamente por alguien con conocimientos en la técnica según las condiciones del experimento.

En la etapa 6), el péptido se solidifica. Por ejemplo, se puede añadir una cantidad excesiva de un disolvente de  
50 dietiléter para producir un sólido precipitado, pero no limitado a los mismos. Si el péptido se sintetiza mediante las etapas anteriores, se puede llevar a cabo una N-alquilación del péptido para introducir un grupo alquilo en un grupo amino deseado. En la presente invención, puesto que es preferible alquilar -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(=O)OH en el grupo amino del péptido, se puede utilizar ácido bromoacético, y similares, capaces de proporcionar un grupo alquilo como agente de alquilación, pero sin limitarse a ello.

55 Los análogos peptídicos y sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención no producen efectos secundarios y pegajosidad en la piel y forman una película hidratante duradera sobre la superficie de la piel, con lo que se consigue un efecto hidratante excelente. Específicamente, en ejemplos específicos de la invención, los análogos peptídicos de acuerdo con la presente invención presentaron aproximadamente un 20-30 %  
60 de mejora en la capacidad de retención de la humedad en comparación con el control de la solución tampón (Figura 1), y las formulaciones que comprenden los análogos peptídicos de acuerdo con la presente invención mostraron una conductividad eléctrica de la piel significativamente más alta comparada con la formulación no añadida después de 8 horas y presentaron un efecto excelente de aumento del contenido de humedad de la piel incluso 12 horas después de recubrir la piel (Figura 2).

65 Por lo tanto, de acuerdo con otra realización, la presente invención se refiere a una composición hidratante que

comprende al menos una seleccionada del grupo que consiste en el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención. La composición hidratante que comprende el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención incluye tanto una composición cosmética como una composición farmacéutica según el uso y el efecto deseado.

5 De acuerdo con una realización preferida, la presente invención se refiere a una composición cosmética hidratante que comprende al menos una seleccionada del grupo que consiste en el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

10 Si se usa como composición cosmética hidratante, la composición puede aplicarse a la piel, el cuero cabelludo o el cabello, y se puede usar para prevenir el envejecimiento de la piel, como antiarrugas y mejorar la rugosidad de la piel.

15 De acuerdo con otra realización preferible, en este documento se describe un método para hidratar la piel, que comprende administrar a un individuo al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

20 De acuerdo con otra realización preferible, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de xeroderma, que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

25 Si se usa como composición farmacéutica, la composición se puede usar para la prevención o tratamiento de xeroderma tal como fisuración de la piel, eritema, prurito, psoriasis o dermatitis atópica. En la presente memoria también se describe un método para tratar el xeroderma, que comprende administrar a un individuo al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención.

30 Puesto que los análogos peptídicos incluidos en la composición hidratante de la presente invención pueden manifestar su efecto si forman una película hidratante sobre la superficie de la piel sin absorberse en el cuerpo o la piel, el intervalo de peso molecular no está limitado específicamente, pero habitualmente se pueden usar los que tienen un peso molecular promedio en peso de 100 a 10.000, preferentemente 100 a 2000.

35 El contenido de los análogos peptídicos incluidos en la composición hidratante de la presente invención se puede controlar apropiadamente de acuerdo con el uso, la forma aplicada, el fin y el efecto deseado de la composición, y considerando el efecto comparado con el contenido, puede ser, por ejemplo, del 0,0001 al 99 % en peso, preferentemente del 0,01 al 50 % en peso, más preferentemente del 0,01 al 10 % en peso, lo más preferentemente del 0,01 al 1 % en peso, basado en el peso total de la composición. Si el contenido de la composición es inferior al intervalo anterior, puede que no se obtenga un efecto hidratante sustancial y, si es mayor que el intervalo anterior, la estabilidad de la formulación se puede reducir debido al elevado efecto hidratante de la materia prima y el efecto obtenido puede ser insignificante en comparación con el contenido, y por lo tanto, puede no ser económico.

45 La composición hidratante de la presente invención se puede administrar por vía oral, transdérmica, subcutánea o intravenosa, y preferentemente, se puede administrar por vía oral o transdérmica, más preferentemente por vía subcutánea.

50 La composición cosmética se refiere a una composición que se aplica transdérmicamente a la piel, al cuero cabelludo o al cabello, y se puede usar para la preparación de productos cosméticos tales como cosméticos básicos, cosméticos de maquillaje, productos corporales, productos para el afeitado, productos para el cabello y similares, y se puede formular en forma de medicina sólida, pulverización, suspensión, emulsión, crema, gel, espuma y similares, pero la forma no está específicamente limitada.

55 Además, la composición farmacéutica manifiesta los efectos de la prevención y/o tratamiento de enfermedades causadas por xeroderma y/o xerosis por hidratación, se puede administrar principalmente por vía oral o transdérmica, y se puede formular en forma de sólido, pulverización, suspensión, emulsión, crema, gel, y similares, pero la forma no está específicamente limitada. Las enfermedades causadas por la xerosis incluyen fisuras de la piel, eritema, prurito, psoriasis, dermatitis atópica, y similares. De este modo, la composición farmacéutica de la presente invención puede ser una composición para la prevención y/o tratamiento de enfermedades causadas por xerosis seleccionadas del grupo que consiste en fisuras de la piel, eritema, prurito, psoriasis, dermatitis atópica y similares.

60 Puesto que la composición cosmética y la composición farmacéutica y con un excelente efecto hidratante de acuerdo con la presente invención también pueden presentar los efectos de prevenir el envejecimiento de la piel, como antiarrugas y mejorar la rugosidad de la piel y similares, debido al excelente efecto hidratante, puede presentar un efecto excelente para la mejora de una afección de la piel y la prevención del empeoramiento de una afección de la piel.

65

La composición cosmética y la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden comprender además todo tipo de ingredientes que se pueden usar para la formulación, por ejemplo, un agente aromatizante, un pigmento, un germicida, un antioxidante, un antiséptico, un hidratante, un espesante, un excipiente, un diluyente, una sal inorgánica y un material polimérico sintético, y similares, además de los ingredientes activos, y la clase y el contenido se pueden controlar apropiadamente de acuerdo con el uso y la finalidad del producto final.

Además, la composición de la presente invención puede comprender disolventes que normalmente se incluyen en la forma aplicada, y por ejemplo, puede comprender al menos un disolvente seleccionado del grupo que consiste en etanol, glicerina, butilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, 1,2,4-butanotriol, éster de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, alcohol bencílico, isopropanol, butanodiol, monoetiléter de dietilenglicol, isosorbida de dimetilo, N-metil-2-pirrolidona, carbonato de propileno, Glycereth-26, metilgluceth-20, miristato de isocetilo, octanoato de isocetilo, miristato de octil dodecilo, octil dodecanol, isoestearato de isoestearilo, octanoato de cetilo y dicaprato de neopentilglicol. Cuando la composición de la presente invención se prepara usando el disolvente, aunque la solubilidad del compuesto en el disolvente difiere ligeramente según el tipo de compuesto o la relación de mezcla del disolvente, alguien con conocimientos en la técnica puede seleccionar apropiadamente el tipo y la cantidad de uso del disolvente según las propiedades del producto.

Además, la composición de la presente invención puede comprender diversos materiales para aumentar la permeabilidad transdérmica. Por ejemplo, puede incluir derivados de laurocapram y derivados éster del ácido oleico, monooleato, adapaleno, tretinoína, retinaldehído, tazaroteno, ácido salicílico, ácido azelaico, ácido glicólico, etoxidiglicolida, Tween 80, organogel de lecitina y similares. Además, para proporcionar funciones adicionales, la composición de la presente invención puede comprender ingredientes auxiliares adicionales tales como un cotensioactivo, un tensioactivo, un agente anti-caspa, un suavizante de queratina, un estimulante del flujo sanguíneo, un activador celular, un refrescante, un hidratante, un antioxidante, un regulador del pH, agua purificada y similares, dentro de un intervalo que no tenga una mala influencia sobre el efecto hidratante de la composición, y puede comprender aditivos tales como un agente aromatizante, pigmentos, antisépticos, excipientes, y similares de acuerdo con la forma aplicada.

A continuación, la presente invención se explicará con referencia a los siguientes Ejemplos.

### **Ejemplo 1. Preparación de análogos peptídicos**

En la presente invención, se obtuvieron 24 péptidos totales mediante síntesis en fase sólida utilizando Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo) como grupo protector de N- $\alpha$ -aminoácido y un proceso de N-alquilación, y los ejemplos específicos son los siguientes.

En primer lugar, se midió una cantidad de 1 mmol de resina de hidroxilo, resina de Wang (HMP, 4-hidroximetilfenoxi) (1,1 mmol/g, Novabiochem Corporation) y se puso en un reactor y a continuación se añadieron 30 ml de MC y la resina se hinchó durante 10 minutos. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió una mezcla de Fmoc-lisina o Fmoc-ornitina (4 eq.), DIC (2 eq., diisopropilcarbodiimida) y DMAP (0,1 eq., 4-dimetilaminopiridina) disueltos en un disolvente de DMF al reactor, y se hizo reaccionar durante 4 horas. A continuación, la solución de aminoácidos cargada sobre la resina de Wang se eliminó a presión reducida y la resina se lavó con DMF y MC respectivamente, 30 ml x 5 veces. La resina cargada con Fmoc-aminoácido se hizo reaccionar con una solución de DMF diluida con piperidina al 20 % (v/v) durante 10 minutos para desproteger, y a continuación se lavó con DMF y MC respectivamente, 30 ml x 5 veces. A continuación, a la resina separada del grupo protector Fmoc se le añadió una solución de acoplamiento de Fmoc-aminoácido (4 eq.), DIC (4 eq., diisopropilcarbodiimida), HOBt (4 eq., N-hidroxibenzotriazol) disueltos en un disolvente de DMF y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas para inducir una reacción de acoplamiento de aminoácidos. Después de la reacción de acoplamiento de aminoácidos, se añadieron a una solución de ensayo de Kaiser A, B, C [reactivo A: ninhidrina (5 g) en etanol (100 ml), reactivo B: fenol (80 g) en etanol (20 ml), reactivo C: KCN 0,1 M (2 ml) en piridina (98 ml)] ~2-3 gotas a la pequeña cantidad de resina lavada, y a continuación se observó un cambio de color de la resina durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura a 100 °C. Si no hay cambio de color de la resina, se consideró que había progresado una reacción de acoplamiento, y se llevó a cabo la reacción posterior, y si la resina aparece en azul, se consideró que las partes sin reaccionar permanecían, y se llevó a cabo de nuevo la reacción de acoplamiento de aminoácidos.

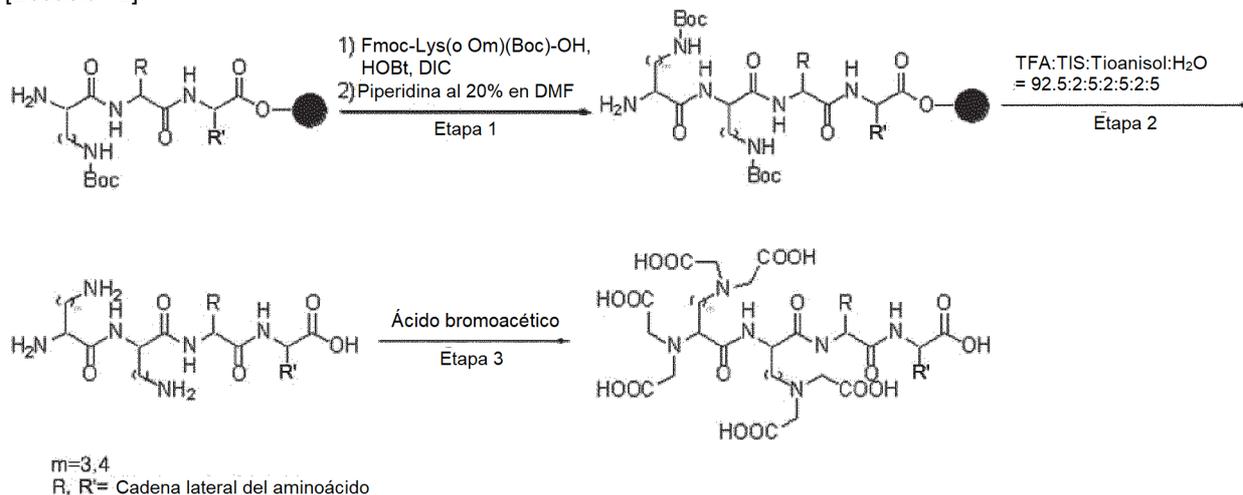
El péptido sintetizado mediante los procesos anteriores se eliminó de la resina, y para desproteger la cadena lateral de aminoácido, se añadió una mezcla de TFA (ácido trifluoroacético), TIS (trisisopropilsilano), tioanisol, H<sub>2</sub>O, EDT (etanoditiol) en una relación de 90:2,5:2,5:2,5:2,5 para producir el sólido precipitado, y el precipitado se centrifugó para eliminar el filtrado de TFA, TIS, tioanisol, H<sub>2</sub>O, EDT, y similar, que se repitió 3 veces o más para obtener el péptido solidificado.

A continuación, se disolvió 1 mmol del péptido obtenido mediante la etapa de solidificación en agua y a continuación se añadió lentamente una solución de NaOH 1 N (4 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se enfrió a 0 °C, y a continuación se añadió lentamente ácido bromoacético (4-8 eq.). Después de agitar durante 10 minutos en estado enfriado, el baño de hielo se retiró y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura

ambiente durante 12 horas. Después de la reacción, la mezcla se agitó adicionalmente a 60 °C durante 4 horas y, a continuación, se completó la reacción, se añadió EA para lavar la capa acuosa 3-4 veces y se obtuvo el péptido N-alkilado mediante cromatografía de fase inversa.

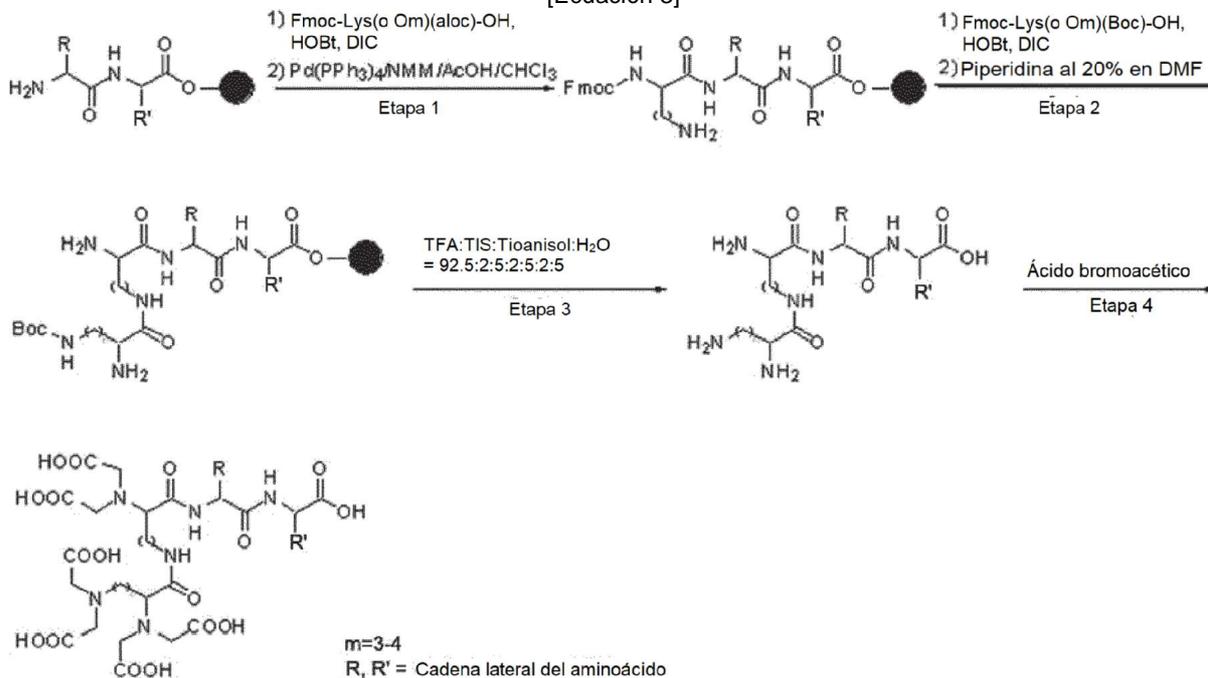
- 5 Para los péptidos II-1, II-2, II-3, II-4, II-9, II-10, II-11, II-12, los métodos de síntesis específicos son como se muestra en la Ecuación 2 siguiente.

[Ecuación 2]



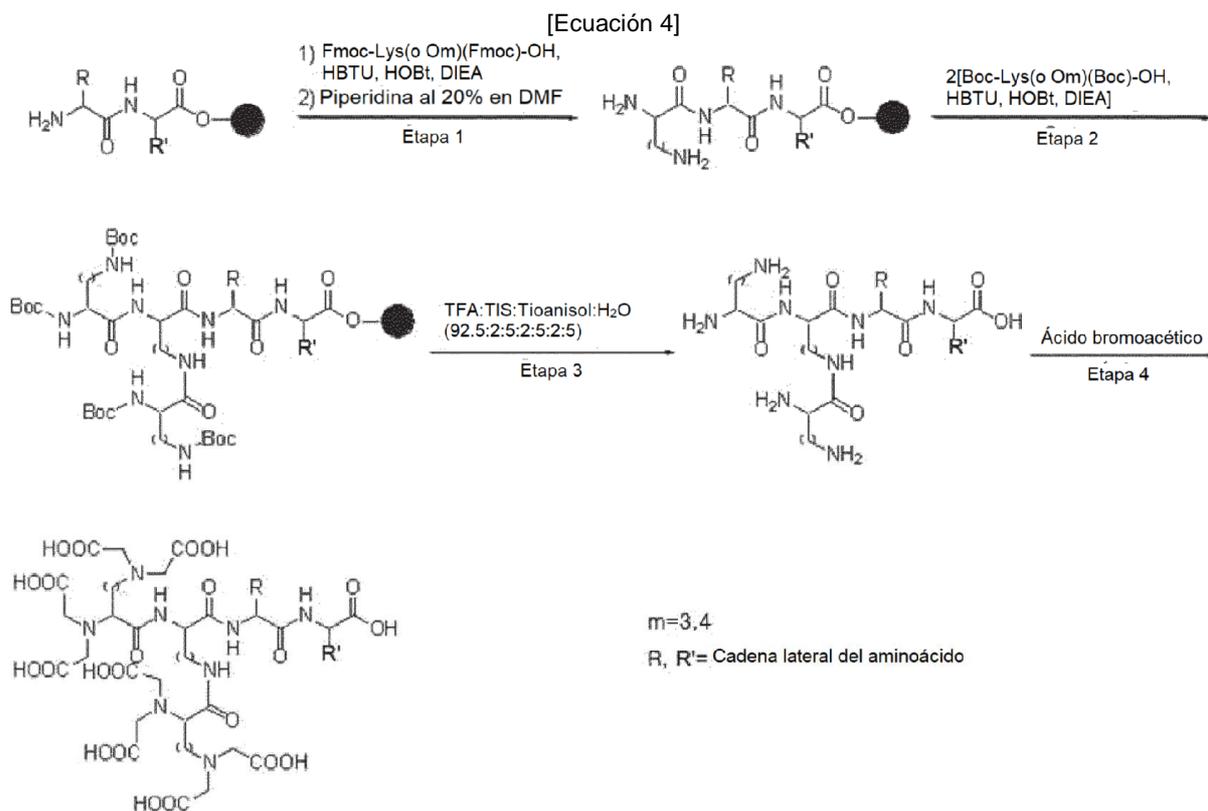
- 10 Para los péptidos II-5, II-6, II-13, II-14, los métodos de síntesis específicos son como se muestra en la siguiente Ecuación 3.

[Ecuación 3]



- 15 Para los péptidos II-7, II-8, II-15, II-16, los métodos de síntesis específicos son como se muestra en la siguiente Ecuación 4.

20



5 Las condiciones de purificación y los pesos moleculares de los péptidos obtenidos mediante el proceso anterior son los siguientes.

**Ejemplo 1-1. Preparación del péptido 1-1**

10  $R_t = 11,25$  minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI)  $m/e$ ,  $[M + H]^+ = 479$  (en los sucesivos, la unidad % representa % (v/v) a menos que se indique lo contrario).

**Ejemplo 1-2. Preparación del péptido 1-2**

15  $R_t = 10,65$  minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI)  $m/e$ ,  $[M + H]^+ = 595$

**Ejemplo 1-3. Preparación del péptido 1-3**

20  $R_t = 10,57$  minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI)  $m/e$ ,  $[M + H]^+ = 595$

**Ejemplo 1-4. Preparación del péptido 1-4**

25  $R_t = 10,38$  minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI)  $m/e$ ,  $[M + H]^+ = 825$

**Ejemplo 1-5. Preparación del péptido 1-5**

30  $R_t = 12,87$  minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI)  $m/e$ ,  $[M + H]^+ = 507$

**Ejemplo 1-6. Preparación del péptido 1-6**

35  $R_t = 11,25$  minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI)  $m/e$ ,  $[M + H]^+ = 623$

**Ejemplo 1-7. Preparación del péptido 1-7**

Rt = 10,75 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 623

5

**Ejemplo 1-8. Preparación del péptido 1-8**

Rt = 10,58 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 867

10

**Ejemplo 1-9. Preparación del péptido II-1**

Rt = 15,25 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 723

15

**Ejemplo 1-10. Preparación del péptido II-2**

Rt = 14,87 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 772

20

**Ejemplo 1-11. Preparación del péptido II-3**

Rt = 14,75 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 839

25

**Ejemplo 1-12. Preparación del péptido II-4**

Rt = 15,45 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 888

30

**Ejemplo 1-13. Preparación del péptido II-5**

Rt = 15,64 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 839

35

**Ejemplo 1-14. Preparación del péptido II-6**

Rt = 14,65 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 888

40

**Ejemplo 1-15. Preparación del péptido II-7**

Rt = 16,29 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 1070

45

**Ejemplo 1-16. Preparación del péptido II-8**

Rt = 16,35 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 1119

50

**Ejemplo 1-17. Preparación del péptido II-9**

Rt = 15,25 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 751

55

**Ejemplo 1-18. Preparación del péptido II-10**

Rt = 14,55 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 801

60

**Ejemplo 1-19. Preparación del péptido II-11**

Rt = 15,55 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 867

65

**Ejemplo 1-20. Preparación del péptido II-12**

Rt = 14,75 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 916

**Ejemplo 1-21. Preparación del péptido II-13**

Rt = 14,39 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 867

**Ejemplo 1-22. Preparación del péptido II-14**

Rt = 14,31 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 916

**Ejemplo 1-23. Preparación del péptido II-15**

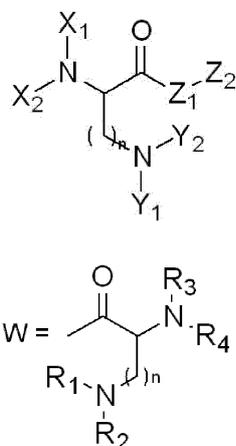
Rt = 16,18 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 1112

**Ejemplo 1-24. Preparación del péptido II-16**

Rt = 16,75 minutos (varios gradientes de concentración durante 30 minutos del 5 al 100 % de acetonitrilo/agua que contenía TFA al 0,01 %); EM (ESI) m/e, [M + H]<sup>+</sup> = 1161

La Tabla 1 siguiente muestra la lista de péptidos sintetizados, en la que Asp representa ácido aspártico, Glu representa ácido glutámico, His representa histidina y Arg representa arginina. Los análogos peptídicos de la Tabla 1 incluyen el péptido de la Fórmula química 1 siguiente como estructura básica.

Fórmula química 1



[Tabla 1]

N.º	n	X <sub>1</sub> , X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub> , Y <sub>2</sub>	Cuando X <sub>1</sub> e Y <sub>1</sub> son W, R <sub>1-4</sub>	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Masa molecular	
							Valor teórico	Valor experimental
I-1	3	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	R <sub>1,2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	478,45	479,38
I-2	3	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	594,52	595,46
I-3	3	-CH <sub>2</sub> COOH	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	594,52	595,48
I-4	3	W, -H	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	824,74	825,84
I-5	4	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	R <sub>1,2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	506,50	507,48
I-6	4	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	622,58	623,35
I-7	4	-CH <sub>2</sub> COOH	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	622,58	623,88
I-8	4	W, -H	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H	866,82	867,72
II-1	3	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	R <sub>1,2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	722,65	723,48
II-2	3	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	R <sub>1,2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	771,78	772,86
II-3	3	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	838,72	839,65
II-4	3	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	887,85	888,79
II-5	3	-CH <sub>2</sub> COOH	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	838,72	839,65

II-6	3	-CH <sub>2</sub> COOH	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	887,85	888,35
II-7	3	W, -H	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	1068,94	1069,74
II-8	3	W, -H	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	1118,07	1119,18
II-9	4	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	R <sub>1,2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	750,71	751,68
II-10	4	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	R <sub>1,2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	799,83	800,75
II-11	4	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	866,78	867,58
II-12	4	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	915,90	916,79
II-13	4	-CH <sub>2</sub> COOH	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	866,78	867,68
II-14	4	-CH <sub>2</sub> COOH	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	915,90	916,78
II-15	4	W, -H	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu	1111,02	1112,09
II-16	4	W, -H	W, -H	-CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg	1160,15	1161,35

**Ejemplo 2: Medición de las capacidades de retención de la humedad de los análogos peptídicos**

5 Los análogos peptídicos I-5, I-6, I-7 e I-8 sintetizados por los métodos de síntesis anteriores se disolvieron en una solución de glicerina al 5 % hasta el 1 % (p/v), se sumergió una almohadilla de algodón en cada 1 ml de las soluciones obtenidas y se midió el cambio de peso a un intervalo de tiempo apropiado a 24 °C, ~45-50 % de HR (humedad relativa).

10 Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 2 y la Figura 1.

[Tabla 2]

Cantidad de humedad evaporada (mg)	5 minutos	15 minutos	30 minutos	60 minutos	120 minutos	240 minutos	360 minutos	Capacidad hidratante
Tampón	15,7	57,1	91,5	153,9	264,7	395,7	499,5	100,0 %
I-5	15,8	55,1	82,4	134,2	220,2	339,0	412,3	121,1 %
I-6	19,1	69,2	81,1	124,8	211,1	303,2	398,1	125,4 %
I-7	18,5	62,1	80,8	119,7	212,4	305,9	402,1	124,2 %
I-8	19,0	56,0	79,4	111,9	204,9	298,6	385,0	129,7 %

15 Como puede verse en la Tabla 2 y la Figura 1, las soluciones que comprenden los análogos peptídicos I-5, I-6, I-7 e I-8 presentan capacidades de retención de la humedad notables comparadas con el tampón (solución de glicerol al 5 %), y particularmente, las formulaciones que comprenden los análogos I-6 e I-7 presentan aproximadamente una mejora del ~20-30 % de la capacidad de retención de la humedad. A partir de los resultados, se confirmó que los análogos peptídicos preparados para contener una gran cantidad de grupos ácido carboxílico tienen excelentes capacidades de retención de la humedad.

**20 Ejemplo 3: Medición de los efectos hidratantes de los análogos peptídicos**

Para comparar los efectos hidratantes de los cosméticos que comprenden los análogos peptídicos I-5, I-6, I-7 e I-8, se midieron los efectos hidratantes en la piel humana con algunas combinaciones.

25 Específicamente, se mezclaron 4 tipos de análogos peptídicos, respectivamente, de forma homogénea con crema Atopep fabricada por Genicos Co. Ltd. (una formulación que contiene ciclometicona, betaína, ácido hialurónico sódico, glicerina, dicaprato de neopentilglicol, escualano, propilenglicol, alcohol cetearílico, estearato de sorbitán, estearato de PET-40, cera de abejas, ácido esteárico, cera de lanolina, estearato de glicerina, estearato de PEG-100, dimeticona, acetato de tocoferilo, albutina, extracto de raíz de Coptis Japonica, extracto de raíz de orus Bombycis, extracto de hoja de aloe vera, carbómero, goma de xantano, metilparabeno, fragancia, propilparabeno, trietanolamina, EDTA disódico, imiazolidinilurea) hasta el 0,5 % (p/v) para formular en crema. Además, como control se preparó una formulación que no incluye análogo peptídicos. A continuación, cada composición se aplicó al interior del antebrazo del sujeto en una cantidad fija (0,03 g/16 m<sup>2</sup>), y se repartió bien. Antes de la aplicación, 4 horas después de la aplicación, 8 horas después de la aplicación y 12 horas después de la aplicación se midió la conductividad eléctrica de la piel usando un Corneometer CM825 (Courage & Khazaka Alemania) para medir el contenido de humedad de la piel.

40 En la aplicación, hubo poca diferencia en la extensibilidad y la pegajosidad de las 4 formulaciones que contenían los análogos peptídicos con un efecto hidratante excelente, y después de la aplicación, no aparecieron afecciones anormales de la piel tales como eritema, prurito y similares.

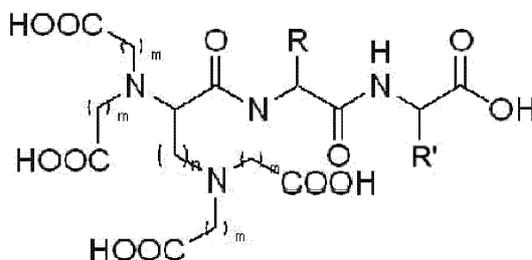
45 Además, como se muestra en la Figura 2, las formulaciones que comprenden los análogos peptídicos con un excelente efecto hidratante mostraron una conductividad eléctrica de la piel significativamente más alta comparada con la crema de control después de transcurridas 8 horas, e incluso 12 horas después de aplicarse a la piel, presentaban excelentes efectos de aumento del contenido de humedad de la piel.

## REIVINDICACIONES

1. Un análogo peptídico que tiene la siguiente Fórmula química 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

Fórmula química 2



en la que R y R' son iguales o diferentes e independientemente representan una cadena lateral de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, asparagina, glutamina, arginina, triptófano y tirosina, n es un número entero de 3 a 7, y m es un número entero de 1.

10

15

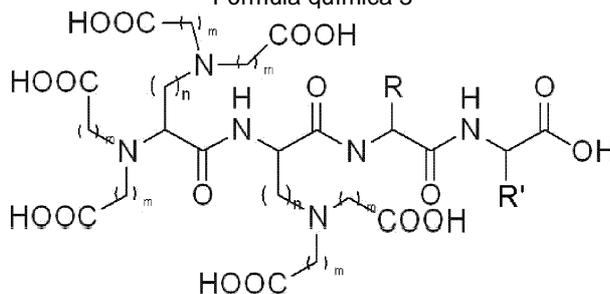
2. El análogo peptídico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el análogo peptídico es (lisina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (lisina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (lisina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (lisina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (lisina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (lisina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (lisina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (lisina N-alquilada)-arginina-histidina, (lisina N-alquilada)-arginina-lisina, (lisina N-alquilada)-histidina-lisina, (ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (ornitina N-alquilada)-arginina-histidina, (ornitina N-alquilada)-arginina-lisina u (ornitina N-alquilada)-histidina-lisina (en los que "-" representa un enlace amida).

20

25

3. Un análogo peptídico que tiene la siguiente Fórmula química 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula química 3



30

en la que R y R' son iguales o diferentes e independientemente representan una cadena lateral de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, asparagina, glutamina, arginina, triptófano y tirosina, n es un número entero de 3 a 7, y m es un número entero de 1.

35

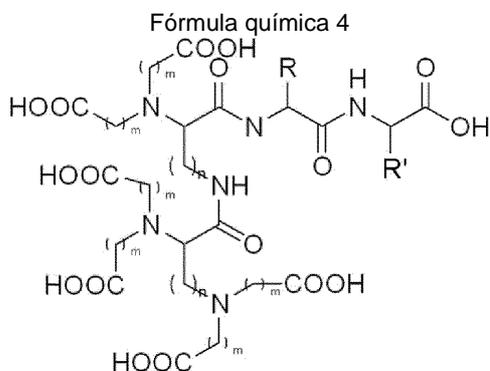
40

4. El análogo peptídico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el análogo peptídico es (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-arginina-histidina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-arginina-lisina, (lisina N-alquilada)-(lisina N-alquilada)-histidina-lisina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina,

45

(ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-arginina-histidina, (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-arginina-lisina u (ornitina N-alquilada)-(ornitina N-alquilada)-histidina-lisina (en los que "-" representa un enlace amida).

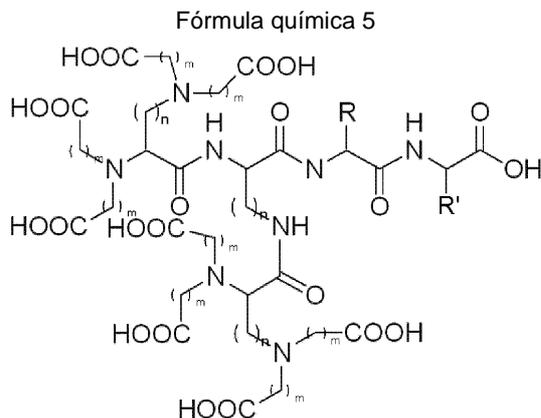
5. Un análogo peptídico que tiene la siguiente Fórmula química 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en la que R y R' son iguales o diferentes e independientemente representan una cadena lateral de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, asparagina, glutamina, arginina, triptófano y tirosina,  
 n es un número entero de 3 a 7, y  
 m es un número entero de 1.

15 6. El análogo peptídico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el análogo peptídico es (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-arginina-histidina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-arginina-lisina, (lisina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(lisina N-alquilada)-histidina-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-ácido glutámico, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-arginina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-histidina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido aspártico-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-arginina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-histidina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-ácido glutámico-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-arginina-histidina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-arginina-lisina, (ornitina N-alquilada unida por amida a la cadena lateral)-(ornitina N-alquilada)-histidina-lisina (en los que "-" representa un enlace amida).

7. Un análogo peptídico que tiene la siguiente Fórmula química 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



40

en la que R y R' son iguales o diferentes e independientemente representan una cadena lateral de aminoácido seleccionada del grupo que consiste en alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, asparagina, glutamina, arginina, triptófano y tirosina,  
 n es un número entero de 3 a 7, y  
 m es un número entero de 1.

8. El análogo peptídico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el análogo peptídico es (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido aspártico-ácido glutámico, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido aspártico-arginina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido aspártico-histidina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido glutámico-arginina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido glutámico-histidina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-ácido glutámico-lisina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-arginina-histidina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-arginina-lisina, (lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina-histidina-lisina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido aspártico-ácido glutámico, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido aspártico-arginina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido aspártico-histidina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido glutámico-arginina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido glutámico-histidina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-ácido glutámico-lisina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-arginina-histidina, (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-arginina-lisina u (ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina-histidina-lisina (en los que "-" representa un enlace amida; "(lisina N-alquilada)<sub>2</sub>-lisina" indica que las lisinas N-alquiladas forman respectivamente enlaces amida a la cadena N-terminal y la cadena lateral de la lisina; y "(ornitina N-alquilada)<sub>2</sub>-ornitina" indica que las ornitinas N-alquiladas forman respectivamente enlaces amida con la cadena N-terminal y la cadena lateral de ornitina).

9. Una composición cosmética hidratante que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de 1 a 8.

10. La composición cosmética hidratante de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición se aplica a la piel, al cuero cabelludo o al cabello.

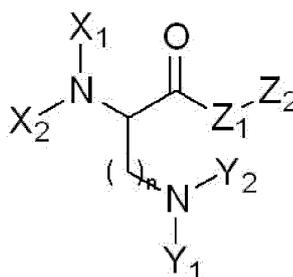
11. La composición cosmética hidratante de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición sirve para prevenir el envejecimiento de la piel, como antiarrugas o para mejorar la rugosidad de la piel.

12. Una composición farmacéutica para prevenir o tratar el xeroderma, que comprende al menos uno seleccionado del grupo que consiste en el análogo peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

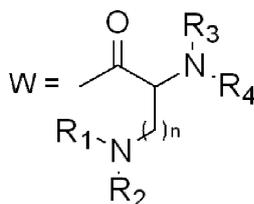
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el xeroderma es fisuración de la piel, eritema, prurito, psoriasis o dermatitis atópica.

14. Un análogo peptídico que tiene la siguiente Fórmula química 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula química 1



en la que, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son iguales o diferentes y representan independientemente -H, -CH<sub>2</sub>COOH o un grupo W que tiene la siguiente fórmula estructural,



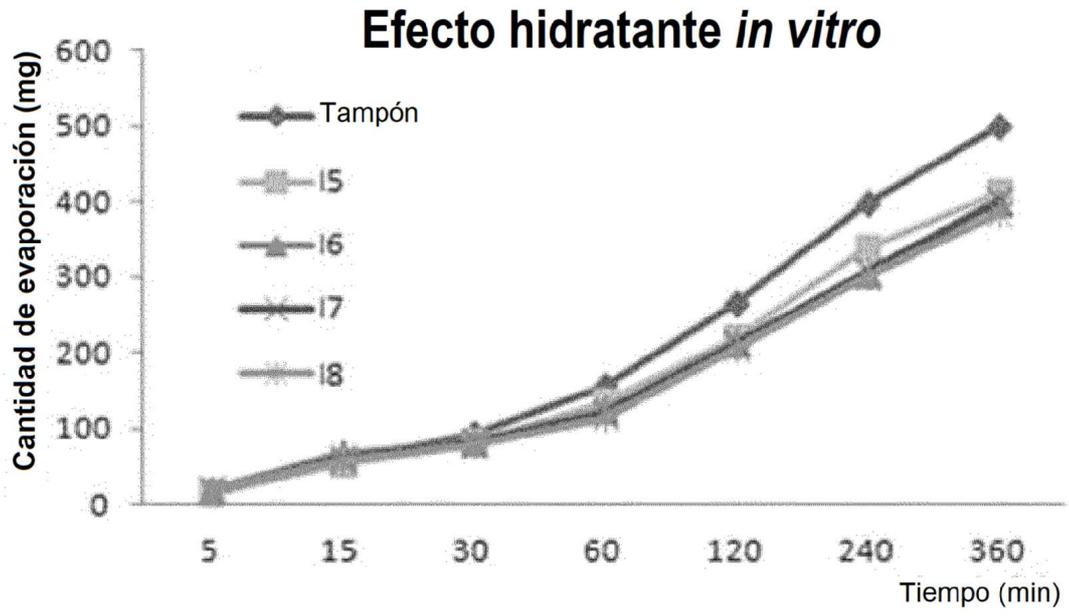
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes, y representan independientemente -H o -CH<sub>2</sub>COOH, Z<sub>1</sub> es O y Z<sub>2</sub> es H, o Z<sub>1</sub> es -NHCHRC(=O)OH que tiene una cadena lateral de aminoácido (R) y Z<sub>2</sub> es -

NHCHR'C(=O)OH que tiene una cadena lateral de aminoácido (R') y Z<sub>1</sub> y Z<sub>2</sub> están unidos entre sí por amida, n es un número entero de 3 a 7, y en donde los análogos peptídicos se seleccionan entre los compuestos 1-24 de la tabla siguiente:

N.º	n	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	W	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>
1	3	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2 = CH <sub>2</sub> COOH, R3, R4 = -H	-O	-H
2	3	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H
3	3	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H
4	3	W	-H	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H
5	4	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2 = CH <sub>2</sub> COOH, R3, R4 = -H	-O	-H
6	4	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H
7	4	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H
8	4	W	-H	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	-O	-H
9	3	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2 = CH <sub>2</sub> COOH, R3, R4 = -H	Asp	Glu
10	3	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2 = CH <sub>2</sub> COOH, R3, R4 = -H	His	Arg
11	3	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu
12	3	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg
13	3	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu
14	3	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg
15	3	W	-H	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu
16	3	W	-H	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg
17	4	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2 = CH <sub>2</sub> COOH, R3, R4 = -H	Asp	Glu
18	4	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2 = CH <sub>2</sub> COOH, R3, R4 = -H	His	Arg
19	4	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu
20	4	W	-H	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg
21	4	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu
22	4	-CH <sub>2</sub> COOH	-CH <sub>2</sub> COOH	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg
23	4	W	-H	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	Asp	Glu
24	4	W	-H	W	-H	R1, R2, R3, R4 = -CH <sub>2</sub> COOH	His	Arg.

- 5 15. Una composición cosmética que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el análogo peptídico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 14.
- 10 16. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en el análogo peptídico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 14.

[Fig. 1]



[Fig 2]

