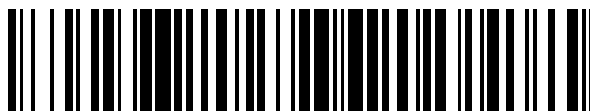


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 602**

51 Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)

C07K 5/113 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.04.2010 PCT/FR2010/000278**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.10.2011 WO10112711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.04.2010 E 10715913 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2414382**

54 Título: **Péptidos aclaradores activadores del proteasoma y composiciones que los contienen**

30 Prioridad:

02.04.2009 FR 0901613

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

10.11.2017

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS INC. (100.0%)
1011 Centre Road, Suite 315
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

**DAL FARRA, CLAUDE;
DOMLOGE, NOUHA y
BOTTO, JEAN-MARIE**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 641 602 T3

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

DESCRIPCIÓN

Péptidos aclaradores activadores del proteasoma y composiciones que los contienen

[0001] La presente invención se refiere a compuestos peptídicos de fórmula general $R_1-X_1-X_2-Asp-Cys-Arg-X_3-X_4-(AA)_p-R_2$ como agentes aclaradores, despigmentantes y/o blanqueadores, así como a sus usos en el sector cosmético y/o farmacéutico como agentes aclaradores, despigmentantes y/o blanqueadores. Dichos compuestos permiten además prevenir y/o tratar los signos cutáneos de orden hiperpigmentario debidos al fotoenvejecimiento. Las composiciones que comprenden dichos compuestos peptídicos permiten, finalmente, tratar las manchas de hiperpigmentación de orígenes diversos.

[0002] En los seres humanos, el color del pelo y de la piel está ligado a factores individuales (origen étnico, sexo, edad, etc.) y a factores ambientales (en particular las estaciones del año, la zona habitacional, etc.). Se determina principalmente por la naturaleza y la concentración de melanina producida por los melanocitos. La melanina tiene la propiedad de proteger las células cutáneas de los efectos nocivos de los rayos UV y de ralentizar el fotoenvejecimiento cutáneo. Los melanocitos son las células especializadas que, mediante orgánulos particulares, los melanosomas, sintetizan la melanina. La síntesis de la melanina o melonogénesis es un proceso complejo cuyos mecanismos precisos aún no se han dilucidado y que implica esquemáticamente las siguientes etapas:

Tirosina → Dopa → Dopaquinona → Dopacroma → Melanina.

[0003] Esta melanina desempeña en efecto un papel fundamental en la determinación del color de la piel. Es sintetizada por células dendríticas grandes: los melanocitos, células localizadas en la capa basal de la epidermis. La melanina existe en dos formas diferentes: feomelanina, pigmento de color amarillo, y eumelanina de color negro. Son las diferentes proporciones y el tamaño de estos pigmentos, sin olvidar los carotenoides y la microcirculación sanguínea, los que proporcionan a la piel su gran diversidad de color.

[0004] La producción de melanina, así como su transporte, se regulan por diferentes factores tales como, por ejemplo, la radiación UV, las hormonas o los productos químicos. De esta manera, un aumento de la exposición a los rayos UV provoca la síntesis de pigmentos y produce un oscurecimiento de la piel. Pueden aparecer alteraciones de esta pigmentación, más o menos benignas. Estas se manifiestan, por ejemplo, mediante pecas, lunares, manchas dispersas tales como las manchas provocadas por el embarazo, cloasma, melasma, así como mediante otros desórdenes hiperpigmentarios como por ejemplo el lentigo. Otras manchas de hiperpigmentación pueden deberse, por ejemplo, a una mala cicatrización en particular en los individuos de fenotipo oscuro, o incluso pueden deberse a la utilización de medicamentos fotosensibilizantes, etc. Pero el envejecimiento puede modular también la pigmentación cutánea. De esta manera, a algunas personas les pueden aparecer manchas sobre la piel, más o menos oscuras o coloradas, que confieren zonas de coloraciones heterogéneas que forman manchas de senescencia o incluso efélides. Finalmente, en determinadas poblaciones de tipo asiático o incluso africano, se buscan tratamientos cosméticos aclaradores con el fin de obtener una tez clara y uniforme.

[0005] La utilización de un inhibidor o un regulador de la síntesis de melanina, así como de cualquier otro producto despigmentante y/o blanqueador, resulta pues particularmente interesante en cosmetología y/o en dermatología. Esta utilización no resulta solamente interesante cuando se busca una verdadera despigmentación de la piel, como en el caso de blanqueamiento de piel muy pigmentada o incluso en el caso de inhibición de zonas cutáneas hiperpigmentadas que provoca un aspecto poco estético de la piel; resulta también interesante en determinadas aplicaciones que tienen por objeto aclarar la tez, dar luminosidad a la piel o incluso dar brillo a los tejidos superficiales.

[0006] Hasta la fecha, se han propuesto numerosas moléculas con más o menos eficacia. Entre estas moléculas, cabe citar derivados del fenol tales como hidroquinona y resorcinol que inhiben una serie de reacciones de la conversión de la L-tirosina en melanina por inhibición de la actividad de la tirosinasa (Takano, 1984). Cabe citar también el ácido L-ascórbico y sus derivados, el acetato de ascorbilo magnésico, el ácido kójico o incluso el ácido láctico.

[0007] Pero la mayoría de los productos que se encuentran actualmente en el mercado son tóxicos y/o no son lo suficientemente eficaces. Por ejemplo, la hidroquinona es irritante y citotóxica para el melanocito. El ácido kójico, por ejemplo, no es estable en solución, etc. Se necesita, por tanto, un agente blanqueador novedoso que no presente los inconvenientes de los existentes, sino que sea igualmente eficaz. De ahí que se hayan explorado otras vías con el fin de encontrar un agente despigmentante novedoso que presente una acción sobre la enzima tirosinasa y a la vez sobre la melanina.

[0008] De forma sorprendente, el solicitante descubrió que los compuestos peptídicos de fórmula $R_1-X_1-X_2-Asp-Cys-Arg-X_3-X_4-(AA)_p-R_2$ eran muy buenos agentes blanqueadores y presentaban una buena actividad despigmentante sin ser por ello tóxicos. Estos compuestos peptídicos son de hecho compuestos activadores del proteasoma.

[0009] La vía de la ubiquitina-proteasoma desempeña un papel fundamental en un gran número de procesos biológicos. En efecto, los mecanismos de degradación de las proteínas por medio del proteasoma están implicados en mecanismos celulares importantes como la reparación del ADN, el control de la expresión génica, la regulación de la progresión del ciclo celular, el control de la calidad de las proteínas neosintetizadas, la apoptosis o la respuesta inmunitaria (Glickman and Ciechanover, 2002).

[0010] El proteasoma presente en las células humanas es un complejo multiproteico de muy gran tamaño presente en el citoplasma y el núcleo. Las formas purificadas del proteasoma comprenden 2 grandes subunidades; por un lado, un corazón proteolítico denominado proteasoma 20S y, por otro lado, un complejo regulador 19S que está unido a cada uno de los dos extremos del proteasoma 20S (Coux *et al.*, 1996; Glickman y Coux, 2001). El proteasoma 20S es una partícula en forma de cilindro hueco, compuesta por 28 subunidades alfa y beta, distribuidas en 4 anillos heptaméricos. Las actividades peptidasa están presentes en la superficie interna del cilindro y se influyen de forma alostérica. Tres actividades proteolíticas («de tipo tripsina, quimotripsina y caspasa») se han asociado al proteasoma 20S y contribuyen a la destrucción de las proteínas en péptidos inactivos de 3 a 20 aminoácidos. Además del proteasoma 20S, el proteasoma 26S comprende el complejo regulador 19S de 0,7 MDa que está constituido por aproximadamente 20 subunidades. Estudios recientes de inmunopurificación han demostrado que otras proteínas podían estar asociadas al proteasoma 20S y 19S (por ejemplo, el complejo regulador 11S).

[0011] En vista de la diversidad de procesos celulares controlados a través de la degradación de las proteínas, no es sorprendente constatar que las alteraciones de la vía de la ubiquitina-proteasoma se encuentran en el origen o están estrechamente ligadas a multitud de enfermedades genéticas y a numerosas patologías humanas como el cáncer colorrectal, los linfomas, los síndromes inflamatorios, las enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer...

[0012] En los últimos años se han llevado a cabo numerosos trabajos sobre el papel del proteasoma en el envejecimiento de la piel. Una de las vías exploradas últimamente se decantaba por el proteasoma y su acción sobre la degradación de las proteínas implicadas en la melonogénesis. Algunos experimentos han mostrado que la degradación de la enzima tirosinasa por el proteasoma se activó por un extracto de algas sobre melanocitos humanos (Nizard *et al.* Antioxid. Redox Signal; 2006, 1-2: 136-143).

[0013] En una solicitud de patente (US-A1-2009041866) se dio a conocer una composición que comprendía un extracto de silibina, de *Bletilla striata* y de *Iris sanguinea* capaz de aumentar la actividad del proteasoma y que permitía producir un efecto sobre la pigmentación de la piel. WO-A1-2005061530 (CNRS) hace referencia a diferentes activadores de los proteasomas de naturaleza peptídica.

[0014] Así, el solicitante ha descubierto que los compuestos de la fórmula (I) $R_1-X_1-X_2-Asp-Cys-Arg-X_3-X_4-(AA)_p-R_2$ eran capaces de activar el proteasoma y podían, de esta manera, despigmentar, aclarar o incluso blanquear la piel y las faneras.

[0015] Por consiguiente, la presente invención tiene como primer objeto un compuesto peptídico caracterizado por que corresponde a una de las fórmulas siguientes:

(SEQ ID n° 1) Arg - Asp -Cys -Arg - Arg
 (SEQ ID n° 2) Asp -Cys -Arg - NH₂
 (SEQ ID n° 3) Ser -Arg - Asp - Cys -Arg - Pro - Met - NH₂
 (SEQ ID n° 4) Thr - Asp - Cys -Arg - Lys - Arg
 (SEQ ID n° 5) Asp - Cys - Arg - Pro - Met - Gly - NH₂;

pudiendo comprender dichas secuencias de fórmulas SEQ ID n° 1 a SECS ID n° 5 sustituciones entre los residuos:

- Ser y Thr;
- Asp y Glu;
- Lys y Arg.

[0016] La invención tiene como segundo objeto una composición cosmética que comprende como principio activo dicho compuesto.

[0017] La invención tiene como tercer objeto la utilización de una composición cosmética que comprende:

- un compuesto peptídico de la fórmula general (I) siguiente:

$R_1-X_1-X_2-Asp-Cys-Arg-X_3-X_4-(AA)_p-R_2$

[0018] En la que,

X₁ representa un ácido aspártico, un ácido glutámico, una serina, una treonina, o es igual a cero,
 X₂ representa una arginina, una leucina, una isoleucina, o es igual a cero,

X₃ representa una arginina, una lisina, o es igual a cero,

X₄ representa una arginina, una prolina, una histidina, una lisina, o es igual a cero,

AA representa un aminoácido cualquiera, excepto cisteína, o uno de sus derivados, y p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

5 R₁ representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxycarbonilo, R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre una cadena alquilo de C₁ a C₂₀, o por un grupo NH₂, NHY o NYY en el que Y representa una cadena alquilo de C₁ a C₄,

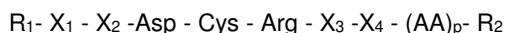
10 estando constituida dicha secuencia de fórmula general (I) por 3 a 9 residuos de aminoácidos, pudiendo comprender dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de los aminoácidos X₁, X₂, X₃, y X₄ por otros aminoácidos químicamente equivalentes; y un medio cosméticamente aceptable, para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

15 **[0019]** Además, la presente invención tiene como cuarto objeto la utilización de una composición cosmética que comprende el compuesto peptídico del modo definido en el primer objeto de la invención y un medio cosmético aceptable para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

20 **[0020]** La presente invención tiene como quinto objeto un procedimiento de tratamiento cosmético caracterizado por que se aplica tópicamente sobre la piel o las faneras a tratar una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico como principio activo, de la fórmula general (I), para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

25 **[0021]** Por último, la presente invención tiene como sexto objeto un procedimiento de tratamiento cosmético caracterizado por que se aplica tópicamente sobre la piel o las faneras a tratar una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico como principio activo del modo definido en el primer objeto de la invención para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel o las faneras.

[0022] La presente invención tiene como objeto una composición que comprende un compuesto peptídico activador del proteasoma de la siguiente fórmula general (I):



[0023] En la que,

30 X₁ representa un ácido aspártico, un ácido glutámico, una serina, una treonina, o es igual a cero,

X₂ representa una arginina, una leucina, una isoleucina, o es igual a cero,

X₃ representa una arginina, una lisina, o es igual a cero,

X₄ representa una arginina, una prolina, una histidina, una lisina, o es igual a cero,

35 AA representa un aminoácido cualquiera, excepto cisteína, o uno de sus derivados, y p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

R₁ representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxycarbonilo,

40 R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre una cadena alquilo de C₁ a C₂₀, o por un grupo NH₂, NHY o NYY en el que Y representa una cadena alquilo de C₁ a C₄,

estando constituida dicha secuencia de fórmula general (I) por 3 a 9 residuos de aminoácidos,

pudiendo comprender dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de los aminoácidos X₁, X₂, X₃, y X₄ por otros aminoácidos químicamente equivalentes,

45 Por compuesto peptídico «activador del proteasoma» se entiende cualquier péptido o derivado biológicamente activo capaz de aumentar la actividad del proteasoma, o por aumento de la síntesis proteica de las subunidades del proteasoma (por modulación directa o indirecta de la expresión génica) o por otros procesos biológicos como la estabilización de las subunidades que constituyen el proteasoma o incluso la estabilización de los transcritos de ARN mensajero.

50 **[0024]** El compuesto peptídico según la invención se caracteriza por que permite activar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas implicadas en la melonogénesis. Por «proteínas dañadas» se entienden proteínas que hayan sufrido reacciones de oxidación debidas a las especies reactivas del oxígeno (radicales libres), proteínas glicadas o conjugadas con productos procedentes de la peroxidación lipídica, etc. Por «implicadas en la melonogénesis» se entiende cualquier proteína que participe directa o indirectamente en la síntesis de melanina, como la enzima tirosinasa, o incluso la propia melanina.

55 **[0025]** En un primer modo de realización preferido, el compuesto peptídico está protegido por una acilación o por una acetilación del extremo C-terminal.

[0026] En un segundo modo de realización preferido, el compuesto peptídico corresponde a una de las fórmulas siguientes:

(SEQ ID n° 1) Arg - Asp -Cys -Arg - Arg
 (SEQ ID n°2) Asp - Cys -Arg - NH₂
 (SEQ ID n°3) Ser -Arg - Asp - Cys -Arg - Pro - Met - NH₂
 (SEQ ID n°4) Thr - Asp - Cys -Arg - Lys - Arg
 (SE ID n°5) Asp - Cys -Arg - Arg - Pro - Met - Gly - NH₂

[0027] Preferiblemente, el compuesto peptídico según la invención corresponde a la secuencia ID n.º es decir, Arg - Asp -Cys -Arg - Arg.

[0028] En otro modo de realización preferido, el compuesto peptídico según la invención corresponde a la secuencia ID n.º 2, es decir, Asp -Cys -Arg - NH₂.

[0029] La invención se refiere también a formas homólogas de estas secuencias. El término «homólogo» designa, según la invención, cualquier secuencia peptídica idéntica en al menos 50 %, o preferiblemente al menos 80 %, e incluso más preferiblemente en al menos 90 % a dicha secuencia peptídica, escogida de entre las secuencias SEQ ID n° 1 a SEQ ID n° 5. Por «secuencia peptídica idéntica en al menos X%» se designa un porcentaje de identidad entre los residuos de aminoácidos de las dos secuencias que se han de comparar, obtenido después del alineamiento óptimo de las dos secuencias. El alineamiento óptimo se obtiene por medio de algoritmos de homologías locales como los utilizados por el programa informático BLAST P disponible en el sitio web de la NCBI.

[0030] Del mismo modo, el término «homólogo» puede designar un péptido que difiere de la secuencia de un péptido de secuencia SEQ ID n.º 1 a SEQ ID n.º 5 en la sustitución de aminoácidos químicamente equivalentes, es decir, en la sustitución de un residuo por otro que posea las mismas características. Así, las sustituciones clásicas se realizan entre Ala, Val, Leu e Ile; entre Ser y Thr; entre los residuos ácidos Asp y Glu; entre Asn y Gln; y entre los residuos básicos Lys y Arg; o entre los residuos aromáticos Phe y Tyr.

[0031] Los aminoácidos que constituyen el péptido según la invención pueden estar en una configuración levógira, es decir, L-, y/o dextrógira, es decir, D-. El péptido según la invención puede estar entonces en forma L-, D- o DL-.

[0032] El término «péptido» o «compuesto peptídico» designa un encadenamiento de dos o varios aminoácidos ligados entre sí por medio de enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados. Este término equivale al término «principio activo» que se utilizará de la misma manera.

[0033] Por «péptido» o «compuesto peptídico» cabe entender el péptido natural o sintético de la invención del modo descrito anteriormente, o al menos uno de sus fragmentos, que se obtenga por proteólisis o de forma sintética, o incluso cualquier péptido natural o sintético cuya secuencia esté total o parcialmente constituida por la secuencia del péptido descrito anteriormente.

[0034] Con el fin de mejorar la resistencia a la degradación, puede ser necesario utilizar una forma protegida del péptido según la invención. La forma de protección debe ser obviamente una forma biológicamente compatible y debe ser compatible con una utilización en el campo de los cosméticos o de la farmacia.

[0035] Pueden contemplarse numerosas formas de protección biológicamente compatibles. Estas son ampliamente conocidas por el experto en la materia, como por ejemplo la acilación o acetilación de los extremos amino y/o carboxi terminales. Así, la invención se refiere a una composición como la definida anteriormente, caracterizada por el hecho de que el péptido de secuencia SEQ ID n.º 1 a SEQ ID n.º 5 está en forma protegida de forma simple o doble. Preferiblemente, para la protección de la función hidroxilo del extremo carboxi terminal, se utiliza una amidación por un grupo NYY en el que Y representa una cadena alquilo de C₁ a C₄, o la esterificación por un grupo alquilo. También es posible proteger los dos extremos del péptido.

[0036] El péptido de fórmula general (I) según la invención puede obtenerse o bien por síntesis química clásica (en fase sólida o en fase homogénea líquida), o por síntesis enzimática (Kullmann *et al.*, J. Biol. Chem. 1980, 225, 8234), a partir de aminoácidos constitutivos o de sus derivados.

[0037] El péptido según la invención puede ser de origen natural o sintético. Preferiblemente, según la invención, el péptido se obtiene por síntesis química.

[0038] Por último, el principio activo puede ser un péptido único, una mezcla de péptidos o de derivados peptídicos y/o estar constituidos por derivados de aminoácidos.

[0039] El compuesto peptídico según la invención puede utilizarse como medicamento.

[0040] El segundo objeto de la presente invención se refiere a composiciones cosméticas que comprenden dicho compuesto peptídico de fórmula general (I) como principio activo. De forma preferida, las composiciones según la invención se presentan en una forma adaptada a la aplicación por vía tópica que comprende un medio cosméticamente aceptable. Por «cosméticamente aceptable» se entienden aquellos medios que sirven para

utilizarse en contacto con la piel o las faneras humanas, sin riesgo de toxicidad, de incompatibilidad, de inestabilidad, de respuesta alérgica y similares. Preferiblemente, dicho compuesto peptídico está presente en la composición en una concentración comprendida entre alrededor de 0,0005 y 500 ppm, y preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,01 y 5 ppm. En las composiciones según la invención, el compuesto

[0041] Según incluso otro modo de realización ventajoso, el principio activo según la invención se solubiliza en un vector como los liposomas, o se absorbe sobre polímeros orgánicos en polvo, soportes minerales como talcos y bentonitas, y más generalmente se solubiliza en, o se fija sobre, cualquier vector fisiológicamente aceptable.

[0042] Las composiciones destinadas a su aplicación sobre la piel pueden presentarse en forma de solución acuosa o hidroalcohólica, emulsión de agua en aceite o de aceite en agua, microemulsión, gel acuoso o anhidro, sérum, o incluso dispersión de gotas, parche, crema, pulverizador, ungüento, pomada, loción, coloide, solución, suspensión u otras. Las composiciones también pueden aplicarse sobre las faneras en forma de champú, tinte o rímel para aplicarse con pincel o peine, en concreto sobre las pestañas, las cejas o el cabello, o incluso en forma de cuidados para las uñas como los esmaltes de uñas.

[0043] En un modo de realización concreto, la composición según la invención contiene además al menos otro principio activo que favorece la acción de dicho compuesto peptídico. Cabe mencionar, de forma no limitativa, las clases de ingredientes que presentan una actividad en el campo de los agentes aclaradores tales como agentes descamativos; agentes calmantes, agentes fotoprotectores orgánicos o inorgánicos, agentes hidratantes; otros agentes despigmentantes, inhibidores de la tirosinasa; agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que previenen su degradación; agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o los queratinocitos o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; otros péptidos despigmentantes, hidrolizados vegetales, agentes antienvjecimiento y mezclas de los mismos. Además, se pueden añadir a la composición aditivos tales como agentes espesantes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, antioxidantes, agentes filmógenos, quelantes, secuestrantes, acondicionadores, etc.

[0044] En todos los casos, el experto en la materia cuidará por que dichos adyuvantes así como sus proporciones se seleccionen de modo que no resulten perjudiciales para las propiedades ventajosas investigadas de la composición según la invención. Dichos adyuvantes pueden, por ejemplo, estar comprendidos entre 0,01 % y 20 % del peso total de la composición. Cuando la composición de la invención sea una emulsión, la fase grasa puede representar de 5 % a 80 % en peso, y preferiblemente de 5 % a 50 % en peso con respecto al peso total de la composición. Los emulsionantes y coemulsionantes utilizados en la composición se seleccionarán de entre los utilizados tradicionalmente en el campo considerado. Por ejemplo, se pueden utilizar en una proporción que vaya de 0,3 % a 30 % en peso, en relación al peso total de la composición.

[0045] Finalmente, la composición tal y como se ha descrito permite aumentar la actividad del proteasoma y mejorar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas implicadas en la melanogénesis.

[0046] Un tercer objeto de la invención se refiere al uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico y un medio cosméticamente aceptable para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

[0047] La composición según la invención permite también prevenir y/o tratar las manchas de hiperpigmentación tales como melasma, cloasma, lentigo actínico, lentigos solares, efélides, manchas de hiperpigmentación accidentales, manchas de hiperpigmentación poscicatriciales.

[0048] Otro objeto de la invención se refiere al uso de una composición que comprende dicho compuesto peptídico para tratar y/o prevenir los signos cutáneos de orden hiperpigmentario debidos al fotoenvejecimiento. Por «fotoenvejecimiento» se entiende el envejecimiento prematuro de la piel causado por la exposición prolongada y acumulativa al sol.

[0049] Por último, otro objeto de la invención se refiere al uso de una composición cosmética según la invención para aumentar la actividad del proteasoma y mejorar la degradación por medio del proteasoma de las proteínas dañadas implicadas en la melanogénesis.

[0050] Un último objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético caracterizado por que se aplica tópicamente en la piel o las faneras a tratar una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico según la invención para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel o las faneras. Además, este procedimiento de tratamiento cosmético está destinado también a prevenir y/o tratar los signos cutáneos de orden hiperpigmentario debidos al fotoenvejecimiento.

[0051] Los siguientes ejemplos describen y demuestran la eficacia de compuestos peptídicos como los descritos según la invención. La formulación cosmética citada es representativa de la invención pero se proporciona únicamente a modo ilustrativo y no debe interpretarse como una limitación de la presente invención.

Ejemplo 1: Demostración del efecto despigmentante del activo mediante pruebas ex vivo.

5 [0052] Se ha demostrado la actividad despigmentante del activo de secuencia ID n° 2 en una muestra de piel.

10 [0053] Se tomaron biopsias de 6 mm de diámetro en muestras de piel humana. Estas biopsias se mantienen vivas *ex vivo* mediante cultivo en presencia de un medio específico (DMEM 1 g/L, HAMF12, SVF y antibióticos) sobre insertos depositados en placas de 6 pocillos. Las biopsias se pretratan a continuación durante 24 horas con el activo en una concentración de 3 % en una dosis de 2 aplicaciones por día. Otras muestras de piel no se tratarán con el activo y servirán de condición control. A continuación las biopsias se someten a radiaciones UVB en una dosis de 100 mJ/cm². Las biopsias pretratadas se tratan de nuevo durante 24 horas con el activo en una concentración de 3 % en una dosis de 2 aplicaciones por día. Después de este segundo tratamiento, se realiza histológicamente una evaluación de la cantidad de melanina presente en la epidermis de las muestras de piel, con microscopio óptico, después de una tinción siguiendo el método de Fontana-Masson.

15 [0054] Para ello, se incluyen las biopsias de piel en parafina y se realizan cortes histológicos de 4 µm de espesor. Estos cortes se tiñen entonces mediante la técnica de Fontana-Masson: los portaobjetos se desparafinan, se hidratan y después se tratan con una solución de amoníaco de plata. Después de una estancia de dos minutos en el microondas, los portaobjetos se enjuagan, se tratan con tiosulfato de sodio, se enjuagan de nuevo y se contratiñen con hematoxilina antes de deshidratarse y montarse bajo cubreobjetos permitiendo de
20 esta manera la visualización en el microscopio óptico de la melanina presente en la epidermis.

Resultados:

25 [0055] Antes de la radiación UVB, las pieles no tratadas presentan un nivel de pigmentación más elevado en comparación con las pieles tratadas con el activo. Después de la radiación UVB, las pieles tratadas con el activo presentan un nivel de pigmentación claramente inferior en comparación con las pieles no tratadas de la condición control. Por consiguiente, estos resultados nos permiten concluir que en ausencia de una radiación por UVB, el activo disminuye la tasa de melanina en comparación con la muestra de piel no tratada. Además, la síntesis de melanina, inducida por las radiaciones con UVB, se atenúa claramente cuando las muestras de pieles se pretratan con el activo. Así, el activo según la invención permite disminuir significativamente la pigmentación de la piel y permite obtener una inhibición de la síntesis de melanina.

30 **Ejemplo 2: Composición cosmética despigmentante con filtro solar**

[0056]

Nombres comerciales	Nombres INCI	% máximo
FASE A		
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	5,00
Isopropil Palmitato	Isopropyl Palmitate	7,00
Waglinol 250	Cetearyl Ethylhexanoate	3,00
Dow Corning 200	Dimethicone Polydimethylsiloxane	0,50
Parsol MCX	Ethylhexyl Methoxycinnamate	3,00
Parsol 1789	Butyl Methoxydibenzoylmethane	1,00
Fenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0,50
Cegesoft PS6	Vegetable Oil	2,00
Aceite de jojoba	Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Oil	5,00
FASE B		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	c.s.p.
Glicerina	Glycerin	3,00
Glucam E10	Methyl Gluceth-10	0,50
EDTA Tetrasodio	EDTA	0,20
Nombres comerciales	Nombres INCI	% máximo
FASE C		

ES 2 641 602 T3

Sepigel 305	Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	0,35
Zumo de limón	Citrus medica Limonum (Lemon) Fruit Extract	0,23
FASE D		
Péptido SEQ ID n°5		1,50
Compo perfumante	Parfum (Fragrance)	c.s.p.
Colorante	Dye	c.s.p.

LISTA DE SECUENCIAS

[0057]

<110> ISP Investments Inc

5 <120> NUEVOS PÉPTIDOS ANTIENVEJECIMIENTO ACTIVADORES DEL PROTEASOMA Y
COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN

<130> Bv 09-119

<150> FR 09 01613

<151> 2009-04-02

<160> 5

10 <170> patentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

15 <220>

<223> synthetic peptide

<400> 1

Arg Asp Cys Arg Arg
1 5

20 <210> 2

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic peptide

25 <220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> AMIDATION

<400> 2

Asp Cys Arg
1

30 <210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

35 <220>

<223> synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

40 <223> AMIDATION

<400> 3

Ser Arg Asp Cys Arg Pro Met
1 5

45 <210> 4

<211> 6

<212> PRT

ES 2 641 602 T3

<213> Artificial

<220>

<223> synthetic peptide

<400> 4

5

Thr Asp Cys Arg Lys Arg
1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

15

<223> AMIDATION

<400> 5

Asp Cys Arg Arg Pro Met Gly
1 5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto peptídico **caracterizado por que** se corresponde con una de las fórmulas siguientes:

- 5 (SEQ ID n° 1) Arg - Asp -Cys -Arg - Arg
 (SEQ ID n° 2) Asp -Cys -Arg - NH₂
 (SEQ ID n° 3) Ser -Arg - Asp - Cys -Arg - Pro - Met - NH₂
 (SEQ ID n° 4) Thr - Asp - Cys -Arg - Lys - Arg
 (SEQ ID n° 5) Asp - Cys -Arg - Arg - Pro - Met - Gly - NH₂;

pudiendo comprender dichas secuencias de fórmulas SEQ ID n° 1 a SEQ ID n° 5 sustituciones entre los residuos:

- 10 - Ala, Val, Leu e Ile;
 - Ser y Thr;
 - Asp y Glu;
 - Asn y Gln;
 - Lys y Arg; y
 15 - Phe y Tyr.

2. Compuesto peptídico según la reivindicación 1, **caracterizado por que** se corresponde con una de las fórmulas siguientes:

- 20 (SEQ ID n°1) Arg - Asp -Cys -Arg - Arg
 (SEQ ID n°2) Asp -Cys -Arg - NH₂
 (SEQ ID n°3) Ser -Arg - Asp - Cys -Arg - Pro - Met - NH₂
 (SEQ ID n°4) Thr - Asp - Cys -Arg - Lys - Arg
 (SEQ ID n°5) Asp - Cys -Arg - Arg - Pro - Met - Gly - NH₂

3. Compuesto peptídico según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se utiliza como medicamento.

25 4. Composición cosmética que comprende como principio activo dicho compuesto peptídico según una de las reivindicaciones 1 o 2.

5. Composición cosmética según la reivindicación 4, **caracterizada por que** se presenta en una forma adaptada para su aplicación por vía tópica que comprende un medio cosméticamente aceptable.

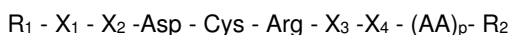
30 6. Composición según una de las reivindicaciones 4 o 5, **caracterizada por que** dicho compuesto peptídico está presente en la composición en una concentración comprendida entre aproximadamente 0,0005 y 500 ppm, y preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,01 y 5 ppm.

7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizada por que** contiene además al menos otro principio activo que favorece la acción de dicho compuesto peptídico.

35 8. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada por que** dicho principio activo es un agente que presenta una actividad en el campo de los agentes aclaradores tales como agentes descamativos; agentes calmantes, agentes fotoprotectores orgánicos o inorgánicos, agentes hidratantes; otros agentes despigmentantes, inhibidores de la tirosinasa; agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que previenen su degradación; agentes que estimulan la proliferación de los fibroblastos y/o los queratinocitos o que estimulan la diferenciación de los queratinocitos; agentes que actúan sobre el metabolismo
 40 energético de las células; otros péptidos despigmentantes, hidrolizados vegetales, agentes antienviejecimiento y mezclas de los mismos.

9. Utilización de una composición cosmética que comprende:

- un compuesto peptídico de la fórmula general (I) siguiente:



45 en la que :

X₁ representa un ácido aspártico, un ácido glutámico, una serina, una treonina, o es igual a cero,

X₂ representa una arginina, una leucina, una isoleucina, o es igual a cero,

X₃ representa una arginina, una lisina, o es igual a cero,

X₄ representa una arginina, una prolina, una histidina, una lisina, o es igual a cero,

50 AA representa un aminoácido cualquiera, excepto cisteína, o uno de sus derivados, y p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

R₁ representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo,

R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre una cadena alquilo de C₁ a C₂₀, o por un grupo NH₂, NHY o NYY en el que Y representa una cadena alquilo de C₁ a C₄,

estando constituida dicha secuencia de fórmula general (I) por 3 a 9 residuos de aminoácidos, pudiendo comprender dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de los aminoácidos X₁, X₂, X₃, y X₄ por otros aminoácidos químicamente equivalentes; y

- un medio cosmético aceptable,

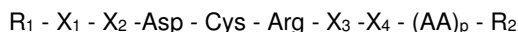
para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

10. Uso de una composición cosmética que comprende dicho compuesto peptídico del modo definido en una de las reivindicaciones 1 o 2 y un medio cosméticamente aceptable para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

11. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 9 o 10, para prevenir y/o tratar las manchas de hiperpigmentación tales como melasma, cloasma, lentigo actínico, lentigos solares, efélides, manchas de hiperpigmentación accidentales, manchas de hiperpigmentación poscicatriciales.

12. Utilización de una composición según una de las reivindicaciones 9 o 10, para tratar y/o prevenir los signos cutáneos de orden hiperpigmentario debidos al fotoenvejecimiento.

13. Procedimiento de tratamiento cosmético **caracterizado por que** se aplica tópicamente sobre la piel o las faneras a tratar una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico como principio activo, de la fórmula general siguiente (1):



en la que,

X₁ representa un ácido aspártico, un ácido glutámico, una serina, una treonina, o es igual a cero,

X₂ representa una arginina, una leucina, una isoleucina, o es igual a cero,

X₃ representa una arginina, una lisina, o es igual a cero,

X₄ representa una arginina, una prolina, una histidina, una lisina, o es igual a cero,

AA representa un aminoácido cualquiera salvo cisteína, o uno de sus derivados, y p es un número entero comprendido entre 0 y 2,

R₁ representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo,

R₂ representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que puede seleccionarse de entre una cadena alquilo de C₁ a C₂₀, o un grupo NH₂, NHY o NYY en el que Y representa una cadena alquilo de C₁ a C₄,

estando constituida dicha secuencia de fórmula general (I) por 3 a 9 residuos de aminoácidos,

pudiendo comprender dicha secuencia de fórmula general (I) sustituciones de los aminoácidos X₁, X₂, X₃, y X₄ por otros aminoácidos químicamente equivalentes;

para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

14. Procedimiento de tratamiento cosmético **caracterizado por que** se aplica tópicamente sobre la piel o las faneras a tratar una composición que comprende una cantidad eficaz de compuesto peptídico como principio activo del modo definido en una de las reivindicaciones 1 o 2, para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel o las faneras.

15. Procedimiento de tratamiento cosmético, del modo definido en una de las reivindicaciones 13 o 14, para prevenir y/o tratar los signos cutáneos de orden hiperpigmentario debidos al fotoenvejecimiento.