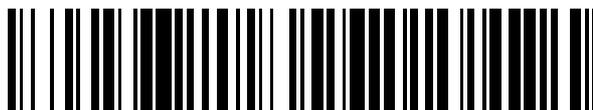


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 169**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/06** (2006.01)

**A61K 38/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2015 PCT/EP2015/054883**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15135896**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2015 E 15708529 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3116894**

54 Título: **Péptidos antimicrobianos novedosos y su aplicación**

30 Prioridad:

**10.03.2014 EP 14382085**

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

**03.05.2018**

73 Titular/es:

**INFINITEC ACTIVOS, S.L. (100.0%)  
Can Parellada 22, Nave 2-3  
08170 Montornès del Vallès, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**MOURELLE MANCINI, MARISABEL;  
CARCELLER MARGELI, MAGDALENA y  
CRUZ RICONDO, LUIS JAVIER**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 666 169 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 antimicrobianos novedosos y su aplicación

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a péptidos antimicrobianos novedosos y a composiciones antimicrobianas que comprenden dichos péptidos, así como al uso de dichos péptidos y/o dichas composiciones para prevenir crecimiento bacteriano y/o fúngico.

10

**Antecedentes de la invención**

En un esfuerzo para identificar nuevos compuestos antimicrobianos con un mecanismo de acción diferente a los de los antibióticos convencionales, tanto empresas farmacéuticas como biotecnológicas han vuelto su atención a péptidos antimicrobianos.

15

Los péptidos antimicrobianos naturales son componentes evolutivamente conservados del sistema inmunitario innato del huésped que forma la primera línea de defensa contra infecciones. Se han identificado en casi todas las clases de vida. A este respecto, los péptidos antimicrobianos en general se definen como péptidos con actividad antibiótica directa, que tienen menos de aproximadamente 50 aminoácidos y que tienen una carga positiva neta. Hasta la fecha, se han descrito más de 600 péptidos (en virtualmente todas las especies de vida) que no solo destruyen microorganismos patógenos, incluyendo bacterias gram positivas y gram negativas, virus, protozoos y hongos, sino que también desempeñan un papel en reclutar y fomentar elementos del sistema inmunitario innato.

20

La ventaja significativa de los péptidos antimicrobianos reside en su mecanismo de acción, que es marcadamente diferente del de los antibióticos convencionales. Aunque el mecanismo preciso del amplio espectro de actividad antimicrobiana de estos péptidos no se entiende todavía del todo, parece que actúan a través de una formación específica, pero no mediada por receptor, de poros transmembrana o canales iónicos en membranas celulares. Esto produce la fuga de metabolitos esenciales lo que produce la alteración de la estructura celular microbiana y lleva a la muerte celular. En contraste con los antibióticos convencionales, no parecen inducir resistencia microbiana y requieren solo un corto tiempo para inducir destrucción. Como la resistencia creciente de patógenos bacterianos a los antibióticos convencionales se ha vuelto un problema de salud global serio, esta situación alarmante produjo una búsqueda de una alternativa novedosa a los antibióticos tradicionales tal como los péptidos antimicrobianos.

25

30

Dada la complejidad de los microorganismos de patogenicidad potencial o real para animales y seres humanos, hay una clara necesidad para una gama diversa de antimicrobianos eficaces, por ejemplo, que tengan un amplio espectro o un espectro de actividad que complemente agentes terapéuticos existentes, por ejemplo, antibióticos o proteínas antimicrobianas conocidas. También permanece una necesidad para proteínas antimicrobianas que tengan actividad específica comparable a la de tratamientos antibióticos existentes, preferiblemente sin el desarrollo de resistencia que se produce hacia los compuestos antibióticos convencionales. También hay una necesidad para antimicrobianos que sean eficaces en una amplia gama de aplicaciones, incluyendo las industrias alimenticia, agrícola y de horticultura, y en medicina, ciencia veterinaria y fitopatología. Claramente, es muy deseable para cualquier composición antimicrobiana de materia mostrar toxicidad reducida y alta actividad en condiciones fisiológicas, por ejemplo, en concentraciones de sal fisiológicas. Además, también sería una ventaja tener péptidos antimicrobianos con un bajo número de aminoácidos ya que esto simplificaría su síntesis y purificación.

35

40

45

**Compendio de la invención**

Los inventores han descubierto ahora nuevos péptidos sintéticos que comprenden solo seis aminoácidos, que son capaces de parar el crecimiento bacteriano y fúngico a concentraciones relativamente bajas. Más específicamente, los péptidos de la invención han mostrado concentraciones inhibitoras mínimas en el orden de 5-35 µg/ml contra una variedad de bacterias gram negativas, en el orden de 5-15 µg/ml contra una variedad de bacterias gram positivas y en el orden de 0,1-0,5 µg/ml contra una variedad de hongos.

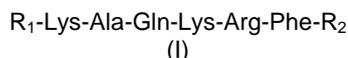
50

Además, los inventores han encontrado que los péptidos de la presente invención son capaces de inhibir la formación de biopelículas bacterianas y de reducir la cantidad de biopelículas bacterianas ya formadas.

55

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):

60



en donde

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo de C<sub>1</sub>-C<sub>24</sub>, alquenoilo de C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub> y arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

65

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo consistente en -OR<sub>3</sub>, -SR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> y un resto de fórmula -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> en donde n es un número entero de 1 a 6;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>; arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>; arilo de C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en donde el heteroarilo es monocíclico o bicíclico como se ha definido previamente;

sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

En el segundo aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto como se ha definido en el primer aspecto, preferiblemente una composición cosmética que comprende también un excipiente cosméticamente aceptable o una composición farmacéutica que comprende también un soporte farmacéuticamente aceptable.

En el tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o una composición como se ha definido en el segundo aspecto, para su uso en la prevención de crecimiento bacteriano y/o fúngico cuando se administra a un ser humano o animal encontrando uso de esta manera para prevenir o tratar enfermedades asociadas con infección con bacterias u hongos.

En el cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o una composición como se ha definido en el segundo aspecto, para la fabricación de un medicamento para la prevención de crecimiento fúngico y/o bacteriano cuando se administra a un ser humano o animal.

En el quinto aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención de crecimiento fúngico y/o bacteriano en un ser humano o animal en necesidad de ello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o una composición como se ha definido en el segundo aspecto.

En el sexto aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto para prevenir el crecimiento bacteriano y/o fúngico en una composición, preferiblemente una composición farmacéutica o cosmética o en una superficie inanimada tal como un dispositivo médico.

### Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando técnicas convencionales de síntesis de péptidos en fase sólida tal como química basada en Fmoc descrita, por ejemplo, en Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach editado por Weng C. Chan y Peter D. White. Nueva York: Oxford University Press, 2000.

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 16, preferiblemente de 1 a 6, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, y n-pentilo.

“Alquiloilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 24, preferiblemente de 10 a 24 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un grupo -C(O)-, por ejemplo, caproilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(O)-), lauroilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>-C(O)-), miristoilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>-C(O)-), palmitoilo (Palm) (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>14</sub>-C(O)-), estearoilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>-C(O)-), araquidoilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>18</sub>-C(O)-) y behenoilo (CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>20</sub>-C(O)-).

“Alquenoilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene una o más insaturaciones, que tiene de 1 a 24, preferiblemente de 10 a 24 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un grupo -C(O)-, por ejemplo, miristoleilo (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(O)-), palmitoleilo (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(O)-), oleilo (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(O)-), y linoleilo (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>C(O)-).

“Arilo” se refiere a un radical hidrocarbonado aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono tal como fenilo o naftilo.

“Aril-alquilo” se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un radical arilo, como se ha definido anteriormente, tal como bencilo.

“Cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

“Heteroarilo” se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo aromático bicíclico de 8, 9 o 10 miembros, que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, tal como piridina.

5 “Heteroarilalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un radical heteroarilo, como se ha definido anteriormente.

10 “Heterociclo” se refiere a un anillo saturado o parcialmente saturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos de heterociclos son bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperacina y morfolina.

15 “Estereoisómero” se refiere a compuestos que consisten en los mismos átomos unidos con la misma secuencia de unión, pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no se pueden intercambiar, tal como configuraciones R/S y cis/trans (Z/E).

20 El término “sales cosméticamente aceptables” significa una sal reconocida para su uso en seres humanos, e incluye sales usadas para formar sales de adición de base, sean inorgánicas u orgánicas, y sales de adición ácida, sean inorgánicas u orgánicas. Se debe indicar que, puesto que los requisitos de seguridad para fármacos son más rigurosos que esos para cosméticos, cualquier sal farmacéuticamente aceptable también será una sal cosméticamente aceptable. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la invención se pueden obtener por los métodos convencionales bien conocidos en el estado de la técnica [Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 119].

25 Además, se apreciará que las sales no cosméticamente aceptables también están dentro del ámbito de la invención ya que dichas sales no cosméticamente aceptables pueden ser precursores útiles en la preparación de sales cosméticamente aceptables. La preparación de sales se puede llevar a cabo por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales cosméticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser sales de adición ácidas, sales de adición de base o sales metálicas, y se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida por métodos químicos convencionales. En general, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas ácido libre o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. 30 Los ejemplos de las sales de adición ácida incluyen sales de adición de ácido mineral tal como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición alcalinas incluyen sales inorgánicas tal como, por ejemplo amonio, y sales alcalinas orgánicas tal como, por ejemplo, sales de etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquiletanolamina, trietanolamina, glucamina y aminoácidos básicos. Los ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio. 40

45 “Excipientes cosméticamente aceptables” se refiere a excipientes que son fisiológicamente tolerados y que no producen ninguna reacción alérgica indeseada o similar cuando se aplican por vía tópica a un ser humano, en particular, cuando se aplican a la piel, cuero cabelludo, pelo o uñas. Preferiblemente, como se usa en el presente documento, significa que dicho excipiente está incluido en la base de datos de la Comisión Europea para sustancias e ingredientes cosméticos CosIng.

50 En esta descripción las abreviaturas usadas para aminoácidos siguen las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB de 1993 especificadas en Eur. J. Biochem., (1984), 138, 937.

55 Por tanto, por ejemplo, Arg o R representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2)\text{-COOH}$ , Arg- o R- representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2)\text{-CO-}$ , -Arg o -R representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2)\text{-COOH}$ , y -Arg- o -R- representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-C(=NH)NH}_2)\text{-CO-}$ . Por tanto, el guion, que representa el enlace peptídico, elimina el OH en el grupo carboxilo 1 del aminoácido (representado aquí en la forma no ionizada convencional) cuando está situado a la derecha del símbolo y elimina el H del grupo amino 2 del aminoácido cuando está situado a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones se pueden aplicar al mismo símbolo (véase la tabla 1).

60 Los aminoácidos se nombran usando la nomenclatura convencional en los códigos de una y tres letras, como sigue:

- alanina, Ala o A,
- fenilalanina, Phe o F,
- lisina, Lys o K,
- glutamina, Gln o Q,
- 65 - arginina, Arg o R.

En el primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente,  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloílo de  $C_{10}$ - $C_{24}$  y alqueniiloílo de  $C_{10}$ - $C_{24}$ ; más preferiblemente del grupo que consiste en caproílo ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_6$ -C(O)-), lauroílo ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{10}$ -C(O)-), miristoílo ( $CH_3$ - $CH_2$ ) $_{12}$ -C(O)-), palmitoílo ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{14}$ -C(O)-), estearoílo ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{16}$ -C(O)-), araquidoílo ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{18}$ -C(O)-) y behenoílo ( $CH_3$ -( $CH_2$ ) $_{20}$ -C(O)-); aún más preferiblemente,  $R_1$  es palmitoílo.

Preferiblemente,  $R_2$  se selecciona del grupo consistente en -OR $_3$ , -SR $_3$ , -NR $_3$ R $_4$ , y en donde  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de  $C_1$ - $C_6$  y restos de fórmula -NH-( $CH_2$ ) $_3$ -(OCH $_2$ CH $_2$ ) $_n$ -CH $_2$ -NH $_2$  en donde n es un número entero de 1 a 6; más preferiblemente  $R_2$  se selecciona del grupo consistente en -OH, -SH, -NH $_2$  y un resto de -NH-( $CH_2$ ) $_3$ -(OCH $_2$ CH $_2$ ) $_n$ -CH $_2$ -NH $_2$  en donde n es un número entero de 1 a 6; aún más preferiblemente  $R_2$  es -NH $_2$  o un resto de fórmula -NH-( $CH_2$ ) $_3$ -(OCH $_2$ CH $_2$ ) $_3$ -CH $_2$ -NH $_2$ .

En una forma de realización preferida,  $R_1$  es palmitoílo y  $R_2$  es -NH $_2$ , es decir, el compuesto de fórmula (I) es un péptido que tiene la secuencia Palm-Lys-Ala-Gln-Lys-Arg-Phe-NH $_2$ , (Palm-SEQ ID NO: 1-NH $_2$ ).

En una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es uno de:

- Palm-Lys-Ala-Gln-Lys-Arg-Phe-NH $_2$ , (Palm-SEQ ID NO: 1-NH $_2$ )
- Ac-Lys-Ala-Gln-Lys-Arg-Phe-NH $_2$ , (Ac-SEQ ID NO: 1-NH $_2$ )
- Palm-Lys-Ala-Gln-Lys-Arg-Phe-NH-( $CH_2$ ) $_3$ -(OCH $_2$ CH $_2$ ) $_3$ -CH $_2$ -NH $_2$  (Palm-SEQ ID NO: 1-NH-( $CH_2$ ) $_3$ -(OCH $_2$ CH $_2$ ) $_3$ -CH $_2$ -NH $_2$ ).

En el segundo aspecto, la invención se refiere a una composición cosmética que comprende un compuesto como se ha definido previamente y un excipiente cosméticamente aceptable.

En una forma de realización preferida el/los excipiente(s) cosméticamente aceptable(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en humectantes, emolientes, modificadores reológicos, perfumes, aceites esenciales, agentes conservantes, solventes, emulsionantes, siliconas, antioxidantes, agentes quelantes, vitaminas y mezclas de los mismos.

La composición de la invención puede comprender humectantes para conservar la humedad de la composición. Los humectantes en el contexto de la presente invención se pueden seleccionar, entre otros, de polioles tal como glicerol, polímeros de glicerol, dioles, polietilenglicoles, azúcares alcohólicos, azúcares, otros polioles, y mezclas de los mismos. los ejemplos de agentes humectantes son glicerol (1,2,3-propanotriol), propilenglicol, glicoles, polietilenglicoles y mezclas de los mismos.

"Glicerina" o "glicerol" se refiere a 1,2,3-propanotriol.

"Polímeros de glicerina" se refiere a compuestos que tiene de 3 a 40 unidades de glicerina, tal como poliglicerina-3, poliglicerina-4, poliglicerina-6, poliglicerina-10, poliglicerina-20 y poliglicerina-40.

"Dioles" define alquilos de  $C_2$ - $C_4$  sustituidos con dos grupos hidroxilo. Ejemplos de dioles son butilenglicoles tal como, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol y 2,3-butanodiol.

"Polietilenglicol" o "PEG" se refiere a un oligómero o polímero de óxido de etileno que tiene desde 4 a 240 unidades de etilenglicol, tal como PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8, PEG-9, PEG-10, PEG-12, PEG-14, PEG-16, PEG-18, PEG-20, PEG-32, PEG-33, PEG-40, PEG-45, PEG-55, PEG-60, PEG-75, PEG-80, PEG-90, PEG-100, PEG-135, PEG-150, PEG-180, PEG-200, PEG-220, PEG-240; y polietilenglicoles metoxilados, tal como metoxi PEG-7, metoxi PEG-10, metoxi PEG-16, metoxi PEG-25, metoxi PEG-40, metoxi PEG-100; y polietilenglicoles de glicerina, es decir, glicerina que se ha eterificado con de 7 a 40 unidades de etilenglicol, tal como gliceret-7, gliceret-8, gliceret-12, gliceret-18, gliceret-20, gliceret-26 y gliceret-31.

"Azúcares alcohólicos" se refiere a polioles que tienen la fórmula general H(HCO) $_{n+1}$ H, tal como eritritol, isomalt, lactitol, maltitol, manitol, sorbitol, y xilitol.

"Azúcares" se refiere a monosacáridos y polisacáridos, tal como amilosa, fructosa, glucosa, manosa, lactosa, ribosa, sacarosa, trehalosa y xilosa.

La composición según la invención puede comprender emolientes para alisar la piel. En el contexto de la presente invención, los emolientes se pueden seleccionar, entre otros, de alcanos y ésteres, tal como glicéridos, ésteres de propilenglicol, ésteres de alquilo, éteres, glicoles, y mezclas de los mismos. Ejemplos de emolientes son cocoglicéridos, benzoato de alquilo de  $C_{12}$ - $C_{15}$ , glicoles, polietilenglicoles, éteres, glicéridos, caprilatos, alquilos de  $C_{12}$ - $C_{15}$ .

“Glicéridos” se refiere a mono, di y triésteres de glicerina con ácidos, tal como monoglicéridos, por ejemplo, adipato de glicerilo, caprato de glicerilo, caprilato de glicerilo, cocoato de glicerilo, etilhexanoato de glicerilo, heptanoato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, lanolato de glicerilo, laurato de glicerilo, linoleato de glicerilo, linolenato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo, y plamitato de glicerilo; diglicéridos, por ejemplo, diisopalmitato de glicerilo, diisoestearato de glicerilo, dilaurato de glicerilo, dilinoleato de glicerilo, dimiristato de glicerilo, dioleato de glicerilo, diplamitato de glicerilo, y diestearato de glicerilo; triglicéridos, por ejemplo, triglicéridos de C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>, triglicéridos de C<sub>18</sub>-C<sub>36</sub>, y coco triglicéridos; y glicéridos mezcla, tal como caprilato/caprato de glicerilo, palmitato/lactato de glicerilo, palmitato/estearato de glicerilo, citrato/estearato de glicerilo, estearato/diacetato de glicerilo, estearato/lactato de glicerilo, estearato/succinato de glicerilo, acetato/estearato de glicerilo, estearato/malato de glicerilo, estearato/maleato de glicerilo, cocoato/citrato/lactato de glicerilo, etilhexanoato/estearato/adipato de glicerilo, isoestearato/miristato de glicerilo, laurato/oleato de glicerilo, glicéridos de caprilato/caprato/cocoato, triglicéridos de caprilato/caprato/laurato, triglicéridos de caprilato/caprato/linoleato, triglicéridos de caprilato/caprato/miristato/estearato, triglicéridos de caprilato/caprato/estearato, triglicéridos de caprilato/caprato/succinato, triglicéridos de oleato/linoleato, y glicéridos de dicaprilato/dicaprato; entre otros.

Los éteres de propilenglicol, tal como dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, que es un diéster mezcla de propilenglicol y una combinación de ácidos grasos de C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>, también se pueden usar como emolientes.

“Ésteres de alquilo” se refiere a compuestos que se pueden obtener por la esterificación de un alcohol y un ácido, tal como benzoatos de alquilo de C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>; lactatos de alquilo de C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>; ésteres metílicos, por ejemplo, caproato de metilo, caprilato de metilo, cocoato de metilo, caprilato/caprato de metilo, laurato de metilo, linoleato de metilo, miristato de metilo, oleato de metilo, palmato de metilo, palmitato de metilo y estearato de metilo; ésteres etílicos, por ejemplo, caprato de etilo, isoestearato de etilo, laurato de etilo, linoleato de etilo, linolenato de etilo, miristato de etilo, oleato de etilo, palmato de etilo, palmitato de etilo, y estearato de etilo; ésteres isopropílicos, por ejemplo, isoestearato de isopropilo, lanolato de isopropilo, laurato de isopropilo, linoleato de isopropilo, miristato de isopropilo, oleato de isopropilo, palmitato de isopropilo y estearato de isopropilo; éster butílico, por ejemplo, isoestearato de butilo, miristato de butilo, oleato de butilo, y estearato de butilo; ésteres isobutílicos, por ejemplo, miristato de isobutilo, palmitato de isobutilo, y estearato de isobutilo; ésteres de hexilo, por ejemplo, isoestearato de hexilo y laurato de hexilo; ésteres de isohexilo, por ejemplo, caprato de isohexilo, laurato de isohexilo, neopentanoato de isohexilo, y palmitato de isohexilo; ésteres de cetilo, por ejemplo, etilhexanoato de cetilo, caprilato de cetilo, isononanoato de cetilo, lactato de cetilo, laurato de cetilo, miristato de cetilo, oleato de cetilo, palmitato de cetilo, ricinoleato de cetilo y estearato de cetilo; ésteres de isocetilo, por ejemplo, etilhexanoato de isocetilo, isodecanoato de isocetilo, isoestearato de isocetilo, laurato de isocetilo, miristato de isocetilo, palmitato de isocetilo, y estearato de isocetilo; ésteres de cetearilo, por ejemplo, etilhexanoato de cetearilo, isononanoato de cetearilo, nonanoato de cetearilo, palmato de cetearilo, y palmitato de cetearilo; ésteres de decilo, por ejemplo, castorato de decilo, cocoato de decilo, isoestearato de decilo, miristato de decilo, oleato de decilo, palmitato de decilo, y succinato de decilo; ésteres de isodecilo, por ejemplo, citrato de isodecilo, cocoato de isodecilo, etilhexanoato de isodecilo, isononanoato de isodecilo, laurato de isodecilo, miristato de isodecilo, neopentanoato de isodecilo, oleato de isodecilo, palmitato de isodecilo, y estearato de isodecilo; ésteres de etilhexilo, por ejemplo, benzoato de etilhexilo, caprilato/caprato de etilhexilo, cocoato de etilhexilo, etilhexilhexanoato de etilhexilo, isononanoato de etilhexilo, isopalmitato de etilhexilo, isoestearato de etilhexilo, laurato de etilhexilo, miristato de etilhexilo, neopentanoato de etilhexilo, oleato de etilhexilo, palmitato de etilhexilo, y estearato de etilhexilo; ésteres de hexildecilo, por ejemplo, benzoato de hexildecilo, etilhexanoato de hexildecilo, hexildecanoato de hexildecilo, laurato de hexildecilo, oleato de hexildecilo, y estearato de hexildecilo; ésteres de isoestearilo, por ejemplo, acetato de isoestearilo, benzoato de isoestearilo, etilhexanoato de isoestearilo, isononanoato de isoestearilo, isoestearato de isoestearilo, lactato de isoestearilo, laurato de isoestearilo, linoleato de isoestearilo, miristato de isoestearilo, neopentanoato de isoestearilo, y palmitato de isoestearilo; ésteres de laurilo, por ejemplo, cocoato de laurilo, etilhexanoato de laurilo, isoestearato de laurilo, lactato de laurilo, miristato de laurilo, oleato de laurilo, palmitato de laurilo y estearato de laurilo; ésteres de miristilo, por ejemplo, acetato de miristilo, etilhexanoato de miristilo, isoestearato de miristilo, lactato de miristilo, miristato de miristilo, neopentanoato de miristilo, propionato de miristilo, y estearato de miristilo; ésteres de octildecilo, por ejemplo, benzoato de octildecilo, cocoato de octildecilo, etilhexanoato de octildecilo, lactato de octildecilo, miristato de octildecilo, neodecanoato de octildecilo, neopentanoato de octildecilo, oleato de octildecilo, y estearato de octildecilo; ésteres de oleílo, por ejemplo, acetato de oleílo, lactato de oleílo, lanolato de oleílo, linoleato de oleílo, miristato de oleílo, oleato de oleílo, y estearato de oleílo; y ésteres de estearilo, por ejemplo, acetato de estearilo, benzoato de estearilo, caprilato de estearilo, citrato de estearilo, lactato de estearilo, linoleato de estearilo, y estearato de estearilo, entre otros.

Los ésteres pueden estar además unidos a unidades de polietilenglicol y/o polipropilenglicol.

“Alcanos” se refiere a cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que tienen de 12 a 28 átomos de carbono.

“Glicoles” se refiere a “dioles” y “polietilenglicoles” como se ha definido previamente.

Se pueden seleccionar “éteres” de, entre otros, dicaprilil éter, diestearil éter, así como éteres unidos a unidades de polietilenglicol y/o polipropilenglicol, tal como estearil PPG-15 éter, butil PPG-14 éter, miristil PPG-3 éter, entre otros.

La composición según la invención puede comprender modificadores reológicos para aumentar o disminuir la viscosidad de la misma. Los modificadores reológicos, en el contexto de la presente invención, se pueden seleccionar de, entre otros, carbómeros, acrilatos, celulosas, xantanas, dextranos y mezclas de los mismos. Ejemplos de modificadores reológicos son copolímero de hidroxietilacrilato/acrilóildimetiltaurato de sodio, carbómeros, acrilatos, xantanas, dextranos y celulosas.

“Carbómeros” se refiere a polímeros de alto peso molecular de ácido acrílico, pueden ser homopolímeros, y también pueden estar entrecruzados con un pentaeritritol alil éter, sacarosa alil éter o propilen alil éter. Los ejemplos de carbómeros son carbómero, carbómero de potasio, carbómero de sodio, carbómero de calcio y potasio, carbómero de TEA y carbómero de hidroxipropiltilendiamina, entre otros.

Se pueden seleccionar “acrilatos” o “(met)acrilatos” de copolímero de hidroxietilacrilato/acrilóildimetiltaurato de sodio, copolímero de acrilatos/metacrilato de behenet-25, copolímero de acrilatos/acrilato de alquilo de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, copolímero de acrilatos/itaconato de cetet-20, copolímero de acrilatos/metacrilato de cetet-20, copolímero de acrilatos/diacetonaacrilamida, copolímero de acrilatos/metacrilato de lauret-25, copolímero de acrilatos/metacrilato de metoxi PEG-15, copolímero de acrilatos/acrilato de palmet-25, copolímero de acrilatos/itaconato de palmet-25, copolímero de acrilatos/itaconato de estearet-20, copolímero de acrilatos/metacrilato de estearet-20, copolímero de acrilatos/acrilato de estearet-50, copolímero de metacrilatos/metacrilato de estearilo, copolímero de acrilato de sodio/acrilóildimetiltaurato de sodio, copolímero de acrilato de sodio/acrilóildimetiltaurato de sodio/acrilamida, copolímero de acrilato de sodio/alcohol vinílico, copolímero de acrilato de sodio/vinilacetamida, copolímero de acrilatos de sodio, copolímero de acrilatos de sodio/acroleína, copolímero de almidón/acrilatos/acrilamida, polímeros de acrilato de sodio entrecruzado, polímeros de acrilato de sodio/acrilóildimetiltaurato/dimetilacrilamida entrecruzado, y poliácilato de alquilo de C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, poliácilatos, entre otros.

Se pueden seleccionar “celulosas” de celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, y celulosa microcristalina, entre otras.

Se pueden seleccionar “xantanas” de goma xantana, goma hidroxipropiltrimonio xantana, entre otras.

Se pueden seleccionar “dextranos” de dextrano, carboximetildextrano, carboximetildextrano de sodio, y sal sódica de sulfato de dextrano.

La composición según la invención puede comprender perfumes y aceites esenciales, tal como cualquier sustancia de fragancia usada en el campo de la cosmética y aceites esenciales de lavanda, jazmín, rosa, eucalipto, citronela, sándalo, vetiver, limón, naranja, bergamota, almizcle.

Aunque no es una forma de realización preferida, la composición según la invención puede comprender agentes conservantes diferentes de los péptidos de la invención para mejorar más la prevención de crecimiento de microorganismos en la misma. Se pueden seleccionar agentes conservantes de, entre otros, fenoles, derivados fenoxi, derivados heterocíclicos, tropolona, etilhexilglicerina y mezclas de los mismos. Los ejemplos de agentes conservantes son fenoxietanol, tropolona, clorofenesina, etilhexilglicerina, isotiazolidona, diazolidinilurea y parabenos.

Se pueden seleccionar “fenoles” y “derivados fenoxi” de parabenos, tal como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isopropilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, fenilparabeno, parabeno de potasio, metilparabeno de potasio, etilparabeno de potasio, propilparabeno de potasio, butilparabeno de potasio, parabeno de sodio, metilparabeno de sodio, etilparabeno de sodio, propilparabeno de sodio, isopropilparabeno de sodio, isobutilparabeno de sodio, hexamidina diparabeno y hexamidina parabeno; fenoxietanol; fenoxiisopropanol; clorofenesina; clorofeno; bromoclorofeno; triclosán; cloroxilenol; climbazol; isopropilcresol; ácido salicílico; salicilato de calcio; salicilato de magnesio; salicilato de potasio; salicilato de sodio; salicilato-MEA (ácido salicílico y 2-aminoetanol 1:1), salicilato-TEA (ácido salicílico y 2,2',2''-nitrotrietanol, 1:1), p-cloro-m-cresol; o-fenilfenato de potasio y o-fenilfenato de sodio; entre otros.

Se pueden seleccionar “derivados heterocíclicos” de isotiazolinonas, tal como metilisotiazolinona y metilcloroisotiazolinona; diazolidinilurea; 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano y dimetiloxazolidina; entre otros.

La composición según la invención puede comprender solvente para disolver otras sustancias comprendidas en la misma. Los solventes comunes en el contexto de la presente invención se pueden seleccionar de, entre otros, agua, alcohol oleílico, etoxidiglicol, alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol bencílico, y mezclas de los mismos.

La composición según la invención puede comprender emulsionantes para fomentar la formación de mezclas estrechas de líquidos no miscibles alterando la tensión interfacial. Se pueden seleccionar emulsionantes, en el contexto de la presente invención, entre otros, de polisorbatos, ésteres de sorbitanos, alcoholes grasos etoxilados y mezclas de los mismos.

“Polisorbatos” se refiere a derivados PEG-ilados de sorbitano que están esterificados con ácidos grasos, tal como polisorbato 20, polisorbato 21, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 81, y polisorbato 85, entre otros.

- 5 Se pueden seleccionar “ésteres de sorbitanos” de caprilato de sorbitano, cocoato de sorbitano, diisoestearato de sorbitano, dioleato de sorbitano, isoestearato de sorbitano, laurato de sorbitano, oleato de sorbitano, olivato de sorbitano, palmitato de sorbitano, sesquisoestearato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano, estearato de sorbitano, triisoestearato de sorbitano, trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, y undecilenato de sorbitano, entre otros.
- 10 Se pueden seleccionar “alcoholes grasos etoxilados” de derivados etoxilados de alcohol behenílico, tal como benet-2, benet-5, benet-10, benet-15, benet-20, benet-25 y benet-30, entre otros; paret-10 de C<sub>11-13</sub>, paret-6 de C<sub>11-13</sub>, paret-9 de C<sub>11-13</sub>, paret-12 de C<sub>11-15</sub>, paret-15 de C<sub>11-15</sub>, paret-20 de C<sub>11-15</sub>, paret-3 de C<sub>11-15</sub>, paret-30 de C<sub>11-15</sub>, paret-5 de C<sub>11-15</sub>, paret-7 de C<sub>11-15</sub>, paret-9 de C<sub>11-15</sub>, paret-10 de C<sub>11-21</sub>, paret-3 de C<sub>11-21</sub>, paret-10 de C<sub>12-13</sub>, paret-15 de C<sub>12-13</sub>, paret-2 de C<sub>12-13</sub>, C<sub>12-13</sub> paret-23 de C<sub>12-13</sub>, C<sub>12-13</sub> paret-3 de C<sub>12-13</sub>, paret-4 de C<sub>12-13</sub>, paret-5 de C<sub>12-13</sub>, paret-6 de C<sub>12-13</sub>, paret-7 de C<sub>12-13</sub>, paret-9 de C<sub>12-13</sub>, paret-12 de C<sub>12-14</sub>, paret-3 de C<sub>12-14</sub>, paret-7 de C<sub>12-14</sub>, paret-10 de C<sub>12-15</sub>, paret-11 de C<sub>12-15</sub>, paret-12 de C<sub>12-15</sub>, paret-2 de C<sub>12-15</sub>, paret-3 de C<sub>12-15</sub>, paret-4 de C<sub>12-15</sub>, paret-5 de C<sub>12-15</sub>, paret-7 de C<sub>12-15</sub>, paret-9 de C<sub>12-15</sub>, paret-5 de C<sub>12-16</sub>, paret-7 de C<sub>12-16</sub>, paret-9 de C<sub>12-16</sub>, paret-11 de C<sub>14-15</sub>, paret-12 de C<sub>14-15</sub>, paret-13 de C<sub>14-15</sub>, paret-4 de C<sub>14-15</sub>, paret-7 de C<sub>14-15</sub>, paret-30 de C<sub>20-22</sub>, paret-24 de C<sub>20-40</sub>, paret-3 de C<sub>20-40</sub>, paret-40 de C<sub>20-40</sub>, paret-33 de C<sub>22-24</sub>, paret-10 de C<sub>30-50</sub>, paret-3 de C<sub>30-50</sub>, paret-40 de C<sub>30-50</sub>, paret-10 de C<sub>40-60</sub>, paret-3 de C<sub>40-60</sub>, paret-3 de C<sub>9-11</sub>, paret-4 de C<sub>9-11</sub>, paret-6 de C<sub>9-11</sub>, paret-8 de C<sub>9-11</sub>, paret-8 de C<sub>9-15</sub>; derivados etoxilados de alcohol cetearílico, tal como ceteariet-10, ceteariet-11, ceteariet-12, ceteariet-13, ceteariet-14, ceteariet-15, ceteariet-16, ceteariet-17, ceteariet-18, ceteariet-2, ceteariet-20, ceteariet-22, ceteariet-23, ceteariet-24, ceteariet-25, ceteariet-27, ceteariet-28, ceteariet-29, ceteariet-3, ceteariet-30, ceteariet-33, ceteariet-34, ceteariet-4, ceteariet-5, ceteariet-50, ceteariet-6, ceteariet-60, ceteariet-7, ceteariet-8, y ceteariet-9, entre otros; derivados etoxilados de alcohol cetílico, tal como cetet-1, cetet-10, cetet-12, cetet-13, cetet-14, cetet-15, cetet-16, cetet-17, cetet-18, cetet-2, cetet-20, cetet-23, cetet-24, cetet-25, cetet-3, cetet-30, cetet-4, cetet-5, cetet-6, y cetet-7, entre otros; derivados etoxilados de alcohol cetoleílico, tal como cetolet-10, cetolet-11, cetolet-15, cetolet-18, cetolet-2, cetolet-20, cetolet-22, cetolet-4, cetolet-5, y cetolet-6, entre otros; derivados etoxilados de decanol, tal como decet-10, decet-3, decet-4, decet-5, decet-6, decet-7, decet-8, y decet-9, entre otros; derivados etoxilados de alcohol laurílico, tal como lauret-1, lauret-10, lauret-11, lauret-13, lauret-14, lauret-15, lauret-16, lauret-2, lauret-20, lauret-23, lauret-25, lauret-3, lauret-30, lauret-4, lauret-6, lauret-7, lauret-8, y lauret-9, entre otros; derivados etoxilados de alcohol miristílico, tal como miret-10, miret-2, miret-3, miret-4, y miret-5, entre otros; derivados etoxilados de alcohol oleílico, tal como olet-10, olet-11, olet-12, olet-15, olet-16, olet-2, olet-3, olet-30, olet-35, olet-4, olet-40, olet-45, olet-5, olet-6, olet-7, olet-8, y olet-9, entre otros; y derivados etoxilados de alcohol estearílico, tal como estearet-1, estearet-10, estearet-11, estearet-13, estearet-14, estearet-15, estearet-16, estearet-2, estearet-20, stearet-200, estearet-21, estearet-25, estearet-3, estearet-4, estearet-5, estearet-6, estearet-7, y estearet-8, entre otros.

La composición según la invención puede comprender siliconas tal como aminoetilaminopropil dimeticona, aminopropil dimeticona, behenil dimeticona, bis(aminopropil) dimeticona, bis(hidroxi-etoxipropil) dimeticona, bis(mercaptopropil) dimeticona, bis-PEG(1-20) dimeticona, alquil de C<sub>20-24</sub> dimeticona, alquil de C<sub>24-28</sub> dimeticona, cetil dimeticona, difenil dimeticona, difenilisopropil dimeticona, hexil dimeticona, hidroxipropil dimeticona, estearil dimeticona, vinil dimeticona, alquil de C<sub>24-28</sub> meticona, alquil de C<sub>26-28</sub> meticona, alquil de C<sub>30-45</sub> meticona, estearil meticona, entre otras.

La composición según la invención puede comprender antioxidantes para inhibir reacciones fomentadas por oxígeno, evitando de esta manera la oxidación y rancidez de la composición. Se pueden seleccionar oxidantes comunes en el contexto de la presente invención de, entre otros, vitaminas C y E y derivados de las mismas, tal como tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), y palmitato de ascorbilo, entre otros; así como ácidos orgánicos débiles, tal como ácido cítrico, entre otros.

La composición según la presente invención puede comprender agentes quelantes tal como 2,6-dicarboxipiridina; EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y su sal, tal como sal disódica cálcica, sal de diamonio, sal dipotásica, sal disódica; ciclodextrina; ácido oxálico y sus derivados, tal como oxalato de dimetilo, oxalato de dietilo, oxalato de dibutilo, oxalato de diisobutilo, oxalato de diisopropilo, oxalato de dilitio, oxalato dipotásico, oxalato disódico; ácido cítrico y sus derivados, tal como citrato de acetiltrihehexilo, citrato de potasio, entre otros.

La composición según la invención puede comprender vitaminas tal como vitaminas A, C, D, y E.

En una forma de realización particular, el compuesto de fórmula (I) representa desde el 0,0001% hasta el 5% en peso con respecto al peso total de la composición.

En una forma de realización particular, la composición de la invención comprende:

- compuesto de fórmula (I) desde el 1% al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición,
- agentes conservantes adicionales desde el 0% al 5%,
- vitaminas desde el 0% al 20%,

- solventes, modificadores reológicos, emolientes, emulsionantes y siliconas desde el 0% al 20%,
- perfumes y aceites esenciales desde el 0% al 2%, y
- antioxidantes y agentes quelantes desde el 0% al 5%.

5 En otra forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se incorpora en un vehículo cosméticamente aceptable o sistema de liberación sostenida seleccionado del grupo que consiste en liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, y nanopartículas lipídicas sólidas, se incorporan en proteínas vegetales, animales o sintéticas hidrolizadas, o se adsorben en un soporte sólido  
10 cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina, dextrano y sus derivados.

“Liberación sostenida” se refiere a un sistema de administración de un compuesto que proporciona la liberación gradual de dicho compuesto durante un periodo de tiempo y preferiblemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes durante un periodo de tiempo largo. Ejemplos de sistemas de administración o liberación sostenida con liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, y nanopartículas lipídicas sólidas.

20 El prefijo “mili” se refiere a estructuras que tienen un tamaño comprendido entre 1 mm y 1000  $\mu\text{m}$ . El prefijo “micro” se refiere a estructuras que tienen un tamaño comprendido entre 1  $\mu\text{m}$  y 1000  $\mu\text{m}$ . El prefijo “nano” se refiere a estructuras que tienen un tamaño comprendido entre 1 nm y 1000 nm.

25 “Vesícula” se refiere a un sistema que se forma de forma natural que comprende una membrana fosfolipídica en bicapa que contiene una parte hidrofílica y una parte hidrofóbica. Si la vesícula se prepara artificialmente se conoce como un “liposoma”.

El término “cápsulas” en combinación con cualquiera de los prefijos previamente definidos se refiere a cápsulas hechas de polímeros biodegradables, en donde los polímeros biodegradables son dextrano, polilactida y poliglicólico, sulfato de condroitina, poliésteres, polietilenglicoles, policarbonatos, alcoholes polivinílicos, poliacrilamidas, poliamidas, poliacrilatos, poliésteres, polimetacrilatos, poliuretanos, policaprolactona, polifosfacenos, poliortoésteres, poliglicolida, copolímeros de lisina y ácido láctico, y copolímeros de lisina-RGD y ácido láctico, y similares, y copolímeros de los mismos.

35 “Esponja” se refiere al sistema de administración de microesponja como tecnología para la liberación controlada de agentes tópicos y consiste en bolas macroporosas, típicamente de 10-25 micrómetros de diámetro, cargadas con agente activo que se describe, por ejemplo, en Embil K. et al J Microencapsul. Sep-Oct 1996; 13(5):575-88.

40 “Micela” se refiere a un agregado de moléculas que comprende una región polar (hidrofílica) y una región apolar (hidrofóbica), en donde las cabezas polares se agrupan en contacto con un solvente acuoso circundante para formar una capa hidrofílica, y las colas hidrofóbicas se localizan en el centro de la micela.

Los términos mili-, micro- y nanopartículas se refieren a partículas cuyo tamaño se define según el prefijo mili-, micro- y nano-, como se ha definido anteriormente. Dichas partículas se pueden hacer de diferentes materiales, tal como vidrio, polímeros (polietileno, poliestireno), y materiales cerámicos.

Los términos mili-, micro- y nanoesferas se refieren a partículas esféricas cuyo tamaño se define según el prefijo mili-, micro- y nano-, como se ha definido anteriormente. Dichas esferas se pueden hacer de diferentes materiales, tal como vidrio, polímeros (polietileno, poliestireno), y materiales cerámicos.

50 Los términos micro- y nanoemulsión se refieren a un sistema homogéneo que está formado por líquidos inmiscibles (o líquidos y partículas), en donde un tipo de líquido o partículas (fase dispersada) se dispersa en el otro líquido (fase continua), y en donde el prefijo micro- o nano-, como se ha definido anteriormente, se refiere al tamaño de la fase dispersada.

55 Los ejemplos de proteínas vegetales, animales o sintéticas hidrolizadas son trigo, avena, cebada, maíz, soja, seroalbúmina bovina, seda, arroz, leche, clara de huevo, gelatina hidrolizadas, entre otras.

En otra forma de realización preferida, la composición según la invención se proporciona como una formulación seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, linimentos, sueros, jabones, champús, pomadas, mousses, gomina, polvos, barras, lápices, vaporizadores, espráis, cápsulas, comprimidos, gránulos, chicles, soluciones, suspensiones, jarabes, jaleas y gelatinas; o incorporadas en un tejido seleccionado del grupo que consiste en vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos  
60 y máscaras faciales.  
65

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o a una composición como se define en el segundo aspecto, para su uso en la prevención de crecimiento bacteriano y/o fúngico cuando se usa para tratar un ser humano o animal. La inhibición del crecimiento bacteriano y/o fúngico es un arma eficaz en la prevención y/o tratamiento de infecciones.

5 En un cuarto aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o a una composición como se define en el segundo aspecto, para la fabricación de un medicamento para la prevención de crecimiento fúngico y/o bacteriano cuando se administra a un ser humano o animal.

10 En un quinto aspecto, la invención se refiere a un método para la prevención de crecimiento fúngico y/o bacteriano en un ser humano o animal en necesidad de ello, que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o una composición como se define en el segundo aspecto.

15 Mediante una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o agente farmacéuticamente activo se quiere decir una cantidad no tóxica, pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto deseado. La cantidad que es "eficaz" variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y estado general del sujeto, el agente o agentes activo(s) particular(es), y similares. Por tanto, no es siempre posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, el experto en la materia puede determinar una "cantidad eficaz" adecuada en cualquier caso individual usando experimentación rutinaria.

20 En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o la composición como se ha definido en el segundo aspecto se pueden usar para prevenir crecimiento bacteriano y/o fúngico en superficies corporales de un sujeto en necesidad de ello tal como la piel o membranas mucosas por aplicación tópica a dichas superficies.

25 En otra forma de realización, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto, o la composición como se ha definido en el segundo aspecto se pueden usar para prevenir crecimiento bacteriano y/o fúngico en un sujeto en necesidad de ello por administración sistémica a dicha sujeto, por ejemplo, por administración entérica (absorción del fármaco a través del aparato digestivo) o por administración parenteral (inyección, infusión o implantación).

30 En un sexto aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en el primer aspecto para prevenir crecimiento bacteriano y/o fúngico en una composición, preferiblemente una composición farmacéutica o cosmética o en una superficie inanimada tal como un dispositivo médico.

35

### Abreviaturas

40 Ac<sub>2</sub>O: anhídrido acético  
 UFC: unidad formadora de colonias  
 EDTA: ácido etilendiaminotetraacético  
 DIPEA: N,N-diisopropiletilamina  
 DCM: diclorometano  
 45 DHB: ácido dihidroxibenzoico  
 DMF: dimetilformamida  
 Fmoc: fluorenilmetiloxycarbonilo  
 HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluronio  
 Cl<sub>50</sub>: concentración inhibitoria semimáxima  
 MeOH: metanol  
 50 CIM: concentración inhibitoria mínima  
 SAMR: Staphylococcus aureus resistente a meticilina  
 PEG: polietilenglicol  
 RBC: glóbulo rojo  
 TFA: ácido trifluoroacético  
 55 TIS: triisopropilsilano

### Ejemplos

60 **Ejemplos 1 y 2. Síntesis en fase sólida de compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es NH<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> es acetilo (ejemplo 1) o R<sub>1</sub> es palmitoílo (ejemplo 2).**

El péptido del ejemplo 1 (un compuesto de fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es acetilo y R<sub>2</sub> es NH<sub>2</sub>) y el péptido del ejemplo 2 (un compuesto de fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es palmitoílo y R<sub>2</sub> es NH<sub>2</sub>) se sintetizaron usando la metodología de fase sólida.

65

La síntesis química de péptidos empieza en el extremo C-terminal del péptido y acaba en el extremo N-terminal. Por tanto, el primer aminoácido para el péptido de fórmula (I) es Phe. Fmoc-Phe-OH (3 eq) se incorporó directamente en la resina Fmoc-Rink-amida-AM (0,5 mmol/g) con HBTU (3 eq), DIPEA (6 eq) en DMF durante 1 h. Se realizaron lavados con DMF (5 x 30 s) y DCM (5 x 30 s). Se usó la prueba de Kaiser para verificar que el acoplamiento tuvo éxito. Para la desprotección del grupo Fmoc, la resina se solvató con DMF (5 x 30 s), se trató con una solución de piperidina/DMF al 20% (3 x 5 min) y por último se lavó con DMF (5 x 30 s) y DCM (5 x 30 s). A continuación, la resina se solvató con DMF (5 x 30 s).

El procedimiento descrito anteriormente se repitió 5 veces para incorporar secuencialmente los siguientes aminoácidos (en este orden): Arg, Lys, Gln, Ala y Lys sustituyendo Fmoc-Phe-OH por el correspondiente derivado Fmoc-AA-OH donde AA representa el aminoácido que se va a incorporar. Para el producto del ejemplo 2 donde R<sub>1</sub> es palmitoílo el proceso se repitió una vez más usando ácido palmítico en lugar de un derivado Fmoc-AA-OH. Para el producto del ejemplo 1 donde R<sub>1</sub> es acetilo la resina se solvató con DMF (5 x 30 s), se trató como una mezcla de Ac<sub>2</sub>O (10 eq), DIPEA (10 eq) en DMF durante 15 min y se lavó con DMF (5 x 30 s) y DCM (5 x 30 s). Por último, la escisión del péptido de la resina se llevó a cabo tratando la resina con TFA:TIS:H<sub>2</sub>O (95:2,5:2,5) durante 2 h, dando el péptido de secuencia HPLC: columna C18; UV 220 nm; flujo 1 ml/min; gradiente acetonitrilo-agua en 8 min.

### Ejemplo 3. Síntesis en fase sólida de compuestos de fórmula (I) en donde R<sub>2</sub> es NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> es palmitoílo

El péptido del ejemplo 3 (un compuesto de fórmula (I) en donde R<sub>1</sub> es palmitoílo y R<sub>2</sub> es NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) se sintetizó usando la metodología de fase sólida.

La síntesis química de péptidos empieza en el extremo C-terminal del péptido y acaba en el extremo N-terminal. Se funcionalizó una resina de cloruro de 2-clorotritilo (1 mmol) haciendo reaccionar la resina con 4,7,10-trioxa-1,13-tridecanodiana indicado como NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> (10 eq) en presencia de DCM durante 45 min, después se añadió MeOH (0,8 ml/g de resina) y se dejó durante 30 min. Se realizaron lavados con DMF (5 x 30 s) y DCM (5 x 30 s). Después, se incorporaron el resto de los aminoácidos con el método descrito en los ejemplos 1 y 2.

Los péptidos de los ejemplos 1 a 3 se caracterizaron por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) en un detector de fotiodo de la serie 996 de Waters. Este instrumento estaba provisto de un separador modular Waters 2695 y el programa Millennium. La columna de fase inversa usada fue columna C18 (columnas de HPLC de fase inversa C18 simetría, 4,6 x 150 mm, 5 µm) (Waters, Irlanda). Los péptidos se detectaron a 220 nm, y se usó un gradiente lineal del 5 al 100% de acetonitrilo (+ TFA al 0,036%) y agua (+ TFA al 0,045%) durante 8 minutos a una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Los péptidos se analizaron por análisis de espectroscopia de masa de desorción/ionización laser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF), usando una matriz de ácido 2,5-dihidroxibenzoico (DHB) y espectrómetro Micromass VG-quattro. Los péptidos tenían una pureza mayor del 90% usando RP-HPLC.

Tabla 1. Caracterización de los péptidos sintetizados usando RP-HPLC y HPLC-MS o MALDI-TOF. La masa exacta se calculó usando el software ChemDraw®

#	Secuencia	Tiempo de retención (RP-HPLC) (min)	Pureza (RP-HPLC) (%)	Peso molecular teórico (g/mol)	Peso molecular experimental (m+H/z)
Ejemplo 1	Ac-KAQKRF-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 1-NH <sub>2</sub> )	3,0	98,96	817,91	818,40
Ejemplo 2	Palm-KAQKRF-NH <sub>2</sub> (Palm-SEQ ID NO: 1-NH <sub>2</sub> )	6,1	93,59	1014,31	1014,62
Ejemplo 3	Palm-KAQKRF-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> (Palm-SEQ ID NO: 1- NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> )	6,0	94,32	1217,29	1217,98

Ejemplo 1 (Ac-KAQKRF-NH<sub>2</sub>) se sintetizó usando la metodología de fase sólida descrita anteriormente y se obtuvo en un rendimiento del 70% y una pureza mayor de 96,9%.

Ejemplo 2 (Palm-KAQKRF-NH<sub>2</sub>) se sintetizó usando la metodología de fase sólida descrita anteriormente y se obtuvo en un rendimiento del 74% y una pureza mayor de 93,5%.

Ejemplo 3 (Palm-KAQKRF-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) se sintetizó usando la metodología de fase sólida descrita anteriormente y se obtuvo en un rendimiento del 98% y una pureza mayor de 94,32%.

**Ejemplo 4. Concentración inhibidora mínima (CIM) de los compuestos del ejemplo 1 a 3**

La concentración inhibidora mínima (CIM) es la menor concentración de un antimicrobiano que inhibirá el crecimiento producido entre el tiempo cero y 24 h.

Se determinó la CIM de los péptidos de los ejemplos 1, 2 y 3 usando bacterias gram negativas (*Escherichia coli*, *Vibrio angillarum*, *Vibrio ordalii*, *Enterobacter aerogenes*, *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio parahemolyticus*, *Bacillus oleronius* y *Salmonella tiphy*) y bacterias gram positivas (*Bacillus megaterium*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*).

Para iniciar la fase exponencial del crecimiento bacteriano antes del ensayo, una muestra de cada tipo de bacteria se dejó crecer durante la noche a 37°C en caldo Mueller-Huntton y se incubó a 37°C. SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) se hizo crecer a 35°C en un caldo MH ajustado con cationes.

Se usó una concentración final de  $1 \times 10^5$  UFC/ml en todos los ensayos. Los ensayos se llevaron a cabo en placas de fondo plano de 96 pocillos. Se añadió suspensión bacteriana en caldo concentrado 2X a los diferentes péptidos a concentraciones que variaban desde 2.500 a 1 µg/ml en H<sub>2</sub>O en diluciones en serie de dos veces (tiempo  $t_0$ ). Las placas se incubaron después durante 21 h (tiempo  $t_f$ ) a 37°C. El porcentaje de crecimiento relativo de las bacterias para cada péptido determinado midiendo la densidad óptica a 620 nm, fue consistente en tres determinaciones separadas. La concentración necesaria para inhibir el 50% del crecimiento bacteriano ( $CI_{50}$ ) se pudo usando software de ajuste de curva sigmoidal. Se definieron las CIM como las concentraciones menores de péptidos en las que se observa la inhibición total del crecimiento y no se produjo cambio en la densidad óptica a 620 nm entre las medidas obtenidas a  $t_0$  y  $t_f$ .

Tabla 2.

CIM (µg/ml) de bacterias gram negativas							
Ejemplo de compuesto	<i>E. coli</i>	<i>Vibrio parahemolyticus</i>	<i>Vibrio angillarum</i>	<i>Vibrio ordalii</i>	<i>Enterobacter hydrophila</i>	<i>Salmonella tiphy</i>	<i>Bacillus oleronius</i>
1	10,8	9,4	31,2	10,2	14,2	11,7	11,9
2	5,6	6,0	31,0	7,4	11,3	6,1	9,7
3	5,5	6,2	30,0	8,2	11,6	5,8	8,0

Tabla 3.

CIM (µg/ml) de bacterias gram positivas				
Ejemplo de compuesto	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
1	6,0	13,7	11,7	11,4
2	5,6	12,3	5,7	5,6
3	5,5	12,1	5,5	5,8

Como se muestra en las tablas 2 y 3, los péptidos de los ejemplos 1, 2 y 3 mostraron concentraciones inhibidoras mínimas en el orden de 5-35 µg/ml contra una variedad de bacterias gram negativas y en el orden de 5-15 µg/ml contra una variedad de bacterias gram positivas, permitiendo el uso de este compuesto para inhibir el crecimiento tanto de bacterias gram negativas como de bacterias gram positivas.

**Ejemplo 5. Concentración inhibidora mínima (CIM) de los compuestos de los ejemplos 1 a 3 para hongos**

Para este ensayo, se usaron esporas diluidas mantenidas a -80°C (recientes en el caso de *Saprolegnia* sp.),  $1 \times 10^4$  esporas/ml en el medio específico para cada hongo. Se añadieron 10 µg/ml de tetraciclina para evitar acción bacteriana. Se añaden 20 µg de solución peptídica más 80 µg de solución de esporas junto a los medios adecuados a microplacas de 96 pocillos. Como control positivo un cultivo de las esporas a la misma concentración que en el ensayo, pero sin péptido. Se definieron las CIM como las concentraciones menores de péptidos en las que se observa la inhibición total del crecimiento y no se produjo cambio en la densidad óptica a 595 nm entre las medidas obtenidas a  $t_0$  y  $t_f$ .

Tabla 4

CIM (µg/ml)			
Ejemplo de compuesto	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Nuerospora crassa</i>	<i>Saprolegnia</i> sp
1	0,9	0,9	0,2
2	0,5	0,2	0,1
3	0,4	0,3	0,1

Como se muestra en la tabla 4, los péptidos de los ejemplos 1, 2 y 3 mostraron concentraciones inhibitoras mínimas en el orden de 0,1-0,5 µg/ml contra una variedad de hongos, permitiendo el uso de estos compuestos para inhibir el crecimiento fúngico.

5 **Ejemplo 6. Ensayo hemolítico**

Como una prueba de seguridad para los péptidos de la presente invención se determinó la actividad hemolítica usando eritrocitos humanos (RBC).

10 Los ensayos se llevaron a cabo en placas de fondo plano de 96 pocillos contra una suspensión de RBC al 0,25% como se describe en otro lugar (Blondelle, S. E., L. R. Simpkins, E. Pérez-Payá, y R. A. Houghten. 1993. Influence of tryptophan residues on melitin's hemolytic activity. Biochim. Biophys. Acta 1202:331-336.).

15 Brevemente, se añadieron mezclas de péptidos a la solución de RBC a concentraciones que variaron de 500 a 4 µg/ml en diluciones en serie de dos veces. Después de incubación a 37°C durante 1 hora, las placas se centrifugaron a 2.800 rpm durante 5 min. El sobrenadante se separó del precipitado, y se midió su densidad óptica a 414 nm. Se calculó la dosis hemolítica para lisar el 50% de los RBC (CI<sub>50</sub>) usando el software de ajuste de curva sigmoidal Graphpad.

20 Tabla 5.

Ejemplo	CI <sub>50</sub> (µg/ml)
	Eritrocitos humanos
1	> 500
2	> 500
3	> 500

**Ejemplo 7. Actividad neutralizante de LPS**

25 Se determinó la actividad neutralizante de los péptidos de los ejemplos 1, 2 y 3, y una variedad de péptidos (ejemplos comparativos 1-6). Los péptidos de los ejemplos comparativos 1-6 se sintetizaron según la metodología descrita anteriormente para el ejemplo 1. Las estructuras químicas de estos péptidos se proporcionan en la tabla 6.

30 Todas las soluciones usadas en el ensayo de actividad neutralizante de LPS se probaron para asegurar que estaban libres de endotoxina y el material se esterilizó calentando 3 h a 180°C. LPS de E. coli 055:B5 y polimixina B se compraron de Sigma. La actividad neutralizante de LPS se midió usando la prueba del lisado de amebocito de Limulus (LAL) cromógeno 40 según las instrucciones del fabricante (Cambrex). El reactivo LAL contiene una proteína coagulable que se activa en presencia de LPS no neutralizado y es un indicador extremadamente sensible de la presencia de endotoxina. Cuando se activa, esta enzima cataliza la liberación de p-nitroanilina (pNA) del sustrato cromógeno incoloro Ac-Ile-Glu-Ala-Arg-pNA. El pNA liberado se midió fotométricamente a 405 nm en un lector de placas de microtitulación Rosys Anthos 2010 (Tecnorama AG, Zúrich, Suiza). Los péptidos se incubaron a un intervalo de concentraciones (de 200 a 0,001 µM) con LPS (100 pg/ml) en una placa de microtitulación de 96 pocillos durante 45 min a 37°C. Se usó polimixina B (10 µg/ml) como control positivo. Se añadió LAL (12,5 µl) para empezar la reacción a 37°C. Después de 16 min, se detectó LPS no neutralizado después de 10 minutos de incubación con el sustrato cromógeno (25 µl). Se añadió ácido acético (concentración final del 25% v/v) para parar la reacción y la absorbancia se siguió a 405 nm en un lector de placas de microtitulación Multiskan Ascent (ThermoLabsystems). Se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> (la concentración necesaria para neutralizar in vitro el 50% de LPS) por un ensayo de dilución en serie usando 100 pg/ml de LPS y un intervalo de concentraciones de péptidos como se ha mencionado anteriormente.

45 Tabla 6. Secuencias peptídicas y actividad neutralizante de LPS (CI<sub>50</sub>)

#	Secuencia	CI <sub>50</sub> (µM) ± DE
Ejemplo 1	Ac-KAQKRF-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 1-NH <sub>2</sub> )	18 ± 1,0
Ejemplo 2	Palm-KAQKRF-NH <sub>2</sub> (Palm-SEQ ID NO: 1-NH <sub>2</sub> )	11 ± 1,0
Ejemplo 3	Palm-KAQKRF-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> (Palm-SEQ ID NO: 1- NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> )	4 ± 1,2
Ejemplo comparativo 1	Ac-IKISGKWKAQKRFLKM-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 2-NH <sub>2</sub> )	34 ± 1,3
Ejemplo comparativo 2	Ac-IKISGK-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 3-NH <sub>2</sub> )	105 ± 1,2
Ejemplo comparativo 3	Ac-KISGKW-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 4-NH <sub>2</sub> )	96 ± 1,1

Ejemplo comparativo 4	Ac-SGKWKA-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 5-NH <sub>2</sub> )	85 ± 1,4
Ejemplo comparativo 5	Ac-KWKAQK-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 6-NH <sub>2</sub> )	47 ± 1,1
Ejemplo comparativo 6	Ac-AQKRFL-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID NO: 7-NH <sub>2</sub> )	46 ± 1,1

Como se sabe en la técnica, la capacidad de neutralización de LPS está relacionada con la actividad antimicrobiana. Los péptidos de los ejemplos 1, 2 y 3 (que corresponden a subsecuencias del péptido descrito en el ejemplo comparativo 1) presentan valores de CI<sub>50</sub> de 18 (± 1,0), 11 (± 1,0) µM y 4 (± 1,2) µM respectivamente, sorprendentemente siendo más activos que el péptido del ejemplo comparativo 1 (que tiene una longitud de 16 aminoácidos). En contraste, otros hexapéptidos (que también corresponden a subsecuencias del péptido descrito en el ejemplo comparativo 1) mostraron una CI<sub>50</sub> mayor de 45 µM, teniendo por tanto la menor actividad esperada que el péptido del ejemplo comparativo 1 (que tiene una longitud de 16 aminoácidos).

10 **Lista de secuencias**

<110> INFINITEC ACTIVOS S.L.

<120> PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS NOVEDOSOS Y SU APLICACIÓN

15

<130> P10613PC00

<150> EP14382085.0

<151> 10-03-2014

20

<160> 7

<170> PatentIn versión 3.5

25

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> fórmula (I)

<400> 1

**Lys Ala Gln Lys Arg Phe**

1

5

35

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Ejemplo comparativo 1

<400> 2

**Ile Lys Ile Ser Gly Lys Trp Lys Ala Gln Lys Arg Phe Leu Lys Met**

45

1

5

10

15

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Ejemplo comparativo 2

55

<400> 3

**Ile Lys Ile Ser Gly Lys**

1

5

<210> 4  
<211> 6  
<212> PRT  
5 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Ejemplo comparativo 3

10 <400> 4  
**Lys Ile Ser Gly Lys Trp**  
**1 5**

<210> 5  
<211> 6  
15 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Ejemplo comparativo 4

20 <400> 5  
**Ser Gly Lys Trp Lys Ala**  
**1 5**

<210> 6  
25 <211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
30 <223> Ejemplo comparativo 5

<400> 6  
**Lys Trp Lys Ala Gln Lys**  
**1 5**

35 <210> 7  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Ejemplo comparativo 6

<400> 7  
**Ala Gln Lys Arg Phe Leu**  
**1 5**

45

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

- 10  $\text{R}_1$  se selecciona del grupo que consiste en H, alquiloilo de  $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ , alqueniloilo de  $\text{C}_2\text{-C}_{24}$  y arilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ;  
 $\text{R}_2$  se selecciona del grupo consistente en  $-\text{OR}_3$ ,  $-\text{SR}_3$ ,  $-\text{NR}_3\text{R}_4$  y un resto de fórmula  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{-NH}_2$  en donde n es un número entero de 1 a 6;  
 $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_8$ ; arilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ ; arilo de  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; heteroarilo-alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , en donde el heteroarilo es monocíclico o bicíclico como se ha definido previamente;

sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente aceptables, o mezclas de los mismos

- 25 2. Compuesto según la reivindicación 1 en donde  $\text{R}_1$  se selecciona del grupo que consiste en H, acetilo, alquiloilo de  $\text{C}_{10}\text{-C}_{24}$ , y alqueniloilo de  $\text{C}_{10}\text{-C}_{24}$ .
- 30 3. Compuesto según la reivindicación 2 en donde  $\text{R}_1$  se selecciona del grupo que consiste en caproilo ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{-C(O)-}$ ), lauroilo ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{-C(O)-}$ ), miristoilo ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{-C(O)-}$ ), palmitoilo ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{-C(O)-}$ ), estearoilo ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{-C(O)-}$ ), araquidoilo ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{-C(O)-}$ ) y behenoilo ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{-C(O)-}$ ).
- 35 4. Compuesto según la reivindicación 3 en donde  $\text{R}_1$  se selecciona del grupo que consiste en acetilo y palmitoilo.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde  $\text{R}_2$  se selecciona del grupo consistente en  $-\text{OR}_3$ ,  $-\text{SR}_3$ ,  $-\text{NR}_3\text{R}_4$ , en donde  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y restos de fórmula  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{-NH}_2$  en donde n es un número entero de 1 a 6.
- 40 6. Compuesto según la reivindicación 5 en donde  $\text{R}_2$  se selecciona del grupo consistente en  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$  y un resto de  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-CH}_2\text{-NH}_2$  en donde n es un número entero de 1 a 6.
7. Compuesto según la reivindicación 6 en donde  $\text{R}_2$  es  $-\text{NH}_2$  o un resto de  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ .
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el compuesto es uno de:
- 45
  - Palm-Lys-Ala-Gln-Lys-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>
  - Ac-Lys-Ala-Gln-Lys-Arg-Phe-NH<sub>2</sub>
  - Palm-Lys-Ala-Gln-Lys-Arg-Phe-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>
- 50 9. Composición que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes y opcionalmente un excipiente cosméticamente aceptable.
- 55 10. Composición según la reivindicación 9, en donde el/los excipiente(s) cosméticamente aceptable(s) se selecciona(n) del grupo que consiste en humectantes, emolientes, modificadores reológicos, perfumes, aceites esenciales, agentes conservantes, solventes, emulsionantes, siliconas, antioxidantes, agentes quelantes, vitaminas y mezclas de los mismos.
- 60 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde el/los compuesto(s) de fórmula (I) representan desde el 0,0001% al 5% en peso con respecto al peso total de la composición.
- 65 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde el compuesto de fórmula (I) se incorpora en un vehículo cosméticamente aceptable o sistema de liberación sostenida seleccionado del grupo que consiste en liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, y nanopartículas lipídicas sólidas, se incorporan en proteínas vegetales, animales o sintéticas hidrolizadas, o se adsorben en un soporte sólido cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina, dextrano y sus derivados.

- 5 13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde dicha composición se proporciona en una formulación seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, linimentos, sueros, jabones, champús, pomadas, mousses, gomina, polvos, barras, lápices, vaporizadores, espráis, cápsulas, comprimidos, gránulos, chicles, soluciones, suspensiones, jarabes, jaleas y gelatinas; o incorporadas en un tejido seleccionado del grupo que consiste en vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, colchas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y máscaras faciales.
- 10 14. Compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o composición como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13 para su uso en la prevención de crecimiento fúngico y/o bacteriano cuando se administra a un ser humano o animal.
- 15 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para prevenir el crecimiento fúngico y/o bacteriano en una composición o en una superficie inanimada.