



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 261 036**

⑫ Número de solicitud: 200402364

⑬ Int. Cl.:

C07K 5/023 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **05.10.2004**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.11.2006**

Fecha de la concesión: **23.11.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **16.12.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

⑲ Titular/es: **LIPOTEC, S.A.**
c/ Isaac Peral, 15
Polígono Industrial Camí Ral
08550 Gava, Barcelona, ES

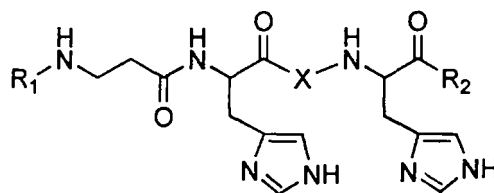
⑳ Inventor/es: **Puig Montiel, Arturo;**
Cebrián Puche, Juan y
Passerini, Elena

㉑ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

㉒ Título: **Péptidos sintéticos que disminuyen o eliminan las bolsas formadas bajo el contorno inferior de los ojos y su uso en composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas.**

㉓ Resumen:

Péptidos sintéticos que disminuyen o eliminan las bolsas formadas bajo el contorno inferior de los ojos y su uso en composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas, de fórmula general (I), capaces de disminuir o eliminar las bolsas formadas debajo de los ojos, sus estereoisómeros y mezclas de los mismos, racémicas o no, y las sales cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde X es cisteinil, seril, treonil o aminobutiril; R₁ es H o grupo alquilo, arilo, aralquilo o acilo; y R₂ es amino, hidroxilo o tiol, todos ellos sustituidos o no con grupos alifáticos o cíclicos. Un método de obtención, composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas que los contienen y su uso para tratar la piel, preferentemente para reducir o eliminar las bolsas formadas debajo de los ojos.



ES 2 261 036 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Péptidos sintéticos que disminuyen o eliminan las bolsas formadas bajo el contorno inferior de los ojos y su uso en composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a péptidos sintéticos que disminuyen o eliminan las bolsas que se forman debajo de los ojos y a composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas que contienen dichos péptidos de utilidad en el tratamiento de la piel, preferentemente la piel del rostro, y especialmente la piel situada debajo de los ojos, con el objetivo de disminuir o eliminar la hinchazón así como mejorar su firmeza, hidratación y elasticidad.

Antecedentes de la invención

La aparición de bolsas en el contorno inferior de los ojos es un problema cosmético común que ocurre cuando la piel del párpado inferior cuelga ligeramente hinchada. La piel que rodea los ojos es relativamente delgada y tiene una composición menos grasa que muchas otras áreas de la piel. Por este motivo, el envejecimiento, el estrés, distintas enfermedades y la contaminación ambiental pueden manifestar sus primeros síntomas con una hinchazón de los párpados inferiores y la aparición de bolsas debido a la pérdida de la firmeza y elasticidad de la piel que se encuentra situada debajo de los ojos. La acumulación de líquido debajo de la piel en el área situada debajo de los ojos origina un edema que se manifiesta como ojos hinchados, a menudo ligeramente más oscuros en contraste con las zonas faciales cercanas ("ojeras"), que el consumidor percibe como cosméticamente inaceptables o antiestéticas.

Hasta el momento, no se conocen las razones exactas por las que se forman las antiestéticas bolsas de debajo de los ojos, pero distintos factores externos como el estrés, el consumo excesivo de cafeína o de alcohol y la falta de sueño se han identificado como factores asociados o inductores del problema. Asimismo, en la literatura se han descrito factores internos que contribuyen a la formación de las bolsas bajo los ojos como el mal funcionamiento del riñón y retención de líquidos, elevada presión sanguínea, inflamación, componentes alérgicos (rinitis alérgica) o alteración del drenaje linfático. Junto a estos factores se debe considerar también el envejecimiento intrínseco de la piel, la relajación del músculo orbicular así como el daño causado por la radiación ultravioleta.

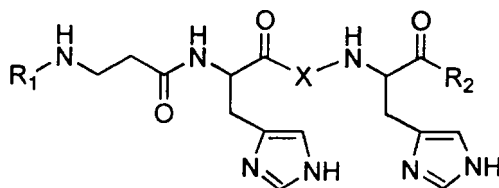
A medida que la piel pierde su elasticidad y los músculos se debilitan con la edad, la piel flácida puede acumularse alrededor de los ojos, formando pliegues en los párpados. Además, la grasa que acomoda y sostiene los ojos en sus cuencas tiende a moverse hacia el exterior de las cavidades oculares y acumularse alrededor de los párpados en forma de ojos abultados. Los párpados hinchados o abultados pueden deberse por tanto a una acumulación de grasa de la zona orbicular así como a una acumulación de la piel flácida de dicha zona.

Con el objetivo de recuperar un aspecto joven y no fatigado de la expresión facial se recurre a menudo a la cirugía cosmética para eliminar las bolsas situadas debajo de los ojos (blefaroplastia), en un proceso que consiste en realizar incisiones internas y externas en los párpados con el objetivo de eliminar el exceso de grasa y/o piel acumuladas. Actualmente la blefaroplastia es el procedimiento de cirugía estética realizado más con más frecuencia por los cirujanos estéticos en los Estados Unidos [Castro, E. and Foster, J.A. (1999) *Upper lid blepharoplasty Facial Plast. Surg.* 15 (3), 173-181]. Sin embargo, a pesar de que dicha cirugía es considerada como un proceso de cirugía menor, no es una técnica exenta de riesgos, debido a que conlleva asociados los riesgos de la anestesia empleada en la intervención así como los riesgos de las potenciales infecciones postoperatorias. De este modo, existe todavía la necesidad de encontrar una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para la disminución o eliminación de las bolsas situadas debajo de los ojos.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para la disminución o eliminación de las bolsas situadas debajo de los ojos, que comprende el desarrollo de péptidos sintéticos capaces de disminuir o eliminar las bolsas bajo los ojos, así como de mejorar la firmeza y elasticidad de la piel de la zona del párpado inferior.

Por lo tanto, un primer aspecto de esta invención se refiere un péptido capaz de disminuir o eliminar las bolsas formadas debajo de los ojos, según la fórmula general (I):



(I)

sus estereoisómeros y mezclas de los mismos, racémicas o no, y las sales cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

X puede ser: cisteinil, seril, treonil o aminobutiril;

R₁ puede ser: H o grupo alquilo, arilo, aralquilo o acilo; y

R₂ puede ser: amino, hidroxilo o tiol, todos ellos sustituidos o no con grupos alifáticos o cíclicos.

Las estructuras preferidas de los péptidos representados en la fórmula general (I) son aquellas donde:

X puede ser: seril o aminobutiril;

R₁ puede ser: H o acilo de C₂ a C₂₄ lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado; y

R₂ puede ser: amino o hidroxilo, sustituidos o no con grupos alifáticos de C₁ a C₂₄ lineales, ramificados o cíclicos, saturados o insaturados.

Los péptidos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los componen pueden tener configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente uno de otro. Por tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como racémicos o mezclas diastereoméricas, o diastereómeros puros o enantiómeros, dependiendo del número de carbonos asimétricos y de qué isómeros o mezclas isoméricas estén presentes.

Las estructuras preferidas de los péptidos de fórmula general (I) son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

En el contexto de la presente invención, el término “grupo alifático” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o insaturado, lineal o cíclico.

El término “grupo hidrocarbonado” se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo.

El término “grupo alquilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *t*-butilo, heptilo, dodecilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

El término “grupo alquenilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado no saturado, lineal o ramificado con uno o más enlaces doble carbono-carbono, tal como el grupo vinilo.

El término “grupo alquinilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado no saturado, lineal o ramificado con uno o más enlaces triple carbono-carbono.

El término “grupo cíclico” se refiere a un anillo cerrado hidrocarbonado, que puede ser clasificado como grupo alicíclico, aromático o heterocíclico.

El término “grupo alicíclico” se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico con propiedades parecidas a grupos alifáticos.

El término “grupo aromático” o el “grupo arilo” se refieren a un grupo hidrocarbonado aromático mono o policíclico.

El término “grupo heterocíclico” se refiere a un anillo cerrado hidrocarbonado, en el que uno o más de uno de los átomos del anillo es un elemento diferente al carbono (por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, etc.).

Tal y como se entiende en esta área técnica, la existencia de un alto grado de sustitución no es únicamente tolerado, sino que es aconsejado. Por lo tanto, puede existir sustitución en los péptidos de la presente invención. Con el fin de simplificar la presente descripción de la invención, los términos “grupo” y “bloque” se utilizarán para diferenciar entre especies químicas que permiten sustitución o que pueden ser sustituidas (“grupo”), y aquellas que no permiten sustitución o que no pueden ser sustituidas (“bloque”). De esta forma, cuando el término “grupo” se usa para describir un sustituyente químico, el material químico descrito incluye tanto el grupo no sustituido como aquel que contiene los átomos de O, N o S.

Por otro lado, cuando el término “bloque” se utiliza para describir un compuesto químico o sustituyente, únicamente puede incluirse material químico no sustituido. Por ejemplo, la expresión “grupo alquilo” incluirá no únicamente sustituyentes alquílicos saturados de cadena abierta, tales como metilo, etilo, propilo, isobutilo y similares, sino también sustituyentes alquílicos que contengan otros sustituyentes conocidos en el estado de la técnica, tales como hidroxilo, alcoxi, amino, carboxilo, carboxamido, átomos de halógeno, ciano, nitro, alquilsulfonilo, y otros. De este modo, “gru-

po alquilo” incluye grupos éteres, haloalquilos, alcoholes, tioles, carboxilos, aminas, hidroxialquilos, sulfoalquilos, guanidinos, y otros. Por otro lado, la expresión “bloque alquilo” se limita únicamente a la inclusión de sustituyentes alquílicos saturados de cadena abierta, tales como metilo, etilo, propilo, isobutilo y similares.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran las sales cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptables de los péptidos de fórmula (I) proporcionados por esta invención. El término “sales cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptables” incluye las sales habitualmente utilizadas para formar sales metálicas o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos (como por ejemplo acetato, citrato, oleato, oxalato o gluconato entre otros) o inorgánicos (como por ejemplo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros). La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptable. Las sales cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptables de los péptidos de fórmula (I) pueden obtenerse por métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica.

La síntesis de los péptidos de fórmula general (I) puede realizarse según métodos convencionales, conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo la adaptación de los métodos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. and Young J.D. (1984) *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois. Bodanzsky M. and Bodanzsky A. (1984) *The practice of Peptide Synthesis*, Springer Verlag, New York. Lloyd-Williams, P., Albericio, F. and Giralt, E. (1997) *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*. CRC, Boca Raton (FL, USA)], la síntesis en solución, una combinación de los métodos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática [Kullmann W. (1980) *Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides* J.Biol.Chem. 255, 8234-8238]. Los péptidos se pueden obtener igualmente por fermentación de una cepa bacteriana, modificada o no por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas.

Por ejemplo, un método de obtención de los péptidos de fórmula general (I) es aquel en el cual se hace reaccionar un fragmento del péptido de fórmula general (I) que posee un grupo carboxilo libre o un derivado reactivo de éste, con un fragmento complementario, que posee un grupo amino, con al menos un átomo de hidrógeno libre, con la consecuente formación de un enlace tipo amida, y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace tipo amida, si los hubiera, convenientemente protegidos, con grupos protectores temporales o permanentes.

Otro ejemplo de método de obtención de los péptidos de fórmula general (I) es aquel en el cual se hace reaccionar un fragmento del péptido de fórmula general (I) que posee un grupo saliente, como por ejemplo el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros, con un fragmento complementario que posee un grupo amino con al menos un átomo de hidrógeno libre mediante una reacción de sustitución nucleófila, y donde dichos fragmentos presentan los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C, si los hubiera, convenientemente protegidos, con grupos protectores temporales o permanentes. Ejemplos de grupos protectores, su introducción y su eliminación, pueden encontrarse descritos en la literatura [Greene T.W. (1981) *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, New York. Atherton B. and Sheppard R.C. (1989) *Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach*, IRL Oxford University Press]. El término “grupos protectores” incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el método de la invención, los soportes de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, como por ejemplo resinas *p*-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. and Stewart J.M. (1981) *A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides* Peptides 2, 45-50.], resinas 2-clorotritilo [(a) Barios K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. and Schäfer W. (1989) *Darstellung geschützter peptid-fragmente unter einsatz substituierter triphenylmethyl-harze* Tetrahedron Lett. 30, 3943-3946.(b) Barios K., Gatos D., Kapolos S., Papaphotiu G., Schäfer W. and Wenqing Y. (1989) *Veresterung von partiell geschützten peptid-fragmenten mit harzen. Einsatz von 2-chlorotritylchlorid zur synthese von Leu15-gastrin I* Tetrahedron Lett. 30, 3947-3951], resinas TentaGel® y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. and Barany G. (1990) *Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxyphenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptidyl amides under mild conditions* J. Org. Chem. 55, 3730-3743], ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil) fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) *Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin* Tetrahedron Lett. 28, 3787-3790], Wang [Wang, S.S. (1973) *p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments* J. Am. Chem. Soc. 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del compuesto del soporte polimérico.

Los péptidos según la invención pueden formar parte de diversos tipos de composiciones para su aplicación externa en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el ser humano. En este sentido, la invención proporciona una composición cosmética o dermofarmacéutica que comprende unos péptidos de fórmula general (I). Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los péptidos de la invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de los grupos R₁, R₂ y X. Aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en solventes convencionales cosmética o dermofarmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo etanol, propanol o isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol. Los péptidos también se pueden incorporar previamente en vehículos cosméticos como liposomas,

milipartículas, micropartículas y nanopartículas así como en esponjas, miliesferas, microesferas y nanoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas.

Estas preparaciones pueden usarse en distintos tipos de formulaciones como por ejemplo cremas, lociones, geles, linimentos, sueros, mousses, pomadas, barras, lápices o vaporizadores ("sprays"), incluyendo las formulaciones de permanencia ("leave on") y las de enjuagado ("rinse-off"), así como pueden ser incorporadas mediante técnicas conocidas por expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo toallitas, hidrogeles, parches adhesivos (o no adhesivos) o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones o leches desmaquillantes entre otros.

Las composiciones mencionadas en la presente invención pueden contener ingredientes adicionales comúnmente empleados en composiciones para el cuidado y tratamiento de la piel, tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, acondicionadores de la piel como por ejemplo humectantes, alfa-hidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos o colorantes, polímeros gelificantes, espesantes, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes blanqueantes, compuestos capturadores de radicales libres, compuestos antioxidantes, compuestos estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación, como por ejemplo compuestos estimuladores de la síntesis de colágeno, compuestos estimuladores de la síntesis de elastina, compuestos inhibidores de la degradación de colágeno, compuestos estimuladores de la proliferación de fibroblastos, compuestos estimuladores de la proliferación de queratinocitos, compuestos estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, compuestos dermorelajantes, compuestos estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, compuestos reafirmantes, compuestos que actúen sobre la circulación capilar, compuestos que actúen sobre el metabolismo de las células, compuestos estimuladores de la síntesis de melanina, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores orgánicos o minerales activos contra los rayos ultravioleta A y B) entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los péptidos de la presente invención.

Asimismo, las composiciones de la presente invención pueden contener o se pueden coadministrar con compuestos analgésicos y/o compuestos antiinflamatorios con el fin de disminuir la hinchazón y la irritación asociadas a las bolsas bajo los ojos. Entre dichos compuestos pueden destacarse compuestos de tipo esteroideo como la hidrocortisona o extractos naturales o aceites esenciales con actividad analgésica y antiinflamatoria intrínseca.

Los péptidos de fórmula general (I) se utilizan en las composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas de la presente invención a unas concentraciones cosméticamente o dermofarmacéuticamente efectivas para conseguir el efecto deseado; de forma preferida entre el 0.00001% (en peso) y el 10% (en peso); preferentemente entre el 0.0001% (en peso) y el 5% (en peso) y más específicamente entre el 0.001% (en peso) y el 1% (en peso).

Por tanto, un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de los péptidos de fórmula general (I) en la elaboración de una composición cosmética o dermofarmacéutica para el tratamiento de la piel, preferentemente la piel del rostro y más concretamente para disminuir o eliminar las bolsas situadas debajo de los ojos.

La presente invención proporciona, además, un método cosmético o dermofarmacéutico para disminuir o eliminar las bolsas formadas debajo de los ojos en el ser humano, que comprende la administración de una cantidad eficaz de unos péptidos de fórmula general (I), preferiblemente en forma de una composición cosmética o dermofarmacéutica que los contiene.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

Metodología general

Síntesis química

Todos los procesos sintéticos se llevan a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y disolventes son de calidad para síntesis y se usan sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminan por succión. La eliminación del grupo Fmoc se lleva a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 mL/g resina) [Lloyd-Williams, P., Albericio, F. and Giral, E. (1997) *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*. CRC, Boca Raton (FL, USA)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se han llevado a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 mL disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se han realizado con 3 mL disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realiza mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser, E., Colescott R.L., Bossinger C.D. and Cook P.I. (1970) *Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides* *Anal. Biochem.* 34, 595-598]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se han llevado a cabo a 25°C.

El análisis cromatográfico por HPLC se lleva a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase reversa termoestabilizada a 30°C (250 x 4.0 mm, Kromasil C₈, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). La elución

ES 2 261 036 B1

se realiza mediante un gradiente de acetonitrilo (+0.07% TFA) en agua (+0.1% TFA) a un flujo de 1 mL/min y la detección se realiza a 220 nm.

Abreviaturas

Las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.* (1984) 138, 9-37 y en *J. Biol. Chem.* (1989) 264, 633-673.

Abu, ácido 2-aminobutírico; β Ala, beta-alanina, ácido 3-aminopropiónico; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)-fenoxiacético; Boc, *tert*-butiloxycarbonilo; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DMF, *N,N*-dimetilformamida; ES-MS, espectrometría de masas por electrospray; Fmoc, fluorenilmetoxycarbonilo; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; MBHA, resina *p*-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoil; *t*Bu, *tert*-butilo; THF, tetrahidrofurano; TFA, ácido trifluoroacético; Trt, tritilo.

Ejemplo 1

Obtención de Ac- β Ala-His-Cys-His-OH

Se incorporan 5.5 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (8.9 mmol, 1 equiv) disueltos en 55 mL de DCM a los que se han añadido 1.3 mL de DIEA (2.9 mmol, 0.33 equiv) sobre la resina 2-clorotritilo (5.5 g, 8.8 mmol) seca. Se deja en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añaden 2.5 mL de DIEA (5.9 mmol, 0.67 equiv). Se deja reaccionar durante 40 min. Se bloquean los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 4.4 mL de MeOH.

Se desprotege el grupo Fmoc amino terminal como se describe en los métodos generales y se incorpora sobre la peptidil-resina 12.89 g de Fmoc-L-Cys(Trt)-OH (22 mmol, 2.5 equiv) en presencia de DIPCDI (3.39 mL, 22 mmol, 2.5 equiv) y HOBt (3.37 g, 22 mmol, 2.5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lava posteriormente como se describe en los métodos generales y se repite el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplan secuencialmente 13.63 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (22 mmol, 2.5 equiv) y 6.85 g de Fmoc- β Ala-OH (22 mmol, 2.5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 3.37 g de HOBt (22 mmol, 2.5 equiv) y 3.39 mL de DIPCDI (22 mmol, 2.5 equiv).

Se desprotege el grupo Fmoc *N*-terminal como se describe en los métodos generales, se trata la peptidil-resina durante 30 min con anhídrido acético (2.1 mL, 22 mmol) en presencia de DIEA (7.53 mL, 22 mmol) utilizando DMF como disolvente, se lava con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se seca al vacío.

12.36 g de la peptidil-resina seca se tratan con 87 mL de TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (90:5:5) durante 2 h a temperatura ambiente. Se recogen los filtrados sobre éter dietílico frío (700 mL), se filtra a través de placa porosa y se lava el precipitado con éter (500 mL) 5 veces. El precipitado final se seca al vacío.

El análisis por HPLC en un gradiente del 2 al 32% de MeCN (+0.07% TFA) en H₂O (+0.1% TFA) indicó un tiempo de retención de 12.63 minutos y una pureza superior al 85%. Su peso molecular se determinó por ES-MS [(M+H)⁺ teórico 509.19, (M+H)⁺ exp 509.2].

Ejemplo 2

Síntesis Palm β Ala-His-Ser-His-NH₂

Se tratan 0.685 mg de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0.73 mmol/g (0.5 mmol) con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporan 1.58 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (2.5 mmol, 5 equiv) en presencia de DIPCDI (385 μ L, 2.5 mmol, 5 equiv) y HOBt (385 mg, 2.5 mmol, 5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h.

La resina se lava posteriormente como se describe en los métodos generales y se repite el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplan secuencialmente 0.95 g de Fmoc-L-Ser(*t*Bu)-OH (2.5 mmol, 5 equiv), 1.59 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (2.5 mmol, 5 equiv) y 0.77 g de Fmoc- β Ala-OH (2.5 mmol, 5 equiv) en presencia en cada acoplamiento de 385 mg de HOBt (2.5 mmol, 5 equiv) y 385 μ L de DIPCDI (2.5 mmol, 5 equiv).

Se desprotege el grupo Fmoc *N*-terminal como se describe en los métodos generales, y se incorporan 1.28 g de ácido palmítico (5 mmol, 10 equiv) predisoluto en DMF (10 mL), en presencia de 770 mg de HOBt (5 mmol, 10 equiv) y 770 μ L de DIPCDI (5 mmol, 10 equiv). Se deja reaccionar durante 15 horas, pasadas las cuales la resina se lava con THF (5 x 1 min), DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), THF (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter (3 x 1 min), y se seca al vacío.

1.17 g de la peptidil-resina seca se tratan con 15 mL de TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (90:5:5) durante 2 h a temperatura ambiente. Se recogen los filtrados sobre éter dietílico frío (100 mL), se centrifugan 5 min a 4000 rpm y se decanta la solución etérea. Se repiten los lavados con éter 5 veces. El precipitado final se seca al vacío.

ES 2 261 036 B1

El análisis por HPLC en un gradiente del 5 al 95% de MeCN (+0.07% TFA) en H₂O (+0.1% TFA) mostró un tiempo de retención de 19.3 min y una pureza superior al 70%. Su peso molecular se determinó por ES-MS [(M+H)⁺_{teórico} 688.45, (M+H)⁺_{exp} 688.7].

5 Ejemplo 3

Obtención de Ac-βAla-His-Ser-His-NH-(CH₂)₉-CH₃

10 Se incorporan 2.0 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (3.23 mmol, 1 equiv) disueltos en 20 mL de DCM a los que se han añadido 500 μL de DIEA (1.1 mmol, 0.33 equiv) sobre la resina 2-clorotritilo (2.0 g, 3.3 mmol) seca. Se deja en agitación durante 5 min, pasados los cuales se añaden 1 mL de DIEA (2.2 mmol, 0.67 equiv). Se deja reaccionar durante 40 min. Se bloquean los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 1.6 mL de MeOH.

15 Sobre 1 mmol de la aminoacil-resina, se desprotege el grupo Fmoc amino terminal como se describe en los métodos generales y se incorporan 1.95 g de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH (5 mmol, 5 equiv) en presencia de DIPCDI (770 μL, 5 mmol, 5 equiv) y HOBT (770 mg, 5 mmol, 5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lava posteriormente como se describe en los métodos generales y se repite el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplan secuencialmente 3.09 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH (5 mmol, 5 equiv) y 1.60 g de Fmoc-βAla-OH (5 mmol, 5 equiv) en presencia en cada 20 acoplamiento de 770 mg de HOBT (5 mmol, 5 equiv) y 770 μL de DIPCDI (5 mmol; 5-equiv).

Se desprotege el grupo Fmoc N-terminal como se describe en los métodos generales, se trata la peptidil-resina durante 30 min con 2.36 mL de anhídrido acético (25 mmol, 25 equiv) en presencia de 4.28 mL de DIEA (25 mmol, 25 equiv) utilizando DMF como disolvente, se lava con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) 25 y se seca al vacío.

El péptido completamente protegido [Ac-βAla-L-His(Trt)-L-Ser(tBu)-L-His(Trt)-OH] se obtiene por tratamiento durante 5 minutos de la peptidil-resina, previamente desecada al vacío en presencia de KOH, con una solución del 3% 30 de TFA en DCM. Los filtrados se recogen sobre éter dietílico frío y se repite el tratamiento tres veces. Se rotavaporan a sequedad y a temperatura ambiente las soluciones etéreas, se resuspende el precipitado en 50% de MeCN en H₂O y se liofiliza. El crudo obtenido se analizó por HPLC en un gradiente del 5 al 95% de MeCN (+0.07% TFA) en H₂O (+0.1% TFA), mostrando un tiempo de retención de 24.1 min y una pureza superior al 88%. Su peso molecular se determinó por ES-MS [(M+H)⁺_{teórico} 1034.2, (M+H)⁺_{exp} 1034.0].

35 Se pesan 380 mg de Ac-βAla-L-His(Trt)-L-Ser(tBu)-L-His(Trt)-OH (367 μmol) en un balón, se añaden 350 mg de decilamina (3 equiv) y 30 mL de DMF anhidra. Se añaden 120 μL de DIPCDI (2 equiv), y se deja reaccionar con agitación magnética a 47°C. Se controla la reacción mediante HPLC por desaparición de Ac-βAla-L-His(Trt)-L-Ser(tBu)-L-His(Trt)-OH, siendo completa en 2.5 horas. Se evapora el disolvente a sequedad y se coevapora dos veces con DCM. El residuo obtenido [Ac-βAla-L-His(Trt)-L-Ser(tBu)-L-His(Trt)-NH-(CH₂)₉-CH₃] se resuspende en 50 mL de 40 una mezcla de TFA-DCM-anisol (49:49:2) y se deja reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añaden 250 mL de éter dietílico frío, se rotavapora el disolvente y se realizan dos coevaporaciones adicionales con éter. El residuo se disuelve en una mezcla del 50% de MeCN en H₂O y se liofiliza.

El análisis por HPLC en un gradiente del 5 al 85% de MeCN (+0.07% TFA) en H₂O (+0.1% TFA) indicó 45 un tiempo de retención de 16.6 min y una pureza superior al 71%. Su peso molecular se determinó por ES-MS [(M+H)⁺_{teórico} 632.4, (M+H)⁺_{exp} 632.6].

Ejemplo 4

50 *Obtención de Ac-βAla-His-Ser-His-OH*

El péptido del Ejemplo 4 se obtiene siguiendo el mismo protocolo sintético que en el Ejemplo 1 (cantidades, disolventes, excesos y reactivos), pero incorporando Fmoc-L-Ser(tBu)-OH (8.43 g, 22 mmol) en lugar de Fmoc-L-Cys(Trt)-OH como segundo aminoácido. Acabada la síntesis, la resina se lava con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 55 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se seca al vacío.

El péptido se libera del soporte sólido siguiendo el mismo protocolo sintético que en el Ejemplo 1 (cantidades, disolventes, excesos y reactivos).

60 El análisis por HPLC en un gradiente del 0 al 10% de MeCN (+0.07% TFA) en H₂O (+0.1% TFA) indicó una pureza superior al 90% y su peso molecular se determinó por ES-MS [(M+H)⁺_{teórico} 493.22, (M+H)⁺_{exp} 493.2].

Ejemplo 5

65 *Preparación de una composición cosmética conteniendo Ac-βAla-His-Ser-His-OH*

La siguiente formulación fue preparada según se describe en la presente invención:

ES 2 261 036 B1

En un reactor suficientemente grande se pesan los aceites, los tensioactivos y los carbómeros. En otro reactor pesa el péptido, se disuelve en agua y se le añade el conservante (Phenonip®). Se vierte la solución del péptido sobre la del aceite con agitación vigorosa constante. Acabada la adición, se ajusta el pH a 6.5-7.0 con trietanolamina.

5		
	Ingrediente (Nomenclatura INCI)	% en peso
	Acrylates/C10-30 Alkyl acrylates crosspolymer	0.3
10	Carbomer	0.3
	C12-15 Alkyl benzoate	17.6
	Ethylhexyl cocoate	2.4
	Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, laureth-7	1.0
15	Aqua (water)	q.s.p.100
	Phenonip®	0.5
	Ac-βAla-His-Ser-His-OH	0.01
	Triethanolamine	0.7
20		

Ejemplo 6

Preparación de una composición cosmética conteniendo Ac-βAla-His-Cys-His-OH

La siguiente formulación fue preparada según se describe en la presente invención:

En un reactor suficientemente grande se pesan los aceites, las ceras, las siliconas y los carbómeros. Se calienta la mezcla a 65-70°C para fundir las ceras. En otro reactor pesa la glicerina, se suspende en agua y se añade el conservante (Phenonip®) y la trietanolamina. La mezcla se calienta a 65-70°C. Se vierte la fase acuosa sobre la del aceite con agitación vigorosa constante o mediante la aplicación de fuerza de cizalla. Acabada la adición, se deja enfriar con agitación suave y cuando la mezcla se encuentra a 40°C se añade una solución acuosa Ac-βAla-His-Cys-His-OH. La crema se deja enfriar a temperatura ambiente y se corrige el pH con trietanolamina si es necesario.

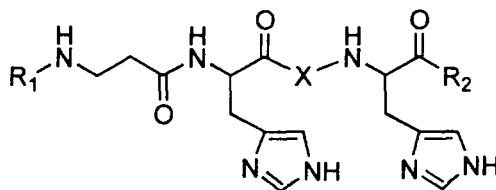
35		
	Ingrediente (Nomenclatura INCI)	% en peso
	Mineral oil	10.0
40	Stearic acid	3.0
	Beeswax	2.0
	Dimethicone	0.2
	Carbomer	0.2
45	Glycerin	3.0
	Aqua (water)	q.s.p.100
	Phenonip®	0.5
	Ac-βAla-His-Cys-His-OH	0.005
50	Triethanolamine	2.0

Ejemplo 7

Un estudio clínico de la composición cosmética descrita en el Ejemplo 5 realizado en 20 sujetos con bolsas formadas debajo de los ojos demostró que la composición es capaz de reducir el tamaño de las bolsas formadas debajo de los ojos. Se instruyó a los sujetos para que aplicasen la composición cosmética en la zona del contorno del ojo con un masaje suave una vez al día durante dos meses. Se realizaron medidas objetivas del grado de hidratación de la piel mediante un corneómetro (Skinlab®) y de su elasticidad mediante un elastómetro (Cutometer®) a tiempo 0, a los 15, 30 y 60 días del inicio del tratamiento, así como la observación por un dermatólogo del tamaño de las bolsas bajo los ojos.

La cuantificación de los resultados mostró un aumento del índice de hidratación del 5.8% así como de la elasticidad de un 35% tras 60 días de tratamiento. Una evaluación subjetiva por parte del dermatólogo del aspecto de las bolsas de los ojos según el Test de Friedman [Cristoni A. (2001) *La significatividad del resultado sperimentale. Quali test usare? Cosmetic News 130, January/February pp30-32*] confirmó que en tan sólo 15 días el 70% de los voluntarios experimentaron una reducción de las bolsas bajo los ojos, porcentaje que ascendió al 95% de los voluntarios tras 60 días de tratamiento (30% reducción ligera, 30% reducción discreta y 35% reducción significativa).

Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I):



(I)

sus estereoisómeros, sus sales cosméticamente y dermofarmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, donde:

- X se selecciona del grupo formado por cisteinil, seril, treonil y aminobutiril;
- R₁ se selecciona del grupo formado por H o grupo alquilo, arilo, aralquilo, y acilo y,
- R₂ se selecciona del grupo formado por amino, hidroxilo y tiol, sustituidos o no con grupos alifáticos o cíclicos.

Según un segundo aspecto importante, en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida R₁ es acilo de C₂ a C₂₄, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado.

Según un aspecto importante de la invención en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida R₂ es amino o hidroxilo, sustituidos o no con grupos alifáticos de C₁ a C₂₄ lineales, ramificados o cíclicos, saturados o insaturados.

Según un aspecto importante de la invención en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida X es L-seril, R₁ es H y R₂ es amino, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

Según un aspecto importante de la invención en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida X es L-seril, R₁ es acetilo y R₂ es amino, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

Según un aspecto importante de la invención en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida X es L-seril, R₁ es palmitoilo y R₂ es amino, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

Según un aspecto importante de la invención en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida X es L-seril, R₁ es H y R₂ es hidroxilo, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

Según un aspecto importante de la invención en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida X es L-seril, R₁ es acetilo y R₂ es hidroxilo, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

Según un aspecto importante de la invención en el péptido de fórmula general (I) de forma preferida X es L-seril, R₁ es palmitoilo y R₂ es hidroxilo, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un péptido de fórmula general (I), que se basa en síntesis de péptidos en fase sólida.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un péptido de fórmula general (I), que emplea grupos protectores seleccionados del grupo formado por Fmoc/tButilo, Fmoc/tritilo y Fmoc/alilo.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermofarmacéutica que comprende una cantidad cosmética o dermofarmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula (I) y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o dermofarmacéuticamente aceptable.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermofarmacéutica que contiene un péptido de fórmula general (I) incorporado a un vehículo cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermofarmacéutica que presenta una formulación seleccionada del grupo formado por emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, cremas, leches, lociones, geles, pomadas, linimentos, sueros, mousses, bálsamos, espumas, aceites corporales, jabones, barras, lápices y vaporizadores.

ES 2 261 036 B1

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermofarmacéutica que contiene un péptido de fórmula general (I) incorporado en soportes sólidos seleccionados del grupo formado por toallitas, hidrogeles, parches y mascarillas faciales.

5 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o dermofarmacéutica que contiene un péptido de fórmula general (I) incorporado en productos de línea de maquillaje seleccionados del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones y leches desmaquillantes.

10 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I) en la elaboración de una composición cosmética o dermofarmacéutica para el tratamiento de la piel.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I) en la elaboración de una composición cosmética o dermofarmacéutica para el tratamiento de la piel del rostro.

15 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I) en la elaboración de una composición cosmética o dermofarmacéutica para disminuir o eliminar las bolsas formadas bajo el contorno inferior de los ojos.

20

25

30

35

40

45

50

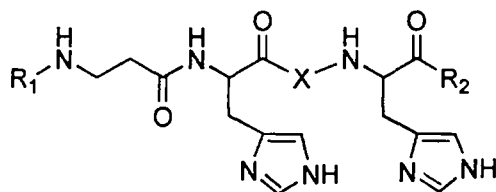
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Péptido de fórmula general (I):



(I)

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y sus sales cosméticamente y dermofarmacéuticamente aceptables, **caracterizado** porque:

X se selecciona del grupo formado por cisteinil, seril, treonil y aminobutiril;

R₁ se selecciona del grupo formado por H o grupo alquilo, arilo, aralquilo y acilo;

y R₂ se selecciona del grupo formado por amino, hidroxilo y tiol, sustituidos o no con grupos alifáticos o cíclicos.

2. Péptido según la reivindicación 1 **caracterizado** porque R₁ es acilo de C₂ a C₂₄, lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado.

3. Péptido según la reivindicación 1 **caracterizado** porque R₂ es amino o hidroxilo, sustituidos o no con grupos alifáticos de C₁ a C₂₄ lineales, ramificados o cíclicos, saturados o insaturados.

4. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 **caracterizado** porque X es L-Ser, R₁ es H y R₂ es amino, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

5. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado** porque X es L-Ser, R₁ es acetilo y R₂ es amino, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

6. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado** porque X es L-Ser, R₁ es palmitoilo y R₂ es amino, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo m hexadecilo.

7. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 **caracterizado** porque X es L-Ser, R₁ es H y R₂ es hidroxilo, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

8. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado** porque X es L-Ser, R₁ es acetilo y R₂ es hidroxilo, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

9. Péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizado** porque X es L-Ser, R₁ es palmitoilo y R₂ es hidroxilo, sustituido o no con grupos metilo o etilo o dodecilo o hexadecilo.

10. Procedimiento de obtención de un péptido de fórmula general (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque se realiza en fase sólida.

11. Procedimiento de obtención de un péptido de fórmula general (I), según la reivindicación 10, **caracterizado** porque emplea grupos protectores seleccionados del grupo formado por Fmoc/tButilo, Fmoc/tritilo y Fmoc/alilo.

12. Composición cosmética o dermofarmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 **caracterizada** porque comprende una cantidad cosmética o dermofarmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula (I) y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o dermofarmacéuticamente aceptable.

13. Composición cosmética o dermofarmacéutica según la reivindicación 12 **caracterizada** porque contiene al menos un péptido de fórmula general (I) incorporado a un vehículo cosméticamente o dermofarmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.

14. Composición cosmética o dermofarmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, **caracterizada** porque presenta una formulación seleccionada del grupo formado por emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, leches, lociones, geles, pomadas, bálsamos, espumas, aceites corporales, jabones, barras, lápices, vaporizadores, cremas, linimentos, ungüentos, sueros y mousses.

ES 2 261 036 B1

15. Composición cosmética o dermofarmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, **caracterizada** porque contiene al menos un péptido de fórmula general (I) incorporado en soportes sólidos seleccionados del grupo formado por toallitas, hidrogeles, parches y mascarillas faciales.

5 16. Composición cosmética o dermofarmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 12 y 13, **caracterizada** porque contiene al menos un péptido de fórmula general (I) incorporado en productos de línea de maquillaje seleccionados del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones y leches desmaquillantes.

10 17. Uso de un péptido de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la elaboración de una composición cosmética o dermofarmacéutica para el tratamiento de la piel.

18. Uso de un péptido de fórmula (I), según la reivindicación 17, en la elaboración de una composición cosmética o dermofarmacéutica para el tratamiento de la piel del rostro.

15 19. Uso de un péptido de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 17 y 18, en la elaboración de una composición cosmética o dermofarmacéutica para disminuir o eliminar las bolsas formadas bajo el contorno inferior de los ojos.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 261 036

⑫ Nº de solicitud: 200402364

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 05.10.2004

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	RITTES, P.G. "The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads". DERMATOLOGIC SURGERY. Abril 2001, Vol. 27, páginas 391-392, todo el documento.	1-19
A	FLYNN, T.C. et al. "Botulinum-A toxin treatment of the lower eyelid improves infraorbital rhytides and widens the eye". DERMATOLOGIC SURGERY. Agosto 2001, Vol. 27, páginas 703-708, todo el documento.	1-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

26.01.2006

Examinador

M. Novoa Sanjurjo

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07K 5/023 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)