

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la  
Propiedad Intelectual  
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2012/168519 A1**

(43) Fecha de publicación internacional  
13 de diciembre de 2012 (13.12.2012) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:  
*A61K 8/64* (2006.01) *C07K 14/78* (2006.01)  
*A61L 15/32* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2012/070356

(22) Fecha de presentación internacional:  
18 de mayo de 2012 (18.05.2012)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
201130969(7) 9 de junio de 2011 (09.06.2011) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US):  
**INFINITEC ACTIVOS, S.L.** [ES/ES]; c/ Granollers 1-3,  
E-08071 Montornès del Valles (Barcelona) (ES).  
**PEPTIDEPHARMA NOVA, S.L.** [ES/ES]; c/ Aribau 34,  
4<sup>a</sup>-1<sup>a</sup>, E-08011 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **CRUZ  
RICONDO, Luis Javier** [ES/ES]. **GUTIERREZ  
REYES, Carmen** [ES/ES]. **ACOSTA CRESPO,**

**Gerardo Alexis** [ES/ES]. **ALBERICIO PALOMERA,**  
**Fernando** [ES/ES].

(74) Mandatario: **MORALES DURAN, Carmen**; C/ Jorge  
Juan, 19, 3<sup>o</sup>, E-28001 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección nacional admisible): AE,  
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,  
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,  
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,  
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,  
ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,  
para toda clase de protección regional admisible):  
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: MIXTURE OF MULTIFUNCTIONAL PEPTIDES OR POLYPEPTIDES OR COMBINATIONS THEREOF THAT ARE CAPABLE OF FORMING A 2D OR 3D MATRIX FOR CARE OF THE SKIN, MUCOSAE, SCALP AND/OR HAIR, AND THE USE THEREOF IN COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(54) Título : MEZCLA DE PÉPTIDOS O POLIPÉPTIDOS MULTIFUNCIONALES O COMBINACIONES DE ESTOS CAPACES DE FORMAR UNA MATRIZ 2D O 3D PARA EL CUIDADO DE LA PIEL, MUCOSAS, CUERO CABELLUDO Y/O CABELLO Y SU USO EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS O DERMOFARMACÉUTICAS

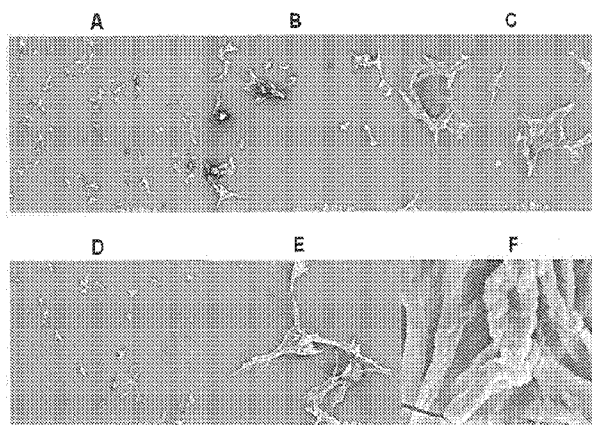


FIG. 1

(57) Abstract: Mixture of compounds of individual multifunctional peptides and/or polypeptides and/or combinations thereof, which contain biological peptide units capable of organizing structurally and forming a 2D or 3D matrix within the skin and/or the follicle, offering the properties of regeneration, anti-wrinkle capability and/or hair-follicle stimulation and repair. Furthermore, the invention relates to the topical application thereof for caring for the skin and the hair and to the use thereof in cosmetic or dermopharmaceutical compositions, in which said composition may comprise peptides or polypeptides of this type, alone or in combination.

(57) Resumen:

[Continúa en la página siguiente]

WO 2012/168519 A1



IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, **Publicada:**  
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

---

Mezcla de compuestos de péptidos y/o polipéptidos multifuncionales individuales y/o combinaciones de éstos y conteniendo motivos peptídicos biológicos, capaces de organizarse estructuralmente y de formar una matriz 2D o 3D dentro de la piel y/o el folículo aportando propiedades regenerativas, antiarrugas y/o estimulantes y reparadoras del folículo piloso. Así como su aplicación por vía tópica para el cuidado de la piel y el cabello y su uso en composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas, donde dicha composición puede comprender péptidos o polipéptidos de este tipo de naturaleza solos o combinados.

MEZCLA DE PÉPTIDOS O POLIPÉPTIDOS MULTIFUNCIONALES O COMBINACIONES DE ESTOS CAPACES DE FORMAR UNA MATRIZ 2D O 3D PARA EL CUIDADO DE LA PIEL, MUCOSAS, CUERO CABELLUDO Y/O CABELLO Y SU USO EN COMPOSICIONES COSMÉTICAS O DERMOFARMACÉUTICAS

5

DESCRIPCIÓN

Mezcla de compuestos de péptidos y/o polipéptidos multifuncionales individuales y/o combinaciones de éstos y conteniendo motivos peptídicos biológicos, capaces de organizarse estructuralmente y de formar una matriz 2D o 3D dentro de la piel y/o el folículo aportando propiedades regenerativas, antiarrugas y/o estimulantes y reparadoras del folículo piloso. Así como su aplicación por vía tópica para el cuidado de la piel y el cabello y su uso en composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas, donde dicha composición puede comprender péptidos o polipéptidos de este tipo de naturaleza solos o combinados.

**Objeto de la invención**

La presente invención consiste en péptidos y/o polipéptidos multifuncionales individuales y/o combinaciones de éstos y conteniendo motivos peptídicos biológicos, capaces de organizarse estructuralmente y de formar una matriz 2D o 3D dentro de la piel dándole soporte fisiológico para la regeneración y reconstrucción de una nueva piel mediante el envío de señales a las células para que se activen las funciones celulares necesarias como son la proliferación, diferenciación y la multiplicación celular. Así como regulando todos los procesos relacionados con la vejez y el cuidado y mantenimiento del cabello. Así mismo, dichos péptidos y/o polipéptidos multifuncionales son aplicados en el tratamiento y cuidados del cabello. Así como su uso en composiciones cosméticas y dermofarmacéuticas.

Los 3 componentes críticos para la regeneración de la piel son i) el andamiaje íntegro con las apropiadas propiedades biomecánicas iniciales y la capacidad de sostener el proceso regenerativo completo, ii) el ligamento molecular apropiado para que los factores de crecimiento, factores funcionales, reguladores y estimulantes dentro de la red puedan sostener la diferenciación celular, la proliferación, y la migración; iii) y por último, células capaces de responder a los factores de crecimiento y a todos los estímulos biomecánicos inducidos por la matriz 2D o 3D. Como la piel recientemente regenerada logra una rápida madurez celular y estatus vascular, las células residentes

deben responder a los estímulos biológicos y físicos remodelando el andamiaje inicial en un tejido funcional y metabólico que realiza la función de la piel original.

La matriz extracelular 2D o 3D de la presente invención retiene estructuralmente intacto el basamento de la membrana, intactas las fibras de colágeno, y las microfibras  
5 ricas en elastina; también los componentes biomecánicos, así como los componentes bioquímicos, como pequeños proteoglicógenos ricos en leucina (decorina y biglicana) necesarios para sostener la angiogénesis, la migración celular y el proceso de regeneración intrínseco global.

#### **Antecedentes de la invención**

10 Los productos cosméticos son aquellos productos cuyo fin es el de aportar un cuidado a la piel y el cabello mejorando sus propiedades, aspecto y funciones, así como aportar belleza y bienestar a nuestro organismo, principalmente para el rostro y el cuello. Así mismo, dentro de los cosméticos de manera general, se incluyen también aquellos destinados a la cosmética decorativa, productos corporales o cuidado solar.

15 El envejecimiento y otros factores externos pueden afectar a las funciones y el aspecto de la piel alterando incluso su mecanismo fisiológico, bioquímico o histológico, por lo que se utilizan gran cantidad de cosméticos y productos farmacéuticos a fin de evitar dichos efectos.

El mundo de la cosmética, que incluye el desarrollo de una amplia gama de productos  
20 para la piel, y por consiguiente, ayuda a la mejora de la vida humana, está comenzando una nueva era con ayuda tecnológica y científica. La piel como órgano en toda su integridad, y el cuero cabelludo y en una correcta interacción con todo, con la vida cotidiana, con el estrés, con el normal proceso de envejecimiento, y las pérdidas del cabello y con las propias lesiones de ésta derivadas por la genética o  
25 biológicamente. Su profundo entendimiento es vital para la solución definitiva del problema de la vejez, y la pérdida y el cuidado del cabello. La comprensión de todos estos procesos intrínsecos de reparación y regeneración natural abren un camino revolucionario en este campo de la cosmética y la dermofarmacéutica.

El objetivo de la presente invención es el desarrollo de activos peptídicos que sean  
30 capaces de formar dentro de la piel o el folículo piloso una matriz 2D o 3D, combinados con fragmentos activos como factores de crecimiento, moléculas de adhesión que proporcionan simultáneamente diferentes señales a las células para su activación y estimulación. Principalmente actúa sobre aquellos procesos que normalmente se van deteriorando y disminuyendo con el paso de los años. Reactivar y

revertir estos procesos de manera indefinida es el objetivo de éste novedoso y revolucionario producto.

El descubrimiento y la aplicación en cosmética y/o dermofarmacéutica por administración tópica de péptidos o polipéptidos multifuncionales capaces de formar dentro de la piel o folículo piloso una estructura organizada, planificada y exacta de péptidos que forman una matriz 2D o 3D y en conjunción con otros fragmentos activos. Contribuyendo al envío de señales a las células para que se activen las principales funciones celulares necesarias en cada caso (piel y cabello) como son la proliferación, diferenciación y la multiplicación celular. Estos procesos contribuyen a la regeneración y reconstrucción de una nueva piel y el crecimiento de nuevos cabellos. Este activo de péptidos o polipéptidos a nivel molecular penetra en la piel –dermis y epidermis–raíz del folículo piloso- y forman una red 2D o 3D, que como matriz regeneradora, completa el proceso de regeneración, de sustitución y reconstrucción de la piel y el cuero cabelludo. Permite dar soporte a las diferentes células, involucradas principalmente en las funciones específicas de cada aplicación. De esta forma se reactiva la producción simultánea de todas las proteínas importantes en la piel como son los diferentes tipos de colágenos, elastinas, proteoglicanos, etc. Y la queratina y la melanina en el caso del folículo piloso.

Otra innovación de la presente invención es la estabilización de estos activos de péptidos y polipéptidos en su forma monomérica dentro de las formulaciones cosméticas o dermofarmacéuticas y su penetración en la piel y/o raíz de folículo piloso con posterior formación espontánea de la red polimérica (matriz 2D o 3D) para el anclaje de células y generación de las diferentes señales de activación de las mismas. La matriz 2D o 3D producto de la invención no sólo mantiene un soporte fisiológico para la regeneración interna en la piel y/o raíz del folículo piloso sino, también, para la creación de una matrices biomiméticas con funciones biológicas que inducen la regeneración superficial de forma activa.

La matriz 2D o 3D producto de la invención puede formar redes mono, di y tridimensionales autónomas y/o en combinación con las existentes en la piel en condiciones fisiológicas naturales, en concentraciones del orden de 0.0000001% hasta 100% del peso de la estructura.

La matriz 2D o 3D producto de la invención conserva la matriz extracelular e induce principalmente a los fibroblastos a la producción de elastina, proteoglicanos, laminina, tenacina, y el colágeno de tipo I, III, IV, VIII. También conserva los canales vasculares y de comunicación de la dermis y epidermis. Y en el caso del folículo piloso induce la

proliferación, regulación de la papilla dérmica y de las células madres las cuales son claves en la generación de nuevos cabellos.

La matriz 2D o 3D producto de la invención permite la rápida revascularización y repoblación celular y mantiene tensión y vigor.

- 5 La matriz 2D o 3D producto de la invención ayuda a la recuperación de discontinuidades en la piel como arrugas, líneas finas, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdidas de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperación de la deformación, descolgamiento de la piel como el descolgamiento de las mejillas, la
- 10 aparición de bolsas bajo los ojos o aparición de papada entre otros, cambios en el color de la piel como manchas, rojeces, ojeras, bolsas bajo los ojos o aparición de zonas hiperpigmentadas como manchas de la edad o pecas entre otros, pérdida de pelo, pérdidas de la estructuración del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular.

- 15 Durante la última década, se han publicado muchos ejemplos de péptidos con capacidad de autoensamblar a moléculas supramoleculares basados en las propiedades anfifílicas de los mismos como monómeros.<sup>1, 2</sup>

- Existen cuatro categorías principales de péptidos basados en los ladrillos moleculares para la formación de nanoestructuras.<sup>3</sup> Entre ellos tenemos i) péptidos anfifílicos, ii)
- 20 péptidos alquilados o acetilados por grandes cadenas alifáticas, iii) conjugados de fosfolipopéptidos y por último iv) copolímeros basados en bloques de péptidos.

### **Péptidos anfifílicos**

- Los péptidos anfifílicos están constituidos sólo por aminoácidos y están organizados en sucesiones de dominios hidrófobos e hidrófilos. Estos ladrillos de péptidos que
- 25 comprenden dos superficies distintas, un lado hidrófilo y el otro hidrófobo permitiendo una determinada organización supramolecular. Existen diferentes tipos de diseños según la distribución de las cargas positivas y negativas en la secuencia peptídica.<sup>4</sup> Estos tipos de péptidos anfifílicos han sido usados principalmente en la preparación de hidrogeles.<sup>5</sup>

- 30 Aggeli y colaboradores investigaron el mismo ensamblaje espontáneo en péptidos de la hoja beta en las fibras.<sup>6, 7</sup> Ellos demostraron la formación de complejos de la hoja beta de polielectrólitos que se produciría al mezclar soluciones acuosas de péptidos catiónicos y aniónicos, produciendo el mismo autoasamblaje espontáneo de redes fibrilares y la formación de hidrogeles en un pH apropiado.<sup>8</sup>

También se han logrado ensamblajes bien definidos de estructuras de la hoja beta en la interfase de aire-agua. Rapaport y colaboradores<sup>9</sup> investigaron una familia de péptidos anfifílicos comprendidos en alternar mitades hidrófobas e hidrófilas con las sucesiones genéricas de X-Y-(Z-Y)<sub>n</sub>-X donde los residuos N y C-terminal (X) corresponden al amonio y el carboxilato respectivamente, mientras que Y y Z consisten en alternar aminoácidos hidrófilos e hidrófobos.

El grupo de Ghadiri estudió los principios del diseño y la preparación para lograr nanotubos orgánico sintéticos, con especial énfasis en el proceso no-covalente como el auto ensamblaje y la autoorganización.<sup>10, 11</sup> Como ejemplo, tenemos la hoja beta de estructura tubular que se formó por apilamiento de anillos del péptido cíclico. El péptido cíclico contiene un número alternados de aminoácidos D y L, en el cual el enlace amida es perpendicular al plano del anillo.

Papapostolou y colaboradores<sup>12</sup> diseñaron una segunda generación de fibras que autoensamblan, el sistema se basó en dos cremalleras de leucina complementarias.

#### **Péptidos alquilados con largas cadenas alifáticas**

El laboratorio de Stupp ha aportado importante contribución en el entendimiento de péptidos anfifílicos de hoja beta en micelas cilíndricas o esféricas.<sup>13, 14, 15, 16</sup> Este mismo grupo ha demostrado el uso de fibras anfifílicas de péptidos en un amplio rango de aplicaciones.

Loewik y colaboradores<sup>17</sup> demostraron que ciertas secuencias de péptidos conjugados a cadenas alifáticas de C18 tanto al extremo N o C-terminal resultaron en control de su estructura secundaria en la incorporación en una membrana de liposomas.

Giralt y colaboradores<sup>18</sup> incorporaron cadenas alifáticas en una secuencia peptídica rica en prolina, de una familia de péptidos con capacidad de penetrar a nivel celular.

Se demostró por microscopía de confocal y citometría de flujo que cuando una cola del grupo miristil se acopló al péptido, éste mejoró significativamente la internalización en las células HeLa. Contrariamente, esta mejora no se observó en el caso de un grupo caproil (C6)-péptido conjugado. Mono capaz estudio con el dioleoilfosfatidilcolina (DOPC) como modelo de membrana y la microscopía de transmisión electrónica (TEM) demuestra la importancia de la longitud de la cadena alifática en la penetración de la membrana celular.

El péptido anfifílico alquilado con una cadena alifática también se ha usado para la funcionalización no-covalente de nanotubos de carbono. Arnold y colaboradores<sup>19</sup> mostraron que los nanotubos de carbono son insolubles en agua, y cuando estos fueron funcionalizados con péptidos anfifílicos éstos fueron solubles en soluciones

acuosas. Además, la solubilidad de los nanotubos de carbono funcionalizados pudo ser controlada por el ajuste del pH.

#### **Conjugados de fosfolípidos a péptidos**

Musiol y colaboradores<sup>20</sup> han demostrado la preparación de lipoproteínas semi-sintéticas por lipidación del C-terminal utilizando la catálisis de Huisgen cobre I en la cicloadición 1,3-dipolar.<sup>21</sup> Un fragmento 214-231 de la proteína prion humana con un propargilglicina del C-terminal se puso a reaccionar con un azido-modificado 1,2-dimeristoil-sn-glicero-3-fosfaetanolamina (DMPE), mimificando el anclaje GPI, para formar un producto estable de 1,4-disustituido 1,2,3-triazol. El "click" reacción fue usado para la unión del N-cisteinil-lipopéptido y el marcaje por el N-terminal con fluorescente.<sup>22, 23</sup> La incubación de las células HeLa con la solución micelar del lipopéptido confirmó su rápida internalización de la lipoproteína semi-sintética, como fue visualizado por la microscopía de fluorescencia de confocal.

#### **Péptidos basados en bloques de copolímeros**

La cuarta clase de péptidos anfifílicos comprende los péptidos basados en bloques de copolímeros.<sup>24, 25</sup> Klok y colaboradores<sup>26</sup> sintetizaron una serie de híbridos y tribloques de copolímeros que comprende sucesiones de péptidos anfifílicos y polietilenglicol. Los bloques de copolímeros fueron sintetizados mediante fase sólida, obteniéndose segmentos de péptidos monodispersos con una composición definida de aminoácidos. Las propiedades de autoensamblaje de la nueva secuencia peptídica fueron retenidas a pesar de la unión con las moléculas de PEG. Se observó un orden superestructurado de forma alternado de dominios de PEG y secuencias de péptidos con una alta organización estructural en hoja beta. Este trabajo sugiere que la combinación de motivos estructurales biológicos con los polímeros sintéticos puede ser una estrategia versátil para el desarrollo de nuevos materiales autoensamblantes con estructuras interiores complejas y su potencial de aplicarlo a la biología.

Smeenk y colaboradores<sup>27</sup> describieron la preparación y ensamblaje de un copolímero tribloque de tipo ABA que consiste en un bloque de péptido de lámina beta central compuesto de una sucesión repetitiva de [(AG)3EG]<sub>n</sub> conjugado al final con un bloque de PEG.

En el estado del arte se encuentran revelados documentos que muestran polipéptidos solos o acompañados que permiten su aplicación con propiedades regenerativas tal y como se puede apreciar en la patente Europea de número de publicación EP 1419764 la cual se refiere a una composición adaptada a una aplicación tópica sobre la piel, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable (i) al menos un péptido o una



mezcla de péptidos (ii) al menos un inhibidor de los canales de calcio, donde se ha demostrado que dicha asociación permite neutralizar la formación de las arrugas de expresión de la cara: esta asociación neutraliza los efectos de las micro-tensiones sobre la piel, relajando los fibroblastos contráctiles de la dermis que se supone están implicados en la génesis de las arrugas de expresión y permite de este modo atenuar las arrugas de expresión y evitar que se hagan más profundas, respetando la expresión de la cara. Como péptido preferido en el marco de la invención, puede utilizarse el hexapéptido acetil hexapéptido-3) de secuencia .SEC ID N° 2;

### **Descripción de las figuras**

10 A continuación se describen un grupo de figuras que permiten clarificar los conceptos descritos

FIGURA 1. Estudio de las estructuras formadas por los péptidos de esta invención. La escala de la barra en todas las fotos fue de 100 um. A, (amplificación, 40 x); B, (amplificación, 60 x); C, (amplificación, 200 x); D, (amplificación, 40 x); E, 15 (amplificación, 180 x); F, (amplificación, 1900 x).

FIGURA 2. Estudio de amplificación y multiplicación celular usando los péptidos formadores de la matriz. Los resultados fueron evaluados después de 2 y 4 días de tratamientos con los péptidos formadores de la matriz.

FIGURA 3. Estudio por citometría de flujo de la afinidad de los fibroblastos por los péptidos formadores de la matriz. Los resultados fueron evaluados después de 2 y 4 días de tratamientos con los péptidos formadores de la matriz a diferentes concentraciones.

FIGURA 4. A) Expresión de colágeno I en un control sin tratar de fibroblastos dérmicos humanos. B) Expresión de colágeno I en fibroblastos dérmicos humanos tratados con una mezcla de polipéptidos de la invención C) Expresión de colágeno VI en un control sin tratar de fibroblastos dérmicos humanos. D) Expresión de colágeno VI en fibroblastos dérmicos humanos tratados con la mezcla de polipéptidos de la invención.

FIGURA 5. Izquierda: Fibroblastos dérmicos humanos sin tratar. Derecha: fibroblastos dérmicos humanos tratados con una mezcla de polipéptidos de la invención

30 FIGURA 6. Inducción de la producción de colágeno de tipo I por la matriz peptídica a diferentes concentraciones.

**Descripción de la invención**

La presente invención resuelve de forma plenamente satisfactoria la problemática del envejecimiento de la piel y los problemas relacionados con la pérdida y el mantenimiento del cabello. Los solicitantes de la presente invención han descubierto

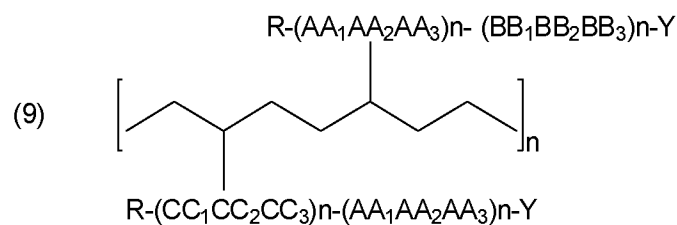
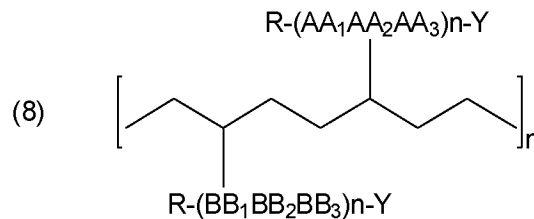
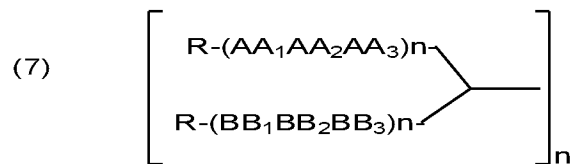
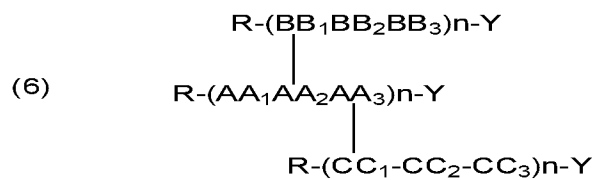
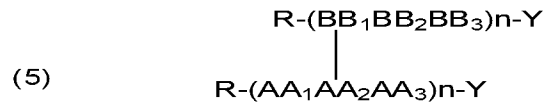
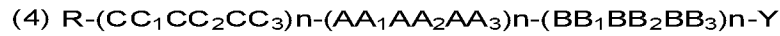
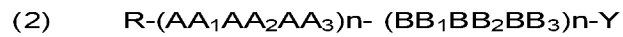
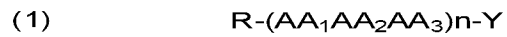
5 que péptidos o polipéptidos multifuncionales (péptidos híbridos o fragmentos señales) o combinaciones de éstos capaces de formar espontáneamente y/o inducida una matriz 2D o 3D dentro de la piel y/o folículo piloso contribuye al mejoramiento, renovación y cuidado de la piel y/o folículo piloso. Se trata de la formación de matrices complejas y superestructuras que sirve de soporte, anclaje y activación de las

10 diferentes tipos de células involucradas en la producción de los diferentes tipos de colágenos, elastinas, glicoproteínas, etc. Así como también esta matriz es capaz de formarse en la raíz del cabello sirviendo de sostén, anclaje y sistema vascularizado para las células de la papila dérmica y las células madres allí presentes. Por tanto todos los péptidos y polipéptidos multifuncionales que sean capaces de formar una

15 matriz y/o andamiaje 2D o 3D y en combinación con péptidos señales de activación, regulación de las funciones específicas y que sirvan de sostén y estimulación de las células dentro de la piel y/o folículo piloso, proporcionando una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas y/o, diferentes tipos de alopecias, que comprende la aplicación en la piel, mucosas, y/o cuero cabelludo

20 por diferentes tipos de administración.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un péptido o polipéptidos multifuncionales o combinaciones de éstos y con motivos peptídicos biológicos capaces de formar una matriz, 2D o 3D, según las fórmulas generales siguientes (1-9).



AA<sub>1</sub>AA<sub>2</sub>AA<sub>3</sub>- se refiere a péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D y  
5 3D dentro de la piel y el folículo piloso

BB<sub>1</sub>BB<sub>2</sub>BB<sub>3</sub>- se refiere a péptidos o polipéptidos con motivos biológicos activos  
capaces de producir o inducir cualquier señal o activación de interés para la piel y el  
folículo piloso, donde además se incluye antibióticos, antimicrobianos, anti-  
inflamatorios, fragmentos de factores de crecimientos, estimuladores de la  
10 cicatrización, fragmentos de citoquinas.

CC<sub>1</sub>CC<sub>2</sub>CC<sub>3</sub>- se refiere a otro péptido que simultáneamente con BB<sub>1</sub>BB<sub>2</sub>BB<sub>3</sub> sea capaz de inducir o inhibir cualquier actividad importante dentro de la piel y el folículo piloso, además se incluyen fibronectina, vitronectina, polilisina, lamininas, fragmento de RGD, polipéptidos derivados de la matriz extracelular.

- 5 Y puede ser: -H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>1</sub>, -NR, -SR<sub>1</sub>, metilo, etilo, hexilo, dodecilo, hexadecilo, PEG.

Donde R<sub>1</sub> se selecciona independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y  
10 aralquilo sustituido o no sustituido.

R se selecciona del grupo formado por H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, puede ser: compuestos alifáticos o no, como el ácido octanoico ácido butírico, ácido decanoico, ácido oleico, el ácido láurico, el ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido  
15 linolénico, alquenos saturados o insaturados C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo sustituidos C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, arilo o grupos aralquilo

n es un número natural comprendido en 1, 2, 3, ... 100

Otro aspecto de la presente invención es que estos péptidos o polipéptidos pueden presentar una estructura, ya sea en forma ramificada, en forma dendrímica,  
20 ramificado por las cadenas laterales, en combinación con otros polímeros o proteínas.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a una composición cosmética o dermofarmacéutica que comprende una cantidad cosmética o dermofarmacéutica eficaz de al menos un péptido de fórmula general (1), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos o sus sales cosméticas o dermofarmacéuticas aceptables y al menos un  
25 excipiente o adyuvante cosmética o dermofarmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel, mucosas, cuero cabelludo y tratamientos para la alopecia.

Después de muchas investigaciones los resultados obtenidos nos permiten determinar cuantitativamente un rango de las proporciones ideales que debe tener la composición.

- 30 - La composición de la invención esta compuesta por un porcentaje de la mezcla de:  
-péptidos entre el 0 y el 100% , preferentemente entre 0.0000001% y el 20% y más preferentemente a una concentración comprendida entre el 0.0001% y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.

- Conservantes entre el 0 y el 5%

- 35 - Activos varios 0 a 20% incluyendo vitaminas, extractos vegetales y filtros solares

- Alcoholes, glicoles, modificadores reológicos, emolientes, emulsionantes, siliconas, tensioactivos, formadores de film y polímeros varios entre 0 y 20 %
- Perfumes y aceites esenciales 0 a 2%
- Aditivos incluyendo antioxidantes, quelantes y sales entre 0 y 5%

## 5 Descripción detallada de la invención

Los péptidos de la presente invención son péptidos o polipéptidos multifuncionales (híbridos peptídicos), que presentan una importante capacidad de formar espontáneamente y/o inducida una matriz 2D o 3D y su combinación con péptidos o fragmentos señales dentro de la piel y/o folículo piloso y por tanto son útiles para el tratamiento de la piel, mucosas y cuero cabelludo.

Polipéptidos y péptidos son términos usados indistintamente en el presente texto para designar una serie lineal de restos de aminoácidos conectados entre sí por enlaces peptídicos entre los grupos alfa-amino y carboxi de restos adyacentes. El polipéptido y el péptido pueden ser un péptido o un polipéptido sintético, un péptido recombinante o polipéptido recombinante, o un péptido o polipéptido derivados de segmentación enzimática de la proteína de longitud completa de origen natural.

Péptido sintético se refiere a una cadena de restos de aminoácidos producida químicamente y unidos entre sí por enlaces peptídicos, libre de proteínas de origen natural y de fragmentos de las mismas.

Péptidos o polipéptidos multifuncionales (híbridos peptídicos) se refiere a la combinación de distintos péptidos con igual y/o diferente actividad y/o función. Estos péptidos pueden estar dispuestos en diferentes formas: lineal, ramificados, entrecruzados

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.

## EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

### Ejemplo 1.

#### 30 Metodología. Síntesis y caracterización de los péptidos de la esta invención

Los péptidos fueron sintetizados usando la metodología de la fase sólida y la estrategia de Fmoc/t-Bu. Como agentes de acoplamiento para la síntesis, se utilizaron diferentes combinaciones como DIC/HOBt, TBTU/HOAt o HATU/HOAt según la complejidad química del aminoácido correspondiente. La eliminación del grupo de Fmoc fue realizada con 20% de piperidina en DMF. Después de sintetizados, los

péptidos fueron separados de la resina y purificados por RP-HPLC. Finalmente, los péptidos fueron caracterizados por espectrometría de masas y análisis de aminoácidos.

Los péptidos fueron caracterizados por RP-HPLC en un instrumento Water 996 photodiode detector de serie. Este instrumento está provisto de un separador modular Water 2695 y un programa Millenium. La columna de fase inversa que se utilizó fue C18 (simetría C18 fase inversa HPLC columnas, 4.6 x 150 mm, 5 µm) (Waters, Irlanda). Los péptidos se detectaron a 220 nm, y se usó un gradiente lineal de 5 al 100% de CH<sub>3</sub>CN (+0.036% TFA) y H<sub>2</sub>O (+0.045% TFA) de 8 min a un flujo de 1.0 mL/min. Los péptidos fueron analizados por MALDI-TOF y ES (+)-MS en una Applied Biosystems Voyager DE RP, usando una matriz de 2, 5 de ácido dihydroxybenzoic (DHB), y un espectrometro Micromass VG-quattro.

### **Ejemplo 2.**

La morfología de los péptidos formadores de la matriz fue estudiada por Microscopía electrónica de barrido. Los péptidos formadores de la matriz fueron adheridos a una placa fina de vidrio. Seguidamente, esta placa fue colocada en una placa metálica con una doble cinta conductiva y los péptidos fueron recubiertos con nanopartículas de oro durante 120 segundos en un sistema de vacío. El NIH ImageJ software fue utilizado para procesar las fotos obtenidas.

### **Resultados**

Las imágenes anteriores muestran el autoensamblaje y la estructuración de los péptidos de esta invención, los cuales permiten dar soporte y señales biológicas a las células. Y crear una red extracelular y de comunicación interactiva.

### **Ejemplo 3.**

#### **Amplificación y multiplicación celular usando péptidos formadores de la matriz**

Las células HeLa fueron cultivadas en DMEM con bajo contenido de glucosa, conteniendo 10% de suero fetal bovino, 5% de ultraglutamina, 2.5% de penicilina, y 2.5 % de estreptomycin a 37°C en un incubador de atmósfera controlada de CO<sub>2</sub>. Placas de 96 pocillos (Nalge Nunc) fueron previamente recubiertas con los péptidos formadores de la matriz y pocillos sin péptidos fueron utilizados como control experimental. Células HeLa fueron sembradas a  $1 \times 10^3$  cells/cm<sup>2</sup> en las placas de 96 pocillos y cultivadas por 2 y 4 días. El porcentaje final de la proliferación celular fue determinado respecto al valor inicial de las mismas tratadas y no tratadas con los péptidos.

**Resultados**

Este experimento demuestra el incremento poblacional en el número de células que se ve favorecido con la presencia de los péptidos de la presente invención formadores de la matriz en las placas ensayadas. También, la población celular se vio  
5 significativamente incrementada a medida que pasan los días.

**Ejemplo 4.****Ensayo de afinidad por fibroblastos utilizando los péptidos formadores de la matriz**

Fibroblastos dérmicos humanos fueron usados para estudiar la afinidad por los  
10 péptidos formadores de la matriz. Así la unión de los péptidos a las células de fibroblastos fue estudiada a diferentes concentraciones (5 ug/mL, 10 ug/mL, 20 ug/mL y 40 ug/mL respectivamente) de la matriz peptídica marcada con fluoresceína durante 1 h a temperatura ambiente en medio de cultivo. Luego, los fibroblastos dérmicos humanos tratados con péptidos y no tratados fueron lavados varias veces en placas  
15 tipo V a 1500 rpm durante 2 minutos para eliminar los péptidos que no se unieron a las células. Seguidamente, las células tratadas y no tratadas fueron analizadas por citometría de flujo.

**Resultados.**

Este estudio demuestra la afinidad que presenta los péptidos formadores de la matriz  
20 por los fibroblastos. También demuestra un comportamiento dosis-dependiente, a medida que aumenta la cantidad de péptidos se incrementa la afinidad celular por la matriz peptídica.

**Ejemplo 5.****Estudio de la formación de colágeno I y VI por microscopía de fluorescencia.**

25 Fibroblastos dérmicos humanos se sembraron a baja confluencia sobre material de vidrio. 24 horas después del sembrado se trataron con una concentración de los péptidos formadores de la matriz al 1,0 % de la solución 100ppm.

Las muestras se incubaron con los correspondientes anticuerpos contra colágeno I y VI

30 Posteriormente, se analizaron las muestras de células sin tratar y se compararon con las células tratadas.

El equipo utilizado fue un Microscopio Confocal Espectral FV1000 Olympus.

**Resultados**

Tal y como se puede observar en las imágenes anteriores, tras el tratamiento con los péptidos formadores de la matriz de la presente invención, existe una mayor intensidad de fluorescencia debido a que la señal de colágeno I y VI es mayor.

**5 Ejemplo 6.****Estudios de unión a fibroblastos por microscopía electrónica de barrido**

Fibroblastos dérmicos humanos se sembraron a baja confluencia sobre material de vidrio. 24 horas después del sembrado se trataron con una concentración del producto de 0,3% de la solución 100ppm.

- 10 Las muestras se fijaron 24 horas después del tratamiento con glutaraldehído y adiciones sucesivas de etanol a diferentes proporciones en agua.

Posteriormente, se analizaron las muestras de células sin tratar y se compararon con las células tratadas.

- 15 El equipo utilizado fue Microscopio Electrónico de Escaneo. Es del tipo de Filamento de Emisión de Campo. Modelo NOVA NANOSEM2.

**Resultado**

En la imagen de SEM de la derecha podemos observar un incremento de los filamentos que la célula utiliza para anclarse, así como un incremento de las proteínas de la membrana.

**20 Ejemplo 7.****Determinación de la biosíntesis de colágeno por los péptidos formadores de la matriz.**

- 25 Fibroblastos dérmicos humanos (FDH) se sembraron en placas de 96 pocillos (3000 células por pocillo), y se pusieron a crecer en DMEM que contiene 5% de suero fetal bovino (FBS) durante 24 horas. Luego, el medio se reemplazó por medio fresco conteniendo 0.1% FBS y el tratamiento correspondiente para determinar la producción de colágeno. Después de la incubación con los péptidos formadores de la matriz durante 72 horas, cantidades iguales de sobrenadante fueron añadidas a una placa recubierta con anticuerpo humano de colágeno del tipo I. La placa se incubó a
- 30 temperatura ambiente durante 2 horas para permitir la reacción del anticuerpo y el colágeno producido. Luego, la placa se lavó tres veces con PBS que contiene 0.5% Tween 20 para eliminar el resto de muestra que no se unió. Seguidamente, se adicionó un anticuerpo humano que reconoce el colágeno del tipo I marcado con biotina durante 1 hora. Después de lavar la placa con PBS que contiene 0.5% Tween
- 35 20 para eliminar las interacciones inespecífica, se adicionó streptavidin-peroxidasa



“horseradish” (HRP) (St Louis, Sigma). La cantidad de colágeno en cada pocillo fue determinada usando el tetrametilbenzidina (St Louis, Sigma) como sustrato de la HRP. La reacción entre HRP y el TMB se detuvo por la adición de 1 N HCl, y el O.D. fue medido a 450 nm. Las células no tratadas representaron el control negativo del experimento. Se han analizado los resultados empleando una sola dosis de tratamiento de los péptidos formadores de la matriz.

### Resultados

Como se observa en la figura 4, los péptidos formadores de la matriz fueron capaces de inducir la activación de colágeno del tipo I.

### Ejemplo 8.

#### Estudio del efecto citotóxico de los péptidos formadores de la matriz sobre diferentes líneas celulares

Líneas celulares testadas: 1064SK (CRL-2076), línea celular humana; piel; morfología: fibroblastos; normal Hs68 (CRL-1635), línea celular humana; piel; morfología: fibroblastos, HeLa (CCL-2), línea celular humana; Morfología: epitelial.

### Resultados

Tabla 1.

IC <sub>50</sub>	1064SK	Hs68	HeLa
Peptide combination A	1259,67 $\mu$ M	991,32 $\mu$ M	858,45 $\mu$ M

Como se muestra en la Tabla 1, los péptidos formadores de la matriz no son tóxicos. Empiezan a ser tóxico alrededor de 850  $\mu$ M. Por consiguiente, estos resultados significan que los péptidos formadores de la matriz ofrecen una amplia ventana para su aplicación cosmética o dermofarmacéutica.

Las composiciones de la invención son susceptibles de ser incorporadas a a un vehículo o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéutico aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, también se encuentren incorporadas en cualquier hidrolizado de proteínas ya sean de origen vegetal, sintética, natural o animal.

Las composiciones también se pueden encontrar adsorbidas sobre un polímero orgánico sólido o soporte sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable

seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina, y dextrano, y sus derivados

La forma de presentación, se selecciona del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, soluciones hidroalcolicas, linimentos, sueros, jabones, champús, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, jaleas y gelatina.

- 10 Otras formas en que el producto puede encontrarse incorporado es en un material tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario el cual se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y mascarillas faciales.

15

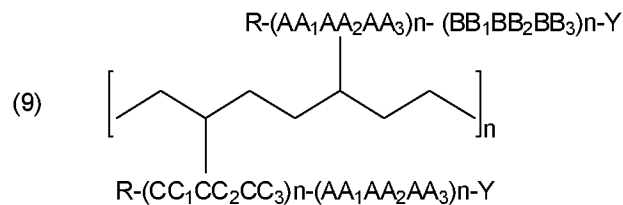
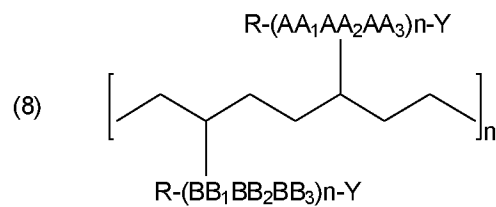
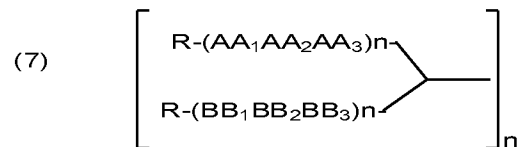
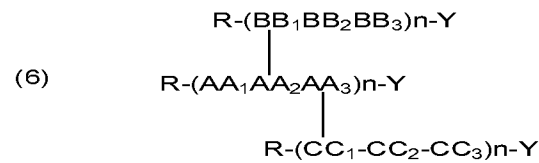
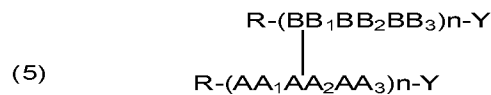
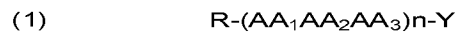
## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> R. Fairman and K. S. Akerfeldt, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2005, 15, 453–463.
- <sup>2</sup> K. Rajagopal and J. P. Schneider, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2004, 14, 480–486.
- <sup>3</sup> D. W. P. M. Lottwik and J. C. van Hest, *Chem. Soc. Rev.*, 2004, 33, 234–245.
- 20 <sup>4</sup> S. Zhang, T. Holmes, C. Lockshin and A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1993, 90, 3334–3338.
- <sup>5</sup> R. J. Mart, R. D. Osborne, M. M. Stevens and R. V. Ulijn, *Soft Matter*, 2006, 2, 822–835.
- <sup>6</sup> A. Aggeli, I. A. Nyrkova, M. Bell, R. Harding, L. Carrick, T. C. B. McLeish, A. N. Semenov and N. Boden, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, 98, 11857–11862.
- 25 <sup>7</sup> A. Aggeli, M. Bell, N. Boden, J. N. Keen, P. F. Knowles, T. C. B. McLeish, M. Pitkeathly and S. E. Radford, *Nature*, 1997, 386, 259–262.
- <sup>8</sup> A. Aggeli, M. Bell, N. Boden, L. M. Carrick and A. E. Strong, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, 42, 5603–5606.
- 30 <sup>9</sup> H. Rapaport, K. Kjaer, T. R. Jensen, L. Leiserowitz and D. A. Tirrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 12523–12529.
- <sup>10</sup> N. Ashkenasy, W. S. Horne and M. R. Ghadiri, *Small*, 2006, 2, 99–102.
- <sup>11</sup> D. T. Bong, T. D. Clark, J. R. Granja and M. R. Ghadiri, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2001, 40, 988–1011.

- <sup>12</sup> D. Papapostolou, E. H. C. Bromley, C. Bano and D. N. Woolfson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 5124–5130.
- <sup>13</sup> Y. S. Velichko, S. I. Stupp and M. O. de la Cruz, *J. Phys. Chem. B*, 2008, 112, 2326–2334.
- 5 <sup>14</sup> S. Tsonchev, K. L. Niece, G. C. Schatz, M. A. Ratner and S. I. Stupp, *J. Phys. Chem. B*, 2008, 112, 441–447.
- <sup>15</sup> L. S. Li, H. Z. Jiang, B. W. Messmore, S. R. Bull and S. I. Stupp, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, 46, 5873–5876.
- <sup>16</sup> J. C. Stendahl, M. S. Rao, M. O. Guler and S. I. Stupp, *Adv. Funct. Mater.*, 2006, 16,  
10 499–508.
- <sup>17</sup> D. W. P. M. Lo´wik, J. G. Linhardt, P. J. H. M. Adams and J. C. M. van Hest, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, 1, 1827–1829.
- <sup>18</sup> J. Fern´andez-Carneado, M. J. Kogan, N. Van Mau, S. Pujals, C. Lo´pez-Iglesias, F. Heitz and E. Giralt, *J. Pept. Res.*, 2005, 65, 580–590.
- 15 <sup>19</sup> M. S. Arnold, M. O. Guler, M. C. Hersam and S. I. Stupp, *Langmuir*, 2005, 21, 4705–4709.
- <sup>20</sup> H.-J. Musiol, S. Dong, M. Kaiser, R. Bausinger, A. Zumbusch, U. Bertsch and L. Moroder, *ChemBioChem*, 2005, 6, 625–628.
- <sup>21</sup> R. Huisgen, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, ed. A. Padwa, Wiley, New York,  
20 1984, vol. 1, pp. 1–176.
- <sup>22</sup> P. E. Dawson, T. W. Muir, I. Clarklewis and S. B. H. Kent, *Science*, 1994, 266, 776–779.
- <sup>23</sup> A. Otaka, S. Ueda, K. Tomita, Y. Yano, H. Tamamura, K. Matsuzaki and N. Fujii, *Chem. Commun.*, 2004, 1722–1723.
- 25 <sup>24</sup> H. Robson Marsden and A. Kros, *Macromol. Biosci.*, 2009, 9, 939–951.
- <sup>25</sup> M. A. Gauthier and H. A. Klok, *Chem. Commun.*, 2008, 2591–2611.
- <sup>26</sup> A. Ro´sler, H.-A. Klok, I. W. Hamley, V. Castelletto and O. O. Mykhaylyk, *Biomacromolecules*, 2003, 4, 859–863.
- <sup>27</sup> J. M. Smeenk, M. B. J. Otten, J. Thies, D. A. Tirrell, . G. Stunnenberg and J. C. M.  
30 van Hest, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, 44, 1968–1971.

**REIVINDICACIONES**

- 1- Mezcla de péptidos o polipéptidos multifuncionales o combinaciones de estos capaces de formar una matriz 2D o 3D, para el cuidado de la piel aportando  
 5 propiedades regenerativas como antiarrugas estimulantes y reparadoras del folículo piloso que se caracteriza por que los péptidos o polipéptidos se seleccionan dentro del grupo que contiene las fórmulas generales:



AA<sub>1</sub>AA<sub>2</sub>AA<sub>3</sub>- se refiere a péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D y 3D dentro de la piel y el folículo piloso,

BB<sub>1</sub>BB<sub>2</sub>BB<sub>3</sub>- se refiere a péptidos o polipéptidos con motivos biológicos activos capaces de producir o inducir cualquier señal o activación de interés para la piel y el folículo piloso, también pueden ser antibióticos, antimicrobianos, anti-inflamatorios, fragmentos de factores de crecimientos, estimuladores de la cicatrización, fragmentos de citoquinas.

CC<sub>1</sub>CC<sub>2</sub>CC<sub>3</sub>- se refiere a otro péptido que simultáneamente con BB<sub>1</sub>BB<sub>2</sub>BB<sub>3</sub> sea capaz de inducir o inhibir cualquier actividad importante dentro de la piel y el folículo piloso, además pueden ser fragmentos de fibronectina, vitronectina, polilisina, lamininas, fragmento de RGD, polipéptidos derivados de la matriz extracelular.

Y puede ser: -H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>1</sub>, -NR, -SR<sub>1</sub>, metilo, etilo, hexilo, dodecilo, hexadecilo, PEG.

Donde R<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido.

R se selecciona del grupo formado por H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, puede ser: compuestos alifáticos o no, como el ácido octanoico ácido butírico, ácido decanoico, ácido oleico, el ácido láurico, el ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, alquenos saturados o insaturados C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo sustituidos C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, arilo o grupos aralquilo.

n = un número comprendido entre 1, 2, 3, ... hasta 100

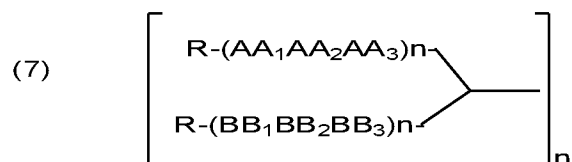
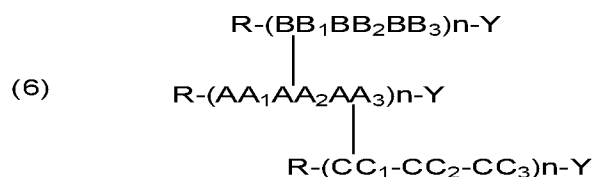
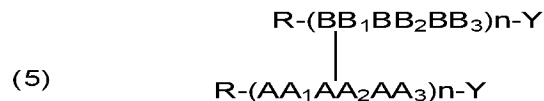
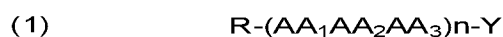
2- Mezcla de péptidos o polipéptidos multifuncionales o combinaciones de estos capaces de formar una matriz 2D o 3D, para el cuidado de la piel aportando propiedades regenerativas como antiarrugas estimulantes y reparadoras del folículo piloso según la reivindicación 1 que se caracteriza por que la mezcla puede contener más de un péptido o polipéptido.

3- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados, que se caracteriza por estar constituida por;

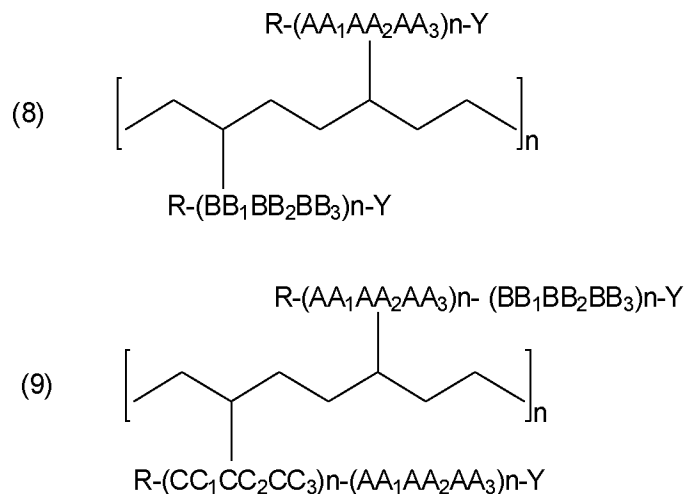
-Péptidos o polipéptidos entre 0 y 100%

- Conservantes entre el 0 y el 5%

- Activos varios 0 a 20% incluyendo vitaminas, extractos vegetales y filtros solares
  - Alkoholes, glicoles, modificadores reológicos, emolientes, emulsionantes, siliconas, tensioacticos, formadores de film y polímeros varios entre 0 y 20 %
  - Perfumes y aceites esenciales 0 a 2
- 5 - Aditivos incluyendo antioxidantes, quelantes y sales entre 0 y 5%
- 4- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación 3, que se caracteriza por que los péptidos o polipéptidos se seleccionan del grupo formado por
- 10 las fórmulas generales:



21



Donde:

AA<sub>1</sub>AA<sub>2</sub>AA<sub>3</sub>- se refiere a péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D y 3D dentro de la piel y el folículo piloso,

BB<sub>1</sub>BB<sub>2</sub>BB<sub>3</sub>- se refiere a péptidos o polipéptidos con motivos biológicos activos capaces de producir o inducir cualquier señal o activación de interés para la piel y el folículo piloso, también pueden ser antibióticos, antimicrobianos, anti-inflamatorios, fragmentos de factores de crecimientos, estimuladores de la cicatrización, fragmentos de citoquinas.

CC<sub>1</sub>CC<sub>2</sub>CC<sub>3</sub>- se refiere a otro péptido que simultáneamente con BB<sub>1</sub>BB<sub>2</sub>BB<sub>3</sub> sea capaz de inducir o inhibir cualquier actividad importante dentro de la piel y el folículo piloso, además pueden ser fragmentos de fibronectina, vitronectina, polilisina, lamininas, fragmento de RGD, polipéptidos derivados de la matriz extracelular.

Y puede ser: -H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -OR<sub>1</sub>, -NR, -SR<sub>1</sub>, metilo, etilo, hexilo, dodecilo, hexadecilo, PEG.

Donde R<sub>1</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, alicíclico sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido.

R se selecciona del grupo formado por H, acetilo, *tert*-butanoilo, hexanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, puede ser: compuestos alifáticos o no, como el ácido octanoico ácido butírico, ácido decanoico, ácido oleico, el ácido láurico, el ácido cáprico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, alquenos saturados o insaturados C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo sustituidos C<sub>2</sub>-C<sub>24</sub>, arilo o grupos aralquilo.

n = un número comprendido entre 1, 2, 3, ... hasta 100.

- 5- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación 3, caracterizada porque el péptido o polipéptidos de formula general se encuentra preferentemente a una concentración comprendida entre el 0.0000001% y el 20% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 6- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación 3, , caracterizada porque el péptido o polipéptidos de formula general se encuentra preferentemente a una concentración comprendida entre el 0.0001% y el 5% en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 7- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación 3 , que se caracteriza por que se incorporen a un vehículo o a un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéutico aceptable seleccionado del grupo formado por liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas.
- 8- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación 3, que se caracteriza por que estos se encuentren adsorbidos sobre un polímero orgánico sólido o soporte sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.y dextrano, y sus derivados.
- 9- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación 3, caracterizado por que se encuentren incorporado en cualquier hidrolizado de proteínas ya sean de origen vegetal, sintética, natural o animal.



- 10- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación que se caracteriza por que su forma de presentación, se selecciona del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, soluciones hidroalcohólicas, linimentos, sueros, jabones, champús, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, vaporizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, jaleas y gelatina.
- 11- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación 3 que se caracteriza por que se encuentran incorporados en un tejido, un tejido-no-tejido o un producto sanitario.
- 12- Una composición cosmética o dermofarmacéutica para el cuidado de la piel y/o el cabello, donde dicha composición comprende péptidos o polipéptidos capaces de formar una matriz 2D o 3D solos o combinados según reivindicación según reivindicación anterior caracterizada porque el tejido, tejido-no-tejido o producto sanitario se selecciona del grupo formado por vendas, gasas, camisetas, medias, calcetines, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y mascarillas faciales.

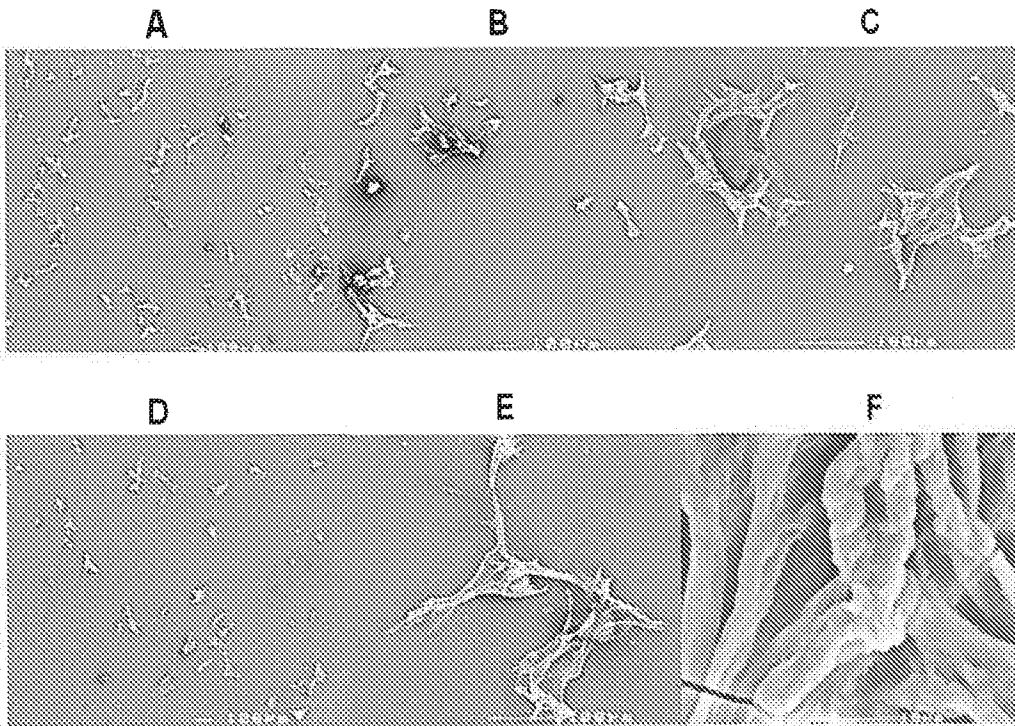


FIG. 1

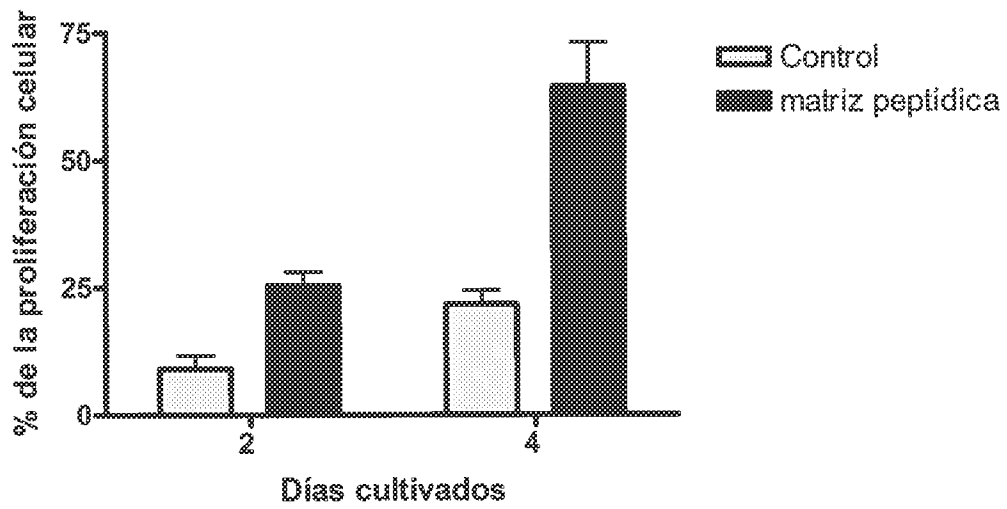


FIG. 2

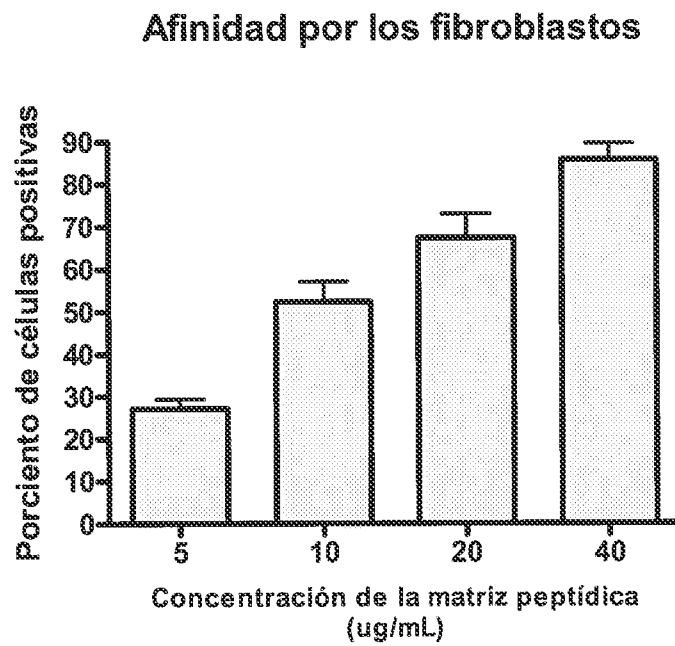


FIG. 3

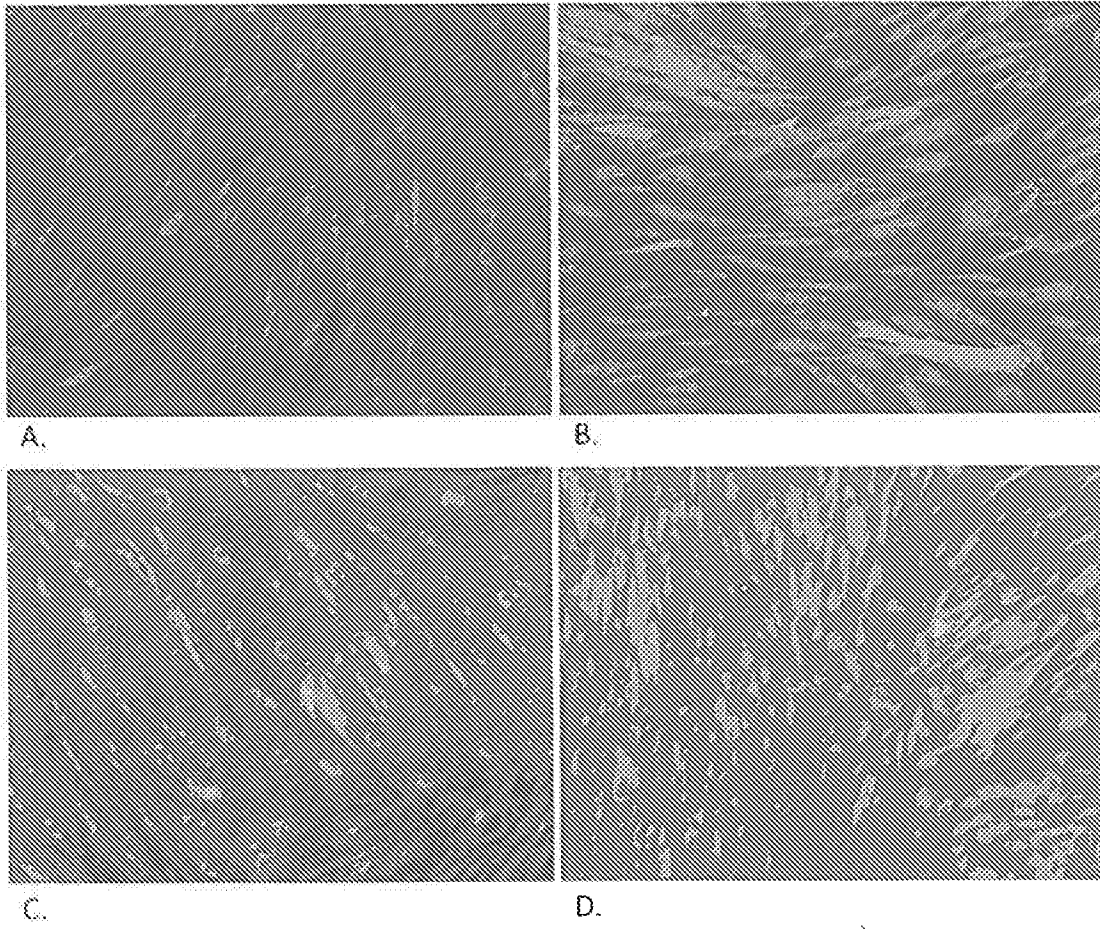


FIG. 4

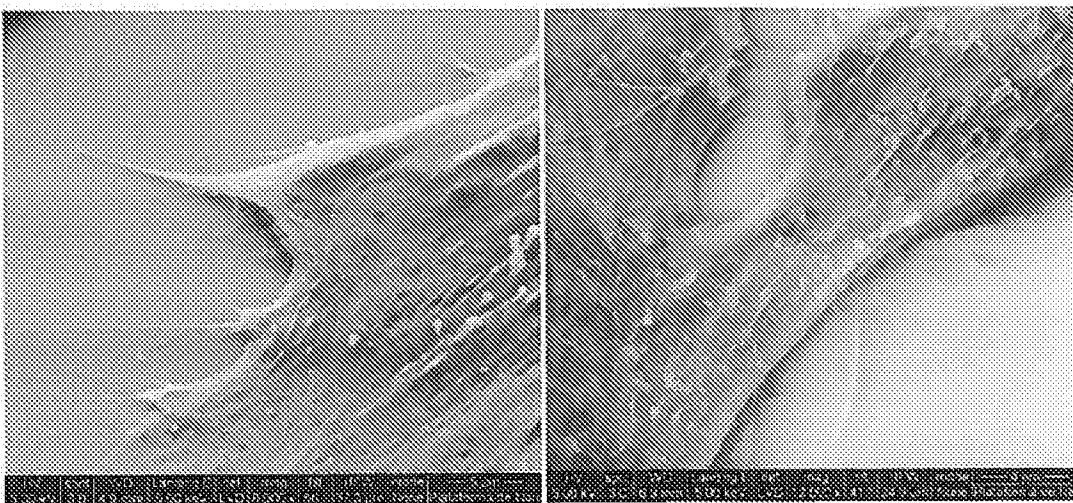


FIG. 5

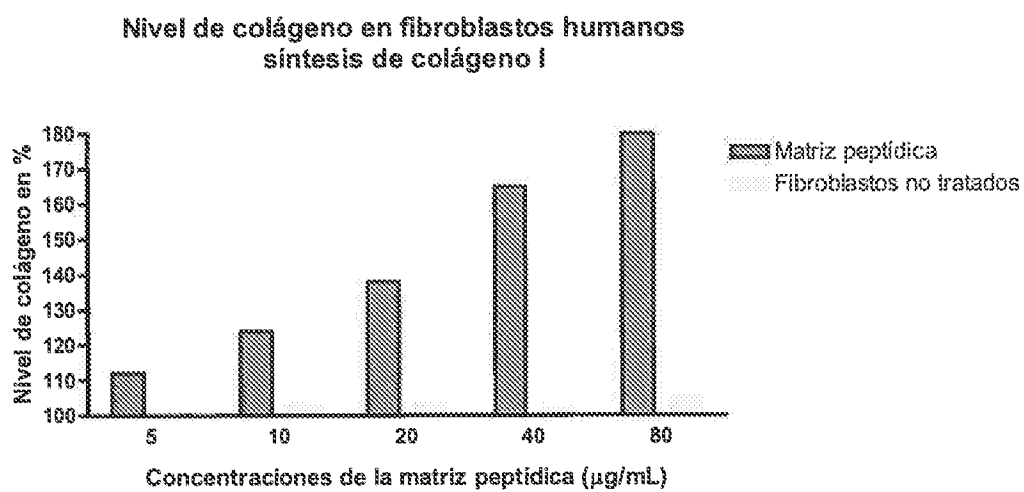


FIG. 6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070356

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61L, C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, HCAPLUS, BIOSIS, GOOGLE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CASTELLETTO, V. et al. "Fibrillar superstructure from extended nanotapes formed by a collagen-stimulating peptide". CHEM.COMM. 29.10.2010. Vol. 46, n° 48, pages 9185-9187, the whole document.	1-12
X	WO 2008157483 A2 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 24.12.2008, Page 61, lines 8-11, claims.	1-12
X	US 20110052693 A1 (KAO, B. ET AL.) 03.03.2011, Paragraphs [0040] a [0045].	1-12
X	WO 2007043048 A2 (RAMOT AT TEL AVIV UNIVERSITY LTD) 19.04.2007, claims.	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11/09/2012

Date of mailing of the international search report  
(14/09/2012)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer  
M. Novoa Sanjurjo

Telephone No. 91 3498466

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/ES2012/070356

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009022339 A1 (RAMOT AT TEL AVIV UNIVERSITY LTD ET AL.) 19.02.2009, the whole document, specially SEQ ID n° 3; page 18, lines 16-20.	1-12
X	HERSEL, U. et al. "RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond". BIOMATERIALS. 01.11.2003. Vol. 24, n° 24, pages 4385-4415, the whole document, specially figure 13.	1-12
X	CAVALLI, S. et al. "Amphiphilic peptides and their cross-disciplinary role as building blocks for nanoscience". CHEMICAL SOCIETY REVIEWS. 13.10.2009. Vol. 39, N°. 1, pages 241 - 263; the whole document, specially paragraph 4.3.	1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2012/070356

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2008157483 A	24.12.2008	CA2690734 A EP2167111 A EP20080771177 US2010292161 A	24.12.2008 31.03.2010 16.06.2008 18.11.2010
----- US2011052693 A	----- 03.03.2011	----- WO2009107266 A CA2716752 A JP2009226207 A	----- 03.09.2009 03.09.2009 08.10.2009
----- WO2007043048 A	----- 19.04.2007	----- EP1973928 A EP20060796163 US2009175785 A	----- 01.10.2008 15.10.2006 09.07.2009
----- WO2009022339 A	----- 19.02.2009	----- CA2695971 A AU2008288093 A EP2185575 A EP20080789794 CN101965357 A US2011104225 A US8242076 B	----- 19.02.2009 19.02.2009 19.05.2010 13.08.2008 02.02.2011 05.05.2011 14.08.2012
-----	-----	-----	-----



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070356

## CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K8/64** (2006.01)

**A61L15/32** (2006.01)

**C07K14/78** (2006.01)

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ES2012/070356

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)  
A61K, A61L, C07K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, HCAPLUS, BIOSIS, GOOGLE

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	CASTELLETTO, V. et al. "Fibrillar superstructure from extended nanotapes formed by a collagen-stimulating peptide". CHEM.COMM. 29.10.2010. Vol. 46, nº 48, páginas 9185-9187, todo el documento.	1-12
X	WO 2008157483 A2 (THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE UNIVERSITY OF NEW YORK) 24.12.2008, Página 61, líneas 8-11, reivindicaciones.	1-12
X	US 20110052693 A1 (KAO, B. ET AL.) 03.03.2011, Párrafos [0040] a [0045].	1-12
X	WO 2007043048 A2 (RAMOT AT TEL AVIV UNIVERSITY LTD) 19.04.2007, reivindicaciones.	1-12

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.  
11/09/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.  
**14 de septiembre de 2012 (14/09/2012)**

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional  
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)  
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado  
M. Novoa Sanjurjo  
Nº de teléfono 91 3498466

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070356

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2009022339 A1 (RAMOT AT TEL AVIV UNIVERSITY LTD ET AL.) 19.02.2009, todo el documento, especialmente SEQ ID nº 3; página 18, líneas 16-20.	1-12
X	HERSEL, U. et al. "RGD modified polymers: biomaterials for stimulated cell adhesion and beyond". BIOMATERIALS. 01.11.2003. Vol. 24, nº 24, páginas 4385-4415, todo el documento, especialmente figura 13.	1-12
X	CAVALLI, S. et al. "Amphiphilic peptides and their cross-disciplinary role as building blocks for nanoscience". CHEMICAL SOCIETY REVIEWS. 13.10.2009. Vol. 39, Nº. 1, páginas 241 - 263; todo el documento, especialmente apartado 4.3.	1-12

# **INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070356

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2008157483 A	24.12.2008	CA2690734 A EP2167111 A EP20080771177 US2010292161 A	24.12.2008 31.03.2010 16.06.2008 18.11.2010
----- US2011052693 A	----- 03.03.2011	----- WO2009107266 A CA2716752 A JP2009226207 A	----- 03.09.2009 03.09.2009 08.10.2009
----- WO2007043048 A	----- 19.04.2007	----- EP1973928 A EP20060796163 US2009175785 A	----- 01.10.2008 15.10.2006 09.07.2009
----- WO2009022339 A	----- 19.02.2009	----- CA2695971 A AU2008288093 A EP2185575 A EP20080789794 CN101965357 A US2011104225 A US8242076 B	----- 19.02.2009 19.02.2009 19.05.2010 13.08.2008 02.02.2011 05.05.2011 14.08.2012
-----	-----	-----	-----

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070356

## CLASIFICACIONES DE INVENCION

**A61K8/64** (2006.01)

**A61L15/32** (2006.01)

**C07K14/78** (2006.01)