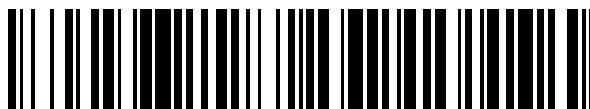


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 423**

51 Int. Cl.:

A61K 38/34	(2006.01) A61K 38/00	(2006.01)
A61K 38/06	(2006.01)	
A61K 38/07	(2006.01)	
A61K 8/64	(2006.01)	
A61Q 17/04	(2006.01)	
A61Q 19/00	(2006.01)	
C07K 5/097	(2006.01)	
C07K 5/117	(2006.01)	
A61Q 19/04	(2006.01)	
A61Q 19/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2013** **PCT/US2013/071031**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014** **WO14081845**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2013** **E 13856556 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019** **EP 2922565**

54 Título: **Composiciones y métodos para el cuidado de la piel que comprenden agonistas selectivos del receptor de melanocortina 1**

30 Prioridad:

21.11.2012 US 201261729018 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2020

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF CINCINNATI (25.0%)
51 Goodman Drive Suite 240
Cincinnati, OH 45221-0829 , US;
ABDEL-MALEK, ZALFA A. (25.0%);
KOIKOV, LEONID (25.0%) y
KNITTEL, JAMES J. (25.0%)

72 Inventor/es:

ABDEL-MALEK, ZALFA, A.;
KOIKOV, LEONID y
KNITTEL, JAMES, J.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 768 423 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el cuidado de la piel que comprenden agonistas selectivos del receptor de melanocortina 1

Campo de la invención

5 La materia actualmente descrita se refiere al campo de los agonistas del receptor de melanocortina 1 (MC1R). Específicamente, la presente invención se refiere a composiciones para el cuidado de la piel que comprenden agonistas selectivos de tri y tetrapéptidos de MC1R útiles para regular una afección de la piel resultante de la exposición a la radiación UV, tal como quemaduras solares, sensibilidad a los rayos UV, fotoenvejecimiento y pigmentación de la piel, particularmente pigmentación estimulante sin exposición solar (esto es, bronceado sin sol).

10 Antecedentes de la invención

Los efectos negativos de la exposición a largo plazo a la radiación ultravioleta (UV) son bien conocidos. Sin embargo, muchas personas desean la apariencia de piel bronceada. Además de tomar el sol tradicional, un método popular para adquirir un bronceado es mediante el uso de camas de bronceado. Sin embargo, esta práctica tiene efectos peligrosos, ya que los rayos UVA usados son los principales culpables del fotoenvejecimiento y son promotores del cáncer de piel, particularmente el melanoma. Como resultado, se ha desarrollado una necesidad de composiciones para el cuidado de la piel que brinden un beneficio de bronceado sin sol, sin la necesidad de exponer la piel a los rayos nocivos del sol.

Las opciones actuales de bronceado sin sol en general funcionan tiñendo temporalmente la piel. Sin embargo, persisten diversos problemas con las formulaciones actuales. Debido a que las populares composiciones de bronceado sin sol son tintes, los usuarios deben tener cuidado de no manchar la ropa o las toallas. Si no se aplica de manera uniforme, se puede producir una apariencia de rayas o manchas indeseables. Además, muchos usuarios se quejan de que el efecto de bronceado sin sol es de corta duración y que el producto debe volver a aplicarse con frecuencia. Quizás la queja más común es que el beneficio de bronceado sin sol parece artificial y no se parece a un bronceado auténtico. De este modo, la necesidad de mejores opciones de bronceado sin sol persiste.

25 El receptor de melanocortina 1 (MC1R) pertenece a la familia de receptores de melanocortina (subfamilia de receptores acoplados a proteínas G o GPCR) compuestos por cinco miembros (MC1R-MC5R), cada uno codificado por un gen diferente. Estos receptores varían ampliamente en su expresión y distribución de tejido, con MC3R y MC4R como receptores neuronales, el MC2R expresado predominantemente por la glándula suprarrenal y el MC1R y MC5R expresados en la piel. La hormona estimulante de alfa-melanocitos (alfa-MSH) es un agonista nativo común para MC1R, MC3R, MC4R y MC5R.

El MC1R se expresa en la superficie celular de los melanocitos, células que residen en la capa superior de la piel. Los melanocitos proporcionan fotoprotección al sintetizar el pigmento melanina que reduce la penetración de la radiación UV y capta los radicales reactivos de oxígeno.

Los agonistas de MC1R trabajan para proteger la piel de dos maneras, mejorando la reparación del daño en el ADN y estimulando la producción de melanina por los melanocitos. Los estudios han demostrado previamente que la activación de MC1R por su hormona estimulante de melanocortina alfa no selectiva ligando de péptido nativa (α -MSH) aumenta la síntesis de melanina. El tratamiento (6h-8h) de los melanocitos humanos con α -MSH aumenta la expresión del gen MC1R, mejorando de este modo la respuesta de los melanocitos a las melanocortinas. Estudios adicionales han demostrado que α -MSH mejora la reparación de los fotoproductos de ADN inducidos por los rayos UV, que se espera que reduzca las mutaciones y la transformación maligna, e inhibe la apoptosis y, por consiguiente, aumenta la supervivencia de los melanocitos humanos con ADN no dañado.

Para los compuestos dirigidos a la piel, la selectividad para MC1R es de particular importancia. MC5R, aunque también se expresa en la piel, se expresa en las glándulas sebáceas; su activación conduce a una mayor producción de sebo, que causa acné. Zhang, L., et al., Melanocortin-5 receptor and sebogenesis, Eur. J. Pharmacol. 660(1): 202-06 (2011). Igualmente importante es la selectividad para MC1R versus MC3R y MC4R; el desarrollo comercial del análogo de α -MSH sintético potente pero no selectivo melanotan II (MT-II) para el bronceado sin sol se vio restringido por sus efectos fuera del objetivo que incluían excitación sexual y erecciones espontáneas que duraban de 1-5 horas, náuseas, grado II somnolencia, fatiga, estiramiento, bostezos y pérdida de apetito causados por la activación no deseada de MC3R y MC4R, además de la activación deseada de MC1R. Dorr, R.T., et al., Evaluation of melanotan II, a superpotent cyclic melanotropic peptide in a pilotphase-1 clinical study, Life Sci. 58(20): 1777-84 (1996); King, S.H., et al., Melanocortin receptors, melanotropic peptides and penile erections, Curr. Top. Med. Chem. 7(11): 1098-1106 (2007); Pfau, J.G., et al., Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 101(27): 10201-04 (2004); Yang, Y., et al., Molecular basis for the interaction of [Nle⁴,D-Phe⁷]melanocyte stimulating hormone with the human melanocortin-1 receptor, J. Biol. Chem. 272(37): 2300-10 (1997).

- Holder et al (J. Med. Chem. (2002) 45, p. 3073-3081) describe los tetrapéptidos α -MSH (HFRW) con sustitución de DPhe⁷ para por ejemplo, D-4-Bip, D-1-Nal y D-2-Nal, y estudia la actividad de estos compuestos en los receptores MC1, MC3, MC4 y MC5 de ratón. Koikov et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003), p. 2647-2650) describe un agonista de MC1R con la fórmula $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-DPhe-Arg-Trp-NH}_2$. Abdel-Malek et al (Pigment Cell Melanoma Res. 22 (2009), p. 635-644) describe análogos de tripéptidos α -MSH con diferentes grupos de N-terminación, incluido un tetrapéptido terminado en N 4-fenilbutirilo, y su efecto sobre el MC1R humano. XP026458585 describe agonistas tripéptidos de receptores de melanocortina con fórmula RCO-HFR-NH_2 y su actividad en los receptores MC1, MC3, MC4 y MC5 de ratón. Por consiguiente, existe la necesidad de agonistas selectivos mejorados de MC1R que regulen los estados de la piel y proporcionen beneficios para la piel, incluido el bronceado de la piel sin sol, al tiempo que evitan los problemas asociados con las camas de bronceado o las composiciones tradicionales de bronceado sin sol y los efectos adversos de los agonistas de MC1R no selectivos.

Resumen de la invención

En este documento se proporcionan agonistas selectivos de péptidos del receptor de melanocortina 1 (MC1R) según la fórmula:

- 15
$$\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{X}^1\text{-X}^2\text{-CO-X}^3\text{-X}^4\text{-X}^5\text{-(Trp)}_n\text{-NX}^6\text{R} \quad (\text{Fórmula I})$$

o una sal, solvato o enantiómero dermatológicamente aceptable del mismo, en la que:

Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo no sustituido o sustituido;

m es 3;

X¹ está ausente;

- 20 X² está ausente;

X³ se selecciona del grupo que consiste en L-histidina no sustituida o sustituida (His);

X⁴ se selecciona del grupo que consiste en D-4-t-Bu-fenilalanina (D-4-tBuPhe), D-4-bifenilalanina (D-4-Bip), D-1-naftilalanina (D-1-Nal), D-2-naftilalanina (D-2-Nal)-;

X⁵ se selecciona del grupo que consiste en L-arginina no sustituida o sustituida (Arg);

- 25 n es 0 o 1;

X⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo o etilo; y

R se selecciona del grupo que consiste en H, metilo o etilo.

- 30 En este documento también se proporcionan composiciones para el cuidado de la piel que comprenden los agonistas de péptidos selectivos de MC1R descritos en este documento. También se describen métodos de regulación de una afección de la piel que comprende aplicar por vía tópica a una superficie de tratamiento del cuerpo que necesita tal tratamiento una composición para el cuidado de la piel como se describe en este documento.

Estos y otros objetos, características, realizaciones y ventajas resultarán evidentes para los expertos en el arte a partir de una lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

- 35 La figura 1 muestra los datos de HPLC para LK-513 ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe}$) después de 4 meses de almacenamiento a temperatura ambiente. Los resultados indican que el péptido es altamente estable y sustancialmente libre de degradación.

- 40 La figura 2 muestra la estimulación dependiente de la dosis de AMPc en melanocitos humanos por los tetrapéptidos LK-184 y LK-467. Los resultados indican que el AMPc máximo para LK-467 se logró a 0.01 nM, en comparación con 10 nM para LK-184, un tetrapéptido conductor.

La figura 3 muestra la estimulación dependiente de la dosis de AMPc en melanocitos humanos por los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514, en comparación con alfa-MSH (α -MSH). Los resultados indican que los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514 fueron aproximadamente diez veces menos potentes que α -MSH en el aumento de la formación de AMPc, siendo LK-514 más potente que LK-511 o LK-513.

- 45 La figura 4 muestra la estimulación dependiente de la dosis de la actividad de la tirosinasa, la enzima limitante de la velocidad para la síntesis de melanina, por LK-184 y LK-467. Los resultados indican que los tetrapéptidos LK-467 y LK-184 tuvieron efectos comparables en la actividad de tirosinasa.

La figura 5 muestra la estimulación dependiente de la dosis de la actividad de tirosinasa por LK-511, LK-513 y LK-514, en comparación con α -MSH. Los resultados indican que los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514 dieron como resultado una estimulación significativa de la actividad de tirosinasa a partir de 1 nM.

La figura 6 muestra la reparación del daño del ADN inducido por los rayos UV mediante la reducción de los niveles de dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPD), la principal forma de fotoproductos de ADN, 48 horas después de la exposición a los rayos UV de los melanocitos humanos, con o sin tratamiento con péptidos. Los resultados muestran que LK-467 fue tan eficaz como LK-184 para reducir los niveles de CPD 48 horas después de la exposición. Ambos péptidos tuvieron el mismo efecto a 1 nM en la eliminación de CPD como α -MSH 10 nM.

La figura 7 muestra la reparación del daño del ADN inducido por los rayos UV mediante la reducción de los niveles de CPD 48 horas después de la exposición a los rayos UV de los melanocitos humanos, con o sin tratamiento con péptidos. Los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514 tuvieron un efecto similar a 100 nM en comparación con α -MSH 10 nM.

La figura 8 muestra la reparación del daño del ADN oxidativo inducido por los rayos UV a través de la reducción de los niveles de 8-oxodG, la principal forma de daño, medida en melanocitos humanos 24 horas después de la exposición a los rayos UV, con o sin tratamiento con péptidos. Los resultados muestran que LK-467 fue tan eficaz como LK-184 para reducir los niveles de 8-oxodG 24 horas después de la exposición a los rayos UV.

La figura 9 muestra la reparación del daño oxidativo del ADN inducido por los rayos UV mediante la reducción de los niveles de 8-oxodG medidos en melanocitos humanos 24 horas después de la exposición a los rayos UV, con o sin tratamiento con péptidos. Cuando se probaron a 100 nM, los tripéptidos LK-511 y LK-513 tuvieron un efecto similar, mientras que LK-514 tuvo un efecto mayor que α -MSH 1 nM para reducir los niveles de 8-oxodG.

Descripción detallada de la invención

Los detalles de una o más realizaciones de la materia actualmente descrita se exponen en este documento. Las modificaciones a las realizaciones descritas en este documento, y otras realizaciones, serán evidentes para los expertos en el arte después de un estudio de la información proporcionada en este documento. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

Aunque se cree que los siguientes términos son bien entendidos por un experto en el arte, las definiciones se exponen para facilitar la explicación de la materia descrita actualmente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en el arte a la que pertenece la materia descrita actualmente.

A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades tales como las condiciones de reacción, y demás usados en la especificación y las reivindicaciones se deben entender modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". De acuerdo con lo anterior, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener por la materia descrita actualmente.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor o a una cantidad de masa, peso, tiempo, volumen, concentración o porcentaje, pretende abarcar variaciones de en algunas realizaciones $\pm 20\%$, en algunas realizaciones $\pm 10\%$, en algunas realizaciones $\pm 5\%$, en algunas realizaciones $\pm 1\%$, en algunas realizaciones $\pm 0.5\%$, y en algunas realizaciones $\pm 0.1\%$ de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar el método descrito.

Se debe entender que cada limitación numérica máxima dada a lo largo de esta memoria descriptiva incluye cada limitación numérica inferior, como si tales limitaciones numéricas inferiores se escribieran expresamente en este documento. Cada limitación numérica mínima dada a lo largo de esta memoria descriptiva incluirá cada limitación numérica más alta, como si tales limitaciones numéricas más altas se escribieran expresamente en este documento. Cada intervalo numérico dado a lo largo de esta memoria descriptiva incluirá cada intervalo numérico más estrecho que se encuentre dentro de un intervalo numérico más amplio, como si todos los intervalos numéricos más estrechos estuvieran expresamente escritos en este documento.

Como se usa en este documento, el término "agonista" se refiere a un agente, tal como un péptido, que desencadena una respuesta biológica agonista cuando se expone a un receptor. En ciertas realizaciones, los péptidos descritos en este documento son agonistas del receptor de melanocortina 1 (MC1R) y provocan una respuesta agonista en MC1R que imita la respuesta del ligando MC1R endógeno, la hormona estimulante de alfa melanocortina (α -MSH).

La estereoquímica de los aminoácidos estándar está definida por dos posibles isómeros o enantiómeros de imagen especular. Los aminoácidos naturales se presentan en forma de L-estereoisómero, con su imagen espejo D-estereoisómero rara vez se encuentra en la naturaleza. La convención de aminoácidos L y D se define haciendo

coincidir la estructura de aminoácidos con las estructuras de L-gliceraldehído y D-gliceraldehído. El carbono alfa asimétrico de un aminoácido se alinea con el segundo carbono asimétrico de gliceraldehído. Los grupos químicamente similares en la estructura están orientados de manera similar, a saber, el grupo alfa-carboxilo de aminoácidos (alfa-COO-) está alineado paralelo al grupo aldehído (-CHO) de gliceraldehído. El grupo alfa-amino aminoácido (alfa-NH₃⁺) está alineado paralelo al grupo hidroxilo unido al carbono medio del gliceraldehído. Finalmente, el grupo R del aminoácido variable está alineado con el grupo metanol del gliceraldehído. En esta configuración, el grupo alfa-amino de cada L-aminoácido se encuentra en el lado izquierdo y espacialmente por encima del carbono alfa, como en el grupo -OH unido al segundo carbono asimétrico de L-gliceraldehído.

Como se usa aquí, los términos "halo", "haluro" o "halógeno" se refieren a grupos fluoro, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en este documento, el término "arilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a: (i) una unidad estructural carbocíclico aromático monocíclico o multicíclico opcionalmente sustituido de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, tal como fenilo o naftilo; o (ii) una unidad estructural carbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el que un arilo y un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo se fusionan para formar una estructura cíclica, tal como un anillo de tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo que pueden ser iguales o diferentes, donde "sustituyente del grupo arilo" incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilennodioxo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquilo, arilalquilo, oxycarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxi, nitro, haloalquilo, y similares.

Como se usa en este documento, "heteroarilo" como grupo o parte de un grupo se refiere a una unidad estructural orgánica aromática monocíclica o multicíclica opcionalmente sustituida de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 miembros del anillo en el que uno o más de los miembros del anillo es/son elemento(s) que no sea carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos apropiados incluyen grupos bencimidazolilo, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo opcionalmente sustituidos. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo heteroarilo que pueden ser iguales o diferentes, donde "sustituyente del grupo heteroarilo" incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxicarbonilo, alquilenodioxo, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquiloicarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilamino, hidroxilo, nitro, trifluorometilo y similares.

Como se usa en este documento, "alquilo" significa, a menos que se especifique lo contrario, como un grupo o parte de un grupo, un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono (C1-C12) en el cadena. En ciertas realizaciones, los grupos alquilo tienen desde 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono (C1-C6). En una realización más específica, alquilo se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono (C1-C4) en la cadena. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, y similares.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático opcionalmente sustituido de al menos 3 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquilo monocíclicos particulares incluyen cicloalquilo C3-7 tal como ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los anillos de cicloalquilo multicíclico de ejemplo incluyen grupos perhidronaftilo, adamant-(1- o 2-)ilo y norbornilo y espirocíclicos (por ejemplo, espiro[4,4]non 2-ilo). El grupo cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) elegidos entre, por ejemplo, alquilo, arilo, arilalquilo, halo, alquilo sustituido con halo, hidroxialquilo, hidroxi, alcoxi y similares. En una realización específica, cicloalquilo se refiere a cicloalquilo C3-C5.

Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describe en este documento. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, heptoxi y similares.

Como se usa en este documento, "arilalquilo" se refiere a un grupo aril-alquil- en el que las unidades estructurales arilo y alquilo son como se describió previamente. En ciertas realizaciones, los grupos arilalquilo contienen una unidad estructural alquilo C1-C12. Los grupos arilalquilo de ejemplo incluyen bencilo, 2-fenetilo, naftilenometilo y similares.

A menos que esté limitado por la definición del sustituyente individual, todos los sustituyentes anteriores se deben entender como todos opcionalmente sustituidos.

A menos que esté limitado por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alcoxi, tio, carboxi, carbonilo, sulfonilo, alquilo lineal o ramificado, cicloalquilo, heterocicloalquilo, acilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, amino y similares, cualquiera de los sustituyentes anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente.

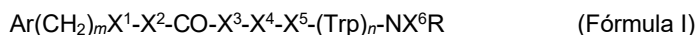
Como se usa en este documento, el término "una cantidad segura y eficaz" se refiere a una cantidad de un péptido o composición para el cuidado de la piel suficiente para inducir significativamente un beneficio positivo para la piel, que incluye independientemente o en combinación los beneficios descritos en este documento, pero lo suficientemente bajo como para evitar efectos secundarios graves, esto es, proporcionar una proporción beneficio/riesgo razonable, dentro del alcance del buen juicio del experto en el arte.

Como se usa en este documento, el término "dermatológicamente aceptable" significa que las composiciones o componentes de las mismas así descritas son apropiadas para usar en contacto con la piel sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica indebidas y similares.

Los agonistas de péptidos de MC1R y las composiciones para el cuidado de la piel de la presente invención son útiles para la aplicación tópica y para regular una o más afecciones de la piel. La regulación de una afección de la piel, especialmente una afección de la piel humana, a menudo se requiere debido a afecciones que pueden ser inducidas o causadas por factores internos y/o externos al cuerpo. Por ejemplo, "regular una afección de la piel" incluye regular profilácticamente y/o regular terapéuticamente una afección de la piel, particularmente una afección de la piel asociada con la exposición a la radiación UV, y puede implicar uno o más de los siguientes: quemaduras solares, sensibilidad a los rayos UV, fotoenvejecimiento (envejecimiento inducido por el sol que difiere del envejecimiento cronológico en que el fotoenvejecimiento ocurre menos en individuos con tez de piel más oscura, en comparación con individuos con tez de piel más clara), decoloraciones debidas a melanina (por ejemplo, manchas de pigmento, manchas de edad, pigmentación desigual, vitiligo) y pigmentación de la piel, particularmente estimulante de la pigmentación de la piel sin exposición al sol (esto es, bronceado sin sol). Como se usa en este documento, la regulación profiláctica de la afección de la piel incluye retrasar, minimizar y/o prevenir los efectos nocivos de la piel a la exposición a la radiación UV. Como se usa en este documento, regular terapéuticamente una afección de la piel incluye mejorar, por ejemplo, disminuir, minimizar y/o borrar, los efectos dañinos en la piel de la exposición a la radiación UV. La regulación de la afección de la piel implica mejorar la apariencia y/o sensación de la piel, por ejemplo, al proporcionar un beneficio de piel bronceada sin sol.

Agonistas de MC1R

Los agonistas de péptidos pequeños según la siguiente fórmula son agonistas sorprendentemente potentes y selectivos de MC1R:



o una sal, solvato o enantiómero dermatológicamente aceptable del mismo.

En ciertos ejemplos, Ar se selecciona de fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido adicionalmente. Según la invención, Ar es fenilo o fenilo sustituido. En una realización específica, Ar es fenilo sustituido con 1 a 5 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, CN, OH, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, acilo, alqueno, alquino, alcoxi, arilo, heteroarilo, COY, COOY, SOY, SO₂Y' y SO₂YYY', en la que Y e Y' se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, acilo, alqueno y alquino, o en la que a X puede unirse opcionalmente para formar un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico que está fusionado con Ar. En una realización muy específica, Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo y fenilo sustituido con halo, alquilo, alcoxi y OH.

En ciertos ejemplos, m es 0, 1, 2 o 3. En un ejemplo específico, m es 1 o 3, de modo que el péptido de fórmula I contiene una unidad estructural CH₂ o (CH₂)₃.

En otro ejemplo, X¹ está ausente o X¹ se selecciona del grupo que consiste en O, NR', S, Se y CR'R'' en la que R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C4 lineal o ramificado, OH y O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado y R'' se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C4 lineal o ramificado; o en la que CR'R'' es un cicloalquilo C3-C6.

En otro ejemplo, X² está ausente o X² se selecciona del grupo que consiste en 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno y CQ'Q'' en la que Q' y Q'' son cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C1-C4 lineal o ramificado.

En ciertos ejemplos, X³ se selecciona del grupo que consiste en L-histidina (His) no sustituida o sustituida, 3-(2-piridil)-L-alanina (2-PAL), 3-(3-piridil)-L-alanina (3-PAL), 3-(4-piridil)-L-alanina (4-PAL), 3-(2-tienil)-L-alanina (2-Thi), 3-(3-tienil)-L-alanina (3-Thi), 3-(2-furil)-L-alanina (2-FurAla), 3-(3-furil)-L-alanina (2-FurAla), L-homoserina (HoSer), O-metil-L-homoserina (HoSer (Me)) y L-alilglicina. En una realización específica, X³ es L-Histidina (His).

En ciertos ejemplos, X⁴ se selecciona del grupo que consiste en D-fenilalanina no sustituida o sustituida (D-Phe) o un análogo hidrófobo voluminoso de D-Phe. Si bien no desea estar limitado por la teoría, se cree que los anillos aromáticos voluminosos de ciertas unidades estructurales D-Phe sustituidas (por ejemplo, D-4-tBuPhe, D-4-Bip, D-1-Nal, D-2-Nal, y similares) proporcionan una interacción favorable con una bolsa hidrófoba de MC1R y evitan que los péptidos de fórmula I se unan a MC3R, MC4R o MC5R. Además, el volumen y la hidrofobicidad de la unidad estructural X⁴ protegen los enlaces polares amida de los péptidos de fórmula I de la degradación química y

enzimática. Además, cuando X^4 comprende un aminoácido en la configuración D, los tripéptidos de fórmula I no tienen enlaces amida con aminoácidos naturales, y los tetrapéptidos de Fórmula I tienen solo un enlace amida entre aminoácidos naturales (X^5 -Trp). Si bien no desea limitarse a la teoría, se cree que la ausencia o reducción de enlaces amida entre aminoácidos naturales protege aún más los péptidos de fórmula I de la hidrólisis química y enzimática.

De acuerdo con lo anterior, en ciertos ejemplos, X^4 se selecciona del grupo que consiste en D-Phe, L-alfa-MePhe, 3-(2-tienil)-D-alanina (D-2-Thi), 3-(3-tienil)-D-alanina (D-3-Thi), 3-(2-furil)-D-alanina (D-2-FurAla) y 3-(3-furil)-D-alanina (D-3-FurAla) no sustituido o sustituido. En ciertos ejemplos, D-Phe sustituido comprende D-4-t-Bu-fenilalanina (D-4-tBuPhe), D-alfa-metilfenilalanina (D-alfa-MePhe), D-4-bifenilalanina (D-4-Bip), D-1-naftilalanina (D-1-Nal), D-2-naftilalanina (D-2-Nal), 4-FPhe, 4-ClPhe, 4-BrPhe, 4-IPhe, 4-NO₂Phe, o 3-NO₂Phe. En un ejemplo específico, X^4 se selecciona del grupo que consiste en D-Phe, D-2-Thi, D-3-Thi, D-4-tBuPhe, D-alfa-MePhe, L-alfa-MePhe, D-4-Bip, D-1-Nal y D-2-Nal. En un ejemplo más específico, X^4 se selecciona del grupo que consiste en D-Phe, D-4-tBuPhe, D-4-Bip, D-1-Nal y D-2-Nal. Según la invención, X^4 se selecciona del grupo que consiste en D-4-tBuPhe, D-4-Bip, D-1-Nal y D-2-Nal. En ciertas realizaciones, X^4 está en la configuración de estereoisómero D.

En algunos ejemplos, X^5 se selecciona del grupo que consiste en L-arginina no sustituida o sustituida (Arg) y L-citrulina. En una realización específica, X^5 es L-Arginina (Arg).

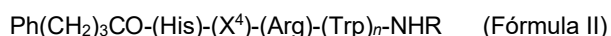
Los péptidos de fórmula I comprenden tanto tri- como tetrapéptidos. En ciertas realizaciones, los péptidos de fórmula I son tripéptidos, en la que Trp está ausente y n es 0. En otras realizaciones, los péptidos de fórmula I son tetrapéptidos, en la que Trp está presente y n es 1.

En ciertos ejemplos, X^6 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C4 lineal o ramificado y cicloalquilo C3-C4. En un ejemplo específico, X^6 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C3 lineal o ramificado. Según la invención, X^6 se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo.

En otro ejemplo, R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C12 lineal o ramificado, arilalquilo C1-C12 lineal o ramificado y cicloalquilo C3-C5. En un ejemplo específico, R se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C3 lineal o ramificado. Según la invención, R se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo.

Como alternativa, en algunos ejemplos, X^6 y R tomados juntos forman un cicloalquilo C3-C5.

En otra realización, los péptidos agonistas de MC1R se proporcionan según la siguiente fórmula:



o una sal, solvato o enantiómero dermatológicamente aceptable del mismo, en la que:

Ph es fenilo no sustituido o sustituido;

X^4 se selecciona del grupo que consiste en D-1-naftilalanina (D-1-Nal), D-4-bifenilalanina (D-4-Bip), y D-4-t-butilfenilalanina (D-4-tBuPhe);

n es 0 o 1; y

R se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y etilo.

En ciertos ejemplos, R es metilo o etilo cuando X^4 es D-Phe.

En un ejemplo específico, los agonistas de MC1R se seleccionan de los péptidos proporcionados en la tabla 2, a continuación. En una realización muy específica, los agonistas de MC1R se seleccionan del grupo que consiste en Ph(CH₂)₃CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NH₂ (LK-467), Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NH₂ (LK-511), Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe (LK-513), y Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NH₂ (LK-514). En un ejemplo específico, el agonista de MC1R es Ph(CH₂)₃CO-His-(DPhe)-Arg-Trp-NHEt (LK-487).

En otra realización, los péptidos de fórmula I y fórmula II son tripéptidos que carecen de triptófano (Trp), de modo que n=0. Sorprendentemente, se ha encontrado que los tripéptidos cortos de fórmula I y fórmula II que carecen de Trp son particularmente selectivos para MC1R sobre otros receptores de melanocortina. Sin estar limitado por la teoría, se cree que la presencia de Trp puede ser un factor en el agonismo de MC3R, MC4R y MC5R, pero puede no ser tan crítico para el agonismo de MC1R. Por consiguiente, la eliminación de la unidad estructural Trp puede producir agonistas tripéptidos cortos de MC1R que evitan el agonismo de MC3R, MC4R y MC5R, lo que tiene implicaciones clínicas significativas.

Síntesis

Los péptidos de fórmula I y fórmula II descritos en este documento se sintetizan usando síntesis en fase sólida y química Fmoc en resina de amida Rink para péptidos de amida no sustituidos y resina de alquil indol para péptidos de alquilamida (R= Me o Et) en diclorometano, dimetilformamida (DMF) o N-metilpiperidona (NMP). Los grupos

Fmoc se eliminan mediante soluciones de piperidina, hexafluorofosfato o tetrafluoroborato (BOP) de benzotriazol-1-iloxi) tris (dimetilamino)fosfonio (BOP) o 0-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluorofosfato (HBTU) se usan como agentes de acoplamiento y N-metilmorfolina (NMM) o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) como bases con adición opcional de N-hidroxibenzotriazol (NHOBT). Los péptidos en bruto se separan de la resina con desprotección simultánea con ácido trifluoroacético al 95% (TFA) + triisopropil silano (TIS) o 2-mercaptoetanol. La HPLC preparativa (detección a 254 nm) se realiza en una columna Polaris C18-A de 250 x 50 mm de 10 µm con un gradiente de 40 minutos desde 6 a 60% de MeCN en agua con 0.1% de TFA a 60 mL/min. La HPLC analítica (detección a 214 y 254 nm) se realiza a 1 mL/min en una columna Altex de 5 µm C18, 4.6 x 250 mm, gradiente de 13 min de 5 a 95% de MeCN en agua con H₃PO₄ al 0.1%. La identidad de los péptidos sintetizados se confirma por espectrometría de masas (MS).

Estructura secundaria de tri y tetrapéptidos

Los agonistas naturales de los receptores de melanocortina, incluidas las hormonas estimulantes de melanocortina alfa, beta y gamma, comparten la secuencia central común de melanocortina His⁶-Phe⁷-Arg⁸-Trp⁹ (HFRW), que existe en una conformación de giro beta. Se cree que la introducción de D-Phe⁷ (HfRW) en la secuencia central estabiliza la conformación de giro beta en ciertos análogos sintéticos de MSH (NDP-MSH, MT-II), lo que aumenta la potencia. Sin embargo, a pesar del aumento de la potencia, los ligandos naturales y esos análogos carecen de selectividad para MC1R.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la rigidez del esqueleto peptídico de los tri y tetrapéptidos descritos en este documento mediante la introducción de aminoácidos inductores del giro beta conduce a una disminución de la actividad de los péptidos. Satyanarayanan S. D., et al., Conformations of end-capped melanocortin agonists RCO-X-Z-Arg-Trp-NH₂ by 2D-NMR, CD and computations, Peptides Breaking Away: Proceedings of the Twenty-First American Peptide Association 384 (2009). Además, la "fijación suave" de la conformación tripeptídica trans-4-HOC₆H₄CH=CHCO-His-D-Phe-Arg-NH₂ sin restringir los ángulos diédricos del esqueleto o las cadenas laterales dio como resultado un compuesto con selectividad y potencia MC1R moderadamente aumentadas en el MCR de ratón en comparación con el tripéptido LK-394. Ruwe A. R. et al., Semi-rigid tripeptide agonists of melanocortin receptors, Bioorg. Med. Chem. Lett. 19(17): 5176-81 (2009). Sin embargo, este péptido demostró ser menos potente en los melanocitos humanos. De este modo, aunque no desea estar limitado por la teoría, se cree que las restricciones conformacionales favorables para péptidos más largos pueden ser desfavorables para los agonistas de MC1R más cortos, incluidos los péptidos de Fórmula I y Fórmula II descritos en este documento.

De este modo, en ciertas realizaciones, es deseable seleccionar agonistas de tri y tetrapéptidos de acuerdo con las fórmulas expuestas en este documento que están sustancialmente libres de restricciones conformacionales impuestas por la estructura peptídica secundaria. Es decir, en ciertas realizaciones, los agonistas de péptidos que tienen una estructura conformacionalmente flexible (esto es, no restringida por una conformación de giro beta o cualquier conformación rígida) muestran una mayor potencia, actividad de unión y selectividad para MC1R.

Composiciones para el cuidado de la piel

En este documento se proporcionan composiciones para el cuidado de la piel que comprenden (a) una cantidad segura y eficaz de un péptido de fórmula I o fórmula II, o combinaciones de los mismos, y (b) uno o más portadores dermatológicamente aceptables.

La frase "portador dermatológicamente aceptable", como se usa en este documento, significa que el portador es apropiado para la aplicación tópica en la piel, tiene buenas propiedades estéticas, es compatible con los principios activos descritos en este documento y cualquier otro componente, y no causará preocupaciones de seguridad o toxicidad. Una cantidad segura y eficaz del portador es desde aproximadamente 50% a aproximadamente 99.99%, específicamente desde aproximadamente 60% a aproximadamente 99.9%, y más específicamente desde aproximadamente 70% a aproximadamente 98% de la composición.

El portador puede estar en una amplia variedad de tipos. Por ejemplo, los portadores de emulsión, que incluyen, pero no se limitan a, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en aceite, son útiles en este documento. En estos portadores de emulsión, la silicona también se puede usar como aceite, produciendo de este modo emulsiones de silicona en agua, agua en silicona, agua en silicona en agua y aceite en agua en silicona. Estos portadores también pueden tomar muchas formas, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen líquidos, leches, sueros, lociones, cremas, pulverizadores, aerosoles, mousses, espumas, barras, geles y lápices.

Las emulsiones según la presente invención generalmente contienen una solución acuosa y un lípido o aceite. Los lípidos y los aceites se pueden derivar de animales, plantas o petróleo y pueden ser naturales o sintéticos (esto es, artificiales, tal como siliconas). Las emulsiones específicas también contienen un humectante, tal como la glicerina. Las emulsiones opcionalmente contendrán además desde aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10%, más específicamente desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%, de un emulsionante, basado en el peso de la composición. Los emulsionantes pueden ser no iónicos, aniónicos o catiónicos. Los emulsionantes apropiados se describen, por ejemplo, Mc-Cutcheon's 2013 Emulsifiers and Detergents, North American Edition (2013). Las

emulsiones apropiadas pueden tener una amplia gama de viscosidades, dependiendo de la forma del producto deseado.

En una realización, la concentración de péptidos de fórmula I o fórmula II en una composición para el cuidado de la piel varía desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 1000 mg/ml e incluye todos los valores e incrementos entre ellos, especialmente incluyendo 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, y 1000 mg/ml. En otra realización, la concentración de péptidos de fórmula I o fórmula II varía desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, incluyendo todos los valores e incrementos entre ellos. En una realización específica, la concentración de péptidos de fórmula II o fórmula II varía desde aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, incluyendo todos los valores e incrementos entre ellos. En una realización muy específica, la concentración de péptidos de fórmula II o fórmula II es de aproximadamente 40 mg/ml. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una composición tópica que comprende como vehículo desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50% de propilenglicol y desde aproximadamente 50% a aproximadamente 80% de agua, con un pH ajustado a 4.0 con ácido cítrico 10 mM.

Métodos de uso

Los agonistas de péptidos MC1R de fórmula I y fórmula II y las composiciones para el cuidado de la piel que comprenden los mismos son útiles en métodos de regulación de una afección de la piel en un mamífero.

En algunos ejemplos, el método de regulación de una afección de la piel comprende la etapa de aplicar por vía tópica a una superficie de tratamiento del cuerpo que necesita dicho tratamiento una cantidad segura y eficaz de un agonista de péptido MC1R de fórmula I o fórmula II descrito en este documento, o combinaciones de los mismos. El agonista de péptido, como se estableció anteriormente, incluye el agonista y sus sales, solvatos y enantiómeros dermatológicamente aceptables. En algunas realizaciones, el agonista o agonistas del péptido están presentes en una composición para el cuidado de la piel como se describe anteriormente.

Los agonistas de MC1R descritos actualmente son eficaces para regular una amplia variedad de afecciones de la piel, que incluyen, pero no se limitan a, quemaduras solares, sensibilidad a los rayos UV, fotoenvejecimiento y pigmentación de la piel. En una realización específica, la regulación de una afección de la piel comprende estimular la pigmentación de la piel en ausencia de exposición a los rayos UV (esto es, bronceado sin sol).

En algunos ejemplos, una cantidad segura y eficaz de los agonistas de péptidos descritos en este documento se administra por vía tópica a la piel de un individuo. Cuando se administran por vía tópica, los agonistas de péptidos descritos en este documento son de tamaño pequeño y lipofílicos y pueden penetrar eficazmente las capas superiores de la piel y contactar los melanocitos ubicados en la capa basal de la epidermis.

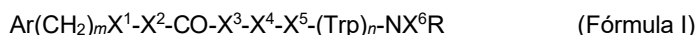
En una realización, los péptidos y composiciones descritos en este documento regulan las afecciones de la piel estimulando la producción de melanina por los melanocitos, incluso en ausencia de exposición al sol, proporcionando así una mayor protección de la piel contra la radiación ultravioleta. Sorprendentemente, se ha descubierto que los agonistas de péptidos descritos en este documento también activan directamente las vías de reparación del ADN, independientemente de la producción de melanina, ya que la reparación del daño en el ADN puede medirse antes de aumentar el contenido de melanina en los melanocitos. Además, estos péptidos evitan el estrés oxidativo y el daño oxidativo del ADN, inhibiendo de este modo la muerte de los melanocitos, como en el caso del vitíligo. Por consiguiente, los agonistas de péptidos descritos en este documento tienen una amplia aplicación en la regulación de las afecciones de la piel asociadas con el daño del ADN por la radiación UV.

Además, se apreciará que se pueden obtener beneficios terapéuticos para regular las afecciones de la piel combinando el tratamiento con uno o más agentes activos adicionales para el cuidado de la piel. En ciertos ejemplos, el agente activo adicional para el cuidado de la piel se selecciona del grupo que consiste en activos descamatorios, activos antiacné, activos de reparación de arrugas, antioxidantes, captadores de radicales, quelantes, agentes antiinflamatorios, anestésicos tópicos, agentes anticelulíticos, flavonoides, principios activos antimicrobianos, principios activos antifúngicos, principios activos de protección solar, agentes acondicionadores y combinaciones de los mismos.

En un ejemplo específico, el agente activo adicional para el cuidado de la piel comprende un protector solar activo. Como se usa en este documento, el término "protector solar activo" se refiere a un agente aplicado a la piel para evitar quemaduras solares al bloquear químicamente la radiación UV del sol. Muchos protectores solares son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio, óxido de zinc, ésteres PABA (glicerilo, padimato A y padimato O), salicilatos (homosalato, octil salicilato), cinamatos (cinoxato, octil metoxicinamato, octocrileno), benzofenonas, ecamsule (Mexoryl™) y similares.

Los métodos de combinación que implican los péptidos descritos en este documento y otro agente activo para el cuidado de la piel se pueden lograr administrando ambos agentes sustancialmente al mismo tiempo. Alternativamente, los métodos de combinación con los agonistas de péptidos descritos en este documento pueden preceder o seguir a la aplicación del otro agente en intervalos que varían de minutos a semanas.

De acuerdo con lo anterior, en un ejemplo, se proporciona un agonista selectivo de péptidos del receptor de melanocortina 1 (MC1R) según la fórmula:



o una sal, solvato o enantiómero dermatológicamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo no sustituido o sustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros; m es 0, 1, 2 o 3;
- X¹ está ausente o X¹ se selecciona del grupo que consiste en O, NR', S, Se y CR'R" en el que R' se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C4 lineal o ramificado, OH y O-alquilo C1-C4 lineal o ramificado y R" se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C1-C4 lineal o ramificado; o en el que CR'R" es un cicloalquilo C3-C6;
- 10 X² está ausente o X² se selecciona del grupo que consiste en 1,2-fenileno, 1,3-fenileno, 1,4-fenileno y CQ'Q" en el que Q' y Q" se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C1-C4 lineal o ramificado;
- 15 X³ se selecciona del grupo que consiste en L-histidina (His) no sustituida o sustituida, 3-(2-piridil)-L-alanina (2-PAL), 3-(3-piridil)-L-alanina (3-PAL), 3-(4-piridil)-L-alanina (4-PAL), 3-(2-tienil)-L-alanina (2-Thi), 3-(3-tienil)-L-alanina (3-Thi), 3-(2-furil)-L-alanina (2-FurAla), 3-(3-furil)-L-alanina (2-FurAla), L-homoserina (HoSer), O-metil-L-homoserina (HoSer (Me)) y L-alilglicina;
- 20 X⁴ se selecciona del grupo que consiste en D-fenilalanina (D-Phe) no sustituida o sustituida, L-alfa-MePhe, 3-(2-tienil)-D-alanina (D-2-Thi), 3-(3-tienil)-D-alanina (D-3-Thi), 3-(2-furil)-D-alanina (D-2-FurAla), y 3-(3-furil)-D-alanina (D-3-FurAla);
- 25 X⁵ se selecciona del grupo que consiste en L-arginina no sustituida o sustituida (Arg) y L-citrulina; n es 0 o 1;
- X⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C4 lineal o ramificado y cicloalquilo C3-C4; y
- R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C12 lineal o ramificado, arilalquilo C1-C12 lineal o ramificado, y cicloalquilo C3-C5;
- 30 o en el que X⁶ y R juntos forman un cicloalquilo C3-C5.
- En un ejemplo, D-Phe sustituido comprende D-4-t-Bu-fenilalanina (D-4-tBuPhe), D-alfa-metilfenilalanina (D-alfa-MePhe), D-4-bifenilalanina (D-4-Bip), D-1-naftilalanina (D-1-Nal), D-2-naftilalanina (D-2-Nal), 4-FPhe, 4-ClPhe, 4-BrPhe, 4-IPhe, 4-NO₂Phe, o 3-NO₂Phe.
- 35 En otro ejemplo, Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo no sustituido o sustituido y heteroarilo de 5 o 6 miembros; m es 1, 2 o 3; X¹ está ausente; X² está ausente; X³ es His; X⁴ se selecciona del grupo que consiste en D-Phe, D-2-Thi, D-3-Thi, D-4-tBuPhe, D-alfa-MePhe, L-alfa-MePhe, D-4-Bip, D-1-Nal, y D-2-Nal; X⁵ se selecciona del grupo que consiste en Arg no sustituido o sustituido y L-citrulina; n es 0 o 1; X⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C4 lineal o ramificado y cicloalquilo C3-C4; y R se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C1-C12 lineal o ramificado, arilalquilo C1-C12 lineal o ramificado, y cicloalquilo C3-C5.
- En un ejemplo específico, Ar es fenilo no sustituido o sustituido; m es 3; X¹ está ausente; X² está ausente; X³ es His; X⁴ se selecciona del grupo que consiste en D-4-tBuPhe, D-4-Bip, D-1-Nal y D-2-Nal; X⁵ es Arg no sustituido o sustituido; n es 0 o 1; X⁶ es H, metilo o etilo; y R es H, metilo o etilo.
- En otro ejemplo, X⁴ está en la configuración de estereoisómero D.
- 40 En otro ejemplo más, Ar es fenilo no sustituido o sustituido. En otro ejemplo, m es 3 y X¹ y X² están ausentes. En otro ejemplo, X³ es His. En otro ejemplo, X⁴ se selecciona del grupo que consiste en D-Phe, D-4-tBuPhe, D-4-Bip, D-1-Nal, y D-2-Nal. En otra realización, X⁵ es Arg. En otra realización más, X⁶ es H y R es H, metilo o etilo.
- En un ejemplo específico, el agonista se selecciona del grupo que consiste en Ph(CH₂)₃CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH₂; Ph(CH₂)₃CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NH₂; Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NH₂; Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe; y Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NH₂.
- 45 En otra realización, el agonista del péptido selectivo de MC1R está sustancialmente libre de restricciones conformacionales impuestas por la estructura secundaria. En una realización específica, el agonista del péptido selectivo de MC1R no está limitado por una conformación de giro beta.

También se proporciona en este documento una composición para el cuidado de la piel para regular la afección de la piel de un mamífero, que comprende (a) una cantidad segura y eficaz de un agonista selectivo de péptidos de fórmula I o fórmula II de MC1R, o combinaciones de los mismos, como se describe en este documento y (b) uno o más portadores dermatológicamente aceptables. En una realización específica, la composición para el cuidado de la piel es una emulsión. En una realización adicional, la composición para el cuidado de la piel comprende además una sustancia activa adicional para el cuidado de la piel seleccionada del grupo que consiste en activos descamatorios, activos antiacné, activos de reparación de arrugas, antioxidantes, captadores de radicales, quelantes, agentes antiinflamatorios, anestésicos tópicos, agentes de anticelulitis, flavonoides, principios activos antimicrobianos, principios activos antifúngicos, principios activos de protección solar, agentes acondicionadores y combinaciones de los mismos.

También se proporciona en este documento una composición para el cuidado de la piel para su uso en un método de regulación de la afección de la piel de un mamífero. El método puede comprender la etapa de aplicar por vía tópica a una superficie de tratamiento del cuerpo que necesita dicho tratamiento una composición para el cuidado de la piel como se describe en este documento. En una realización, la afección de la piel que se va a regular se selecciona del grupo que consiste en quemaduras solares, sensibilidad a los rayos UV, fotoenvejecimiento y pigmentación de la piel. En una realización específica, la regulación de una afección de la piel comprende estimular la pigmentación de la piel en ausencia de exposición a los rayos UV (esto es, bronceado sin sol).

En una realización específica, los usos terapéuticos proporcionados en este documento administran el agonista selectivo de péptidos de MC1R a los melanocitos en la piel. En un aspecto, el agonista selectivo de péptidos de MC1R estimula la producción de melanina por los melanocitos en ausencia de exposición al sol, proporcionando así una mayor protección de la piel contra la radiación ultravioleta. En otro aspecto, el agonista selectivo de péptidos de MC1R activa directamente las vías de reparación del ADN.

En otro ejemplo, los usos y métodos descritos en este documento comprenden además aplicar un segundo agente activo para el cuidado de la piel. En una realización específica, el segundo agente activo para el cuidado de la piel es un protector solar activo.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración y de ninguna manera pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Selectividad de los agonistas de péptidos para el receptor humano de melanocortina 1 (hMC1R)

La selectividad del receptor de los agonistas de péptidos para hMC1R se determinó por estimulación de AMPc en células heterólogas que expresan diferentes receptores de melanocortina humana (MC1R, MC3R, MC4R y MC5R). Los péptidos probados incluyeron los siguientes: melanotan II (MT-II), hormona estimulante de alfa melanocortina (α -MSH), LK-184 ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(DPhe)-Arg-Trp-NH}_2$), LK-467 ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NH}_2$), LK-511 ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NH}_2$), LK-513 ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe}$) y LK-514 ($\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NH}_2$). Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Selectividad del receptor de melanocortina

	HMC1R		HMC3R		HMC4R		HMC5R	
	EC50 (NM)	Actividad Max. %	EC50 (NM)	Actividad Max. %	EC50 (NM)	Actividad Max. %	EC50 (NM)	Actividad Max. %
MT-II	3.57	103	-	-	-	-	51.66	100
α -MSH	-	-	6.11	100	16.0	100	-	-
LK-184	0.19	128	22.7	85	1.69	102	262.3	39
LK-467	0.34	111	32,4	7	18.1	39	122.0	34
LK-511	1.46	88	Inactivo					

LK-513	3.27	95	EC ₅₀ >10000 (Actividad Max. 2-7%)
LK-514	3.65	94	

Los resultados muestran que LK-467 es aproximadamente diez veces menos potente en la unión del hMC4R indeseable que el tetrapéptido LK-184. Los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514 son casi tan potentes como MT-II con respecto a la activación de MC1R, pero son selectivos para activar MC1R y no se unen a MC3R, MC4R o MC5R. Los resultados indican que la introducción simultánea de sustituyentes hidrófobos en la posición D-Phe y el extremo N y/o C-terminal de LK-184 da como resultado agonistas de péptidos MC1R selectivos más potentes.

Ejemplo 2

Estabilidad del péptido

Se ensayó la estabilidad y degradación de LK-513 (Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe) durante un período de almacenamiento. El péptido se almacenó en forma liofilizada al aire libre a temperatura ambiente durante 4 meses. Después de 4 meses, se realizó HPLC en una muestra de prueba del péptido para medir la degradación, usando métodos estándar (Figura 1). El péptido es altamente estable y resistente a la degradación, mostrando solo un pico de HPLC. Sin limitarse a la teoría, se cree que la estabilidad mejorada es producto de la ausencia de enlaces amida entre aminoácidos L-L-naturales en los tripéptidos y la existencia de un solo enlace amida entre aminoácidos naturales en los tetrapéptidos (Arg-Trp). Los enlaces amida entre los D-aminoácidos no naturales y los L-aminoácidos naturales son menos propensos a la hidrólisis química y enzimática, como lo demuestra la figura 1. Además, el volumen y la hidrofobicidad del aminoácido X4 (D-Phe o un análogo hidrófobo voluminoso de los mismos, tal como D-4-Bip en el caso de LK-513) protegen los enlaces polares amida del péptido de la degradación química y enzimática.

Ejemplo 3

Estimulación dependiente de la dosis de AMPc en melanocitos humanos

Los péptidos se probaron en melanocitos humanos cultivados para determinar su capacidad para activar MC1R, según se midió estimulando la formación de AMPc. Después de 45 minutos de tratamiento con diferentes concentraciones de péptidos, se midieron los niveles de AMPc usando un kit de radioinmunoensayo marcado con I¹²⁵. El tetrapéptido LK-467 demostró ser más potente que LK-184 para estimular la formación de AMPc, lo que resultó en niveles máximos de AMPc a una concentración de 0.1 nM, en comparación con 10 nM de LK-184 (Figura 2). El tetrapéptido LK-487 fue equipotente a LK-467 en este ensayo (datos no mostrados). Los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514 eran aproximadamente diez veces menos potentes que a-MSH para aumentar la formación de AMPc, siendo LK-514 más potente que LK-511 o 513 (Figura 3). Estos resultados demuestran que estos péptidos pequeños tienen una potencia notable para activar el MC1R.

Ejemplo 4

Estimulación de la actividad de tirosinasa dependiente de la dosis

Los péptidos se probaron en melanocitos humanos cultivados por su capacidad para estimular la actividad de tirosinasa, la enzima limitante de la velocidad para la síntesis de melanina. Los melanocitos se trataron cada dos días, durante un total de 6 días, con concentraciones crecientes de péptidos. El medio que contenía H³-tirosina, el sustrato para la tirosinasa, se añadió a los melanocitos 24 horas antes del final del tratamiento de 6 días. La actividad de la tirosinasa se midió determinando la cantidad de ³H₂O generada a medida que la tirosinasa cataliza H³-tirosinasa para la síntesis de melanina. Los tetrapéptidos LK-467 y LK-184 tuvieron efectos comparables en la actividad de la tirosinasa, lo que indica que LK-467 es al menos 100 veces más potente que a-MSH para activar MC1R y estimular la melanogénesis (Figura 4). El tetrapéptido LK-487 fue equipotente a LK-467 en este ensayo (datos no mostrados). Los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514 dieron como resultado una estimulación significativa de la actividad de tirosinasa que comienza (continúa) a 1 nM, siendo LK-514 el más eficaz (Figura 5). Estos resultados demuestran que estos péptidos pequeños tienen una potencia notable para activar MC1R y estimular la melanogénesis.

Ejemplo 5

Reparación de dímeros de pirimidina de ciclobutano inducidos por UV

Para investigar los efectos de los péptidos en la reparación del daño del ADN inducido por UV, se midieron los niveles de dímeros de ciclobutano-pirimidina (CPD), la forma principal de fotoproductos de ADN, en melanocitos

humanos irradiados con UV con o sin tratamiento con péptidos. Los melanocitos se trataron previamente con los péptidos durante 4 días antes y durante 48 horas después de la exposición a los rayos UV, se recogieron, se inmunotifieron con un anticuerpo específico para CPD y se analizaron por citometría de flujo. Los resultados muestran que LK-467 fue tan eficaz como LK-184 para reducir los niveles de CPD 48 horas después de la exposición. Ambos péptidos tuvieron el mismo efecto a 1 nM en la eliminación de CPD que 10 nM α -MSH (Figura 6). Los tripéptidos LK-511, LK-513 y LK-514 a 100 nM tuvieron un efecto similar (Figura 7). Estos resultados demuestran que estos pequeños péptidos tienen profundos efectos en la reducción de los niveles de daño en el ADN inducido por los rayos UV, reduciendo de este modo la posibilidad de mutaciones y transformación maligna de los melanocitos en melanoma, un mecanismo que se espera que evite la formación de melanoma.

Ejemplo 6

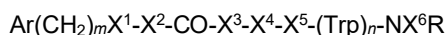
Reparación de 8-oxodeoxiguanosina inducida por UV (8-oxodG)

Para investigar los efectos de los péptidos en la reparación del daño del ADN inducido por UV, se midieron los niveles de 8-oxodG, una forma principal de daño oxidativo del ADN, en melanocitos humanos irradiados con UV con o sin tratamiento con péptidos. Los melanocitos se trataron previamente con el péptido respectivo durante 4 días antes y 24 días después de la exposición a los rayos UV y se inmunotifieron con anticuerpo específico para 8-oxodG. La intensidad de fluorescencia, que se correlaciona con la cantidad de daño en el ADN, se cuantificó usando el software ImagJ. Los resultados muestran que LK-467 fue tan eficaz como LK-184 para reducir los niveles de 8-oxodG 24 horas después de la exposición (Figura 8). Cuando se probaron a 100 nM, los tripéptidos LK-511 y LK-513 tuvieron un efecto similar, mientras que LK-514 tuvo un efecto mayor que α -MSH 1 nM para reducir los niveles de 8-oxodG (Figura 9). Estos resultados demuestran que estos pequeños péptidos tienen efectos profundos en la reducción de los niveles de daño oxidativo del ADN inducido por los rayos UV, reduciendo de este modo la posibilidad de mutaciones que conducen al melanoma y mejorando la supervivencia de los melanocitos para mantener la fotoprotección y prevenir la despigmentación, el sello distintivo del vitiligo.

Ejemplo 7

Actividad de AMPc y tirosinasa

Los péptidos se probaron como se describe en el ejemplo 4 anterior en melanocitos humanos cultivados por su capacidad para activar MC1R, medido mediante la estimulación de la formación de AMPc, y por su capacidad para estimular la actividad de tirosinasa, la enzima limitante de la velocidad para la síntesis de melanina. Los péptidos probados se sintetizaron según con la fórmula:



en la que X^1 y X^2 están ausentes, X^3 es His, X^5 es Arg y X^6 es H. Los aminoácidos X^4 estaban en forma de D-estereoisómero, a menos que se indique lo contrario. Los resultados se muestran en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2: Actividad de AMPc y tirosinasa en comparación con α -MSH 10 nM

LK	Ar	m	X^4	n	R	AMPc en comparación con 10nM α MSH	TA en comparación con 10nM α MSH
480P	4-FC6H4	1	Phe	1	H	<<	<
205P	4-FC6H4	1	4-FPhe	1	H	$\leq$	$\geq$
252P	4-FC6H4	1	4-FPhe	1	Et	NR	
206P	4- HOC6H4	1	4-FPhe	1	H	<	
208P	4-BrC6H4	1	4-FPhe	1	H	>	
210P	3,4- CH2O2	1	4-FPhe	1	H	$\geq$	
470P	Ph	3	4-FPhe	1	H	>	
473P	Ph	3	4-ClPhe	1	H	= ; >	
474P	Ph	3	4-BrPhe	1	H	= ; < ; >	

475P	Ph	3	4-Iphe	1	H	< ; >	
476P	Ph	3	2-Thi	1	H	>	
467P	Ph	3	1-Nal	1	H	>	
468P	Ph	3	2-Nal	1	H	≤	
471P	Ph	3	4-NO ₂ Phe	1	H	=	
472P	Ph	3	3-NO ₂ Phe	1	H	<	
469P	Ph	3	4-Bip	1	H	≤ ; >	
480P	4-FPh	1	Phe	1	H	<	
486P	Ph	3	Phe	0	Et	«	
487P	Ph	3	Phe	1	Et	>*	
488P	4-IPH	1	Phe	1	H	»	
489P	4-IPH	1	4-IPhe	0	H	≤	
491P	Ph	3	1-Nal	0	Et	NR	
492P	Ph	3	2-Nal	0	Et	NR	
493P	Ph	3	4-Bip	0	Et	<<	
494P	Ph	3	4-tBuPhe	0	Et	<<	
495P	4-FPh	1	1-Nal	0	Et	NR	
496P	4-FPh	1	2-Nal	0	Et	NR	
497P	4-FPh	1	4-Bip	0	Et	NR	
498P	4-FPh	1	4-tBuPhe	0	Et	NR**	
503P	4-FPh	1	α-MePhe	0	Et	<	
510P	Ph	3	1-Nal	0	H		NR
511P	Ph	3	4-Bip	0	H	<	<
512P	Ph	3	1-Nal	0	Me		NR
513P	Ph	3	4-Bip	0	Me	<	<
514P	Ph	3	4-tBuPhe	0	H	<	<
515P	Ph	3	2-Nal	0	H		<<
516P	Ph	3	4-tBuPhe	0	Me		<<
517P	Ph	3	2-Nal	0	Me		<<<
NR = Sin respuesta/inactivo a 10nM							
* mejor respuesta que α-MSH							
** antagonista potencial							

Ejemplo 8

Tri y tetrapéptidos

Ejemplos de péptidos de fórmula I se muestran en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2: Péptidos de fórmula I

$\text{Ar}(\text{CH}_2)_m\text{X}^1\text{-X}^2\text{-CO-X}^3\text{-X}^4\text{-X}^5\text{-(Trp)}_n\text{-NX}^6\text{R}$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NHEt}$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-2-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-Trp-NHEt}$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-Trp-NHEt}$
$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NHEt}$
$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$
$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-2-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$
$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-Trp-NHEt}$
$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-Trp-NHEt}$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NHMe}$
$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NHMe}$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NH}_2$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-2-Nal)-Arg-Trp-NH}_2$
$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH}_2$
$4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$3,4\text{-O}(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$(\text{D})\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$(\text{L})\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$(\text{D, L})\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$(\text{D, L})\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OMe})\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$(\text{D})\text{-4-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$(\text{L})\text{-4-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$(\text{D, L})\text{-4-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OH})\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$\text{C}_6\text{F}_5\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$4\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$4\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$3\text{-C}_6\text{H}_5\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-ClPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-BrPhe)-Arg-Trp-NH}_2$
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-IPhe)-Arg-Trp-NH}_2$

Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-2-Thi)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-4-NO ₂ Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-3-NO ₂ Phe)-Arg-Trp-NH ₂
4-IC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
4-IC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-4-IPhe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-(4-PAL)-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-(2-Thi)-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-(3-Thi)-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-(2-FurAla)-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-(HoSer)-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-(HoSer(Me))-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-(AlIGly)-(D-Phe)-Arg-Trp-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NH ₂
4-BrC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-NH ₂
4-HOC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-NH ₂
3,4-O(CH ₂) ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-NH ₂
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NHMe
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NHMe
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NHMe
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NHEt
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NHEt
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHEt
Ph(CH ₂) ₃ CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NHEt
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-Phe)-Arg-NHEt
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-4-FPhe)-Arg-NHEt
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NHEt
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NHEt
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHEt
4-FC ₆ H ₄ CH ₂ CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NHEt

Ejemplo 9

Formulación

Una composición de ejemplo para el cuidado de la piel tópica se formula de la siguiente manera:

Ingrediente	Cantidad
LK-511	40 mg/ml
Propilenglicol	35% (v/v)
Agua	65% (v/v)
Ácido cítrico 10 mM	Ajuste el pH a 4.0

Aunque se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, para un experto en el arte sería obvio que se pueden realizar diversos otros cambios y modificaciones sin apartarse del alcance de la invención, que se define por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un agonista selectivo de péptidos del receptor de melanocortina 1 (MC1R) según la siguiente fórmula:



o una sal, solvato o enantiómero dermatológicamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Ar se selecciona del grupo que consiste en fenilo no sustituido o sustituido;
m es 3;
X¹ está ausente;
X² está ausente;
X³ se selecciona del grupo que consiste en L-histidina no sustituida o sustituida (His);
- 10 X⁴ se selecciona del grupo que consiste en D-4-t-Bu-fenilalanina (D-4-tBuPhe), D-4-bifenilalanina (D-4-Bip), D-1-naftilalanina (D-1-Nal), D-2-naftilalanina (D-2-Nal);
X⁵ se selecciona del grupo que consiste en L-arginina no sustituida o sustituida (Arg);
n es 0 o 1;
X⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo o etilo; y
- 15 R se selecciona del grupo que consiste en H, metilo o etilo.
2. El agonista del péptido selectivo de MC1R de la reivindicación 1, en el que:
X⁶ es H.
3. El agonista selectivo de péptidos de MC1R de la reivindicación 1, en el que el agonista se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NH}_2$;
 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NH}_2$;
 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe}$;
- y
- $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NH}_2$.
- 25 4. El agonista del péptido selectivo del receptor de melanocortina 1 (MC1R) de la reivindicación 1, en el que se selecciona el agonista del grupo que consiste en:
- $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$;
 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-2-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$;
 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-Trp-NHEt}$;
- 30 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-Trp-NHEt}$;
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$;
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-2-Nal)-Arg-Trp-NHEt}$;
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-Bip)-Arg-Trp-NHEt}$;
 $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-Trp-NHEt}$;
- 35 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-Trp-NH}_2$;
 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-2-Nal)-Arg-Trp-NH}_2$;
 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NH}_2$;
 $\text{Ph}(\text{CH}_2)_3\text{CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NH}_2$;

- Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NH₂;
 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NH₂;
 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NHMe;
 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NHMe;
 5 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHMe;
 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NHMe;
 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NHEt;
 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NHEt;
 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHEt;
 10 Ph(CH₂)₃CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NHEt;
 4-FC₆H₄CH₂CO-His-(D-1-Nal)-Arg-NHEt;
 4-FC₆H₄CH₂CO-His-(D-2-Nal)-Arg-NHEt;
 4-FC₆H₄CH₂CO-His-(D-4-Bip)-Arg-NHEt;
 y
 15 4-FC₆H₄CH₂CO-His-(D-4-tBuPhe)-Arg-NHEt.
5. Una composición para el cuidado de la piel que comprende:
- (a) una cantidad segura y eficaz de un péptido agonista selectivo de MC1R según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y
- (b) uno o más portadores dermatológicamente aceptables.
- 20 6. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 5, en la que la composición para el cuidado de la piel es una emulsión.
7. La composición para el cuidado de la piel de las reivindicaciones 5 o 6, que comprende además un activo adicional para el cuidado de la piel seleccionado del grupo que consiste en activos descamatorios, activos antiacné, activos para reparación de arrugas, antioxidantes, captadores de radicales, quelantes, agentes antiinflamatorios, tópicos anestésicos, agentes anticelulíticos, flavonoides, principio activos antimicrobianos, principios activos antifúngicos, principios activos de protección solar, agentes acondicionadores, y combinaciones de los mismos.
- 25 8. La composición para el cuidado de la piel de las reivindicaciones 5, 6 o 7 para su uso en la regulación de la afección de la piel de un mamífero.
9. La composición para uso de la reivindicación 8, en la que el uso comprende la etapa de aplicar por vía tópica la composición para el cuidado de la piel a una superficie de tratamiento para la piel del cuerpo que necesita dicho tratamiento.
- 30 10. La composición para el cuidado de la piel para su uso según la reivindicación 9, en la que la condición que se va a regular se selecciona del grupo que consiste en quemaduras solares, sensibilidad ultravioleta (UV), fotoenvejecimiento y pigmentación de la piel.
- 35 11. La composición para el cuidado de la piel para su uso según la reivindicación 9, en la que la condición que se va a regular es el vitíligo.
12. La composición para el cuidado de la piel para su uso según la reivindicación 9, en la que el agonista selectivo de péptidos de MC1R estimula la producción de melanina por los melanocitos, proporcionando así una mayor protección de la piel contra la radiación ultravioleta.
- 40 13. La composición para el cuidado de la piel para su uso según la reivindicación 9, en la que el agonista selectivo de péptidos de MC1R activa las vías de reparación del ADN.
14. Uso no terapéutico de la composición para el cuidado de la piel de las reivindicaciones 5, 6 o 7, en la que el uso no terapéutico comprende la pigmentación estimulante de la piel en ausencia de exposición a los rayos ultravioleta (UV).

15. La composición para el cuidado de la piel de la reivindicación 5, en la que el uno o más portadores dermatológicamente aceptables está en una forma seleccionada del grupo que consiste en un líquido, una leche, un suero, una loción, una crema, un pulverizador, un aerosol, un mousse, una espuma, una barra, un gel y un lápiz.

Figura 1

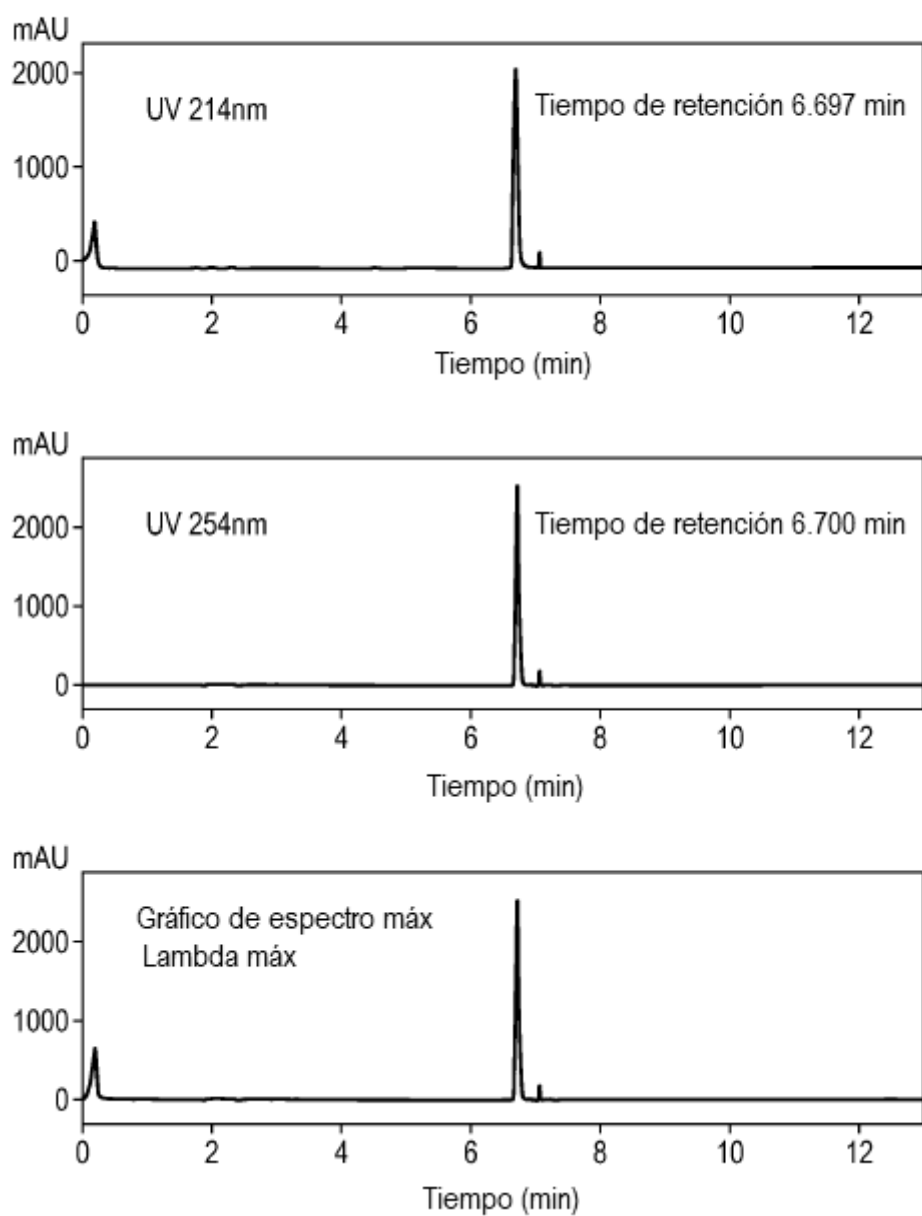


Figura 2

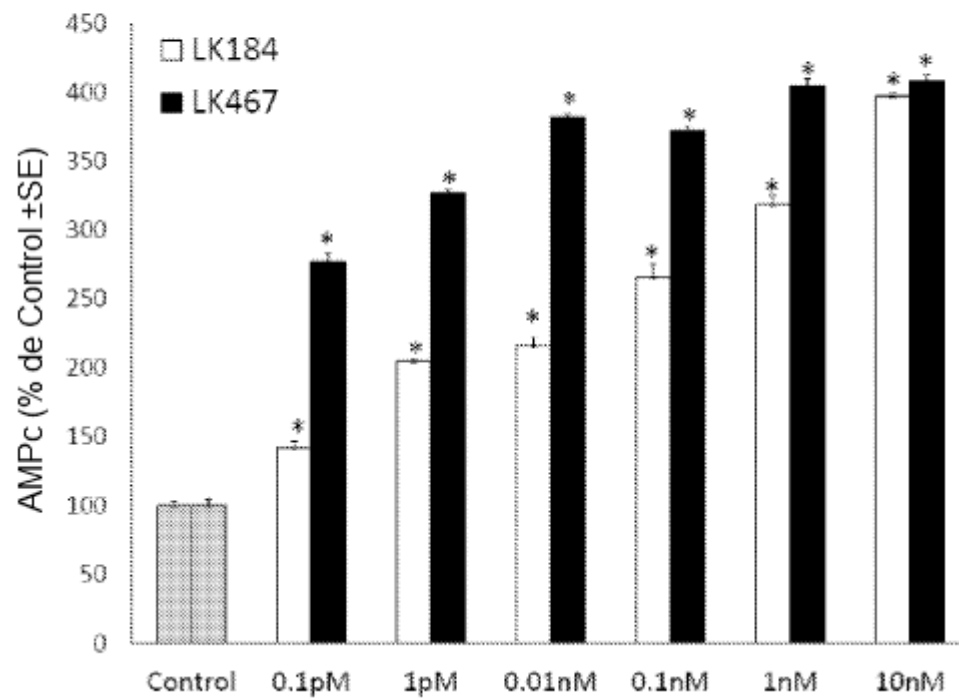


Figura 3

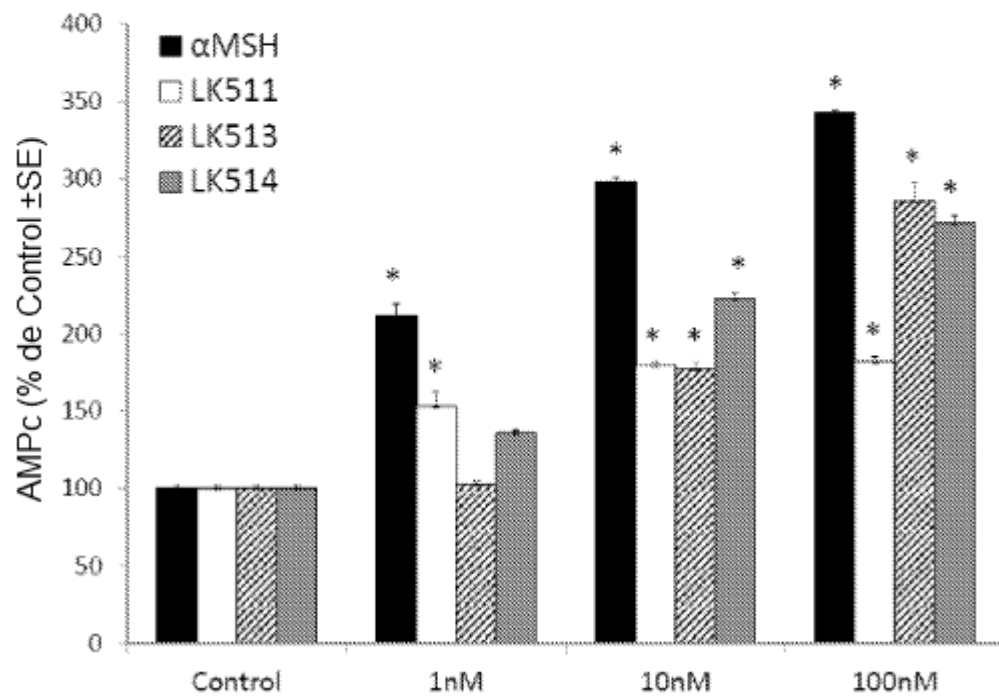


Figura 4

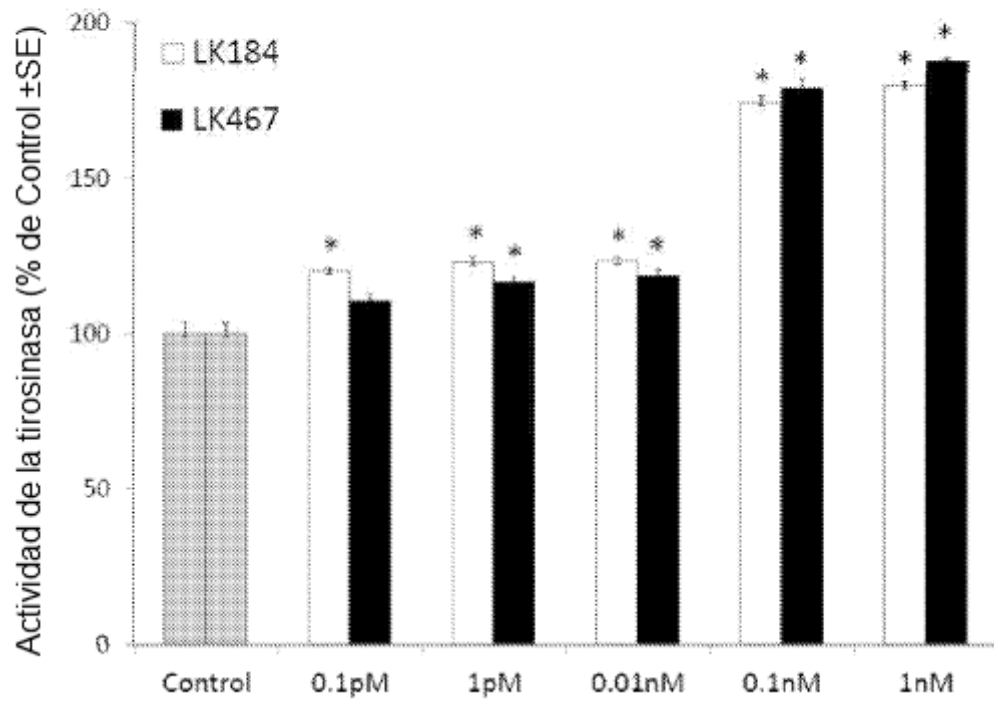


Figura 5

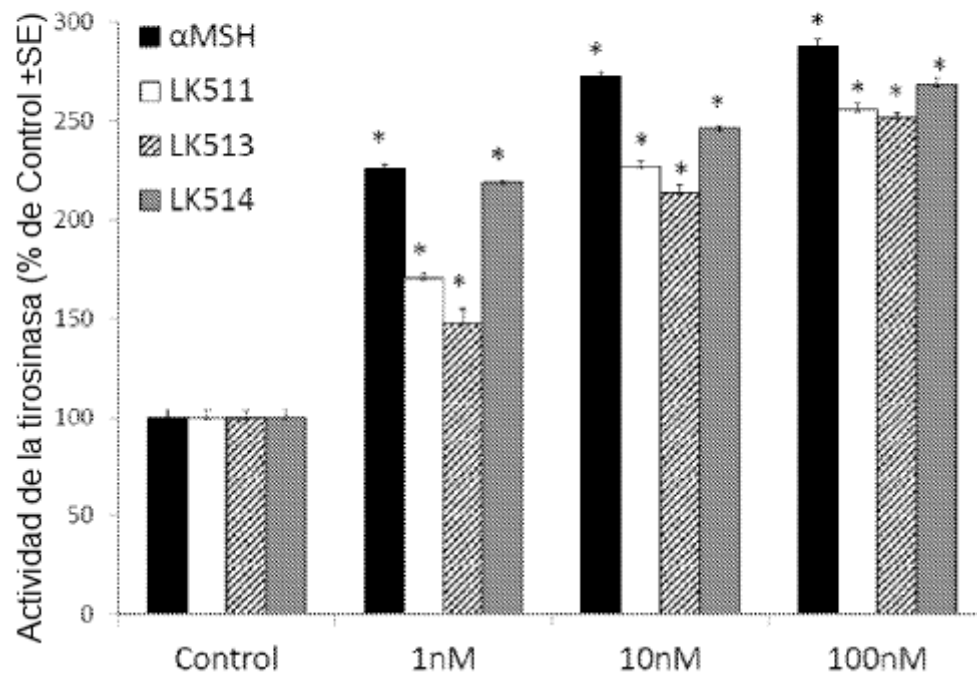


Figura 6

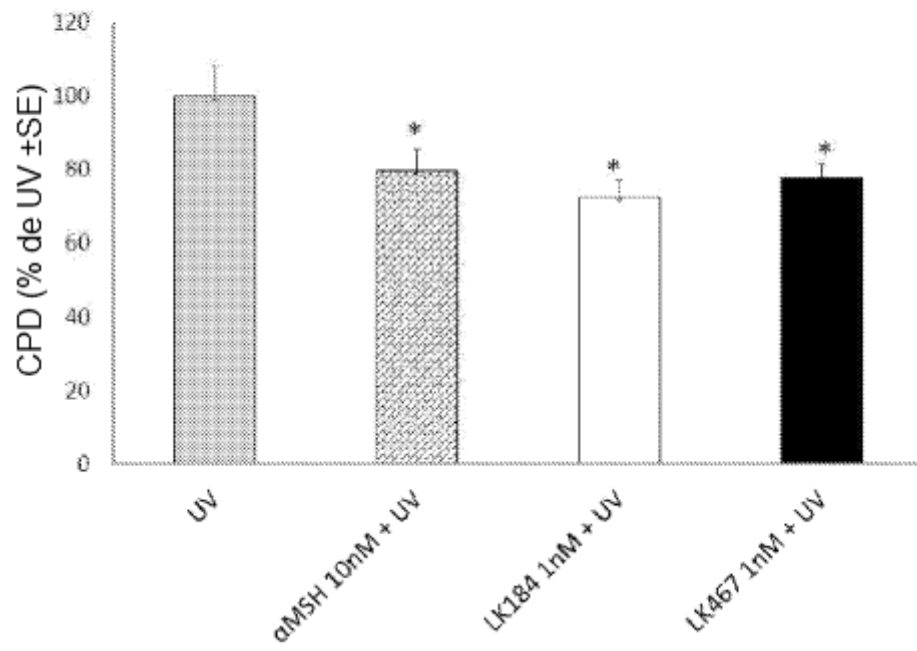


Figura 7

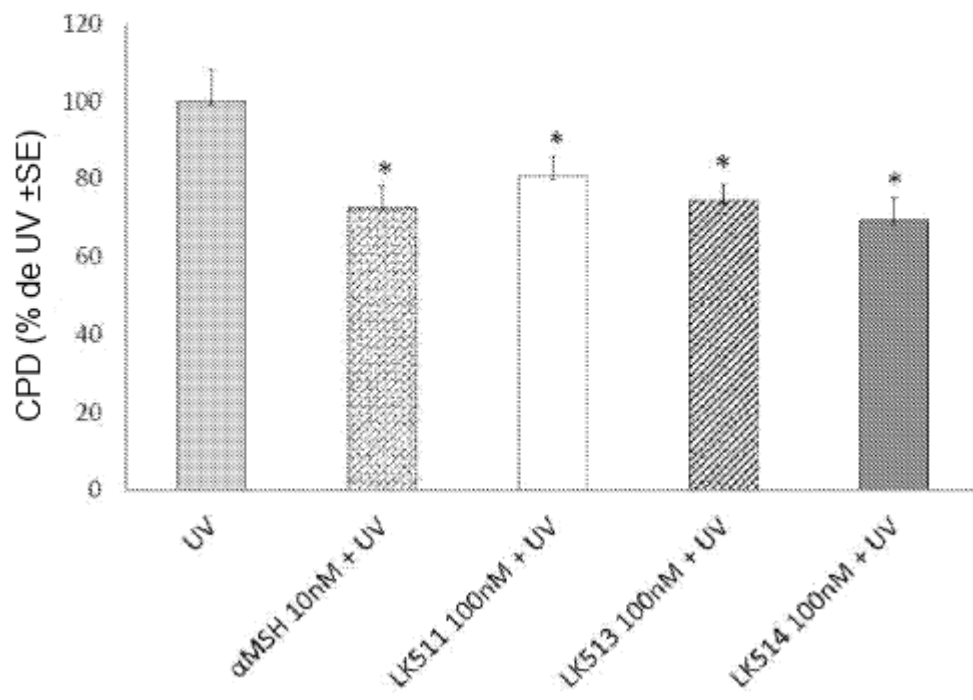


Figura 8

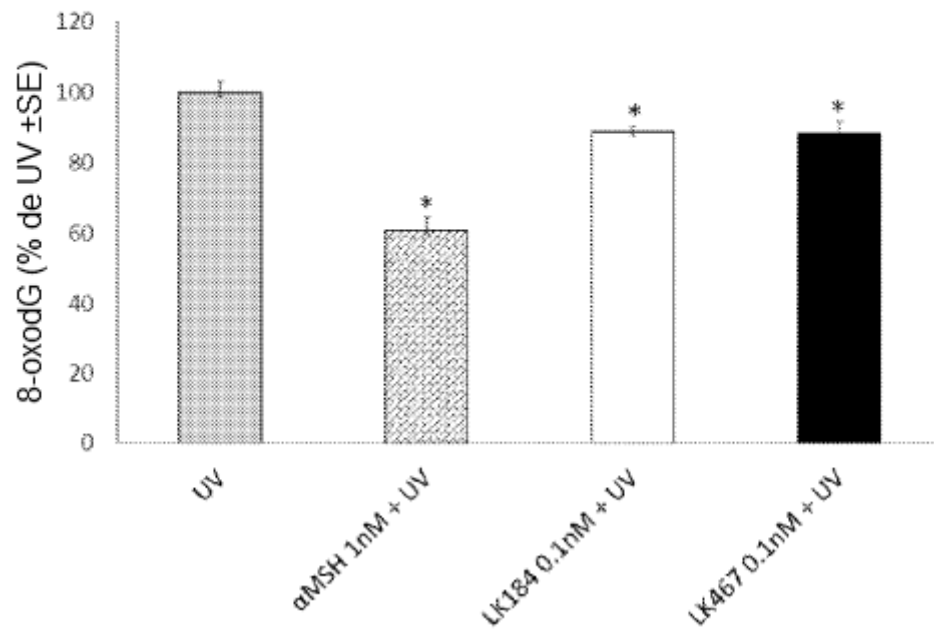


Figura 9

