

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 136**

51 Int. Cl.:

A61K 38/07

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2019** **PCT/GB2019/000121**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2020** **WO20035651**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2019** **E 19782660 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 3852781**

54 Título: **Composiciones que comprenden tetrapéptidos acilados para aplicaciones dermatológicas y cosméticas**

30 Prioridad:

17.08.2018 GB 201813425

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2025

73 Titular/es:

**KUTANIOS LIMITED (100.00%)
28 The Lexington, 40-56 City Road
London EC1Y 2AN, GB**

72 Inventor/es:

**MILLER, NORMAN E. y
MILLER, IRINA**

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 3 024 136 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 que comprenden tetrapéptidos acilados para aplicaciones dermatológicas y cosméticas

- 5 La presente invención se refiere a una composición para el cuidado de la piel mejorada que comprende un péptido acilado de fórmula (I), un péptido acilado y un método para proteger la piel del daño.

Desde hace muchos años se conoce que los peróxidos de lípidos (también conocidos como hidroperóxidos de lípidos o lipoperóxidos) se producen en la piel cuando esta se expone a la luz solar. Esto se debe no solo a la longitud de onda UVB como se pensó una vez, sino también a las longitudes de onda UVA, infrarrojas y visibles. Investigaciones recientes han descubierto que varios contaminantes atmosféricos (ozono, dióxido de nitrógeno, materia particulada e hidrocarburos policíclicos) y el humo del cigarrillo también generan peróxidos de lípidos en la piel.

15 Los peróxidos de lípidos se consideran una causa importante de los cambios que se producen en la piel durante el envejecimiento. Esto es cierto tanto para los efectos cosméticos (tales como arrugas, aspereza, adelgazamiento y manchas pardas) como para los tres tipos principales de cáncer de piel, que están aumentando en incidencia en todo el mundo y son colectivamente la forma más común de cáncer.

20 Los peróxidos de lípidos se producen por la oxidación de lípidos mediante especies reactivas de oxígeno (ROS). Es mediante la generación de ROS en la piel que la radiación solar (tal como la luz del sol), los contaminantes atmosféricos y el humo del cigarrillo inducen la formación de peróxidos de lípidos. Los peróxidos de lípidos y ciertas moléculas derivadas de estos (por ejemplo, MDA, 4-HNE) son tóxicos para las membranas celulares, dañan las proteínas estructurales entre las células (por ejemplo, colágeno y elastina), inhiben ciertas enzimas antioxidantes (por ejemplo, superóxido dismutasa), aumentan la secreción por parte de las células de metaloproteinasas de matriz (que digieren colágeno) y dañan el ADN. Se cree que todos estos efectos contribuyen a los cambios cosméticos en la piel durante el envejecimiento, mientras que el daño al ADN es la causa de todos los tipos de cáncer. Los peróxidos de lípidos también contribuyen al enrojecimiento, el dolor y el ardor de la piel (quemaduras solares) después de una exposición intensa al sol. Los peróxidos lipídicos tienen efectos agudos (por ejemplo, inflamación, dolor y quemaduras solares) y efectos crónicos (por ejemplo, daño a las células, proteínas, ADN; actividades enzimáticas alteradas; envejecimiento de la piel; y cáncer).

35 Las cremas y lociones de protección solar intentan reducir los efectos dañinos de la luz solar reflejándola, absorbiéndola o inhibiendo los procesos de oxidación (por ejemplo, alfa-tocoferol). Sin embargo, incluso en combinación, solo son parcialmente eficaces y normalmente solo durante unas pocas horas. Algunos productos para el cuidado de la piel intentan protegerse contra la contaminación atmosférica creando una barrera en la superficie, pero hay poca evidencia de que esto sea eficaz.

40 No existen productos para el cuidado de la piel que intenten prevenir los efectos nocivos de los peróxidos lipídicos una vez formados en la piel. Los documentos US2004132667 y EP2065029 describen tetrapéptidos y tripéptidos acilados para el cuidado cosmético de la piel.

Se ha buscado una forma de mejorar estos problemas.

- 45 De acuerdo con la invención, se proporciona una composición que comprende (a) un péptido acilado de fórmula (I)



50 en donde R representa un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al compuesto de fórmula (I) a penetrar en la piel, X^1 representa un aminoácido básico o un aminoácido aromático hidrófobo, X^2 representa un aminoácido básico, X^3 representa un aminoácido ácido, y X^4 representa un aminoácido alifático hidrófobo o aminoácido neutro polar, una sal, solvato y/o enantiómero dermatológicamente aceptable de este; y (b) un portador dermatológicamente aceptable.

55 De acuerdo con la invención, también se proporciona un péptido acilado de fórmula (II)



60 en donde R^1 representa un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al compuesto de fórmula (II) a penetrar en la piel, y en donde X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son como se definieron anteriormente con respecto al péptido de fórmula (I), una sal, solvato y/o enantiómero dermatológicamente aceptable de este, que es un péptido acilado de fórmula (IIA) o (IIB)

65 $KRES \quad (IIA)$

FREL

(IIB)

en donde el grupo sustituyente acilo es un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al péptido acilado de fórmula (IIA) o (IIB) a penetrar en la piel.

De acuerdo con la invención, se proporciona un péptido acilado de fórmula (I) como se definió anteriormente para el uso en la inhibición o prevención del desarrollo de una afección de la piel.

De acuerdo con la invención, se proporciona además un método para inhibir o prevenir el desarrollo de una afección de la piel, cuyo método comprende la etapa de aplicar un péptido de fórmula (I) a un ser humano o animal que necesita dicha protección.

Las ventajas de la invención incluyen que los efectos dañinos que los peróxidos lipídicos pueden provocar en la piel pueden prevenirse parcial o completamente mediante el uso del péptido, la composición y/o el método de acuerdo con la invención mediante el uso del péptido para secuestrar los peróxidos lipídicos; el péptido es lo suficientemente pequeño como para poder penetrar en la epidermis y la dermis; y la acilación de ácidos grasos del péptido ayudará a la penetración en la piel al hacer que el péptido sea más lipofílico. Otras ventajas incluyen la integridad y función mejoradas de la membrana de las células en la epidermis y la dermis; aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes; disminución de la secreción de metaloproteinasas de matriz por fibroblastos (que reduce la degradación del colágeno); daño proteico reducido por MDA y 4-HNE y otros aldehídos reactivos derivados de peróxidos lipídicos; y daño al ADN reducido por MDA y 4-HNE y otros aldehídos reactivos. La penetración en la piel reducirá el lavado con sudor y natación. Los péptidos no producirán reducción del bronceado ni de la producción de vitamina D (la piel es una fuente importante de la vitamina). Adicionalmente, la protección será contra todas las longitudes de onda de la luz solar conocidas por dañar la piel.

Varios péptidos se usan en productos para el cuidado de la piel por sus efectos cosméticos, aunque para la mayoría de ellos hay pocos o ningún dato de eficacia disponible de estudios clínicos. Uno con eficacia probada es el palmitoil pentapéptido-4 (Matrixyl™), Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (pal-KTTKS), que estimula la producción en la piel de colágeno, elastina, fibronectina y glucosaminoglicano. Su eficacia en la reducción de las arrugas de la piel se ha demostrado en estudios clínicos controlados con placebo con doble enmascaramiento. Otro es palmitoil tripéptido-3/5, Pal-Lys-Val-Lys (pal-KVK), que imita los efectos de la proteína de la matriz extracelular, trombospondina-1, lo que da como resultado un aumento de la síntesis de colágeno, y se ha demostrado que reduce las arrugas y aumenta la suavidad de la piel. El tetrapéptido-21, Gly-Glu-Lys-Gly (GEKG), aumenta el colágeno y otras proteínas de la matriz y se demostró que mejora la elasticidad de la piel en un grado similar al que se logra con el palmitoil pentapéptido-4. Hexapéptido-3 de acetilo, Acetil-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg (acetil-EEMQRR, Argirelina™), inhibe la liberación de neurotransmisores en la piel para producir un efecto transitorio similar al 'Botox' (relajación del músculo subcutáneo). No se conoce que ninguno de los péptidos mencionados anteriormente o cualquier otro péptido usado en productos para el cuidado de la piel secuestra peróxidos de lípidos.

Se ha analizado la posible contribución de las propiedades proinflamatorias de los peróxidos de lípidos a la patogenia de las enfermedades, en particular las del sistema cardiovascular, (Navab M. Circ Res 2005; 97: 524-32). Sin embargo, no se ha tenido en cuenta su papel en los cambios relacionados con la edad en la piel y sus efectos cosméticos, que no son consecuencias de la inflamación sino de cambios en la integridad del ADN, la degradación del colágeno, la síntesis de elastina y las actividades enzimáticas. El envejecimiento de los tejidos, incluidos los de la piel, no es una enfermedad sino una transformación inevitable (Rattan SIS. Aging and Disease 2014; 5: 196-202), aunque una cuya velocidad puede verse influenciada por factores ambientales.

En principio, la acumulación de peróxidos lipídicos para evitar sus efectos a largo plazo sobre la composición y la estructura de la piel podría evitarse mediante uno o más de tres mecanismos: reducir su producción, aumentar su degradación o secuestrarlos de una manera que elimine su actividad biológica. La producción puede reducirse parcialmente mediante protectores solares y antioxidantes, tales como vitamina E (Rinnerthaler M. Biomolecules 2015; 5, 545-589). Teóricamente, la ruptura podría mejorarse mediante la aplicación de enzimas apropiadas, aunque se necesitarían varias dada la naturaleza variable de los peróxidos lipídicos. Además, es poco probable que entren en la piel cuando se aplican por vía tópica, y se desconocen los efectos de los productos finales resultantes. El secuestro molecular, por otro lado, tiene varios atractivos.

Las propiedades esenciales de un secuestrante eficaz de peróxidos lipídicos en la piel son que (a) tiene una alta afinidad de unión a ellos y (b) puede entrar en la epidermis y la dermis superficial. Los dos determinantes principales de la penetración en la piel son el tamaño molecular y la lipofilia. Cuanto más pequeño sea el tamaño y mayor sea la lipofilia de una molécula, mayor será la penetración. Un tetrapéptido acilado que se une irreversiblemente a los peróxidos lipídicos es ideal para este propósito. Además, tal molécula tendrá la propiedad adicional de unirse a las membranas superficiales de las células (Resh MD. Current Biology 2013; 23: R431-5), de esta manera se evita su entrada en la sangre y se asegura que el complejo péptido-peróxido se desprenda finalmente durante la descamación normal de los queratinocitos. Este mecanismo también evita

la producción consecuente de metabolitos cuyos efectos agudos y crónicos se desconocen. Idealmente, tal agente también debe ser biodegradable, es poco probable que provoque alergia durante el uso a largo plazo y no provoque reducción de la producción de vitamina D en la piel.

5 Los procesos secuenciales de entrada en la piel, secuestro de peróxidos lipídicos, unión a superficies celulares y eventual pérdida por descamación proporcionan un mecanismo mediante el cual tal molécula "limpia" físicamente la piel sin efectos bioquímicos locales o sistémicos perjudiciales.

10 Los péptidos miméticos de apolipoproteína (AMP) son cadenas cortas de aminoácidos que imitan algunas de las propiedades de las apolipoproteínas, los componentes proteicos de las lipoproteínas plasmáticas (las partículas que transportan grasas en la sangre). En primer lugar, atrajeron el interés de los investigadores de enfermedades cardiovasculares debido a su capacidad para unirse al colesterol y a los peróxidos lipídicos, cuya acumulación focal en las paredes de las arterias contribuye al desarrollo de la aterosclerosis (la causa de la enfermedad de la arteria coronaria). Cuando el colesterol y los peróxidos lipídicos son secuestrados por
15 AMP, se vuelven inofensivos.

Las afinidades de unión de las AMP por los peróxidos lipídicos in vitro son muchas miles de veces mayores que las de las apolipoproteínas (Van Lenten y otros, J Lipid Res 2008; 49: 2302). La unión de lípidos no oxidados por AMP no interfiere con la unión de peróxidos lipídicos. Los AMP no ocurren naturalmente y ninguno
20 se ha desarrollado comercialmente.

La mayoría de las investigaciones académicas sobre AMP se han realizado con péptidos que imitan las actividades de una apolipoproteína particular llamada apo AI, el componente proteico principal de las lipoproteínas de alta densidad (los portadores del llamado 'colesterol bueno'). Como la apo AI parece eliminar
25 el colesterol de las paredes de las arterias y llevarlo al hígado, se esperaba que la infusión intravenosa de un AMP que imita sus efectos invirtiera la aterosclerosis. Sin embargo, no se ha desarrollado con éxito AMP para este o cualquier otro uso.

El AMP que originalmente atrajo el mayor interés entre los investigadores cardiovasculares fue una cadena de
30 18 aminoácidos con la siguiente secuencia de aminoácidos, que se denominó 18A: DWLKAIFYDKVAEKLKEAF (Anantharamaiah y otros, J Biol Chem 1985; 260: 10248).

Trabajos subsecuentes de grupos académicos produjeron AMP progresivamente más pequeños de solo unos pocos aminoácidos con actividades biológicas similares, que incluyen dos péptidos que tienen cuatro
35 aminoácidos: Lys-Arg-Glu-Ser (KRES) y Phe-Arg-Glu-Leu (FREL) (Navab y otros, Circ Res 2005; 97: 524).

En un momento en que la industria farmacéutica estaba interesada en el potencial de los AMP para revertir la enfermedad de las arterias coronarias, un AMP de 18 aminoácidos que se asemeja estrechamente al péptido
40 18A se infundió por vía intravenosa en humanos en estudios clínicos de fase 1, pero no se realizaron más estudios. El interés disminuyó cuando se descubrió que se eliminaba rápidamente de la sangre (probablemente por el riñón, la vía fisiológica de eliminación de la mayoría de los péptidos naturales). No se informaron efectos adversos.

Aunque los AMP comparten algunas de las propiedades fisicoquímicas y biológicas de las apolipoproteínas, no comparten partes de sus secuencias de aminoácidos (es decir, no son el equivalente de fragmentos
45 pequeños de las apolipoproteínas). Son moléculas artificiales sin similitud estructural a las proteínas cuyas propiedades comparten.

En algunas modalidades, R o R¹ puede representar un residuo de ácido graso de fórmula RC(O)- donde R representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado que tiene de 12 a 24 átomos de carbono. En algunas modalidades, R puede representar palmitoilo o miristoilo.

En algunas modalidades, X¹ puede representar fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina, lisina o arginina.

55 En algunas modalidades, X² puede representar histidina, lisina o arginina.

En algunas modalidades, X³ puede representar ácido aspártico o ácido glutámico.

60 En algunas modalidades, X⁴ puede representar alanina, valina, metionina, leucina, isoleucina, treonina, glutamina, cisteína, asparagina o serina.

En algunas modalidades, el aminoácido en la posición X⁴ puede depender del tipo de aminoácido que está presente en la posición X¹. En algunas modalidades, donde X¹ tiene una cadena lateral aromática hidrófoba (por ejemplo, fenilalanina (F), triptófano (W) o tirosina (Y)), X⁴ puede tener una cadena lateral alifática hidrófoba (por ejemplo, leucina (L), alanina (A), isoleucina (I), metionina (M) o valina (V)). En algunas modalidades, donde X¹ es un aminoácido básico (por ejemplo, lisina (K), histidina (H) o arginina (R)), X⁴ puede tener una cadena
65

lateral neutra polar (por ejemplo, asparagina (N), cisteína (C), glutamina (Q), treonina (T) o serina (S)).

En algunas modalidades, el péptido acilado de fórmula (I) puede ser un péptido acilado de fórmula (IA) o (IB)

5	KRES	(IA)
	FREL	(IB)

10 en donde uno o más de los aminoácidos están sujetos a una sustitución conservadora y en donde el grupo sustituyente acilo es un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al péptido de fórmula (IA) o (IB) a entrar en la epidermis y dermis de la piel. El péptido acilado de fórmula (II) es un péptido acilado de fórmula (IIA) o (IIB)

15	KRES	(IIA)
	FREL	(IIB)

20 en donde uno o más de los aminoácidos están sujetos a una sustitución conservadora y en donde el grupo sustituyente acilo es un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al péptido acilado de fórmula (IIA) o (IIB) a penetrar en la piel. Un experto en la técnica conocerá lo que constituiría una sustitución conservadora de un aminoácido en un péptido acilado de fórmula (IA) o (IB) o un péptido acilado de fórmula (IIA) o (IIB).

En algunas modalidades, el péptido de fórmula (I) puede ser de fórmula

25	Palmitoil-KRES (SEQ ID NO: 3)	(ID)
	Miristoil-KRES (SEQ ID NO: 5)	(IID)
30	Palmitoil-FREL (SEQ ID NO: 4)	(IF)
	Miristoil-FREL (SEQ ID NO: 6)	(IG)

En algunas modalidades, el péptido de fórmula (II) puede ser de fórmula

35	Palmitoil-KRES (SEQ ID NO: 3)	(IIC)
	Miristoil-KRES (SEQ ID NO: 5)	(IID)
40	Palmitoil-FREL (SEQ ID NO: 4)	(IIE)
	Miristoil-FREL (SEQ ID NO: 6)	(IIF)

45 En algunas modalidades, el método para inhibir o prevenir el desarrollo 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 péptido de fórmula (I) descrita en la presente descripción. Los péptidos, como se definen anteriormente, incluyen sus sales, solvatos y enantiómeros dermatológicamente aceptables.

50 El péptido y la composición de acuerdo con la invención son eficaces para prevenir una amplia variedad de afecciones de la piel en las que los peróxidos de lípidos desempeñan un papel, que incluyen, pero sin limitarse a, quemaduras solares, sensibilidad a los UV y los efectos cosméticos asociados con el envejecimiento.

55 En algunas modalidades, una cantidad segura y eficaz de los péptidos descritos en la presente descripción se suministra por vía tópica a la piel de un ser humano o animal (particularmente un mamífero). Cuando se administran por vía tópica, los péptidos descritos en la presente descripción que son pequeños en tamaño molecular y lipofílicos son capaces de penetrar eficazmente en las capas superiores de la piel.

60 Además, se apreciará que los beneficios de la invención pueden lograrse mediante la combinación de la aplicación con uno o más agentes para el cuidado de la piel adicionales. En algunas modalidades, la composición de acuerdo con la invención puede incluir un agente para el cuidado de la piel adicional. En algunas modalidades, el método de acuerdo con la invención puede comprender adicionalmente la aplicación por un agente para el cuidado de la piel adicional. En algunas modalidades, el agente para el cuidado de la piel adicional puede ser uno o más de un agente descamativo, agente antiacné, agente reparador de arrugas, antioxidante, depurador de radicales, quelante, agente antiinflamatorio, anestésico tópico, agente anticelulítico, flavonoide, agente antimicrobiano, agente antifúngico, agente protector solar y/o agente acondicionador.

65 En algunas modalidades, el agente para el cuidado de la piel adicional comprende un agente protector solar.

En la presente descripción, "agente protector solar" se refiere a un agente aplicado a la piel para prevenir los efectos perjudiciales agudos y/o crónicos de la radiación solar ya sea física (reflexión) o químicamente (absorbancia). En la técnica se conocen muchos protectores solares e incluyen uno o más de dióxido de titanio, óxido de zinc, un éster de PABA (tal como glicol, padimato A y/o padimato O), un salicilato (tal como homosalato o salicilato de octilo), cinamato (tal como cinoxato, metoxycinamato de octilo u octocrileno), benzofenona y/o ecamsule.

En algunas modalidades, el método de acuerdo con la invención comprende administrar el péptido de fórmula (I) y el agente para el cuidado de la piel adicional sustancialmente al mismo tiempo. En algunas modalidades, el tratamiento con el péptido de fórmula (I) descrita en la presente descripción puede preceder o seguir a la aplicación del agente para el cuidado de la piel adicional por un intervalo que varía de minutos a semanas.

En algunas modalidades, la composición de acuerdo con la invención puede ser una composición para el cuidado de la piel que comprende (a) una cantidad segura y eficaz de un péptido de fórmula (I), y (b) uno o más portadores dermatológicamente aceptables.

En la presente descripción, "portador dermatológicamente aceptable" se refiere a un portador que es adecuado para la aplicación tópica a la piel, tiene buenas propiedades estéticas, es compatible con los activos descritos en la presente descripción y cualquier otro componente, y no provocará ningún problema de seguridad o toxicidad. En algunas modalidades, una cantidad segura y eficaz de portador es de aproximadamente 50 %, específicamente de aproximadamente 60 %, más específicamente de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,99 %, específicamente a aproximadamente 99,9 % y más específicamente a aproximadamente 98 % en peso de la composición.

El portador dermatológicamente aceptable usado en la invención puede ser uno de una amplia variedad de tipos. Por ejemplo, los tipos adecuados incluyen portadores de emulsión, que incluyen, entre otros, una emulsión de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua, o aceite en agua en aceite. En algunas modalidades, la silicona también puede usarse como el aceite, de manera que los portadores de emulsión potenciales incluyen emulsiones de silicona en agua, agua en silicona, agua en silicona en agua y aceite en agua en silicona. El portador dermatológicamente aceptable también puede tomar una de muchas formas, ejemplos no limitativos de las cuales incluyen un líquido, leche, suero, loción, crema, pulverización, aerosol, mousse, espuma, barra, gel y lápiz. También puede contener liposomas o nanopartículas.

En algunas modalidades, una emulsión para su uso como portador dermatológicamente aceptable puede incluir una solución acuosa y un lípido y/o aceite. Un lípido y/o aceite adecuado puede derivarse de un animal, planta o petróleo y puede ser natural o sintético (es decir, hecho por el hombre, tal como una silicona).

En algunas modalidades, una emulsión también puede contener un humectante, tal como glicerina. En algunas modalidades, una emulsión también puede contener un emulsionante, por ejemplo, un emulsionante en una cantidad de aproximadamente 0,05 %, más específicamente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, más específicamente de aproximadamente 5 %, en base al peso de la composición. Un emulsionante adecuado puede ser no iónico, aniónico o catiónico. Los emulsionantes adecuados se describen, por ejemplo, en, McCutcheon's 2013 Emulsifiers and Detergents, edición estadounidense (2013). Las emulsiones adecuadas pueden tener un amplio intervalo de viscosidades, en dependencia de la forma del producto deseada.

En algunas modalidades, los péptidos de esta patente, solos o en combinación entre sí, pueden usarse en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 ppm, preferentemente de 1 a 100 ppm en la composición o método de acuerdo con la invención.

En algunas modalidades, la composición de acuerdo con la invención puede ser una composición tópica que comprende como un portador dermatológicamente aceptable de aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 % en peso del portador de propilenglicol y de aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % en peso del portador de agua, con pH ajustado a 4,0 con ácido cítrico 10 mM.

En algunas modalidades, una afección de la piel que se previene mediante la invención incluye una afección cosmética de la piel tal como arrugas, aspereza, lentígenes (manchas pardas) y quemaduras solares.

Los péptidos de fórmula (I) y (II) descritos en la presente descripción pueden sintetizarse a partir de sus aminoácidos constituyentes o sus derivados mediante síntesis química convencional en solución o procedimientos de fase sólida en base al enfoque Fmoc/tBu y ahora ampliamente usado en las industrias de cosméticos y cuidado de la piel (Amblard y otros, Mol Biotechnol 2006; 33: 239), y se purificó por HPLC de fase inversa. Alternativamente, puede usarse la síntesis enzimática. La acilación con ácido graso de los péptidos mejora la penetración en las capas externas de la piel al hacerlas más lipofílicas. La unión covalente de un ácido graso (por ejemplo, ácido palmítico o ácido mirístico) al aminoácido N-terminal de péptidos pequeños se logra fácilmente mediante procedimientos químicos establecidos (Lumbierres y otros, Chemistry - A European

Journal. 2005; 11; 7405).

La eficacia de un péptido se evaluará primero *in vitro* y después *in vivo* en humanos sanos. La invención se ilustrará ahora con referencia a los siguientes Ejemplos que no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada.

Ejemplo 1

La evaluación de la eficacia del péptido de fórmula (I) de acuerdo con la invención *in vitro* utilizará cultivos de monocapa de queratinocitos dérmicos y fibroblastos humanos normales. Se emplearán procedimientos validados para cuantificar los efectos de los cambios metabólicos inducidos por radiaciones UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) e infrarrojas A (cercano IR) (700-1400 nm). Las mediciones incluirán dos o más de la producción de ROS; abundancias de ARN mensajero para metaloproteinasa-1 de matriz, colágeno y elastina; secreción de metaloproteinasa-1 de matriz en el medio de cultivo; secreción de interleucina-1 e interleucina-6 (citocinas proinflamatorias) en el medio; e indicadores establecidos de daño al ADN. Adicionalmente, uno o más de los efectos sobre la viabilidad celular, la producción de interleucina-1 y el daño al ADN (producción de dímeros de pirimidina) pueden medirse mediante el uso de un modelo comercial de piel humana de grosor completo reconstruida (T-Skin™) (Episkin, Lyon, Francia) que se ha validado independientemente (Alépée y otros (Toxicol *in vitro* 2015; 29: 1779).

Ejemplo 2

Los efectos clínicos de los péptidos se evaluarán mediante cuatro ensayos aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo en grupos de mujeres sanas de 30-65 años, cada uno actuando como su propio control. En el primero, el péptido de prueba en un portador adecuado se aplicará a los pliegues de la piel en la esquina exterior de un ojo (los llamados patas de gallo) y un placebo que consiste en la misma cantidad de portador sin péptido se aplicará al área correspondiente de la piel en el otro lado. Las aplicaciones se realizarán por la mañana y por la noche durante 42 días, y las mediciones de la profundidad de las arrugas se realizarán al inicio y al final de este tiempo mediante análisis de video-ordenador de las 'huellas dactilares' de silicona de la superficie de la piel, como se describe por Corcuff y otros (Int. J. Cosm. Sci. 1985; 17: 126). El estudio se llevará a cabo en 40-50 sujetos sanos.

Los efectos sobre la piel *in vivo* también se evaluarán mediante un segundo ensayo con doble enmascaramiento en un grupo diferente de 40-50 mujeres sanas en las que el péptido de prueba y el placebo se aplican a diferentes lados de la cara cada mañana y cada noche durante 42 días. Al comienzo y al final del período de tratamiento, se medirá la aspereza de la piel mediante la topometría *in vivo* óptica rápida (imágenes 3-D) como se describe en Kaczvinsky JR y otros (J Cosmet Dermatol 2009; 8: 228).

En un tercer ensayo, la preparación de prueba y el placebo se aplicarán a los antebrazos izquierdo y derecho de 10 mujeres sanas de 30-65 años dos veces al día durante 42 días. Se tomarán biopsias de las áreas de piel correspondientes a cada lado al principio y al final del estudio y se analizarán para determinar dímeros de pirimidina y 8-oxo-7, 8-dihidro-2-desoxiguanosina (indicadores de daño al ADN) como se describe por Emanuele y otros (J Drugs Dermatol 2014; 13: 309).

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (a) un péptido acilado de fórmula (I)

5
$$R-X^1-X^2-X^3-X^4 \quad (I)$$

en donde R representa un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al compuesto de fórmula (I) a penetrar en la piel, X¹ representa un aminoácido básico o un aminoácido aromático hidrófobo, X² representa un aminoácido básico, X³ representa un aminoácido ácido, y X⁴ representa un aminoácido alifático hidrófobo o aminoácido neutro polar, una sal, solvato y/o enantiómero dermatológicamente aceptable de este; y (b) un portador dermatológicamente aceptable.

2. Una composición como se define en la reivindicación 1, en donde X¹ representa fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina, lisina o arginina; X² representa histidina, lisina o arginina; X³ representa ácido aspártico, o ácido glutámico; y/o X⁴ representa alanina, valina, metionina, leucina, isoleucina, treonina, glutamina, cisteína, asparagina o serina.

3. Una composición como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X¹ tiene una cadena lateral aromática hidrófoba, X⁴ tiene una cadena lateral alifática hidrófoba, o en donde X¹ es un aminoácido básico, X⁴ tiene una cadena lateral neutra polar.

4. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R representa un residuo de ácido graso de fórmula R²C(O)- donde R² representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada o insaturada que tiene de 12 a 24 átomos de carbono; preferentemente R representa palmitoil o miristoil.

5. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido acilado de fórmula (I) puede ser un péptido acilado de fórmula (IA) o (IB)

30
$$\text{KRES} \quad (IA)$$

$$\text{FREL} \quad (IB)$$

en donde el grupo sustituyente acilo opcional es un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al péptido de fórmula (IA) o (IB) a entrar en la epidermis y la dermis de la piel.

6. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido de fórmula (I) puede ser de fórmula

40
$$\text{Palmitoil-KRES (SEQ ID NO: 3)} \quad (ID)$$

$$\text{Miristoil-KRES (SEQ ID NO: 5)} \quad (IID)$$

45
$$\text{Palmitoil-FREL (SEQ ID NO: 4)} \quad (IF)$$

$$\text{Miristoil-FREL (SEQ ID NO: 6)} \quad (IG)$$

7. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que incluye un agente para el cuidado de la piel adicional; preferentemente el agente para el cuidado de la piel adicional es uno o más de un agente descamativo, agente antiacné, agente reparador de arrugas, antioxidante, depurador de radicales, quelante, agente antiinflamatorio, anestésico tópico, agente anticelulítico, flavonoide, agente antimicrobiano, agente antifúngico, agente protector solar y/o agente acondicionador, preferentemente en donde el agente para el cuidado de la piel adicional comprende un agente protector solar.

8. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es una composición para el cuidado de la piel que comprende (a) una cantidad segura y eficaz de un péptido de fórmula (I), y (b) uno o más portadores dermatológicamente aceptables.

9. Una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende un péptido de fórmula (I) en una concentración de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 1000 ppm.

10. Un péptido acilado de fórmula (II)

65
$$R^1-X^1-X^2-X^3-X^4 \quad (II)$$

en donde R¹ representa un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar

al compuesto de fórmula (II) a penetrar en la piel, y en donde X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con respecto al péptido de fórmula (I), una sal, solvato y/o enantiómero dermatológicamente aceptable de este, una sal, solvato y/o enantiómero dermatológicamente aceptable de este, que es un péptido acilado de fórmula (IIA) o (IIB)

5

KRES (IIA)

FREL (IIB)

10 en donde el grupo sustituyente acilo es un residuo de ácido graso que tiene una longitud de la cadena adecuada para ayudar al péptido acilado de fórmula (IIA) o (IIB) a penetrar en la piel.

11. Un péptido acilado como se define en la reivindicación 10 que es de fórmula

15 Palmitoil-KRES (SEQ ID NO: 3) (IIC)

Miristoil-KRES (SEQ ID NO: 5) (IID)

Palmitoil-FREL (SEQ ID NO: 4) (IIE)

20

Miristoil-FREL (SEQ ID NO: 6) (IIF)

12. Un péptido acilado como se define en la reivindicación 10, en donde R^1 representa un residuo de ácido graso de fórmula $R_2C(O)-$ donde R_2 representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada saturada o insaturada que tiene de 12 a 24 átomos de carbono.

25

13. Un péptido acilado de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso en la inhibición o prevención del desarrollo de una afección de la piel.

30 14. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 para el uso en la inhibición o prevención del desarrollo de una afección de la piel, de manera que la composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se aplica a un ser humano o animal que necesita dicha protección, de manera que opcionalmente una cantidad segura y eficaz de la composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 se aplica por vía tópica a una superficie de tratamiento del cuerpo que necesita dicho tratamiento, y en donde opcionalmente también se aplica un agente para el cuidado de la piel adicional.

35

15. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 para el uso como en la reivindicación 14, de manera que la composición de acuerdo con la reivindicación (1) y el agente para el cuidado de la piel adicional se aplican sustancialmente al mismo tiempo.

40

45

50

55

60

65