



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 388**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/06** (2006.01)

**A61K 38/07** (2006.01)

**A61K 38/08** (2006.01)

**A61Q 17/00** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03767892 .7**

96 Fecha de presentación : **04.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1575605**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.09.2005**

54

Título: **Composición cosmética o farmacéutica que contiene péptidos con la secuencia Arg-Gly-Ser.**

30

Prioridad: **08.11.2002 FR 02 14012**  
**13.08.2003 FR 03 09889**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**03.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**03.06.2011**

73

Titular/es: **Société d'Extraction des Principes Actifs (Vincienc SA)**  
**655, route du Pin Montard, B.P. 212**  
**06410 Biot, FR**

72

Inventor/es: **Dal Farra, Claude;**  
**Domloge, Nouha y**  
**Botto, Jean-Marie**

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 360 388 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).

## DESCRIPCION

Composición cosmética o farmacéutica que contiene péptidos con la secuencia Arg-Gly-Ser

La invención se refiere al campo de la cosmética y de la farmacéutica, particularmente al campo de la dermatología.

5 La presente invención tiene por objeto una composición cosmética y/o dermatológica y/o farmacéutica que comprende como principio activo por lo menos un péptido de secuencia  $(AA)_n$ -Arg-Gly-Ser- $(AA)_n$ , donde (AA) es cualquier aminoácido o uno de sus derivados, estando n comprendido entre 0 y 3.

10 La piel es un órgano de revestimiento que recubre la totalidad de la superficie del cuerpo. Es un órgano vital que cumple varias funciones tales como funciones sensitivas, protectoras frente a agresiones externas múltiples, inmunitarias, metabólicas o termorreguladoras. Estas funciones son posibles gracias a una estructura compleja que asocia estructuras tisulares variadas. La piel está constituida por tres compartimientos distintos superpuestos: la epidermis, la dermis y la hipodermis. La epidermis es un epitelio de revestimiento que constituye la estructura externa de la piel y cumple la función de protección. Esta función se efectúa mediante la cohesión de las células epiteliales y mediante la producción de una proteína filamentosa y resistente, la queratina. La dermis es un tejido conjuntivo constituido por una sustancia fundamental en la cual están inmersos los fibroblastos, fibras de colágeno y fibras de elastina, fibras proteicas sintetizadas por los fibroblastos. Las fibras de colágeno son responsables de una gran parte de la solidez de la dermis, contribuyen a la elasticidad y sobre todo a la tonicidad de la piel y/o de las mucosas. Bajo la dermis hay una capa de tejido adiposo: la hipodermis. La hipodermis está constituida por una capa de grasa de reserva, o tejido adiposo blanco, unido a la parte inferior de la dermis por expansiones de fibras de colágenos y de fibras elásticas. Está constituida por grandes células vacuoladas, los adipocitos, casi totalmente llenas de triglicéridos. Estas células pueden cambiar rápidamente de volumen, en el caso de un adelgazamiento o de un aumento de peso y pueden medir de 40 a 120  $\mu$ m de diámetro, lo que equivale a una variación de volumen de 27 veces. El tejido adiposo también contiene tejido conjuntivo en cual se encuentran, entre otro, fibroblastos particulares y preadipocitos. Este tejido adiposo es capaz de almacenar lípidos en forma de triglicéridos o de liberarlos en forma de ácidos grasos y de glicerol.

25 Actualmente, los profesionales de la salud y de la cosmética utilizan cada vez más medios con el fin de descubrir nuevos principios activos capaces de actuar sobre la piel. Esta industria busca activos capaces no solamente de protegerla y mantenerla, pero también capaces de mejorar su aspecto y el bien estar de los individuos que los utilizan. Se exige de estos productos que tengan simultáneamente varias propiedades y que presenten, en consecuencia, un espectro de eficacia mejorado. Estos activos deben por lo tanto tener un modo de acción general sobre la piel, y tienen por lo tanto que actuar a distintos niveles.

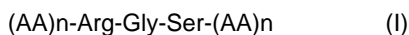
30 El objeto de la presente invención es suministrar una nueva sustancia, utilizable en el campo de la cosmética y de la farmacia, que presenta, además de las propiedades de cuidado de la piel, una acción preventiva y curativa sobre las manifestaciones del envejecimiento cutáneo, también una acción estimulante y revitalizante. Este activo podrá por lo tanto, a la vez, combatir los fenómenos del envejecimiento cutáneo, proteger la piel de una manera eficaz y, por ejemplo, tener una acción adelgazante.

35 La Adenosina 5'-trifosfato (ATP) es una molécula que juega un papel central en muchos mecanismos celulares. Es, en efecto, la fuente de energía principal de las células: esta molécula es capaz de poner en reserva energía química y restituirla muy fácilmente en las reacciones que necesitan energía para producirse. El ATP juega un papel particularmente importante a nivel de la piel: es un marcador de la vitalidad y de la actividad de las células. Porque, en efecto, existe una estrecha correlación entre la actividad celular y, por ejemplo, un aumento de la síntesis de moléculas esenciales tales como las proteínas o el ADN.

40 Por ello, al aumentar la cantidad de ATP intracelular, se estimula la célula y se le aporta la energía necesaria para sintetizar las enzimas que inducirán mecanismos de activación y que permitirán así aumentar el metabolismo celular. De esta manera, al estimular por ejemplo la síntesis de las moléculas esenciales para el buen funcionamiento de la piel, tales como las proteínas de la matriz extracelular (el colágeno, la elastina, la fibronectina) o bien la queratina, se permitirá entonces a la piel luchar mejor contra los fenómenos del envejecimiento y favorecer su renovación (mediante el aumento de la proliferación y de la diferenciación celular). La piel podrá también desarrollar mejor su proceso de reparación, o también, luchar de manera más eficaz contra los daños causados por los UV.

45 Los inventores lograron seleccionar sustancias particulares que presentan propiedades notables cuando se aplican en la piel.

De manera inesperada, los inventores descubrieron que los péptidos que corresponden a la fórmula general (I):

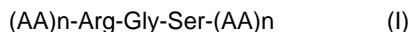


donde (AA) es cualquier aminoácido o uno de sus derivados, y n es un entero comprendido entre 0 y 3, tienen propiedades notables en calidad de agente de cuidado de la piel.

55 El activo así obtenido tiene efectos particularmente notables a nivel de la piel. Además de sus propiedades de cuidado, ejerce una verdadera acción estimulante y revitalizante sobre la piel y sobre las células que la componen. Este compuesto tiene así propiedades adelgazantes y de anticelulitis, propiedades protectoras, pero también una

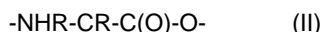
acción muy eficaz en la lucha contra las manifestaciones de envejecimiento cutáneo. En efecto, se descubrió que este péptido tiene un efecto sobre la modulación de la concentración de ATP en la célula, sobre la concentración intracelular de calcio y sobre la producción y activación de proteínas esenciales para la piel.

5 Según un primer aspecto, la presente invención tiene como objeto una composición cosmética y/o dermatológica y/o farmacéutica caracterizada porque contiene en un medio aceptable, como principio activo, por lo menos un péptido de fórmula (I):



donde (AA) es cualquier aminoácido o uno de sus derivados, n es un entero comprendido entre 0 y 3, estando el péptido presente en la composición a una concentración comprendida entre 0,005 y 500 ppm aproximadamente.

10 El término "aminoácido" se refiere aquí a todo ácido orgánico natural o no natural que tenga la fórmula (II):



donde cada -R está seleccionado independientemente entre un hidrógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono. Preferiblemente, por lo menos un grupo -R de cada aminoácido es un hidrógeno.

15 Por el término "alquilo" se entiende aquí una cadena carbonada que puede ser lineal o ramificada, sustituida (mono- o poli-) o no sustituida, saturada, monosaturada (un doble o triple enlace en la cadena) o poliinsaturadas (dos o varios doble enlaces, dos o varios triple enlaces, uno o varios doble enlaces y uno o varios triple enlaces en la cadena).

20 Según el conocimiento del solicitante, nunca se describió en la técnica anterior el uso de un péptido de secuencia (AA)<sub>n</sub>-Arg-Gly-Ser-(AA)<sub>n</sub> donde (AA) es cualquier aminoácido, o uno de sus derivados, y n un entero comprendido entre 0 y 3, estando el péptido presente en la composición a una concentración comprendida entre 0,005 y 500 ppm aproximadamente, en cosmética y/o en dermatología y/o en farmacéutica.

El péptido utilizado según la invención puede contener particularmente de 3 a 9 residuos de aminoácidos, y en particular 3, 4 o 5 residuos de aminoácidos.

25 La invención se refiere particularmente al uso de péptidos que contienen por lo menos la secuencia peptídica Arginina-Glicina-Serina y al uso de derivados de estos péptidos. Según un modo de realización preferido actualmente, el péptido precitado es preferiblemente el péptido de secuencia Arg-Gly-Ser.

30 Cuando se utiliza un péptido que contiene el tripéptido Arginina-Glicina-Serina, se entiende que éste es escogido de manera que los aminoácidos que rodean el motivo Arginina-Glicina-Serina, tanto por su naturaleza como por la estructura secundaria del péptido que van a inducir, no evitan que éste ejerza la actividad para la cual se utiliza en la presente invención.

35 Los derivados de aminoácidos y los derivados de péptidos son, por ejemplo, aquéllos de los cuales por lo menos un grupo funcional (en particular los grupos aminos y carboxílicos) está protegido por un grupo protector. En efecto, es posible que por razones debidas a la resistencia a la degradación, sea necesario utilizar según la invención una forma protegida del péptido. La forma de protección debe ser evidentemente una forma biológicamente compatible y debe ser compatible con un uso en el campo de los cosméticos o de la farmacia.

Se pueden considerar numerosas formas de protección biológicamente compatibles, que son bien conocidas por los expertos en la materia, como por ejemplo la acilación o la acetilación del extremo aminoterminal, o la amidación o la esterificación del extremo carboxiloterminal. Así, la invención se refiere a un uso tal como se define anteriormente caracterizada por el hecho de que el péptido está en forma protegida o no.

40 Preferiblemente, se utiliza una protección basada ya sea en la acilación o en la acetilación del extremo aminoterminal, o en la amidación o la esterificación del extremo carboxiloterminal, o de los dos.

Los derivados de aminoácidos y los derivados de péptidos se refieren también a los aminoácidos y a los péptidos unidos entre ellos por un enlace pseudopeptídico. Por "enlace pseudopeptídico" se entiende todos los tipos de enlaces susceptibles de remplazar los enlaces peptídicos "clásicos".

45 En el campo de los aminoácidos, la geometría de las moléculas es tal, que pueden teóricamente presentarse en forma de isómeros ópticos diferentes. Existe en efecto una configuración molecular del aminoácido (AA) tal, que desvía a la derecha el plano de polarización de la luz (configuración D o D-aa), y una configuración molecular del aminoácido (aa) tal, que desvía a la izquierda el plano de polarización de la luz (configuración L o L-aa). La naturaleza conservó para los aminoácidos naturales solamente la configuración L. En consecuencia, un péptido de origen natural está constituido solamente por aminoácidos de tipo L-aa. Sin embargo, la síntesis química en laboratorio permite preparar aminoácidos con las dos configuraciones posibles. A partir de este material de base, es así posible incorporar en la síntesis de péptido tanto aminoácidos en forma de isómeros ópticos de configuración D como de configuración L. Así, los aminoácidos que constituyen el péptido según la invención, pueden estar bajo la configuración L- o D-, preferiblemente, los aminoácidos están en forma L. El péptido según la invención puede entonces estar en forma L-, D- o DL-.

50

55

- Los péptidos, objetos de la presente patente, pueden obtenerse ya sea por síntesis química clásica (en fase sólida o en fase homogénea líquida), o por síntesis enzimática (Kullman et all., J. Biol. Chem. 1980, 225, 8234) a partir de aminoácidos constituyentes o de sus derivados. Los péptidos según la invención pueden también obtenerse mediante fermentación de una cepa de bacterias modificadas o non, por ingeniería genética para producir los péptidos de secuencia, indicada previamente, y sus fragmentos, o por extracción de proteínas de origen animal o vegetal, preferiblemente de origen vegetal, seguida de una hidrólisis controlada que libera los fragmentos peptídicos de tamaños medios o de tamaños pequeños de los cuales es cuestión, con la condición de que los elementos liberados contengan por lo menos la secuencia Arg-Gly-Ser.
- Un gran número de proteínas encontradas en las plantas son susceptibles de contener estas secuencias en su estructura. La hidrólisis llevada a cabo permite liberar estos fragmentos peptídicos. Es posible, pero no necesario para llevar a cabo la invención, ya sea extraer las proteínas involucradas primero e hidrolizarlas después, o efectuar la hidrólisis primero en un extracto bruto y purificar los fragmentos peptídicos después. El experto en materia de síntesis, de extracción y de purificación de las proteínas y de los péptidos puede considerar otros procesos más simples o más complejos. Así, el péptido según la invención puede ser un péptido de origen natural o sintético. Preferiblemente según la invención, el péptido se obtiene por síntesis química.
- Según un modo de realización ventajoso de la invención, el péptido precitado se solubiliza previamente en uno o varios solventes cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, clásicamente utilizados por el experto en la materia, como el agua, el etanol, el propileno glicol, el butileno glicol, el dipropileno glicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos, la vaselina, un aceite vegetal o cualquier mezcla de estos solventes.
- Aun según otro modo de realización ventajoso de la invención, los péptidos precitados se solubilizan previamente en un vector cosmético o farmacéutico como los liposomas o se absorben en polímeros orgánicos pulverulentos, soportes minerales como los talcos y bentonitas, y más generalmente se solubilizan, o se fijan, en cualquier vector cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.
- Es por supuesto evidente que el péptido según la invención puede utilizarse solo o en asociación con por lo menos otro agente activo, en o para la preparación de una composición cosmética y/o dermatológica y/o farmacéutica.
- Según otro aspecto, la invención tiene también por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste en aplicar una cantidad eficaz de una composición según la invención, para el cuidado y el tratamiento de la piel y/o faneras que permiten activar el metabolismo energético celular; un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste en aplicar una cantidad eficaz de una composición según la invención, para el cuidado y el tratamiento de la piel y/o faneras que presentan propiedades citoestimulantes, en particular en calidad de agente de cuidado que favorece la regeneración tisular; un procedimiento de cosmético no terapéutico que consiste en aplicar una cantidad eficaz de una composición según la invención, para estimular la síntesis de las proteínas de la matriz extracelular y/o estimular la síntesis de queratinas; un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste en aplicar una cantidad eficaz de una composición según la invención, para luchar contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo y/o para prevenirlo; un procedimiento de cosmético no terapéutico que consiste en aplicar una cantidad eficaz de una composición según la invención, para proteger la piel y/o el cabello contra todo tipo de agresión exterior; y un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste en aplicar una cantidad eficaz de una composición según la invención, contra la celulitis y/o la piel de naranja; y/o con el fin de reducir, eliminar o prevenir las sobrecargas grasas sub-cutáneas.
- El péptido según la invención se utiliza ventajosamente como agente de cuidado y de tratamiento para la piel y/o las faneras. Por agente de cuidado y de tratamiento se entiende, en el sentido de la presente invención, agentes que presentan, de manera general, una actividad reparadora y revitalizante que permite, entre otro, a la piel y/o a las faneras reaccionar mejor a las agresiones que pueden conocer.
- Este péptido ejerce una acción favorable a nivel del metabolismo energético de las células de la piel, tales como los fibroblastos y los adipocitos, y una actividad citoestimulante. El péptido según la invención se utiliza ventajosamente en calidad de agente de cuidado y de tratamiento para la piel y/o las faneras que permite activar el metabolismo energético celular. Por agente que permite activar el metabolismo energético celular se entiende, por ejemplo, compuestos capaces de aumentar la síntesis de ATP intracelular de las células de la piel o capaces de aumentar la concentración de calcio intracelular. En efecto, se demostró que el péptido según la invención permite aumentar la síntesis de ATP intracelular, particularmente, a nivel de los fibroblastos y de los adipocitos; pero también es capaz de provocar un aumento de la concentración del calcio intracelular de las células de la piel. Esta estimulación permite activar diversos mecanismos favorables para la célula, particularmente con el fin de ayudarla a luchar contra el estrés y el envejecimiento. El péptido según la invención también puede ejercer una acción antioxidante.
- La actividad citoestimulante y revitalizante del péptido según la invención se caracteriza por un aumento de la diferenciación y de la regeneración celular. En efecto, el péptido según la invención favorece la diferenciación celular, particularmente la de los queratinocitos. Estos últimos migran más rápidamente hacia la superficie de la epidermis y garantizan una mejor resistencia de la capa córnea. Al progresar hacia las capas superiores, los queratinocitos se aplanan y vierten en el espacio extracelular un cemento constituido por lípidos, colesterol, ácidos grasos libres saturados y ceramidas que aumentan la cohesión entre las células y contribuyen así a la función de

barrera de la epidermis. El péptido aumenta entonces de manera eficaz la función de barrera cutánea de la piel y favorece así la regeneración tisular.

El compuesto según la presente invención, por su acción citoestimulante, va a intervenir de manera eficaz a nivel de todos los fenómenos relacionados con el envejecimiento cutáneo y con el estrés de la célula. La reserva energética constituida por el péptido según la invención mejora la síntesis de las proteínas a nivel de las células de la piel y/o mejora su estabilidad, muy particularmente a nivel de las células epidérmicas.

Se demostró que los péptidos, según la invención, tienen efectos benéficos sobre las proteínas de la matriz extracelular, particularmente que permiten aumentar y favorecer su síntesis. Por proteína de la matriz extracelular se entiende, por ejemplo, proteínas tales como el colágeno, la fibronectina o la elastina. De la misma manera, se demostró que el péptido de fórmula (I) ejerce una acción eficaz a nivel de los queratinocitos. La invención tiene entonces por otro objeto el uso de por lo menos un péptido tal como se define anteriormente, en o para la preparación de una composición, con el fin de estimular la síntesis de queratinas.

El péptido según la invención está entonces particularmente bien adaptado a un uso con el fin de luchar contra los fenómenos del envejecimiento cutáneo y/o prevenirlo. Por modificaciones cutáneas del envejecimiento se entiende cualquier modificación del aspecto exterior de la piel debida al envejecimiento, como, por ejemplo, las arrugas y patas de gallo, la piel marchita, la piel blanda, la piel adelgazada, la falta de elasticidad y/o de tono de la piel, la piel opaca y sin brillo pero también cualquier modificación interna de la piel que no se traduce sistemáticamente por un aspecto exterior modificado como, por ejemplo, cualquier degradación interna de la piel consecutiva a una exposición a las radiaciones ultravioletas.

El aumento de la concentración de ATP también va permitir que la célula esté protegida y que resista mejor al estrés que produce sobre ella el medio ambiente. La célula será entonces protegida contra todo tipo de agresión exterior. La presente invención se refiere entonces al uso de por lo menos un péptido de fórmula (I) tal como se define anteriormente, en o para la preparación de una composición, con el fin de proteger la piel y/o el cabello contra todo tipo de agresión exterior. Por el término "agresión exterior" se entienden las agresiones que puede producir el medio ambiente. Estas agresiones pueden ser de origen químico, físico, biológico o térmico. A título de ejemplo, se pueden citar agresiones tales como la polución, los UV, los frotamientos, el agua de alta concentración calcárea, las variaciones de temperatura o los productos de carácter irritante tales como los tensoactivos, los conservadores o los perfumes.

Por otro lado, por su actividad estimulante, el péptido tiene una actividad particular y pronunciada sobre la lipólisis, lo que lo hace particularmente útil en preparaciones que tienen como objeto el adelgazamiento. Se constató en efecto, que el péptido según la invención, o la composición que lo contiene, ejerce una acción eficaz a nivel de los adipocitos. Este péptido puede así utilizarse en o para la fabricación de una composición cosmética y/o farmacéutica, de uso tópico, destinada al tratamiento de la celulitis y/o al tratamiento de la piel de naranja. Se utiliza de una manera más general para reducir, eliminar o prevenir las sobrecargas grasas subcutáneas. La celulitis es una configuración particular del tejido adiposo. Designa un aspecto acolchonado y acolchado de la piel que corresponde, de manera esquemática, a la acentuación de tejidos adiposos en ciertas regiones del cuerpo debida a un aumento de la cantidad de grasa, almacenada en los adipocitos, cuyo volumen y número aumenta. En una etapa avanzada de la formación de celulitis, la piel toma espontáneamente el aspecto de "piel de naranja".

El péptido según la invención contribuye a disminuir significativamente la cantidad de triglicéridos contenidos en las vacuolas adipocitarias. Este fenómeno se debe a un aumento del fenómeno de lipólisis en los adipocitos, mecanismo que pasa por un aumento de la cantidad de ATP intracelular seguido de un aumento de la cantidad de AMPc intracelular. Este aumento de la cantidad de AMPc tiene como consecuencia un aumento de la estimulación de la actividad de la Triglicérido lipasa, enzima que permite la hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos. Al ser la lipólisis la reacción de eliminación de los triglicéridos almacenados en los adipocitos, un aumento de este fenómeno permitirá una mayor eliminación de los triglicéridos y un aumento de la liberación de los ácidos grasos libres y del glicerol en el medio extracelular. Así, cuando la cantidad de triglicéridos presentes en las vacuolas adipocitarias disminuye, su volumen disminuye. La piel retoma así poco a poco su aspecto "normal": el tejido celulítico disminuye, el efecto de piel de naranja se atenúa el aspecto feo del cuerpo se atenúa poco a poco. Así, el grado de actividad lipolítica de péptido según la invención y su capacidad de actuar sobre la lipólisis variará en función de la cantidad de AMPc. El péptido permitirá entonces disminuir, ralentizar o eliminar los depósitos grasos. El activo según la invención o la composición que lo contiene tendrá una actividad adelgazante y permitirá mejorar el aspecto de la piel y, en particular, atenuar el aspecto de "piel de naranja".

De una manera más general, la composición según la invención contiene el compuesto activo tal como se define anteriormente. Así, el péptido presente en la composición se escoge entre aquéllos de los cuales por lo menos un grupo funcional está protegido por un grupo protector, siendo este grupo protector ya sea una acilación o una acetilación del extremo aminoterminal o una amidación o una esterificación del extremo carboxiloterminal, o de los dos.

Se entiende que el péptido según la invención puede utilizarse solo o en asociación con por lo menos otro agente activo.

En la composición según la invención, el péptido puede ser una mezcla de derivados peptídicos y/o estar constituido por derivados de aminoácidos.

La composición que contiene el péptido según la invención puede ser una composición cosmética o dermatológica o farmacéutica. Preferiblemente según la invención, la composición es una composición cosmética, ya que está destinada a mejorar el aspecto y los comportamientos cutáneos generales del individuo que la utiliza. La composición según la invención es preferiblemente una composición cosmética y/o dermatológica adaptada a la administración por vía tópica cutánea que comprende un medio cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.

Es evidente que la invención está destinada a los mamíferos en general y más particularmente a los seres humanos.

La cantidad eficaz de principio activo corresponde a la cantidad necesaria para obtener el resultado deseado. Según un modo de realización ventajoso de la invención, el péptido precitado está presente en las composiciones de la invención a una concentración comprendida entre 0,005 y 500 ppm (partes por millón) aproximadamente, y preferiblemente a una concentración comprendida entre 0,1 y 50 ppm aproximadamente con respecto al peso total de la composición final.

Cualquiera que sea la forma de la invención, la composición según la invención se puede ingerir, inyectar o aplicar sobre la piel (sobre cualquier zona cutánea del cuerpo), el cabello, las uñas o las mucosas. Según el modo de administración, la composición según la invención se puede presentar en todas las formas galénicas normalmente utilizadas. Preferiblemente, las composiciones según la presente invención se presentarán en una forma galénica adaptada a la administración por vía tópica cutánea, y cubrirán todas las formas cosméticas o dermatológicas. Estas composiciones deben entonces contener un medio cosmético aceptable, es decir compatible con la piel, las mucosas, los vellos o el cabello. Estas composiciones podrán en particular presentarse en forma de solución acuosa, hidroalcohólica o aceitosa; de una emulsión aceite en agua, agua en aceite o emulsiones múltiples; también pueden presentarse en forma de cremas, de suspensiones o de polvos, adaptadas a una aplicación en la piel, las mucosas, los labios y/o el cabello. Estas composiciones pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema, de una loción, de una leche, de un suero, de una pomada, de un gel, de una pasta o de una espuma. También pueden presentarse en forma sólida, como una barra o aplicarse en la piel en forma de aerosol. Pueden utilizarse como producto de cuidado y/o como producto de maquillaje de la piel.

Estas composiciones comprenden, además, cualquier aditivo usualmente utilizado en el campo de aplicación considerado aquí y los aditivos necesarios para su formulación, tales como solventes, espesantes, diluyentes, antioxidantes, colorantes, filtros solares, agentes autobronceadores, pigmentos, cargas, conservadores, perfumes, absorbentes de olor, activos cosméticos o farmacéuticos, aceites esenciales, vitaminas, ácidos grasos esenciales, tensoactivos, polímeros filmógenos, etc. En todos los casos, el experto en la materia se asegurará de que estos aditivos y sus proporciones sean escogidos de tal manera que no perjudiquen las propiedades ventajosas buscadas de la composición según la invención. Estos aditivos pueden, por ejemplo, ser de 0,01 a 20 % del peso total de la composición. Cuando la composición de la invención es una emulsión, la fase grasa puede representar de 5 a 80% en peso y de preferencia de 5 a 50% en peso en relación con el peso total de la composición. Los emulsionantes y co-emulsionantes utilizados en la composición se escogerán entre los utilizados clásicamente en el campo considerado. Por ejemplo, pueden utilizarse en una proporción que va de 0,3 a 30% en peso, en relación con el peso total de la composición.

Por supuesto, el experto en la materia se asegurará de escoger los eventuales compuestos complementarios, activos o no activos, y/o sus cantidades, de tal manera que las propiedades ventajosas de la mezcla no sean, o no sean sensiblemente, alteradas por la adición considerada.

Las composiciones según la invención encontrarán particularmente una aplicación como composiciones cosméticas o farmacéuticas para la piel, las mucosas y/o las semimucosas, pero también como composiciones cosméticas o farmacéuticas para las faneras y/o el cabello. Encuentran muy particularmente una aplicación en calidad de producto de protección y/o de cuidado de la piel, o en calidad de composición antiarrugas y/o antienvjecimiento, o en calidad de composición adelgazante y/o reafirmante. La composición adelgazante y/o reafirmante podrá aplicarse localmente sobre las zonas del rostro o del cuerpo a afinar, en particular sobre las caderas, las nalgas, los muslos, el vientre, el rostro. También se puede considerar una aplicación en el campo de las composiciones de maquillaje de la piel del rostro y del cuerpo, tales como los lápices de labio, las bases, las cremas de base, los correctores de ojeras, o las composiciones antisolares o de bronceado artificial.

Las composiciones, objeto de la invención, encuentran su aplicación en numerosos tratamientos particularmente cosméticos o dermatológicos, y pueden constituir una composición cosmética, particularmente para el tratamiento, la protección, el cuidado, el desmaquillaje y/o la limpieza de la piel, de los labios y/o el cabello, y/o para el maquillaje de la piel, de los labios, de las pestañas y/o del cuerpo. La composición según la invención puede también consistir en preparaciones sólidas que comprenden también jabones o pastillas de limpieza. La composición también puede presentarse en forma de una composición para aerosol que comprende también un agente propulsor bajo presión. La composición también puede tener un uso bucodental, por ejemplo una pasta dental. La composición de la invención también puede ser una composición cosmética destinada a una administración por vía oral. Para una administración por vía oral, la composición según la invención se puede presentar en cualquier forma adaptada, particularmente en forma de una solución bebible, de un jarabe, de un comprimido, de una gragea, de una capsula,

o de un alimento o complemento nutricional. Según la invención, se puede agregar a la composición de la invención otros agentes activos destinados, entre otro, a la prevención y/o al tratamiento de las manifestaciones cutáneas del envejecimiento, o destinados a la protección de la piel contra las agresiones exteriores, o activos destinados al tratamiento de la piel contra las agresiones exteriores, o activos destinados al tratamiento de la celulitis y al fenómeno de "piel de naranja".

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico destinado a tratar las pieles envejecidas y/o a combatir y/o prevenir los fenómenos de envejecimiento cutáneo que consiste a aplicar, en la superficie de la piel, una cantidad eficaz de una composición tal como se define anteriormente. Es decir, una composición que contiene el péptido que corresponde a la fórmula general (I), con el fin de obtener la acción deseada. La presente invención se refiere, de la misma manera, a un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico con el fin de proteger la piel y/o el cabello contra todo tipo de agresión exterior. Según otro aspecto de la invención, la presente invención, se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico con el fin de favorecer la diferenciación celular y/o de favorecer la regeneración tisular y/o de fortalecer la barrera cutánea de la piel que consiste a aplicar, en la superficie de la piel, una cantidad eficaz de una composición tal como se define anteriormente. La presente invención se refiere también a un procedimiento de cuidado cosmético no terapéutico destinado con el fin de obtener una acción adelgazante, y procedimiento de cuidado cosmético no terapéutico destinado a reducir, eliminar y/o prevenir las sobrecargas grasas subcutáneas, y/o destinado a luchar contra la celulitis y/o a luchar contra el fenómeno de piel de naranja, que consiste a aplicar, tópicamente, en las zonas afectadas de la piel, una cantidad eficaz de una composición tal como se define anteriormente. De la descripción anterior resultan también modos de realización particulares de este procedimiento de tratamiento cosmético.

El procedimiento de tratamiento cosmético de la invención puede implementarse particularmente aplicando las composiciones cosméticas tales como se definen más arriba, según la técnica de utilización usual de estas composiciones, por ejemplo: aplicación de cremas, de geles, de sueros, de lociones, de leches, de champúes o de composiciones antisolares, en la piel o en el cabello, o aplicación de pasta dental en las encías.

Otras ventajas y características de la invención aparecerán más claramente al leer los ejemplos dados a título ilustrativo y no limitativo.

#### Ejemplo 1 – Puesta en evidencia del efecto del péptido sobre la cantidad de ATP intracelular.

El objeto de este estudio es determinar la influencia del péptido según la invención sobre la producción de ATP por diferentes células de la piel. Este estudio se lleva a cabo con un Kit, "ATP Bioluminescence Assay Kit HS II", que permite determinar la concentración de ATP intracelular. El estudio se lleva a cabo en fibroblastos y en una línea celular preadipocitaria 3T3-L1 diferenciada.

El test se efectuó, para una parte, en fibroblastos. Estos fibroblastos se cultivaron y luego se pusieron en cultivo en placas de 12 pozos (Labteks). Cuando las células alcanzaron 80% de confluencia, se aplicó en las células durante periodos de 5, 15, 30 y 60 minutos una solución que contenía el péptido de secuencia Arg-Gly-Ser a una concentración  $10^{-6}$  M. Se efectuaron tests de control aplicando en las células soluciones que no contenían activo.

De la misma manera, se efectuó el test en fibroblastos 3T3-L1 en cultivo. Estas células tienen la particularidad de diferenciarse, bajo la acción de un cóctel hormonal, en preadipocitos y luego en adipocitos cargados de triglicéridos. Las células preadipocitarias se sembraron en Labteks y se mantuvieron hasta 100% de confluencia en un medio de cultivo DMEM 10% y SVF. Cuando alcanzan la confluencia, las células se cultivan en un medio de cultura clásico, que contiene inductores de diferenciación (IBMX, dexametasona e insulina), para pasar a las fases de diferenciación terminal y obtener así adipocitos maduros. Los adipocitos se tratan entonces con el péptido de secuencia Arg-Gly-Ser, representativo de la familia de péptido según la invención, disuelto a 1% de una solución a 50 ppm, o con una solución que no contiene el activo. Los adipocitos se incuban durante periodos diferentes: 5 minutos, 15 minutos y 3 horas.

Al final del tiempo de incubación, las distintas placas, que contienen los fibroblastos o los adipocitos, se vacían, y luego se enjuagan con 2 ml de PBS frío y luego se agregan 250  $\mu$ l de un búfer de lisis, suministrado por el kit. Luego se colectan las células, separadamente, en tubos de 14 ml y se enjuaga cada pozo con 2x500  $\mu$ l de PBS frío. Luego, se pasa cada tubo al polytron durante 10 segundos a 18000 rev/min. Se efectúa una dilución de 1/1200 para cada condición, con PBS frío, antes de cada lectura.

Se realiza la determinación de ATP en estas muestras: se depositan 50  $\mu$ l de esta dilución en una cubeta Lumacuvette y se agregan 50  $\mu$ l de luminol. Luego de 10 segundos, se empieza la lectura de la luminiscencia. Las medidas se efectúan con un aparato: el Bioconteur M2010A LUMAC®/3M.

Los resultados obtenidos expresan el porcentaje de aumento de la luminiscencia. Esta luminiscencia se midió luego de distintos periodos de incubación, en las células tratadas con los activos con respecto a las células no tratadas, en los fibroblastos y en los adipocitos. Este aumento de luminiscencia expresa el aumento de la cantidad de ATP intracelular, siendo la luminiscencia proporcional a la cantidad de ATP presente en las células.

Tiempo	t=5 min	t=15 min	t=30 min	t=3 horas
En fibroblastos tratados con activo	+ 60 %	+ 75 %	+ 45 %	+ 0,2 %
En adipocitos tratados con activo	+ 1 %	+ 30 %	-	+ 16 %

Estos resultados demuestran que en presencia del péptido la cantidad de ATP intracelular aumenta significativamente con respecto a las células no tratadas con el activo. Se observa este aumento de luminiscencia tanto en los fibroblastos como en los adipocitos, lo que significa que el aumento de ATP se efectúa en ambos tipos de células.

Sin embargo, a nivel de los fibroblastos el aumento empieza a 5 minutos y alcanza su máximo 15 minutos después de la administración del activo según la invención, para volver aproximadamente a su estado basal luego de 2 horas. Mientras que a nivel de los adipocitos, el máximo se alcanza 15 minutos después de la aplicación del activo y la concentración de ATP se mantiene durante, por lo menos, 3 horas.

Ejemplo 2 – Puesta en evidencia del efecto del péptido sobre la expresión de las proteínas de la matriz extracelular.

El objeto del estudio es determinar la influencia del péptido según la invención sobre la síntesis de fibronectina, sobre la síntesis de colágeno de tipo I y de tipo III, por los fibroblastos, mediante la técnica de inmunofluorescencia.

La inmunofluorescencia es una técnica semicuantitativa que permite determinar la concentración de cada una de las proteínas presentes en el citoplasma celular.

Se siembran fibroblastos humanos en Labteks y luego se cultivan durante una noche. Cuando las células alcanzan entre 40 y 70%, aproximadamente, de confluencia, luego de un enjuague con búfer HBS, se agrega una composición que contiene una concentración de  $10^{-6}$  M del péptido de secuencia Arg-Gly-Ser, representativo de la familia de péptidos según la invención, o una composición de control que no contiene péptido. Luego se incuban las células durante 24 horas. Después de eliminar los sobrenadantes y de enjuagar los cultivos, las células se fijan con poliacetato durante 30 minutos a 4°C y luego se enjuagan con búfer PBS. Se agregan entonces 200 µl de anticuerpos anti-fibronectina y/o anticuerpos anti-colágeno I y/o anticuerpos anti-colágeno III. La incubación dura 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminan los sobrenadantes y se enjuagan las células con PBS. Luego se agregan 200 µl de anticuerpo secundario acoplado a un marcador fluorescente (la fluoresceína). Luego de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, se eliminan los sobrenadantes y se enjuagan las células con PBS. Se montan entonces las láminas y se examinan al microscopio de fluorescencia invertida. Las cantidades de fibronectina y/o de colágeno de tipo I y/o de tipo III, sintetizadas por las células, son proporcionales a la intensidad de la fluorescencia.

Los resultados obtenidos demuestran que la adición de péptidos en el medio de cultivo de los fibroblastos tiene como efecto el aumento de la síntesis de fibronectina y/o de la síntesis de colágeno de tipo I y de tipo III por las células. Esta estimulación se observó de manera considerable.

En efecto, cuando los fibroblastos se incuban en presencia de la composición que contiene el péptido, se asiste después de 24 horas a un aumento de la intensidad de la fluorescencia, con respecto a las células no tratadas, traduciendo así una estimulación de la síntesis de la fibronectina y/o una estimulación de la síntesis del colágeno de tipo I y/o una estimulación de la síntesis del colágeno de tipo III por los fibroblastos.

Ejemplo 3 – Puesta en evidencia por inmunofluorescencia del efecto del péptido sobre la expresión de las queratinas.

El objeto del estudio es determinar la influencia del péptido según la invención sobre la síntesis de queratinas, por los queratinocitos, mediante la técnica de inmunofluorescencia.

Se efectuó un estudio mediante la técnica de inmunofluorescencia, idéntica a la del ejemplo 2, en queratinocitos humanos HaCat, con anticuerpos anti-queratinas Pan cK.

Los resultados obtenidos demuestran que la adición del péptido de secuencia Arg-Gly-Ser, representativo de la familia de péptido según la invención, en el medio de cultivo de los queratinocitos tiene como efecto el aumento de la síntesis de queratina por las células. Esta estimulación se observó de manera considerable. En efecto, cuando los queratinocitos se incuban en presencia de la composición que contiene los activos, se asiste, después de 24 horas, a un aumento de la intensidad de la fluorescencia, traduciendo así una estimulación de la síntesis de queratina por los queratinocitos.



Ejemplo 4 – Puesta en evidencia del efecto del péptido sobre la diferenciación celular.

El objeto del estudio es determinar la influencia del péptido según la invención sobre la diferenciación celular, mediante la técnica de inmunofluorescencia. El principio de esta técnica reposa en la detección de marcadores de la diferenciación celular como, por ejemplo, la involucrina y la molécula ERG.

- 5 Se efectuó un estudio mediante la técnica de inmunofluorescencia, idéntica a la de los ejemplos 2 y 3, en queratinocitos humanos HaCat, con anticuerpos anti-ERG 1-2 (siendo la molécula ERG 1-2 un marcador de diferenciación celular muy precoz).

10 Los resultados obtenidos demuestran que la adición del péptido de secuencia Arg-Gly-Ser, representativo de la familia de péptido según la invención, en el medio de cultivo de los queratinocitos tiene como efecto el aumento de la cantidad de moléculas ERG presente en las células. Esta estimulación se observó de manera considerable. En efecto, cuando los queratinocitos se incuban en presencia de la composición que contiene el péptido, se asiste, después de 24 horas, a un aumento de la intensidad de la fluorescencia, traduciendo así una estimulación de la síntesis de moléculas ERG por los queratinocitos, o sea un aumento debido al grado de diferenciación celular.

Ejemplo 5 – Puesta en evidencia de la actividad del péptido a nivel de los adipocitos.15 1) Principio del test in vitro:

Se evaluó el efecto del péptido por observación microscópica del número y del tamaño de las vacuolas lipídicas presentes en los adipocitos después de la coloración, incubando o no los adipocitos en presencia de la sustancia a ensayar.

2) Modelo experimental:

20 La puesta en evidencia de la actividad biológica del principio activo se llevó a cabo en la línea celular preadipocitaria 3T3-L1, mantenida en un medio adecuado, siendo estos preadipocitos capaces de entrar, en determinadas condiciones, en fase de diferenciación terminal.

25 Se siembran las células en Labteks y se mantienen hasta 100% de confluencia en un medio de cultivo DMEM 10% y SVF. Cuando alcanzan la confluencia, las células se cultivan en un medio de cultivo clásico, que contiene inductores de diferenciación (IBMX, dexametasona e insulina) para pasar a las fases de diferenciación terminal y obtener así adipocitos maduros. Los adipocitos se tratan entonces con el péptido de secuencia Arg-Gly-Ser, representativo de la familia de péptido según la invención, disuelto a 1% de una solución a 50 ppm. Los adipocitos se incuban durante periodos diferentes: 30 minutos, 3 horas y 6 horas. Luego de los diferentes periodos de incubación, en presencia, o no, del activo a ensayar, se coloran los adipocitos con la solución "Oil Red" (Sigma, O-0625). Esta solución se prepara mediante adición de 0,5 g de producto en 100 ml de isopropanol y por dilución a 4/10 en agua destilada, y luego se filtra. Los adipocitos se fijan durante 10 minutos en una solución de formol 4% y NaCl, la solución Red Oil se aplica durante 15 minutos. Una contracoloración con Hematoxilina, durante 30 segundos, es posible. Luego se enjuagan las células con agua tibia y se montan en láminas, en medio hidrófilo (Aquatex). La observación se efectúa al microscopio óptico.

35 3) Resultados:

Los resultados de la observación de las células demuestran que, contrariamente a los adipocitos maduros testigos (en los cuales no se aplicó el activo), que tienen una forma voluminosa esférica y una acumulación considerable de vesículas lipídicas intracitoplasmática; los adipocitos maduros, tratados con una solución que contiene el activo según la invención, tienen una morfología menos redondeada y un contenido de vesículas lipídicas intraadipocitarias netamente reducido.

La solución que contiene el péptido según la invención aparece entonces naturalmente eficaz en el procedimiento de limitación de la hipertrofia adipocitaria al aumentar probablemente, el fenómeno de lipólisis. Permite entonces una eliminación de los triglicéridos contenidos en las vesículas intraadipocitarias.

45 Estos resultados se confirman por la determinación de la concentración de glicerol liberado por los adipocitos en el medio sobrenadante, según la técnica de análisis por HPLC y por una técnica de determinación enzimática.

Ejemplo 6 – Puesta en evidencia de la actividad del péptido sobre la cantidad de AMPc intracelular.1) Principio del test:

El objetivo de este test es medir el aumento de la concentración de AMPc intracelular en los adipocitos, con el fin de deducir la activación del fenómeno de lipólisis.

50 La lipólisis es un mecanismo que libera los triglicéridos contenidos en las vacuolas de los adipocitos. Esta reacción se efectúa gracias a una enzima, la Triglicérido lipasa, que corta los triglicéridos en ácidos grasos libres y en glicerol. Estos últimos se liberan en el medio extracelular y se eliminan en la circulación sanguínea. La Triglicérido lipasa se

regula por la concentración de AMPc intracelular. Así, al aumentar la concentración de AMPc intracelular, se aumenta la actividad de la enzima permitiendo la hidrólisis de los triglicéridos y se estimula así el fenómeno de lipólisis.

## 2) Modelo experimental:

5 El test se efectuó en fibroblastos 3T3-L1 en cultivo. Estas células tienen la particularidad de diferenciarse, bajo la acción de un cóctel hormonal, en preadipocitos y luego en adipocitos cargados de triglicéridos.

10 Las células 3T3-L1 se siembran en placas de 24 pozos y se mantienen hasta 100% de confluencia en un medio de cultivo DMEM 10% y SVF. Cuando alcanzan la confluencia, las células se cultivan en un medio de cultura clásico, que contiene inductores de diferenciación (IBMX, dexametasona e insulina), para pasar a las fases de diferenciación terminal y obtener así adipocitos maduros. Los adipocitos se tratan entonces con el péptido de secuencia Arg-Gly-Ser, representativo de la familia de péptido según la invención, disuelto a 1% de una solución a 50 ppm, o con una solución que no contiene el activo. Se realiza un test negativo de control en presencia de una solución que no contiene activo. Los adipocitos se incuban en presencia, o no, del activo a ensayar. La cantidad de AMPc intracelular se mide en diferentes períodos (15 minutos, 30 minutos y 2 horas).

15 Luego de los diferentes períodos de incubación, en presencia, o no, del activo a ensayar, se mide la cantidad de AMPc contenida en los adipocitos con el Kit "cAMP Biotrak® EIA System" de Amersham Biosciences. Al final del tiempo de incubación, se vacían las placas, y luego se enjuagan con PBS frío. El protocolo de determinación del AMPc se efectúa según las instrucciones suministradas por el kit. La determinación del AMPc se efectúa mediante la lectura de la DO a 450 nm (siendo la cantidad de AMPc proporcional a la DO medida).

## 20 3) Resultados:

Los resultados expresan la concentración intracelular de AMPc, en nmol/ml, leída después de diferentes tiempos de incubación, y el porcentaje de aumento de la concentración en las células tratadas con los activos con respecto a las células no tratadas.

Tiempo	t=0	t=15 min	t=30 min	t=2 h
Concentración en nmol/ml	226	246	304	287
% de aumento	-	+ 8,6 %	+ 33 %	+ 28 %

25 Estos resultados demuestran que en presencia del activo, la cantidad de AMPc intracelular aumenta significativamente con respecto a las células no tratadas con los activos. Este aumento empieza a 5 minutos aproximadamente, y alcanza su máximo 30 minutos después de la administración del péptido según la invención. No se observa ningún aumento de la concentración en las células no tratadas con el activo.

30 Este aumento de la cantidad de AMPc en los adipocitos, combinado a los resultados obtenidos en el ejemplo 5, permite llegar a la conclusión de que el péptido según la invención actúa, a nivel de los adipocitos, sobre el mecanismo de la lipólisis. En efecto, al aumentar la cantidad de AMPc intracelular en los adipocitos, se aumenta la actividad de la Triglicérido lipasa, y se favorece así la lipólisis. El péptido según la invención favorece entonces la eliminación de los triglicéridos en las vesículas intraadipocitarias.

## 35 Ejemplo 7 – Preparación de composiciones

Estas composiciones se obtienen mediante la sencilla mezcla de los distintos compuestos. Las cantidades indicadas se dan en porcentaje en peso.

### 1. Emulsión aceite en agua

Nombres comerciales	Nombres INCI	% de masa
FASE ACEITOSA		
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	5,00
Aceite de jojoba	Simmondsia Chimensis Seed Oil	5,00
Aceite de vaselina	Paraffinum Liquidum (Mineral oil)	5,00

## ES 2 360 388 T3

Palmitato de isopropilo	Isopropyl Palmitate	7,00
FASE ACUOSA		
Glicerina	Glycerin	5,00
Alantoína	Allantoin	0,10
Péptido Arg-Gly-Ser		1,5 ppm
Sepigel 305	Polyacrylamide (and) C13-14 Isoparaffin (and) Laureth-7	0,30
Conservador		0,50
Perfume	Parfum (Fragrance)	0,50
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	Qsp

### 2. Loción

Nombres comerciales	Nombres INCI	% de masa
Monopropileno glicol	Propylene Glycol	1,00
Alantoína	Allantoin	0,30
Glicerina	Glycerin	1,00
Cetiol HE	PEG-7 Glyceryl Cocoate	1,00
Péptido Arg-Gly-Ser		0,1 ppm
Conservador		0,20
Perfume	Parfum (Fragrance)	0,50
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	qsp

### 3. Gel

Nombres comerciales	Nombres INCI	% de masa
Carbopol Ultrez 10 (2%)	Carbomer	25,00
Trietanolamina	triethanolamine	0,50
Péptido Arg-Gly-Ser		1 ppm
Conservador		0,20
EDTA	Tetrasodium EDTA	0,10
Perfume	Parfum (Fragrance)	0,50
Colorante hidrosoluble		Qsp
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	Qsp

4. Crema adelgazante

Nombres comerciales	Nombres INCI	% de masa
FASE A		
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	5,00
Escualano	Squalane	2,50
DUB IPP	Isopropyl Palmitate	3,50
Eutanol G	Octyldodecanol	1,50
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0,50
FASE B		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	Qsp
Glicerina	Glycerin	3,00
Butileno glicol	Butylene glycol	3,00
FASE C		
Simulgel EG	Sodium Acrylate/Acryloyldimethyl Taurate Copolymer (and) Isohexadecane (and) Polysorbate 80	0,60
FASE D		
Péptido Arg-Gly-Ser		1,25 ppm
Perfume	Parfum (Fragrance)	Qsp
Colorante		Qsp

Los componentes de la fase A se funden a 75°C y los componentes de la fase B se calientan a 75°C. La fase A se emulsiona con B, y luego la mezcla se enfría a una temperatura inferior a 40°C. Luego se agregan las fases C y D agitando constantemente.

5

5. Spray reafirmante - adelgazante

Nombres comerciales	Nombres INCI	% de masa
FASE A		
Emulgade SEV	Glyceryl Stearate (and) Ceteareth-20 (and) Ceteareth-12 (and) Cetearyl Alcohol	4,60
Eumulgin B2	Ceteareth-20	1,40
Cetiol OE	Dicaprylyl Ether	3,00
DUB B1215	C12-C15 Alkyl Benzoate	5,00
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0,50
DUB ININ	Isononyl Isononanoate	5,00

Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0,50
FASE B		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	15,00
Glicerina	Glycerin	3,00
FASE C		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	Qsp
FASE D		
Péptido Arg-Gly-Ser		1,50 ppm
Perfume	Parfum (Fragrance)	qsp
Colorante		qsp

5

Los componentes de la fase A y de la fase B se calientan separadamente a 65°C; se incorpora agitando la fase B a la fase A. Se aumenta la temperatura de la mezcla a 83°C y luego se enfría hasta una temperatura de inversión de fase. Luego se agrega la fase C. El activo se incorpora cuando la temperatura alcanza menos de 40°C. Entonces se pueden agregar perfumes y/o colorantes.

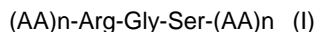
#### 6. Gel reafirmante\_ adelgazante - anticelulitis

Nombres comerciales	Nombres INCI	% de masa
Carbopol Ultrez 10 (2%)	Carbomer	25,00
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	Qsp
DUB DIOL	Methyl Propanediol	3,00
EDTA	Tetrasodium EDTA	0,10
Glydant Plus Liquid	DMDM Hydantoïn (and) Iodopropynyl butylcarbamate	0,20
Péptido Arg-Gly-Ser		1,25 ppm
TEA	Triethanolamine	0,50
Perfume	Parfum (Fragrance)	Qsp
Colorante hidrosoluble		Qsp

El gel de Carbopol se preparó a 2%. Los ingredientes se agregan agitando según el orden indicado más arriba. Luego se neutraliza la mezcla con la TEA. Si es necesario, se agregan el perfume y los colorantes.

## REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética y/o dermatológica y/o farmacéutica caracterizada porque contiene en un medio aceptable, como principio activo, por lo menos un péptido de fórmula (I):



- 5 donde (AA) es cualquier aminoácido o uno de sus derivados, n es un entero comprendido entre 0 y 3, estando el péptido presente en la composición a una concentración comprendida entre 0,005 y 500 ppm aproximadamente.
2. Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque el péptido es la secuencia Arg-Gly-Ser.
3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el péptido se escoge entre aquéllos de los cuales por lo menos un grupo funcional está protegido por un grupo protector, siendo este grupo protector ya sea una acilación o una acetilación del extremo aminoterminal o una amidación o una esterificación del extremo carboxiloterminal, o de los dos.
- 10 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el péptido está presente en la composición a una concentración comprendida entre 0,1 y 50 ppm aproximadamente con respecto al peso total de la composición final.
- 15 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se presenta en forma de una composición cosmética y/o dermatológica adaptada a la administración por vía tópica cutánea que comprende un medio cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el péptido se solubiliza previamente en uno u varios solventes cosméticamente o farmacéuticamente aceptables, como el agua, el etanol, el propileno glicol, el butileno glicol, el dipropileno glicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos, la vaselina, un aceite vegetal o cualquier mezcla de estos solventes.
7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el péptido se solubiliza previamente en un vector cosmético o farmacéutico como los liposomas o se absorben en polímeros orgánicos pulverulentos, soportes minerales como los talcos y bentonitas, y más generalmente se solubilizan, o se fijan en cualquier vector cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.
- 25 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque se presenta en forma de una solución acuosa, hidroalcohólica o aceitosa o en forma de una emulsión aceite en agua, agua en aceite o emulsiones múltiples o en forma de crema, de suspensiones o de polvos; pudiendo estas composiciones ser más o menos fluidas o sólidas y tener el aspecto de una crema, de una loción de una leche, de un suero, de una pomada, de un gel, de una pasta, de una espuma o de una barra.
- 30 9. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste a aplicar una cantidad eficaz de una composición tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el cuidado y el tratamiento de la piel y/o de las faneras que permite activar el metabolismo energético celular.
10. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste a aplicar una cantidad eficaz de una composición tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el cuidado y el tratamiento de la piel y/o de las faneras que presenta propiedades citoestimulante, en particular en calidad de agente de cuidado que favorece la regeneración tisular.
- 35 11. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste a aplicar una cantidad eficaz de una composición tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para estimular la síntesis de las proteínas de la matriz extracelular y/o estimular la síntesis de queratinas.
- 40 12. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste a aplicar una cantidad eficaz de una composición tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para luchar contra los fenómenos del envejecimiento cutáneo y/o prevenirlo.
13. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste a aplicar una cantidad eficaz de una composición tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para proteger la piel y/o el cabello contra todo tipo de agresión exterior.
- 45 14. Procedimiento de tratamiento cosmético no terapéutico que consiste a aplicar una cantidad eficaz de una composición tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, contra la celulitis y/o la piel de naranja; y/o para reducir, eliminar o prevenir las sobrecargas grasas sub-cutáneas.