

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 582**

51 Int. Cl.:

**C07K 7/06** (2006.01)

**A61K 38/08** (2006.01)

**A61K 8/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2009 E 09720065 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012 EP 2250187**

54 Título: **Nuevo péptido y composición cosmética y/o farmacéutica que lo contiene**

30 Prioridad:

**06.02.2008 FR 0800611**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.02.2013**

73 Titular/es:

**SOCIÉTÉ D'EXTRACTION DES PRINCIPES  
ACTIFS SA (VINCIENCE) (100.0%)  
655, Route du Pin Montard  
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**DAL FARRA, CLAUDE;  
DOMLOGE, NOUHA y  
BOTTO, JEAN-MARIE**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 396 582 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

Nuevo péptido y composición cosmética y/o farmacéutica que lo contiene

5 La presente invención se refiere al ámbito cosmético y farmacéutico y, en particular, al ámbito de la dermatología. La presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I):  $R_1-(AA)_n-Ile-X_1-Leu-X_2-Phe-X_2-Phe-Leu-X_3-(AA)_p-R_2$ , destinado a estimular la síntesis de las principales proteínas de la matriz extracelular de la piel. La presente invención se refiere también a una composición cosmética, nutracéutica o farmacéutica que incluye un péptido de fórmula general (I), como agente activo. La invención también guarda relación con la utilización de este nuevo agente activo, en una composición cosmética o nutracéutica, destinada a prevenir y/o luchar contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo, a estimular la regeneración cutánea y a reestructurar la dermis. La invención también guarda relación con la utilización de este nuevo agente activo, por vía oral o tópica, para la realización de una composición farmacéutica bucal destinada a proteger o a tratar las mucosas bucales y las encías (tejidos conjuntivos no mineralizados del periodonto).

10 La piel es un órgano vital formado por varias capas (dermis, capas proliferantes y *stratum corneum*) que cubre toda la superficie del cuerpo y asegura esencialmente una función de barrera, frente al entorno exterior. Constituida por agua, fibras de elastina y fibras de colágeno, envueltas en una matriz intersticial de proteoglicanos, la dermis es el tejido de apoyo de la piel. La dermis está vascularizada, lo que le permite aportar a la epidermis, energía y nutrientes, y desempeñar un papel primordial en la termoregulación y la cicatrización. Los fibroblastos son las principales células de la dermis. Se localizan esencialmente en la dermis papilar, cercana a la epidermis, y están poco representados en la dermis profunda, llamada dermis reticular. Están especializados en la síntesis de dos tipos de fibras proteicas: las fibras de colágeno y las fibras de elastina, componentes de la matriz extracelular. Las primeras representan un 70% de las fibras dérmicas y le otorgan su resistencia a las tensiones y a las tracciones, mientras que las segundas le dan sus propiedades elásticas.

15 El envejecimiento cutáneo es un fenómeno complejo, debido a numerosos factores endógenos y exógenos. Clínicamente, se observa que aparecen arrugas y surcos, una pérdida de elasticidad cutánea, una relajación de los tejidos cutáneos y subcutáneos. Desde un punto de vista histológico, el envejecimiento cutáneo se caracteriza, entre otros, por una disminución global del espesor de la piel y, en particular, de la dermis; una disminución de la renovación celular, una disminución de la densidad y de la organización de fibras de colágeno y de elastina de la matriz extracelular.

20 Asimismo, por manifestaciones cutáneas del envejecimiento, se entienden todas las modificaciones del aspecto exterior de la piel y de las faneras, debidas al envejecimiento como, por ejemplo, las arrugas, surcos, pero también una disminución de las propiedades elásticas y de la firmeza de la piel, un proceso más lento de la cicatrización. Estas modificaciones pueden deberse al envejecimiento intrínseco o a una exposición a los rayos ultravioletas (UV).

25 Se ofrecen numerosas pistas de investigación, para luchar contra el envejecimiento, entre ellas la protección contra los estreses medioambientales (sol, contaminaciones...), la activación de la regeneración celular, el refuerzo de la matriz extracelular (colágeno y elastina). Estudios han demostrado recientemente la importancia de la adhesión entre las células epidérmicas (queratinocitos); dicha adhesión es necesaria para la cohesión de la epidermis, pero también para la comunicación celular, en el tratamiento de las pieles maduras.

30 Los profesionales en sanidad y cosmética investigan pues constantemente principios activos, realmente eficaces y con un amplio espectro de acción. Además, dichos activos han de tener una alta compatibilidad dermatológica, de forma que no haya ninguna reacción de irritación, en ningún usuario incluso en los más sensibles. De modo que sigue existiendo la necesidad de desarrollar activos dermatológicos y/o cosméticos, muy eficientes, a la vez que con un amplio espectro de acción a nivel de la piel, de las faneras y de las mucosas.

35 La búsqueda de agentes activos, capaces de prevenir o de luchar contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo, o también de limitar los daños causados por las agresiones exteriores, como las exposiciones prolongadas a los UV, es una preocupación importante en la investigación médica y cosmética. En este respecto, se han propuesto principios activos de naturaleza peptídica, capaces de actuar en la matriz extracelular (FR 2837098, FR 2827174, FR 2827170, US 5696229, EP 1112057). Pero hasta la fecha, todavía no se ha descrito ningún péptido, tal y como divulgado en la presente invención.

40 Los inventores han, en efecto, puesto en evidencia una actividad cosmética y terapéutica, en particular dermatológica, de un péptido. Se ha evidenciado, en particular, que este péptido, al ser aplicado en la piel, estimula la síntesis de las moléculas de la matriz extracelular, como la fibronectina, el colágeno de tipo I y el colágeno de tipo III, las queratinas. Dichas propiedades pueden ser ventajosamente aprovechadas para preparar composiciones capaces de prevenir y de luchar contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo, estimular la regeneración cutánea y reestructurar la dermis.

Por "aplicación tópica" se entiende el hecho de aplicar o de extender el agente activo, según la invención, o una composición que lo contenga, en la superficie de la piel o de una mucosa.

5 Por "cosmetológicamente o dermatológicamente aceptable", se entiende que el agente activo, según la invención, o una composición que lo contenga, es adecuado para entrar en contacto con la piel o una mucosa, sin provocar reacciones de toxicidad o de intolerancia.

10 Por "nutracéutico", se entiende un método de cuidado de la piel que implica la administración de agentes activos mediante vías otras que tópica, a sujetos que disfrutan de una buena salud y que quieren mejorar o mantener su apariencia física.

Por "reestructuración de la dermis", se entiende una mejora de la organización, de la densidad y de la orientación de las fibras de colágeno.

15 Por la expresión "biológicamente activo", se entiende "que tiene una actividad *in vivo* o *in vitro*, característica de la actividad del agente activo, según la invención".

Asimismo, la invención tiene por primer objeto un péptido cuyo número de aminoácidos está incluido entre 3 y 7, y que posee una secuencia que responde a la fórmula general (I):

20  $R_1-(AA)_n-Ile-X_1-Leu-X_2-Phe-Leu-X_3-(AA)_p-R_2$

En la cual,

$X_1$ ,  $X_2$  o  $X_3$  es la arginina, la lisina o la histidina,

AA representa cualquier aminoácido, otro que la asparagina o la glutamina, o uno de sus derivados, y n y p son números enteros incluidos entre 0 y 4,

25  $R_1$  representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o substituida por una combinación protectora que puede ser elegida entre un grupo acetilo, un benzilo, un grupo tosil o un grupo benciloxicarbonilo,

$R_2$  representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o substituido por una combinación protectora que se puede elegir entre una cadena de alquilo de  $C_1$  a  $C_{20}$ , o un grupo  $NH_2$ ,  $NHY$  o  $NY Y$  con Y que representa una cadena de alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ,

30 Dicha secuencia de fórmula general (I) puede incluir substituciones de aminoácidos  $X_1$  a  $X_3$  por otros aminoácidos químicamente equivalentes.

Según un método de realización de la invención particularmente preferido, el péptido biológicamente activo es de secuencia:

35

(SEQ ID n°1) Arg-Phe-Leu-Arg

(SEQ ID n°2) Leu-Arg-Phe-Leu-Arg

(SEQ ID n°3) Arg-Leu-Arg-Phe-Leu-Arg

(SEQ ID n°4) Ile-Arg-Leu-Arg-Phe-Leu-Arg

40 (SEQ ID n°5) Ile-Arg-Leu-Arg-Phe-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>

(SEQ ID n°6) Ile-Lys-Leu-Arg-Phe-Leu-His

(SEQ ID n°7) Ile-Lys-Leu-Arg-Phe-Leu-His-NH<sub>2</sub>

(SEQ ID n°8) Ile-His-Leu-Lys-Phe-Leu-Arg

(SEQ ID n°9) Ile-His-Leu-Lys-Phe-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>

45 (SEQ ID n°10) Ile-Lys-Leu-His-Phe-Leu-Lys

Según un modo de realización particularmente interesante, el péptido biológicamente activo corresponde a la secuencia SEQ ID n°4.

50 Según otro modo de realización particularmente interesante, el péptido biológicamente activo corresponde a la secuencia SEQ ID n°5.

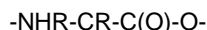
La invención abarca también formas homólogas de estas secuencias. El término "homólogo" denomina, según la invención, cualquier secuencia peptídica idéntica en al menos un 50%, o preferentemente de al menos un 80%, y también preferentemente de al menos un 90% de dicha secuencia péptica, elegida entre las secuencias SEQ ID n°1 a SEQ ID n°10. Por "secuencia péptica idéntica de al menos un X%", se entiende denominar un porcentaje de identidad entre los residuos de aminoácidos de ambas secuencias por comparar, obtenido tras la alineación óptima de ambas secuencias. La alineación óptima se obtiene mediante algoritmos de homologías locales, como aquellos utilizados por los programas informáticos BLAST P o T BLAST N, disponibles en el sitio NCBI.

60

El término "homólogo" puede también denominar un péptido que difiere de la secuencia de un péptido de secuencia SEQ ID n°10 por la substitución de aminoácidos químicamente equivalentes, es decir por la substitución de un residuo por otro que posee las mismas características. Asimismo, las substituciones clásicas se realizan entre Ala, Val, Leu y Ile; entre Ser y Thr; entre los residuos ácidos Asp y Glu; entre Asn y Gln; y entre los residuos básicos Lys y Arg; o entre los residuos aromáticos Phe y Tyr.

65

En la invención, el término “aminoácido”, hace referencia aquí a cualquier ácido orgánico natural o no natural, que tenga la fórmula:



en el que cada –R se selecciona independientemente entre un hidrógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono. Preferentemente, al menos un grupo –R de cada aminoácido es un hidrógeno. Por el término “alquilo”, se entiende aquí una cadena carbonada que puede ser lineal o ramificada, substituida (mono- o poli-) o no substituida; saturada, mono saturada (de doble o triple enlace en la cadena) o poli-insaturada (dos o varios dobles enlaces, dos o varios triples enlaces, uno o varios triples enlaces en la cadena).

El término “péptido” denomina un encadenamiento de dos o varios aminoácidos, ligados entre ellos por enlaces peptídicos o por enlaces peptídicos modificados.

Por “péptido”, cabe entender el péptido natural o sintético de la invención, tal y como está descrito en lo anterior, o al menos uno de sus fragmentos, ya sea obtenido por proteólisis o de forma sintética, o también cualquier péptido natural o sintético cuya secuencia esté total o parcialmente formada por la secuencia del péptido descrito anteriormente.

De forma a mejorar la resistencia frente al deterioro, puede ser necesario utilizar una forma protegida del péptido, según la invención. La forma de protección debe ser, evidentemente, una forma biológicamente compatible, y ha de ser compatible con un uso en el ámbito de los cosméticos o farmacéutico.

Numerosas formas de protección, biológicamente compatibles, pueden ser contempladas. Son bien conocidas del profesional, como, por ejemplo, la acilación o la acetilación de los extremos amino-terminales, o la amidación o la esterificación de los extremos carboxiterminales. Asimismo, la invención se refiere a una composición tal y como definida en lo anterior, caracterizada por el hecho que el péptido de secuencia SEQ ID n°1 a SEQ ID n°10 esté bajo una forma protegida o no. Se puede utilizar una protección basada en una substitución en los extremos amino-terminales, por un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo. Preferentemente, se utiliza una protección basada en la amidación de la función hidróxila de los extremos carboxiterminales por un grupo NYY, en el que Y representa una cadena alquílica de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, o la esterificación por un grupo alquilo. También cabe la posibilidad de proteger ambos extremos del péptido.

Los derivados de péptidos también son aminoácidos, péptidos unidos entre ellos por enlaces peptídicos. Por “enlace pseudo-peptídico”, se entiende cualquier tipo de enlace susceptible de substituir los enlaces peptídicos “clásicos”.

En el ámbito de los aminoácidos, las moléculas tienen tal geometría que, en teoría, pueden presentarse bajo la forma de isómeros ópticos diferentes. Asimismo, existe una conformación molecular del aminoácido (AA) que desvía hacia la derecha, el plano de polarización de la luz (conformación dextrógira o D-aa), y una conformación molecular del aminoácido (aa) que desvía hacia la izquierda el plano de polarización de la luz (conformación levógira o L-aa). Los aminoácidos naturales siempre son de conformación levógira, por consecuencia, un péptido de origen natural solo estará formado por aminoácidos de tipo L-aa. Sin embargo, la síntesis química en laboratorio permite preparar aminoácidos que tienen ambas conformaciones posibles. A partir de este material básico, durante la síntesis del péptido, es posible incorporar, tanto aminoácidos, bajo la forma de isómeros ópticos dextrógiros, como levógiros. Asimismo, los aminoácidos que constituyen el péptido, según la invención, pueden estar bajo la configuración L- y D-; preferentemente, se encuentran bajo la forma L-. El péptido, según la invención, puede pues estar bajo la forma L-, D- o DL-.

El péptido de fórmula general (I), según la invención, se puede obtener ya sea por síntesis química clásica (en fase sólida o en fase homogénea líquida), o por síntesis enzimática (Kullman y al., J. Biol. Chem. 1980, 225, 8234), a partir de aminoácidos constitutivos o de sus derivados.

El péptido, según la invención, también puede obtenerse por fermentación de una capa de bacterias modificadas o no, por ingeniería genética, o también por extracción de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente de origen vegetal, seguida por una hidrólisis controlada que libera fragmentos peptídicos que corresponden total o parcialmente a los péptidos de fórmula general (I).

Un relevante número de proteínas halladas en las plantas pueden contener estas secuencias, dentro de su estructura. La hidrólisis utilizada permite evidenciar estos fragmentos peptídicos, dentro de su estructura. Para realizar la invención, es posible, pero no necesario, extraer ya sea las correspondientes proteínas e hidrolizarlas posteriormente, o realizar la hidrólisis primero, en un extracto bruto y purificar los fragmentos peptídicos luego. También se pueden utilizar algunos extractos hidrolizados, sin purificar los fragmentos peptídicos que corresponden a los péptidos de la fórmula general I, conforme a la invención, pero asegurándose, no obstante, de la presencia de dichos fragmentos, con los medios analíticos apropiados.

El profesional puede contemplar utilizar otros procesos más sencillos o más complejos, de extracción y de purificación de las proteínas y de los péptidos. Asimismo, el péptido, según la invención puede ser de origen natural o sintético. Preferentemente, según la invención, el péptido se obtiene por síntesis química.

Según la invención, el agente activo puede ser un único péptido, una mezcla de péptidos o de derivados peptídicos y/o formados por derivados de aminoácidos.

- 5 Según una ventajosa forma de realización de la invención, el agente activo, según la invención, se solubiliza previamente, en uno o varios solventes aceptables desde un punto de vista cosmético y farmacéutico, clásicamente utilizados por el profesional, como el agua, el glicerol, el etanol, el propilenglicol, el butilenglicol, el dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos, la vaselina, un aceite vegetal o cualquier mezcla de dichos solventes.
- 10 Según también una ventajosa forma de realización de la invención, el agente activo, según la invención, se solubiliza previamente, en un vector cosmético o farmacéutico, como los liposomas, o es adsorbido en los polímeros orgánicos en polvo, soportes minerales como talcos y bentonitas, y en general, solubilizado en, o fijado sobre, cualquier vector aceptable desde un punto de vista cosmético o farmacéutico.
- 15 La invención tiene por segundo objeto una composición cosmética, nutracéutica o farmacéutica y, en particular dermatológica, que incluye, en un medio fisiológicamente adaptado, una cantidad eficiente de un péptido de fórmula general (I), como agente activo, solo o asociado con al menos otro agente activo.
- 20 Evidentemente, la invención está destinada a los mamíferos en general y, en particular, a los seres humanos.
- La cantidad eficaz de agente activo corresponde a la cantidad necesaria para obtener el resultado buscado, a saber, estimular la regeneración cutánea, mejorar la reestructuración de la dermis y/o prevenir o luchar contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo.
- 25 Según una forma ventajosa de realización de la invención, el agente activo, según la invención, está presente en las composiciones de la invención, en una concentración incluida entre aproximadamente 0,0005 y 500 ppm (partes por millón, peso/peso), y preferentemente en una concentración incluida aproximadamente entre 0,01 y 5 ppm, con respecto al peso total de la composición final.
- 30 Se pone de manifiesto que el agente activo, según la invención, puede ser utilizado solo o bien asociado con al menos otro agente activo, en una composición cosmética o nutracéutica, o para la preparación de una composición farmacéutica y/o dermatológica.
- 35 La composición, utilizable según la invención, puede en particular consistir en una composición para cuidados capilares y, en especial, un champú, acondicionador, loción de tratamiento, crema o gel de peinado, loción reestructurante para el cabello, mascarilla, etc. La composición cosmética, según la invención, puede ser utilizada en particular en los tratamientos con una aplicación seguida o no por un aclarado, o también bajo la forma de champú. Asimismo, el agente activo, según la invención, podrá ventajosamente ser utilizado en los cuidados anti-caspa del cuero cabelludo.
- 40 También se puede presentar bajo la forma de un tinte o de una mascarilla, que se aplica con pincel o un peine, en particular en las pestañas, cejas o cabello.
- 45 Ventajosamente, las composiciones utilizables, según la invención, contienen además diversos agentes activos destinados a la prevención y/o al tratamiento de los trastornos relacionados con el envejecimiento, como activos hidratantes, aclaradores, alisantes o antiarrugas.
- 50 Las composiciones, según la invención podrán ser aplicadas por cualquier vía apropiada, en particular oral, parenteral o tópica externa, y su formulación estará adaptada por el profesional, en particular en cuanto a las composiciones cosméticas o dermatológicas. Ventajosamente, las composiciones, según la invención, están destinadas a una administración por vía tópica cutánea. Estas composiciones deben pues contener un medio aceptable desde un punto de vista cosmético y/o dermatológico, es decir compatible con la piel y las faneras, y cubren todas las formas cosméticas o dermatológicas. Estas composiciones podrán, en particular, estar bajo la forma de cremas, emulsiones aceite en agua, o agua en aceite o emulsiones múltiples, soluciones, suspensiones, geles, leches, lociones, barras o también polvos, y adaptadas a una aplicación en la piel, los labios y/o las faneras.
- 55 Estas composiciones incluyen los excipientes necesarios a su formulación, como solventes, espesantes, diluyentes, tensoactivos, antioxidantes, conservantes, perfumes.
- 60 Según otra forma de la invención, las composiciones serán apropiadas para una aplicación tópica de uso bucal. Asimismo, las composiciones podrán, en particular, presentarse bajo la forma de una emulsión, de un gel o de un espray, o de una goma de mascar, de un colutorio bucal, de una pasta dentífrica, de una cola para dentadura o de un apósito bucal.
- 65 Según otra forma de la invención, las composiciones serán apropiadas para una administración oral, para un uso farmacéutico o nutracéutico. Asimismo, las composiciones podrán, en especial, presentarse bajo la forma de comprimidos, cápsulas, pastillas, pastas de mascar, polvos a consumir tal cual o a mezclar extemporáneamente con

un líquido, jarabes, geles, y cualquier otra forma, conocida por el profesional. Contendrán excipientes de formulación apropiada, como colorantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes de carga, aglutinantes, conservantes.

5 Estas composiciones podrán, en particular, presentarse bajo la forma de una solución acuosa, hidralcohólica u oleosa; de una emulsión aceite en agua, agua en aceite o emulsiones múltiples; también pueden presentarse bajo la forma de cremas, de suspensiones, o también de polvos, adaptadas a una aplicación en la piel, las mucosas, los labios y/o las faneras. 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 bajo una forma sólida, como una barra, o ser aplicadas en la piel bajo la forma de un aerosol. Pueden ser utilizadas como producto de cuidados y/o como producto de maquillaje de la piel.

15 Estas composiciones incluyen, además, cualquier aditivo habitualmente utilizado en el ámbito de la aplicación contemplada, así como los adyuvantes necesarios a su formulación, como los solventes, espesantes, diluyentes, antioxidantes, colorantes, filtros solares, agentes autobronceadores, pigmentos, cargas, conservantes, perfumes, absorbentes de olores, activos cosméticos o farmacéuticos, aceites esenciales, vitaminas, ácidos grasos esenciales, tensoactivos, polímeros filmógenos, etc.

20 En cualquier caso, el profesional procurará que dichos adyuvantes, así como sus proporciones se elijan de forma que no perjudiquen las ventajosas propiedades buscadas, de la composición según la invención. Dichos adyuvantes pueden, por ejemplo, estar incluidos entre un 0,01 y un 20%, del peso total de la composición. Cuando la composición de la invención es una emulsión, la fase grasa puede representar entre un 5 y un 80% del peso y, preferentemente, entre un 5 y un 50% del peso, con respecto al peso total de la composición. Los emulsionantes y co-emulsionantes utilizados en la composición se elegirán entre aquellos clásicamente utilizados en el ámbito considerado. Por ejemplo, pueden ser utilizados, en una proporción incluida entre un 0,3 y un 30% del peso, con respecto al peso total de la composición.

La invención tiene por tercer objetivo el uso del agente activo en composiciones cosméticas o nutracéuticas, o para la preparación de composiciones farmacéuticas.

30 Asimismo, el agente activo, gracias a sus propiedades particulares, podrá ser utilizado en una composición cosmética o nutracéutica, destinada a prevenir y/o luchar contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo, estimular la regeneración cutánea y reestructurar la dermis.

35 Por otro lado, el agente activo, conforme a la invención, podrá ser ventajosamente utilizado en una composición cosmética o nutracéutica destinada a luchar de forma preventiva y/o curativa, contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo y, en especial, con el fin de luchar contra y/o prevenir el envejecimiento foto-inducido (fotoenvejecimiento). Asimismo, el agente activo, según la invención, o la composición que lo contiene, permitirá estimular la regeneración de la dermis y de la epidermis.

40 Según otro aspecto de la invención, el agente activo según la invención, podrá ser utilizado ventajosamente en una composición cosmética o nutracéutica, destinada a proteger la piel y las mucosas, contra cualquier tipo de agresiones exteriores.

45 Por la expresión "agresión exterior" se entienden las agresiones que puede producir el entorno. En concepto de ejemplo, podemos mencionar agresiones como la contaminación, los rayos UV, o también los productos de carácter irritante, como los tensoactivos, los conservantes o los perfumes. Por contaminación, se entiende también la contaminación "interior", debida en particular a las emisiones de solventes de pintura, colas o papeles pintados (como tolueno, estireno, xileno o benzaldehído), o también el humo del cigarrillo. La presencia de una flora bacteriana activa y los metabolitos que puede producir, son también una fuente de agresión posible para las mucosas.

50 La mucosa bucal, y en especial la encía, está sometida a importantes agresiones bacterianas, así como a un estrés mecánico, relacionado con la masticación. Por consecuencia, estos tejidos son una zona de constante renovación, con el fin de mantener una estrecha cohesión entre el tejido mineralizado dental y el tejido conjuntivo gingival.

55 Según todavía otro aspecto de la invención, el agente activo podrá ser utilizado ventajosamente en una composición cosmética o nutracéutica, o para preparar una composición farmacéutica, destinada a estimularla regeneración de la mucosa bucal y de la encía.

60 La invención también tiene por objeto, el uso en una composición cosmética, o la preparación de una composición farmacéutica, con una cantidad eficaz de agente activo, tal y como se describe en lo anterior; el agente activo, o la composición que lo contiene, estando destinados a prevenir los daños causados en la piel por una exposición al sol o a un entorno agresivo.

65 La invención consiste también en la utilización del agente activo para la preparación de una composición farmacéutica destinada a acelerar la cicatrización y a prevenir o tratar las patologías relacionadas con un defecto de

cicatrización de la piel y de las mucosas, como las úlceras en piernas, las recesiones gingivales, las gingivitis o las úlceras córneas.

5 Formas particulares de realización de este proceso de tratamiento cosmético también pueden desprenderse de la descripción anterior. Otras ventajas y características de la invención aparecerán mejor tras la lectura de los ejemplos indicados como ilustración, sin ser limitativos.

Ejemplo 1: Puesta en evidencia del efecto activador del péptido SEQ ID n<sup>4</sup> en la expresión del colágeno de tipo I

10 El objeto de este estudio es de determinar el efecto activador del péptido SEQ ID n<sup>4</sup>, en la expresión de I colágeno de tipo I, en fibroblastos humanos normales. La cantidad de colágeno I expresada se valora por inmunofluorescencia en células cultivadas *in vitro* y en cultivo *ex vivo* de pieles.

15 Protocolo:

- Cultivo *in vitro*:

20 Fibroblastos humanos normales cultivados en cámaras de cultivo multi semilleros Lab-Tek™ son puestos en presencia del péptido SEQ ID n<sup>4</sup> a 1%, a partir de un a solución matriz a 100 ppm, durante 48 horas, a razón de 2 aplicaciones cada 24 horas. Se realizan controles no tratados. Los cultivos celulares se fijan posteriormente para un inmunomarcado.

- Cultivo *ex vivo*:

25 Se ponen en cultivo muestras de piel humana en el interfaz aire/líquido. Una solución a 1% de una solución matriz a 100 ppm de péptido SEQ ID n<sup>4</sup> se aplica tópicamente, y posteriormente, se incuban las muestras durante 48 y 72 horas. Se realizan controles no tratados. Estas muestras de piel se fijan luego con formaldehído y se incluyen en parafina. Se realizan entonces cortes de 2 a 3 µm. El inmunomarcado se realiza tras diferentes etapas de lavado y de incubación de dichos cortes.

30 - Inmunomarcado:

35 El inmunomarcado del colágeno I se realiza mediante un anticuerpo policlonal específico obtenido en el conejo (TEBU). La reacción está revelada por un anticuerpo secundario acoplado con un marcador fluorescente (ALEXA Fluor 488). Las células y los cortes de piel se examinan entonces al microscopio a Epi-fluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

40 Resultados: Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las células tratadas con el péptido SEQ ID n<sup>4</sup> a 1%, así como en la dermis de las pieles tratadas.

45 Conclusión: El péptido SEQ ID n<sup>4</sup> estimula altamente la expresión del colágeno de tipo I en los fibroblastos humanos cultivados en condición *in vitro* y *ex vivo*.

Ejemplo 2: Puesta en evidencia del efecto activador del péptido SEQ ID n<sup>5</sup> en la expresión del colágeno de tipo III

50 El objetivo de este estudio es de determinar el efecto activador del péptido SEQ ID n<sup>5</sup>, en la expresión del colágeno de tipo III, en fibroblastos humanos normales. La cantidad de colágeno III expresada se valora por inmunofluorescencia en células cultivadas *in vitro* y en cultivo *ex vivo* de pieles.

55 Protocolo:

- Cultivo *in vitro*:

60 Fibroblastos humanos normales cultivados en cámaras de cultivo multi semilleros Lab-Tek™ son puestos en presencia del péptido SEQ ID n<sup>5</sup> a 1%, a partir de un a solución matriz a 100 ppm, durante 48 horas, a razón de 2 aplicaciones cada 24 horas. Se realizan controles no tratados.

Los cultivos celulares se fijan posteriormente para un inmunomarcado.

65 - Cultivo *ex vivo*:

Se ponen en cultivo muestras de piel humana en el interfaz aire/líquido. Una solución a 1% de una solución matriz a 100 ppm de péptido SEQ ID n<sup>5</sup> se aplica tópicamente, y posteriormente se incuban las muestras durante 48 y 72 horas. Se realizan controles no tratados. Estas muestras de piel se fijan luego con formaldehído y se incluyen en parafina. Se realizan entonces cortes de 2 a 3 µm. El inmunomarcado se realiza tras diferentes etapas de lavado y de incubación de dichos cortes.

- Inmunomarcado:

5 El inmunomarcado del colágeno III se realiza mediante anticuerpos policlonales específicos, obtenido en el conejo (TEBU). La reacción está revelada por un anticuerpo secundario acoplado con un marcador fluorescente (ALEXA Fluor 488). Las células y los cortes de piel se examinan entonces al microscopio a Epi-fluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

10 Resultados: Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las células tratadas con el péptido SEQ ID n°5 a 1%, así como en la dermis de las pieles tratadas.

Conclusión: El péptido SEQ ID n°5 estimula altamente la expresión del colágeno de tipo III, en los fibroblastos humanos, cultivados en condición *in vitro* y *ex vivo*.

15 Ejemplo 3: Puesta en evidencia del efecto activador del péptido SEQ ID n°5 en la expresión de la fibronectina

20 El objeto de este estudio es de determinar el efecto activador del péptido SEQ ID n°5, en la expresión de la fibronectina, en fibroblastos humanos normales. La evaluación de la cantidad de fibronectina se realiza por inmunofluorescencia.

Protocolo:

25 Fibroblastos humanos cultivados en cámaras de cultivo multi semilleros Lab-Tek™ son puestos en presencia del péptido SEQ ID n°5 a 1%, a partir de una solución matriz a 100 ppm, durante 48 horas, a razón de 2 aplicaciones cada 24 horas. Se realizan controles no tratados.

Los cultivos celulares se fijan posteriormente para un inmunomarcado.

30 El inmunomarcado de la fibronectina se realiza mediante anticuerpos policlonales específicos, obtenido en el conejo (TEBU). La reacción está revelada por un anticuerpo secundario acoplado con un marcador fluorescente (ALEXA Fluor 488).

Las células se examinan al microscopio a Epi-fluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

35 Resultados: Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en los queratinocitos tratados con el péptido SEQ ID n°5 a 1.

Conclusión: El péptido SEQ ID n°5 estimula altamente la expresión de la fibronectina, en los fibroblastos humanos.

40 Ejemplo 4: Puesta en evidencia del efecto activador del péptido SEQ ID n°5 en la expresión de las queratinas

El objetivo de este estudio es de determinar la influencia del péptido SEQ ID n°5, en la expresión de las queratinas. La cantidad de proteína se ha valorado por inmunofluorescencia, en cortes de piel humana.

45 Protocolo: Muestras de piel humana han sido cultivadas en el interfaz aire/líquido. Se ha aplicado una solución a 1% de una solución matriz a 100 ppm de péptido SEQ ID n°5 y, posteriormente, se han incubado las muestras durante 48 horas.

50 Estas muestras de piel se han fijado luego con formaldehído e incluido en parafina. Entonces se han realizado cortes de 2 a 3 µm. El inmunomarcado se realiza tras diferentes etapas de lavado y de incubación de dichos cortes.

55 El inmunomarcado de las queratinas se realiza mediante un anticuerpo monoclonal específico (NOVOCASTRA), y luego con un anticuerpo secundario acoplado con un marcador fluorescente (ALEXA Fluor 488 donkey anti-mouse IgG, A21202, Molecular Probes, 1/1000°).

Los cortes de piel se examinan entonces al microscopio a Epi-fluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

60 Resultados: Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las pieles tratadas por el péptido SEQ ID n°5 a 1%, en particular en las capas superiores de la epidermis.

Conclusiones: El péptido SEQ ID n°5, a una concentración de 0,05 ppm, estimula altamente la expresión de las queratinas.

65 Ejemplo 5: Puesta en evidencia del efecto activador del péptido SEQ ID n°5 en la expresión de la integrina beta 1



## ES 2 396 582 T3

El objeto de este estudio es de determinar el efecto activador del péptido SEQ ID n°5, en la expresión de la integrina beta 1 en queratinocitos humanos HaCaT. La cantidad de integrina beta 1 expresada se valora por inmunofluorescencia en células cultivadas *in vitro* y en cultivo *ex vivo* de pieles.

### 5 Protocolo:

#### - Cultivo *in vitro*:

10 Queratinocitos humanos HaCaT cultivados en cámaras de cultivo multi semilleros Lab-Tek™ son puestos en presencia del péptido SEQ ID n°5 a 1%, a partir de una solución matriz a 100 ppm, durante 48 horas, a razón de 2 aplicaciones cada 24 horas. Se realizan controles no tratados. Los cultivos celulares se fijan posteriormente para un inmunomarcado.

#### 15 - Cultivo *ex vivo*:

Se ponen en cultivo muestras de piel humana en el interfaz aire/líquido. Una solución a 1% de una solución matriz a 100 ppm de péptido SEQ ID n°5 se aplica tópicamente, y posteriormente se incuban las muestras durante 48 y 72 horas. Se realizan controles no tratados. Estas muestras de piel se fijan luego con formaldehído y se incluyen en parafina. Se realizan entonces cortes de 2 a 3 µm. El inmunomarcado se realiza tras diferentes etapas de lavado y de incubación de dichos cortes.

#### 20 - Inmunomarcado:

25 El inmunomarcado de la integrina beta 1 se realiza mediante un anticuerpo monoclonal específico (TEBU). La reacción está revelada por un anticuerpo secundario acoplado con un marcador fluorescente (ALEXA Fluor 488 donkey anti-mouse IgG, A21202, Molecular Probes, 1/1000). Las células y los cortes de piel se examinan entonces al microscopio a Epi-fluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

30 Resultados: Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las pieles tratadas por el péptido SEQ ID n°5 a 1%, así como en la epidermis de las pieles tratadas.

Conclusión: El péptido SEQ ID n°5 estimula altamente la expresión de la integrina beta 1 en los queratinocitos humanos HaCaT cultivados en condición *in vitro*, así como en la epidermis cultivada en condición *ex vivo*.

### 35 Ejemplo 6: Preparación de composiciones

#### 1 – Crema de día

<i>Nombres comerciales</i>	<i>Nombres INCI</i>	<i>% másico</i>
<i>FASE A</i>		
MONTANOV 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	5.00
ACEITE DE JOJOBA	Simmondsia Chimensis (Jojoba) Seed Oil	3.00
<i>Nombres comerciales</i>	<i>Nombres INCI</i>	<i>% másico</i>
ACEITE DE VASELINA	Paraffinum Liquidum (Mineral oil)	2.00
ESCUALÁN	Squalane	3.00
CERAPHYL 368	Ethylhexyl palmitate	4.00
CERAPHYL 41	C12-C15 Alkyl Lactate	3.00
RAPHITIX A-60	Sodium polyacrylate (and) Hydrogenated Polydecene (and) Trideceth -6	0,30
<i>FASE B</i>		
GLICERINA	Glycerin	5.00
ALANTOÍNA	Allantoin	0.10
AGUA DESMINERALIZADA	Aqua (Water)	qsp 100
<i>FASE C</i>		
ROKONSAL MEP	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Propylparaben	0.50
<i>FASE D</i>		
PÉPTIDO SEQ ID n°5		0.1 ppm
<i>FASE E</i>		
PERFUME	Perfume (Fragancia)	qsp

### 40 Modo operativo:

## ES 2 396 582 T3

Pesar los ingredientes de la fase grasa y calentar a 70°C agitándolos. Preparar la fase B y calentarla a 70°C. Emulsionar la fase A en la fase B. Añadir la fase D a aproximadamente 50°C agitando. Por debajo de 40°C, añadir el agente activo (Fase D). Perfumar y enfriar hasta temperatura ambiente.

### 5 2- Crema anti-edad:

<i>Nombres comerciales</i>	<i>Nombres INCI</i>	<i>% másico</i>
<i>FASE A</i>		
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	6.00
Escualán	Squalane	3.00
Cetiol SB 45	Butyrospermum Parkii (Shea Butter)	2.00
<i>Nombres comerciales</i>	<i>Nombres INCI</i>	<i>% másico</i>
Waglinol 250	Cetearyl Ethylhexanoate	3.00
Amerchol L- 101	Mineral Oil (and) Lanolin Alcohol	2.00
Abil 350	Dimethicone	1.5
BHT	BHT	0.01
Coenzima Q10	Ubiquinone	0.10
<i>FASE B</i>		
Aceite de aguacate	Persea Gratissima (Avocado) Oil	1.25
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.75
<i>FASE C</i>		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	qsp
Butilenglicol	Butylene Glycol	2.00
Glucam E10	Methyl Gluceth-10	1.00
Alantoína	Allantoin	0.15
Carbopol Ultrez 10 (2%)	Carbomer	0.20
<i>FASE D</i>		
TEA	Triethanolamine	0.18
<i>FASE E</i>		
Péptido SEQ ID nº5		1 ppm
GP4G	Water (and) Artemia Extract	1.50
Collaxyl	Water (and) Butylene Glycol (and) Hexapeptide-9	3.00
<i>FASE F</i>		
Perfume	Perfume (Fragancia)	qsp
Colorante		qsp

Modo operativo:

- 10 Preparar y fundir la fase A entre 65-70°C. Calentar la fase C a 65-70°. La fase B se añade a la Fase A justo antes de emulsionar A en B. A aproximadamente 45°C, el carbómero se neutraliza mediante adición de la fase D. La fase E se añade posteriormente, agitándola levemente y sigue enfriándose hasta 25°C. Si se desea, se añaden entonces la fase F.

### 15 3- Crema protectora de día:

Nombres comerciales

<i>Nombres comerciales</i>	<i>Nombres INCI</i>	<i>% másico</i>
<i>FASE A</i>		
Emulium Delta	Cetyl alcohol (and) Glyceryl Stearate (and) PEG-75 Stearate (and) Ceteth-20 (and) Steareth-20	4.00
Lanette O	Cetearyl Alcohol	1.50
D C 200 Fluid/100cs	Dimethicone	1.00
DUB 810C	Coco Caprylate/Caprate	1.00
DPPG	Propylene Glycol Dipelargonate	3.00
DUB DPHCC	Dipentaerythryl Hexacaprylate/Hexacaprate	1.5
Cegesoft PS6	Vegetable Oil	1.00
Vitamina E	Tocopherol	0.30
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0.70
<i>FASE B</i>		
Agua desmineralizada	Aqua	qsp 100
Glicerina	Glycerin	2.00

## ES 2 396 582 T3

Carbopol EDT 2020	Acrylates/C10-30Alkyl Acrylate Croospolymer	0.15
Keltrol BT	Xanthan Gum	0.30
<i>FASE C</i>		
Hidróxido de sodio (sol. a 10%)	Sodium Hydroxide	0.30
<i>FASE D</i>		
Agua desmineralizada	Aqua	5.00
Stay-C 50	Sodium Ascorbyl Phosphate	0.50
<i>FASE E</i>		
Butilenglicol	Butylene Glycol	2.00
Dekaben CP	Chlorphenesin	0.20
<i>FASE F</i>		
GP4G	Water (and) Artemina Extract	1.00
Péptido SEQ ID n°5		5 ppm

Modo operativo:

- 5 Preparar la fase A y calentar a 75°C, agitándolo. Preparar la fase B dispersando el Carbopol, y después la goma xantana, agitándolo. Dejar reposar. Calentar a 75°C .

A temperatura, emulsionar A en B, con agitación rotor-stator. Neutralizar con la fase C, con agitación rápida. Tras enfriamiento a 40°C, añadir la fase D, y posteriormente la fase E. Se sigue enfriando con leve agitación y se añade la fase F.

SEQUENCE LISTING

5 <110> Société d'Extraction des Principes Actifs (Vincience)  
 <120> NUEVO PÉPTIDO Y COMPOSICIÓN COSMÉTICA Y/O FARMACÉUTICA QUE LO CONTENGA  
 <130> Bv 08-105  
 <150> FR0800611  
 <151> 2008-02-06  
 <160> 10  
 10 <170> PatentIn version 3.3  
 <210> 1  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 15 <400> 1  
 Arg phe Leu Arg  
 1  
 <210> 2  
 <211> 5  
 20 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 <400> 2  
 Leu Arg phe Leu Arg  
 1 5  
 25 <210> 3  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 <400> 3  
 30 Arg Leu Arg Phe Leu Arg  
 1 5  
 <210> 4  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 35 <213> Synthetic Peptides  
 <400> 4  
 Ile Arg Leu Arg Phe Leu Arg  
 1 5  
 <210> 5  
 40 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)..(7)  
 <223> AMIDATION  
 <400> 5  
 Ile Arg Leu Arg Phe Leu Arg

1                    5  
 <210> 6  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 5 <213> Synthetic Peptides  
 <400> 6  
 Ile Lys Leu Arg Phe Leu His  
 1                    5  
 <210> 7  
 10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)...(7)  
 <223> AMIDATION  
 <400> 7  
 Ile Lys Leu Arg Phe Leu His  
 20 1                    5  
 <210> 8  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 25 <400> 8  
 Ile His Leu Lys Phe Leu His  
 30 1                    5  
 <210> 9  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)...(7)  
 <223> AMIDATION  
 40 <400> 9  
 Ile His Leu Lys Phe Leu Arg  
 45 1                    5  
 <210> 10  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Synthetic Peptides  
 50 <400> 10  
 Ile Lys Leu His Phe Leu Lys  
 1                    5

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Péptido de fórmula general (I)  
 $R_1-(AA)_n-Ile-X_1-Leu-X_2-Phe-Leu-X_3-(AA)_p-R_2$   
 en la que,  
 $X_1, X_2, X_3$  son la arginina, la lisina o la histidina,  
 AA representa cualquier aminoácido, otro que la asparagina o la glutamina, o uno de sus derivados, y n y p  
 10 son números enteros, incluidos entre 0 y 4.  
 $R_1$  representa la función amino primaria del aminoácido N-terminal, libre o substituido por un grupo protector  
 que puede ser elegido entre un grupo acetilo, grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo,  
 $R_2$  representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o substituido por un  
 grupo protector que puede ser elegido entre una cadena alquilo de  $C_1$  a  $C_{20}$ , o un grupo  $NH_2$ ,  $NHY$  o  $NY Y$   
 con Y que representa una cadena alquilo de  $C_1$  a  $C_4$ ,  
 15 Dicha secuencia de fórmula general (I) puede incluir substituciones de aminoácidos  $X_1$  a  $X_3$  por otros  
 aminoácidos químicamente equivalentes.
2. Péptido conforme a las reivindicaciones 1, caracterizado por corresponder a una de las siguientes  
 20 secuencias:  
 (SEQ ID n<sup>4</sup>) Ile-Arg-Leu-Arg-Phe-Leu-Arg  
 (SEQ ID n<sup>5</sup>) Ile-Arg-Leu-Arg-Phe-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID n<sup>6</sup>) Ile-Lys-Leu-Arg-Phe-Leu-His  
 (SEQ ID n<sup>7</sup>) Ile-Lys-Leu-Arg-Phe-Leu-His-NH<sub>2</sub>  
 25 (SEQ ID n<sup>8</sup>) Ile-His-Leu-Lys-Phe-Leu-Arg  
 (SEQ ID n<sup>9</sup>) Ile-His-Leu-Lys-Phe-Leu-Arg-NH<sub>2</sub>  
 (SEQ ID n<sup>10</sup>) Ile-Lys-Leu-His-Phe-Leu-Lys
3. Péptido conforme a la reivindicación 2, caracterizado por corresponder a la secuencia SEQ ID  
 30 n<sup>4</sup>.
4. Péptido conforme a la reivindicación 2, caracterizado por corresponder a la secuencia SEQ ID  
 n<sup>5</sup>.
- 35 5. Péptido conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tener al  
 menos un grupo funcional protegido por un grupo protector, dicho grupo protector siendo o una acilación o  
 una acetilación de los extremos amino-terminales, o una amidación o una esterificación de los extremos  
 carboxi-terminales, o ambos.
- 40 6. Composición cosmética o farmacéutica caracterizada por contener en un medio aceptable  
 fisiológicamente, como agente activo, una cantidad eficaz de péptido definido conforme a las  
 reivindicaciones 1 a 5, previamente solubilizado en uno o varios solventes aceptables desde un punto de  
 vista cosmético o farmacéutico, como el agua, el glicerol, el etanol, el propilenglicol, el butilenglicol, el  
 45 dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos, la vaselina, un aceite vegetal o  
 cualquier mezcla de estos solventes.
7. Composición cosmética o farmacéutica conforme a la reivindicación 6, caracterizada por el hecho  
 que dicho péptido está presente en una concentración incluida entre 0,0005 y 500 ppm aproximadamente, y  
 50 preferentemente en una concentración incluida entre 0,01 y 5 ppm.
8. Composición conforme a una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizada por contener además un  
 agente activo hidratante, y/o un agente activo antiarrugas, y/o un agente activo aclarador.
- 55 9. Utilización de una cantidad eficaz de péptido, tal y como definida en una de cualquiera de las  
 reivindicaciones 1 a 5, como agente activo, solo o asociado con al menos otro agente activo, en una  
 composición cosmética o nutracéutica, destinada a prevenir y/o a luchar contra las manifestaciones del  
 envejecimiento cutáneo y/o del fotoenvejecimiento cutáneo.
- 60 10. Utilización de una cantidad eficaz de péptido, tal y como definida en una de cualquiera de las  
 reivindicaciones 1 a 5, como agente activo, solo o asociado con al menos otro agente activo, en una  
 composición cosmética o nutracéutica, destinada a estimular la regeneración cutánea.
- 65 11. Utilización de una cantidad eficaz de péptido, tal y como definida en una de cualquiera de las  
 reivindicaciones 1 a 5, como agente activo, solo o asociado con al menos otro agente activo, en una  
 composición cosmética o nutracéutica, destinada a prevenir los daños causados en la piel por una  
 exposición al sol o a un entorno agresivo, y/o a proteger la piel y las mucosas de las agresiones exteriores.

12. Utilización de una cantidad eficaz de péptido, tal y como definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como agente activo, solo o asociado con al menos otro agente activo, en una composición cosmética o nutracéutica destinada a reestructurar la dermis y la matriz extracelular.
- 5
13. Utilización de una cantidad eficaz de péptido, tal y como definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como agente activo, solo o asociado con al menos otro agente activo, para preparar una composición farmacéutica destinada a acelerar la cicatrización o a prevenir o tratar las patologías relacionadas con un defecto de cicatrización de la piel y de las mucosas, como las úlceras en las piernas, las recesiones gingivales, las gingivitis y las úlceras córneas.