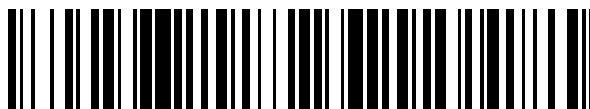


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 576**

51 Int. Cl.:

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 38/06 (2006.01)

A61K 38/07 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07K 5/10 (2006.01)

C07K 5/08 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008** **E 08873330 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2240505**

54 Título: **Péptido para activar la síntesis de las acuaporinas**

30 Prioridad:

21.12.2007 FR 0708977

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

20.12.2013

73 Titular/es:

**SOCIETE D'EXTRACTION DES PRINCIPES
ACTIFS SA (VINCENCE) (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 2 435 576 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

Péptido para activar la síntesis de las acuaporinas

- 5 La presente invención se desarrolla en el campo cosmético y farmacéutico, y más particularmente en el campo de la dermatología. La presente invención se refiere a un péptido capaz de activar la síntesis de proteínas de la familia de las acuaporinas, de fórmula general (I):



- 10 La presente invención también se refiere a una composición cosmética, nutracéutica o farmacéutica, y especialmente dermatológica, que comprende por lo menos un péptido de fórmula general (I) como principio activo, solo o en asociación con por lo menos otro principio activo. La invención es relativa también al uso de este nuevo principio activo, por vía oral o tópica, en una composición cosmética o nutracéutica destinada a mejorar la hidratación y la
15 función de barrera de la epidermis así como a estimular la regeneración cutánea. La invención también es relativa al uso de dicho nuevo principio activo, por vía oral o tópica, para la realización de una composición farmacéutica, y especialmente dermatológica, destinada a regular y/o estimular la actividad de las acuaporinas para tratar así las patologías que inducen una sequedad patológica de la piel o las mucosas, tales como la xerosis o el eczema, los síntomas de boca seca u ojo seco. La invención trata también de un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a prevenir o luchar contra la sequedad de la piel y las mucosas y contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo, según el que se aplica una cantidad eficaz de péptido capaz de activar la síntesis de las acuaporinas, o una
20 composición que lo contiene, en las zonas afectadas.

- 25 La piel es un órgano vital formado por distintas capas (dermis, capas proliferativas y capa córnea de la epidermis), que cubre toda la superficie del cuerpo y garantiza principalmente una función de barrera con respecto al ambiente exterior. Esta función de barrera radica, en particular, en la calidad de la epidermis que depende especialmente del estado de la capa córnea de la epidermis y del equilibrio entre la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos. La calidad y el correcto funcionamiento de la piel están estrechamente vinculados con la cantidad de agua contenida en las distintas capas de la epidermis. Así, en una epidermis normal, las capas proliferativas
30 contienen un 70 % aproximadamente de agua, mientras que la capa córnea de la epidermis contiene entre un 10 y un 15 % únicamente.

- La hidratación de la capa córnea de la epidermis es la resultante de tres factores: la distribución de agua a partir de la dermis, la pérdida de agua hacia el ambiente exterior y la capacidad de la capa córnea de la epidermis para fijar
35 las moléculas de agua.

- La regulación de la distribución de agua se hace por hormonas (aldosterona, hormonas sexuales), el pH o las variaciones osmóticas. Las membranas celulares son de naturaleza hidrofóbica y entonces poco permeables al agua, pero existen canales hídricos, especies de poros que facilitan el paso del agua y de ciertos solutos.
40

- Las acuaporinas son una clase de proteínas transmembranas transportadoras de agua y de pequeñas moléculas en solución, tales como el glicerol y la urea, que facilitan el transporte del agua por los epitelios y endotelios.

- 45 La función determinante de las acuaporinas en los epitelios involucrados en el transporte de agua o solutos, tales como el riñón, ha sido bien estudiada ya (Deen et al., 1994). Del mismo modo, las acuaporinas han sido rápidamente identificadas en las glándulas exocrinas productoras de la saliva o de las lágrimas. Sin embargo, el descubrimiento de acuaporinas de tipo 3, o AQP3, en la epidermis humana, y más precisamente en la membrana plasmática de los queratinocitos de las capas proliferativas de la epidermis (SOUGRAT R. et al., J. Invest. Dermatol., 2002), destacó la importancia de los flujos hídricos regulados en la piel. Las AQP3 son capaces de transportar el agua y el
50 glicerol, este último desempeñando una función importante en la constitución del manto hidrolipídico superficial así como en el mantenimiento de la flexibilidad y de las calidades sensoriales de la capa córnea de la epidermis.

- Se demostró en el ratón la importancia de las AQP3. En efecto, la inactivación del gen provoca la aparición de múltiples deficiencias de la piel, tales como un bajo índice de hidratación, una función de barrera ineficaz, un aumento del tiempo de regeneración tisular y una disminución de elasticidad (Ma T. et al., J. Mol. Biol., 2002). Desde luego, se descubrió que la acuaporina 3 se expresa en los fibroblastos dérmicos, en los que interviene en la migración de estas células durante la regeneración de las heridas (Cao C. et al, Biochem J., 2006). Por otra parte, las acuaporinas actúan en la función de barrera, al regular positivamente el establecimiento de los enlaces y comunicaciones celulares de tipo tight junction (KAwedia J. et al, PNAS 104(9), 2007).
60

La hidratación y la proporción de AQP3 en los queratinocitos están estrechamente vinculadas. Así, el aumento de AQP3 en la piel provoca una mayor hidratación de la epidermis (Dumas M., J. Drugs Dermatol., Jun6, 2007).

Las pérdidas cutáneas de agua pueden tener distintos orígenes, hereditarios, adquiridos o vinculados al ambiente. En un ambiente muy seco, las pérdidas de agua por evaporación a partir de la capa córnea de la epidermis son significativas y pueden exceder la tasa de reemplazo por difusión transcelular.

5 Durante el envejecimiento cutáneo, la piel se pone seca. Así, en los sujetos mayores y especialmente mayores de 50 años, suele observarse la manifestación de una xerosis o de una sequedad de las mucosas, vinculadas a una menor secreción de sebo, a modificaciones hormonales o a una reducción del flujo hídrico a través de la epidermis. Entonces la piel se convierte en un foco de comezones y tirantezas, dos síntomas característicos de la piel seca. Entre las patologías adquiridas que se traducen en una sequedad de la piel, podemos mencionar la xerosis inducida por la fotoquimioterapia y el eczema. Entre las patologías adquiridas que provocan una sequedad de boca, o xerostomía, podemos mencionar el síndrome de Sjogren o la radioterapia en el cuello. Sequedades patológicas pueden afectar asimismo a otras zonas mucosas del organismo, entre las cuales podemos mencionar la mucosa vaginal y la mucosa ocular.

15 Una primera alternativa de tratamiento de las pieles secas consiste en administrar por vía tópica productos destinados a restaurar la barrera cutánea, tales como agentes humectantes capaces de fijar el agua, entre los cuales podemos mencionar la urea y el ácido láctico que entran en la composición del NMF (Natural Moisturizer Factor; derivados proteolíticos de la filagrina), agentes filmógenos destinados a retener el agua, o también agentes capaces de reconstruir la barrera cutánea (escualenos, ceramidas, ácidos grasos). Sin embargo, estos productos tienen una acción superficial que no corrige los fallos biológicos de una piel que sufre de deshidratación crónica.

25 En este contexto, las peculiares propiedades de las acuaporinas hacen que éstas sean posibles fuentes biológicas para mejorar la hidratación de la piel y disminuir los signos de sequedad cutánea. Así, la patente FR 2 801 504 describe el aumento de AQP3 en la piel gracias a un extracto de plantas *Ajuga turkestanica*, lo que permitió mejorar la hidratación de la piel. Del mismo modo, se describió un extracto de granada como principio activo, utilizable por vías oral y tópica, para estimular la actividad de las acuaporinas y regular los movimientos de agua y glicerol en los tejidos (FR 2 874 502). Sin embargo, hasta ahora no se describió ningún péptido capaz de activar las acuaporinas, tal como se divulga en la presente invención.

30 La presente invención tiene como principal objetivo proporcionar un nuevo principio activo capaz de prevenir y luchar contra la sequedad de la piel y las mucosas y contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo. En efecto, los inventores destacaron una actividad biológica útil en el campo cosmético y terapéutico, especialmente dermatológico, de péptidos capaces de activar la síntesis de las acuaporinas.

35 En particular, se destacó que dichos péptidos, al aplicarlos en la piel, mejoran la hidratación y la función de barrera de la epidermis y las mucosas y estimulan la regeneración cutánea. Estas propiedades han sido demostradas en caso de estrés hídrico, brindando protección del tejido cutáneo y disminución de la apoptosis.

40 Cuando se hable de “principio activo capaz de prevenir y luchar contra la sequedad de la piel y las mucosas y contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo”, se hace referencia a cualquier sustancia capaz de mejorar la hidratación y la función de barrera de la epidermis y las mucosas, o de disminuir la apoptosis en células o tejidos sometidos a un estrés hídrico.

45 Cuando se hable de “aplicación tópica”, se hace referencia al hecho de aplicar o extender el principio activo según la invención, o una composición que lo contiene, en la superficie de la piel o de una mucosa.

50 Cuando se hable de “cosmética o dermatológicamente aceptable”, se hace referencia al hecho de que el principio activo según la invención, o una composición que lo contiene, es indicado para entrar en contacto con la piel o una mucosa sin provocar reacciones de toxicidad o intolerancia.

55 Cuando se hable de “nutracéutica”, se hace referencia a un método de tratamiento de la piel, que implica la administración de principios activos por vías que no sean las tópicas, a sujetos en buena salud que quieran mejorar o mantener su apariencia física.

60 Así, la invención tiene por primer objeto un péptido capaz de activar la síntesis de las acuaporinas, como principio activo, solo o en asociación con por lo menos otro principio activo.

65 Cuando se hable de “principio activo capaz de activar la síntesis de las acuaporinas”, se hace referencia a cualquier péptido o derivado biológicamente activo capaz de aumentar la actividad de las acuaporinas, sea por aumento de la síntesis proteica de la acuaporina (por modulación directa o indirecta de la expresión génica de la acuaporina), sea por aumento de la actividad bioquímica de la acuaporina, sea por otros procesos biológicos tales como la estabilización de la proteína acuaporina o la estabilización de los transcritos de ARN mensajero.

Preferentemente, según la presente invención, el correspondiente péptido capaz de activar la acuaporina, o su derivado biológicamente activo, es un péptido cuyo número de aminoácidos está comprendido entre 2 y 15.

5 Preferentemente, según la presente invención, la acuaporina será la acuaporina 3, o AQP3, presente en las membranas de los queratinocitos.

Por la expresión “biológicamente activo”, se entiende “que posee una actividad in vivo o in vitro característica de la actividad del principio activo según la invención”.

10 Según un método particularmente ventajoso de realización de la invención, el péptido posee una secuencia que responde parcial o totalmente a la fórmula general (I)



15 en la que,

X_1 es la serina o ningún aminoácido,

X_2 es la metionina o la leucina o ningún aminoácido,

X_3 es la asparagina o la glutamina o ningún aminoácido,

X_4 es la alanina o la glicina,

20 X_5 es la arginina o la lisina o ningún aminoácido,

X_6 es la serina, el ácido aspártico o ningún aminoácido,

AA representa un aminoácido cualquiera, o uno de sus derivados, y n y p son números enteros comprendidos entre 0 y 4,

R1 representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que se puede elegir entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxycarbonilo,

25 R2 representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituido por un grupo protector que se puede elegir entre una cadena alquílica de C_1 a C_{20} , o un grupo NH_2 , NHY o NYN con Y que representa una cadena alquílica de C_1 a C_4 .

30 Según un método de realización de la invención particularmente preferente, el péptido biológicamente activo tiene la secuencia:

(SEQ ID n°1) Ser-Met-Asn-Pro-Gly-Arg

(SEQ ID n°2) Gln-Pro-Ala-Lys-Ser

(SEQ ID n°3) Asn-Pro-Ala-Arg-Asp

35 (SEQ ID n°4) Asn-Pro-Ala-Arg

(SEQ ID n°5) Asn-Pro-Ala-Arg- NH_2

(SEQ ID n°6) Asn-Pro-Ala

(SEQ ID n°7) Asn-Pro-Ala- NH_2

(SEQ ID n°8) Pro-Ala-Arg

40 (SEQ ID n°9) Pro-Ala-Arg- NH_2

(SEQ ID n°10) Leu-Asn-Pro-Ala

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

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

En la invención, el término “aminoácido” se refiere a cualquier ácido orgánico natural o no natural, de fórmula:



donde cada -R se elige independientemente entre un hidrógeno y un grupo alquilo que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono. Preferentemente, por lo menos un grupo -R de cada aminoácido es un hidrógeno. Cuando se hable de 55 “alquílica”, se hace referencia a una cadena carbonada que puede ser lineal o ramificada, sustituida (mono- o poli-) o no sustituida; saturada, monosaturada (doble o triple enlace en la cadena) o poliinsaturada (dos o varios dobles enlaces, dos o varios triples enlaces, uno o varios dobles enlaces y uno o varios triples enlaces en la cadena).

60 El término “péptido” denomina un encadenamiento de dos o varios aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados.

Cuando se hable de “péptido”, se hace referencia al péptido natural o sintético de la invención tal como se ha descrito anteriormente, o a por lo menos uno de sus fragmentos, obtenido por proteólisis o de forma sintética, o a cualquier

péptido natural o sintético cuya secuencia esté constituida parcial o totalmente por la secuencia del péptido que se ha descrito anteriormente.

5 Para mejorar la resistencia a la degradación, puede ser necesario usar una forma protegida del péptido según la invención. Claro está que la forma de protección debe ser una forma biológicamente compatible y debe ser compatible con un uso en el campo de los cosméticos o de la farmacia.

10 Se pueden contemplar numerosas formas de protección biológicamente compatibles. Éstas son bien conocidas por el especialista, tales como la acilación o acetilación del extremo amino terminal, o la amidación o esterificación del extremo carboxi-terminal por ejemplo. Así, la invención se refiere a una composición tal como se ha definido anteriormente, caracterizada por lo que el péptido de secuencia SEQ ID n°1 a SEQ ID n°10 está en forma protegida o no. Se puede usar una protección basada en una sustitución en el extremo amino terminal por un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosilo o un grupo benciloxicarbonilo. Preferentemente, se usa una protección basada en la amidación de la función hidroxilo del extremo carboxi-terminal por un grupo NYY, con Y que representa una cadena alquímica de C₁ a C₄, o la esterificación por un grupo alquilo. También es posible proteger los dos extremos del péptido.

20 Los derivados de péptidos se refieren también a los aminoácidos y péptidos unidos entre sí por un enlace pseudopeptídico. Cuando se hable de "enlace pseudopeptídico", se hace referencia a todos los tipos de enlaces susceptibles de sustituir a los enlaces peptídicos "clásicos".

25 En el campo de los aminoácidos, las moléculas tienen una geometría tal, que teóricamente pueden presentarse en forma de distintos isómeros ópticos. Así, 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. En consecuencia, un péptido de origen natural estará constituido sólo por aminoácidos de tipo L-aa. Sin embargo, la síntesis química en laboratorio permite preparar aminoácidos que tengan las dos conformaciones posibles. A partir de este material básico, resulta posible incorporar, durante la síntesis de péptido, aminoácidos en forma de isómeros ópticos tanto dextrógiros como levógiros. Así, los aminoácidos que constituyen el péptido según la invención pueden tener la configuración L- y D-; preferentemente, los aminoácidos están en forma L. El péptido según la invención puede estar pues en forma L-, D- o DL-.

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

40 El péptido según la invención también se puede obtener por fermentación de una cepa de bacterias modificadas o no, por ingeniería genética, o también por extracción de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente de origen vegetal, y después por una hidrólisis controlada que libera fragmentos peptídicos que corresponden parcial o totalmente a los péptidos de fórmula general (I).

45 Numerosas proteínas encontradas en las plantas son susceptibles de contener estas secuencias en el seno de su estructura. La hidrólisis realizada permite desprender dichos fragmentos peptídicos. Para realizar la invención, es posible pero no necesario sea extraer primero las proteínas consideradas e hidrolizarlas después, sea efectuar primero la hidrólisis en un extracto bruto y purificar después los fragmentos peptídicos. También es posible usar ciertos extractos hidrolizados sin purificar sus fragmentos peptídicos que corresponden a los péptidos de fórmula general I según la invención, asegurándose sin embargo de la presencia de los correspondientes fragmentos por medios analíticos apropiados.

50 El especialista que conozca el oficio de síntesis, extracción y purificación de las proteínas y de los péptidos puede contemplar otros procedimientos más sencillos o más complejos. Así, el péptido según la invención puede ser de origen natural o sintético. Preferentemente según la invención, el péptido se obtiene por síntesis química.

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

60 Según un modo de realización ventajoso de la invención, el principio activo según la invención se solubiliza previamente en uno o varios disolventes cosmética o farmacéuticamente aceptables, clásicamente usados por el especialista, como el agua, el glicerol, el etanol, el propilenglicol, el butilenglicol, el dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilos, los polioles cíclicos, la vaselina, un aceite vegetal o cualquier mezcla de estos disolventes.

Según aún otro modo de realización ventajoso de la invención, el principio activo según la invención se solubiliza previamente en un vector cosmético o farmacéutico, como los liposomas, o se adsorbe en polímeros orgánicos pol-

vorosos, soportes minerales como los talcos y bentonitas, y más generalmente se solubilizan en, o se fijan a, cualquier vector cosmética o farmacéuticamente aceptable.

La invención tiene por segundo objeto una composición cosmética, nutracéutica o farmacéutica, y especialmente dermatológica, que comprende, en un medio fisiológicamente adecuado, una cantidad eficaz de péptido capaz de activar la síntesis de las acuaporinas, como principio activo, solo o en asociación con por lo menos otro principio activo, tal como se ha definido anteriormente.

Claro está que la invención se dirige 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, a saber mejorar la hidratación y la función de barrera de la epidermis, y/o estimular la regeneración cutánea, y/o regular o estimular la actividad de las acuaporinas, y/o prevenir o luchar contra la sequedad de la piel y las mucosas y contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo.

Según un modo de realización ventajoso de la invención, el principio activo según la invención está presente en las composiciones de la invención en una concentración comprendida entre unos 0,0005 y 500 ppm (partes por millón) y preferentemente en una concentración comprendida entre unos 0,01 y 5 ppm con respecto al peso total de la composición final.

La composición utilizable según la invención puede consistir, en particular, en una composición para tratamientos capilares y especialmente un champú, un acondicionador, una loción tratante, una crema o un gel fijador, una loción reestructurante para cabello, una mascarilla, etc. La composición cosmética según la invención se puede usar especialmente en los tratamientos que integran una aplicación seguida o no de un aclarado, o también en forma de champú. Así, el principio activo según la invención se podrá usar ventajosamente en los tratamientos anticasma del cuero cabelludo.

Puede presentarse asimismo en forma de tintura o de máscara aplicable con pincel o peine, en particular en las pestañas, cejas o el cabello.

Claro está que el principio activo según la invención se puede usar solo o en asociación con por lo menos otro principio activo, en una composición cosmética o nutracéutica, o para la preparación de una composición farmacéutica y/o dermatológica.

Ventajosamente, las composiciones utilizables según la invención contienen además diversos agentes activos hidratantes destinados, especialmente, a la prevención y/o el tratamiento de los trastornos como consecuencia del envejecimiento. Así, la composición según la invención puede asociar el glicerol, como agente activo aditivo, y el agente activo descrito en la presente invención. Esta asociación es particularmente ventajosa y ofrece una eficacia de hidratación óptima comparada con el uso del solo glicerol por sí solo.

Las composiciones según la invención podrán aplicarse por cualquier vía adecuada, especialmente oral, parenteral o tópica externa; el especialista adaptará su formulación, en particular para composiciones cosméticas o dermatológicas. Ventajosamente, las composiciones según la invención se destinan a una administración por vía tópica cutánea. Estas composiciones deben contener pues un medio cosmética y/o dermatológicamente aceptable, es decir compatible con la piel y los anexos cutáneos, y abarcan todas las formas cosméticas o dermatológicas. Estas composiciones podrán ser especialmente en forma de cremas, emulsiones aceite en agua, o agua en aceite o emulsiones múltiples, soluciones, suspensiones, geles, leches, lociones, barras o también polvos, y ser indicadas para una aplicación en la piel, los labios y/o los anexos cutáneos. Estas composiciones comprenden los excipientes necesarios para su formulación, tales como disolventes, espesantes, diluyentes, tensioactivos, antioxidantes, colorantes, conservantes, perfumes.

Según otra forma de la invención, las composiciones serán indicadas para una administración oral y un uso farmacéutico o nutracéutico. Así, las composiciones podrán presentarse especialmente en forma de comprimidos, cápsulas, chicles, polvos para consumir tal y como o mezclar en el momento con un líquido, jarabes, geles, y cualquier otra forma conocida por el especialista. Contendrán excipientes de formulación adecuada, tales como colorantes, edulcorantes, aromatizantes, agentes de carga, ligantes, conservantes.

Estas composiciones pueden especialmente presentarse en forma de solución acuosa, hidroalcohólica o aceitosa; de emulsión aceite en agua, agua en aceite o emulsiones múltiples; pueden presentarse asimismo en forma de cremas, suspensiones, o también polvos, indicados para una aplicación en la piel, las mucosas, los labios y/o los anexos cutáneos. Estas composiciones pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema, una loción, una leche, un suero, una pomada, un gel, una pasta o una espuma. Pueden presentarse además en forma sólida, como una barra, o aplicarse en la piel en forma de aerosol. Se pueden usar como producto de tratamiento y/o

producto de maquillaje de la piel.

Estas composiciones comprenden, además, cualquier aditivo comúnmente usado en el campo de aplicación contemplado, así como los aditivos necesarios para su formulación, tales como disolventes, espesantes, diluyentes, antioxidantes, colorantes, filtros solares, agentes autobronceadores, pigmentos, cargas, conservantes, perfumes, absorbedores de olores, activos cosméticos o farmacéuticos, aceites esenciales, vitaminas, ácidos grasos esenciales, tensioactivos, polímeros filmógenos, etc.

En todo caso, el especialista se asegurará de que estos aditivos así como sus proporciones sean elegidos de forma que no perjudiquen las propiedades ventajosas requeridas de la composición según la invención. Estos aditivos pueden corresponder, por ejemplo, a entre el 0,01 y el 20 % del peso total de la composición. Cuando la composición de la invención es una emulsión, la fase grasa puede representar entre el 5 y el 80 % en peso, y preferentemente entre el 5 y el 50 % en peso con respecto al peso total de la composición. Los emulsionantes y coemulsionantes usados en la composición se elegirán entre aquellos clásicamente usados en el campo considerado. Se pueden usar en una proporción que va del 0,3 al 30 % en peso con respecto al peso total de la composición por ejemplo.

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

Así, gracias a sus peculiares propiedades, el principio activo se podrá usar en una composición cosmética o nutracéutica destinada a mejorar la hidratación y la función de barrera de la epidermis, o destinada a prevenir o tratar la sequedad cutánea.

Por otra parte, el principio activo según la invención se podrá usar ventajosamente en una composición cosmética o nutracéutica destinada a luchar de forma preventiva y/o curativa contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo y más específicamente para luchar contra y/o prevenir el envejecimiento fotoinducido (fotoenvejecimiento). Se entiende por manifestaciones cutáneas del envejecimiento, cualquier modificación del aspecto exterior de la piel y de los anexos cutáneos debida al envejecimiento como, por ejemplo, las rugosidades superficiales de la capa córnea, las arrugas y arruguitas, y también cualquier modificación interna de la piel que no se traduzca sistemáticamente en un aspecto exterior modificado como, por ejemplo, el adelgazamiento de la dermis o cualquier otra degradación interna de la piel provocada por una exposición a los rayos ultravioletas (UV). Así, el principio activo según la invención, o la composición que lo contiene, permitirá luchar, en particular, contra la pérdida de eficacia de la función de barrera de la piel y permitirá estimular la regeneración de la dermis y de la epidermis.

Según otro aspecto de la invención, el principio activo según la invención se podrá usar ventajosamente en una composición cosmética o nutracéutica destinada a proteger la piel y las mucosas de todo tipo de agresiones exteriores.

Cuando se hable de "agresión exterior", se hace referencia a las agresiones que puede producir el ambiente. A modo de ejemplo, podemos mencionar agresiones tales como la contaminación, los UV, o también los productos de carácter irritante tales como los tensioactivos, los conservantes o los perfumes. Cuando se hable de contaminación, se hace referencia tanto a la contaminación "exterior" debida a las partículas de diésel, al ozono o a los metales pesados por ejemplo, como a la contaminación "interior" que pueden causar especialmente las emisiones de disolventes de pinturas, de pegamentos, o de papeles pintados (tales como tolueno, estireno, xileno o benzaldehído), o también el humo de cigarro. La sequedad de la atmósfera también es una importante causa de resecaamiento de la piel.

Las agresiones que afectan a la piel y el cabello las provoca por ejemplo el desequilibrio del gradiente electroquímico a través de la membrana celular, lo que puede llevar a importantes variaciones de la presión osmótica y tener como consecuencia choques osmóticos y por lo tanto la lisis de las células.

Ahora bien, los inventores demostraron, de una forma asombrosa, que el principio activo según la invención protege las células contra dichos choques osmóticos.

Los tratamientos tales como el afeitado también pueden agredir la piel. Ventajosamente, la invención tiene por objeto el uso en una composición cosmética de una cantidad eficaz de principio activo tal como se ha descrito anteriormente, estando destinado el principio activo o la composición que lo contiene a prevenir o tratar los daños que el afeitado causa en la piel.

Según aún otro aspecto de la invención, el principio activo se podrá usar ventajosamente en una composición cosmética o nutracéutica, o para preparar una composición farmacéutica, destinada a estimular la regeneración cutánea.

La invención también tiene por objeto el uso en una composición cosmética, o para la preparación de una composición farmacéutica, de una cantidad eficaz de principio activo tal como se ha descrito anteriormente, estando destinado el principio activo o la composición que lo contiene a prevenir los daños que una exposición al sol o a un ambiente desecante causan en la piel.

La invención también consiste en el uso del principio activo según la invención, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a regular y/o estimular la actividad de las acuaporinas y prevenir o tratar así las patologías provocadas por los fallos de las acuaporinas de la piel y las mucosas, el eczema, la xerosis, las dermatitis atópicas, las sequedades bucales, oculares o vaginales.

La invención consiste asimismo en un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a mejorar el aspecto de la piel y prevenir o luchar contra la sequedad de la piel y las mucosas, según el que se aplica una cantidad eficaz de un péptido según la invención capaz de activar la acuaporina, o una composición que lo contiene, en las zonas afectadas.

La invención consiste asimismo en un procedimiento de tratamiento cosmético destinado a prevenir y/o luchar contra los signos cutáneos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, según el que se aplica una cantidad eficaz de un péptido según la invención capaz de activar la acuaporina, o una composición que lo contiene, en las zonas afectadas.

De la descripción anterior también resultan modos de realización particulares de este procedimiento de tratamiento cosmético. La lectura de los ejemplos destacará otras ventajas y características de la invención.

Ejemplo 1: Evaluación del efecto protector del péptido SEQ ID n°4 ante un choque osmótico.

El objetivo de este estudio es determinar el efecto protector del péptido SEQ ID n°4 con respecto a queratinocitos humanos normales sometidos a un choque osmótico provocado por el sorbitol. El cálculo del estado celular se efectúa después mediante un ensayo de viabilidad MTT.

Protocolo:

Se ponen queratinocitos humanos normales en cultivo en presencia del péptido SEQ ID n°4 al 0,5 %, 1 % y 3 % a partir de una solución madre a 50 ppm, 24 horas antes y durante el choque osmótico. Las condiciones de cultivo hipertónicas se realizan por adición del sorbitol a 250 mM al medio de cultivo durante 24 horas. Se realizan controles no tratados.

Luego se realizaron ensayos de viabilidad celular mediante la técnica del MTT. El agente MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio) se usa para calcular la viabilidad celular. Los queratinocitos se incuban en una solución que contiene 0,1 mg/ml de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio). Este compuesto es absorbido por las células vivas y metabolizado por las enzimas mitocondriales (succinato deshidrogenasa) en un compuesto azul violeta, el formazan, que se presenta en forma de cristales violetas insolubles en medio acuoso.

Los cristales de formazan se solubilizan en DMSO. Producen una densidad óptica (D.O.) proporcional al número de células vivas presentes en la muestra. Luego se realizan medidas de densidad óptica a 540 nm. Entonces la D.O. es directamente proporcional a la actividad enzimática así como al número de células vivas.

Resultados:

Los resultados obtenidos muestran el aumento de la viabilidad, dependiente de la dosis, de las células sometidas al choque osmótico cuando las células se tratan con el péptido SEQ ID n°4, en comparación con las células no tratadas. El aumento de viabilidad es de un 12 % cuando las células se tratan con el péptido SEQ ID n°4 al 3 %.

Conclusiones:

El péptido SEQ ID n°4 protege eficazmente los queratinocitos humanos normales sometidos a un choque osmótico.

Ejemplo 2: Evaluación del efecto protector del péptido SEQ ID n°5 ante una deshidratación cutánea inducida.

El objetivo de este estudio es determinar el efecto protector del péptido SEQ ID n°5 con respecto a cultivos de epidermis ex vivo sometidos a un estrés por deshidratación cutánea inducida.

Protocolo:

Biopsias de piel humana se mantienen en cultivo ex vivo, tras desprendimiento de su capa córnea con ayuda de cinta adhesiva (tape stripping), y se tratan después con una solución al 1 % de una solución madre a 50 ppm de péptido SEQ ID n°5 durante 24 horas. La ausencia de capa córnea induce una importante deshidratación. Secciones y coloraciones histológicas hematoxilina-eosina (H&E) permiten calcular la calidad de las estructuras cutáneas.

Resultados:

La observación de las secciones de piel muestran una clara disminución de los signos de estrés celular y una mejor preservación de las estructuras cutáneas en las biopsias de piel tratadas por el péptido SEQ ID n°5, comparadas con las biopsias de piel no tratadas. Por otra parte, el aspecto de los queratinocitos de la capa basal muestran un efecto regenerante del péptido SEQ ID n°5.

Conclusiones:

El péptido SEQ ID n°5 protege eficazmente la piel del estrés inducido por la deshidratación. Por otra parte, el péptido SEQ ID n°5 permite una regeneración de la epidermis.

Ejemplo 3: Demostración del efecto activador del péptido SEQ ID n°5 en la expresión de las claudinas y de la queratina Q10.

El objetivo de este estudio es determinar la influencia del péptido SEQ ID n°5 en la expresión de las claudinas y de la queratina Q10. Las claudinas son las principales proteínas transmembranas de las estructuras de unión intercelular, llamadas tight-junction, que desempeñan una función en la comunicación celular y la cohesión epidérmica. La queratina Q10 es una queratina específica de las capas epidérmicas diferenciadas (capa granulosa de la epidermis) e interviene en la función de barrera de la piel. La cantidad de proteína se calculó por inmunofluorescencia en secciones de piel humana.

Protocolo: Se ponen en cultivo muestras de piel humana en la interfase aire/líquido. Se aplica tópicamente una solución al 1 %, de una solución madre a 50 ppm de péptido SEQ ID n°5, luego se incuban las muestras durante 24 horas.

Estas muestras de piel se fijan después con formaldehído y se integran en la parafina. Entonces se realizan secciones de 2 a 3 µm. La inmunomarcación se efectúa después de distintas etapas de lavado e incubación de dichas secciones.

La inmunomarcación de la Claudin-1 se realiza con la ayuda de un anticuerpo específico de la claudin-1 (anticuerpo claudin-1: rabbit polyclonal, ref: Ab15098, Abcam, dilución 1/200), y de un anticuerpo secundario después, acoplado a un marcador fluorescente (alexa Fluor 488 donkey anti-rabbit IgG, A21206, Molecular Probes, 1/1000).

La inmunomarcación de la Queratina 10 se realiza con la ayuda de un anticuerpo específico de la queratina 10 (anticuerpo Q10: mouse monoclonal, ref: LHP1, Novocastra, dilución 1/50), y de un anticuerpo secundario después, acoplado a un marcador fluorescente (alexa Fluor 488 donkey anti-mouse IgG, A21202, Molecular Probes, 1/1000).

Entonces se examinan las secciones de piel al microscopio epifluorescente (Nikon Eclipse E600 microscope).

Resultados: Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las pieles tratadas por el péptido SEQ ID n°5 al 1 %, en particular las capas superiores de la epidermis, tanto para la proteína claudin-1 como para la queratina Q10.

Conclusiones:

El péptido SEQ ID n°5, en la concentración de 0,05 ppm, estimula mucho la expresión de las claudinas, en particular en las capas superiores de la epidermis. Del mismo modo, el péptido SEQ ID n°5, en la concentración de 0,05 ppm, estimula mucho la expresión de la queratina Q10, y más generalmente las funciones barreras de la epidermis.

Ejemplo 4: Demostración del efecto estimulante del péptido SEQ ID n°5 en la expresión de acuaporinas.

El objetivo de este estudio es determinar la influencia del péptido SEQ ID n°5 en la expresión de la acuaporina 3, en muestras de piel ex vivo.

Protocolo: Se ponen en cultivo muestras de piel humana en la interfase aire/líquido. Se aplica tópicamente una solución al 1 %, de una solución madre a 50 ppm de péptido SEQ ID n°4, luego se incuban las muestras durante 24 horas o 48 horas.

Dichas muestras de piel se fijan después con formaldehído y se integran en la parafina. Entonces se realizan secciones de 2 a 3 µm. La inmunomarcación se efectúa después de distintas etapas de lavado e incubación de dichas secciones. La inmunomarcación se realiza con la ayuda de un anticuerpo policlonal específico de la acuaporina 3 (Anti-aquaporin 3 (C-18): goat polyclonal, sc-9885, Santa Cruz, dilución 1/100), y de un anticuerpo secundario después, acoplado a un marcador fluorescente (Alexa-fluor 488 donkey anti-goat IgG, Molecular Probes, dilución 1/1000). Entonces se examinan las secciones de piel al microscopio epifluorescente (Nikon Eclipse E600 microscopio).

Resultados: Las observaciones microscópicas muestran una fluorescencia más fuerte en las pieles tratadas por el péptido SEQ ID n°4 al 1 %, en particular en las capas superiores de la epidermis, con respecto al control no tratado.

Conclusiones: El péptido SEQ ID n°4, en la concentración de 0,05 ppm, estimula la expresión de la acuaporina 3, en particular en las capas superiores de la epidermis.

Ejemplo 5: Preparación de composiciones.

1 - Crema de día

Nombres comerciales	Nombres INCI	% másico
FASE A		
MONTANOV 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	5,00
ACEITE DE JOJOBA	Simmondsia Chinensis (Jojoba) Seed Oil	3,00
ACEITE DE VASELINA	Paraffinum Liquidum (Mineral Oil)	2,00
ESCUALANO	Squalane	3,00
CERAPHYL 368	Ethylhexyl palmitate	4,00
CERAPHYL 41	C12-C15 Alkyl Lactate	3,00
RAPITHIX A-60	Sodium polyacrylate (and) Hydrogenated Polydecene (and) Trideceth -6	0,30
FASE B		
GLICERINA	Glycerin	5,00
ALANTOÍNA	Allantoin	0,10
AGUA DESMINERALIZADA	Aqua (Water)	csp 100
FASE C		
ROKONSAL MEP	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Propylparaben	0,50
FASE D		
PÉPTIDO SEQ ID n°5		5 ppm
FASE E		
PERFUME	Parfum (Fragrance)	csp

Procedimiento:

Pesar los ingredientes de la fase grasa y calentar a 70 °C con agitación. Preparar la fase B y calentarla a 70 °C. Emulsionar la fase A en la fase B. Añadir la fase D al llegar a unos 50 °C con agitación. Debajo de los 40 °C, añadir el principio activo (Fase D). Añadir perfume y enfriar hasta temperatura ambiente.

2 - Crema hidratante W/O

Nombres comerciales	Nombres INCI	% másico
FASE A		
ARLACEL P 135	PEG-30 Dipolyhydroxystearate Isononanoate	2,00

CERAPHYL 375	Isostearyl Neopentanoate	3,00
PANALANE L-14E	Hydrogenated Polyisobutene	3,00
CERAPHYL ODS	Octyldodecyl Stearate	9,00
CERAPHYL 368	Ethylhexyl Palmitate	3,00
FASE B		
AGUA DESMINERALIZADA	Aqua (Water)	csp 100
ATLAS G-2330	Sorbeth-30	4,00
SULFATE MAGNÉSICO 7 H2O	Magnesium Sulfate	0,70
PÉPTIDO SEQ ID n°5		3 ppm
FASE C		
LIQUAPAR OPTIMA	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Isopropylparaben (and) Isobutylparaben (and) Butylparaben	0,50
FASE D		
PERFUME	Parfum (Fragrance)	csp

Procedimiento:

- 5 Pesar la fase A y calentar a 75 °C con agitación. Preparar la fase B y calentarla a 75 °C. Emulsionar la fase B en la fase A con fuerte agitación rotor-estator.

10 Homogeneizar durante unos minutos. Enfriar repentinamente con ayuda de un baño de agua helada con fuerte agitación. Añadir la fase C al llegar a unos 50 °C y adicionar el perfume (fase D) a 40 °C. Proseguir el enfriamiento hasta temperatura ambiente.

3 - Loción hidratante

Nombres comerciales	Nombres INCI	% másico
AGUA DESMINERALIZADA	Aqua (Water)	csp 100
GLICERINA	Glycerin	2,00
PROPILENGLICOL	Propylene Glycol	2,00
GLUCAM E-10	Methyl Gluceth -10	1,00
NEOSORB	Sorbitol	5,00
ALANTOÍNA	Allantoin	0,10
ROKONSAL BSB	Benzoic Acid (and) Sorbic Acid (and) Benzyl Alcohol	0,30
PÉPTIDO SEQ ID n°4		1 ppm
PERFUME hidrosoluble	Parfum (Fragrance)	csp

Procedimiento:

- 15 Incorporar los ingredientes uno por uno a la cantidad de agua necesaria y remover hasta perfecta disolución. De ser necesario, reajustar el pH a 5,5 aproximadamente. Incorporar el activo al final de la formulación. Añadir un perfume hidrosoluble con ligera agitación.

BV PCT 07-97 Lista de secuencias.ST25
LISTA DE SECUENCIAS

5	<110> Sociedad de extracción de principios activos (Vincience)	
	<120> PÉPTIDO ACTIVADOR DE LA SÍNTESIS DE LAS ACUAPORINAS Y COMPOSICIÓN COSMÉTICA Y/O FARMACÉUTICA QUE LO CONTIENE	
	<130> BV PCT 07-97	
	<150> FR0708977	
10	<151> 2007-12-21	
	<160> 10	
	<170> Versión patente 3.3	
	<210> 1	
	<211> 6	
15	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 1	
20	Ser Met Asn Pro Gly Arg	
	1	5
	<210> 2	
	<211> 5	
	<212> PRT	
25	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 2	
	Gln Pro Ala Lys Ser	
30	1	5
	<210> 3	
	<211> 5	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
35	<220>	
	<223> Péptido sintético	
	<400> 3	
	Asn Pro Ala Arg Asp	
	1	5
40	<210> 4	
	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
45	<223> Péptido sintético	
	<400> 4	
	Asn Pro Ala Arg	
	1	
	<210> 5	
50	<211> 4	
	<212> PRT	
	<213> Artificial	
	<220>	
	<223> Péptido sintético	
55	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (4)..(4)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 5	
60	Asn Pro Ala Arg	
	1	
	<210> 6	
	<211> 3	

<212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5 <400> 6
 Asn Pro Ala
 1
 <210> 7
 <211> 3
 10 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 7
 Asn Pro Ala
 20 1
 <210> 8
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 8
 Pro Ala Arg
 1
 30 <210> 9
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 35 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> AMIDACIÓN
 40 <400> 9
 Pro Ala Arg
 1
 <210> 10
 <211> 4
 45 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 10
 50 Leu Asn Pro Ala
 1

REIVINDICACIONES

- 5 1. Péptido capaz de activar la síntesis de proteínas de la familia de las acuaporinas, caracterizado por lo que corresponde a una de las siguientes secuencias:
 (SEQ ID n°1) Ser-Met-Asn-Pro-Gly-Arg
 (SEQ ID n°2) Gln-Pro-Ala-Lys-Ser
 (SEQ ID n°3) Asn-Pro-Ala-Arg-Asp
 10 (SEQ ID n°4) Asn-Pro-Ala-Arg
 (SEQ ID n°5) Asn-Pro-Ala-Arg-NH₂
 (SEQ ID n°6) Asn-Pro-Ala
 (SEQ ID n°7) Asn-Pro-Ala-NH₂
 (SEQ ID n°9) Pro-Ala-Arg-NH₂
- 15 2. Péptido según la reivindicación 1 caracterizado por lo que corresponde a la secuencia SEQ ID n°4.
3. Péptido según la reivindicación 1 caracterizado por lo que corresponde a la secuencia SEQ ID n°5.
- 20 4. Péptido según una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, caracterizado por lo que posee por lo menos un grupo funcional protegido por un grupo protector, este grupo protector es sea una acilación o una acetilación del extremo amino terminal, sea una amidación o una esterificación del extremo carboxi-terminal, sea ambas cosas.
- 25 5. Péptido según una cualquiera de las anteriores reivindicaciones, caracterizado por lo que las proteínas de la familia de las acuaporinas son acuaporinas de tipo 3.
6. Composición cosmética o farmacéutica caracterizada por lo que contiene en un medio fisiológicamente aceptable, como principio activo, una cantidad eficaz de un péptido capaz de activar la síntesis de proteínas de la familia de las acuaporinas y que corresponde a una de las siguientes secuencias:
 30 (SEQ ID n°1) Ser-Met-Asn-Pro-Gly-Arg
 (SEQ ID n°2) Gln-Pro-Ala-Lys-Ser
 (SEQ ID n°3) Asn-Pro-Ala-Arg-Asp
 (SEQ ID n°4) Asn-Pro-Ala-Arg
 (SEQ ID n°5) Asn-Pro-Ala-Arg-NH₂
 35 (SEQ ID n°6) Asn-Pro-Ala
 (SEQ ID n°7) Asn-Pro-Ala-NH₂
 (SEQ ID n°8) Pro-Ala-Arg
 (SEQ ID n°9) Pro-Ala-Arg-NH₂
 previamente solubilizado en uno o varios disolventes cosmética o farmacéuticamente aceptables, como el agua, el
 40 glicerol, el etanol, el propilenglicol, el butilenglicol, el dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilos, los polioles cíclicos, la vaselina, un aceite vegetal o cualquier mezcla de estos disolventes.
7. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 6, caracterizada por lo que el correspondiente péptido está presente en una concentración comprendida entre unos 0,0005 y 500 ppm y preferentemente en una
 45 concentración comprendida entre unos 0,01 y 5 ppm.
8. Composición según una de las reivindicaciones 6 o 7, caracterizada por lo que contiene también glicerol como agente hidratante.
- 50 9. Uso de una cantidad eficaz de péptido, solo o en asociación con otro principio activo, para la preparación de una composición cosmética o nutracéutica destinada a mejorar la hidratación y la función de barrera de la epidermis, el correspondiente péptido es capaz de activar la síntesis de proteínas de la familia de las acuaporinas y es de fórmula general (I)
- 55
$$R_1-(AA)_n-X_1-X_2-X_3-Pro-X_4-X_5-X_6-(AA)_p-R_2$$
- en la que,
 X₁ es la serina o ningún aminoácido,
 X₂ es la metionina o la leucina o ningún aminoácido,
 60 X₃ es la asparagina o la glutamina o ningún aminoácido,
 X₄ es la alanina o la glicina,
 X₅ es la arginina o la lisina o ningún aminoácido,
 X₆ es la serina, el ácido aspártico o ningún aminoácido,

AA representa un aminoácido cualquiera, o uno de sus derivados, y n y p son números enteros comprendidos entre 0 y 4,

R1 representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo protector que se puede elegir entre un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo tosililo o un grupo benciloxycarbonilo,

5 R2 representa el grupo hidroxilo de la función carboxilo del aminoácido C-terminal, libre o sustituido por un grupo protector que se puede elegir entre una cadena alquílica de C₁ a C₂₀, o un grupo NH₂, NHY o NYY con Y que representa una cadena alquílica de C₁ a C₄,

la correspondiente secuencia de fórmula general (I) está constituida por 2 a 15 residuos de aminoácidos,

10 la correspondiente secuencia de fórmula general (I) puede comprender sustituciones de los aminoácidos X₁ a X₆ por otros aminoácidos químicamente equivalentes.

10. Uso de una cantidad eficaz de péptido, tal como se define en la reivindicación 9, como principio activo, solo o en asociación con otro principio activo, para la preparación de una composición cosmética o nutracéutica destinada a prevenir o tratar la sequedad cutánea.

15 11. Uso de una cantidad eficaz de péptido, tal como se define en la reivindicación 9, como principio activo, solo o en asociación con otro principio activo, para la preparación de una composición cosmética o nutracéutica destinada a proteger la piel y las mucosas de las agresiones exteriores.

20 12. Uso de una cantidad eficaz de péptido, tal como se define en la reivindicación 9, como principio activo, solo o en asociación con otro principio activo, para la preparación de una composición cosmética o nutracéutica o farmacéutica destinada a estimular la regeneración cutánea.

25 13. Uso de una cantidad eficaz de péptido, tal como se define en la reivindicación 9, como principio activo, solo o en asociación con otro principio activo, para la preparación de una composición cosmética o nutracéutica destinada a prevenir o tratar los signos cutáneos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento.

30 14. Uso de una cantidad eficaz de péptido, tal como se define en la reivindicación 9, como principio activo, solo o en asociación con otro principio activo, para preparar una composición farmacéutica destinada a tratar los estados patológicos vinculados a la sequedad de la piel o de las mucosas.

35 15. Procedimiento de tratamiento cosmético destinado a mejorar el aspecto de la piel y prevenir y/o luchar contra la sequedad de la piel y las mucosas, caracterizado por lo que se aplica tópicamente en la piel o las mucosas afectadas una composición tal como se define según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.

16. Procedimiento de tratamiento cosmético destinado a prevenir y/o luchar contra los signos cutáneos de envejecimiento y/o fotoenvejecimiento, caracterizado por lo que se aplica tópicamente en la piel afectada una composición tal como se define según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8.