

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 119**

51 Int. Cl.:

C07K 7/06 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
C07K 5/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011 E 11794201 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2638059**

54 Título: **Péptidos activadores de la dermatopontina y composiciones cosméticas que los comprenden**

30 Prioridad:

09.11.2010 FR 1004380

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

20.05.2015

73 Titular/es:

**ISP INVESTMENTS INC. (100.0%)
1011 Centre Road, Suite 315
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 536 119 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).

PÉPTIDOS ACTIVADORES DE LA DERMATOPONTINA Y COMPOSICIONES COSMÉTICAS QUE LOS COMPRENDEN

Descripción

5

Campo de la invención

[0001] La presente invención está en el campo de los principios activos cosméticos y dermatofarmacéuticos así como las composiciones que los comprenden.

10

[0002] La presente invención tiene por objeto proporcionar nuevas moléculas útiles para prevenir o luchar contra los signos cutáneos del envejecimiento, y en particular las arrugas, la flacidez, la pérdida de volumen y de elasticidad de la piel.

15

[0003] Más particularmente, la invención se refiere a péptidos activadores de la expresión de la dermatopontina, a composiciones cosméticas o farmacéuticas que comprenden tales péptidos, al uso de tales composiciones para aumentar la expresión de las proteínas de la matriz extracelular, prevenir la degradación de las fibras de colágeno y de las fibras elásticas por los UV y, finalmente, a métodos de cuidado cosmético para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento.

20

Antecedentes de la invención

25

[0004] La piel es un órgano de recubrimiento compuesto de varias capas (dermis, unión dermo-epidérmica, epidermis). La dermis es el tejido de soporte de la piel y se compone de agua, de fibras de elastina y de fibras de colágeno (70% de las fibras dérmicas), envueltas en una matriz intersticial de proteoglicanos. Los fibroblastos son el principal componente celular de la dermis y están en el origen de la síntesis de las fibras de colágeno y de las fibras de elastina.

30

[0005] La parte más externa es la epidermis un epitelio multiestratificado constituido esencialmente de queratinocitos estrechamente ligados entre ellos. El asiento basal de la epidermis se compone de una capa de células proliferativas, principalmente de queratinocitos y melanocitos, que se anclan en la unión dermo-epidérmica (UDE). La UDE es una estructura extracelular en celosía que constituye la interfaz entre la dermis y la epidermis.

35

[0006] La piel, al igual que todos los demás órganos, está sujeta al proceso fisiológico complejo de envejecimiento. Se distingue el envejecimiento intrínseco o cronológico, que es la consecuencia de una senescencia genéticamente programada y de alteraciones bioquímicas debidas a factores endógenos. A nivel de la piel, se caracteriza por una ralentización de la regeneración celular y de las matrices extracelulares, dando como resultado atrofia dérmica y epidérmica, una sequedad, una disminución de la elasticidad y la aparición de arrugas y arrugas finas.

40

45

[0007] El envejecimiento extrínseco, por su parte, es debido a agresiones ambientales que sufre el organismo durante toda la vida, como la contaminación, el sol, las enfermedades, el estilo de vida, etc. Se superpone al envejecimiento intrínseco en áreas expuestas crónicamente al sol; esto se llama fotoenvejecimiento. Las principales alteraciones relacionadas con el fotoenvejecimiento se asientan en la dermis y son: la aparición de manchas pigmentarias, una disminución y fragmentación de las fibras de colágeno que causan las arrugas y la acumulación de fibras elásticas distróficas que constituyen la elastosis solar.

50

5 **[0008]** Muchos enfoques de investigación se han estudiado para identificar agentes activos capaces de luchar contra el envejecimiento cutáneo, incluyendo la protección contra el estrés ambiental (sol, contaminación,...), la activación de la regeneración celular, el fortalecimiento de la matriz extracelular de colágeno y de elastina. Estas investigaciones han conducido a la puesta en el mercado de muchos agentes activos más o menos eficaces. Por lo tanto, todavía es relevante identificar nuevos compuestos capaces de prevenir o luchar contra el envejecimiento de la piel. El problema más particularmente objetivo de la invención es luchar contra la desorganización de las estructuras fibrilares de la matriz extracelular cutánea que aparece durante el envejecimiento o fotoenvejecimiento.

15 **[0009]** Los inventores han identificado recientemente una diana molecular interesante para cumplir esta función. Se trata de la dermatopontina, una pequeña proteína ácida, rica en tirosina, presente en abundancia en la dermis y más específicamente, alrededor de las fibras de colágeno. Desempeña un papel clave en la estructura de las fibrillas de colágeno (Jonathan et al., J. Biol. Chem., 1993, vol. 268, pp. 19.826 a 19.832), participa en el proceso de adherencia de los fibroblastos (Lewandowska et al., J. Cell Sci., 1991, vol.99, pp. 657-668), de los queratinocitos a través de la integrina $\alpha\beta 1$ y un receptor de tipo proteoglicano. Estas propiedades hacen de la dermatopontina un actor importante en la cicatrización (Akamoto et al., Biochem, 2010, Vol. 49, pp. 1,47 a 155).

25 **[0010]** Confirmando estos resultados, la ausencia de dermatopontina en ratones modificados genéticamente resultó en una disminución del espesor de la dermis y de su contenido en colágeno, así como en una menor elasticidad de la piel (Takeda et al. J. Invest. Dermatol. 2002, Vol. 119, pp. 678-683).

30 **[0011]** Independientemente de su papel estructural, la dermatopontina puede unirse en un complejo trimérico con la decorina y el TGF beta y por lo tanto potenciar la acción de TGF beta 1 (Okamoto et al, Biochem J. 1999 01 de febrero;. 337 (3): 537-41).

35 **[0012]** El documento JP2008201777 divulga el uso de péptidos derivados de la dermatopontina, como agentes que favorecen la adherencia celular y la cicatrización.

40 **[0013]** El documento US20050065089 divulga que la dermatopontina nativa puede ser utilizada para potenciar la activación del TGF beta en el contexto de un tratamiento biológico de las hernias discales.

[0014] US 2010/168126 A1 divulga el uso de un dipéptido modificado para prevenir o luchar contra los signos cutáneos del envejecimiento. Este documento describe que el dipéptido puede activar la expresión de la dermatopontina.

45 **[0015]** Sin embargo, hasta la fecha, ningún péptido de la invención se ha descrito para activar la dermatopontina en las células de la piel y prevenir o reparar los signos cutáneos de envejecimiento y del fotoenvejecimiento.

50 Descripción de la invención

[0016] Los inventores han demostrado que péptidos de fórmula general (I) siguiente:



eran buenos agentes de activación de la dermatopontina. En consecuencia, estos péptidos están adaptados para luchar contra el envejecimiento y el fotoenvejecimiento de la piel.

- 5 [0017] Los péptidos de la invención se caracterizan por el hecho de que:
- activan la expresión de la dermatopontina,
 - aumentan la expresión del colágeno tipo I, III y de la fibronectina,
 - previenen la degradación de las estructuras fibrilares de colágeno y de las fibras elásticas en una piel sometida a rayos UV.

10 [0018] Se entiende por "péptido o agente activo activador de la dermatopontina o capaz de activar la dermatopontina", todo péptido de fórmula general (I) capaz de aumentar la cantidad de dermatopontina presente en la célula, ya sea aumentando la síntesis proteica mediante modulación directa o indirecta de la expresión génica, o por

15 otros procesos biológicos tales como la estabilización de la proteína o incluso la estabilización de los transcritos de RNA mensajero.

[0019] Se entiende por piel, el conjunto de los tejidos de recubrimiento que constituyen la piel, las mucosas y los tegumentos, incluyendo el cabello, las pestañas y las cejas.

20 [0020] Así, la invención tiene por primer objeto un péptido de fórmula general (I)



25 [0021] En la que

X_1 representa el ácido aspártico o algún aminoácido,
 X_2 representa la glutamina o el ácido glutámico,
 X_3 representa la asparagina o la lisina o la glutamina o algún aminoácido,
 X_4 representa la fenilalanina o la tirosina o algún aminoácido,
 30 X_5 representa la tirosina o la alanina o algún aminoácido,
 X_6 representa la cisteína o algún aminoácido,
 AA representa cualquier aminoácido excepto la arginina, la cisteína, la leucina, la glicina y el ácido glutámico; y n y p = 0 o 1, con n diferente de p;
 R_1 representa una función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituido por un grupo del tipo acilo (R-CO-) donde el radical R es o una

35 cadena alquilo de C_1 a C_{30} saturada o insaturada de tipo acetilo, o un grupo aromático de tipo benzoilo, tosilo o benciloxicarbonilo;
 R_2 representa la función carboxilo del aminoácido C-terminal, que tiene sea un grupo hidroxilo libre o sustituido con un grupo seleccionado de una cadena alquilo de C_1 a C_{30} , sea un grupo -NH₂, -NHY o -NYY' con Y e Y' representando una cadena alquilo de C_1 a C_4 ;

40 R_3 representa la función tiol de la cisteína en posición X_6 , sea libre, sea sustituida por un grupo metilo o acetilo, sea unida de manera covalente por un puente disulfuro a otra cisteína

45 [0022] Según un método de realización de la invención más particularmente preferido, el péptido es de secuencia:

(SEC ID n°1) : Asp-Arg-Gln-Trp-NH₂
 (SEC ID n°2) : Asp-Arg-Glu-Trp-NH₂
 50 (SEC ID n°3) : Asp-Arg-Gln-Trp-Asn-Tyr-NH₂
 (SEC ID n°4) : Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys-NH₂
 (SEC ID n°5) : Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys(Cys)-(NH₂)
 (SEC ID n°6) : Asp-Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-NH₂
 (SEC ID n°7) : Asp-Arg-Gln-Trp-Asn-Tyr-Ala-Cys-NH₂
 55 (SEC ID n°8) : Asp-Arg-Gln-Trp-Asn-Tyr-Ala-Cys(Cys)-(NH₂)

(SEC ID nº9) : Asp-Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys-NH₂
 (SEC ID nº10) : Asp-Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys-(NH₂)
 (SEC ID nº11) : Asp-Arg-Gln-Trp-Lys-Phe-NH₂
 (SEC ID nº12) : Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-NH₂
 (SEC ID nº13) : Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr.

[0023] En una realización de particular interés, el péptido corresponde a la secuencia SEC ID nº 5.

[0024] En otro modo de realización de particular interés, el péptido corresponde a la secuencia SEC ID nº 9 o SEC ID nº 10.

[0025] De acuerdo con otra realización aún de más particular interés, el péptido corresponde a la secuencia SEC ID nº 12 o a la SEC ID nº 13.

[0026] Los aminoácidos, que constituyen el péptido según la invención y designados por los términos AA, pueden estar en configuración isomérica L- y D-. Preferiblemente, los aminoácidos están en forma L.

[0027] El término "péptido" designa una cadena de dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos.

[0028] Por "péptido" se entiende también el péptido natural o sintético de la invención como se describe anteriormente, o al menos un fragmento del mismo, ya sea obtenido por proteolisis o de forma sintética o incluso cualquier péptido natural o sintético cuya secuencia está constituida total o parcialmente por la secuencia de péptido descrito anteriormente.

[0029] Con el fin de mejorar la resistencia a la degradación, puede ser necesario utilizar una forma protegida del péptido de la invención. Preferiblemente se utiliza para proteger la función amina primaria del aminoácido N-terminal, una sustitución por un grupo R₁ de tipo acilo (R-CO-) en la que el radical R es o bien una cadena alquilo de C₁ a C₃₀ saturada o insaturada de tipo acetilo, o un grupo aromático de tipo benzoilo, tosilo, o benciloxycarbonilo, incluso más preferiblemente un grupo acetilo. Preferiblemente, se utiliza, para proteger la función carboxilo del aminoácido C-terminal, una sustitución con un grupo R₂ de tipo de cadena alquilo de C₁ a C₃₀, o un grupo NH₂, NHY o NY Y con Y representando una cadena alquilo de C₁ a C₄, más preferiblemente un grupo NH₂.

[0030] El péptido de la invención puede estar protegido en el extremo N-terminal, C-terminal o en ambos extremos.

[0031] Con el fin de inhibir la dimerización de los péptidos según la invención, la función tiol de la cisteína C-terminal puede ser sustituida por un grupo metilo, acetilo o incluso otra cisteína. En este último caso, la sustitución resulta en la formación de un puente disulfuro entre los dos residuos de cisteína.

[0032] Por lo tanto, la invención se refiere a una composición como se ha definido anteriormente, caracterizada porque el péptido de la invención y ventajosamente de secuencia SEC ID nº 1 a SEC ID nº 13 está en una forma protegida o no, preferiblemente bajo forma protegida en el extremo C-terminal.

[0033] El péptido de fórmula general (I) según la invención se puede obtener mediante síntesis química convencional (en fase sólida o en fase líquida homogénea), o por

síntesis química clásica (Kullman et al. J. Biol. Chem., 1980, vol. 225, pág. 8234) a partir de aminoácidos constituyentes.

5 **[0034]** El péptido de la invención puede ser de origen natural o sintético. Preferentemente según la invención, el péptido es de origen sintético, obtenido por síntesis química.

10 **[0035]** Según la invención, el agente activo puede ser un péptido único o una mezcla de péptidos. El péptido de acuerdo con la invención está disuelto preferentemente en uno o más disolventes fisiológicamente adaptados, tales como agua, glicerol, etanol, propanodiol, butilenglicol, dipropilenglicol, diglicoles etoxilados o propoxilados, polioles cíclicos o cualquier mezcla de estos disolventes.

15 **[0036]** Se entiende por "fisiológicamente adaptado" que el disolvente elegido es adecuado para entrar en contacto con la piel sin provocar reacciones de toxicidad o intolerancia.

[0037] El péptido diluido se esteriliza después por filtración estéril.

20 **[0038]** Después de esta etapa de dilución, el péptido puede encapsularse o incluirse en un vector cosmético o farmacéutico tal como liposomas o cualquier otra microcápsula utilizada en el campo de la cosmética o adsorbido en polímeros orgánicos pulverulentos, soportes minerales tales como talcos y bentonitas, y más en general solubilizarse, o fijarse sobre, cualquier vector fisiológicamente adaptado.

25 **[0039]** De acuerdo con un segundo objeto de la invención, el péptido de fórmula general (I) se puede utilizar como un medicamento.

30 **[0040]** De manera particularmente ventajosa, el péptido de fórmula general (I) se puede usar como un agente cicatrizante.

35 **[0041]** La invención tiene también por objeto una composición farmacéutica cicatrizante que comprende, en un medio fisiológicamente adaptado, el péptido de la invención.

40 **[0042]** Según un aspecto particular de la invención, dicho péptido puede ser utilizado para tratar los síntomas dermatológicos relacionados con la edad o con el fotoenvejecimiento prematuro, y notablemente el retraso en la cicatrización, la laxitud y la atrofia dérmica, la elastosis solar y la disminución de la cohesión dermo-epidérmica.

45 **[0043]** Ventajosamente, según esta realización de la invención, las composiciones farmacéuticas serán apropiadas para una aplicación tópica o podrán presentarse en una forma líquida adecuada para la inyección subcutánea o en la piel, en particular apropiada a las multi-inyecciones superficiales locales de tipo mesoterapia.

[0044] La invención tiene por tercer objeto una composición cosmética que comprende, en un medio fisiológicamente adecuado, un péptido de fórmula general (I) como un agente activo activador de la dermatopontina.

50 **[0045]** Según una forma de realización ventajosa de la invención, el agente activo según la invención está presente en las composiciones de la invención en una concentración comprendida entre unos 10^{-9} M y 10^{-3} M, y preferentemente en una concentración comprendida entre 10^{-8} M y 10^{-15} M, y más preferiblemente entre $5,10^{-5}$ M y $5,10^{-6}$ M con respecto al peso total de la composición final. Este intervalo de
55 concentraciones representa la cantidad requerida de agente activo para obtener el

efecto molecular buscado, es decir, para activar la expresión de la dermatopontina, del colágeno tipo I, III y de la fibronectina.

5 **[0046]** Preferiblemente, la composición según la invención se presenta en una forma adecuada para la aplicación tópica que comprende un medio fisiológicamente adaptado para la piel. Por "fisiológicamente adaptado" se entiende medios que son adecuados para un uso en contacto con la piel o los tegumentos humanos, sin riesgo de toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica, y otros efectos secundarios.

10 **[0047]** Se entiende por "aplicación tópica" aplicar o extender el agente activo según la invención, o una composición que lo contiene, en la superficie de la piel.

15 **[0048]** Estas composiciones pueden principalmente presentarse en forma de una solución acuosa, hidro-alcohólica u oleosa; una emulsión aceite-en-agua, agua en aceite o emulsiones múltiples; gel acuoso o anhidro; coloide. Estas composiciones también pueden estar en forma de cremas, suspensiones o incluso polvos, adaptados para la aplicación a la piel, membranas mucosas, labios y/o tegumentos. Estas composiciones pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema, una loción, una leche, de un suero, de una pomada, de una crema, una pasta o una espuma. También pueden presentarse en forma sólida, tal como un palillo, o aplicarse a la piel en forma de aerosol. Pueden utilizarse como producto de cuidado y/o como producto de maquillaje de la piel.

25 **[0049]** El conjunto de estas composiciones incluyen, además, cualquier aditivo utilizado habitualmente en el campo de aplicación previsto y así como los aditivos necesarios para su formulación, tales como co-disolventes (etanol, glicerol, alcohol bencílico, humectante. ..), espesantes, diluyentes, emulsionantes, antioxidantes, colorantes, filtros solares, pigmentos, cargas, conservantes, perfumes, absorbentes de olor, aceites esenciales, oligo-elementos, ácidos grasos esenciales, surfactantes, polímeros formadores de película, filtros químicos o minerales, agentes hidratantes o aguas termales, etc. Se puede, por ejemplo, citar polímeros hidrosolubles de tipo polímero natural, tales como polisacáridos o polipéptidos, derivados celulósicos de tipo metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o incluso polímeros sintéticos, polaxámeros, carbómeros, siloxanos, PVA o PVP, y principalmente los polímeros comercializados por la sociedad ISP.

40 **[0050]** En todos los casos, el experto en la materia se asegurará de que estos adyuvantes así como sus proporciones se eligen para no perjudicar las propiedades ventajosas investigadas de la composición según la invención. Estos adyuvantes pueden, por ejemplo, estar presentes en concentraciones que van de 0,01 a 20% del peso total de la composición. Cuando la composición de la invención es una emulsión, la fase grasa puede representar de 5 a 80% en peso y preferiblemente de 5 a 50% en peso con respecto al peso total de la composición. Los emulsionantes y coemulsionantes utilizados en la composición serán seleccionados entre los clásicamente utilizados en el campo considerado. Por ejemplo, se pueden utilizar en una proporción que va de 0,3 a 30% en peso, con respecto al peso total de la composición.

50 **[0051]** Se entiende que el agente activo de la invención puede ser utilizado solo o en combinación con otros agentes activos.

55 **[0052]** Ventajosamente, las composiciones utilizables según la invención contienen, además, al menos otro agente activo destinado a reforzar la acción del agente activo de la invención, en el campo de la prevención y la mejora de los signos cutáneos de

envejecimiento, o incluso otro agente activo que permita ampliar la gama de propiedades de la composición.

5 **[0053]** Se puede citar, de forma no limitativa, las clases de ingredientes siguientes:
 agentes regenerantes, anti-envejecimiento, anti-arrugas, calmantes, anti-radicales,
 anti-glicación, humectantes, antibacterianos, antifúngicos, queratolíticos, relajantes
 musculares, descamantes, reafirmantes, agentes estimulantes de la síntesis de
 10 macromoléculas dérmicas o metabolismo energético, agentes moduladores de la
 diferenciación, la pigmentación o la despigmentación cutánea, agentes estimulantes
 del crecimiento de las uñas o el pelo, agentes estimulantes de la microcirculación, las
 pantallas o filtros Solar o incluso los agentes inhibidores de las metaloproteinasas.

[0054] En una realización más particular, la composición según la invención
 comprenderá, además del péptido según la invención,
 15 - al menos un compuesto activador del citocromo c y/o,
 - al menos un compuesto hidratante, tal como un compuesto activador de las
 acuaporinas y/o,
 - al menos un compuesto activador de las sirtuinas y/o,
 - al menos un compuesto que aumenta la adherencia celular y/o,
 20 - al menos un compuesto que aumenta la producción de proteínas matriciales
 tales como colágeno, fibronectina, laminina, glicosaminoglicanos y/o,
 - al menos un compuesto modulador de la actividad del proteasoma y/o,
 - al menos un compuesto modulador del ritmo circadiano y/o,
 - al menos un compuesto modulador de las proteínas HSP y/o,
 25 - al menos un compuesto que aumenta la energía celular y/o,
 - al menos un compuesto que modula la pigmentación de la piel y/o,
 - al menos un compuesto activador del coenzima Q10 y/o,
 - al menos un compuesto de mejora de la función de barrera, tal como un
 compuesto activador de la transglutaminasa o de la HMG-CoA reductasa y/o,
 30 - al menos un compuesto de protector de la mitocondria.

[0055] Dichos compuestos anteriores pueden ser de origen natural, tales como
 hidrolizados peptídicos de plantas, o incluso de origen sintético, como péptidos.

35 **[0056]** Independientemente de sus funciones, los otros agentes activos asociados con
 el agente activo de la invención en la composición podrán tener muy diferentes
 estructuras químicas. Se puede citar, pero no se limitan a, péptidos, vitamina C y sus
 derivados, vitaminas del grupo B, DHEA (deshidroepiandrosterona), fitosteroles, ácido
 salicílico y sus derivados, retinoides, flavonoides, aminos de azúcares, azoles, sales
 40 metálicas, extractos peptídicos de origen vegetal, o polímeros.

[0057] La invención tiene por cuarto objeto la utilización de una composición
 cosmética que comprende el péptido de fórmula general (I) como agente activo, para
 45 reforzar la estructura de la unión dermo-epidérmica, estimular la expresión de los
 componentes de la unión dermo-epidérmica, aumentar la densificación de la zona de
 apoyo de la unión dermo-epidérmica, o mejorar el anclaje de los queratinocitos
 basales y / melanocitos en la unión dermo-epidérmica.

[0058] La invención tiene por quinto objeto la utilización de una composición cosmética
 50 que comprende el péptido de fórmula general (I) como agente activo, para aumentar la
 expresión de las proteínas de la matriz extracelular por los fibroblastos la piel.

[0059] De acuerdo con un aspecto ventajoso de la invención, el agente activo permite
 55 aumentar la densidad y elasticidad de la dermis, y por lo tanto la firmeza de la piel,
 prevenir o luchar contra la flacidez de los rasgos faciales, la pérdida de volumen, el

adelgazamiento de la piel, la atonía, las arrugas finas, las arrugas profundas y la atrofia dérmica.

5 **[0060]** La invención tiene por sexto objeto la utilización de una composición cosmética que comprende el péptido de fórmula general (I) como agente activo, para evitar la degradación de las fibras de colágeno y de las fibras elásticas en la piel sometida a las agresiones externas.

10 **[0061]** Se entiende por la expresión "agresiones externas", las agresiones que puede producir el ambiente. A título de ejemplo, se puede citar agresiones, tales como la contaminación, la radiación UV, o los productos irritantes. Por contaminación, se entiende tanto la contaminación "externa", debida por ejemplo a las partículas de diesel, al ozono o a los metales pesados, como la contaminación "interna" que puede ser debida, en particular, a las emisiones de disolventes de pinturas, colas, o papeles pintados (tales como tolueno, estireno, xileno o benzaldehído), o incluso el humo del cigarrillo.

15 **[0062]** Se ha demostrado que el agente activo permite limitar la degradación y la desorganización de las fibras elásticas y estimular la reorganización de las fibras de colágeno, consecutivas a la radiación UV, y más particularmente a la radiación UVA.

20 **[0063]** La interrupción de las fibras elásticas designa el conjunto de las modificaciones consecutivas a exposiciones solares repetidas, así como la acumulación de fibras elásticas distróficas típicas de la elastosis solar. Estas alteraciones, difíciles de revertir y parcialmente responsables de la ptosis o relajación cutánea ligada a la edad, se deben principalmente a los rayos UVA que penetran profundamente en la dermis.

25 **[0064]** Una realización particular de la invención tiene por objeto el uso de una composición cosmética que comprende el péptido de la invención, para prevenir o luchar contra los signos antiestéticos asociados a la elastosis solar y/o a la desorganización de las fibras elásticas causadas por la exposición a la radiación UV, y más especialmente a la radiación UVA.

30 **[0065]** La invención tiene por séptimo objeto el uso de una composición cosmética que comprende el péptido de fórmula general (I) como agente activo para aumentar la regeneración de la epidermis y de la dermis.

35 **[0066]** Se entiende por la expresión "regeneración de la epidermis y de la dermis" que, de acuerdo con este aspecto ventajoso de la invención, el péptido de la invención provoca una mayor proliferación y migración de los queratinocitos y los fibroblastos, lo que favorece una renovación acelerada de la epidermis y, más generalmente una mejor regeneración de la piel.

40 **[0067]** La invención tiene por octavo objeto un procedimiento de cuidado cosmético para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento, caracterizado porque se aplica tópicamente a la piel a tratar una composición según la invención.

45 **[0068]** Por manifestaciones cutáneas del envejecimiento se entiende todos los cambios en la apariencia externa de la piel y de los tegumentos debidos al envejecimiento como, por ejemplo, el adelgazamiento de la piel, la flacidez, la pérdida de elasticidad y la atonía, las arrugas profundas y finas, la pérdida de firmeza y de tonicidad, y la atrofia dérmica o toda otra degradación interna de la piel consecutiva a una exposición a la radiación UV.

50

55

[0069] En particular, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento cosmético para proteger la piel contra las agresiones debidas a la radiación UV..

5 [0070] En un modo de realización particular, la composición se aplica antes de una exposición al sol, como cuidado previo para evitar la desorganización de las fibras elásticas.

10 [0071] En un segundo modo de realización de la invención, la composición se aplica después de una exposición al sol, como cuidado después del sol para reparar los daños sufridos por las fibras de colágeno y las fibras elásticas.

[0072] Otras características y ventajas de la invención se harán más evidentes tras la lectura de los ejemplos dados a título ilustrativo y no restrictivo.

15 **Ejemplo 1: Demostración del efecto activador de los péptidos SEC nº 5 y SEC ID nº 9 sobre la expresión de la dermatopontina**

20 [0073] El propósito de este estudio es determinar la influencia del péptido SEC ID nº 5 y el péptido SEC ID nº 9 sobre la expresión de la dermatopontina en los fibroblastos. Para ello, las se realizaron marcados específicas por inmunofluorescencia en cultivos de fibroblastos normales humanos y sobre pieles mantenidas cultivo ex vivo.

25 [0074] Protocolo: fibroblastos humanos normales se cultivan durante 24 o 48 horas y se tratan una vez al día con una solución de 10^{-6} M de péptido SEC ID nº 5 o péptido SEC ID nº 9. Las células se lavan a continuación, se fijan en formaldehído al 3,7% durante 10 minutos a temperatura ambiente.

30 [0075] Las muestras de piel humana se cultivaron en la interfase aire/líquido. Una solución de péptido SEC ID nº 5 o de péptido SEC ID nº 9 a 10^{-6} M se aplica tópicamente, a continuación, después las muestras se incuban durante 24 horas o 48 horas. Estas muestras de piel son a continuación fijadas con formaldehido y luego incluidas en parafina o fijadas con OCT, por congelación a -20°C . Luego se realizan secciones de 3 a 4 μm (6 μm para las secciones en frío). El inmunomarcado de las muestras incluidas en parafina se realiza después de desenmascarar sitios
35 específicos. El inmunomarcado de las muestras incluidas con el OCT se lleva a cabo después de una fijación a 37°C y acetona fría.

40 [0076] Las células fijadas o las secciones se incubaron en presencia de un anticuerpo policlonal de conejo específico de la dermatopontina (grupo Proteintech, Ref: 10537-1-AP), seguido por un anticuerpo secundario acoplado a un marcador fluorescente. Después de montaje en un medio ad hoc, las células se examinaron al microscopio de epifluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

45 [0077] Resultados: En todas las condiciones ensayadas, se observa una fluorescencia más intensa en los fibroblastos tratados con el péptido SEC ID nº 5 o el péptido SEC ID nº 9 a 10^{-6} M que en las condiciones de control. Las pieles humanas muestran una fluorescencia más intensa en la dermis en las muestras tratadas por el péptido SEC ID nº 5 o el péptido SEC ID nº 9.

50 [0078] Conclusiones: los péptidos SEC ID nº 5 y SEC ID nº 9 estimulan muy sensiblemente la expresión de la dermatopontina por los fibroblastos dérmicos.

55 **Ejemplo 2: Estudio de la ultraestructura de las células cutáneas tratadas por el péptido SEC ID nº 5**

[0079] El propósito de este estudio es observar las estructuras subcelulares de los queratinocitos y los fibroblastos tratados por el péptido SEC ID nº 5 a 10^{-6} M.

Protocolo :

5

[0080] KHN o fibroblastos se cultivan en caja o en sistema Transwell, o se tratan pieles cultivadas *ex vivo* con una solución a 10^{-6} M de péptido SEC ID nº 5 durante 48 horas (el medio se cambia cada 24 horas). Las células o las muestras de piel se lavan con PBS, y luego se fijan por la fijación hipertónica Karnosky (4% de paraformaldehído, 5% de glutaraldehído en tampón de fosfato 0,08 M) durante 1 hora a temperatura ambiente y luego 24 horas a 4°C. Las células se separan del soporte mediante raspado, se centrifugan durante 5 minutos a 1000 rpm a 4°C. Se elimina el sobrenadante y se deposita tampón cacodilato sódico 0,1 M en la base. Las células se mezclan en 2% de agar y después se post-fijan con tetróxido de osmio durante 1 hora. Las muestras de piel son directamente post fijadas por tetróxido de osmio durante 1 hora. Los especímenes son luego deshidratados por pasos sucesivos en una serie de alcohol (de 50 a 100%). Las células o muestras de piel se aglutinan a continuación en una resina. La polimerización se efectúa durante unas 12 horas a 60°C. Secciones semidelgadas de 0,5 μ m se realizan en el ultra-micrótomo. Las secciones se colocan en una lámina unida por calor y teñida luego con azul de toluidina. Los portaobjetos se deshidratan a continuación de nuevo y se montan en un medio adecuado. Después de elegir el área óptima de estudio, el bloque se redimensiona al tamaño deseado y se realizan entonces cortes ultrafinos. Sólo las secciones que tienen un color "gris-plata" y un tamaño adecuado se montan en la parrilla de microscopio electrónico doblemente marcada por acetato de uranilo y citrato de plomo, y se examinan al microscopio de transmisión a 60 u 80 KV

10

15

20

25

[0081] Resultados: El estudio ultraestructural muestra un enriquecimiento de orgánulos, y especialmente en mitocondrias en los queratinocitos tratados por el péptido SEC ID nº: 5. En los cultivos en sistema Transwell®, los contactos intercelulares entre los queratinocitos aparecen más cohesivos y las interdigitaciones más marcadas en comparación con el control sin tratar. Asimismo, en los cultivos de piel *ex vivo*, se observan contactos celulares más estrechos entre las células de la capa basal.

30

35

[0082] En los fibroblastos en cultivo tratados por el péptido SEC ID nº 5, se observa que los cuerpos caveolares, el retículo endoplasmático rugoso y el aparato de Golgi, están significativamente más desarrollados que en las células testigo. También hay una secreción más intensa de componentes de la matriz extracelular en las células de control no tratadas.

40

[0083] Conclusiones: En los queratinocitos en cultivo, el péptido SEC ID No. 5 a 10^{-6} M provoca una estimulación global de la actividad celular con, en particular, un aumento de la densidad de las mitocondrias.

45

[0084] En los fibroblastos, el péptido SEC ID nº 5 indujo un aumento de la síntesis de componentes de la matriz extracelular.

[0085] En cultivos de piel *ex vivo*, el péptido de la SEC ID nº 5 aumenta los contactos intercelulares de los queratinocitos basales.

50

Ejemplo 3: Demostración del efecto activador del péptido SEC ID nº 5 en la expresión de fibronectina

[0086] El propósito de este estudio es determinar la influencia del péptido SEC ID nº 5 sobre la expresión de la fibronectina, una proteína de la matriz extracelular sintetizada por los fibroblastos. Para ello, se realizaron marcados específicos por inmunofluorescencia sobre cultivo de fibroblastos y sobre cultivos de pieles *ex vivo*.

[0087] Protocolo: Fibroblastos dérmicos humanos en cultivo se tratan una vez al día con una solución a 10^{-6} M de péptido SEC ID nº 5 (el medio que contiene el activo se cambia cada 24 horas). Las células se lavan a continuación, se fijan en formaldehído al 3,7% durante 10 minutos a temperatura ambiente.

[0088] Las muestras de piel humana se cultivan en la interfase aire/líquido. Una solución de péptido SEC ID nº 5 o de péptido SEC ID nº 10 a 10^{-6} M se aplica tópicamente, después las muestras se incuban durante 24 horas o 48 horas. Estas muestras de piel se fijan luego con formaldehído y luego se incluyen en parafina o se fijan con OCT por congelación a -20°C . Se realizan luego secciones de 3 a 4 mm (6 mm para las secciones en frío). El inmunomarcado de las muestras incluidas en parafina se realiza después de desenmascarar sitios específicos. El inmunomarcado de las muestras incluidas con el OCT se lleva a cabo después de una fijación a 37°C y acetona fría.

[0089] Las células fijadas o las secciones se incuban en presencia de un anticuerpo policlonal de conejo específico de la fibronectina (Sigma, ref: F-3648), seguido por un anticuerpo secundario acoplado a un marcador fluorescente. Las células se examinan entonces al microscopio de epifluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

[0090] Resultados: Se observó una fluorescencia citoplasmática más intensa en los fibroblastos tratados por el péptido SEC ID nº 5 a 10^{-6} M que en las células de control.

[0091] En la piel *ex vivo* la fluorescencia se sitúa predominantemente en la parte superior de la dermis papilar, justo debajo de la unión dermo-epidérmica.

[0092] Conclusiones: El péptido SEC ID nº 5 estimula muy sensiblemente la expresión de la fibronectina en los fibroblastos.

[0093] En la piel humana, el péptido SEC ID nº 5 estimula la densificación de la zona de soporte de la unión dermo-epidérmica.

Ejemplo 4: Demostración del efecto activador del péptido SEC ID nº 5 sobre la expresión de las moléculas de la matriz extracelular dérmica colágeno I y colágeno III

[0094] El propósito de este estudio es determinar la influencia del péptido SEC ID nº 5 sobre la expresión de las moléculas de la matriz extracelular dérmica. Para ello, se ha estudiado la expresión de los colágenos I y III en fibroblastos humanos provenientes de la dermis.

[0095] Protocolo: Fibroblastos humanos normales se cultivan durante 24 o 48 horas y se tratan una vez al día con una solución de péptido a 10^{-6} M de péptido SEC ID nº 5 o SEC ID nº 9. Las células se lavan a continuación, se fijan en formaldehído al 3,7% durante 10 minutos a temperatura ambiente.

[0096] Las muestras de piel humana se cultivan en la interfase aire/líquido. Una solución de péptido SEC ID nº 5 o péptido SEC ID nº 10 a 10^{-6} M se aplica tópicamente, luego las muestras se incuban durante 24 horas o 48 horas. Estas muestras de piel se fijan luego con formaldehído y luego se incluyen en parafina o se

fijan con el OCT por congelación a -20°C . Entonces se realizan secciones de 3 a 4 μm y (6 μm para las secciones en frío). El inmunomarcado de las muestras incluidas en parafina se realiza después de desenmascarar sitios específicos. El inmunomarcado de las muestras incluidas con el OCT se lleva a cabo después de una fijación a 37°C y acetona fría.

[0097] Las células fijadas o las secciones se incuban en presencia de un anticuerpo policlonal de conejo específico del colágeno I (Rockland, Ref: 600-401-103) o de un anticuerpo policlonal de conejo específico del colágeno III (Rockland, Ref: 600-401-105), luego de un anticuerpo secundario acoplado a un marcador fluorescente. Después de montar en un medio *ad hoc*, las células se examinan al microscopio de epifluorescencia (microscopio Nikon Eclipse E600).

[0098] Resultados: Se observa una fluorescencia más intensa en los cultivos y sobre las secciones de piel tratadas por el péptido SEC ID nº 10 a 10^{-6} M que en las condiciones de control.

[0099] Conclusiones: El péptido SEC ID nº 5 a 10^{-6} M aumenta la expresión del colágeno I y del colágeno III, dos proteínas fibrilares esenciales de la matriz extracelular dérmica.

Ejemplo 5: Demostración del efecto protector del péptido SEC ID nº 5 sobre fibras de elastina sometidas a irradiación por UV

[0100] El propósito de este estudio es determinar la influencia del péptido SEC ID nº 5 sobre las fibras elásticas presentes en la dermis. Para ello, se realizó una coloración específica de las fibras elásticas en muestras de piel cultivadas *ex vivo*.

[0101] Protocolo: Muestras de piel humana se cultivan en la interfase aire/líquido. Una solución 10^{-6} M de péptido SEC ID nº 5 se aplica tópicamente, a continuación las muestras se incuban durante 48 horas antes de ser irradiadas con rayos UVA a 5 J/cm^2 . Controles no tratados e irradiados se realizan en paralelo.

[0102] Estas muestras de piel se fijan a continuación con formaldehído y luego se embeben en parafina. Se realizan entonces secciones de 4 μm . Estas secciones de piel son sucesivamente desparafinadas y luego rehidratadas en diferentes baños de xileno y alcohol. Las fibras de elastina se tiñen utilizando un kit de tinción Elastika van Gieson (VWR Ref: 1,15974). Las secciones coloreadas de piel se deshidratan y luego se montan en el medio de montaje Eukitt y se observan al microscopio.

[0103] Resultados: Las observaciones al microscopio muestran una menor degradación de las fibras elásticas, así como una mejor conservación de la organización de las fibras elásticas en las muestras irradiadas y tratadas por el péptido SEC ID nº 5 a 10^{-6} M que en las condiciones de control.

[0104] Conclusión: El péptido SEC ID nº 5 a 10^{-6} M preserva las fibras elásticas contra las alteraciones causadas por la radiación UV.

Ejemplo 6: Demostración del efecto regenerativo del péptido SEC ID nº 5

[0105] El propósito de este estudio es determinar el efecto regenerante del péptido SEC ID nº 5 sobre los fibroblastos dérmicos y los queratinocitos humanos normales (KHN). Para ello, se utilizó el modelo de cicatrización *in vitro* Ibidi (Integrated Bio Diagnostics, Munich, Alemania).

[0106] Protocolo: Esta prueba consiste en mantener un área libre de células en medio de una capa celular y evaluar el tiempo necesario para que las células dispuestas en cada lado de la "cicatriz" migren o proliferen y llenen la brecha. Los insertos de cultivo en silicona autoadhesivos se colocan en la parte inferior de un pocillo de una placa de cultivo. Estos insertos tienen la particularidad de estar compuestos por dos cámaras distintas separadas por una membrana impermeable de 500 µm de espesor. Cada cámara se siembra con células de un mismo tipo celular y se cultivan hasta confluencia. El inserto se retira entonces con una pinza estéril creando así una zona libre de células de 400 µm de ancho entre las dos capas celulares. Las células se tratan luego con una solución 10^{-6} M o $3 \cdot 10^{-6}$ M de péptido SEC ID nº 5 añadida al medio de cultivo, con renovación del péptido cada 24 horas. Se llevaron a cabo observaciones en microscopio de contraste de fase (Olympus CK40 microscopio X5 conectado a una cámara Olympus E-510) en diferentes momentos (0, 6, 24, 30 y 48 horas) hasta que el proceso de proliferación y la migración llega a cerrar la brecha.

[0107] Resultados: Las observaciones microscópicas muestran un llenado total de la brecha después de 30 horas por los queratinocitos humanos tratados con el péptido SEC ID Nº 5 a 10^{-6} M. Al mismo tiempo, en la condición de control, la brecha celular aún no se ha llenado.

[0108] El llenado total de la brecha aparece después de 48 horas para los fibroblastos humanos tratados con el péptido SEC ID nº 5 a 10^{-6} M. Al mismo tiempo, en la condición de control, la brecha celular aún no se ha llenado..

[0109] El efecto del péptido es dependiente de la dosis, ya que el llenado de la brecha es más rápido cuando las células se tratan por el SEC ID Nº 5 a $3 \cdot 10^{-6}$ M.

[0110] Conclusiones: Los fibroblastos y los queratinocitos humanos normales (KHN) han regenerado más rápido la brecha cuando estaban cultivados en presencia de péptido SEC ID nº 5 en comparación con las condiciones de control.

[0111] El péptido SEC ID nº 5 estimula la proliferación y la migración de los fibroblastos y de los KHN, favoreciendo así la regeneración de la piel.

Ejemplo 7: Preparación de composiciones

1- Crema de protección solar

[0112]

Nombres comerciales	Nombres INCI	% másico
	FASE A	
Agua desmineralizada	Aqua (agua)	qsp
Pemulen TR1	Acrilatos/C10-30 Crospolímero alquilacrilato	0,40
Glicerina	Glycerin	3,00
Nipastat Sodio	Sodium Methylparaben (and) Sodium Ethylparaben (and) Sodium Butylparaben (and) Sodium Propylparaben (and) Sodium Isobutylparaben	0,15
	FASE B	
Parsol MCX	Ethylhexyl Methoxycinnamate	7,50
Eusolex 4360	Benzophenone-3	3,00
Parsol 17.89	Butyl Methoxydibenzoylmethane	2,00
Myritol 318	Caprylic/Capric Triglyceride	4,00

Emulgade SEV	Hydrogenated Palm Glycerides (and) Ceteareth-20 (and) Ceteareth-12 (and)Cetearyl Alcohol	5,00
Propilparabeno	Propylparaben	0,15
Nacol 16-98	Cetyl Alcohol	1,00
	FASE C	
TEA	Triethanolamine	0,20
	FASE D	
Péptido SEC ID n° 5		3.10 ⁻⁶ m
Perfume	Parfum (Fragrance)	qsp
Colorante		qsp

5 [0113] Los constituyentes de la fase A y de la fase B se calientan por separado entre 70°C y 75°C. La fase B se emulsiona en la fase A con agitación. La fase C se añade a 45°C aumentando la agitación. La fase D luego se añade cuando la temperatura está por debajo de 40°C. El enfriamiento se prosiguió hasta 25°C con agitación vigorosa.

2- Crema remodelante de la cara:

[0114]

10

Nombres comerciales	Nombres INCI	% máscico
	FASE A	
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	6,00
Squalane	Squalane	3,00
Cetiol SB 45	Butyrospernum Parkii (Shea Butter)	2,00
Waglinol 250	Cetearyl Ethylhexanoate	3,00
Amerchol L- 101	Mineral Oil (and) Lanolin Alcohol	2,00
Abil 350	Dimethicone	1,50
BHT	BHT	0,01
Coenzima Q10	Ubiquinone	0,10
	FASE B	
Aceite de Aguacate	Persea Gratissima (Avocado) Oil	1,25
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0,75
	FASE C	
Agua desmineralizada	Aqua (agua)	qsp
Butilenglicol	Butylene Glycol	2,00
Glucam E10	Methyl Gluceth-10	1,00
Alantoína	Allantoin	0,15
Carbopol Ultrez 10	Carbomer	0,20
	FASE D	
TEA	Triethanolamine	0,18
	FASE E	
Péptido SEC ID n°5		1.10 ⁻⁶ M
GP4G	Water (and) Artemia Extract	1,50
Collaxyl	Water (and) Butylene Glycol (and) Hexapeptide-9	3,00
	FASE F	

Perfume	Parfum (Fragrance)	qsp
Colorante		qsp

[0115] Preparar y derretir la fase A a 65-70°C. Calentar la fase C a 65-70°C. La fase B se añade a la fase A justo antes de emulsionar A en B. A unos 45°C, el carbómero se neutraliza mediante la adición de la fase D. La fase E se añade a continuación con agitación suave y el enfriamiento se continúa hasta 25°C. La fase F se añade a continuación si se desea.

3 -Crema protectora de día:

[0116]

Nombres comerciales	Nombres INCI	% másico
	FASE A	
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/Caprato	1,00
DPPG	Propylene Glycol Dipelargonate	3,00
DUB DPHCC	Dipentaerythryl Hexacaprylate/Hexacaprate	1,50
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
	FASE B	
Agua desmineralizada	Aqua (agua)	qsp 100
Glicerina	Glycerin	2,00
Carbopol EDT 2020	Acrylates/C10-30Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,15
Keltrol BT	Xanthan Gum	0,30
	FASE C	
Hidróxido Sódico (sol. al 10%)	Sodium Hydroxide	0,30
	FASE D	
Agua desmineralizada	Aqua (agua)	5,00
Stay-C 50	Sodium Ascorbyl Phosphate	0,50
	FASE E	
Butilenglicol	Butylene Glycol	2 ppm
Dekaben CP	Chlorphenesin	0,20
	FASE F	
GP4G	Water (and) Artemia Extract	1,00
Péptido SEC ID n°9		2.10 ⁻⁶ M

[0117] Preparar la fase A y calentar a 75°C con agitación. Preparar la fase B dispersando el carbopol, después la goma de xantano con agitación. Dejar reposar. Calentar a 75°C.

- 5 **[0118]** A temperatura, emulsionar A en B con agitación rotor-estator. Neutralizar con la fase C con agitación rápida. Después de enfriar a 40°C, añadir la fase D, luego la fase E. El enfriamiento se continúa con agitación suave y se añade la fase F.

LISTADO DE SECUENCIAS

10

[0119]

<110> ISP Investments INC.

<120> NUEVOS PÉPTIDOS ACTIVADORES DE LA DERMATOPONTINA Y COMPOSICIONES COSMÉTICAS QUE LOS COMPRENDEN

15

<130> BV PCT 10-146

<150> FR 1004380

<151> 2010-11-09

<160> 13

20

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> Péptido sintético

25

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> AMIDACIÓN

<400> 1

30

Asp Arg Gln Trp
1

<210> 2

<211> 4

35

<212> PRT

<213> Péptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

40

<223> AMIDACIÓN

<400> 2

Asp Arg Glu Trp
1

45

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Péptido sintético

<220>

50

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDACIÓN

<400> 3

Asp Arg Gln Trp Asn Tyr
1 5

5 <210> 4
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 4

Arg Glu Trp Gln Phe Tyr Cys
1 5

15 <210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Péptido sintético
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDACIÓN
 <220>
 25 <221> DISULFID
 <222> (7)..(8)
 <400> 5

Arg Glu Trp Gln Phe Tyr Cys Cys
1 5

30 <210> 6
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 6

Asp Arg Glu Trp Gln Phe
1 5

45 <210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Péptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 50 <223> AMIDACIÓN
 <400> 7

Asp Arg Gln Trp Asn Tyr Ala Cys
 1 5

- 5 <210> 8
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> Péptido sintético
- <220>
- <221> MOD_RES
- 10 <222> (8)..(8)
- <223> AMIDACIÓN
- <220>
- <221> DISULFID
- <222> (8)..(9)
- 15 <400> 8

Asp Arg Gln Trp Asn Tyr Ala Cys Cys
 1 5

- 20 <210> 9
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> Péptido sintético
- <220>
- <221> MOD_RES
- 25 <222> (8)..(8)
- <223> AMIDACIÓN
- <400> 9

Asp Arg Glu Trp Gln Phe Tyr Cys
 1 5

- 30 <210> 10
- <211> 9
- <212> PRT
- <213> Péptido sintético
- 35 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (8)..(8)
- <223> AMIDACIÓN
- <220>
- 40 <221> DISULFID
- <222> (8)..(9)
- <400> 10

Asp Arg Glu Trp Gln Phe Tyr Cys Cys
 1 5

- 45 <210> 11
- <211> 6
- <212> PRT
- <213> Péptido sintético
- 50 <220>
- <221> MOD_RES
- <222> (6)..(6)

<223> AMIDACIÓN
<400> 11

Asp Arg Gln Trp Lys Phe
1 5

5

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Péptido sintético
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> AMIDACIÓN
<400> 12

10

15

Arg Glu Trp Gln Phe Tyr
1 5

<210> 13
<211> 6
<212> PRT
<213> Péptido sintético
<400> 13

20

Arg Glu Trp Gln Phe Tyr
1 5

25

30

35

40

45

50

Reivindicaciones**1. Péptido de fórmula general (I):**

5 $R_1 (AA)_n-X_1-Arg-X_2-Trp-X_3-X_4-X_5-X_6 (R_3) - (AA)_p-R_2$

En la cual

X_1 representa el ácido aspártico o algún aminoácido,

X_2 representa la glutamina o el ácido glutámico,

X_3 representa la asparagina o la lisina o la glutamina o algún aminoácido,

10 X_4 representa la fenilalanina o la tirosina o algún aminoácido,

X_5 representa la tirosina o la alanina o algún aminoácido,

X_6 representa la cisteína o algún aminoácido,

AA representa cualquier aminoácido excepto la arginina, la cisteína, la leucina, la glicina y el ácido glutámico, y n y p=0 o 1, con n diferente de p;

15 R_1 representa la función amina primaria del aminoácido N-terminal, libre o sustituida por un grupo de tipo acilo (R-CO-) donde el radical R es bien una cadena alquilo de C_1 a C_{30} saturada o insaturada de tipo acetilo, o bien un grupo aromático de tipo benzoilo, tosilo o benciloxicarbonilo;

20 R_2 representa la función carboxilo del aminoácido C-terminal, que posee bien un grupo hidroxilo libre o sustituido por un grupo seleccionado entre una cadena alquilo de C_1 a C_{30} , o bien un grupo $-NH_2$, $-NHY$ o $-NYY'$ con Y e Y' representando una cadena alquilo de C_1 a C_4 ;

25 R_3 representa la función tiol de la cisteína en la posición X_6 , sea libre, sea sustituida por un grupo metilo o acetilo, sea unida de manera covalente por un puente disulfuro a otra cisteína.

2. Péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque corresponde a una de las siguientes secuencias:

(SEC ID n°1): Asp-Arg-Gln-Trp-NH₂

30 (SEC ID n°2): Asp-Arg-Glu-Trp- NH₂

(SEC ID n°3): Asp-Arg-Gln-Trp-Asn-Tyr-NH₂

(SEC ID n°4): Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys-NH₂

(SEC ID n°5): Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys(Cys)-(NH₂)

(SEC ID n°6): Asp-Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-NH₂

35 (SEC ID n°7): Asp-Arg-Gln-Trp-Asn-Tyr-Ala-Cys-NH₂

(SEC ID n°8): Asp-Arg-Gln-Trp-Asn-Tyr-Ala-Cys(Cys)-(NH₂)

(SEC ID n°9): Asp-Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys-NH₂

(SEC ID n°10): Asp-Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-Cys(Cys)-(NH₂)

(SEC ID n°11): Asp-Arg-Gln-Trp-Lys-Phe-NH₂

40 (SEC ID n°12): Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr-NH₂

(SEC ID n°13): Arg-Glu-Trp-Gln-Phe-Tyr.

45 **3. Péptido según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque está solubilizado en uno o varios disolventes fisiológicamente aceptables, seleccionados entre el agua, el glicerol, el etanol, el propanodiol, el butilenglicol, el dipropilenglicol, los diglicoles etoxilados o propoxilados, los polioles cíclicos, o cualquier mezcla de estos disolventes.**

50 **4. Péptido de fórmula general (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como medicamento.**

5. Péptido según la reivindicación 4, para su uso como agente cicatrizante.

6. Composición cosmética que comprende en un medio fisiológicamente adecuado, al menos un péptido como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como agente activo activador de la dermatopontina.
- 5 7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada porque** dicho péptido está presente en una concentración comprendida entre 10^{-9} M y 10^{-3} M, preferiblemente entre 10^{-8} M y 10^{-5} M con respecto al peso total de la composición final.
- 10 8. Composición según una de las reivindicaciones 6 o 7, **caracterizada porque** está destinada a una administración por vía tópica.
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizada porque** contiene adicionalmente al menos otro agente activo.
- 15 10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada porque** el otro agente activo se selecciona entre los agentes regenerantes, anti-envejecimiento, anti-arrugas, calmantes, anti-radicales, anti-glicación, hidratantes, antibacterianos, antifúngicos, queratolíticos, relajantes musculares, descamantes, reafirmantes, los agentes estimulantes de la síntesis de macromoléculas dérmicas o el metabolismo energético,
- 20 los agentes moduladores de la diferenciación, la pigmentación o la despigmentación cutánea, los agentes estimulantes del crecimiento de las uñas o los cabellos, los agentes estimulantes de la microcirculación, las pantallas o filtros solares o los agentes inhibidores de las metalo-proteinasas.
- 25 11. Utilización cosmética de una composición, que comprende el péptido como el definido en una de las reivindicaciones 1 a 3 como agente activo, en un medio fisiológicamente adecuado, para aumentar la expresión de las proteínas de la matriz extracelular por fibroblastos de la piel.
- 30 12. Utilización cosmética de una composición, que comprende el péptido como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como agente activo, en un medio fisiológicamente adecuado, para aumentar la densidad de la dermis y la elasticidad de la piel, prevenir o luchar contra la flacidez de los rasgos faciales o la pérdida de volumen, el adelgazamiento de la piel, la atonía, las arrugas finas, las arrugas profundas y la atrofia dérmica.
- 35 13. Utilización cosmética de una composición, que comprende el péptido como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 como agente activo, en un medio fisiológicamente adecuado, para prevenir o luchar contra la degradación de las fibras de colágeno y de las fibras elásticas de la piel sometida a rayos UV.
- 40 14. Utilización cosmética según la reivindicación 13 para prevenir o luchar contra los signos antiestéticos asociados a la elastosis y/o a la desorganización de las fibras elásticas causadas por las exposiciones a los rayos UV, y más particularmente a los rayos UVA.
- 45 15. Utilización cosmética de una composición, que comprende el péptido como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3 como agente activo, en un medio fisiológicamente adecuado, para aumentar la regeneración de la epidermis y de la dermis.
- 50 16. Método de tratamiento cosmético para prevenir y/o tratar los signos cutáneos del envejecimiento y del fotoenvejecimiento, **caracterizado porque** se aplica tópicamente sobre la piel a tratar una composición como la definida en una de las reivindicaciones
- 55 6 a 10 .

17. Método de tratamiento cosmético según la reivindicación precedente, **caracterizado porque** la composición se aplica antes de una exposición al sol, para evitar la desorganización de las fibras elásticas, o la composición se aplica después de una exposición al sol, para reparar los daños sufridos por las fibras de colágeno y las fibras elásticas.

5

10

15

20

25