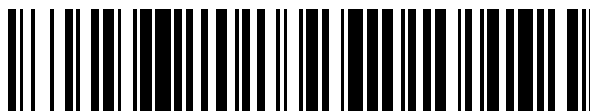


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 459**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/07** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61Q 17/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2005 E 05739528 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 1799188**

54 Título: **Uso de péptidos como agente antioxidante para la preparación de una composición cosmética y/o farmacéutica**

30 Prioridad:

**12.03.2004 FR 0402582**

**29.06.2004 FR 0407135**

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

**09.07.2015**

73 Titular/es:

**ASHLAND SPECIALTIES FRANCE (100.0%)**

**655 route du Pin Montard**

**06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**DAL FARRA, CLAUDE;**

**DOMLOGE, NOUHA y**

**PEYRONEL, DOMINIQUE**

74 Agente/Representante:

**URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio**

ES 2 540 459 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).

**USO DE PÉPTIDOS COMO AGENTE ANTIOXIDANTE PARA LA PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN COSMÉTICA Y/O FARMACÉUTICA****Descripción**

5

**[0001]** La invención se refiere al campo de la cosmética y de la farmacéutica, principalmente el campo de la dermatología. La presente invención tiene por objeto el uso de un péptido Cys-Gly dimerizado por intermedio de un puente disulfuro, como agente antioxidante, en o para la preparación de una composición cosmética y/o dermatológica y/o farmacéutica. Dicho péptido o la composición que lo contiene estando, entre otras cosas, destinados a prevenir o tratar los daños celulares causados por los radicales libres inducidos, en particular, por los contaminantes atmosféricos y/o por la radiación ultravioleta.

10

15

**[0002]** El envejecimiento de los organismos y órganos, como la piel, es un proceso obvio pero también extremadamente complejo que puede tomar formas variadas de un individuo a otro. El envejecimiento de la piel es sólo un aspecto del envejecimiento general del organismo. Hay varios factores que intervienen en este proceso, desde luego factores de orígenes endógenos, pero también factores de orígenes exógenos. Por lo tanto, una exposición excesiva a los rayos solares y, en particular, a los rayos ultravioleta, es un fenómeno que acelera el envejecimiento, también se habla de un envejecimiento foto-inducido. Se asiste por lo tanto a una decadencia prematura de la cantidad y de la calidad de los constituyentes de la piel y de la epidermis en particular. De hecho, la acción de la luz y, en particular, de la radiación UV causan la formación de radicales libres. Otros factores de origen externo, como la contaminación y las agresiones de todo tipo pueden actuar adversamente sobre la piel. Sabemos, por ejemplo, que la toxicidad de los contaminantes atmosféricos, especialmente los contaminantes gaseosos tales como el dióxido de azufre, el ozono y los óxidos de nitrógeno, está ligada en gran medida a su poder iniciador de radicales libres. Las células de la piel, en contacto directo con el ambiente externo, están por tanto particularmente expuestas a estos contaminantes.

20

25

30

35

40

**[0003]** Los radicales libres son fuentes de fenómenos de oxidación. Son componentes químicos altamente reactivos que intervienen de manera transitoria en muchos mecanismos celulares. Los radicales libres fotoinducidos provienen en gran parte del oxígeno molecular. Dada su abundancia en el organismo y su capacidad para aceptar electrones, los radicales libres derivados de ellos son los más numerosos en participar en reacciones de radicales. Se puede por lo tanto contar entre estas especies reactivas: el oxígeno singlete (producto de la excitación del oxígeno molecular por los fotones); el radical anión superóxido (producto de la adición de un electrón al oxígeno molecular); el peróxido de hidrógeno (no radical pero que puede dar lugar a la producción de radicales hidroxilo); el radical hidroxilo (muy oxidante y por tanto muy reactivo y muy tóxico para las células).

45

**[0004]** Estos radicales libres, si están incontrolados, pueden reaccionar rápidamente con moléculas vecinas dando lugar a productos tóxicos que pueden interferir con el funcionamiento fisiológico normal de las células. Por los fenómenos de oxidación y los ataques radicales que causan, los radicales libres producirán un estrés oxidativo y provocarán desgastes importantes. Provocarán, por ejemplo, daños a nivel de las membranas celulares; alterarán macromoléculas (peroxidación lipídica, carbonilación de las proteínas) y crearán mutaciones y roturas en hebras de ADN, lo que puede

conducir a la muerte de la célula. Se asocian por lo tanto a menudo con los fenómenos de necrosis de los tejidos. La presencia de estos radicales libres en la piel es probablemente responsable de un gran número de efectos indeseables. Por ejemplo, se observa prematuramente el envejecimiento al nivel de la piel como una consecuencia del fotoenvejecimiento, acelerando entre otros los fenómenos de deterioro de la elastina, del colágeno o de la fibronectina. Estos daños a veces pueden conducir a procesos de cancerización. Por tanto, es importante desarrollar sistemas capaces de luchar activamente contra estos reactivos y sus consecuencias.

**[0005]** El organismo tiene mecanismos enzimáticos de defensa contra estos radicales libres, tres enzimas constituyen las piedras angulares de esta protección: la familia de los superóxidos dismutasas (SOD), que dismutan el ión superóxido en peróxido de hidrógeno; las catalasas, generalmente confinadas en los peroxisomas, acelerando la reacción espontánea que convierte el peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua; y la glutatión peroxidasa, enzima citosólica seleniada que reduce el peróxido de hidrógeno en presencia de glutatión. Sin embargo, estos sistemas de defensas antioxidantes a menudo resultan insuficientes ante las muchas tensiones y agresiones externas a las que están sometidos los organismos y la piel en particular.

**[0006]** Muchos activos han sido ya desarrollados para combatir activamente estos radicales libres y las reacciones de oxidación que generan. Se pueden citar principalmente, por ejemplo, las vitaminas A, C o E, los polifenoles (en particular los de origen vegetal), o la quinolina y sus derivados. Sin embargo, estos activos no resuelven estos problemas de forma realmente satisfactoria y mucho queda por hacer para tener activos que presenten propiedades verdaderamente convenientes. Muchos aminoácidos también se han utilizado como agentes antioxidantes. Por ejemplo, la solicitud de patente JP06345797A describe una composición cosmética que comprende un dipéptido de fórmula H-Cys-X-OH, la solicitud de patente JP11292897 describe el pentapéptido Val-Pro-Cys-Gly-Lys como antioxidante, la solicitud de patente US 5.028.419 describe péptidos Cys-X-Y-Cys como antioxidantes, y Del Corso et al. (Archivos de Bioquímica y Biofísica, vol.397, nº 2, pp392-398) muestran que el péptido Cys-Gly mejora la acción antioxidante del glutatión. Sin embargo, tienen la desventaja de ser metabolizados muy rápidamente en las células y así poseen una eficiencia muy baja. Por tanto subsiste siempre una necesidad de activo que tenga una acción verdaderamente eficaz como agente antioxidante y/o como un agente anti-radical,

**[0007]** La presente invención tiene por objeto llenar este vacío y su objetivo principal es proporcionar un nuevo principio activo antioxidante y/o anti-radical. Los inventores han tenido éxito en la selección de sustancias particulares que tienen propiedades notables cuando se aplican a la piel. Han descubierto, de manera inesperada, que un péptido correspondiente a la fórmula general (AA)<sub>n</sub>-Cys-Gly-(AA)<sub>n</sub>, y en particular el péptido de secuencia Cys-Gly dimerizado por medio de un puente disulfuro, tiene propiedades antioxidantes cuando se aplica sobre la piel. Este péptido de bajo tamaño molecular tiene, entre otras, como particularidad una muy alta estabilidad en las células. Este péptido, en oposición a los aminoácidos que lo constituyen, está muy poco degradado, lo que le permite actuar de una manera particularmente eficaz.

**[0008]** Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto el uso de una cantidad eficaz de al menos un péptido que corresponde a la fórmula general (I):

(Cys-Gly (I)

como agente antioxidante y/o anti-radical, solo o en combinación con al menos otro agente activo, en o para la preparación de una composición cosmética y/o dermatológica, el péptido estando dimerizado a través de un puente disulfuro.

**[0009]** Por lo tanto, el péptido de la invención es un dipéptido en forma dimerizada, es decir, correspondiente a la fórmula general Cys-Gly-S-S-Cys-Gly. Este dipéptido dimerizado, de secuencia Cys-Gly se utilizará ventajosamente como agente activo, solo o en asociación con al menos otro agente activo, en o para la preparación de una composición cosmética y/o dermatológica.

**[0010]** Se entiende por " dipéptido de secuencia Cys-Gly dimerizado", dos dipéptidos interconectados por puentes disulfuro; los aminoácidos cisteína, que componen el dipéptido, que poseen funciones tioles capaces de crear este tipo de enlace. Este compuesto tiene por tanto la secuencia descrita anteriormente, se llama diglicilcistina: los dos residuos cisteínas unidos entre sí por un grupo tiol, teniendo el nombre de cistina.

**[0011]** El término "aminoácido" se refiere aquí a cualquier ácido orgánico natural o no natural que tiene la fórmula (II):

$$\text{-NHR-CR-C(O)-O-} \quad (\text{II})$$

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

**[0012]** El término "péptido" indica un encadenamiento de dos o varios aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o por enlaces peptídicos modificados.

**[0013]** Por péptido debe entenderse el péptido natural o sintético de la invención como se describe anteriormente, sea obtenido por proteólisis o de forma sintética, o cualquier péptido natural o sintético cuya secuencia está total o parcialmente constituida por la secuencia del péptido descrito anteriormente.

**[0014]** Puede ser que por cuestiones de resistencia a la degradación, sea necesario utilizar una forma protegida del péptido de la invención. La forma de protección debe obviamente ser una forma biológicamente compatible y debe ser compatible con uso en el campo de la cosmética o de la farmacia. Pueden considerarse muchas formas de protección biológicamente compatibles, que son bien conocidas para los expertos en la técnica como, por ejemplo, la acilación o la acetilación del extremo amino-terminal, o la amidación o la esterificación del extremo carboxi-terminal. Así, la invención se refiere a un uso como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el péptido está en una forma protegida o no. Preferiblemente, se utiliza una protección basada bien la acilación o la acetilación del extremo amino-terminal o en la amidación o la esterificación del extremo carboxi-terminal, o ambas.

**[0015]** Los derivados de aminoácidos y los derivados de péptidos también pueden constituir el péptido de la invención. Estos derivados incluyen, por ejemplo, los aminoácidos y péptidos unidos entre sí por un enlace pseudo-peptídico. Se entiende

por "enlace pseudo- peptídico" así como todos los tipos de enlaces susceptibles de reemplazar a los enlaces peptídicos "clásicos".

5 **[0016]** En el campo de los aminoácidos, la geometría de las moléculas es tal que se pueden teóricamente presentar bajo la forma de isómeros ópticos diferentes. Hay de hecho una conformación molecular del aminoácido (AA) tal que desvía a la derecha el plano de polarización de la luz (conformación dextrógira o D-aa), y una conformación molecular del aminoácido (aa) tal que desvía a la izquierda el plano de polarización de la luz (conformación levógira o L-aa). La naturaleza no ha retenido para los aminoácidos naturales más que la conformación levógira. En consecuencia, un péptido de origen natural consistirá solamente de aminoácidos de tipo L-aa. Sin embargo, la síntesis química en laboratorio hace posible preparar aminoácidos que tienen las dos conformaciones posibles. A partir de este material de base, es así posible incorporar en la síntesis de péptidos también aminoácidos bajo la forma de isómeros ópticos, dextrógiro o levógiro. Por lo tanto, los aminoácidos que constituyen el péptido según la invención pueden estar bajo configuración L- y D-; preferiblemente, los aminoácidos están en forma L. El péptido de la invención por lo tanto puede estar en forma L-, D- o DL-.

10 **[0017]** Los péptidos de la invención pueden prepararse por todos los métodos adecuados, así los péptidos pueden ser péptidos aislados a partir de péptidos y proteínas existentes naturalmente, péptidos recombinantes, péptidos sintéticos o péptidos producidos por una combinación de estos métodos. Por supuesto, los métodos para preparar los péptidos de la invención son bien conocidos por la persona experta. Por lo tanto, el péptido de la invención puede ser un péptido natural o sintético. Preferentemente según la invención, el péptido se obtiene por síntesis química.

20 **[0018]** Un aspecto esencial de la invención es el uso de al menos un péptido como se define anteriormente, en o para la preparación de una composición cosmética y/o farmacéutica, para uso tópico, destinada principalmente para obtener una actividad protectora frente a las especies reactivas del oxígeno. Dichos péptidos se utilizan ventajosamente como agente antioxidante y/o como agente anti-radical. Por agente anti-radical se entiende cualquier compuesto capaz de atrapar los radicales libres. Este activo es, de hecho, capaz de bloquear las reacciones en cadena de los radicales libres antes de las etapas finales de degradación de los constituyentes biológicos de la piel, se habla entonces de compuestos antioxidantes.

30 **[0019]** El péptido de la invención se puede usar ventajosamente en o para la preparación de una composición cosmética y/o farmacéutica, como agente de fotoprotector y, en particular, como un agente fotoprotector "secundario". Se distingue, de hecho, los agentes fotoprotectores primarios de los agentes fotoprotectores secundarias. Los agentes fotoprotectores primarios son sustancias que ejercen un poder físico: son capaces de absorber los rayos UV y devolverlos en forma de calor para proteger la piel. Los agentes fotoprotectores secundarios son sustancias que tienen más un efecto biológico; estos son, por ejemplo, los agentes de tipo antioxidantes que interrumpen las cadenas de reacciones fotoquímicas que se activan cuando la radiación UV penetra en la piel.

40 **[0020]** Por sus actividades particulares, los compuestos de la invención se pueden usar ventajosamente en o para la preparación de una composición cosmética y/o farmacéutica, de uso tópico, destinada en particular para luchar de manera preventiva y/o curativa contra las manifestaciones del envejecimiento de la piel y, sobre todo,

para luchar contra y/o prevenir el envejecimiento foto-inducido. Por manifestaciones cutáneas del envejecimiento se entiende todos los cambios en la apariencia externa de la piel debidos al envejecimiento como, por ejemplo, las arrugas y líneas finas, la piel marchita, piel la flácida, la piel adelgazada, la falta de elasticidad y/o de tono de la piel, la piel mate y sin brillo o las manchas de pigmentación de la piel, pero también todos los cambios internos en la piel que no se traducen sistemáticamente por un aspecto externo modificado como, por ejemplo, todas las degradaciones internas de la piel consecutivas a una exposición a la radiación ultravioleta. El péptido de la invención o la composición que lo contiene permitirá luchar, especialmente, contra la pérdida de elasticidad y firmeza de la piel.

**[0021]** El péptido de la invención puede proteger la piel contra todo tipo de agresión externa. Así, puede estar destinado a proteger los sustratos de queratina y, más particularmente, a proteger la piel y/o los tegumentos contra todo tipo de agresión externa. El uso de este compuesto, o de una composición que lo contiene, permitirá que los sustratos de queratina sean protegidos y resistan mejor el estrés que produce el ambiente.

**[0022]** Se entiende por el término "agresión externa", las agresiones que puede producir por el ambiente. A título de ejemplo, se puede citar agresiones tales como la contaminación, los rayos UV, o los productos irritantes tales como los tensioactivos, conservantes o los perfumes. 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, principalmente, a las emisiones de disolventes de pinturas, de colas, o de papeles pintados (tales como tolueno, estireno, xileno o benzaldehídos), o incluso el humo de cigarrillo.

**[0023]** El péptido de la invención permitirá sobre todo proteger la piel y/o los tegumentos de las agresiones que conducirían a la formación de radicales libres y crearían así un estrés oxidativo. Así, el compuesto de la invención permitirá luchar contra los daños estéticos provocados en la piel y/o los cabellos por los radicales libres inducidos, especialmente por los contaminantes atmosféricos y por la radiación. El compuesto podrá ser utilizado en o para la preparación de una composición cosmética y/o farmacéutica destinada a prevenir o tratar los daños celulares causados por los radicales libres inducidos, entre otros, por los contaminantes atmosféricos y/o por la radiación ultravioleta. Más generalmente, por su acción antioxidante, el compuesto de la invención puede usarse en o para la fabricación de una composición para proteger la piel contra el estrés, especialmente contra el estrés oxidativo.

**[0024]** Por otra parte, en otro aspecto, el péptido de la invención permitirá ventajosamente luchar contra las manifestaciones de la inflamación resultante de estas agresiones; permitirá, en particular, luchar contra las manifestaciones cutáneas de la inflamación.

**[0025]** En otro aspecto, la invención se refiere a una composición cosmética y/o dermatológica caracterizada porque contiene, en un medio aceptable, como principio activo, al menos un péptido como se ha definido anteriormente. Según un método de realización particularmente ventajoso de la invención, la composición contiene un péptido de secuencia Cys-Gly. Según un método de realización actualmente preferido de la invención, el dipéptido estará en forma dimerizada. Se entiende que el péptido de la invención puede ser utilizado solo o en combinación con al menos otro agente activo.

**[0026]** La composición que contiene el péptido de la invención puede ser una composición cosmética o dermatológica o farmacéutica. Preferentemente según la invención, la composición es una composición cosmética ya que está destinada a mejorar el aspecto y el comportamiento cutáneo general de la persona que lo utiliza.

5 La composición según la invención es preferentemente una composición cosmética y/o dermatológica adecuada para la administración tópica cutánea que comprende un medio cosméticamente o farmacéuticamente aceptable. La invención se refiere, en particular, una composición cosmética destinada a obtener una acción antioxidante y/o la acción anti-radical cuando se aplica a la piel.

10 **[0027]** Es obvio que la invención se refiere a los mamíferos en general y más particularmente a los seres humanos.

**[0028]** Según una realización ventajosa de la invención, los compuestos antes mencionados de la invención son, antes de su uso, disueltos en uno o varios disolventes cosmética o farmacéuticamente aceptables, utilizados clásicamente por el experto en la técnica, tales como agua, etanol, propilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol, diglicoles etoxilados o propoxilados, polioles cíclicos, vaselina, un aceite vegetal o cualquier mezcla de estos disolventes. De acuerdo con otra forma de realización ventajosa de la invención, los compuestos precitados son, antes de su uso, solubilizados en un vector cosmético o farmacéutico, como los liposomas o adsorbidos en polímeros orgánicos pulverulentos, soportes minerales como talcos y bentonitas, y más generalmente solubilizados en, o fijados sobre, cualquier vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.

20 **[0029]** Por supuesto, es obvio que el compuesto de la invención puede ser utilizado solo o en combinación con al menos otro agente activo, en o para la preparación de una composición cosmética y/o dermatológica y/o farmacéutica.

**[0030]** La cantidad eficaz de ingrediente activo corresponde a la cantidad necesaria para obtener el resultado deseado. Según una realización ventajosa de la invención, el péptido precitado está presente en las composiciones de la invención en una concentración entre unas 0,005 y 500 ppm (partes por millón), y preferentemente en una concentración comprendida entre 0,05 y 50 ppm, aproximadamente, con respecto al peso total de la composición final. Según una realización particularmente ventajosa, la concentración del activo según la invención está comprendida entre 0,1 y 5 ppm, aproximadamente, con respecto al peso total de la composición final.

30 **[0031]** Cualquiera que sea la forma de realización de la invención, la composición según la invención puede ser ingerida, inyectada o aplicada sobre la piel (a cualquier zona cutánea del cuerpo), los cabellos, las uñas o las mucosas. Dependiendo del modo de administración, la composición según la invención puede presentarse en cualquier forma farmacéutica utilizada normalmente. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se presentan bajo una forma galénica adaptada para la vía tópica cutánea. Cubren todas las formas cosméticas o dermatológicas. Estas composiciones deben pues contener un medio cosméticamente aceptable, es decir compatible con la piel, los pelos o los cabellos.

40 **[0032]** Estas composiciones pueden presentarse, en particular en forma de solución acuosa, hidroalcohólica u oleosa; de una emulsión aceite-en-agua, agua-en-aceite o emulsiones múltiples; también pueden presentarse en forma de cremas, suspensiones o polvos, adecuados para la aplicación a la piel, las mucosas, los labios y/o los cabellos.

**[0033]** Estas composiciones pueden ser más o menos fluidas y tener el aspecto de una crema, de una loción, de una leche, de un suero, de una pomada, de un champú, de un gel, de una pasta o de una espuma. También pueden presentarse en forma sólida, tal como un bastoncillo o aplicarse a la piel en forma de aerosol. Pueden ser  
 5 utilizadas como un producto de cuidados y/o como producto de maquillaje de la piel. Para la inyección, la composición de la invención puede estar en forma de loción acuosa, oleosa o en forma de suero. Para aplicación a los ojos, la composición puede estar en forma de gotas y para la ingestión, puede presentarse en forma de cápsulas, gránulos, jarabes o comprimidos. Estas composiciones comprenden, además,  
 10 cualquier aditivo usualmente utilizado 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, absorbentes de olores, ingredientes cosméticos o farmacéuticos, aceites esenciales, vitaminas, ácidos grasos esenciales,  
 15 tensioactivos, polímeros formadores de película, etc.

**[0034]** En todos los casos, el experto se asegurará de que estos adyuvantes y sus proporciones se eligen para no perjudicar las propiedades ventajosas buscadas de la composición según la invención. Estos aditivos pueden, por ejemplo, corresponder a 0,01 a 20% en peso total de la composición. Cuando la composición de la invención es  
 20 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 co-emulsionantes utilizados en la composición se elegirán entre los clásicamente utilizados en el campo considerado. Por ejemplo, se pueden utilizar en una proporción que de 0,3 a 30% en peso, en base al peso total de la composición. Por supuesto, el  
 25 experto velará para seleccionar los compuestos adicionales eventuales, activos o no activos, y/o sus cantidades de manera que las propiedades ventajosas de la mezcla no sean, o no sustancialmente, alteradas por la adición considerada.

**[0035]** Las composiciones de la invención encuentran una aplicación en particular como composiciones cosméticas o farmacéuticas para la piel, las mucosas y/o las  
 30 semi-mucosas, pero también como composición cosmética para los cabellos y/o los pelos. Encuentran una aplicación muy particular como producto de protección y/o de cuidado de la piel. La composición de acuerdo con la invención es, preferiblemente, una composición capaz de mantener o cuidar la piel, pero también es una composición capaz de prevenir y/o luchar contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo,  
 35 en particular contra el envejecimiento foto-inducido. La composición según la invención es igualmente capaz de proteger la piel contra las agresiones externas causadas en particular por la acción de los rayos solares o por otros agentes físicos, químicos o biológicos, actuando principalmente por supresión la formación de radicales libres oxigenados y las reacciones que causan.

**[0036]** También puede considerarse una aplicación en el campo de las composiciones de maquillaje de la piel del rostro y del cuerpo, tales como las barras de labios, las bases de tintes, las cremas tintadas, los bastoncillos correctores, las composiciones anti--solaires o de bronceado artificial.

**[0037]** Las composiciones objeto de la invención encuentran su aplicación en un gran  
 45 número de tratamientos especialmente cosméticos o dermatológicos y pueden constituir una composición cosmética, en particular para el tratamiento, la protección, el cuidado, el desmaquillaje y/o la limpieza de la piel, de los labios y/o del cabello y/o para el maquillaje de la piel, los labios, las pestañas y/o el cuerpo. La composición



según la invención también puede consistir en preparaciones sólidas que comprenden igualmente jabones o pastillas de limpieza. La composición también puede acondicionarse como una composición para aerosol que comprende igualmente un agente propulsor bajo presión. La composición también puede ser para uso bucodental, tal como una pasta dentífrica. La composición de la invención también puede ser una composición cosmética destinada a una administración por vía oral. Para la administración oral, la composición de la invención puede estar en cualquier forma apropiada, particularmente en forma de una solución bebible, un jarabe, un comprimido, una gragea, una cápsula o incluso, un alimento o suplemento nutricional.

[0038] En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento cosmético para el tratamiento de la piel, especialmente la piel envejecida y/o para combatir los fenómenos de envejecimiento celular que consiste en aplicar sobre la superficie de la piel una cantidad eficaz de composición como se ha definido anteriormente para obtener la acción deseada. En un método preferido de realización de la invención, el método según la invención permite luchar contra el envejecimiento foto-inducido.

[0039] La presente invención se refiere, de la misma manera, a un proceso de tratamiento cosmético para proteger la piel y/o los tegumentos contra todo tipo de agresión externa. La presente invención se refiere, de la misma manera, a un método de tratamiento cosmético para luchar contra daños antiestéticos provocados sobre la piel y el cabello por los radicales libres inducidos especialmente por los contaminantes atmosféricos y la radiación ultravioleta. Método que consiste en aplicar a la piel o el cabello una composición como se ha definido anteriormente. La presente invención también se refiere a un método de tratamiento de la inflamación de la piel que consiste en aplicar sobre la piel o el cabello una composición como se ha definido anteriormente.

[0040] Realizaciones particulares de este procedimiento de tratamiento cosmético igualmente resultan de la descripción anterior. El método de tratamiento cosmético de la invención puede ser aplicado en particular aplicando las composiciones cosméticas tales como definidas anteriormente, según la técnica de utilización habitual de estas composiciones, por ejemplo: aplicación de cremas, geles, sueros, lociones, leches, champús o composiciones de protección solar, en la piel o el cabello, o aplicación de dentífrico sobre las encías.

[0041] Otras características y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto con la lectura de los ejemplos dados a título ilustrativo y no restrictivo.

### **Ejemplo 1: Demostración del efecto antioxidante del péptido Cys-Gly dimerizado sobre fibroblastos.**

#### **I. Protocolo experimental :**

[0042] Fibroblastos primarios, en un pasaje comprendido entre P6 y P13, han sido sembrados en cajas de diámetros 100 a unas 250.000 células por placa. Estas células se incuban a continuación a 37°C en una atmósfera saturada con 5% de CO<sub>2</sub> hasta que alcanzan el 60-70% de confluencia.

[0043] Después de alcanzar la confluencia deseada, las células reciben el activo o el medio de cultivo, por un período de 24 horas. Estas células son luego irradiadas, o no,

con UVB a 100 mJ / cm<sup>2</sup> (o con UVA). Durante el tiempo de irradiación, las cajas se tratan con PBS solo o con el producto a ensayar diluido en PBS.

**[0044]** Se han realizado cuatro condiciones de estudio: dos condiciones de control con el medio de cultivo y con, o sin, irradiación UVB (o UVA); dos condiciones con el activo (el dipéptido dimerizado Cys-Gly de la invención, diluido a 1% en el medio de cultivo) y con, o sin, irradiación UVB (o UVA). Las células se tratan de manera diferente de acuerdo con los ensayos realizados posteriormente:

- En el caso de valoración de la actividad catalasa, las células se vuelven a poner en cultivo durante 30 minutos con o sin la presencia del activo de la invención.
- Para la valoración de la carbonilación de las proteínas, las células son detenidas directamente después de la irradiación.
- Para la revelación de la actividad SOD, las células se vuelven a poner en cultivo durante 24 horas, en presencia o no de los activos de la invención.
- Para la valoración de la peroxidación lipídica, las células se tratan con UVA.

**[0045]** Las muestras de ensayo se preparan recuperando todas las células de los diámetros 100 y lisándolas con un tampón adecuado que contiene inhibidores de proteasas, así como "raspándolas". La suspensión celular obtenida se tritura a continuación (por paso en la jeringa) para extraer los más proteínas posibles. Entonces, finalmente, los extractos de proteínas se centrifugan a 12.500 rpm durante 5 minutos para recuperar sólo el sobrenadante. Se realiza un ensayo de proteínas por BCA para normalizar todas las muestras a la misma concentración.

## II. Puesta en evidencia de la actividad de la superóxido dismutasa:

**[0046]** La superóxido dismutasa (SOD) es un sistema enzimático que asegura una protección eficaz contra los radicales libres. Esta enzima cataliza en efecto la dismutación de un radical libre, el anión superóxido, en peróxido de hidrógeno. Este peróxido de hidrógeno se eliminará por la catalasa.

**[0047]** El principio de este ensayo se basa en una migración de las proteínas totales de un extracto celular, en una electroforesis en gel de poliacrilamida (gel PAGE nativa), que luego se colorea con el fin de permitir la detección de la actividad de SOD.

**[0048]** Las muestras a ensayar, correspondientes a las cuatro condiciones descritas anteriormente, se depositan sobre un gel de poliacrilamida al 8% y se someten a electroforesis durante 2 horas a 100 V. Al final de la migración, el gel se tiñe por una mezcla de NBT (nitroazul de tetrazolio) y riboflavina. Para este ensayo, las muestras recibieron una aplicación del activo según la invención al 1% durante la irradiación UVB en 100 mJ/cm<sup>2</sup> y 24 horas antes y después del estrés.

**[0049]** La ausencia de coloración demuestra la presencia de una actividad SOD. La riboflavina, en presencia de luz, forma un anión superóxido soportado por NBT y que resulta en la coloración del gel en violeta. En presencia de la SOD, el anión superóxido se degradará, y la coloración violeta no tendrá lugar por ello. Las bandas acromáticas obtenidas pueden luego ser cuantificadas con respecto a su intensidad.

**[0050]** La tabla siguiente ilustra el resultado de la cuantificación de la intensidad de las bandas, resultante de la actividad de la SOD, en función de las diferentes condiciones de estudio.

Condiciones de estudio	% de intensidad de las bandas Acromáticas
-activo / -UVB	100
-activo / +UVB	146,15
+activo / -UVB	123,08
+activo / +UVB	292,31

**[0051]** Los resultados obtenidos demuestran que, en presencia del activo según la invención, la actividad de la SOD aumenta. La intensidad de las bandas, representativa de la actividad de la SOD, se dobla cuando el activo se aplica sobre células que han sufrido una irradiación con UVB, en comparación con las células que no han recibido el activo.

### III. Valoración de la actividad Catalasa:

**[0052]** La catalasa es una de las enzimas más importantes que intervienen en el sistema de defensa contra los radicales libres. Es un poderoso antioxidante celular. Actúa reduciendo el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) producido por la SOD en oxígeno y en agua ( $O_2$  y  $H_2O$ ). El estudio de la actividad de la catalasa se lleva a cabo por medidas espectrofotométricas. La actividad, presente en la muestra, se calcula midiendo la velocidad de desaparición del peróxido de hidrógeno.

**[0053]** Durante su preparación, las muestras a ensayar son tratadas con el dipéptido según la invención, al 1%, 24 horas antes de la irradiación, durante la irradiación con UVB a  $100 \text{ mJ} / \text{cm}^2$ , y otros 30 minutos después de irradiación. La cinética de desaparición del  $H_2O_2$  en la muestra, diluida en un tampón fosfato, se mide a una longitud de onda de 240 nm; el cero previamente habrá sido efectuado con un tampón fosfato a 50 mM, a continuación, la concentración del sustrato ( $H_2O_2$ ), en este mismo tampón, se habrá ajustado a 14 mM, lo que corresponde a una absorbancia comprendida entre 0,52 y 0,55.

**[0054]** Este estudio muestra un aumento de la actividad de la catalasa cuando las células se tratan con el activo en comparación con las células no tratadas.

### IV. Valoración de la carbonilación de proteínas:

**[0055]** La carbonilación de proteínas es un fenómeno resultante del estrés oxidativo y de sus consecuencias: la oxidación de las macromoléculas por los radicales libres. Esta carbonilación proviene de la escisión oxidativa de las proteínas o de una oxidación de los residuos arginina, lisina, prolina o treonina. La valoración de la carbonilación de las proteínas se produce gracias a una técnica EIA " Enzyme Immuno Assay".

**[0056]** La primera etapa de este método consiste en complejar con el DNP las muestras, por un lado, y por otro lado, con una gama de BSA oxidada. Este reactivo se fija específicamente a los grupos carbonilos que serán valorados por método ELISA, gracias a un anticuerpo anti-DNP acoplado a una peroxidasa. La gama de BSA oxidada (de concentración conocida en grupos carbonilos) se utiliza para la calibración. Para esta manipulación, las muestras se colocaron en presencia del activo según la invención al 1%, 24 horas antes y durante la irradiación UVB en  $100 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ .

**[0057]** Una vez complejadas las muestras y la gama con el reactivo DNP, se depositan sobre una placa de 96 pocillos durante toda una noche, y luego cada pocillo se satura

con la BSA reducida. Los pocillos, a continuación, se lavan y se marcan con el anticuerpo anti-DNP biotinilado. Un nuevo lavado se realiza para acoplar el complejo estreptavidina-peroxidasa con la biotina. Después de un último lavado, el sustrato de la enzima, el TMB, se añade en cada pocillo. La lectura se toma a 490 nm después de la adición de ácido sulfúrico 2,5 M. La concentración en grupo carbonilo de cada muestra se determina gracias a la gama de BSA oxidada.

**[0058]** La tabla siguiente ilustra la concentración en grupos carbonilo (en mmol/g de proteínas) para cada muestra en función las diferentes condiciones estudiadas.

Condiciones de estudio	Concentración en gpt carbonilo ( $\mu\text{mol/g}$ de prot.)
-activo / -UVB	2,31
+activo / -UVB	1,92
-activo / +UVB	2,57
+activo / +UVB	1,90

**[0059]** Los resultados muestran una disminución de la carbonilación de las proteínas cuando las células se tratan con el activo de la invención. En particular, se observa una disminución importante de esta carbonilación cuando las células son tratadas con el activo y sometidas a una irradiación, en comparación con las células irradiadas pero no tratadas con el activo.

#### V. Valoración de la peroxidación lipídica:

**[0060]** Entre los principales efectos adversos causados por el estrés oxidativo, se puede citar los daños causados a las macromoléculas tales como los lípidos y, más particularmente, los fenómenos de peroxidación de los lípidos. Esta peroxidación es el resultado de un mecanismo de adición de radicales libres sobre los ácidos grasos causando así fragmentaciones o alteraciones de su estructura. La valoración de la peroxidación lipídica, por lo tanto, permite cuantificar los desgastes causados por el estrés oxidativo y/o cuantificar la protección contra este estrés.

**[0061]** El principio de esta valoración se basa en la formación de un cromógeno de color rosa absorbente a 532 nm. Este compuesto está formado por la asociación, en medio ácido y con calor, de una molécula de malonaldehído (MDA), producida por peroxidación lipídica, con dos moléculas de ácido tiobarbitúrico (TBA). La cantidad de MDA producida se determina mediante la lectura en un espectrofotómetro; esta cantidad de MDA es proporcional al fenómeno de peroxidación lipídica.

**[0062]** La valoración de la peroxidación lipídica se efectuó sobre las células irradiadas (o no) con  $5 \text{ J/cm}^2$  UVA. La siguiente tabla muestra los resultados de las mediciones de la cantidad de MDA obtenida en función de las diferentes condiciones de estudio

Condiciones de estudio	Cantidad de MDA (pg/mg de proteínas)	% de inhibición respecto a condiciones de control
a. CTR	743	-
b. Act	673	- 13,45 %
c. UVA CTR	955	-
d. UVA Act	627	- 34,34 %

5 **[0063]** Este estudio demuestra una inhibición del fenómeno de peroxidación lipídica cuando las células se tratan con el activo en comparación con las células no tratadas. Esta inhibición es aún más significativa cuando las células han sufrido un tratamiento con los UVA.

#### VI. Conclusión

10 **[0064]** La SOD y la catalasa son sistemas enzimáticos especializados en la protección de las células contra los daños ocasionados por los radicales libres. Así, un aumento de la actividad de la SOD y de la catalasa resulta de una activación del sistema de protección celular existente naturalmente, esta activación permitiendo una mejor protección contra los estrés oxidantes. Por tanto, estos ensayos nos permiten demostrar que el péptido Cys-Gly dimerizado según la invención actúan como agente  
15 antioxidante y anti-radical.

**[0065]** Estas conclusiones se ven reforzadas también mediante la evaluación de la cantidad de proteína carbonilada, un marcador de los daños causados por los radicales libres y por el estudio de la peroxidación lipídica. Esto demuestra, de hecho, que los compuestos activos de la invención protegen las células contra los efectos  
20 oxidantes inducidos por los UVA. Estos resultados nos permiten concluir que los péptidos de la invención activan una serie de mecanismos implicados en la defensa contra el estrés celular y la oxidación.

#### **Ejemplo 2: Demostración del efecto del activo según la invención sobre la viabilidad celular.**

##### I. Ensayo de citotoxicidad por fijación del rojo neutro

30 **[0066]** Fibroblastos primarios son sembrados en una placa de 96 pocillos (a 20.000 células por pocillo aproximadamente). Una vez que las células han alcanzado 70% de confluencia, el dipéptido dimerizado Cys-Gly según la invención, diluido a 1%, se aplica sobre la placa durante 24 horas. Entonces, una mitad de la placa se irradia con UVB a 100 mJ/cm<sup>2</sup> y la otra mitad no es irradiada. Las células se vuelven a continuación a poner en cultivo durante 24 horas en presencia del activo, y luego se  
35 incuban en presencia de rojo neutro.

**[0067]** El rojo neutro (un colorante "supravital") se fija específicamente a los lisosomas de las células vivas, la coloración será así proporcional a la viabilidad celular. Después de la adición de una solución de revelado, solubilizando el rojo neutro, se mide la absorbancia a 540 nm.

40 **[0068]** Los resultados, mostrados en la tabla a continuación representan el porcentaje de viabilidad celular en función de las diferentes condiciones estudiadas, en comparación con la condición de control.

Condiciones de estudio	% de viabilidad celular
-activo / -UVB	100
+activo / -UVB	96,70
-activo / +UVB	80,00

+activo / +UVB	94,50
----------------	-------

[0069] Estos resultados nos permiten concluir que el activo de la invención no es perjudicial para las células, y por el contrario, que las protege cuando éstas están sometidas a agresiones de orígenes externos, en particular la radiación UV. Se observa, de hecho, un aumento en la viabilidad celular de 14,5% cuando las células se someten a una irradiación con UVB y son tratadas con el activo según la invención en comparación con las células no tratadas con el activo. Estos resultados demuestran por lo tanto claramente que el péptido según la invención genera un efecto protector significativo al nivel celular.

## II. Visualización y cuantificación de las lesiones del ADN.

[0070] Un estudio del efecto citoprotector del activo según la invención se ha realizado para evaluar la incidencia del dipéptido dimerizado Cys-Gly de la invención sobre los daños provocados al nivel del ADN. Se hizo posible este estudio por el ensayo de cometas (o "Single Cell Gel Electroforesis"), una técnica micro electroforética corta y sensible que permite visualizar y cuantificar las roturas del ADN en células individuales.

[0071] Una línea de fibroblastos primarios se siembra sobre cajas de diámetros 100, una vez que las células alcanzan 70% de confluencia, las muestras se preparan y se tratan con el activo, diluido a 1%, 24 horas antes de la irradiación, durante la irradiación UVB a 100 mJ/cm<sup>2</sup>, y 24 horas después de la irradiación. Las cajas no tratadas por el activo sirven de control. Una suspensión celular a 100 000 células/ml se lleva a cabo a continuación, se recogen 500 ml, se incluyen en una solución de agarosa y se reparten entre portaobjetos y cubreobjetos. Las células se lisan en frío. El ADN se desnaturaliza a continuación, por un tampón alcalino seguido por una electroforesis corta (250 mA durante 30 minutos), y se revela mediante adición de yoduro de propidio. Los portaobjetos se observan luego bajo un microscopio de fluorescencia. El ADN de una célula alterada se extiende hacia el ánodo en proporción al número de roturas y forma una cometa, el ADN altamente degradado se encuentra en la "cola" de la cometa. Una célula intacta sigue siendo redonda, el ADN manteniéndose compactado en la "cabeza" de la cometa.

[0072] Se realiza la evaluación de las lesiones del ADN usando un software analizador de imágenes para determinar el porcentaje de la degradación de ADN, por evaluación cuantitativa del "Tail Moment", un parámetro definido como el producto de la longitud de la cometa por el porcentaje de ADN en su parte distal.

[0073] La tabla siguiente representa la evaluación de los " Tail Moment ", medidos en fibroblastos tratados de acuerdo a las diferentes condiciones, así como el porcentaje de este " Tail Moment " en comparación con el control UV, es decir, en la condición en la que las células se someten a una irradiación sin que se aplique el activo. El control UV que representa la condición en la que el "Tail Moment " es el más importante, es decir, la condición en la que el ADN es el más dañado.

Condiciones de estudio	Medida del "Tail Moment"	% del "Tail Moment" respecto al control UV
-activo / -UVB	2648,51	2,99

-activo / +UVB	88592,41	100
+activo / -UVB	1576,82	1,78
+activo / +UVB	23696,54	26,75

5 [0074] Los resultados obtenidos demuestran que las células sometidas a una irradiación de UV sufren importantes importantes daños al nivel del ADN, mientras que las células tratadas con el activo según la invención los tienen mucho menores. En efecto, estos resultados demuestran que las células tratadas con el activo tienen una protección que aumenta en un 73% cuando las células han sufrido una irradiación, en relación con las células no tratadas. Estos resultados nos permiten concluir que el péptido de la invención juega un papel importante en la protección del ADN.

10

**Ejemplo 3** : Préparation de composiciones.

[0075] Las cantidades indicadas se dan en porcentaje en peso.

15 1- Crema de cuidado antiarrugas:

[0076]

Nombres comerciales	Nombres INCI	% másico
<i>Fase A</i>		
Montanov 68	Cetearyl Alcohol (and) Cetearyl Glucoside	6,00
Squalane	Squalane	3,00
Cetiol SB 45	Butyrospermum 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
<i>Fase B</i>		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	Qsp
Butilenglicol	Butylene Glycol	2,00
Glucam E10	Methyl Gluceth-10	1,00
Alantoína	Allantoin	0,15
Carbopol Ultrez 10	Carbomer	0,20
<i>Fase C</i>		
Aceite de Aguacate	Persea Gratissima (Avocado) Oil	1,25
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0,75
<i>Fase D</i>		
TEA	Triethanolamine	0,18
<i>Fase E</i>		
diglicilcistina		2 ppm

Perfume	Parfum (Fragrance)	Qsp
Colorante		qsp

- 5 **[0077]** Los constituyentes de la fase A y de la fase B se calientan por separado a una temperatura entre 65°C y 70°C, la fase C se incorpora, a continuación la fase A se emulsiona en la fase B. El carbómero es neutralizado en la fase D a una temperatura alrededor de 45°C. La fase E se añade a continuación con agitación y el enfriamiento se hace hasta 25°C.

2 - Anti-Aging Loción Corporal:

- 10 **[0078]**

Nombres comerciales	Nombres INCI	% másico
<i>Fase A</i>		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	qsp
Carbopol EDT 2020	Acrylates/CL 0-30 Alkylacrylate Crosspolymer	0,10
Glicerina	Glycerin	1,20
EDTA	Trisodium EDTA	0,65
Propilenglicol	Propylene Glycol	1,50
<i>Fase B</i>		
Miglyol 812	Caprylic/Capric triglyceride	2,50
Amerchol L 101	Mineral Oil (and) Lanolin Alcohol	2,00
Squalane	Squalane	1,50
Cetiol SN	Cetearyl Isononanoate	2,00
Estearina TP	Stearic Acid	2,00
Tegin	Glyceril Stearate SE	3,00
Lanette 16	Cetyl Alcohol	0,20
Dow Corning 200 Fluid	Dimethicone	0,50
Phenonip	Phenoxyethanol (and) Methylparaben (and) Ethylparaben (and) Butylparaben (and) Propylparaben (and) Isobutylparaben	0,70
<i>Fase C</i>		
TEA	Triethanolamine	0,08
<i>Fase D</i>		
diglicilcistina		0,5 ppm
Perfume	Parfum (Fragrance)	Qsp
Colorante		qsp

- 15 **[0079]** Los constituyentes de la fase A y de la fase B se calientan por separado a una temperatura entre 70°C y 75°C. La fase B se emulsiona en A con agitación "Staro". Después de enfriar hasta 50°C, la mezcla es neutralizada con la fase C. La fase D se añade a continuación, cuando la temperatura está por debajo de 40°C. El enfriamiento se prosigue hasta 25°C con agitación lenta.



3 - Crema de protección solar:**[0080]**

<b>Nombres comerciales</b>	<b>Nombres INCI</b>	<b>% másico</b>
<i>Fase A</i>		
Agua desmineralizada	Aqua (Water)	qsp
Pemulen TR1	Acrylates/C10-30 Alkylacrylate Crosspolymer	0,40
Glicerina	Glycerin	3,00
Nipastat Sódico	Sodium Methylparaben (and) Sodium Ethylparaben (and) Sodium Butylparaben (and) Sodium Propylparaben (and) Sodium Isobutylparaben	0,15
<i>Fase B</i>		
Parsol MCX	Ethylhexyl Methoxycinnanoate	7,50
Eusolex 4360	Benzophenone-3	3,00
Parsol 1789	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
<i>Fase C</i>		
TEA	Triethanolamine	0,20
<i>Fase D</i>		
diglicilcistina		1 ppm
Perfume	Parfum (Fragrance)	Qsp
Colorante		qsp

5

**[0081]** Los constituyentes de la fase A y de la fase B se calientan por separado a una temperatura comprendida entre 70°C y 75°C. La fase B se emulsiona en A bajo agitación. La fase C se añade, a 45°C, aumentando la agitación. La fase D se añade luego cuando la temperatura está por debajo de 40°C. El enfriamiento se prosigue hasta 25°C con agitación vigorosa.

10

15

20

**Reivindicaciones**

- 5 1. Uso de una cantidad eficaz de al menos un péptido correspondiente a la fórmula general (I): Cys-Gly (I) como agente antioxidante y/o anti-radical, solo o en asociación con al menos otro agente activo, en o para la preparación de una composición cosmética y/o dermatológica, **caracterizado porque** el péptido está dimerizado por medio de un puente disulfuro.
- 10 2. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, **caracterizado porque** el péptido se selecciona entre péptidos en los que al menos un grupo funcional está protegido por un grupo protector, este grupo protector siendo ya sea una acilación o una acetilación del extremo amino-terminal, ya sea una amidación o una esterificación del extremo carboxi-terminal, o ambas.
- 15 3. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente **caracterizado porque** el péptido está presente en la composición en una concentración comprendida entre 0,005 y 500 ppm aproximadamente, preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,05 y 50 ppm y, más preferiblemente, en una concentración comprendida entre 0,1 y 5 ppm.
- 20 4. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente **caracterizado porque** el péptido se solubiliza previamente en uno o varios disolventes cosmética o farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, propilenglicol, butilenglicol, dipropilenglicol, diglicoles etoxilados o propoxilados, polioles cíclicos, vaselina, un aceite vegetal o cualquier mezcla de estos disolventes.
- 25 5. Uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente **caracterizado porque** el péptido está solubilizado previamente en un vector cosmético o farmacéutico como los liposomas o adsorbido sobre polímeros orgánicos en polvo, soportes minerales como los talcos y las bentonitas, y más generalmente solubilizado en, o fijado sobre, cualquier vehículo cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.
- 30 6. Uso de una cantidad eficaz de al menos un péptido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en o para la fabricación de una composición cosmética y/o farmacéutica, destinada a obtener una actividad protectora frente a especies reactivas del oxígeno y/o destinada a prevenir o tratar los daños celulares causados por los radicales libres.
- 35 7. Uso de una cantidad eficaz de al menos un péptido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en o para la fabricación de una composición cosmética y/o farmacéutica destinada a combatir los daños estéticos causados sobre la piel y/o los tegumentos por los radicales libres.
- 40 8. Uso de una cantidad eficaz de al menos un péptido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en o para la fabricación de una composición cosmética y/o farmacéutica destinada a luchar de manera preventiva y/o curativa contra las manifestaciones del envejecimiento cutáneo, y particularmente, contra el envejecimiento foto-inducido.
- 45

5 9. Uso de una cantidad eficaz de al menos un péptido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en o para la fabricación de una composición cosmética y/o farmacéutica, como agente fotoprotector y/o destinado a proteger la piel y los tegumentos contra todos los tipos de agresiones externas.

10 10. Uso de una cantidad eficaz de al menos un péptido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en o para la fabricación de una composición cosmética y/o dermatológica, destinada a luchar de manera preventiva y/o curativa contra las manifestaciones cutáneas de la inflamación.

15 11. Composición cosmética y/o dermatológica, que comprende en un medio cosméticamente o farmacéuticamente aceptable, al menos un péptido como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

20 12. Composición según la reivindicación 11, **caracterizada porque** se presenta en forma de una solución acuosa, hidroalcohólica o aceitosa o bajo la forma de una emulsión de aceite en agua, agua en aceite o emulsiones múltiples o en forma de cremas, de suspensiones o polvos.

25 13. Método de cuidado cosmético destinado a luchar contra los daños antiestéticos provocados sobre la piel y los cabellos por los radicales libres, inducidos especialmente por los contaminantes atmosféricos y la radiación ultravioleta, **caracterizado por** el hecho de que se aplica sobre la piel o los cabellos una composición como se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12.

30 14. Método de cuidado cosmético para luchar contra las manifestaciones cutáneas del envejecimiento; y/o para proteger la piel y los tegumentos contra las agresiones de orígenes externos; y/o para luchar contra la inflamación cutánea, **caracterizado porque** se aplica sobre la piel una composición tal como se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12.