



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 859**

51 Int. Cl.:

A61K 8/04 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99942962 .4**

86 Fecha de presentación : **13.09.1999**

87 Número de publicación de la solicitud: **1112057**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2001**

54 Título: **Utilización cosmética o dermofarmacéutica de péptidos para la cicatrización, la hidratación y la mejora del aspecto cutáneo durante el envejecimiento natural o acelerado (heliodermia, contaminación).**

30 Prioridad: **15.09.1998 FR 98 11533**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **SEDERMA**
29, rue du chemin Vert, Boîte Postale 33
78612 Le Perray en Yvelines Cédex, FR

72 Inventor/es: **Lintner, Karl**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

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).

DESCRIPCIÓN

Utilización cosmética o dermofarmacéutica de péptidos para la cicatrización, la hidratación y la mejora del aspecto cutáneo durante el envejecimiento natural o acelerado (heliodermia, contaminación).

El envejecimiento, en particular el de la piel, entraña importantes perturbaciones bioquímicas de los tejidos íntimos, las cuales se concretan en modificaciones macroscópicas, habitualmente juzgadas como desagradables, y que no han dejado de preocupar tanto a mujeres como a hombres.

El bronceado, por radiación UV natural, solar o artificial en los salones de belleza, es responsable de un proceso de envejecimiento cutáneo bien conocido por los dermatólogos con el nombre de heliodermia (Dr C. Musy-Preault, (1994) Les maladies de la peau, Albin Michel Ed., Paris).

Otros factores de nuestro modo de vida actual, tales como las agresiones físicas y químicas debidas a la contaminación, el consumo de alcohol y de tabaco, favorecen y agravan los procesos de envejecimiento.

Por otro lado, durante la vida privada o profesional, la piel, primera defensa del organismo con respecto al mundo exterior, está amenazada en su totalidad por numerosas agresiones puntuales tales como cortes, quemaduras, reacciones inflamatorias. Para corregir los daños, el organismo ha desarrollado una serie de reacciones complejas y relacionadas entre sí: la cicatrización.

La industria cosmética continuamente investiga nuevos ingredientes capaces de oponerse a los efectos del envejecimiento en general y/o de favorecer la cicatrización cutánea.

Para ello, una posibilidad consiste en favorecer la reestructuración de los tejidos mediante una nueva síntesis de los diferentes elementos constitutivos de la piel. En conjunto, como el cemento que asegura la cohesión entre los ladrillos de una pared y le confiere su solidez, los diferentes tipos de colágeno y otros mucopolisacáridos son los elementos constitutivos del tejido cutáneo.

Favorecer la síntesis y la incorporación de estas moléculas es desde luego obligatorio, pero no suficiente *per se*. Es preciso también *preparar el terreno* dándole un buen asentamiento sobre el cual los mecanismos de cicatrización puedan llevar a cabo reparaciones duraderas. En las situaciones descritas anteriormente, este asentamiento es la matriz extracelular, que toma el nombre de lámina basal cuando está situada en la superficie intermedia del epitelio y del tejido conjuntivo. Mejorar o reconstruir la matriz extracelular es primordial, pues se sabe ahora que no solamente esta estructura juega "el papel de armazón que estabiliza la estructura física de los tejidos", sino que también "juega un papel... en la regulación del comportamiento de las células en contacto con ella - influyendo en su desarrollo, su migración, su proliferación, su forma y sus funciones" (Biología Molecular de la Célula, 3ª edición Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, página 972).

Por ello, estamos especialmente interesados en dos de los principales constituyentes de esta matriz extracelular: los colágenos y los glicosaminoglicanos (también conocidos con el nombre de GAGs).

En el marco de esta patente, los efectos del envejecimiento sobre los colágenos y los glicosaminoglicanos pueden resumirse en:

- La *disminución de la síntesis* de estas moléculas por los fibroblastos, disminución debida a la conjunción de dos causas: por una parte, el porcentaje de renovación de estas células productoras disminuye con la edad y, por otra, la cantidad de moléculas secretadas por estas células también disminuye.

Ya que se sabe que el colágeno representa aproximadamente un 80% de las proteínas cutáneas, resulta fácil comprender que una menor disminución de su concentración en los tejidos puede tener consecuencias importantes sobre las propiedades mecánicas y fisiológicas de la piel.

Los glicosaminoglicanos son capaces de fijar grandes cantidades de agua. Una disminución de su concentración en los tejidos produce, por consiguiente, una deshidratación cutánea.

- La *aparición de modificaciones estructurales* de las moléculas neo-sintetizadas que conducen a la reticulación de las fibras y, por consiguiente, a su rigidificación.

En el caso del colágeno, variaciones en las cadenas α modifican el reparto de sus diferentes formas. Por ejemplo, la proporción de colágeno de tipo III aumenta en la epidermis cuando el colágeno de tipo IV se acumula en la membrana basal. También se observa una aparición de reacciones, enzimáticas o no (de tipo reacción de Maillard) que crean enlaces, llamados cruzados, bien entre dos fibras de colágeno o bien entre el colágeno propiamente dicho y moléculas de glucosa, rigidificando así las redes de fibras de colágeno.

El envejecimiento se traduce en cuanto a los glicosaminoglicanos en una síntesis imperfecta de sus cadenas polisacáridas y en una disminución de su sulfatación. Más aún que sobre el colágeno, las formas radicales de oxígeno degradan los GAGs de forma irreversible.

Por consiguiente, la piel pierde su *sustancia* por la disminución de la cantidad de sus constituyentes, se endurece por la pérdida de elasticidad de las fibras de colágeno y por su deshidratación.

Todo esto contribuye a que piel envejecida posea ese aspecto característico: sequedad, ausencia de flexibilidad, finura, fragilidad, arrugas más o menos numerosas y más o menos profundas.

En cuanto a la cicatrización misma, ésta requiere satisfacer, al menos en parte, necesidades parecidas, ya que es preciso reconstruir y, por consiguiente, fabricar masa tisular; lo que implica localmente una mayor síntesis de los diferentes constituyentes cutáneos.

Así, cualquier producto capaz de inducir uno o más procesos que aumenten localmente la síntesis de colágenos y de glicosaminoglicanos permitirá obtener el efecto buscado por todas las personas que desean reducir los estigmas cutáneos del envejecimiento, así como por todos aquellos que desean mejorar la cicatrización, tanto en lo referente al tiempo como por la estética y la calidad del resultado.

La invención que es objeto de esta solicitud de patente reside en el hecho de que se ha desarrollado un producto que responde a los criterios precedentes y del cual se ha demostrado su eficacia *in vitro* e *in vivo* mediante ensayos científicos sofisticados.

Es conocido que la síntesis de colágeno puede ser estimulada (*in vitro*) en cultivos celulares gracias al fragmento C terminal del colágeno I que constituye el péptido Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (Katayama K. y col., Journal of Biological Chemistry (1993), 259:9941-9944).

Por otro lado, es posible aumentar la síntesis de los glicosaminoglicanos cutáneos mediante extractos vegetales (por ejemplo, en ratas: Chithra P. y col., Journal of Ethnopharmacology (1998), 59:179-186).

Nuestra solicitud de patente se basa en el descubrimiento de que administrados, solos o en asociación entre sí, por vía tópica *in vivo*, y por consiguiente como una importante posibilidad cosmética, los péptidos de fórmula general R_1 -X-Thr-Thr-Lys-(AA)_n-Y y sus sales, donde:

- X representa un aminoácido básico de la forma D o L (lisina, arginina, histidina, ornitina, citrulina, sarcosina, estatina),
- (AA)_n representa un encadenamiento de n aminoácidos naturales o no, con n variando de 0 a 5,
- R_1 es H o una cadena ácido graso de 2 a 22 carbonos, hidroxilada o no, saturada o no, lineal o ramificada, sulfurada o no, cíclica o no, o un grupo biotínico, o un grupo protector de tipo uretano utilizado en la síntesis peptídica tal como un grupo benciloxycarbonilo (Z), tert-butiloxycarbonilo (tBoc), fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), aliloxycarbonilo (alloc),
- Y = OR₂ ó NR₂R₃, siendo R₂ y/o R₃ un átomo de hidrógeno H o una cadena alifática o aromática de 1 a 22 carbonos, hidroxilada o no, saturada o no, lineal o ramificada, sulfurada o no, cíclica o no,

excepto aquellos péptidos con $R_1 = H$ y X = Lys e Y = OH y con n = 0 o (AA)_n = Ser cuando n = 1,

son capaces de aumentar de forma importante la síntesis concomitante de colágeno y de glicosaminoglicanos y que este hecho permite obtener un efecto sinérgico ya que, entonces, el resultado observado es superior a lo que se podía esperar según la adición de cada uno de estos efectos.

En efecto, las fibras de colágeno recién formadas se imbrican inmediatamente en los enrejados de los glicosaminoglicanos de la lámina basal recién sintetizada, acelerando así el proceso de regeneración cutáneo y también el nivel medio de hidratación tisular.

Los péptidos utilizados ventajosamente desde este punto de vista pueden caracterizarse por n = 1, R_1 es una cadena ácido graso de 2 a 22 átomos de carbono e Y es OH o NH₂, y más precisamente con X = lisina, (AA)_n = serina, R_1 = al grupo palmitoilo e Y = OH.

Los péptidos objeto de esta solicitud de patente pueden obtenerse bien mediante síntesis química clásica (en fase heterogénea u homogénea), bien por síntesis enzimática (Kullman y col., J. Biol. Chem. 1980, 255, 8234) a partir de los aminoácidos constitutivos o de sus derivados.

El pequeño tamaño de estos péptidos permite llevar a cabo su síntesis industrial a un coste ventajoso. Su alta actividad demostrada permite su utilización comercial en un gran número de productos cosméticos o dermofarmacéuticos a un coste aceptable.

Los péptidos también pueden obtenerse por fermentación en una cepa bacteriana modificada o no por ingeniería genética, para producir las secuencias buscadas o sus diferentes fragmentos.

ES 2 285 859 T3

Por último, los péptidos pueden obtenerse por extracción de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente vegetal, susceptibles de contener estas secuencias en el seno de su estructura, seguida de una hidrólisis controlada, enzimática o no, que libere los fragmentos peptídicos en cuestión (de secuencia X-Thr-Thr-Lys-(AA), preferentemente Lys-Thr-Thr-Lys-Ser), con un tamaño medio entre 300 y 2.000 dalton, con la condición de que los fragmentos liberados correspondan a la secuencia peptídica precedente en las plantas que son susceptibles de contener estas secuencias en el seno de su estructura. La hidrólisis prevista permite liberar estos fragmentos peptídicos.

Para realizar la invención es posible, aunque no necesario, o bien extraer primero las proteínas en cuestión y seguidamente hidrolizarlas, o bien primero realizar la hidrólisis en un extracto bruto y entonces purificar los fragmentos peptídicos. También se puede utilizar el hidrolizado sin extraer los fragmentos peptídicos en cuestión, sin embargo debiendo asegurar la parada de la reacción enzimática de hidrólisis a tiempo y controlar la presencia de los péptidos en cuestión mediante medios analíticos apropiados (trazado por radioactividad, inmunofluorescencia o inmunoprecipitación con anticuerpos específicos, etc.).

Otros procedimientos más sencillos o complejos que conducen a productos más baratos o más puros pueden ser fácilmente considerados por el experto en la materia dentro del campo de la extracción y purificación de proteínas y péptidos.

A título de ejemplo ilustrativo de la invención, se citan algunas fórmulas cosméticas representativas pero no limitativas de la invención:

Ejemplo 1

Gel

25	Carbopol 1342 ^R	0,3
	Propilenglicol	2,0
	Glicerina	1,0
30	Vaselina blanca	1,5
	Ciclometicona	6,0
	Alcohol cetílico	0,5
	Lubrajel ^R MS	10
	Trietanolamina	0,3
35	N-palmitoil-sarcosina-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser	0,0005
	Agua, conservantes, perfume csp	100 g

Ejemplo 2

Crema

	Volpo S20	2,4
	Volpo S2	2,6
45	Prostearil 15	8,0
	Cera de abeja	0,5
	Abil ^R ZP 2434	3,0
	Propilenglicol	3,0
50	Carbopol ^R 941	0,25
	Trietanolamina	0,25
	N-palmitoil-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser	0,005
	Agua, conservantes, perfumes csp	100 g

Las actividades descritas al principio de esta solicitud se ilustran mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 3

60 *Aumento de la síntesis de colágeno in vitro*

El método elegido es una variante del descrito por Augustin C. y col. (*Skin Pharmacol.* (1997); **10**:63-70) en el que se utilizan explantes de piel humana en lugar de fibroblastos pulmonares humanos con el fin de hacer que estos resultados sean directamente explotables en cosmética.

Estos explantes procedentes de plastia mamaria o abdominal se incubaron durante 72 horas en presencia de ³H-prolina con el péptido N-palmitoil-sarcosina-Thr-Thr-Lys-Ser, a tres concentraciones finales del medio de cultivo ($2 \cdot 10^{-4}\%$, $4 \cdot 10^{-4}\%$ y $8 \cdot 10^{-4}\%$; esto es 2, 4 y 8 ppm). Entonces se lavaron los explantes, se separó la dermis y la

ES 2 285 859 T3

epidermis de cada explante, se homogeneizó y sometió a lisis. Entonces se llevó a cabo la medida de la incorporación de ^3H -prolina en cada lisato. Los ensayos se realizaron por triplicado.

Paralelamente se realizaron controles *negativos* bajo las mismas condiciones pero en ausencia del péptido. Se llevaron a cabo controles *positivos* en cuando a los mismos sustituyendo el péptido ensayado por vitamina C.

En presencia de 2, 4 u 8 ppm de péptido, la incorporación de ^3H -prolina que traduce la síntesis de colágeno aumenta un 30,2(± 2)%, un 54,7(± 5)% y un 90,9(± 5)% respectivamente, con relación a lo observado en los ensayos control (sin el péptido).

En las mismas condiciones, el producto de referencia, ácido ascórbico, a una concentración 0,5 mM, aumenta la síntesis del colágeno en un 61,4(± 5)%.

Ejemplo 4

Aumento de la síntesis de glicosaminoglicanos in vitro

Se utilizó el mismo protocolo que en el Ejemplo 3, salvo que, por una parte, la incubación se realizó en presencia de ^3H -glucosamina en lugar de ^3H -prolina y, por otra parte, se utilizó vitamina A ácida como producto de referencia en lugar de vitamina C.

En presencia de 2, 4 u 8 ppm del péptido Lys-Thr-Thr-Lys-Ser-Ala, la incorporación de ^3H -glucosamina que traduce la síntesis de los GAGs aumenta en un 24,5(± 3)%, un 48,8(± 3)% y un 67,9(± 5)% respectivamente, con relación a lo que es observado en los ensayos control (sin el péptido).

En las mismas condiciones, el producto de referencia, vitamina A ácida, a una concentración 100 nM, aumenta la síntesis de los GAGs en un 45,3(± 2)%.

Los resultados obtenidos en estos dos ejemplos demuestran claramente el efecto dependiente de la concentración del péptido en la síntesis de los dos constituyentes de la matriz extracelular.

Ejemplo 5

Actividad reafirmante cutánea in vitro

Durante 24 horas, fibroblastos humanos procedentes del mismo cultivo celular se colocaron en presencia de un medio de cultivo convencional, suplementado o no para los controles, con diferentes concentraciones de péptido (2, 4 y 8 ppm).

El estímulo de la síntesis de proteínas se evaluó por colorimetría (la llamada reacción de Biuret).

Para estandarizar los resultados, la cantidad de proteínas medida se expresó por cada 1.000 células presentes en el ensayo.

Con relación a los ensayo control, en presencia o bien de 2, 4 y 8 ppm del péptido N-palmitoil-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser, el aumento de la concentración de proteínas es respectivamente de un 14,7($\pm 1,0$)%, un 21,0($\pm 2,4$)% y un 44,8($\pm 1,0$)%.

Así, este ensayo *in vitro* demuestra el potencial, estimulante dependiente de la concentración, a nivel cutáneo, del péptido, efecto directamente relacionado con la reafirmación y un mayor espesor de las pieles demasiado finas.

Ejemplo 6

Actividad antiarrugas in vivo

Este ejemplo se refiere al efecto antiarrugas obtenido *in vivo* en un grupo formado por 15 voluntarios adultos de sexo femenino con edades de 35 a 63 años. Se comparó el poder antiarrugas de la crema del Ejemplo nº 2, conteniendo N-palmitoil-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser a una concentración del 0,005% (esto es 50 ppm) con el de una crema placebo (misma crema sin agente activo). Las cremas se aplicaron en puntos muy precisamente identificados en el rabillo del ojo derecho o izquierdo, según un reparto aleatorio, dos veces al día, durante 28 días. El parámetro tenido en cuenta es el relieve cutáneo, a nivel del contorno del ojo (las arrugas llamadas "patas de gallo"). La cuantificación de las diferentes variables del relieve se realizaron por análisis video-informático de los relieves con silicona tomados de la superficie de la piel según los protocolos descritos por Corcuff y col. (1985, Int. J. Cosm. Sci.7:117-126) y Corcuff y col. (1995, en Handbook of non-invasive methods and the skin, Serup & Jemex eds., CRC Press: 89-96).

La siguiente Tabla indica la diferencia, en porcentaje, de los valores medios obtenidos entre T + 28 días y T0 para la profundidad media de las arrugas principales (columna A) o para el conjunto de pliegues (col. B); para la densidad de pliegues principales (col. C), así como para la medida de la rugosidad (col. D).

	A	B	C	D
Placebo	0,2	+0,5	-1,1	+2,7
Péptido	-18,2	-21,1	-36,9	-21,3

5

10 La crema que contiene N-palmitoil-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser anteriormente descrita demuestra claramente un potente efecto antiarrugas ya que se observa una diferencia importante entre el comienzo y el final del estudio *in vivo* y sobre el conjunto de los cuatro parámetros clásicamente utilizados en esta indicación.

15 Hay que observar que, en las mismas condiciones experimentales, la crema placebo no presenta ningún efecto cuando no se ha incorporado el N-palmitoil-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser, lo que demuestra claramente que solamente al péptido que es objeto de esta patente se le puede atribuir el efecto beneficioso observado.

Es particularmente ventajoso utilizar estos péptidos combinados entre ellos.

20 Los péptidos de esta patente pueden obtenerse por síntesis química, por vía enzimática, por fermentación, por extracción de proteínas de origen vegetal, por síntesis peptídica clásica en fase homogénea o heterogénea o por síntesis enzimática a partir de los aminoácidos aminados constitutivos.

25 Los péptidos de esta patente pueden obtenerse por extracción de proteínas de plantas, seguida de hidrólisis enzimática o no enzimática, con el fin de generar fragmentos peptídicos de tamaño medio comprendido entre 300 y 2.000 dalton, debiendo una parte de los fragmentos liberados contener la secuencia X-Thr-Thr-Lys(AA)_n, preferentemente la secuencia Lys-Thr-Thr-Lys-Ser.

30 Los péptidos de esta patente, solos o en asociación entre si, pueden utilizarse en concentraciones que varían entre 0,1 y 1.000 ppm (p/p), preferentemente entre 1 y 100 ppm (p/p), en el producto cosmético o dermofarmacéutico final.

35 Los péptidos de esta patente, solos o en asociación entre ellos, pueden utilizarse en forma de solución, dispersión, emulsión o encapsulados en vectores tales como macro-, micro- o nanocápsulas, liposomas o quilomicrones, o incluirse en macro-, micro- o nanopartículas o en microesponjas, o ser adsorbidos sobre polímeros orgánicos porosos, talcos, bentonitas y otros soportes minerales.

Los péptidos de esta patente, solos o en asociación entre si, pueden utilizarse en cualquier forma galénica: emulsiones H/E y E/H, leches, lociones, polímeros gelificantes y viscosantes, agentes tensioactivos y emulsionantes, pomadas, lociones capilares, champúes, jabones, polvos, barras y lápices, aerosoles, aceites corporales.

40 Los péptidos de esta patente, solos o en asociación entre si, pueden utilizarse junto con cualquier otro ingrediente habitualmente utilizado: lípidos de extracción y/o de síntesis, polímeros gelificantes y viscosantes, agentes tensioactivos y emulsionantes, principios activos hidro o liposolubles, extractos vegetales, extractos tisulares, extractos marinos, filtros solares, antioxidantes.

45 Los péptidos de esta patente, solos o en asociación entre ellos, se utilizan para la preparación de composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas, o para la preparación de medicamentos, con miras a la síntesis concomitante de colágeno y de glicosaminoglicanos.

50 Los péptidos de esta patente, solos o en asociación entre si, se utilizan para favorecer la hidratación y para el cuidado completo de la piel, particularmente contra la formación y el empeoramiento de las arrugas y contra todas las consecuencias del envejecimiento cutáneo, natural o acelerado (helioderma, contaminación).

55 Los péptidos de esta patente, solos o en asociación entre si, se utilizan para la preparación de un medicamento para favorecer la regeneración cutánea y la cicatrización.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Péptidos de fórmula general R_1 -X-Thr-Thr-Lys-(AA)_n-Y y sus sales, donde:

- X representa un aminoácido básico de la forma D o L (lisina, arginina, histidina, ornitina, citrulina, sarcosina, estatina),
- (AA)_n representa un encadenamiento de n aminoácidos naturales o no, con n variando de 0 a 5,
- R_1 es H o una cadena ácido graso de 2 a 22 carbonos, hidroxilada o no, saturada o no, lineal o ramificada, sulfurada o no, cíclica o no, o un grupo biotínico, o un grupo protector de tipo uretano utilizado en la síntesis peptídica tal como un grupo benciloxicarbonilo (Z), tert-butiloxicarbonilo (tBoc), fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), aliloxicarbonilo (alloc),
- $Y = OR_2$ ó NR_2R_3 , siendo R_2 y/o R_3 un átomo de hidrógeno H o una cadena alifática o aromática de 1 a 22 carbonos, hidroxilada o no, saturada o no, lineal o ramificada, sulfurada o no, cíclica o no,

excepto aquellos péptidos con $R_1 = H$ y $X = Lys$ e $Y = OH$ y con $n = 0$ o (AA)_n = Ser cuando $n = 1$.

2. Péptidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque $n = 1$, R_1 es una cadena de ácido graso de 2 a 22 átomos de carbono e Y es OH ó NH₂.

3. Péptido según la reivindicación 2, **caracterizado** porque X es lisina, (AA)_n es serina, R_1 es el grupo palmitoil e Y es el grupo OH.

4. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas que incluyen un péptido o péptidos según las reivindicaciones 1 a 3.

5. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según la reivindicación 4, **caracterizadas** porque el péptido o los péptidos se obtienen por síntesis química, por vía enzimática, por fermentación o por extracción de proteínas de origen vegetal.

6. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según las reivindicaciones 4 y 5, **caracterizadas** porque el péptido o los péptidos se obtienen por síntesis peptídica clásica en fase homogénea o heterogénea o por síntesis enzimática a partir de los aminoácidos constitutivos o de sus derivados.

7. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizadas** porque el péptido o los péptidos se obtienen por extracción de proteínas de plantas, seguida de hidrólisis, enzimática o no enzimática, con el fin de generar fragmentos peptídicos de un tamaño medio comprendido entre 300 y 2.000 dalton, debiendo una parte de los fragmentos liberados contener la secuencia X-Thr-Thr-Lys-(AA)_n, preferentemente la secuencia Lys-Thr-Thr-Lys-Ser, con la exclusión de los fragmentos liberados que contienen exclusivamente el péptido con $R_1 = H$ y $X = Lys$ e $Y = OH$ y con $n = 0$ o (AA)_n = Ser cuando $n = 1$.

8. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según las reivindicaciones 4 a 7, **caracterizadas** porque el péptido o los péptidos se utilizan en concentraciones que varían entre 0,1 y 1.000 ppm (p/p), preferentemente entre 1 y 100 ppm (p/p), en el producto final.

9. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según las reivindicaciones 4 a 8, **caracterizadas** porque el péptido o los péptidos se utilizan en forma de solución, dispersión, emulsión, o encapsulado(s) en vectores como macro-, micro- o nanocápsulas, liposomas o quilomicrones, o incluido(s) en macro-, micro- o nanopartículas, o en microesponjas, o adsorbido(s) sobre polímeros orgánicos en polvo, talcos, bentonitas y otros soportes minerales.

10. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según las reivindicaciones 4 a 9, **caracterizadas** porque el péptido o los péptidos se utilizan en cualquier forma galénica: emulsiones H/E y E/H, leches, lociones, polímeros gelificantes y viscosantes, agentes tensioactivos y emulsionantes, pomadas, lociones capilares, champúes, jabones, polvos, barras y lápices, aerosoles, aceites corporales.

11. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según las reivindicaciones 4 a 10, **caracterizadas** porque el péptido o los péptidos se utilizan con cualquier otro ingrediente habitualmente utilizado: lípidos de extracción y/o de síntesis, polímeros gelificantes y viscosantes, agentes tensioactivos y emulsionantes, principios activos hidro- o liposolubles, extractos vegetales, extractos tisulares, extractos marinos, filtros solares, antioxidantes.

12. Composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas según las reivindicaciones 4 a 11 utilizadas en aplicaciones cosméticas para favorecer la cicatrización, la hidratación, y para todos los cuidados de la piel, particularmente contra la formación y el empeoramiento de las arrugas, así como contra todas las consecuencias del envejecimiento cutáneo, natural o acelerado (heliodermia, contaminación).

ES 2 285 859 T3

13. Utilización de péptido(s) según las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de composiciones cosméticas o dermofarmacéuticas con miras a la síntesis concomitante de colágeno y de glicosaminoglicanos.

5 14. Utilización de péptidos según las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de medicamentos con miras a la síntesis concomitante de colágeno y de glicosaminoglicanos.

10 15. Utilización de péptido(s) según las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de composiciones cosméticas para favorecer la hidratación y para todos los cuidados de la piel, particularmente contra la formación y el empeoramiento de las arrugas, así como contra todas las consecuencias del envejecimiento cutáneo, natural o acelerado (heliodermia, contaminación).

16. Utilización de péptido(s) según las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para favorecer la regeneración cutánea y la cicatrización.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65