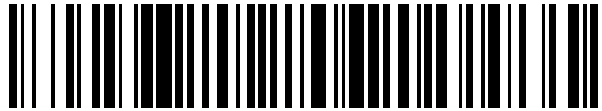


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 852**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/04** (2006.01)

**C07K 7/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2012 PCT/EP2012/055259**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12130775**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2012 E 12710106 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.08.2016 EP 2651428**

54 Título: **Péptidos moduladores de PGC-1ALFA**

30 Prioridad:

**25.03.2011 ES 201130439**  
**25.03.2011 US 201161467648 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2017**

73 Titular/es:

**LIPOTEC, S.A. (100.0%)**  
**Polígono Industrial Camí Ral. C/Isaac Peral n °17**  
**08850 Gavá-Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ANTÓN, JOSÉ MARÍA;**  
**ALMIÑANA DOMENECH, NURIA y**  
**FERRER MONTIEL, ANTONIO VICENTE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 600 852 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).

## DESCRIPCIÓN

Péptidos moduladores de PGC-1ALFA

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a péptidos capaces de modular PGC-1 $\alpha$  y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos péptidos útiles en el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que se mejoran o se previenen por la modulación de PGC-1 $\alpha$ .

**Antecedentes de la invención**

10 El tejido adiposo o tejido graso es un tejido conjuntivo de origen mesenquimal conformado por la asociación de células que acumulan lípidos en su citoplasma: los adipocitos. El tejido adiposo de los mamíferos se puede clasificar en dos tipos: tejido adiposo blanco y tejido adiposo marrón. El tejido adiposo blanco es el predominante, está formado por adipocitos uniloculares que acumulan todo su contenido lipídico en tan solo una gota, y tiene como función principal la acumulación de reservas energéticas en forma de triglicéridos. El tejido adiposo marrón, por su parte, está formado por adipocitos multiloculares, es menos frecuente, y suele desaparecer poco tiempo después del nacimiento, siendo especialmente relevante en mamíferos que hibernan. En los seres humanos, el feto y el recién nacido presentan tejido adiposo marrón en los depósitos cervical, axilar, perirrenal y periadrenal; sin embargo, en adultos, no hay depósitos de grasa marrón pero existen poblaciones de adipocitos multiloculares intercaladas entre tejido adiposo blanco. El tejido adiposo marrón es altamente termogénico, tiene una gran cantidad de mitocondrias en su citoplasma y elevados niveles de expresión de genes mitocondriales, y su función consiste en la disipación de energía en forma de calor.

20 Una de las particularidades del tejido adiposo es su plasticidad. Esta plasticidad es sobre todo consecuencia de la capacidad del tejido adiposo de cambiar su volumen bien sea por un cambio en la cantidad de lípidos intracelulares (aumento de tamaño de los adipocitos) o bien por un cambio en el número de adipocitos. Los adipocitos maduros acumulan grasa como fuente de energía (i.e. exceso de ingesta de calorías) y son capaces de liberarla en caso de requerimiento de energía (i.e. periodos de ayuno, exposición a frío, etc.). El número de adipocitos maduros se mantiene más o menos constante desde la etapa adulta. Sin embargo, las células precursoras de los adipocitos o preadipocitos, se multiplican constantemente y se diferencian en adipocitos maduros capaces de acumular grasa. Este mecanismo se denomina diferenciación o adipogénesis.

30 La adipogénesis se caracteriza principalmente por una modificación morfológica de las células precursoras, por un cambio fenotípico y por la aparición de marcadores específicos de adipocitos. Cuando comienza la diferenciación, la mayoría de los genes se activan, entre ellos el PPAR $\gamma$  (receptor y activado por el proliferador de peroxisomas). El PPAR $\gamma$ , un miembro de la familia de receptores nucleares PPAR que se expresa en tejido adiposo, es un regulador maestro de la diferenciación de adipocitos [Tontonoz P. y col., "Regulation of adipocyte gene expression and differentiation by peroxisome proliferator activated receptor gamma", (1995), *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 5(5), 571-576]. Estos receptores actúan como factores de transcripción y regulan la expresión génica en los procesos de diferenciación celular. El PPAR $\gamma$  es esencial en el tejido adiposo y forma heterodímeros con los receptores retinoides X que se unen a regiones específicas en el ADN de los genes diana y regulan su expresión. Los genes activados por PPAR $\gamma$  estimulan la captación de lípidos por las células grasas e inducen fuertemente la diferenciación del tejido adiposo blanco. Los ratones sin el gen de PPAR $\gamma$  (PPAR $\gamma$  knockout) son capaces de producir tejido adiposo cuando son alimentados con una dieta alta en grasas [Jones J.R. y col., "Deletion of PPARgamma in adipose tissues of mice protects against high fat diet-induced obesity and insulin resistance", (2005), *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102(17), 6207-6212].

45 El PPAR $\gamma$  tiene función en la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros a nivel transcripcional, ya que se ha visto que la activación de PPAR $\gamma$  por unión de ligando da lugar a la acumulación de lípidos, cambios morfológicos y promueve la expresión de genes específicos de tejido adiposo [Tontonoz P. y col., "Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR $\gamma$ 2, a lipid-activated transcription factor", (1994), *Cell*, 79, 7355-7359]. Adicionalmente, hay datos que demuestran que la estimulación de la adipogénesis debida a la activación de PPAR $\gamma$  por unión de ligando sucede también *in vivo* [Okuno A. y col., "Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats", (1998), *J. Clin. Invest.*, 101, 1354-1361]. La implicación del PPAR $\gamma$  en la adipogénesis también queda refrendada por el hecho que pacientes con una mutación en PPAR $\gamma$ , que hace que este receptor esté constantemente activado, presentan mayor diferenciación adipocitaria y obesidad [Ristow M. y col., "Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation", (1998), *N. Engl. J. Med.*, 339, 953-959]. El mecanismo mediante el cual el PPAR $\gamma$  estimula la adipogénesis parece estar relacionado con su efecto mediador sobre la detención del ciclo celular [Classon M. y col., "Opposing roles of pRB and p107 in adipocyte differentiation", (2000), *P.N.A.S.*, 97, 10826-10831], ya que, en general, se considera que la división y la diferenciación celular son procesos mutuamente excluyentes.

El sector farmacéutico ha realizado grandes esfuerzos encaminados a desarrollar nuevos compuestos moduladores de PPAR $\gamma$  con el objetivo de frenar el avance de la obesidad y de la diabetes de tipo 2 en países desarrollados. También se han descrito agonistas de PPAR $\gamma$  para el tratamiento y/o la prevención de trastornos o enfermedades de

la piel tales como trastornos debidos a hiperproliferación de queratinocitos tales como psoriasis, liquen plano, lesiones de la piel asociadas a lupus, dermatitis tales como la atópica, seborreica o solar, queratosis tales como la seborreica, senil, actínica, fotoinducida o folicular, acné vulgar, nevo, queloides o arrugas entre otros [WO 95/535108 A1; EP 1041977 B1; WO 2009/153373 A2; Krentz A.J. y col., "Type 2 diabetes, psoriasis and thiazolidinediones", (2006), *Int. J. Clin. Pract.*, 60, 362-363], trastornos de la queratinización tales como acné común, comedones, polimorfos, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil, ictiosis, enfermedad de Darier, queratodermia palmoplantar, leucoplaquia, liquen mucoso o liquen cutáneo; afecciones con un componente inflamatorio tales como psoriasis cutánea, mucosa o ungueal, reumatismo psoriásico, atopia cutánea incluyendo eczema; proliferaciones dérmicas tales como verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis bucal; dermatosis inmunitarias tales como lupus eritematoso, enfermedades bullosas, esclerodermia, envejecimiento de la piel, queratosis actínica y trastornos de pigmentación [EP 1781297 B1], alopecia areata o vitíligo [EP 1331934 B1], trastornos del metabolismo lipídico cutáneo tales como hiperseborrea del acné y seborrea simple [EP 1781297 B1], regulación de la función de los fibroblastos o miofibroblastos, exceso de producción de matriz extracelular, procesos de cicatrización o reepitelización, fascitis nodular o contractura de Dupuytren [US 2004/0152746 A1; US 2008/0182780 A1] entre otros.

Los receptores PPAR son factores de transcripción que regulan la expresión de genes específicos de tejido adiposo, pero existe otro nivel de regulación formado por un grupo de proteínas que modulan estos factores de transcripción: los coactivadores transcripcionales. Un coactivador de la transcripción es un complejo proteico que aumenta la tasa de transcripción de su diana mediante interacciones con factores de transcripción pero no reconoce ni se une a secuencias específicas de ADN. Estos complejos constan de proteínas que median el anclaje en los factores de transcripción y de proteínas que ejercen funciones específicas, tales como la modificación de histonas por actividad acetiltransferasa, por fosforilación y por metilación, el desenrollado y remodelado dependientes de ATP de la cromatina, y otros. Los coactivadores se reclutan en los genes diana mediante interacciones entre proteína y proteína con factores de transcripción que se unen a ADN. Éstos últimos modifican la estructura de la cromatina en el gen diana por asociación a la maquinaria de la ARN polimerasa, dando lugar a un incremento de la transcripción de los genes diana. Las interacciones entre coactivadores y factores de unión a ADN son específicas, y dependen de la presencia de ciertos interfaces proteicos y de señales que activen los factores de transcripción. Estas interacciones son altamente versátiles: un mismo coactivador puede interactuar con múltiples factores de transcripción, y un factor de transcripción puede interactuar con varios coactivadores. La posibilidad de regular la expresión génica por la modulación de coactivadores de la transcripción abre la puerta al estudio de éstos con finalidades terapéuticas.

En mamíferos, uno de los ejemplos más notables de la regulación de rutas metabólicas por coactivadores de la transcripción es el coactivador 1 $\alpha$  de PPAR $\gamma$  [Handschin C. y col., "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism", (2006), *Endocr Rev.*, 27(7), 728-735]. El PGC-1 $\alpha$  se activa por señales que controlan la energía y la homeostasis de nutrientes. El PGC-1 $\alpha$  activa la expresión de genes mediante interacción específica con factores de transcripción, entre ellos el PPAR $\gamma$ , que se unen a promotores de los genes del metabolismo. El hecho de que el PGC-1 $\alpha$  controle la actividad de PPAR $\gamma$  sugiere que puede ser una diana para el desarrollo de compuestos útiles en el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades mediados por PPAR $\gamma$ , tales como la obesidad, la diabetes de tipo 2, la insulinorresistencia, o dolencias dermatológicas debidas, entre otros, a trastornos de hiperproliferación de queratinocitos, trastornos de la queratinización o procesos de cicatrización o reepitelización..

En la bibliografía se ha descrito que durante el proceso de adipogénesis los niveles de expresión de PGC-1 $\alpha$  aumentan con independencia del PPAR [Semple R.C. y col., "Expression of the thermogenic nuclear hormone receptor coactivator PGC-1 $\alpha$  is reduced in the adipose tissue of morbidly obese subjects", (2004), *Int. J. Obes.*, 28, 176-179] lo que sugiere que el PGC-1 $\alpha$  es de por sí una posible diana para procesos en los que se desea la regulación de la adipogénesis y, por tanto, la regulación del volumen del tejido adiposo.

En técnica anterior se describen moduladores de PGC-1 $\alpha$  no sólo para tratar la obesidad, la diabetes de tipo 2 o la insulinorresistencia [US 2009/0029933 A1], sino también para el tratamiento de fibras neurológicas [US 2009/0005314 A1]. En la técnica anterior también se describen procedimientos para la exploración de moduladores de la actividad de PGC-1 $\alpha$  [WO 02/32938 A2].

La distribución variable de tejido adiposo es lo que define la figura del cuerpo y la forma del rostro. El tejido adiposo subcutáneo se localiza en lugares tales como mejillas, labios, párpados, extremidades, manos, nalgas, muslos y busto. Un aumento del volumen de los adipocitos subcutáneos en determinadas zonas del cuerpo humano puede relacionarse con una piel tersa y con un aspecto joven y saludable, como es el caso del rostro, mientras que en otras zonas se considera como un defecto estético no deseado, como ocurre en los muslos. Así pues, la regulación de PGC-1 $\alpha$  y por consiguiente, del volumen del tejido adiposo es un objetivo perseguido no sólo por el sector farmacéutico, por su posible beneficio en el tratamiento y/o la prevención de distintos trastornos o enfermedades tales como la obesidad, la diabetes de tipo 2, trastornos y enfermedades neurológicos y la insulinorresistencia, sino también por el sector cosmético con el objetivo de modelar la figura.

Con la edad, es habitual la aparición de marcas faciales tales como líneas de expresión, debidas a la senescencia de las células que constituyen la piel, a la elastosis, a una disminución de los niveles de colágeno y a la lipatrofia.

La pérdida gradual de grasa subcutánea contribuye en buena medida a un descolgamiento de la piel, a una mayor pronunciación de los surcos de las arrugas, a una mayor sequedad de la piel, y en general tiene como resultado una piel más delgada y debilitada. Este efecto es claramente visible en las manos y la zona baja del cuello y el escote. Asimismo, algunas enfermedades implican procesos lipolíticos claramente visibles en el rostro, como es el caso del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), estigmatizando al enfermo. Así pues, el incremento del volumen del tejido adiposo de las zonas afectadas por lipoatrofia o lipodistrofia es de interés para restituir un aspecto más juvenil. Asimismo, también es deseable un aumento de la capa de adipocitos subcutáneos en el caso de mujeres que deseen aumentar el tamaño de sus senos o nalgas. Los senos están formados por glándulas mamarias, tejido conectivo y tejido adiposo. El volumen del tejido adiposo es variable, y por tanto es un factor determinante del volumen y la forma del seno. La aplicación tópica de compuestos que disminuyen la lipólisis y/o aumentan la lipogénesis o la adipogénesis, presenta muchas ventajas frente a los procedimientos habituales para el aumento de los senos, tales como los implantes de senos de silicona o los trasplantes de tejidos, técnicas invasivas que requieren cirugía y que no están exentas de riesgos.

La disminución del volumen del tejido adiposo también es un objetivo perseguido por la industria cosmética y estética, ya que actualmente no hay soluciones satisfactorias para el tratamiento y/o la prevención de la celulitis. La celulitis es una afección de los tejidos adiposo y subcutáneo, que se caracteriza por conferir a la piel un aspecto de piel de naranja característico y antiestético. También denominada lipodistrofia local, la celulitis afecta principal y casi exclusivamente a las mujeres, pudiendo llegar a considerarse un rasgo de dimorfismo sexual. Los sitios habituales de formación de celulitis son los muslos, las nalgas, la parte superior de los brazos, y menos frecuentemente, la parte posterior del cuello y parte inferior de las piernas. Aunque la lipodistrofia local o celulitis no es sinónimo de obesidad o sobrepeso, existe una correlación entre la celulitis y la hipertrofia del tejido adiposo. El origen de la celulitis no está bien definido, pero se sabe que, además del exceso de tejido adiposo, su aparición se debe a varias causas. Una de ellas es la diferencia entre sexos en la distribución histológica de los lóbulos de grasa subcutánea debida a diferencias en el tejido adiposo conectivo septal: los varones tienen septos en diagonal y lóbulos pequeños, mientras que los septos en las mujeres son rectangulares y los lóbulos más grandes. Otra causa puede ser la existencia de alteraciones en la red microvascular que irriga el tejido adiposo. La presencia de exudado plasmático en el tejido conectivo subcutáneo, dando lugar a edema no inflamatorio, es otra posible causa, junto con las alteraciones en la sustancia intersticial fundamental de los proteoglucanos.

Se ha determinado una clasificación en cuatro fases del establecimiento de la celulitis [Terranova F. y col., "Cellulite: nature and aetiopathogenesis", 2006, *Int. J. Cosmet. Sci.*, 28(3), 157-167]. Inicialmente, en la fase I, las paredes de los capilares sanguíneos se vuelven más permeables y esto provoca la salida de plasma sanguíneo de los vasos situados entre las capas de tejido adiposo, lo que conduce a la aparición de edema. En una siguiente fase II, la agregación de células adiposas y la amplificación de la red fibrilar de haces de colágeno que interconectan los adipocitos impiden la circulación de la sangre lo que conduce a la hemostasis. En la fase III, los adipocitos se agregan formando micronódulos de tamaño milimétrico, envueltos por fibras de colágeno menos móviles. Finalmente, en la fase IV muchos de estos micronódulos se agregan formando macronódulos más grandes (de 2 a 20 mm), que pueden llegar a comprimir las terminaciones nerviosas colindantes, provocando en el paciente con celulitis un incremento de la sensibilidad de la piel, que puede llegar a ser doloroso. Es por este motivo que se considera que la fase IV es patológica debido a los síntomas clínicos que aparecen, mientras que se considera que las otras tres fases son problemas estéticos de la piel. Se piensa que las fases iniciales son más o menos reversibles mientras que las fases finales son irreversibles.

Tanto el sector cosmético como el farmacéutico y alimentario han realizado distintos esfuerzos para desarrollar compuestos capaces de regular el volumen del tejido adiposo. En la técnica se encuentran ejemplos de compuestos destinados al aumento del volumen del tejido adiposo, bien sea de extractos vegetales, como los descritos en los documentos US 7618662 B2 y US 2003/0044475 A1 entre otros, compuestos de origen natural [EP 2046283 A2] así como compuestos de origen sintético [US 5348943 A]. Asimismo, en el comercio se dispone de diversos tratamientos contra la celulitis cuyo objetivo es reducir el volumen del tejido adiposo. Estos tratamientos se basan principalmente en el drenaje linfático por masaje profundo (manual o electromecánico), en la compresión neumática secuencial, en la electrolipólisis o en la mesoterapia. Los tratamientos fisioterapéuticos, tales como los masajes y el drenaje linfático, estimulan la microcirculación sanguínea y linfática y aumentan la retirada del exceso de fluidos en el tejido adiposo. El masaje también tiene el efecto de retrasar el desarrollo posterior de fibroesclerosis y la agregación de adipocitos en nódulos. Estos tratamientos suelen combinarse con la aplicación de productos cosméticos con eficacia anticelulítica. Los compuestos que más se utilizan son la cafeína y sus derivados, carnitina, forskolina, así como extractos vegetales, tales como los descritos en los documentos EP 2210610 A1, DE 202009010648 U1 y US 7410658 B2 entre otros, o compuestos de origen natural (isoflavonas tales como las descritas en el documento EP 1234572 A1 o derivados de mentol tales como los descritos en la solicitud internacional WO 2010/089421 A2 entre otros).

Sin embargo, a pesar del arsenal de compuestos y/o extractos existentes, todavía existe un interés por parte de la industria cosmética, farmacéutica y alimentaria, en desarrollar alternativas a los compuestos existentes capaces de modular el PGC-1 $\alpha$ .

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una solución al problema anteriormente mencionado. Sorprendentemente el solicitante de la presente invención ha descubierto que determinados péptidos sintéticos pueden modular la expresión del coactivador PGC-1 $\alpha$ . Por lo tanto, los autores de la invención han determinado que estos péptidos sintéticos son capaces de modular el coactivador PGC-1 $\alpha$ . Estos péptidos son útiles para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen a través de la modulación de PGC-1 $\alpha$ .

**Definiciones**

Con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, se incluyen los significados de algunos términos y expresiones tal como se usan en el contexto de la invención.

En el contexto de la presente invención se entiende por “modulación de PGC-1 $\alpha$ ” tanto el incremento y disminución de la síntesis de PGC-1 $\alpha$  como el incremento o inhibición de su actividad. Del mismo modo, se entiende por “modulación de PPAR $\gamma$ ” tanto el incremento o disminución de la síntesis de PPAR $\gamma$  como el incremento o inhibición de su actividad.

En el contexto de la presente invención se entiende por “piel” el conjunto de capas que la componen, desde la capa más superficial o estrato córneo hasta la capa más inferior o hipodermis, ambas incluidas. Dichas capas están compuestas por distintos tipos de células, tales como queratinocitos, fibroblastos, melanocitos y/o adipocitos entre otros. En el contexto de la presente invención, el término “piel” incluye el cuero cabelludo.

El término “tratamiento”, como se usa en el contexto de esta memoria, se refiere a la administración de un péptido según la invención para aliviar o eliminar una enfermedad o un trastorno o reducir o eliminar uno o más síntomas asociados a dicha enfermedad o trastorno. El término “tratamiento” también comprende la capacidad de aliviar o eliminar las consecuencias fisiológicas de la enfermedad o trastorno.

En el contexto de la presente invención el “cuidado” comprende la prevención de enfermedades y/o trastornos.

El término “prevención”, como se usa en la presente invención, se refiere a la capacidad de un péptido de la invención para prevenir, retrasar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o trastorno antes de su aparición.

En el contexto de la presente invención, el término “envejecimiento” se refiere a los cambios que experimenta la piel con el paso de la edad (cronoenvejecimiento) o por exposición al sol (fotoenvejecimiento) o a agentes ambientales tales como el humo del tabaco, las condiciones climáticas extremas de frío o viento, los contaminantes químicos o la polución, e incluye todos los cambios externos visibles y/o perceptibles mediante el tacto, tales como, y sin sentido limitativo, el desarrollo de discontinuidades en la piel, tales como arrugas, líneas finas, grietas, irregularidades o asperezas, aumento del tamaño de los poros, pérdida de la elasticidad, pérdida de la firmeza, pérdida de la tersura, pérdida de la capacidad de recuperarse de la deformación, pérdida de la resiliencia, descolgamiento de la piel, tal como el descolgamiento de las mejillas, la aparición de bolsas debajo de los ojos o la aparición de papada, entre otros, cambios en el color de la piel, tal como manchas, enrojecimiento, bolsas o la aparición de zonas hiperpigmentadas tales como manchas o pecas relacionadas con la edad, entre otros, diferenciación anómala, hiperqueratinización, elastosis, queratosis, alopecia, aspecto de piel de naranja, pérdida de la estructuración del colágeno y otros cambios histológicos del estrato córneo, de la dermis, de la epidermis, del sistema vascular (por ejemplo la aparición de venas de araña o telangiectasias) o de aquellos tejidos próximos a la piel, entre otros. El término “fotoenvejecimiento” agrupa el conjunto de procesos debidos a la exposición prolongada de la piel a la radiación ultravioleta que tiene como consecuencia un envejecimiento prematuro de la piel, y presenta las mismas características físicas que el envejecimiento, tales como y de manera no excluyente, flacidez, descolgamiento, cambios de color o irregularidades en la pigmentación, queratinización anómala y/o excesiva. La suma de diferentes factores ambientales, como la exposición al humo del tabaco, la exposición a la polución, y las condiciones climáticas tales como frío y/o viento, contribuyen también al envejecimiento de la piel.

En la presente descripción las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de 1983 de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem.*, (1984), 138, 9-37.

De esta forma, por ejemplo, Ala representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$ , Ala- representa  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$ , -Ala representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$  y -Ala- representa  $\text{-NH-CH}(\text{CH}_3)\text{-CO-}$ . Por tanto, el guión, que representa el enlace peptídico, elimina el OH del grupo 1-carboxilo del aminoácido (representado aquí en la forma convencional no ionizada) cuando se sitúa a la derecha del símbolo, y elimina el H del grupo 2-amino del aminoácido cuando se sitúa a la izquierda del símbolo; ambas modificaciones pueden aplicarse a un mismo símbolo (véase la Tabla 1).

**Tabla 1. Estructuras de los aminoácidos y su nomenclatura en código de una y tres letras**

Símbolo	Resto	Símbolo	Resto	Símbolo	Resto
Alanil -Ala- A		Histidil -His- H		Tirosil -Tyr- Y	
Seril -Ser- S		Isoleucil -Ile- I		Treonil -Thr- T	
Valil -Val- V		Glicil -Gly- G		Arginil -Arg- R	

La abreviatura "Ac-" se utiliza en la presente descripción para designar al grupo acetilo ( $\text{CH}_3\text{-CO-}$ ) y la abreviatura "Palm-" se utiliza para designar al grupo palmitoilo ( $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$ )

- 5 La expresión "grupo alifático no cíclico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, los grupos alquilo, alqueno y alquino, lineales o ramificados.

10 La expresión "grupo alquilo" se refiere a un grupo saturado, lineal o ramificado, que tiene entre 1 y 24, preferentemente entre 1 y 16, más preferentemente entre 1 y 14, aún más preferentemente entre 1 y 12, todavía más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, heptilo, octilo, decilo, dodecilo, laurilo, hexadecilo, octadecilo, amilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 5-metilhexilo y similares.

15 La expresión "grupo alqueno" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente con 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo vinilo, oleilo, linoleilo y similares.

20 La expresión "grupo alquino" se refiere a un grupo, lineal o ramificado, que tiene entre 2 y 24, preferentemente entre 2 y 16, más preferentemente entre 2 y 14, aún más preferentemente entre 2 y 12, todavía más preferentemente 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono con uno o más enlaces triple carbono-carbono, preferentemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, pentinilo, como por ejemplo 1-pentinilo, y similares.

25 La expresión "grupo alicídico" se utiliza en la presente invención para abarcar, por ejemplo y sin sentido limitativo, grupos cicloalquilo o cicloalqueno o cicloalquino.

30 La expresión "cicloalquilo" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico saturado que tiene entre 3 y 24, preferentemente entre 3 y 16, más preferentemente entre 3 y 14, aún más preferentemente entre 3 y 12, todavía más preferentemente 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, metil ciclohexilo, dimetil ciclohexilo, octahidroindeno, decahidronaftaleno, dodecahidrofenaleno y similares.

5 El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 5 y 24, preferentemente entre 5 y 16, más preferentemente entre 5 y 14, aún más preferentemente entre 5 y 12, todavía más preferentemente 5 ó 6 átomos de carbono, con uno o más enlaces dobles carbono-carbono, preferentemente 1, 2 ó 3 enlaces dobles carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclopent-1-en-1-ilo y similares.

10 El término "cicloalquino" se refiere a un grupo alifático mono- o policíclico no aromático que tiene entre 8 y 24, preferentemente entre 8 y 16, más preferentemente entre 8 y 14, aún más preferentemente entre 8 y 12, todavía más preferentemente 8 ó 9 átomos de carbono, con uno o más enlaces triples carbono-carbono, preferentemente 1, 2 ó 3 enlaces triples carbono-carbono, conjugados o no conjugados, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, el grupo ciclooct-2-in-1-ilo y similares.

La expresión "grupo arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene entre 6 y 30, preferentemente entre 6 y 18, más preferentemente entre 6 y 10, aún más preferentemente 6 ó 10 átomos de carbono, que comprende 1, 2, 3 ó 4 anillos aromáticos, enlazados mediante un enlace carbono-carbono o condensados, incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antranilo entre otros; o a un grupo aralquilo.

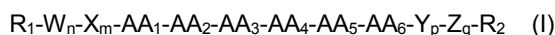
15 La expresión "grupo aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo aromático, teniendo entre 7 y 24 átomos de carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -fenilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftilo),  $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenilo)<sub>2</sub> y similares. La expresión "grupo heterociclilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado de 3-10 miembros, en el que uno o más de los átomos del anillo, preferentemente 1, 2 ó 3 de los átomos del anillo, es un elemento diferente al carbono, como por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre y que puede ser saturado o insaturado. Para los fines de la presente invención, el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre pueden estar oxidados opcionalmente en el radical heterociclilo; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Con mayor preferencia, el término heterociclilo se refiere a un anillo de 5 ó 6 miembros.

25 La expresión "grupo heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, teniendo el grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y el grupo heterociclilo aromático entre 2 y 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono e incluyendo, por ejemplo y sin sentido limitativo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -tienilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -furilo,  $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinilo y similares.

30 Como se entiende en este campo técnico, puede haber un cierto grado de sustitución sobre los grupos anteriormente mencionados. Por lo tanto, puede existir sustitución en cualquiera de los grupos de la presente invención. Las referencias del presente documento a grupos sustituidos en los grupos de la presente invención indican que el radical especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles por uno o más sustituyentes, preferentemente en 1, 2 ó 3 posiciones, más preferentemente en 1 ó 2 posiciones, todavía más preferentemente en 1 posición. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo y sin sentido limitativo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; hidroxilo; alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; amino; aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; carboniloxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; oxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; nitro; azido; alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; tiol; alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; ariloxilo C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub> tal como fenoxilo;  $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ ; en el que R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>17</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros o grupo protector del grupo amino.

#### 40 Compuestos de la invención

Los péptidos de la invención están definidos por la fórmula general (I)



sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

45 AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -His- y -Ser-;

AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Val-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Tyr- y -Val-;

AA<sub>4</sub> es -Val-;

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala-, -Arg- y -Gly-;

50 AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Thr- y -Val-;

W, X, Y, Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 ó 1;

$n+m+p+q$  es menor o igual a 2;

5  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, por un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y  $R_5$ -CO-, en el que  $R_5$  se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

10  $R_2$  se selecciona del grupo formado por  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  y  $-SR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, por un grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido; y

con la condición de que  $R_1$  y  $R_2$  no sean  $\alpha$ -aminoácidos.

Los grupos  $R_1$  y  $R_2$  están unidos a los extremos amino-terminal (N-terminal) y carboxi-terminal (C-terminal) de las secuencias peptídicas respectivamente.

15 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H o  $R_5$ -CO-, en el que  $R_5$  se selecciona del grupo formado por radical alquilo  $C_1$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalqueno  $C_5$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquino  $C_8$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, arilo  $C_6$ - $C_{30}$  sustituido o no sustituido, aralquilo  $C_7$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente,  $R_1$  se selecciona de H, acetilo, *terc*-butanoilo, hexanoilo, 2-metilhexanoilo, ciclohexancarboxilo, octanoilo, decanoilo, lauroilo, miristoilo, palmitoilo, estearoilo, oleoilo y linoleoilo. Aún más preferentemente,  $R_1$  es H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo. En una realización aún más preferida,  $R_1$  es acetilo o palmitoilo.

25 De acuerdo con otra realización preferida,  $R_2$  es  $-NR_3R_4$ ,  $-OR_3$  o  $-SR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo  $C_1$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalqueno  $C_5$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquino  $C_8$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, arilo  $C_6$ - $C_{30}$  sustituido o no sustituido, aralquilo  $C_7$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, heterociclilo de 3-10 miembros de anillo sustituido o no sustituido, y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido de 2 a 24 átomos de carbono y de 1 a 3 átomos diferentes al carbono en el que la cadena alquílica es de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente,  $R_3$  y  $R_4$  pueden estar unidos mediante un enlace carbono-carbono, saturado o insaturado, formando un ciclo con el átomo de nitrógeno. Más preferentemente  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo formado por H, alquilo  $C_1$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alqueno  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, alquino  $C_2$ - $C_{24}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo  $C_3$ - $C_{10}$  sustituido o no sustituido, arilo  $C_6$ - $C_{15}$  sustituido o no sustituido y heterociclilo de 3-10 miembros sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido con un anillo de 3 a 10 miembros y una cadena alquílica de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. Aún más preferentemente  $R_3$  es H y  $R_4$  se selecciona del grupo formado por H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo o hexadecilo. De acuerdo con una realización aún más preferida,  $R_2$  se selecciona de -OH y  $-NH_2$ .

45 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Ser-,  $AA_2$  es -L-Ile-,  $AA_3$  es -L-Tyr-,  $AA_4$  es -L-Val-,  $AA_5$  es -L-Ala-,  $AA_6$  es -L-Thr- y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente  $R_2$  es -OH o  $-NH_2$ . Más preferentemente,  $R_1$  es acetilo o palmitoilo y  $R_2$  es  $-NH_2$ . Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

50 De acuerdo con otra realización preferida  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Ser-,  $AA_2$  es -L-Val-,  $AA_3$  es -L-Tyr-,  $AA_4$  es -L-Val-,  $AA_5$  es -L-Ala-,  $AA_6$  es -L-Thr- y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente  $R_2$  es -OH o  $-NH_2$ . Más preferentemente,  $R_1$  es acetilo o palmitoilo y  $R_2$  es  $-NH_2$ . Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

55 De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Ser-,  $AA_2$  es -L-Ile-,  $AA_3$  es -L-Val-,  $AA_4$  es -L-Val-,  $AA_5$  es -L-Gly-,  $AA_6$  es -L-Thr- y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente  $R_2$  es -OH o  $-NH_2$ . Más preferentemente,  $R_1$  es acetilo o palmitoilo y  $R_2$  es  $-NH_2$ . Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

De acuerdo con otra realización de la presente invención,  $R_1$  se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo,  $AA_1$  es -L-Ser-,  $AA_2$  es -L-Val-,  $AA_3$  es -L-Val-,  $AA_4$  es -L-Val-,  $AA_5$  es -L-Arg-,  $AA_6$  es -L-Thr- y  $R_2$  es  $-NR_3R_4$  o  $-OR_3$ , en el que  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y



hexadecilo, preferentemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

5 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-His-, AA<sub>2</sub> es -L-Ile-, AA<sub>3</sub> es -L-Val-, AA<sub>4</sub> es -L-Val-, AA<sub>5</sub> es -L-Gly-, AA<sub>6</sub> es -L-Thr- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo, preferentemente R<sub>2</sub> es -OH o -NH<sub>2</sub>. Más preferentemente, R<sub>1</sub> es acetilo o palmitoilo y R<sub>2</sub> es -NH<sub>2</sub>. Aún más preferentemente, n, m, p y q son 0.

10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo y palmitoilo, preferentemente R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo y palmitoilo y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -OH y -NH<sub>2</sub>.

De acuerdo con otra realización de la presente invención n, m, p y q son 0.

Preferiblemente, los péptidos de fórmula (I) se seleccionan del grupo formado por:

Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Tyr-Val-Arg-Val-OH
Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Val-OH
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Val-Val-Arg-Val-OH
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Val-OH
Ac-His-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Val-Val-Arg-Val-OH
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Val-Val-Arg-Val-OH
Ac-His-Ile-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-OH
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-OH
Ac-His-Val-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Tyr-Val-Gly-Val-OH
Ac-Ser-Val-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Val-OH
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Val-Val-Gly-Val-OH
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Val-OH
Ac-His-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Val-Val-Gly-Val-OH
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Val-Val-Gly-Val-OH
Ac-His-Ile-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Val-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>

ES 2 600 852 T3

Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Val-Val-Ala-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-His-Val-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Palm-His-Ile-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Palm-His-Val-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Palm-Ser-Val-Val-Val-Arg-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Ala-Thr-OH	Palm-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Thr-OH	Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Ala-Thr-OH	Palm-His-Val-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Ala-Thr-OH	Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Palm-His-Ile-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Palm-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Palm-His-Val-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Palm-Ser-Val-Val-Val-Gly-Val-NH <sub>2</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>

Ac-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-His-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Ac-His-Ile-Val-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Ac-His-Val-Val-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Ser-Val-Val-Val-Ala-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-OH	Ac-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Gly-Thr-OH	Ac-His-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Ac-His-Ile-Val-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Ac-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Ac-His-Val-Val-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Ala-Val-OH	Ac-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Val-OH	Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Ala-Val-OH	Ac-His-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Ala-Val-OH	Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-OH	Ac-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-OH	Ac-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Arg-Val-OH	Ac-His-Val-Val-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Val-OH	Ac-Ser-Val-Val-Val-Gly-Thr-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Arg-Val-OH	Ac-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Val-OH	Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Arg-Val-OH	Ac-His-Val-Tyr-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Val-OH	Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-OH	Ac-His-Ile-Val-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-OH	Ac-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Tyr-Val-Gly-Val-OH	Ac-His-Val-Val-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Val-OH	Ac-Ser-Val-Val-Val-Ala-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Ile-Val-Val-Gly-Val-OH	Ac-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Val-OH	Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-His-Val-Val-Val-Gly-Val-OH	Ac-His-Val-Tyr-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Ac-Ser-Val-Val-Val-Gly-Val-OH	Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Ac-His-Ile-Val-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>

Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Ac-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-His-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Ac-His-Val-Val-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-OH	Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-His-Ile-Val-Val-Ala-Thr-OH	Ac-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Thr-OH	Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-His-Val-Val-Val-Ala-Thr-OH	Ac-His-Val-Tyr-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-Ser-Val-Val-Val-Ala-Thr-OH	Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Ac-His-Ile-Val-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-His-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Ac-His-Val-Val-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Ser-Val-Val-Val-Gly-Val-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -CH <sub>3</sub>
Palm-His-Ile-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Gly-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Ile-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-Ala-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Val-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Gly-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-OH
Palm-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-OH	Ac-Gly-Gly-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Palm-Ala-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Thr-Ala-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Gly-Gly-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-OH
Palm-His-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Ala-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Gly-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-Ala-Ala-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-OH	Palm-Gly-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Thr-Ala-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Val-Val-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Tyr-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Val-Val-Val-Gly-Thr-OH	Ac-Thr-Gly-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Ac-Gly-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-His-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Ac-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-Ala-Gly-OH
Palm-His-Val-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Palm-Gly-Ser-Ile-Val-Val-Gly-Thr-Gly-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Val-Tyr-Val-Ala-Val-OH	Ac-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-Ile-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Ile-Val-Val-Ala-Val-OH	Palm-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-Ile-Val-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Ile-Val-Val-Ala-Val-OH	Ac-Gly-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-OH
Palm-His-Val-Val-Val-Ala-Val-OH	Palm-Gly-Gly-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-OH
Palm-Ser-Val-Val-Val-Ala-Val-OH	Ac-Gly-Ser-Val-Val-Val-Arg-Thr-Gly-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-OH	Ac-Ala-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-NH <sub>2</sub>
Palm-Ser-Ile-Tyr-Val-Arg-Val-OH	Palm-Gly-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-Ala-NH <sub>2</sub>
Palm-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-Leu-Ala-OH	Ac-Ala-Leu-His-Ile-Val-Val-Gly-Thr-OH

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

Los péptidos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los componen pueden tener configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente

uno de otro. Por tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como racémicas o mezclas diastereoméricas, o diastereómeros puros o enantiómeros, dependiendo del número de carbonos asimétricos y de qué isómeros o mezclas isoméricas estén presentes. Las estructuras preferidas de los péptidos de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.

- 5 Por ejemplo, cuando se indica que AA<sub>1</sub> puede ser Ser, se entiende que AA<sub>1</sub> se selecciona de -L-Ser-, -D-Ser- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. De la misma forma, cuando se dice que AA<sub>2</sub> puede ser -Ile-, se entiende que puede ser -L-Ile-, -D-Ile- o mezclas de ambos, racémicas o no racémicas. Los procedimientos de preparación descritos en el presente documento permiten al experto en la materia la obtención de cada uno de los estereoisómeros del péptido de la invención mediante la elección del aminoácido con la configuración adecuada.
- 10 En el contexto de la presente invención, el término "aminoácidos" incluye los aminoácidos codificados por el código genético así como los aminoácidos no codificados, sean naturales o no. Son ejemplos de aminoácidos no codificados, sin sentido limitativo, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4 aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4 diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina, hidroxiprolina, allo-isoleucina, allo-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β-alanina, norleucina, N-metilaminoácidos, α aminoácidos y β aminoácidos entre otros, así como sus derivados. Una lista de los aminoácidos no naturales se puede encontrar en el artículo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de D.C. Roberts y F. Vellaccio, en *The Peptides*, Vol. 5 (1983), capítulo VI, Gross E. y Meienhofer J., Eds., Academic Press, Nueva York, USA o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas en el sector.
- 15
- 20

En el contexto de la presente invención, cuando n, m, p o q son distintos de 0 se entiende claramente que la naturaleza de W, X, Y y/o Z no dificulta la actividad de los péptidos de la presente invención, sino que contribuye en la modulación de PGC-1α o bien no tiene efecto sobre PGC-1α.

- 25 Dentro del campo de la presente invención también se encuentran las sales cosmética y farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por la presente invención. La expresión "sales cosmética o farmacéuticamente aceptables" significa una sal reconocida para su uso en animales y más particularmente en seres humanos, e incluye las sales utilizadas para formar sales de adición de bases, bien sean inorgánicas, tales como, y sin sentido limitativo, litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso, cobre, zinc o aluminio entre otras, bien sean orgánicas, tales como, y sin sentido limitativo, etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina o piperazina entre otras, o sales de adición de ácidos, bien sean orgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato, aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato o gluconato entre otros, o inorgánicos, como por ejemplo y sin sentido limitativo cloruro, sulfato, borato o carbonato entre otros. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosmética o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosmética o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la presente invención pueden obtenerse por los procedimientos convencionales, bien conocidos en la técnica anterior [*Berge S.M. y col, "Pharmaceutical Salts", (1977), J. Pharm. Sci., 66, 1-19*].
- 30
- 35

En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la modulación de PGC-1α.

- 40 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en la modulación del receptor PPARγ.

- En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades seleccionadas del grupo formado por enfermedades y/o trastornos metabólicos, tales como enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico, alteraciones en la gluconeogénesis, obesidad, diabetes tipo2, celulitis, ginecomastia, pseudoginecomastia, lipoatrofia, lipoatrofia semicircular, lipodistrofia, envejecimiento, fotoenvejecimiento, traumas cutáneos, reepitelización de heridas, deshidratación de la piel, xerosis, trastornos de la queratinización, callos, durezas, psoriasis, líquen plano, lesiones de la piel asociadas a lupus, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis senil, caspa, costra láctea del bebé, seborrea, hiperseborrea del acné, dermatitis solar, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida, queratosis folicular, acné vulgar, nevo, queloides, alteración de la función de los fibroblastos, fascitis nodular, escleroderma, contractura de Dupuytren, formación de cicatrices fibrosas, trastornos de las glándulas sebáceas, acné rosacea, acné polimorfo, comedones, polimorfos, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil, ictiosis, enfermedad de Darier, queratodermia palmoplantar, leucoplaquia, líquen mucoso, líquen cutáneo, psoriasis cutánea, psoriasis mucosa, psoriasis ungueal, reumatismo psoriásico, eccema, verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis bucal, lupus eritematoso, enfermedades bullosas, pénfigo bulloso, esclerodermia, queratosis actínica, trastornos de la pigmentación, vitiligo, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Kuf, enfermedad con
- 45
- 50
- 55
- 60

5 cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares, fibras de Rosenthal, hialina de Mallory, demencia senil, miastenia gravis, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de sordera-distonía, síndrome de Leigh, neuropatía óptica hereditaria de Leber, parkinsonismo, distonía, enfermedad de la neurona motora, síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa, enfermedad de Leigh heredada por vía materna, ataxia de Friedreich, paraplejía espástica hereditaria, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, enfermedad de Wilson, enfermedad de Alzheimer  
 10 esporádica, esclerosis lateral amiotrófica esporádica, enfermedad de Parkinson esporádica, alteraciones de la función autónoma, hipertensión, trastornos del sueño, trastornos neuropsiquiátricos, depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad, trastorno fóbico, trastornos del aprendizaje o memoria, amnesia o pérdida de la memoria relacionada con la edad, trastorno por déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por consumo de sustancias psicoactivas, trastorno de pánico, trastorno afectivo bipolar, migrañas, trastornos de hiperactividad y trastornos del movimiento.

15 En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la piel.

20 En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, que incrementa o reduce el volumen del tejido adiposo, preferentemente del tejido adiposo subcutáneo, más preferentemente del tejido adiposo subcutáneo de los muslos, senos, parte baja del cuello, escote, nalgas, cara, labios, mejillas, párpados y/o manos.

25 En otro aspecto más en particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, que incrementa o reduce el contenido de triglicéridos del tejido adiposo, preferentemente del tejido adiposo subcutáneo, más preferentemente del tejido adiposo subcutáneo de los muslos, senos, parte baja del cuello, escote, nalgas, cara, labios, mejillas, párpados y/o manos.

30 En un aspecto más particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, que reduce, previene o retrasa la aparición de la celulitis.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, para el tratamiento y/o cuidado de la piel que disminuye, retrasa, y/o previene los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

40 En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, que aumenta la temperatura de la piel.

45 En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, que se aplica por vía tópica, transdérmica, oral o parenteral.

50 En otro aspecto más particular, la presente invención se refiere a un péptido de fórmula general (I), a sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente invención, en que la aplicación por vía tópica o transdérmica se realiza mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones, mediante inyecciones sin aguja con presión, mediante parches microeléctricos, mascarillas faciales o cualquier combinación de los mismos.

En otro aspecto más particular, el tratamiento y/o cuidado se realiza por administración oral.

#### Procedimientos de preparación

55 La síntesis de los péptidos de la invención, sus estereoisómeros o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables puede realizarse según procedimientos convencionales, conocidos en la técnica anterior, tales como usando procedimientos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D., "Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª edición", (1984), Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M., Bodanzsky A. "The practice of Peptide Synthesis", (1984), Springer Verlag, New Cork; Lloyd-Williams P., Albericio F., Giralt E. "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins", (1997), CRC, Boca Ratón, FL, USA], la síntesis en solución, una combinación de los procedimientos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática [Kullmann W., "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides", (1980), J.Biol.Chem., 255, 8234-8238]. Los péptidos también pueden producirse mediante procesos biotecnológicos con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o bien por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal, fúngico, o preferentemente, vegetal, que

libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

Por ejemplo, un procedimiento de obtención de los péptidos de la invención de fórmula (I) comprende las etapas de:

- acoplamiento de un aminoácido, con el extremo *N*-terminal protegido y el extremo *C*-terminal libre, con un aminoácido con el extremo *N*-terminal libre y el extremo *C*-terminal protegido o unido a un soporte sólido;
- 5 - eliminación del grupo protector del extremo *N*-terminal;
- repetición de la secuencia de acoplamiento y eliminación del grupo protector del extremo *N*-terminal hasta obtener la secuencia peptídica deseada;
- eliminación del grupo protector del extremo *C*-terminal o escisión del soporte sólido.

10 Preferentemente, el extremo *C*-terminal está unido a un soporte sólido y el procedimiento se realiza en fase sólida y, por tanto, comprende el acoplamiento de un aminoácido con el extremo *N*-terminal protegido y el extremo *C*-terminal libre con un aminoácido con el extremo *N*-terminal libre y el extremo *C*-terminal unido a un soporte polimérico; la eliminación del grupo protector del extremo *N*-terminal; y la repetición de esta secuencia tantas veces como sea necesario para obtener así el péptido de la longitud deseada, seguido finalmente, por la escisión del péptido sintetizado del soporte polimérico original.

15 Los grupos funcionales de las cadenas laterales de los aminoácidos se mantienen convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes a lo largo de la síntesis, y pueden desprotegerse de manera simultánea u ortogonal al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

20 Alternativamente, la síntesis en fase sólida se puede realizar usando una estrategia convergente acoplando un péptido con el soporte polimérico o con un aminoácido previamente unido al soporte polimérico. Las estrategias de síntesis convergente son muy conocidas por los expertos en la materia y se describen en Lloyd-Williams P. y col, "Convergent solid-phase peptide synthesis", (1993), *Tetrahedron*, 49, 11065-11133.

25 El procedimiento puede comprender las etapas adicionales de desprotección de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal y/o la escisión del péptido del soporte polimérico en un orden indiscriminado, utilizando procedimientos y condiciones estándar conocidos en la técnica anterior, tras lo cual los grupos funcionales de estos extremos pueden modificarse. La modificación opcional de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal puede realizarse con el péptido de fórmula (I) anclado al soporte polimérico o una vez que el péptido se ha escindido del soporte polimérico.

30 Opcionalmente,  $R_1$  puede introducirse mediante la reacción del extremo *N*-terminal del péptido de la invención con un compuesto  $R_1$ -X, en el que  $R_1$  tiene el significado descrito anteriormente y X es un grupo saliente, tal como y sin sentido limitativo, el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros; mediante una reacción de sustitución nucleófila, en presencia de una base y un disolvente adecuados, en el que los fragmentos que tienen grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes.

35 De forma opcional y/o adicional, los radicales  $R_2$  pueden introducirse mediante la reacción de un compuesto  $HR_2$ , en el que  $R_2$  es  $-OR_3$ ,  $-NR_3R_4$  o  $-SR_3$ , con un fragmento complementario que se corresponde con el péptido de fórmula (I) en el que  $R_2$  es  $-OH$  en presencia de un disolvente y una base adecuados, tal como, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) o trietilamina o un aditivo tal como, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o 1-hidroxiazabenzotriazol (HOAt) y un agente deshidratante, tal como una carbodiimida, una sal de uronio, una sal de fosfonio o una sal de amidinio, entre otros, o mediante la formación previa de un haluro de acilo con, por ejemplo, cloruro de tionilo, y obteniendo así un péptido según la invención de fórmula general (I), en la que dichos fragmentos que tienen los grupos funcionales que no participan en la formación del enlace N-C están convenientemente protegidos con grupos protectores temporales o permanentes, o alternativamente pueden introducirse otros radicales  $R_2$  mediante la incorporación simultánea al proceso de escisión del péptido del soporte polimérico.

45 Un experto en la materia comprenderá fácilmente que las etapas de desprotección/escisión de los extremos *C*-terminal y *N*-terminal y su posterior derivatización se pueden realizar en un orden diferente, de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica anterior.

La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo que bloquea un grupo funcional orgánico y que puede eliminarse en condiciones controladas. El experto en la técnica conoce los grupos protectores, sus reactividades relativas y las condiciones en las que permanecen inertes.

50 Las amidas son ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo amino, tales como acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tales como benciloxycarbonilo (Cbz o Z), 2-clorobencilo (ClZ), *para*-nitrobenciloxycarbonilo (pNZ), *terc*-butiloxycarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc), 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo (Teoc), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) o aliloxycarbonilo (Alloc), tritilo (Trt), metoxitritilo (Mtt), 2,4-dinitrofenilo (Dnp), *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)etilo] (Dde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilideno)-3-metil-butilo (ivDde), 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo (Adpoc), entre otros;

preferentemente, Boc o Fmoc.

Los ésteres son ejemplos de grupos protectores representativos para el grupo carboxilo, tales como el éster de *terc*-butilo (tBu), éster de alilo (All), éster de trifenilmetilo (éster de tritilo, Trt), éster de ciclohexilo (cHex), éster de bencilo (Bzl), éster de *orto*-nitrobencilo, éster de *para*-nitrobencilo, éster de *para*-metoxibencilo, éster de trimetilsililetilo, éster de 2-fenilisopropilo, éster de fluorenilmetilo (Fm), éster de 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexiliden)-3-metilbutil]amino)bencilo (Dmab), entre otros; son grupos protectores preferidos de la invención los ésteres de All, tBu, cHex, Bzl y Trt.

Las cadenas laterales de los aminoácidos trifuncionales se pueden proteger durante el proceso sintético con grupos protectores temporales o permanentes ortogonales a los grupos protectores de los extremos *N*-terminal y *C*-terminal.

El grupo hidroxilo de la cadena lateral de tirosina se puede proteger con el grupo 2-bromobenciloxicarbonilo (2-BrZ), *terc*-butilo (tBu), alilo (All), bencilo (Bzl) o 2,6-diclorobencilo (2,6-diClZ), entre otros. La cadena lateral de arginina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por tosilo (Tos), 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo (Mtr), Alloc, nitro, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobencofuran-5-sulfonilo (Pbf) y 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo (Pmc). La cadena lateral de histidina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por Tos, Dnp, metilo (Me), Boc, benciloximetilo (Bom), Bzl, Fmoc, Mts, Trt y Mtt. La cadena lateral de treonina y serina se protege con un grupo protector seleccionado del grupo formado por tBu, Bzl, Trt y Ac.

En una realización preferida, la estrategia de grupos protectores que se usa es la estrategia en la que los grupos amino se protegen mediante Boc, los grupos carboxilo se protegen mediante Bzl, cHex o All, la cadena lateral de tirosina se protege con 2-BrZ o Bzl, las cadenas laterales de treonina y serina se protegen con Bzl, la cadena lateral de histidina con Tos o Bom y la cadena lateral de arginina se protege con el grupo Tos.

En otra realización preferida, la estrategia de grupos protectores que se usa es la estrategia en la que los grupos amino se protegen mediante Fmoc, los grupos carboxilo se protegen mediante tBu, All o Trt, la cadena lateral de tirosina se protege con tBu, las cadenas laterales de treonina y serina se protegen con tBu, la cadena lateral de histidina con Trt o Mtt y la cadena lateral de arginina se protege con el grupo Pmc o Pbf.

En la bibliografía pueden encontrarse ejemplos de estos y otros grupos protectores adicionales, su introducción y su eliminación [Atherton B. y Sheppard R.C., "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", (1989), IRL Oxford University Press]. La expresión "grupos protectores" también incluye los soportes poliméricos que se usan en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, los soportes sólidos posibles que se usan en el procedimiento de la invención implican soportes de poliestireno, de polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, tales como y sin sentido limitativo, resinas de *p*-metilbenzhdilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y col., "A *p*-methylbenzhydramine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides", (1981), *Peptides*, 2, 45-50], resinas de 2-clorotritilo [Barlos K. y col., "Darstellung geschützter Peptid-Fragmente unter Einsatz substituierter Triphenylmethyl-Harze", (1989), *Tetrahedron Lett.*, 30, 3943-3946; Barlos K. y col., "Veresterung von partiell geschützten Peptid-Fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotriylchlorid zur Synthese von Leu1-Gastrin I", (1989), *Tetrahedron Lett.*, 30, 3947-3951], resinas de TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas de ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como el ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F. y col., "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethoxycarbonyl) aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions", *J. Org. Chem.*, (1990) 55, 3730-3743], 2-(AM) [Rink H., "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin", (1987), *Tetrahedron Lett.*, 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S., "p-AlkoxyALCOHOL BENCÍLICO Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments", (1973), *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del péptido del soporte polimérico.

#### Composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención

Los péptidos de la presente invención pueden administrarse para modular PGC-1 $\alpha$  por cualquier medio que produzca el contacto de los péptidos y el sitio de acción de un cuerpo de un mamífero, preferentemente el de un ser humano, y en forma de composición que los contenga.

En este sentido, otro aspecto de la invención es una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables junto con al menos un adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones pueden prepararse por medios convencionales conocidos por los expertos en la materia [“Harry’s Cosmeticology”, séptima edición, (1982), Wilkinson J.B., Moore R.J., ed. Longman House, Essex, GB].

Los péptidos de la presente invención tienen solubilidad variable en agua, según la naturaleza de su secuencia o de cualquiera de las posibles modificaciones en los extremos *N*-terminal y/o *C*-terminal. Por tanto, los péptidos de la



presente invención pueden incorporarse en las composiciones mediante solución acuosa, y aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en disolventes convencionales cosmética o farmacéuticamente aceptables, tales como y sin sentido limitativo, etanol, propanol, isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol o cualquier combinación de los mismos.

- 5 La cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de los péptidos de la invención que debe administrarse, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la naturaleza o gravedad de la afección, trastorno o enfermedad a tratar y/o cuidar, la ruta y frecuencia de administración y de la naturaleza particular de los péptidos a utilizar.

- 10 Por "cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz" se entiende una cantidad no tóxica pero suficiente del péptido o péptidos de la invención para proporcionar el efecto deseado. Los péptidos de la invención se utilizan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a concentraciones cosmética o farmacéuticamente eficaces para conseguir el efecto deseado; en una forma preferida con respecto al peso total de la composición, entre el 0,00000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0,000001% (en peso) y el 15% (en peso), más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 10% (en peso) y aún más preferentemente entre el 0,0001% (en peso) y el 5% (en peso).

Los péptidos de la invención o sus variantes funcionalmente equivalentes, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, también pueden incorporarse en sistemas de vehiculización y/o de liberación sostenida de cosméticos o compuestos farmacéuticos.

- 20 La expresión "sistemas de vehiculización" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el péptido de la invención. Tales vehículos cosméticos o farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua, aceites o tensioactivos, incluyendo los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como y sin sentido limitativo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, aceite de ricino, polisorbatos, ésteres de sorbitán, éter sulfatos, sulfatos, betainas, glucósidos, maltósidos, alcoholes grasos, nonoxinolos, poloxámeros, polioxietilenos, polietilenglicoles, dextrosa, glicerol, digitonina y similares. Un experto en la materia conoce los diluyentes que pueden emplearse en los diferentes sistemas de vehiculización en los que se puede administrar el péptido de la invención.

- 25 La expresión "liberación sostenida" se utiliza en un sentido convencional refiriéndose a un sistema de vehiculización de un compuesto que proporciona la liberación gradual de este compuesto durante un período de tiempo y preferentemente, aunque no necesariamente, con niveles de liberación del compuesto relativamente constantes a lo largo de un período de tiempo.

- 30 Como ejemplos de sistemas de vehiculización o de liberación sostenida se incluyen, sin restricción, liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y nanopartículas sólidas lipídicas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, que pueden añadirse para conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los sistemas de vehiculización o de liberación sostenida preferidos son liposomas, micelas mixtas de fosfolípido-tensioactivo, nanocápsulas que contienen microemulsiones y microemulsiones, más preferentemente microemulsiones de agua en aceite con una estructura interna de micela inversa.

- 40 Los sistemas de liberación sostenida pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica anterior, y las composiciones que los contienen pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica o transdérmica, incluyendo parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos y parches microeléctricos, o por administración sistémica, por ejemplo y sin sentido limitativo, por vía oral o parenteral, incluyendo la vía nasal, rectal, implantación o inyección subcutánea, o implantación o inyección directa en una parte del cuerpo concreta, y preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos de la invención. La cantidad de péptido contenida en el sistema de liberación sostenida dependerá, por ejemplo, de dónde vaya a administrarse la composición, de la cinética y duración de la liberación del péptido de la invención, así como de la naturaleza de la afección, trastorno y/o enfermedad que se va a tratar y/o cuidar.

- 45 Los péptidos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales sólidos, tales como y sin sentido limitativo, talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina, entre otros.

- 50 Las composiciones que contienen los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, también pueden incorporarse en tejidos, en tejidos no tejidos y en dispositivos médicos que estén en contacto directo con la piel, de modo que liberen los péptidos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido, al tejido no tejido o al dispositivo médico, o bien por la fricción entre estos y el cuerpo, debido a la humedad corporal, al pH de la piel o a la temperatura corporal. Asimismo, los péptidos de la invención pueden incorporarse en tejidos y en tejidos no tejidos usados para la confección de prendas que están en contacto directo con el cuerpo. De manera preferente, los tejidos, tejidos no tejidos y dispositivos

médicos que contienen los péptidos de la invención se usan para el tratamiento y/o cuidado de aquellas afecciones, trastornos y/o enfermedades que mejoran o se previenen por la modulación de PGC-1 $\alpha$ .

En la bibliografía pueden encontrarse ejemplos de tejidos, tejidos no tejidos, prendas, dispositivos médicos y medios para la inmovilización de los péptidos a ellos, entre los que se encuentran los sistemas de vehiculización y/o los sistemas de liberación sostenida descritos anteriormente, y son conocidos en la técnica anterior [Schaab C.K. "Impregnating Fabrics With Microcapsules", (1986), HAPPI May 1986; Nelson G. "Application of microencapsulation in textiles", (2002), Int. J. Pharm., 242, 55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin", (2006), Curr. Probl. Dermatol., v.33, Hipler U.C. y Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.K.; McCullagh S.D. y col., "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial", (2004), J. Cont. Release, 97, 313-320]. Los tejidos, tejidos no tejidos, prendas y dispositivos médicos preferidos son, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos y/o mascarillas faciales.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden emplearse en diferentes tipos de composiciones de aplicación tópica, transdérmica, oral o parenteral, que opcionalmente incluyen excipientes cosmética o farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. Un experto en la materia conoce los diferentes excipientes que pueden usarse en las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención.

Las composiciones de aplicación tópica o transdérmica pueden producirse en cualquier formulación sólida, líquida o semisólida, tal como y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones múltiples, tales como y sin sentido limitativo, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, emulsiones de tipo agua/aceite/agua o agua/silicona/agua y emulsiones de tipo aceite/agua/aceite o silicona/agua/silicona, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles en crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, películas de polisacáridos, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices y pulverizadores o aerosoles, incluyendo las formulaciones de permanencia (*leave on*) y las de enjuagado (*rinse-off*). Estas formulaciones de aplicación tópica o transdérmica pueden incorporarse usando técnicas conocidas por el experto en la materia en diferentes tipos de accesorios sólidos, tales como y sin sentido limitativo, vendas, gasas, camisetas, calcetines, medias, ropa interior, fajas, guantes, pañales, compresas, apósitos, cubrecamas, toallitas, parches adhesivos, parches no adhesivos, parches oclusivos, parches microeléctricos o mascarillas faciales, o pueden incorporarse en diferentes productos de maquillaje, tales como fondos de maquillaje, tales como fondos de maquillaje fluidos y fondos de maquillaje compactos, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos, barras de labios, protectores labiales, brillos labiales y polvos entre otros.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la invención pueden incluir agentes que aumenten la absorción percutánea de los péptidos de la presente invención, tal como y sin sentido limitativo, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, dimetilformamida, tensioactivos, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona), alcohol, urea, etoxidiglicol, acetona, propilenglicol o polietilenglicol entre otros. Asimismo, las composiciones cosméticas o farmacéuticas objeto de la presente invención pueden aplicarse en las áreas locales a tratar mediante iontoforesis, sonoforesis, electroporación, parches microeléctricos, presión mecánica, gradiente de presión osmótica, cura oclusiva, microinyecciones o inyecciones sin agujas mediante presión, tal como inyecciones por presión de oxígeno, o cualquier combinación de los mismos, para conseguir una mayor penetración del péptido de la invención. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la afección, trastorno y/o enfermedad a tratar y/o cuidar.

Asimismo, las composiciones cosméticas que contienen los péptidos de la presente invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, pueden usarse en distintos tipos de formulaciones para su administración oral, preferentemente en forma de cosméticos o fármacos orales, tales como y sin sentido limitativo, cápsulas, incluyendo cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, incluyendo comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, formas granuladas, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas o gelatinas, y cualquier otra forma conocida por el experto en la materia. En particular, los péptidos de la invención pueden incorporarse en cualquier forma de alimento funcional o alimento enriquecido, tal como y sin sentido limitativo, en barritas dietéticas o en polvos compactos o no compactos. Dichos polvos pueden disolverse en agua, zumos, soda, productos lácteos, derivados de soja o incorporarse en barritas dietéticas. Los péptidos de la presente invención pueden formularse con los excipientes y adyuvantes usuales para las composiciones orales o complementos alimentarios, tales como y sin sentido limitativo, componentes grasos, componentes acuosos, humectantes, conservantes, agentes texturizantes, sabores, aromas, antioxidantes y colorantes comunes en el sector alimentario.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención, sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables pueden administrarse, además de por vía tópica o transdérmica, por cualquier otro tipo de vía apropiada, tal como por vía oral o parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término "parenteral" incluye vía nasal, auricular, oftálmica, vaginal, uretral, rectal, inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares, tales como intravenosas,

intramusculares, intraoculares, intravítreas, intracorneales, intraespinales, intramedulares, intracraneales, intracervicales, intracerebrales, intrameningeales, intraarticulares, intrahepáticas, intratorácicas, intratraqueales, intratecales e intraperitoneales, y cualquier otra técnica de inyección o de infusión similar. Un experto en la materia conoce los diferentes medios mediante los cuales se pueden administrar las composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención.

Entre los adyuvantes cosmética o farmacéuticamente aceptables contenidos en las composiciones cosméticas o farmacéuticas descritas en la presente invención se encuentran los ingredientes adicionales comúnmente utilizados en composiciones para el tratamiento y/o cuidado de la piel, tales como y sin sentido limitativo, otros agentes moduladores de PGC-1 $\alpha$ , otros agentes moduladores de PPAR $\gamma$ , otros agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes estimuladores o retrasadores de la diferenciación de los adipocitos, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes adipogénicos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de metaloproteasas de la matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil-hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propulsores líquidos, acondicionadores de la piel, tales como humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes descamantes, agentes queratolíticos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de AMPc, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de HSP70, agentes estimuladores de la síntesis de proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de acuaporina, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuina, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de serina proteasas, tales como catepsina G, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glucosaminogucanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriásicos, agentes reparadores de ADN, agentes protectores de ADN, estabilizantes, agentes antipirrito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes redensificantes, agentes reestructurantes, agentes antiestrías, agentes aglutinantes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes antitranspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión entre la dermis y la epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento biotecnológico, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de ellos, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de los componentes de la composición y en especial con los péptidos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. Asimismo, la naturaleza de estos ingredientes adicionales no debe alterar de manera inaceptable los beneficios de los péptidos de la presente invención. La naturaleza de estos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, tal como extractos vegetales, o provenir de un procedimiento biotecnológico, o de una combinación de un procedimiento sintético y un procedimiento biotecnológico. Pueden encontrarse ejemplos adicionales en el "CTFA *International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook*", 12<sup>a</sup> edición, (2008). En el contexto de la presente invención, por procedimiento biotecnológico se entiende cualquier procedimiento para producir el principio activo, o parte del mismo, en un organismo, o en parte del mismo.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, así como una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un agente antidiabético. Son ejemplos de agentes antidiabéticos, por ejemplo y sin sentido

limitativo, metformina, buformina, fenformina, acetohexamida, clorpropamida, carbutamida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida, gliburida, gliquidona, gliclopiramida, glimepirida, acetato de pramlintida, liraglutida, exenatida, lixisenatida, taspoglutida, acarbosa, miglitol, rosiglitazona, rivoglitazona, pioglitazona, repaglinida, nateglinida, mitiglinida, canaglifozin, dapaglifozin, serglifozin, abeglitazar, muraglitazar o tesaglitazar, entre otros.

5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que es un agente que incrementa o reduce el contenido de triglicéridos de los adipocitos, un agente estimulador o retrasador de la diferenciación de los adipocitos, agente anticelulítico, agente lipolítico, agente venotónico, agente adipogénico y/o agente estimulador de la proliferación de adipocitos, por ejemplo y sin sentido limitativo, extractos o hidrolizados de extractos de *Agave americana*, *Agave sisalana*, *Alchemilla vulgaris*, *Anemarrhena apshodeloides*, *Angelica sinensis*, *Armeniacea sp.*, *Arnica montana L*, *Asparagus adscende*, *Asparagus cochichinensis*, *Asparagus filicinus*, *Asparagus meiocladus*, *Asparagus munitus*, *Asparagus myriancanthus*, *Asparagus officinalis*, *Asparagus racemosus*, *Asparagus taliensis*, *Asparagus trichocladus*, *Atractylodis platicodon*, bambú, *Betula alba*, *Bupleurum chinensis*, *Calendula officinalis*, cangzhu, *Cecropia obtusifolia*, *Celosia cristata*, *Centella asiatica*, *Chenopodium quinoa*, *Chrysanthellum indicum*, *Cimifuga racemosa*, *Citrus aurantium amara*, *Cnicus benedictus*, *Coffea arabica*, *Cola nipida*, *Coleus barbatus*, *Coleus blumei*, *Coleus esquirolii*, *Coleus forskohlii*, *Coleus scutellaroides*, *Coleus sp.*, *Coleus xanthantus*, *Commiphora myrrha*, *Crithmum maritimum*, *Cuminum cyminum*, *Dioscorea colettii*, *Dioscorea villosa*, *Eugenia caryophyllus*, *Filipendula ulmaria L*, *Foeniculum vulgare*, foenum-graecum, *Fucus vesiculosus*, *Ginkgo biloba*, ginko biloba, *Glycine max*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hedera helix* (extracto de hiedra), *Hibiscus sabdariffa*, *Hordeum vulgare*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Ilex paraguariensis*, *Kigelia africana*, *Laminaria digitata*, *Lilium brownii*, *Lupinus perennis*, *Lycopersicon pimpinellifolium*, *Medusomyces gisevi*, *Nelumbium speciosum*, *Nicotianum tabacum*, *Orthosiphon stamineus benth*, *Panax ginseng*, *Paullinia cupana*, *Peumus boldus*, *Phyllacantha fibrosa*, *Piper methysticum*, *Piper nigrum*, *Prunella vulgaris*, *Prunus amygdalus dulcis*, *Quillaja saponaria*, *Radix asparagi*, *Radix sarsaparilla*, *Rosmarinus officinalis*, *Rubus idaeus*, *Ruscus aculeatus* (extracto de rusco), *Salvia officinalis L*, *Sambucus nigra*, *Serenoa repens*, *Smilax aristolochiaefolia*, *Smilax aspera* (zarzaparrilla), *Smilax ornata*, *Solanum paniculatum*, *Spirulina platensis algae*, *Taraxacum erythrospermum*, *Taraxacum officinale*, té verde, Tian-dong, *Tribulus terrestris*, *Trifolium pratense*, *Trifolium repens*, *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa*, *Ulmus rubra*, *Uncaria tomentosa*, *Verbena officinalis*, *Vitex agnus-castus*, *Yuca spp*, *Yucca brevifolia*, *Yucca filamentosa*, *Yucca filifera*, *Yucca schudufera*, *Yucca vaccata* o zhi-mu entre otros, alverina, citrato de alverina, dihidromiricetina, coenzima A, lipasa, cerulenina, serutina, rutina, glaucina, esculina, visnadina, cafeína, teofilina, teobromina, aminofilina, xantina, carnitina, forskolina, escina, ruscogenina, hederina, yoduro de trietanolamina, sarsasapogenina, parigenina, esmilagenina, isosarsasapogenina, epitigogenina, tigogenina, episarsasapogenina, neotigogenina, epismilagenina, parillina, timosaponina, xilingsaponina, filiferina, agentes inductores o inhibidores de la síntesis de AMPc, Lanachrys® [INCI: extracto de *Chrysanthellum indicum*] comercializado por Atrium/Unipex, Slim-Excess™ [INCI: agua, butilenglicol, cloruro sódico, carragenano hidrolizado, goma xantana], Sveltine™ [INCI: agua, butilenglicol, carnitina, lecitina, cafeína, carbomer, ácido salicílico, atelocolágeno, extracto de centella asiática, esculina, condroitin sulfato sódico], Peru Liana [INCI: extracto de *Uncaria tomentosa*] o Flavenger™ [INCI: triglicérido caprílico/cáprico, dimetil silato de sílice, gliceril oleato, caprilato de quercetina] comercializados por BASF, escopariana [INCI: *Sphacelaria scoparia*], Phyco R75 [INCI: *Laminaria digitata*], Pheoslim [INCI: extracto de *Phyllacantha fibrosa*], cera de alforfón [INCI: *Polygonum fagopyrum*] o *Areaumat samphira* [INCI: extracto de *Crithmum maritimum*] comercializados por Codif, Slimming Factor Karkade™ [INCI: *Hibiscus sabdariffa*] comercializado por Cosmetochem, Liposuccionina [INCI propuesto: acetil hexapéptido] comercializado por Infinitec Activos, Xantalgosil C® [INCI: manurato de acefilina metilsilanol], Theophyllisilane C® [INCI: alginato de metilsilanol carboximetil teofilina] o Glutrapeptide® [INCI: piroglutamil amido etil indol] comercializados por Exsymol, Timiline® [INCI: ácido poliglucurónico] o Kigeline® [INCI: extracto de *Kigelia africana*] comercializados por Greentech, Visnadina [INCI: Visnadina] o fitosoma flavonoides diméricos de *Ginkgo biloba* [INCI: fosfolípidos, extracto de hojas de *Ginkgo biloba*] comercializados por Indena, Slimfit® LS 9509 [INCI: extracto de corteza de *Cecropia obtusifolia*] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Liporeductyl® [INCI: agua, glicerina, lecitina, cafeína, extracto de raíz de rusco (*Ruscus aculeatus*), maltodextrina, sílice, hidroyoduro de trietanolamina, propilenglicol, extracto de hiedra (*Hedera helix*), carnitina, escina, tripéptido-1, goma xantana, carragenina (*Chondrus crispus*), EDTA disódico] (agua, glicerina, lecitina, cafeína, extracto de raíz de rusco (*Ruscus aculeatus*), maltodextrina, sílice, hidroyoduro de trietanolamina, propilenglicol, extracto de hiedra (*Hedera helix*), carnitina, escina, tripéptido-1, goma xantana, carragenina (*Chondrus crispus*), EDTA (disódico) comercializado por Lipotec, complejo Iso-Slim [INCI: isoflavonas de soja, cafeína, carnitina, extracto de *Spirulina platensis*, Polisorbato 80, alcohol, fenoxietanol, agua], Happybelle-PE [INCI: lecitina, extracto de *Vitex agnus castus*, glicerina, tetrakisopalmitato de ascorbilo, tocoferol, triglicérido caprílico/cáprico, ciclodextrina, alcohol, agua] o AmaraShape [INCI: lecitina, cafeína, extracto de *Citrus aurantium amara*, pentilenglicol, alcohol, agua] comercializados por Mibelle Biochemistry, Regu®-Slim [INCI: maltodextrina, cafeína, extracto de semilla de *Paullinia cupana*, carnitina, celulosa microcristalina, ácido cisteico, sulfonato de panteína] o Regu®-Shape [INCI: ácido linoleico isomerizado, lecitina, glicerina, polisorbato 80] comercializados por Pentapharm/DSM, Voluplus™ [INCI: aceite de semilla de *Macadamia ternifolia*, macelignán, tocoferol], Provislim™ [INCI: propanodiol, agua (Aqua), fisetina, cetona de frambuesa], Noline [INCI: macelignán (*Myristica fragans*)], Miricelina [INCI: dihidromiricetina] o

Drenalip [INCI: extracto de raíz de *Ruscus aculeatus*, extracto de cáscara de *Citrus medica limonum*, extracto de *Solidago virgaurea*, extracto de raíz de *Astragalus membranaceus*] comercializados por Provital, Actisculpt [INCI: extracto de *Commiphora myrrha*, extracto de raíz de *Coleus forskohlii*] comercializado por Quest, Perfeline® [INCI: agua, carnitina, cafeína, extracto de *Ruscus aculeatus*], CellActive® Shape [INCI: fermento de proteínas de *Chlorella vulgaris/Lupinus albus*, *Coleus forskohlii*, cafeína] o CellActive® Form [INCI: extracto de cáscara de *Garcinia mangostana*, fermento de proteínas de *Chlorella vulgaris/Lupinus albus*, extracto de semilla de *Pyrus cydonia*] comercializados por Rahn, ProContour™ [INCI: agua, alcohol, lecitina, cafeína, carnitina, extracto de hoja de *Centella asiatica*, fosfato potásico, extracto de raíz de *Coleus forskohlii*] comercializado por Rovi Cosmetics, Volufiline™ [INCI: extracto de (raíz) de *Anemarrhenae asphodeloides*], Unislim™ [INCI: extracto de (hoja) de *Ilex paraguariensis*, agua, butilenglicol, extracto de semilla (judía) de *Coffea arabica* (Café), PEG-60 glicéridos de almendra, glicerina, cetil hidroxietilcelulosa], Redulite™ [INCI: glicerina, Agua, Etoxidiglicol, *Sambucus nigra*, poliácido láctico], Pleurimincyl™ [INCI: cafeína, extracto de *Bupleurum chinensis*], Phytol™ SL [INCI: Glicerina, extracto de *Verbena officinalis*, butilenglicol, extracto de flor de *Sambucus nigra*, extracto de flor de *Eugenia caryophyllus* (clavo), lecitina], Phytosonic™ [INCI: Agua, extracto de *Euglena gracilis*, cafeína, extracto de hoja de *Glaucium flavum*], Ovaliss™ [INCI: Glicerina, Agua, Cocoglucósido, caprilil glicol, Alcohol, Glaucina], Lipocare™ [INCI: cafeína, coenzima A, extracto de *Bupleurum chinensis*], Cyclolipase™ [INCI: Gliceril Polimetacrilato, agua, Cafeína, Lipasa, adenosín fosfato], Coaxel™ [INCI: Cafeína, Coenzima A, carnitina, agua, glicerina] o Bodyfit™ [INCI: glicerina, aqua (agua), Cocoglucósido, caprililglicol, alcohol, glaucina] comercializados por Sederma/Croda, Voluform [INCI: palmitoil isoleucina], Adiposlim [INCI: laurato de sorbitán, lauroil prolina] o Adipoless [INCI: Butilenglicol, extracto de semilla de *Chenopodium quinoa*] comercializados por Seppic, Slimactive® [INCI: extracto de hoja de *Peumus boldus*, Remoduline® [INCI: extracto de flor de *Citrus aurantium amara*], Pro-Sveltyl [INCI: extracto de *Nelumbium speciosum*], Biosculptine® [INCI: extracto hidrolizado de flor/semilla de *Celosia cristata*, extracto hidrolizado de *Prunella vulgaris*] o Affiness® [INCI: extracto hidrolizado de fruto de *Coriandrum sativum*, extracto de fruto de *Citrus aurantium dulcis* (naranja)] comercializados por Silab, Delipidol [INCI: Tyrosyl Punicate], Guaraslim® [INCI: butilenglicol, agua, cafeína, extracto de semilla de *Paullinia cupana*, extracto de corteza de *Ptychopetalum olacoides*] o Caobromine® [INCI: extracto de cáscara de *Theobroma cocoa*] comercializados por Solabia, Abdoliance [INCI: palmitato de sacarosa, Polisorbato20, gliceril linolenato, extracto de semilla de *Paullinia cupana*, maltodextrina, aceite de *Prunus amygdalus dulcis* (almendra dulce), lecitina, agua, extracto de cáscara de *Citrus aurantium amara* (naranga amarga), Fenoxietanol, Tocoferol], Betaprolina [INCI: extracto de semilla de *Tephrosia purpurea*] o Commiferolina [INCI: extracto de resina de *Commiphora mukul*] comercializados por Soliance, UCPeptide™ V [INCI: agua, butilenglicol, pentapéptido] o ATPeptide™ IS [INCI: Tripéptido-3] comercializados por Vincience/ISP entre otros, o mezclas de ellos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente reafirmante, redensificante y/o reestructurante tal como y sin sentido limitativo, los extractos o extractos hidrolizados de *Malpighia punicea*, *Cynara scolymus*, *Gossypium herbaceum*, *Aloe barbadensis*, *Panicum miliaceum*, *Morus nigra*, *Sesamum indicum*, *Glycine soja* o *Triticum vulgare* entre otros, ActiMatrix [INCI: extracto de *Lentinus edodes* (extracto de hongo Shiitake)] comercializado por Active Organics, Peptamida 6 [INCI: Hexapéptido-11] comercializado por Arch, Lanablu [INCI: extracto de algas], Hydriame [INCI: agua, glucosaminoglucanos, goma de esclerocio] o ChroNoline [INCI: Caproil Tetrapéptido-3] comercializados por Atrium Innovations/ISP, Deliner [INCI: extracto de semilla de *Zea mays* (maíz)] comercializado por BASF, Ursolisome [INCI: Lecitina, ácido ursólico, atelocolágeno, goma xantana, condroitín sulfato sódico] o Collalift [INCI: extracto de malta hidrolizado] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Syn-Hycan [INCI: ácido tetradecil aminobutiroil valil aminobutírico, trifluoroacetato de urea, glicerina, cloruro de magnesio], Syn-Glycan [INCI: glicerina, ácido tetradecil aminobutiroil valil aminobutírico, trifluoroacetato de urea, cloruro de magnesio] o BeauActive MTP [INCI: proteína láctea hidrolizada] comercializados por DSM, Phytokine [INCI: proteína de soja hidrolizada] o Basaline [INCI: extracto de malta hidrolizado] comercializados por Engelhard, fitoesfingosina SLC [INCI: saliciloil fitoesfingosina] comercializados por Evonik Goldschmidt, Collageneer [INCI: aceite de semilla de *Helianthus annuus*, extracto de *Lupinus albus*] comercializados por Expanscience Laboratoires, Hematita [INCI: Hematita] o Gatuline Skin-Repair Bio [INCI: extracto de flor/hoja/tallo de *Onopordum acanthium*] comercializados por Gattefossé, Glycosann [INCI: condroitín sulfato sódico] comercializados por Impag, Laminixyl IS [INCI: Heptapéptido-8] o Aquarize IS [INCI: extracto de arroz hidrolizado] comercializados por ISP, Vit-A-Like [INCI: extracto de semilla de *Vigna acontifolia*], Triactigen [INCI: Manitol, Ciclodextrina, Extracto de levadura, Succinato disódico], Syniorage [INCI: Acetil tetrapéptido-11], esfingoceril Veg [INCI: fitoceramidas], Prodejina [INCI: manitol, ciclodextrina, extracto de levadura, succinato disódico], Hibiscin HP [INCI: extracto de semilla de *Hibiscus esculentus*], Eterniskin [INCI: extracto de cuerpos fructíferos de *Grifola frondosa*], Dermican [INCI: acetil tetrapéptido-9], arganil [INCI: extrato de hoja de *Argania spinosa*] o Aqu'activ [INCI: alcohol benhílico, gliceril oleato, Cocamida MIPA, citrato cálcico] comercializados por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Antarcticine® [INCI: extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*), Decorinyl® [INCI: tripéptido-10 Citrulina] (Tripéptido-10 Citrulina), Relistase™ [INCI: acetilarginiltriptofil difenilglicina] (acetilarginiltriptofil difenilglicina), Serilesine® [INCI: Hexapéptido-10] (Hexapéptido-10) o Trylagen® [INCI: extrato de fermento de *Pseudoalteromonas*, proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1) comercializados

por Lipotec, Ronacare Ciclopéptido-5 [INCI propuesto: Ciclopéptide-5] comercializado por Merck, Lipobelle Soyaglicane [INCI: isoflavonas de soja] comercializado por Mibelle, Syn-Tacks [INCI: Glicerina, Palmitoil dipéptido-5 diaminobutiloil hidroxitreonina, Palmitoil Dipéptido-6 Diaminohidroxibutirato], Syn-Coll [INCI: Palmitoil Tripéptido-5], Pepha-Tight [INCI: extracto de alga, Pullulan], Pepha-Nutrix [INCI: factores nutritivos naturales] o Pentacare-NA [INCI: gluten de trigo hidrolizado, goma de *Ceratonía siliqua*, Agua] comercializados por Pentapharm, Zirhafirm [INCI: extracto de semilla de *Zizyphus jujuba*, ficoecdisteroides], Vitasource [INCI: Propanodiol, Agua, Baicalina], Pronalen Firming [INCI: extracto de Lady's Thistle, extracto de Lady's Mantle, extracto de cola de caballo, extracto de germen de soja, extracto de germen de trigo, extracto de alfalfa, extracto de rábano, Agua (Aqua), butilenglicol, decil glucósido], homeostatina [INCI: *Enteromorpha compressa*, *Caesalpinia spinosa*] o Gladback [INCI: polisacárido de *Poria cocos*] comercializados por Provital, Reforcyl [INCI: glicerina, agua, glutamina, decil glucósido, alcohol fenético], extracto de flor/hoja/tallo de *Cistus incanus*, extracto de hoja/tallo de *Gynostemma pentaphyllum*] comercializados por Rahn, Subliskin [INCI: fermento de *Sinorhizobium meliloti*, cetil hidroxietilcelulosa, Lecitina], Rigin [INCI: Palmitoil tetrapéptido-3], Renovage [INCI: triglicérido caprílico/cáprico, Teprenona], Kombuchka [INCI: fermento de té negro de *Saccharomyces/Xylinum*, Glicerina, hidroxietilcelulosa], Essenskin [INCI: ácido 3-aminopropano sulfónico, pentilenglicol], DYNALIFT [INCI: Agua (Aqua), sulfonato de poliestireno sódico, zumo de tallo de *Sorghum bicolor*, glicerina], Biopéptido EL [INCI: Palmitoil oligopéptido], BiopéptidoCL [INCI: Palmitoil oligopéptido] o Biobustilo [INCI: Gliceril polimetacrilato, fermento de proteínas de Rahnella/Soja, Agua, propilenglicol, Glicerina, PEG-8, Palmitoil oligopéptido] comercializados por Sederma/Croda, Sepilift DPHP [INCI: dipalmitoil hidroxiprolina], Lipacide PVB [INCI: Palmitoil, proteína de trigo hidrolizada] o Deepaline PVB [INCI: Palmitoil, proteína de trigo hidrolizada] comercializados por Seppic, Toniskin [INCI: Extracto de levadura], Ridulisse C [INCI: Soybean], Retilactyl [INCI: extracto hidrolizado de pimiento], Raffermina [INCI: harina de soja hidrolizada] o Coheliss [INCI: arabinoxilanos de semillas de centeno] comercializados por Silab, Peptiskin [INCI: polipéptido de arginina/lisina] o nutelina C [INCI: proteína de avellana hidrolizada], comercializados por Solabia, RenovHyal [INCI: hialuronato sódico] o Dakaline [INCI: *Prunus amygdalus dulcis*, extracto de corteza de *Anogeissus leiocarpus*] comercializados por Soliance, SymPéptido230 [INCI: Glicerina, Agua (Aqua), miristoil Hexapéptido-4] o SymPéptido225 [INCI: Glicerina, Agua (Aqua), Miristoil pentapéptido-11] comercializados por Symrise, Exo-T [INCI: extracto de *Vibrio exopolisacárido*] comercializados por Unipex o PéptidoVinci 01 [INCI: Penta-decapéptido-1] o Collaxyl [INCI: Hexapéptido-9] comercializados por Vincience/ISP entre otros, o mezclas de ellos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antiestrías como por ejemplo y sin sentido limitativo, los extractos o extractos hidrolizados de *Centella asiatica*, *Rosa canina*, *Rosa moschata*, *Rosa rubiginosa*, *Echinacea angustifolia*, *Symphytum officinal*, *Equisetum arvense*, *Hypericum perforatum*, *Mimosa tenuiflora*, *Aloe vera*, *Dermochlorella* [INCI: extracto de *Chlorella vulgaris*] comercializado por Codif, Hydroxyprosilane C N [INCI: aspartato de metilsilanol hidroxiprolina] o Algisium C [INCI: manuronato de metilsilanol] comercializado por Exsymol, Gatuline In-Tense [INCI: extracto de flor de *Spilanthes acmella*] comercializado por Gattefossé, Anti-stretchmarks Phytogreen [INCI: extracto de *Alchemilla vulgaris*] comercializado por Greentech, Cikaderm [INCI: Croton Lechleri, octasulfato de aluminio de sacarosa, glicerina, agua] comercializado por Kalichem Italia S.R.L., Lipofructyl Argan [INCI: aceite de semilla de *Argania spinosa*] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Vanistryl® [INCI: Agua, glucósido caprílico/cáprico, Lecitina, Glicerina, Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, Acetil tripéptido-30 Citrulina, Pentapéptido-18, goma xantana, Caprililglicol] (Agua, glucósido caprílico/cáprico, lecitina, glicerina, extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, Acetil Tripéptido-30 Citrulina, Pentapéptido-18, Goma Xantana, Caprilil Glicol) comercializado por Lipotec, Regu-Stretch [INCI: Agua, Glicerina, palmitoil tripéptido-5, pantenol, extracto de *Marrubium vulgare*] comercializado por Pentapharm/DSM, Darutósido [INCI: butilenglicol, Darutósido, extracto de *Centella asiatica*] comercializado por Sederma/Croda, Regestril [INCI: BUTILENGLICOL, Agua, cetil hidroxietilcelulosa, Rutin, palmitoil oligopéptido, palmitoil tetrapéptido-3, extracto de *Phaseolus lunatus* (semilla verde)] comercializado por Sederma, Elastonyl [INCI: torta de semilla hidrolizada de *Cucurbita pepo* (calabaza)] comercializado por Silab o PéptidoVinci 02 [INCI: Hexapéptido-3] comercializado por Vincience entre otros, o mezclas de ellos.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto, un compuesto sintético o producto de origen biotecnológico que sea un agente antiarrugas y/o agente antienvjecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos o extractos hidrolizados de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, *Leontopodium alpinum* o *Dunaliella salina* entre otros, Matrixyl® [INCI: Palmitoil Pentapéptido-4], Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoil tetrapéptido-7, Palmitoil oligopéptido], Essenskin™ [INCI: hidroximetionina cálcica], Renovage [INCI: teprenona] o Dermaxyl® [INCI: palmitoil oligopéptido] comercializados por Sederma/Croda, Vialox® [INCI: Pentapéptido3], Syn® Ake® [INCI: Dipéptido Diaminobutiroil Benzilamida Diacetato], Syn®-Coll [INCI: Palmitoil Tripéptido-5], fitaluronato [INCI: goma de algarrobo (*Ceratonía siliqua*) o Preregen® [INCI: proteína de *Glycine soja* (semilla de soja), Oxidorreductasas] comercializados por Pentapharm/DSM, Myoxinol™ [INCI: extracto hidrolizado de *Hibiscus esculentus* Extract], Syniorage™ [INCI: Acetil tetrapéptido-11], Dermican™ [INCI: Acetil

- tetrapéptido-9] o DN AGE™ LS [INCI: extracto de hoja de *Cassia alata*] comercializados por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: manuronato de metilsilanol] o Hidroxiprolsilano CN® [INCI: Metilsilanol Hidroxiprolina Aspartato] comercializados por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetil hexapéptido-8] (Acetil Hexapéptido-8), SNAP-7 [INCI: Acetil heptapéptido-4] (Acetil Heptapéptido-4), SNAP-8 [INCI: Acetil octapéptido-3] (Acetil Octapéptido-3), Leuphasyl® [INCI: Pentapéptido 18] (Pentapéptido-18), Inyline™ [INCI: Acetil Hexapéptido-30] (Acetil Hexapéptido-30), Aldenine® [INCI: proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, Tripéptido 1] (Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-1), Preventhelia™ [INCI: Diaminopropionoil Tripéptido-33] (Diaminopropionoil Tripéptido-33), Decorinyl® [INCI: Tripéptido 10 Citrulina] (Tripéptido-10 Citrulina), Trylagen® [INCI: extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de trigo hidrolizada, Proteína de soja hidrolizada, tripéptido 10 Citrulina, Tripéptido1] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*, Proteína de Trigo Hidrolizada, Proteína de Soja Hidrolizada, Tripéptido-10 Citrulina, Tripéptido-1), Eyeseryl® [INCI: Acetil tetrapéptido-5] (Acetil Tetrapéptido-5), Péptido AC29 [INCI: Acetil tripéptido-30 Citrulina] (Acetil Tripéptido-30 Citrulina), Relistase™ [INCI: acetilarginiltriptofil difenilglicina] (acetilarginiltriptofil difenilglicina), Thermostressine® [INCI: Acetil tetrapéptido-22] (Acetil Tetrapéptido -22), Lipochroman 6 [INCI: dimetilmetoxi cromanol] (dimetilmetoxi cromanol), Chromabright™ [INCI: dimetilmetoxi cromanol palmitato] (dimetilmetoxi cromanol palmitato), Antartcicina® [INCI: Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*), dGlyage™ [INCI: HCl de lisina, Lecitina, Tripéptido-9 Citrulina] (HCl de Lisina, Lecitina, Tripéptido-9 Citrulina), Vilastene™ [INCI: HCl de Lisina, Lecitina, Tripéptido10 Citrulina] (HCl de Lisina, Lecitina, Tripéptido 10 Citrulina) o Hyadisine™ [INCI: Extracto de fermento de *Pseudoalteromonas*] (Extracto de Fermento de *Pseudoalteromonas*) comercializados por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripéptido1, Dextrano] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® IS [INCI: hexapéptido-9], Laminixyl IS™ [INCI: heptapéptido], Orsirtine™ GL [INCI: extracto *Oryza sativa* (arroz)], D'Orientine™ IS [INCI: extracto de semilla de *Phoenix dactylifera* (dátil)], Fitoquintescina™ [INCI: extracto de escanda (*Triticum monococcum*)] o Quintescina™ IS [INCI: dipéptido-4] comercializados por Vincience/ISP, BONT-L-Péptido [INCI: palmitoil hexapéptido-19] comercializado por Infinitec Activos, Deepaline™ PVB [INCI: palmitoil proteína de trigo hidrolizada] o Sepilift® DPHP [INCI: dipalmitoil hidroxiprolina] comercializados por Seppic, Gatuline® Expression [INCI: extracto de *Acmella oleracea*], Gatuline® In-Tense [INCI: extracto de flor de *Spilanthes acmella*] o Gatuline® Age Defense 2 [INCI: extracto de semilla de *Juglans regia* (nuez)] comercializados por Gattefossé, Thalassine™ [INCI: extracto de algas] comercializado por Biotechmarine, ChronOline™ [INCI: Caproil tetrapéptido-3] o Timulen-4 [INCI: Acetil tetrapéptido-2] comercializados por Atrium Innovations/Unipex Group, EquiStat [INCI: extracto de fruto de *Pyrus malus*, extracto de semilla de *Glycine soja*] o Juvenesce [INCI: etoxidiglicol y triglicérido caprílico, retinol, ácido ursólico, fitonadiona, llo mastat] comercializados por Coletica/Engelhard/BASF, Ameliox [INCI: carnosina, tocoferol, extracto de fruto de *Silybum marianum*] o PhytoCellTec de *Malus domestica* [INCI: cultivo celular de fruto de *Malus domestica*] comercializados por Mibelle Biochemistry, Bioxilift [INCI: extracto de *Pimpinella anisum*] o SMS Anti-Wrinkle® [INCI: extracto de semilla de *Annona squamosa*] comercializados por Silab, antagonistas del canal de Ca<sup>2+</sup> tal como y sin sentido limitativo la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminas secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, GHK y sus derivados y/o sales, carnosina y sus derivados, enzimas reparadoras de ADN, tales como y sin sentido limitativo, fotoliasa o T4 endonucleasa V, o agonistas de canales de cloruro entre otros, o mezclas de ellos.
- Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, y además una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos una proteína, preferentemente de la familia PGC, más preferentemente, PGC-1α.

#### 45 Aplicaciones

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la modulación de PGC-1α. Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para la modulación de PPARγ.

En otra realización particular, la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I) sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento y/o cuidado de afecciones, trastornos y/o enfermedades seleccionados del grupo formado por enfermedades y/o trastornos metabólicos, tales como enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico, alteraciones en la gluconeogénesis, obesidad, diabetes tipo2, celulitis, ginecomastia, pseudoginecomastia, lipoatrofia, lipoatrofia semicircular, lipodistrofia, envejecimiento, fotoenvejecimiento, traumas cutáneos, reepitelización de heridas, deshidratación de la piel, xerosis, trastornos de la queratinización, callos, durezas, psoriasis, liquen plano, lesiones de la piel asociadas a lupus, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis senil, caspa, costra láctea del bebé, seborrea, hiperseborrea del acné, dermatitis solar, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida, queratosis folicular, acné vulgar, nevo, queloides, alteración de la función de los fibroblastos, fascitis nodular, escleroderma, contractura de Dupuytren, formación de cicatrices fibrosas, trastornos de las glándulas sebáceas, acné rosacea, acné polimorfo, comedones,

5 polimorfos, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil, ictiosis, enfermedad de Darier, queratodermia palmoplantar, leucoplaquia, liquen mucoso, liquen cutáneo, psoriasis cutánea, psoriasis mucosa, psoriasis ungueal, reumatismo psoriásico, eczema, verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis bucal, lupus eritematoso, enfermedades bullosas, pénfigo bulloso, esclerodermia, queratosis actínica, trastornos de la pigmentación, vitíligo, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad Kuf, enfermedad con cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares, fibras de Rosenthal, hialina de Mallory, demencia senil, miastenia gravis, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome sordera-distonía, síndrome de Leigh, neuropatía óptica hereditaria de Leber, parkinsonismo, distonía, enfermedad de la neurona motora, síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa, síndrome de Leigh heredado por vía materna, ataxia de Friedreich, paraplejía espástica hereditaria, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, enfermedad de Wilson, enfermedad de Alzheimer esporádica, esclerosis lateral amiotrófica esporádica, enfermedad de Parkinson esporádica, alteraciones de la función autónoma, hipertensión, trastornos del sueño, trastornos neurosiquiátricos, depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad, trastorno fóbico, trastornos del aprendizaje o memoria, amnesia o pérdida de la memoria relacionada con la edad, trastorno por déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por consumo de sustancias psicoactivas, trastorno de pánico, trastorno afectivo bipolar, migrañas, trastornos de hiperactividad y trastornos del movimiento.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento y/o cuidado de la piel.

25 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que incrementa o reduce el volumen del tejido adiposo, preferentemente del tejido adiposo subcutáneo, más preferentemente del tejido adiposo subcutáneo de los muslos, senos, parte baja del cuello, escote, nalgas, cara, labios, mejillas, párpados y/o manos.

30 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que incrementa o reduce el contenido de triglicéridos del tejido adiposo, preferentemente del tejido adiposo subcutáneo, más preferentemente del tejido adiposo subcutáneo de los muslos, senos, parte baja del cuello, escote, nalgas, cara, labios, mejillas, párpados y/o manos.

En otro aspecto particular, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce, previene o retrasa la aparición de la celulitis.

35 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que disminuye, retrasa, y/o previene los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

40 Según una realización preferida, la presente invención se refiere al uso de un péptido de fórmula (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que aumenta la temperatura de la piel.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la modulación de PGC-1 $\alpha$ , que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la modulación de PPAR $\gamma$ , que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

50 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de enfermedades y/o trastornos seleccionadas del grupo formado por enfermedades y/o trastornos metabólicos como por ejemplo enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico, alteraciones en la gluconeogénesis, obesidad, diabetes tipo2, celulitis, ginecomastia, pseudoginecomastia, lipoatrofia, lipoatrofia semicircular, lipodistrofia, envejecimiento, fotoenvejecimiento, traumas cutáneos, reepitelización de heridas, deshidratación de la piel, xerosis, trastornos de la queratinización, callos, durezas, psoriasis, liquen plano, lesiones de la piel asociadas a lupus, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis senil, caspa, costra láctea del bebé, seborrea, hiperseborrea del acné, dermatitis solar, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida, queratosis folicular, acné vulgar, nevo, queloides, alteración de la función de los fibroblastos, fascitis nodular, escleroderma, contractura de Dupuytren, formación de cicatrices fibrosas, trastornos de las glándulas sebáceas, acné rosacea, acné polimorfo, comedones, polimorfos, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata,



5 acné senil, ictiosis, enfermedad de Darier, queratodermia palmoplantar, leucoplaquia, líquen mucoso, líquen cutáneo, psoriasis cutánea, psoriasis mucosa, psoriasis ungueal, reumatismo psoriásico, eczema, verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis bucal, lupus eritematoso, enfermedades bullosas, pénfigo bulloso, esclerodermia, queratosis actínica, trastornos de la pigmentación, vitiligo, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad Kuf, enfermedad con cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares, fibras de Rosenthal, hialina de Mallory, demencia senil, miastenia gravis, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome sordera-distonía, síndrome de Leigh, neuropatía óptica hereditaria de Leber, parkinsonismo, distonía, enfermedad de la neurona motora, síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa, síndrome de Leigh heredado por vía materna, ataxia de Friedreich, paraplejía espástica hereditaria, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, enfermedad de Wilson, enfermedad de Alzheimer esporádica, esclerosis lateral amiotrófica esporádica, enfermedad de Parkinson esporádica, alteraciones de la función autónoma, hipertensión, trastornos del sueño, trastornos neuropsiquiátricos, depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad, trastorno fóbico, trastornos del aprendizaje o memoria, amnesia o pérdida de la memoria relacionada con la edad, trastorno por déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por consumo de sustancias psicoactivas, trastorno de pánico, trastorno afectivo bipolar, migrañas, trastornos de hiperactividad y trastornos del movimiento, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

Alternativamente, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o cuidado de la piel que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para incrementar o reducir el volumen del tejido adiposo, preferentemente del tejido adiposo subcutáneo, más preferentemente del tejido adiposo subcutáneo de los muslos, senos, parte baja del cuello, escote, nalgas, cara, labios, mejillas, párpados y/o manos, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para incrementar o reducir el contenido de triglicéridos del tejido adiposo, preferentemente del tejido adiposo subcutáneo, más preferentemente del tejido adiposo subcutáneo de los muslos, senos, parte baja del cuello, escote, nalgas, cara, labios, mejillas, párpados y/o manos, que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

35 En un aspecto particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para reducir, prevenir o retrasar la aparición de la celulitis que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

40 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para disminuir, retrasar, y/o prevenir los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

45 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para aumentar la temperatura de la piel que comprende la administración de una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables.

50 La frecuencia de la aplicación o administración puede variar enormemente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, sugiriéndose un rango de aplicación o administración desde una vez al mes hasta diez veces al día, preferentemente desde una vez a la semana hasta cuatro veces al día, más preferentemente desde tres veces por semana hasta tres veces al día, aún más preferentemente una o dos veces al día.

55 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan en el presente documento ilustran la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que se reivindica en el presente documento.

## Ejemplos

### Metodología General

Todos los reactivos y disolventes son de calidad para síntesis y se usan sin ningún tratamiento adicional.

### Abreviaturas

- 5 Las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las recomendaciones de 1983 de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en *Eur. J. Biochem. (1984) 138:9-37*. ©, resina; 2,6-diClZ, 2,6-diclorobencilo; 2-BrZ, 2-bromobenciloxycarbonilo; 2-ClTrt-®, resina 2-clorotritilo; Ac, acetilo; Adpoc, 1-(1-adamantil)-1-metiletoxi-carbonilo; Ala, alanina; Ali, alilo; Alloc, aliloxycarbonilo; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético; Arg, arginina; Boc, *tert*-butiloxycarbonilo; Bom, benciloximetilo; Bzl, bencilo; AMPc, adenosín monofosfato cíclico; Cbz, benciloxycarbonilo; cHx, ciclohexilo; ClZ, 2-clorobencilo; C-terminal, carboxi-terminal; DCM, diclorometano; Dde, *N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilid)etil]etilo; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; Dmab, 4-(*N*-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilid)-3-metilbutil]amino)bencilo; DMF, *N,N*-dimetilformamida; ADN, ácido desoxirribonucleico; Dnp, 2,4-dinitrofenilo; EDTA, ácido etilendiamintetraacético; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometría de masas de ionización por electropulverización; Fm, fluorenilmetilo; Fmoc, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo; Gly, glicina; His, histidina; HOAt, 1-hidroxiazabenzotriazol; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; HSP70, proteína de choque térmico de 70 KDa; Ile, isoleucina; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; ivDde, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxo-ciclohexilid)-3-metil-butilo; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; Me, metilo; MeCN, acetonitrilo; MeOH, metanol; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; Mtr, 4-metoxi-2,3,6-trimetilbencensulfonilo; Mts, mesitilensulfonilo; Mtt, metoxitritilo o metiltritilo; *N*-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico; Palm, palmitoilo; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PDM-2, medio de diferenciación de preadipocitos; PGC-1 $\alpha$ , coactivador 1 $\alpha$  de PPAR $\gamma$ ; PGM<sup>TM</sup>-2, medio de crecimiento de preadipocitos; Pmc, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonilo; pNZ, *para*-nitrobenciloxycarbonilo; PPAR $\gamma$ , receptor activado por el proliferador de peroxisomas- $\gamma$ ; ARN, ácido ribonucleico; Ser, serina; SIDA, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida; tBu, *tert*-butilo; Teoc, 2-(trimetilsilil)etiloxycarbonilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; Thr, treonina; TIS, triisopropilsilano; Tos, tosilato *p*-toluenosulfonilo; Troc, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo; Trt, trifenilmetilo o tritilo; Tyr, tirosina; Val, valina; Z, benciloxycarbonilo.

### Síntesis química

- 30 Todos los procesos sintéticos se llevaron a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y disolventes fueron de calidad para síntesis y se usaron sin ningún tratamiento adicional. Los disolventes y los reactivos solubles se eliminaron por succión. La eliminación del grupo Fmoc se llevó a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 ml/g resina) [Lloyd-Williams P. y col. (1997) "*Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*" CRC, Boca Raton (FL, USA)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se llevaron a cabo con DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 ml disolvente/g resina. Las reacciones de acoplamiento se realizaron con 3 ml disolvente/g resina. El control de los acoplamientos se realizó mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E. y col. (1970) *Anal. Biochem.* 34: 595-598] o del cloranilo [Christensen T. (1979) *Acta Chem. Scand.* 33B: 763-766]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se llevaron a cabo a 25 °C.
- 40 El análisis cromatográfico por HPLC se llevó a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) empleando una columna de fase inversa termoestabilizada a 30 °C (250 x 4,0 mm, Kromasil C<sub>8</sub>, 5  $\mu$ m, Akzo Nobel, Suecia). La elución se realizó mediante un gradiente de acetonitrilo (+0,07% TFA) en agua (+0,1% TFA) a un caudal de 1 ml/min y la detección se realizó a 220 nm. La espectrometría de masas con ionización por electropulverización se llevó a cabo en un equipo WATERS Alliance con un detector ZQ 2000 empleando una mezcla de MeCN:H<sub>2</sub>O 4:1 (+0,1% TFA) como fase móvil y a un caudal de 0,2 ml/min.

### Ejemplo 1

*Obtención de Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-ClTrt-®, en el que AA<sub>1</sub> es -L-His- o -L-Ser-; AA<sub>2</sub> es -L-Ile- o -L-Val-; AA<sub>3</sub> es -L-Tyr- o -L-Val-; AA<sub>4</sub> es -L-Val-; AA<sub>5</sub> es -L-Ala-, -L-Arg- o -Gly-; AA<sub>6</sub> es -L-Thr- o -L-Val-; y n, m, p y q son 0.*

- 50 Se acoplaron 3,50 g de Fmoc-L-Thr(tBu)-OH o 2,99 g de Fmoc-L-Val-OH (8,8 mmol; 1 equiv) disueltos en 55 ml de DCM a los que se añadieron 1,3 ml de DIEA (7,6 mmol; 0,86 equiv) a la resina de 2-clorotritilo (5,5 g; 8,8 mmol) seca. Se dejaron en agitación durante 5 min, tras los cuales se añadieron 2,5 ml de DIEA (14,6 mmol; 1,66 equiv). La mezcla se dejó reaccionar durante 40 min. Se bloquearon los grupos cloruro remanentes por tratamiento con 4,4 ml de MeOH.
- 55 El grupo Fmoc *N*-terminal Se desprotegió como se describe en los procedimientos generales y sobre la peptidil-resina se acoplaron 14,27 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, 7,25 g de Fmoc-L-Ala-OH o 6,54 g de Fmoc-Gly-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia de DIPCDI (3,39 ml; 22 mmol; 2,5 equiv) y HOBt (3,37 g; 22 mmol; 2,5 equiv)

utilizando DMF como disolvente durante 1 h. La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos, se acoplaron secuencialmente 7,47 g de Fmoc-L-Val-OH (22 mmol; 2,5 equiv); 7,47 g de Fmoc-L-Val-OH o 10,11 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH (22 mmol; 2,5 equiv); 7,78 g de Fmoc-L-Ile-OH o 7,47 g de Fmoc-L-Val-OH (22 mmol; 2,5 equiv) y posteriormente 13,63 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 8,44 g de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH (22 mmol; 2,5 equiv) en presencia, en cada acoplamiento, de 3,37 g de HOBt (22 mmol; 2,5 equiv) y 3,39 ml de DIPCDI (22 mmol; 2,5 equiv).

Después de la síntesis, las peptidil-resinas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron con una corriente de nitrógeno.

## 10 Ejemplo 2

*Obtención de Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-AM-MBHA®*, en el que AA<sub>1</sub> es -L-His- o -L-Ser-; AA<sub>2</sub> es -L-Ile- o -L-Val-; AA<sub>3</sub> es -L-Tyr- o -L-Val-; AA<sub>4</sub> es -L-Val-; AA<sub>5</sub> es -L-Ala-, -L-Arg- o -Gly-; AA<sub>6</sub> es -L-Thr- o -L-Val-; y n, m, p y q son 0.

15 Se trataron 6,85 g de la resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalización 0,73 mmol/g (5mmol) con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporaron 4,97 g de Fmoc-L-Thr(tBu)-OH o 4,24 g de Fmoc-L-Val-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv) en presencia de DIPCDI (1,93 ml; 12,5 mmol; 2,5 equiv) y HOBt (1,93 g; 12,5 mmol; 2,5 equiv) utilizando DMF como disolvente durante 1 h.

20 La resina se lavó posteriormente como se describe en los procedimientos generales y se repitió el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para acoplar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplaron secuencialmente 4,12 g de Fmoc-L-Ala-OH, 8,11 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH o 3,72 g de Fmoc-Gly-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); 4,24 g de Fmoc-L-Val-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); 5,74 g de Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH o 4,24 g de Fmoc-L-Val-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); 4,42 g de Fmoc-L-Ile-OH o 4,24 g de Fmoc-L-Val-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv); y posteriormente 7,75 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH o 4,79 g de Fmoc-L-Ser(tBu)-OH (12,5 mmol; 2,5 equiv) en presencia, en cada acoplamiento, de 1,93 g de HOBt (12,5 mmol; 2,5 equiv) y 1,93 ml de DIPCDI (12,5 mmol; 2,5 equiv).

Después de la síntesis, las peptidil-resinas se lavaron con DCM (5 x 3 min) y se secaron con una corriente de nitrógeno.

## Ejemplo 3

30 *Procedimiento general de retirada del grupo protector Fmoc N-terminal.*

El grupo Fmoc N-terminal de las peptidil-resinas obtenidas en los ejemplos 1 y 2 se desprotegió tal como se describe en los procedimientos generales (20% piperidina en DMF, 1 x 5 min + 1 x 20 min). Las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

## Ejemplo 4

35 *Procedimiento de introducción del grupo R<sub>1</sub> palmitoilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.*

40 Sobre 1 mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3, se añadieron 2,56 g de ácido palmítico (10 mmol; 10 equiv) predisueltos en DMF (1 ml), en presencia de 1,53 g de HOBt (10 mmol; 10 equiv) y 1,54 ml de DIPCDI (10 mmol; 10 equiv). Se dejaron reaccionar durante 15 horas, tras las cuales las resinas se lavaron con THF (5 x 1 min), DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), THF (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter (3 x 1 min), y se secaron al vacío.

## Ejemplo 5

*Procedimiento de introducción del grupo R<sub>1</sub> acetilo sobre las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3.*

45 Se trató 1 mmol de las peptidil-resinas obtenidas en el Ejemplo 3 con 25 equiv de anhídrido acético en presencia de 25 equiv de DIEA utilizando como disolvente 5 ml de DMF. Se dejaron reaccionar durante 30 min, tras los cuales las peptidil-resinas se lavaron con DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) y se secaron al vacío.

## Ejemplo 6

*Procedimiento de escisión del soporte polimérico de las peptidil-resinas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5.*

50 Se trataron 200 mg de las peptidil-resinas secas obtenidas en los Ejemplos 3, 4 y 5 con 5 ml de TFA:TIS:H<sub>2</sub>O (90:5:5) durante 2 horas a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los filtrados sobre 50 ml de éter dietílico frío, se filtraron a través de jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso y se lavaron 5 veces con 50 ml de éter dietílico. Los precipitados finales se secaron al vacío.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 80% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ESI-MS.

**Ejemplo 7**

5 *Procedimiento de escisión del soporte polimérico y funcionalización con H<sub>2</sub> amina sustituida: Obtención de Fmoc-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub>, en el que AA<sub>1</sub> es -L-His- o -L-Ser-; AA<sub>2</sub> es -L-Ile- o -L-Val-; AA<sub>3</sub> es -L-Tyr- o -L-Val-; AA<sub>4</sub> es -L-Val-; AA<sub>5</sub> es -L-Ala-, -L-Arg- o -Gly-; AA<sub>6</sub> es -L-Thr- o -L-Val-; y n, m, p y q son 0.*

10 Los péptidos Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-OH con las cadenas laterales completamente protegidas se obtuvieron por tratamiento de 150 mg de las peptidil-resinas Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-O-2-CITrt-® del Ejemplo 5, previamente deshidratadas al vacío en presencia de KOH, con 3 ml de una solución de TFA al 3% en DCM durante 5 min. Los filtrados se recogieron sobre 50 ml de éter dietílico frío y el tratamiento se repitió tres veces. Las soluciones etéreas se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida y a temperatura ambiente, los precipitados se resuspendieron en MeCN al 50% en H<sub>2</sub>O y se liofilizaron. En un matraz se pesaron 10 mg de los crudos peptídicos obtenidos y se añadieron 3 equiv de hexadecilamina y 25 ml de DMF anhidra. Se añadieron 2 equiv de DIPCDI, y se dejaron reaccionar con agitación magnética a 47 °C. Las reacciones se controlaron mediante HPLC hasta la desaparición de los productos iniciales, completándose al cabo de 24-48 h. Los disolventes se evaporaron hasta la sequedad y se coevaporaron dos veces con DCM. Los restos obtenidos [Ac-W<sub>n</sub>-X<sub>m</sub>-AA<sub>1</sub>-AA<sub>2</sub>-AA<sub>3</sub>-AA<sub>4</sub>-AA<sub>5</sub>-AA<sub>6</sub>-Y<sub>p</sub>-Z<sub>q</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>-CH<sub>3</sub> con las cadenas laterales completamente protegidas] se resuspendieron en 25 ml de una mezcla de TFA:DCM:anisol (49:49:2) y se dejaron reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron 250 ml de éter dietílico frío, los disolventes se evaporaron a presión reducida y se realizaron dos coevaporaciones adicionales con éter. Los restos se disolvieron en una mezcla de MeCN al 50% en H<sub>2</sub>O y se liofilizaron.

El análisis por HPLC de los péptidos obtenidos en gradientes de MeCN (+0,07% TFA) en H<sub>2</sub>O (+0,1% TFA) mostró una pureza superior al 60% en todos los casos. La identidad de los péptidos obtenidos se confirmó por ESI-MS.

25 **Ejemplo 8**

*Modulación de la actividad del promotor de PGC-1α humano.*

30 Se evaluó la capacidad de modulación de la actividad del promotor de PGC-1α humano por parte de los péptidos de la invención en la línea celular de carcinoma hepatocelular Hep G2 transfectada con el gen de la luciferasa bajo la regulación del promotor humano de PGC-1α . Las células se sembraron a una densidad de 20.000 células/placa de 25 cm<sup>2</sup>) y se incubaron durante 24 horas en medio completo RPMI-1640, tras las cuales se añadieron los péptidos de la invención a 0,5 mg/ml y se incubaron durante 24 horas más El medio completo RPMI-1640 (vehículo) se usó como control negativo. La medición de la actividad del promotor se realizó usando el kit *Steady-Glo® Luciferase Assay System* (PROMEGA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los valores de luminiscencia se leyeron en un luminómetro a 630 nm y se determinó la actividad del promotor, que se normalizó con respecto a los valores del control negativo.

Tabla 2. Modulación de la actividad del promotor de PGC-1α humano

Tratamiento	Actividad del promotor de PGC-1α (%)
Vehículo	100%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	186%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	180%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub>	151%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub>	150%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub>	145%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	141%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	136%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	134%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	132%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub>	131%
0,5mg/m Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub>	120%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	118%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Val-NH <sub>2</sub>	117%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub>	115%
0,5 mg/mL Palm-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-OH	115%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub>	114%
0,5mg/m Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub>	114%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub>	114%
(Ac-SEQ ID No.12-NH <sub>2</sub> )	

(continuación)

Tabla 2. Modulación de la actividad del promotor de PGC-1 $\alpha$ humano	
Tratamiento	Actividad del promotor de PGC-1 $\alpha$ (%)
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.2-NH <sub>2</sub> )	114%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Gly-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.21-NH <sub>2</sub> )	110%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Gly-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.24-NH <sub>2</sub> )	90%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Val-L-Val-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.8-NH <sub>2</sub> )	89%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.32-NH <sub>2</sub> )	82%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.29-NH <sub>2</sub> )	81%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.46-NH <sub>2</sub> )	78%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.4-NH <sub>2</sub> )	77%
0,5 mg/ml Palm-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Palm-SEQ ID No.48-NH <sub>2</sub> )	77%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Gly-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.20-NH <sub>2</sub> )	76%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.25-NH <sub>2</sub> )	76%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.43-NH <sub>2</sub> )	75%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.48-NH <sub>2</sub> )	75%
0,5mg/ml Ac-L-His-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.6-NH <sub>2</sub> )	72%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.5-NH <sub>2</sub> )	69%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.44-NH <sub>2</sub> )	67%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Gly-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.18-NH <sub>2</sub> )	64%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.42-NH <sub>2</sub> )	64%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-L-Gly-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.22-NH <sub>2</sub> )	63%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.9-NH <sub>2</sub> )	62%
0,5mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEQ ID No.1-NH <sub>2</sub> )	57%

**Ejemplo 9**

5 *Efecto de los péptidos Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.1-NH<sub>2</sub>) y Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH<sub>2</sub>) sobre la transcripción del gen de PGC-1 $\alpha$ .*

Los niveles de expresión del gen PGC-1 $\alpha$  se midieron por PCR cuantitativa en tiempo real. Se incubó una línea celular de preadipocitos subcutáneos humanos en medio PGM<sup>TM</sup>-2 a una densidad de 100.000 células/pocillo en un volumen de 100  $\mu$ l durante 24 h. Se indujo la diferenciación cambiando el medio a PDM-2 en presencia de los péptidos Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.1-NH<sub>2</sub>) y Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH<sub>2</sub>) a 0,1 mg/ml durante 10 días, tras los cuales las células se lisaron y se extrajo el RNA. Usando el kit *Taqman® Gene Expression Cells-to-CT* (Applied Biosystems) se realizó la PCR cuantitativa en tiempo real siguiendo las indicaciones del fabricante y con las sondas apropiadas (sonda TaqMan® Hs01016719\_m1 para el gen de PGC-1 $\alpha$  y sonda Taqman® Hs99999901\_s1 para la subunidad 18S ribosómica de eucariotas, el control endógeno de expresión) y los valores normalizaron con respecto a los controles de diferenciación máxima (medio PDM-2, máxima cantidad de ARNm de PGC-1 $\alpha$ ) y diferenciación mínima (medio PGM<sup>TM</sup>-2, mínima cantidad de ARNm de PGC-1 $\alpha$ ).

La Tabla 3 muestra los valores de cuantificación relativa del ARNm del gen de PGC-1 $\alpha$  tras la incubación con los distintos péptidos a las concentraciones indicadas.

Tabla 3. Cuantificación relativa de ARNm de PGC-1 $\alpha$  en adipocitos subcutáneos humanos

Tratamiento	% de cantidad relativa de ARNm de PGC-1 $\alpha$
5 PGM <sup>TM</sup> -2	0%
PDM-2	100%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.1-NH <sub>2</sub> )	63%
10 0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.2-NH <sub>2</sub> )	125%

### Ejemplo 10

*Modulación de la acumulación de lípidos.*

15 Los niveles de acumulación de lípidos en preadipocitos subcutáneos humanos se cuantificaron usando el reactivo AdipoRed<sup>TM</sup> (Lonza). Se cultivaron 100.000 células por pocillo en medio PGM<sup>TM</sup>-2 a un volumen final de 100  $\mu$ l. Después de 24 horas, se indujo la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros cambiando el medio a PDM-2 en presencia de los distintos péptidos a 0,1 mg/ml. Después de 10 días de tratamiento con los péptidos en medio de diferenciación, se evaluó la cantidad de lípidos intracelulares usando el reactivo AdipoRed<sup>TM</sup> siguiendo las instrucciones del fabricante midiendo la fluorescencia de las muestras (longitud de onda de excitación a 485 nm y de emisión a 535 nm) después de la adición de reactivo AdipoRed<sup>TM</sup>. Los valores de fluorescencia se corrigieron con respecto a la fluorescencia basal y se normalizaron con respecto a los controles de diferenciación máxima (medio PDM-2, máxima acumulación de lípidos) y diferenciación mínima (medio PGM<sup>TM</sup>-2, mínima acumulación de lípidos).

La Tabla 4 muestra los valores de cuantificación de los lípidos intracelulares tras la incubación con los péptidos indicados a las concentraciones indicadas.

25 Tabla 4. Acumulación de lípidos intracelulares en adipocitos subcutáneos humanos

Tratamiento	% Acumulación de lípidos intracelulares
PGM <sup>TM</sup> -2	0%
PDM-2	100%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.1-NH <sub>2</sub> )	33%
30 0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 5-NH <sub>2</sub> )	48%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.11-NH <sub>2</sub> )	76%
0,1 mg/ml Ac-His-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.12-NH <sub>2</sub> )	84%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Tyr-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.13-NH <sub>2</sub> )	79%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH <sub>2</sub> )	128%
35 0,1 mg/ml Ac-His-L-Ile-L-Val-L-Val-Gly-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 21-NH <sub>2</sub> )	114%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-Gly-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 22-NH <sub>2</sub> )	43%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Ile-L-Val-L-Val-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.46-NH <sub>2</sub> )	38%
0,1 mg/ml Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.48-NH <sub>2</sub> )	37%

### Ejemplo 11

40 *Preparación de una microemulsión de agua en aceite (a/o) conteniendo Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-Gly-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 48-NH<sub>2</sub>)*

45 En un recipiente adecuado se mezclaron lo siguientes compuestos: triglicérido caprílico/cáprico [INCI: triglicérido caprílico/cáprico], ácido oleico [INCI: ácido oleico], Edenor LS2M GS [INCI: ácido esteárico, ácido palmítico] y ceramida [INCI: ceramida 3] (ingredientes de la fase A1), y se calentó a 80 – 85 °C. Se añadieron beta sitosterol [INCI: beta sitosterol] (fase A2) y glicosilceramidas IRB3 [INCI: lecitina, glicolípidos] (fase A3) con agitación constante.

Se mezclaron con agitación aceite de onagra [INCI: aceite de onagra (*Oenothera biennis*)], aceite de semillas de borraja [INCI: aceite de semilla de *Borago officinalis*], Vitamina F Gliceril Ester CLR™ [INCI: Gliceril Linoleato, Gliceril Linolenato], y tocoferil acetato [INCI: tocoferil acetato] (ingredientes de la fase B) y se mezcló con la fase A 40 °C.

- 5 En un recipiente distinto, se mezclaron con agitación ácido isoesteárico [INCI: ácido isoesteárico] y Empipearl XA 500™ [INCI: Agua (Aqua), laureth sulfato sódico, Glicol Cetearato, Cocamida DEA, Formaldehído] (ingredientes de la fase C) y después se añadió Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-Gly-L-Val-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 48-NH<sub>2</sub>) (fase D) a la mezcla. Se incorporó alcohol desnaturalizado [INCI: Alcohol Desnat] (fase E) en agitación. Finalmente, la mezcla de la fase A se vertió sobre esta mezcla con agitación, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones mostradas en la Tabla 5.

Tabla 5. Microemulsión

Fase	Ingredientes	% en peso
A1	TRIGLICÉRIDO CAPRÍLICO/CÁPRICO	c.s.p. 100
A1	ÁCIDO OLEICO	0,018
A1	EDENOR L2SM GS	0,0045
A1	CERAMIDA 3	0,0045
A2	BETA SITOSTEROL	0,0225
A3	GLICOSILCERAMIDAS IRB 3	0,0135
B	ACEITE DE ONAGRA (OENOTHERA BIENNIS)	9
B	ACEITE DE SEMILLA DE BORAGO OFFICINALIS	9
B	VITAMINA F GLICERIL ESTER CLR	4,5
B	TOCOFERIL ACETATO	0,45
C	ÁCIDO ISOSTEÁRICO	7,87
C	EMPIPEARL XA 500	1,39
D	Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-Gly-L-Val-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 48-NH <sub>2</sub> )	0,001
E	ALCOHOL DESNAT.	0,745

### Ejemplo 12

- 15 *Preparación de coacervados de soportes lipídicos nanoestructurados conteniendo Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH<sub>2</sub>)*

En un recipiente adecuado se mezclaron por este orden: agua [INCI: Agua (Aqua)], fosfato de hidroxipropil almidón [INCI: fosfato de hidroxipropil almidón], goma de esclerocio [INCI: goma de esclerocio], hialuronato sódico [INCI: hialuronato sódico], propanodiol [INCI: Propanodiol], fenoxietanol [INCI: Fenoxietanol] (ingredientes de la fase A). La mezcla de ingredientes de la fase A se calentó a 65 °C.

- 20 En otro recipiente se añadieron sesquioleato de sorbitano [INCI: sesquioleato de sorbitano], e isohexadecano [INCI: isohexadecano] (ingredientes de la fase B) y se disolvieron a 60 – 65 °C.

- 25 En un tercer recipiente se mezcló agua [INCI: Agua (Aqua)], Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH<sub>2</sub>), aceite de semilla de soja [INCI: aceite de semilla de soja (*Glycine soja*)], triestearato de sorbitano [INCI: triestearato de sorbitano] y cetil PEG/PPG-10/1 dimeticona [INCI: Cetil PEG/PPG-10/1 Dimeticona] (ingredientes de la fase B1).

En otro recipiente se mezcló agua [INCI: Agua (Aqua)] y Quat-soy LDMA-25 [INCI: Agua (Aqua), hidroxipropil laurildimonio, Proteína de soja hidrolizada] (ingredientes de la fase C).

En otro recipiente se mezcló fosfato de hidroxipropil almidón [INCI: fosfato de hidroxipropil almidón], goma de esclerocio [INCI: goma de esclerocio] (ingredientes de la fase D).

- 30 La fase B1 se añadió a la fase B. Esta mezcla se vertió sobre la fase A con agitación constante y se microfluidizó la mezcla. Se añadieron la fase C y la fase D con agitación constante, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones mostradas en la Tabla 6.

Tabla 6. Coacervados de soportes lipídicos nanoestructurados		
Fase	Ingredientes	% peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	FOSFATO DE HIDROXIPROPIL ALMIDÓN	1
A	GOMA DE ESCLEROCIO	0,5
A	HIALURONATO SÓDICO	0,01
A	PROPANODIOL	5
A	FENOXIETANOL	2,6
B	SESQUIOLEATO DE SORBITÁN	4
B	ISOHEXADECANO	5
B1	AGUA (AQUA)	16,75
B1	Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH <sub>2</sub> )	0,05
B1	ACEITE DE SEMILLA DE SOJA (GLYCINE SOJA)	11,1
B1	TRISTEARATO DE SORBITANO	0,6
B1	CETIL PEG/PPG-10/1 DIMETICONA	1,5
C	AGUA (AQUA)	6
C	QUAT-SOY LDMA-25	0,2
D	FOSFATO DE HIDROXIPROPIL ALMIDÓN	1,5
D	GOMA DE ESCLEROCIO	0,75

### Ejemplo 13

*Preparación de nanocápsulas de microemulsiones conteniendo Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 1-NH<sub>2</sub>)*

- 5 En un recipiente adecuado se mezclaron agua [INCI: agua (AQUA)], fosfato de hidroxipropil almidón [INCI: fosfato de hidroxipropil almidón], goma de esclerocio [INCI: goma de esclerocio], hialuronato sódico [INCI: hialuronato sódico], propanodiol [INCI: Propanodiol], fenoxietanol [INCI: Fenoxietanol] (ingredientes de la fase A). La mezcla de ingredientes de la fase A se calentó a 65 °C.
- 10 En otro recipiente se mezclaron Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 1-NH<sub>2</sub>), aceite de semilla de soja [INCI: aceite de semilla de soja (Glycine soja)], sesquioleato de sorbitano [INCI: sesquioleato de sorbitano], e isohexadecano [INCI: isohexadecano] (ingredientes de la fase B).
- En otro recipiente se mezclaron agua [INCI: Agua (Aqua)] y Quat-soy LDMA-25 [INCI: Agua (Aqua), hidroxipropil laurildimonio, Proteína de soja hidrolizada] (ingredientes de la fase C).
- 15 En otro recipiente se mezclaron fosfato de hidroxipropil almidón [INCI: fosfato de hidroxipropil almidón], goma de esclerocio [INCI: goma de esclerocio] (ingredientes de la fase D).

La mezcla B se vertió sobre la fase A con agitación constante y se microfluidizó la mezcla. La fase C y la fase D se añadieron con agitación constante, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones mostradas en la Tabla 7.

Tabla 7. Nanocápsulas de microemulsiones		
Fase	Ingredientes	% peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	FOSFATO DE HIDROXIPROPIL ALMIDÓN	1
A	GOMA DE ESCLEROCIO	0,52
A	HIALURONATO SÓDICO	0,01
A	PROPANODIOL	5



(continuación)

Fase	Ingredientes	% peso
A	FENOXIETANOL	2,6
B	SESQUIOLEATO DE SORBITANO	5,3
B	ISOHEXADECANO	3,2
B1	Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 1-NH <sub>2</sub> )	0,05
B1	ACEITE DE SEMILLA DE SOJA (GLYCINE SOJA)	5
C	AGUA (AQUA)	6
C	QUAT-SOY LDMA-25	0,2
D	FOSFATO DE HIDROXIPROPIL ALMIDÓN	1,5
D	GOMA DE ESCLEROCIO	0,75

**Ejemplo 14**

5 *Preparación de una composición cosmética facial conteniendo Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH<sub>2</sub>)*

En un recipiente adecuado se mezclaron agua [INCI: Agua (Aqua)], pentilenglicol [INCI: pentilenglicol] y alcohol bencílico [INCI: alcohol bencílico] (ingredientes de la fase A). Se añadieron carbomer [INCI: carbomer] (ingrediente de la fase A1) y cetilfosfato potásico [INCI: cetilfosfato potásico] (ingrediente de la fase A2) a la fase A con agitación constante hasta que se logró su completa disolución. La mezcla se calentó a 65-70 °C.

10 En otro recipiente se mezclaron etilhexil cocoato [INCI: etilhexil cocoato], benzoato de alquilo C12-C15 [INCI: benzoato de alquilo C12-15], Phytocream 2000™ [INCI: Gliceril estearato, alcohol cetearílico, palmitoil potásico, proteína de trigo hidrolizada] fenoxietanol [INCI: fenoxietanol], tocoferil acetato [INCI: tocoferil acetato] y dimeticona [INCI: dimeticona] (ingredientes de la fase B) y la mezcla se calentó a 65-70 °C. La fase B se vertió sobre la fase A. Se enfrió y se le añadió Sepigel 305™ [INCI: poliacrilamida, agua (Aqua), isoparafina C13-14, Laureth-7] (fase C) con agitación constante. El pH se ajustó con hidróxido sódico [INCI: Hidróxido sódico (20% en solución acuosa)] (fase D) y se añadió fragancia (fase E). Finalmente se añadió Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH<sub>2</sub>) (fase F) con agitación, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones mostradas en la Tabla 8.

Fase	Ingredientes	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	PENTILENGLICOL	4,9
A	ALCOHOL BENCÍLICO	0,98
A1	CARBOMER	0,49
A2	CETIL FOSFATO POTÁSICO	0,49
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	4,9
B	FENOXIETANOL	0,88
B	TOCOFERIL ACETATO	0,49
B	DIMETICONA	0,98
B	ETILHEXIL COCOATO	2,45
B	PHYTOCREAM 2000™	0,49
C	SEPIGEL 305™	0,98
D	HIDRÓXIDO SÓDICO (20% en solución acuosa)	c.s.
E	FRAGANCIA (PERFUME)	0,098
F	Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No. 2-NH <sub>2</sub> )	0,001

**Ejemplo 15**

*Preparación de una composición cosmética corporal conteniendo nanocápsulas de microemulsiones según el ejemplo 13*

5 En un recipiente adecuado se mezclaron agua [INCI: Agua (Aqua)], betaína [INCI: betaína], glicerina [INCI: Glicerina], pentilenglicol [INCI: pentilenglicol] y alcohol bencílico [INCI: alcohol bencílico] (ingredientes de la fase A) hasta que se disolvieron. Se añadió carbomer [INCI: Carbomer] (fase A1) y cetilfosfato potásico (fase A2) con agitación constante y la mezcla se calentó a 65-70 °C.

10 En un recipiente distinto se mezclaron isohexadecano [INCI: isohexadecano], benzoato de alquilo C12-C15 [INCI: benzoato de alquilo C12-C15], fenoxietanol [INCI: fenoxietanol], Edenor L2SM [INCI: ácido esteárico, ácido palmítico], alcohol cetílico [INCI: alcohol cetílico] y Polisorbato 20 (ingredientes de la fase B) y la mezcla se calentó a 65-70 °C. La fase B se añadió sobre la fase A. Se añadió ciclotimicono [INCI: ciclotimicono] (fase C) a 40 °C. El pH se ajustó con hidróxido sódico al 20% en solución acuosa [INCI: Hidróxido sódico] y se incorporó la fragancia [INCI: Fragancia (perfume)]. Se incorporaron las nanocápsulas de microemulsiones según el ejemplo 13 conteniendo Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.1-NH<sub>2</sub>) (fase F) con agitación constante y se disolvió, 15 obteniéndose una composición cosmética con las proporciones mostradas en la Tabla 9.

Tabla 9. Composición cosmética corporal		
Fase	Ingredientes	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	BETAÍNA	2,99
A	GLICERINA	2,99
A	PENTILENGLICOL	4,99
A	ALCOHOL BENCÍLICO	1
A1	CARBOMER	0,3
A2	CETIL FOSFATO POTÁSICO	0,4
B	ISOHEXADECANO	1
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	1,5
B	FENOXIETANOL	0,9
B	EDENOR L2SM GS	0,5
B	ALCOHOL CETÍLICO	1,79
B	POLISORBATO 20	0,8
C	CICLOMETICONA	2
D	HIDRÓXIDO SÓDICO (20% en solución acuosa)	c.s.
E	FRAGANCIA (PERFUME)	0,1
F	Nanocápsulas Ejemplo 13	2

**Ejemplo 16**

*Preparación de una composición cosmética corporal conteniendo Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.2-NH<sub>2</sub>)*

20 En un recipiente adecuado se mezclaron agua [INCI: Agua (Aqua)], betaína [INCI: betaína], glicerina [INCI: glicerina], pentilenglicol [INCI: pentilenglicol] y alcohol bencílico [INCI: alcohol bencílico] (ingredientes de la fase A) hasta que se disolvieron. Se añadió carbomer [INCI: carbomer] (fase A1) y cetil fosfato potásico (fase A2) con agitación constante y la mezcla se calentó a 65-70 °C.

25 En un recipiente distinto se mezclaron isohexadecano [INCI: isohexadecano], benzoato de alquilo C12-C15 [INCI: benzoato de alquilo C12-15], fenoxietanol [INCI: fenoxietanol], Edenor L2SM [INCI: ácido esteárico, ácido palmítico], alcohol cetílico [INCI: alcohol cetílico] y Polisorbato20 (ingredientes de la fase B) y la mezcla se calentó a 65-70 °C. La fase B se añadió sobre la fase A. Se añadió ciclotimicono [INCI: ciclotimicono] (fase C) a 40 °C. El pH se ajustó con hidróxido sódico al 20% en solución acuosa [INCI: hidróxido sódico] y se incorporó la fragancia [INCI: Fragancia (perfume)]. Se incorporó Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.2-NH<sub>2</sub>) (fase F) con agitación 30 constante y se disolvió, obteniéndose una composición cosmética con las proporciones mostradas en la Tabla 10.

Fase	Ingredientes	% en peso
A	AGUA (AQUA)	c.s.p. 100
A	BETAÍNA	2,94
A	GLICERINA	2,94
A	PENTILENGLICOL	4,9
A	ALCOHOL BENCÍLICO	0,98
A1	CARBOMER	0,29
A2	CETIL FOSFATO POTÁSICO	0,39
B	ISOHEXADECANO	0,98
B	BENZOATO DE ALQUILO C12-15	1,47
B	FENOXIETANOL	0,88
B	EDENOR L2SM GS	0,49
B	ALCOHOL CETÍLICO	1,76
B	POLISORBATO 20	0,78
C	CICLOMETICONA	1,96
D	HIDRÓXIDO SÓDICO (20% en solución acuosa)	c.s.
E	FRAGANCIA (PERFUME)	0,1
F	Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH <sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.2-NH <sub>2</sub> )	0,001

### Ejemplo 17

*Efecto de la composición del Ejemplo 15 sobre la reducción de la celulitis.*

5 Veinte voluntarias caucásicas, de entre 25 y 45 años, con una piel sana y afectadas de celulitis con grados I-III según el ensayo de pinzamiento (*Pinch Test*) se aplicaron la composición del Ejemplo 15 en un muslo y una composición placebo (la misma composición del Ejemplo 15 sin el péptido) en el otro muslo, dos veces al día durante 21 días. La longitud de la línea de unión dermo-hipodérmica se evaluó instrumentalmente con el escáner de ultrasonido Dermascan C® (Cortex Technology, Dinamarca) al principio del estudio y a la finalización del estudio (21 días). La medición de la longitud de la línea de unión dermo-hipodérmica está relacionada con la formación de celulitis e irregularidades en la piel [Quatresooz P y col., "Cellulite histopathology and related mechanobiology", (2006), *Int. J. Cosm. Sci.*, 28, 207-210]. Una reducción de la longitud de la línea de unión dermo-hipodérmica comporta una piel más suave y regular, con lo que la celulitis será menos visible.

El análisis estadístico de la evolución de los parámetros medidos durante el estudio se realizó con el ensayo de la t de Student. El umbral de significancia estadística se estableció en 5%.

15 Los resultados del estudio detallados en la Tabla 11 muestran que el tratamiento con el péptido Ac-L-Ser-L-Ile-L-Tyr-L-Val-L-Ala-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.1-NH<sub>2</sub>) induce una reducción de la longitud de la línea de unión dermo-hipodérmica a los 21 días de tratamiento y por lo tanto una reducción de la celulitis.

Tabla 11. Variación de la rugosidad de la piel y de la línea de unión dermo-hipodérmica

	inicio	21 días	(%) reducción
20 Composición placebo	17,82	17,12	-3,9%
Composición Ejemplo 15	20,43	16,13	-21,0%

### Ejemplo 18

*Efecto de la composición del Ejemplo 16 en el volumen de los senos.*

25 22 voluntarias caucásicas, de entre 25 y 40 años, con una piel sana y una talla de sujetador entre 80 y 90 se aplicaron la composición del Ejemplo 16 en un seno y una composición placebo (la misma composición del Ejemplo 16 sin el péptido) en el otro seno, dos veces al día durante 56 días. El volumen de los senos se evaluó instrumentalmente al principio del estudio, después de 14 días y 28 días de aplicación de las composiciones y al final

del estudio (56 días) usando la técnica de topometría *in vivo* Fast Optical, que permite calcular el volumen de los senos en mm<sup>3</sup>. El volumen de los senos se normalizó inicialmente a un valor arbitrario de 100.000 mm<sup>3</sup> y se midieron las variaciones de volumen de los senos a los distintos tiempos de tratamiento en relación a su volumen inicial.

- 5 El análisis estadístico de la evolución de los parámetros medidos durante el estudio se realizó usando el ensayo de la t de Student o el ensayo de Wilcoxon. El umbral de significancia estadística se estableció en 5%.

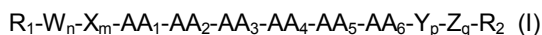
Los resultados del estudio detallados en la Tabla 12 muestran que el tratamiento con el péptido Ac-L-Ser-L-Val-L-Val-L-Val-L-Arg-L-Thr-NH<sub>2</sub> (Ac-SEC ID No.2-NH<sub>2</sub>) induce un aumento del volumen de los senos.

Tabla 12. Variación de volumen de los senos

Producto	14 días	28 días	56 días
Composición placebo	+7,78 mm <sup>3</sup>	+110,33 mm <sup>3</sup>	-29,96 mm <sup>3</sup>
Composición Ejemplo 15	+522,27 mm <sup>3</sup>	+848,52 mm <sup>3</sup>	+888,29 mm <sup>3</sup>

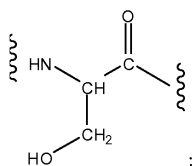
REIVINDICACIONES

1. Un péptido de fórmula general (I)



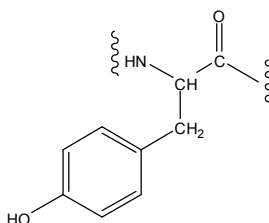
sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, **caracterizado porque:**

AA<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por -His- y -Ser- identificado por la fórmula



AA<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -Ile- y -Val-;

AA<sub>3</sub> se selecciona del grupo formado por -Tyr- identificado por la fórmula



y-Val-;

AA<sub>4</sub> es -Val-;

AA<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por -Ala-, -Arg- y -Gly-;

AA<sub>6</sub> se selecciona del grupo formado por -Thr- y -Val-;

W, X, Y y Z son aminoácidos y se seleccionan independientemente entre sí;

n, m, p y q se seleccionan independientemente entre sí y tienen un valor de 0 ó 1;

n+m+p+q es menor o igual a 2

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido y R<sub>5</sub>-CO-, en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R<sub>2</sub> se selecciona del grupo formado por -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, -OR<sub>3</sub> y -SR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo formado por H, grupo alifático no cíclico sustituido o no sustituido, aliciclilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y aralquilo sustituido o no sustituido; y

con la condición de que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sean α-aminoácidos.

2. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Ser-, AA<sub>2</sub> es -L-Ile-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Val-, AA<sub>5</sub> es -L-Ala-, AA<sub>6</sub> es -L-Thr- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

3. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Ser-, AA<sub>2</sub> es -L-Val-, AA<sub>3</sub> es -L-Tyr-, AA<sub>4</sub> es -L-Val-, AA<sub>5</sub> es -L-Ala-, AA<sub>6</sub> es -L-Thr- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

4. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Ser-, AA<sub>2</sub> es -L-Ile-, AA<sub>3</sub> es -L-Val-, AA<sub>4</sub> es -L-Val-, AA<sub>5</sub> es -L-Gly-, AA<sub>6</sub> es -L-Thr- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

5. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-Ser-, AA<sub>2</sub> es -L-Val-, AA<sub>3</sub> es -L-Val-, AA<sub>4</sub> es -L-Val-, AA<sub>5</sub> es -L-Arg-, AA<sub>6</sub> es -L-Thr- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo,

dodecilo y hexadecilo.

6. El péptido según la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sub>1</sub> se selecciona del grupo formado por H, acetilo, lauroilo, miristoilo o palmitoilo, AA<sub>1</sub> es -L-His-, AA<sub>2</sub> es -L-Ile-, AA<sub>3</sub> es -L-Val-, AA<sub>4</sub> es -L-Val-, AA<sub>5</sub> es -L-Gly -, AA<sub>6</sub> es -L-Thr- y R<sub>2</sub> es -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> o -OR<sub>3</sub>, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, hexilo, dodecilo y hexadecilo.

7. El péptido según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la modulación de PGC-1 $\alpha$ .

8. El péptido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento y/o cuidado de las afecciones, trastornos o enfermedades seleccionados del grupo formado por enfermedades y/o trastornos metabólicos, enfermedades relacionadas con el metabolismo lipídico, alteraciones en la gluconeogénesis, obesidad, diabetes de tipo 2, celulitis, ginecomastia, pseudoginecomastia, lipoatrofia, lipoatrofia semicircular, lipodistrofia, envejecimiento, fotoenvejecimiento, traumas cutáneos, reepitelización de heridas, deshidratación de la piel, xerosis, trastornos de la queratinización, callos, durezas, psoriasis, liquen plano, lesiones de la piel asociadas a lupus, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis senil, caspa, costra láctea del bebé, seborrea, hiperseborrea del acné, dermatitis solar, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis fotoinducida, queratosis folicular, acné vulgar, nevo, queloides, alteración de la función de los fibroblastos, fascitis nodular, escleroderma, contractura de Dupuytren, formación de cicatrices fibrosas, trastornos de las glándulas sebáceas, acné rosacea, acné polimorfo, comedones, polimorfos, rosácea, acné noduloquístico, acné conglobata, acné senil, ictiosis, enfermedad de Darier, queratodermia palmoplantar, leucoplaquia, liquen mucoso, liquen cutáneo, psoriasis cutánea, psoriasis mucosa, psoriasis ungueal, reumatismo psoriásico, eccema, verrugas comunes, verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, papilomatosis bucal, lupus eritematoso, enfermedades bullosas, pénfigo bulloso, esclerodermia, queratosis actínica, trastornos de la pigmentación, vitíligo, alopecia areata, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Kuf, enfermedad con cuerpos de Lewy, ovillos neurofibrilares, fibras de Rosenthal, hialina de Mallory, demencia senil, miastenia gravis, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome sordera-distonía, síndrome de Leigh, neuropatía óptica hereditaria de Leber, parkinsonismo, distonía, enfermedad de la neurona motora, síndrome de neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa, síndrome de Leigh heredado por vía materna, ataxia de Friedreich, paraplejía espástica hereditaria, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, enfermedad de Wilson, enfermedad de Alzheimer esporádica, esclerosis lateral amiotrófica esporádica, enfermedad de Parkinson esporádica, alteraciones de la función autónoma, hipertensión, trastornos del sueño, trastornos neurosiquiátricos, depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad, trastorno fóbico, trastornos del aprendizaje o memoria, amnesia o pérdida de la memoria relacionada con la edad, trastorno por déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por consumo de sustancias psicoactivas, trastorno de pánico, trastorno afectivo bipolar, migrañas, trastornos de hiperactividad y trastornos del movimiento.

9. El péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento y/o cuidado de la piel.

10. El péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 o 9, que incrementa o reduce el volumen del tejido adiposo o que incrementa o reduce el contenido de triglicéridos del tejido adiposo o que reduce, previene o retrasa la aparición de la celulitis.

11. El péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 9, en el que el tratamiento y/o cuidado disminuye, retrasa, y/o previene los signos del envejecimiento y/o del fotoenvejecimiento.

12. El péptido de fórmula (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, para su uso según la reivindicación 7 que aumenta la temperatura de la piel.

13. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y al menos un excipiente o adyuvante cosmética o farmacéuticamente aceptable.

14. Composición según la reivindicación 13, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, está incorporado en un sistema de vehiculización o en un sistema de liberación sostenida cosmética o farmacéuticamente aceptable, seleccionado del grupo formado por liposomas, liposomas mixtos, oleosomas, niosomas, etosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, soportes lipídicos nanoestructurados, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas mixtas de tensioactivos, micelas mixtas de fosfolípido-tensioactivo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, minipartículas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas y

nanopartículas sólidas lipídicas o se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral sólido cosmética o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo formado por talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

5 15. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, **caracterizada porque** se presenta en una formulación seleccionada del grupo formado por cremas, emulsiones múltiples, composiciones anhidras, dispersiones acuosas, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, geles crema, soluciones hidroalcohólicas, soluciones hidroglicólicas, hidrogeles, linimentos, sueros, jabones, champús, acondicionadores, serums, ungüentos, mousses, pomadas, polvos, barras, lápices, pulverizadores, aerosoles, cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas blandas, cápsulas duras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, gomas de mascar, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, películas de polisacáridos, jaleas y gelatinas o se encuentra incorporada en un producto seleccionado del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones desmaquillantes, leches desmaquillantes, sombras de ojos, barras de labios, brillos labiales, protectores labiales y polvos.

15 16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, **caracterizada porque** el péptido de fórmula general (I), sus estereoisómeros, mezclas de los mismos y/o sus sales cosmética o farmacéuticamente aceptables, está incorporado en un tejido, en un tejido no tejido o en un dispositivo médico.

20 17. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, **caracterizada porque** comprende adicionalmente una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un adyuvante seleccionado del grupo formado por otros agentes moduladores de PGC-1 $\alpha$ , otros agentes moduladores de PPAR $\gamma$ , agentes que incrementan o reducen el contenido de triglicéridos de los adipocitos, agentes estimuladores o retrasadores de la diferenciación de los adipocitos, agentes lipolíticos o estimuladores de la lipólisis, agentes anticelulíticos, agentes adipogénicos, agentes estimuladores de la proliferación de adipocitos, inhibidores de la agregación de los receptores de acetilcolina, agentes inhibidores de la contracción muscular, agentes anticolinérgicos, agentes inhibidores de elastasa, agentes inhibidores de las metaloproteasas de la matriz, agentes estimuladores o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes propigmentantes, agentes autobronceantes, agentes antienvjecimiento, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, agentes inhibidores de lisil- y/o prolil hidroxilasa, agentes antioxidantes, agentes capturadores de radicales libres y/o anticontaminación atmosférica, agentes capturadores de especies reactivas carbonilo, agentes antiglicación, agentes antihistamínicos, agentes antivirales, agentes antiparasitarios, emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, propulsores líquidos, acondicionadores de la piel, humectantes, sustancias que retienen la humedad, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, hidratantes, enzimas epidérmicas hidrolíticas, vitaminas, aminoácidos, proteínas, pigmentos o colorantes, tintes, biopolímeros, polímeros gelificantes, agentes espesantes, tensioactivos, agentes suavizantes, emulgentes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes exfoliantes, agentes descamantes, agentes queratolíticos, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir o prevenir su degradación, agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes estimuladores de la síntesis de defensinas, agentes estimuladores de la síntesis de chaperonas, agentes estimuladores de la síntesis de AMPc, proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de HSP70, agentes estimuladores de la síntesis de proteínas de choque térmico, agentes estimuladores de la síntesis de acuaporina, agentes estimuladores de la síntesis de ácido hialurónico, agentes estimuladores de la síntesis de fibronectina, agentes estimuladores de la síntesis de sirtuína, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo, ceramidas, ácidos grasos, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes inhibidores de serina proteasas, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la proliferación de melanocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glucosaminoglucanos, agentes antihiperqueratosis, agentes comedolíticos, agentes antipsoriásicos, agentes reparadores de ADN, agentes protectores de ADN, estabilizantes, agentes antiprurito, agentes para el tratamiento y/o cuidado de pieles sensibles, agentes reafirmantes, agentes redensificantes, agentes reestructurantes, agentes antiestrías, agentes aglutinantes, agentes reguladores de la producción de sebo, agentes antitranspirantes, agentes estimuladores de la cicatrización, agentes coadyuvantes de la cicatrización, agentes estimuladores de la reepitelización, agentes coadyuvantes de la reepitelización, factores de crecimiento de citoquinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes anestésicos, agentes que actúan sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes estimuladores de la angiogénesis, agentes inhibidores de la permeabilidad vascular, agentes venotónicos, agentes que actúan sobre el metabolismo de las células, agentes destinados a mejorar la unión entre la dermis y la epidermis, agentes inductores del crecimiento del cabello, agentes inhibidores o retardadores del crecimiento del cabello, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de un procedimiento de biofermentación, sales minerales, extractos celulares, filtros solares y agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y/o B, o mezclas de los mismos.