



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0924416-6 B1

(22) Data do Depósito: 17/03/2009

(45) Data de Concessão: 06/06/2017



(54) Título: COMPOSIÇÃO TÓPICA E MÉTODOS COSMÉTICOS DE MELHORIA DE APARÊNCIA E DA FIRMEZA E ELASTICIDADE, DE CONDICIONAMENTO, DE REDUÇÃO DA SEVERIDADE DA CELULITE, DE ESTRIAS E DE RUGAS, DE REDUÇÃO E/OU PREVENÇÃO DE CICATRIZES, DE AUMENTO DA PRODUÇÃO DE COLÁGENO E ELÁSTINA DA PELE E USO DE COMPOSIÇÃO.

(51) Int.Cl.: A61K 8/64; A61Q 19/06; A61Q 19/08

(52) CPC: A61K 8/64, A61Q 19/06, A61Q 19/08

(73) Titular(es): UNITED TECHNOLOGIES UT AG

(72) Inventor(es): IGOR ARTUROVICH PETROPAVLOV; IGOR ANATOLIEVICH POMYTKIN

**“Composição Tópica e Métodos Cosméticos de Melhoria da
Aparência e da Firmeza e Elasticidade, de Condicionamento,
de Redução da Severidade da Celulite, de Estrias e de Rugas,
de Redução e/ou Prevenção de Cicatrizes, de Aumento da Produção
de Colágeno e Elastina da Pele e Uso de Composição”**

Relatório Descritivo

Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se a composições tópicas compreendendo interleucina-1 alfa em combinação com peptídeos e métodos cosméticos dos mesmos.

Antecedentes da Invenção

[0002] A interleucina-1 alfa, que é também nomeada IL-1F1, é um polipeptídeo ocorrendo naturalmente com a sequência bem conhecida a partir da técnica. Banco de dados uniprot/Swiss-prot #P01583. Como norma, a interleucina-1 alfa é produzida pela epiderme humana numa base constitutiva. Gahring LC *et al.*, *J Clin Invest.* 1985, **76**(4):1585. Mizutani H, *et al.*, *J Clin Invest* 1991, **87**(3):1066. Hauser C *et al.*, *J Immunol.* 1986, **136**(9):3317. Em consequência da estimulação com interleucina-1 alfa, os fibroblastos dérmicos produzem componentes de derme, por exemplo, procolágeno, elastina e ácido hialurônico, bem como ferramentas para rotatividade de colágeno, por exemplo, collagenase, inibidor da collagenase (TIMP) e inibidor de transformação de procolágeno em colágeno (PGE2). Duncan MR *et al.*, *J Invest Dermatol.* 1989, **92**(5):699. Postlethwaite AE *et al.*, *J Cell Biol.* 1988, **106**(2):311. Kähäri VM *et al.*, *Biochim Biophys Acta.* 1987, **929**(2):142. Assim, a interleucina-1 alfa é um regulador único que coordena o

processo *in vivo* dinâmico de remodelação da derme e rotatividade de colágeno. Juntamente com o acima mencionado, a interleucina-1 alfa é uma citocina pró-inflamatória que pode induzir uma sequência de processos indesejáveis na pele, por exemplo, edema e vermelhidão. Isso
5 pode limitar o uso da interleucina-1 alfa em produtos cosméticos. Assim, há uma grande necessidade de um agente seguro e eficaz que possa reduzir seletivamente a atividade pró-inflamatória da interleucina-1 alfa juntamente com a manutenção das atividades da interleucina-1 alfa relacionadas com a remodelação da derme.

10

Cópia de Confirmação

[0003] Surpreendentemente, descobrimos que hexapeptídeos artificiais de uma fórmula Tyr-X-Gly-Phe-Leu-Y, em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; e Y é independentemente Asp ou Glu são úteis para a redução seletiva da atividade pró-inflamatória de interleucina-1 alfa juntamente com a manutenção das atividades da interleucina-1 alfa relacionadas com a remodelação da derme. A estrutura dos
15 acima mencionados hexapeptídeos é artificial e, enquanto eles têm similaridade com estrutura de N-terminal de peptídeos opióides endógenos (beta-endorfina, encefalinas ou dinorfinas), eles contêm irregularidades para o aminoácido de peptídeos opióides Asp ou Glu na sexta
20 posição, que determina propriedades biológicas distintas com peptídeos opióides. A estrutura dos hexapeptídeos não é a mesma da estrutura de sequência de hexapeptídeo N-terminal de dinorfinas ou beta-endorfina endógenas e a estrutura contém irregularidades para o aminoácido da
25 dinorfina ou beta-endorfina Asp ou Glu na sexta posição, a posição próxima ao motivo conservador de terminal N- Tyr-Gly-Gly-Phe-, crítico para um peptídeo ligando a receptores de opióide. A estrutura dos hexapeptídeos não é a mesma da estrutura de encefalinas de pentapeptídeo e contém aminoácido ácido aditivo Asp ou Glu. Devido à presença
30 de irregularidade para peptídeos opióides Asp ou Glu em sua estrutura,

os hexapeptídeos se tornam ácidos e carregados negativamente em pH fisiológico, contrariamente às encefalinas e outros peptídeos opióides. Isso produz mudança crítica na atividade biológica dos hexapeptídeos, quando comparado com a atividade biológica de peptídeos opióides. Em particular, ao contrário de peptídeos opióides, os hexapeptídeos não manifestam atividade neuronal e predominantemente o efeito observado dos hexapeptídeos é a ativação de microcirculação na pele.

[0004] O uso de interleucina-1 alfa em aplicações medicinais é conhecido a partir da técnica. Por exemplo, a Patente U.S. 4.816.436 revela um processo para tratar artrite ou inflamação com o uso de injeções intra-articular, intramuscular, intravenosa ou intraperitoneal de interleucina-1 alfa; a Patente U.S. 5.120.534 revela um método para tratar trombocitopenia administrando interleucina-1 alfa ou Asp36, derivado de Ser141 de interleucina-1 alfa; a Patente U.S. 5.534.251 revela composição medicinal estabilizada compreendendo Asp36, derivado de Ser141 de interleucina-1 alfa; a EP0391444 revela uma composição farmacêutica compreendendo interleucina-1 alfa e adequada para formar uma formulação aquosa administrável parenteralmente; WO9116916, JP4018033, EP0482213, e ES2121782T revelam uma composição antitumor contendo a combinação de interleucina-1 e interferon-gama. A WO/2006/097359 revela uma composição para tratar fibras de queratina com aminexil em combinação com interleucina-1 alfa tomado como estimulador de sínteses NOS. A WO/2005/091891 revela um método de alteração de coloração de uma região dérmica afetada por tatuagem por interleucina-1. Entretanto, nada publicado ou revelado na técnica relacionado a composições tópicas compreendendo combinação de interleucina-1 alfa com os hexapeptídeos artificiais da fórmula Tyr-X-Gly-Phe-Leu-Y, em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; e Y é independentemente Asp ou Glu.

[0005] US 2005/0036974 revela o uso de beta-endorfina e fragmentos de beta-endorfina em composições cosméticas para aumentar a função de barreira de pele, aumentar hidratação da pele, fortalecimento da resistência da pele a tensão, poluição e aumentar o brilho da pele. Entretanto, nada publicado ou revelado na técnica relacionado a composições tópicas compreendendo combinação de interleucina-1 alfa com beta-endorfinas ou fragmentos de beta-endorfinas.

[0006] WO/2006/106164 revela o uso de encefalinas para a preparação de uma composição dermatofarmacêutica ou cosmética reduzindo e/ou eliminando rugas faciais. Entretanto, nada publicado ou revelado na técnica relacionado a composições tópicas compreendendo combinação de interleucina-1 alfa com encefalinas.

[0007] A Patente US 5.002.933 revela um hexapeptídeo sintético Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Glu para uso em preparações medicinais para o tratamento seguro e eficaz de lesões ulcerativas e erosivas do trato gastrointestinal. Entretanto, nada é publicado ou revelado na técnica relacionado a composições tópicas compreendendo combinação de interleucina-1 alfa com o hexapeptídeo Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Glu, ou seus derivados, ou sais dos mesmos.

[0008] É um objetivo da presente invenção proporcionar uma composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e hexapeptídeos da fórmula Tyr-X-Gly-Phe-Leu-Y, em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; e Y é independentemente Asp ou Glu; e métodos para o uso da composição.

Descrição Detalhada da Invenção

[0009] A presente invenção provê uma composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):

Tyr-X-Gly-Phe-Leu-Y (I)

em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

[0010] Em uma modalidade preferida da presente invenção, o hexapeptídeo é selecionado a partir do grupo que consiste em:

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Asp (SEQ ID NO: 1);

Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Asp (SEQ ID NO: 2);

Tyr-L-Ala-Gly-Phe-Leu-Asp (SEQ ID NO: 3);

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Glu (SEQ ID NO: 4);

10 Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Glu (SEQ ID NO: 5);

Tyr-L-Ala-Gly-Phe-Leu-Glu (SEQ ID NO: 6).

[0011] Em modalidades preferidas da presente invenção, o teor de interleucina-1 alfa em ditas composições está na faixa de 10^{-7} a 10^{-4} % em peso.

15 **[0012]** Em modalidades preferidas da presente invenção, o teor do hexapeptídeo em dita composição está na faixa de 10^{-4} a 10^{-1} % em peso.

[0013] Em modalidades preferidas da presente invenção, ditas composições compreendem ainda um tampão em uma concentração eficaz para manter o pH da composição entre cerca de 4,0 a cerca de 7,5. Exemplos de tampões aceitáveis cosmetica e dermatologicamente incluem, mas, sem limitação, tampão fosfato, acetato, tampão de citrato, tampão de succinato e tampão de glicina.

[0014] A estrutura da interleucina-1 alfa é bem conhecida a

partir da técnica e descrita em detalhes, por exemplo, em bancos de dados de domínio público tais como o banco de dados Uni-prot/Swissprot sob o número de P01583. Como usado nesse documento, o termo “interleucina-1 alfa” refere-se a uma proteína tendo a
 5 seguinte sequência e estrutura de aminoácido (interleucina-1 alfa humana ocorrendo naturalmente), e análogos biologicamente ativos e derivados dos mesmos:

Ser-Ala-Pro-Phe-Ser-Phe-Leu-Ser-Asn-Val-Lys-Tyr-Asn-Phe-Met-Arg-Ile-
 Ile-Lys-Tyr-Glu-Phe-Ile-Leu-Asn-Asp-Ala-Leu-Asn-Gln-Ser-Ile-Ile-Arg-
 10 Ala-Asn-Asp-Gln-Tyr-Leu-Thr-Ala-Ala-Ala-Leu-His-Asn-Leu-Asp-Glu-
 Ala-Val-Lys-Phe-Asp-Met-Gly-Ala-Tyr-Lys-Ser-Ser-Lys-Asp-Asp-Ala-Lys-
 Ile-Thr-Val-Ile-Leu-Arg-Ile-Ser-Lys-Thr-Gln-Leu-Tyr-Val-Thr-Ala-Gln-
 Asp-Glu-Asp-Gln-Pro-Val-Leu-Leu-Lys-Glu-Met-Pro-Glu-Ile-Pro-Lys-
 Thr-Ile-Thr-Gly-Ser-Glu-Thr-Asn-Leu-Leu-Phe-Phe-Trp-Glu-Thr-His-
 15 Gly-Thr-Lys-Asn-Tyr-Phe-Thr-Ser-Val-Ala-His-Pro-Asn-Leu-Phe-Ile-Ala-
 Thr-Lys-Gln-Asp-Tyr-Trp-Val-Cys-Leu-Ala-Gly-Gly-Pro-Pro-Ser-Ile-Thr-
 Asp-Phe-Gln-Ile-Leu-Glu-Asn-Gln-Ala

O termo inclui, assim, a interleucina-1 alfa, que é quimicamente sintetizada ou expressa usando sistemas de expressão de proteína
 20 recombinante que usam, por exemplo, E-coli ou levedura como hospedeiro. Uma interleucina-1 alfa preferida é a interleucina-1 alfa humana expressa usando um sistema de expressão de proteína.

[0015] Como usado nesse documento, o termo “análogo de interleucina-1 alfa” refere-se a uma interleucina-1 alfa que contém uma
 25 ou mais substituições, eliminações, adições ou rearranjos de aminoácido comparados com interleucina-1 alfa humana em locais tais que o análogo da interleucina-1 alfa ainda retém a atividade biológica *in vivo* de interleucina-1 alfa. Exemplos de análogos de interleucina-1 alfa incluem Asp36-interleucina-1 alfa e Ser141-interleucina-1 alfa.

[0016] Os derivados de interleucina-1 alfa incluem interleucina-1 alfa ocorrendo naturalmente e análogos de interleucina-1 alfa que são química ou enzimaticamente derivatizados em um ou mais aminoácidos constituintes, incluindo modificações da cadeia lateral, 5 modificações do esqueleto e modificações de terminais N- e C-, através, por exemplo, da acetilação, acilação, hidroxilação, metilação, amidação, fosforilação, peguilação ou glicosilação, e que retêm a atividade biológica *in vivo* de interleucina-1 alfa. Um exemplo de um derivado de interleucina-1 alfa é N6-myristoyl-Lys11-interleucina-1 alfa e HisTag- 10 interleucina-1 alfa.

[0017] Como usado nesse documento, o termo “composição tópica” refere-se a uma composição que é aplicada topicamente à pele humana. A este respeito, o termo “pele” abrange toda pele ou qualquer porção da pele.

15 **[0018]** Como usado nesse documento, o termo “veículo aceitável dermatologicamente” refere-se a um ou mais diluentes líquidos, semi-sólidos, ou sólidos, que são compatíveis com interleucina-1 alfa e são adequados para administração a qualquer parte da pele humana sem efeitos estéticos indevidos/inaceitáveis, por exemplo, 20 gordura, cor, odor etc. Exemplos de tais transportadores incluem, mas, sem limitação, água destilada ou deionizada, propilenoglicol, glicerol e óleo.

[0019] As composições da presente invenção podem compreender ingredientes opcionais. Tais ingredientes opcionais geralmente 25 são usados individualmente em níveis de cerca de 0,0005% a cerca de 10,0%, preferencialmente de cerca de 0,005% a cerca de 1,0% por peso da composição.

[0020] Exemplos de ingredientes opcionais adequados incluem, mas, sem limitação, agentes de despigmentação; refletivos;

umectantes; agentes antimicrobianos (por exemplo, antibacteriano); absorvedores de UV; agentes anti-acne; agentes anti-envelhecimento; agentes anti-rugas, antissépticos; anestésicos locais; promotores de cicatrização de ferida; desodorantes e antitranspirantes; emolientes de

5 pele e hidratantes de pele; agentes de bronzeamento; agentes de clareamento de pele; antifúngicos; agentes de depilação; analgésicos externos; contra-irritantes; agentes antiassaduras; preparações de maquiagem, vitaminas e nutrientes tais como tiamina, riboflavina, niacina, pantotenatos, piridoxina, ácido fólico, cobalamina, biotina,

10 colina, inositol, ácido ascórbico, ácido lipóico, carnitina etc.; aminoácidos e seus derivados tais como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, carnitina, citrulina, cisteína, dimetilglicina, ácido gama-aminobutírico, ácido glutâmico, glutamina, glutathione, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, pralina,

15 serina, taurina, treonina, triptofano, tirosina, valina; minerais tais como boro, cálcio, cromo, cobalto, cobre, fluoreto, germânio, iodo, ferro, lítio, magnésio, manganês, molibdênio, fósforo, potássio, selênio, silício, sódio, enxofre, vanádio, zinco; extratos de ervas; retinóides; bioflavonóides; anti-oxidantes; condicionadores de pele; clareadores de cabelo;

20 agentes quelantes; intensificador de rotatividade de célula; agentes corantes; protetores solares e similares e misturas dos mesmos.

[0021] Exemplos de refletivos adequados incluem, mas, sem limitação, mica, alumina, silicato de cálcio, dioleato glicol, diestearato glicol, sílica, fluorsilicato de magnésio e sódio e misturas dos mesmos.

25 **[0022]** Exemplos de absorvedores de UV adequados incluem, mas, sem limitação, benzofenona, bomelone, butil paba, cloreto de cinamidopropil trimetil amônio, distirilbifenil dissulfonato dissódico, paba, metoxicinamato de potássio e misturas dos mesmos.

[0023] Exemplos de umectantes adequados incluem, mas, sem limitação, polióis líquidos solúveis em água selecionados a partir

30

do grupo compreendendo glicerina, propilenoglicol, hexilenoglicol, butileno glicol, pentileno glicol, dipropileno glicol e misturas dos mesmos. O umectante está preferencialmente presente em uma quantidade de cerca de 0 por cento a cerca de 5 por cento, com maior preferência de cerca de 0,5 por cento a cerca de 5 por cento, com base no peso global da composição.

[0024] Agentes aminoácidos adequados incluem aminoácidos derivados da hidrólise de várias proteínas bem como sais, ésteres e derivados de acilo dos mesmos. Exemplos de tais agentes aminoácidos incluem não exclusivamente aminoácidos anfotéricos tais como alquilamido alquilaminas, isto é, estearil acetil glutamato, aminoácido de seda capriloil, aminoácidos de colágeno caprilol; aminoácidos kertain capriloil; aminoácidos pea capriloil; aminoácidos de seda hidroxipropil cocodimônio; aminoácidos de glúten de milho; cisteína; ácido glutâmico; glicina; aminoácidos de queratina capilar; aminoácidos capilares tais como ácido aspártico, treonina, serina, ácido glutâmico, glicina, alanina, meia-cistina, valina, metionina, isoleucina, leucina, tirosina, fenilalanina, ácido cisteico, lisina, histidina, arginina, cisteína, triptofano, citrulina; lisina; aminoácidos de seda, aminoácidos de trigo; e misturas dos mesmos

[0025] Exemplos de proteínas adequadas incluem, mas, sem limitação, colágeno, desoxirribonuclease, proteína de milho iodado; queratina; proteína de leite; protease; proteína sérica; seda; proteína de amêndoa doce; proteína de gérmen de trigo; proteína de trigo; proteína de trigo, alfa e beta hélice de proteínas de queratina; proteínas de cabelo, tais como proteínas de filamento intermediário, proteínas de alto enxofre, proteínas de ultra alto enxofre, proteínas de filamentos intermediários associados, proteínas de alta tirosina, proteínas de alta glicina e tirosina, tricohialina, peptídeos ricos em arginina como que oligoargininas (Arg)₈ e misturas dos mesmos.

[0026] Exemplos de antitranspirantes e desodorantes adequados incluem, mas, sem limitação, cloridratos de alumínio, cloridratos de zircônio e alumínio e misturas dos mesmos.

[0027] Exemplos de agentes de protetor solar incluem, mas, sem limitação, dióxido de titânio e óxido de zinco.

[0028] Exemplos de contra-irritantes adequados incluem, mas, sem limitação, cânfora, mentol, salicilato de metila, óleos de cravo e hortelã-pimenta, ichtammol e misturas dos mesmos.

[0029] Exemplos de agentes anti-envelhecimento adequados incluem, mas, sem limitação, protetores solares inorgânicos tais como óxido de zinco; protetores solares orgânicos tais como cinamatos de octil-metila e derivados dos mesmos; retinóides; vitaminas tais como vitamina C, vitamina B, e derivados dos mesmos; antioxidantes incluindo ácido tal como ácido glicólico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido ascórbico, ácido alfa-hidroxi-butírico, ácido alfa-hidroxiisobutírico, ácido alfa-hidroxiisocaproico, ácido atrolático, ácido alfa-hidroxiisovalérico, piruvato de etila, ácido galacturônico, ácido glucofeptono, glucofeptono 1,4-lactona, ácido glucônico, gluconolactona, ácido glicurônico, glucurronolactona, ácido glicólico, piruvato de isopropil, piruvato de metila, ácido mucic, ácido pyruvia, ácido saccharic, ácido sacárico 1,4-lactona, ácido tartárico e ácido tartrônico; ácido succínico ou sais dos mesmos; ácidos tais como ácido beta-hidroxi-butírico, ácido beta-fenil-láctico, ácido beta-fenilpirúvico; extratos botânicos tais como chá verde, soja, cardo de leite, algas, aloé, angélica, laranja amarga, café, liciniocraveiro (*goldthread*), toranja, hoellen, madressilva, lágrimas de Jó (*Job's tears*), litospermo, amora, peônia, puerarua, arroz, acafrão e misturas dos mesmos. Quantidades adequadas de agentes anti-envelhecimento incluem, com base no peso total da composição, de cerca de 0,01 por cento a cerca de 10 por cento, e preferencialmente de cerca de 0,04 por cento a cerca de 5 por cento.

[0030] Exemplos de agentes de despigmentação adequada incluem, mas, sem limitação, hidroquinona e derivados; vitaminas tais como niacina, vitamina C e seus derivados; extratos tais como chá verde e camomila e misturas dos mesmos.

- 5 **[0031]** Exemplos de agentes de clareamento da pele incluem, mas, sem limitação, hidroquinona, catecol e seus derivados, ácido ascórbico e seus derivados, e misturas dos mesmos.

- [0032]** As composições da invenção são preparadas por procedimentos bem conhecidos. Tais procedimentos incluem, mas, sem
 10 limitação, misturar a interleucina-1 alfa com outros ingredientes da composição de forma convencional. A orientação para a preparação de composições cosméticas ou dermatológicas da invenção pode ser encontrada em "*Remington: The science and practice of pharmacy*" 20th ed. Mack Publishing, Easton PA, 2000 ISBN 0-912734-04-3 e "*Encyclo-*
 15 *paedia of Pharmaceutical Technology*", editado por Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988 ISBN 0-8247-2800-9 ou uma edição mais nova. Como bem conhecido do especialista, aditivos ilustrativos a composições dermatológicas incluem, mas, sem limitação:
 20 bases de pomada, solventes, agentes de tamponamento, agentes de ajuste de pH, conservantes, umectantes, agentes quelantes, antioxidantes, estabilizadores, agentes emulsificantes, agentes de suspensão, agentes de formação de gel, perfumes e agentes protetores da pele.

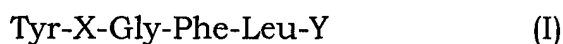
- [0033]** As composições da presente invenção podem ser formuladas numa variedade de formas incluindo, mas, sem limitação,
 25 loções, géis, cremes, sprays e soluções. As composições da invenção são preparadas por métodos bem conhecidos a partir da técnica em conformidade com procedimentos aceitos em uma variedade de formas. Tais formas incluem, mas, sem limitação, solução, loção, gel, emulsão, spray e creme.

[0034] Além disso, a presente invenção proporciona um método cosmético de melhorar a aparência de pele enrugada, marcada com linhas, seca, envelhecida, fotodanificada, afetada por celulite, afetada por cicatriz, afetada por estrias e/ou afetada por acne, compre-
 5 endendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemen-
 10 te Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

[0035] Além disso, a presente invenção proporciona um método cosmético de condicionamento de pele, compreendendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um
 15 hexapeptídeo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemen-
 te Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

[0036] O termo “condicionamento de pele” refere-se à
 20 manutenção da pele humana em uma boa condição, incluindo regular a condição de pele, evitar ou reduzir descontinuidades visíveis ou táteis na pele, e/ou proteger a pele conforme é indicado na legislação de cosmética européia. As descontinuidades visíveis e/ou táteis na pele, especialmente na superfície da pele em que tais descontinuidades são
 25 geralmente indesejáveis, podem ser induzidas ou causadas por fatores internos e/ou externos e incluir os sinais de envelhecimento de pele descrito nesse documento. O termo “regulação de condição da pele” inclui atrasar, minimizar e/ou evitar descontinuidades táteis e/ou

visíveis na pele; melhorando, por exemplo, diminuindo, minimizando e/ou apagando, descontinuidades na pele; bem como melhorando aparência da pele e/ou tato.

[0037] Os métodos da presente invenção são particularmente

5 vantajosos para manutenção da pele envelhecida em boa condição, incluindo a regulação de sinais de envelhecimento da pele, mais especialmente descontinuidades visíveis e/ou táteis na textura da pele associada com envelhecimento. “Regulação de sinais de envelhecimento da pele” inclui regular um ou mais de tais sinais, por exemplo, marca-
10 ção com linhas, rugas ou poros. Como usado nesse documento, regulação de tais sinais inclui atrasar, minimizar e/ou evitar sinais de envelhecimento da pele; bem como melhorar, por exemplo, diminuindo, minimizando e/ou apagando sinais de envelhecimento da pele.

[0038] “Sinais de envelhecimento da pele” inclui, mas, sem

15 limitação, todas as manifestações perceptíveis visivelmente e através do tato exterior bem como quaisquer outros efeitos macro ou micro devido a envelhecimento de pele. Tais sinais podem ser induzidos ou causados por fatores intrínsecos ou fatores extrínsecos, por exemplo, envelhecimento cronológico e/ou danos ambientais. Esses sinais podem resultar
20 de processos que incluem, mas, sem limitação, o desenvolvimento de descontinuidades texturais tais como rugas, incluindo tanto rugas superficiais como finas e rugas profundas e grosseiras, linhas da pele, fendas, inchaços, poros grandes (por exemplo, associados com estruturas anexas tais como dutos de glândulas sudoríparas, glândulas
25 sebáceas, ou folículos pilosos), scaliness, descamação e/ou outras formas de irregularidade ou rugosidade da pele, perda de elasticidade da pele (perda e/ou inativação de elastina de pele funcional), flacidez (incluindo inchaço na área do olho e parte de baixo da face), perda de firmeza na pele, perda de tensão na pele, falta de recuo da pele a partir
30 de deformação, descoloração (incluindo olheiras), mancha, palidez,

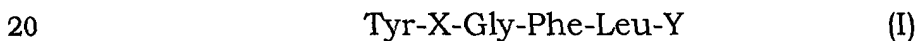
regiões da pele hiperpigmentadas tais como sardas e manchas senis, queratoses, diferenciação anormal, hiperqueratinização, elastose, degradação de colágeno, e outras mudanças histológicas no estrato córneo, derme, epiderme, no sistema vascular da pele (por exemplo, telangiectasia ou vasos de aranha), e tecidos subjacentes, especialmente aqueles próximos à pele.

[0039] Além disso, a presente invenção fornece um método cosmético de redução de rugas, compreendendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

[0040] Além disso, a presente invenção proporciona um método cosmético de melhorar a elasticidade e firmeza da pele, compreendendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

[0041] Além disso, a presente invenção proporciona um método cosmético de redução de gravidade de celulite, compreendendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

[0042] O termo “celulite” refere-se a irregularidades visíveis e táteis de pele causadas por irregularidades de tecido subcutâneo, também é nomeado como casca de laranja, lipodistrofia ginóide etc. A celulite é frequentemente acompanhada com um aumento em gordura regional na área afetada por celulite e é causada por irregularidade de junção derme-hipoderme e protrusões de gordura para a derme inferior dando origem a irregularidade visível na superfície da pele. O termo “gravidade de celulite” refere-se à extensão de irregularidade da pele e pode ser estimada por um operário hábil ou métodos instrumentais como descrito em domínio público, por exemplo, por Smalls LK *et al.*, *J Cosmet Sci*, 2005, **56**(2): 105. O termo “redução de gravidade de celulite” significa reduzir irregularidade visível ou tátil de superfície de pele na área de pele afetada por celulite.

[0043] Além disso, a presente invenção proporciona um método cosmético de aumentar a produção de colágeno e elastina na pele, compreendendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

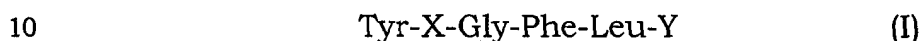
[0044] Além disso, a presente invenção proporciona um método cosmético de redução de estrias, compreendendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptí-

deo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

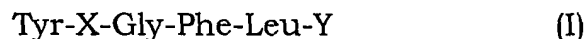
5. **[0045]** Além disso, a presente invenção proporciona um método cosmético de redução e/ou para evitar cicatrizes, compreendendo o método a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):



em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente.

- [0046]** O termo “cicatriz” refere-se a qualquer descontinuidade visível e/ou tátil de uma pele resultado da superprodução indesejável de tecido fibroso durante um processo de cicatrização de ferida, acompanhado com acne, trauma e cirurgia, incluindo a cirurgia plástica.
- 15

- [0047]** Além disso, a presente invenção provê o uso da composição tópica compreendendo interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I):
- 20



- em que X é independentemente Gly, L- ou D-Ala; Y é independentemente Asp ou Glu; e um veículo aceitável dermatologicamente para a preparação de um produto cosmético para condicionamento de pele, redução de gravidade de celulite, melhora de elasticidade e firmeza de pele, redução de rugas, aumento de produção de colágeno e elastina na
- 25

pele, redução de estrias e/ou redução ou evitar cicatrizes.

[0048] Na prática dos métodos da invenção, uma quantidade eficaz da composição da invenção é topicamente aplicada à pele e é preferencialmente deixada na pele por um período de ao menos cerca de 5 15 minutos, com maior preferência ao menos de cerca de 30 minutos, ainda com maior preferência ao menos cerca de 1 hora, com maior preferência por ao menos várias horas, por exemplo, até cerca de 12 horas. Esse método pode ser reaplicado de 1 a cerca de 5, preferencialmente de 1 a 3 vezes por dia. Tipicamente, a quantidade eficaz da 10 composição é de cerca de 1 grama a cerca de 100 gramas, preferencialmente de cerca de 1 grama a cerca de 20 gramas.

[0049] Os seguintes exemplos são apresentados para demonstrar a invenção. Os exemplos são ilustrativos apenas e não tem a intenção de limitar o escopo da invenção de qualquer maneira.

15

Exemplo 1

[0050] Este Exemplo demonstra a preparação dos peptídeos da presente invenção. Os peptídeos tendo sequências de aminoácido de SEQ ID NO: 1 a 6 foram preparados pela técnica da síntese de peptídeo em fase sólida (SPPS) usando Applied Biosystems 430A Peptide Synthesizer seguindo as instruções proporcionadas no manual de instrução de 20 fornecimento pelo fabricante.

Exemplo 2

[0051] Esse Exemplo demonstra a eficácia de hexapeptídeos de SEQ ID NO:1 a 6 para inibir ação pró-inflamatória de interleucina-1 25 alfa. Os fibroblastos dérmicos humanos cultivados foram incubados com 100 ng/ml de interleucina-1 alfa com ou sem 0,1 mg/ml de peptídeos SEQ ID NO:1 a 6. Quarenta e oito horas após, níveis de interleucina-6 em meio de incubação como um índice de atividade pró-

inflamatória de interleucina-1 alfa foram medidos. Dados estão apresentados como meio $\pm$ SEM (n=5) e normalizados aos níveis de interleucina-6 em culturas de controle.

Tratamento	IL-6, a.u.
Controle	1
Interleucina-1 alfa	27 $\pm$ 4
Interleucina-1 alfa mais peptídeo de:	
SEQ ID NO: 1	8 $\pm$ 3*
SEQ ID NO: 2	2 $\pm$ 2*
SEQ ID NO: 3	5 $\pm$ 2*
SEQ ID NO: 4	11 $\pm$ 2*
SEQ ID NO: 5	4 $\pm$ 3*
SEQ ID NO: 6	8 $\pm$ 2*

* Difere significativamente de Interleucina-1 alfa (P<0,05)

5

Exemplo 3

[0052] Este Exemplo demonstra a eficácia de hexapeptídeos para inibir efeitos indesejados de interleucina-1 alfa sob aplicações tópicas. Uma solução de água de 1 μ g/ml de interleucina-1 alfa com ou sem 100 μ g/ml de peptídeo de SEQ ID NO: 2 foi aplicada à superfície da pele de voluntários. Diferentemente da composição sem o peptídeo SEQ ID NO: 2, a composição compreendendo o peptídeo SEQ ID NO: 2 não induz nenhuma sensação semelhante a irritação na pele. Assim, a composição compreendendo os hexapeptídeos em combinação com interleucina-1 alfa proporciona propriedades particularmente avançadas, quando comparada com a composição sem os hexapeptídeos.

10

15

[0053] Este Exemplo demonstra a composição tópica da presente invenção.

Exemplo 4

Ingrediente	Teor, % em peso
Interleucina 1 alfa	0,00001
Peptídeo SEQ ID NO: 2	0,01
Tampão fosfato	qs para pH 5,5
Ingredientes opcionais (fragrância, etc)	3
Água destilada	a 100

A preparação da composição: ingredientes são misturados na
5 maneira convencional para preparar a composição.

O método do uso da composição: 1 ml da composição é topicamente aplicada à pele facial, e é preferencialmente deixada na pele por um período de ao menos cerca de 15 minutos.

Exemplo 5

10 **[0054]** Este exemplo demonstra os métodos cosméticos da presente invenção. A composição de exemplo 4 foi aplicada duas vezes ao dia por oito semanas à região de pele afetada por celulite de coxas de quinze mulheres com idade ≥ 35 anos com índice de gordura corporal (BFI) ≥ 25 ($33,9 \pm 0,9$). A eficácia da composição para redução de
15 gravidade de celulite foi avaliada por medições de irregularidade de derme e superfície de junção derme-hipoderme por ultrassonografia, usando um dispositivo Dermascan® em frequência 20-Mhz. Smalls LK et al., *Quantitative model of cellulite: three-dimensional skin surface topography, biophysical characterization, and relationship to human*

perception. J Cosmet Sci. 2005, **56**(2):105-20. Juntamente com, a eficácia da composição para melhorar elasticidade e firmeza da pele foi avaliada por um método de sucção, usando um Cutometer®. A eficácia da composição para manter uma pele em uma boa condição, ou eficácia

5 de condicionamento de pele, foi avaliada por perda de água transepidérmica (TEWL), usando um Tewameter®. A eficácia da composição para aumentar produção de colágeno e elastina foi avaliada por ultrassonografia, usando um dispositivo DermalScan® em frequência 20-Mhz. Resultados obtidos em oito semanas do tratamento estão apresentados

10 na Tabela abaixo em percentagem de mudanças de meio para nível basal (pouco antes do tratamento).

Medida	Mudança
Distância de junção derme-hipoderme	-25%
Número de pixels escuros (deposições de gordura na derme)	-27%
Número de pixels claros (colágeno mais elastina na derme)	+27%
Elasticidade	+15%
Firmeza	+21%
TEWL	-18%

Assim, o Exemplo mostra que aplicação tópica da composição da presente invenção é eficaz para redução de gravidade de celulite, aumentando produção de elastina e colágeno na pele, melhorando a

15 elasticidade e firmeza da pele, e mantendo a pele em uma boa condição.

Exemplo 6

[0055] Este Exemplo demonstra os métodos cosméticos da presente invenção. A composição de exemplo 4 foi aplicada duas vezes ao dia por oito semanas às regiões de pele afetadas por sinal de envelhecimento de faces de dez mulheres com idade ≥ 45 anos. A eficácia da

20

composição para os redução de sinais de pele de envelhecimento foi avaliada por uma bateria de testes. A subestrutura da pele (espessura da epiderme mais derme, densidade da derme, e colágeno) foi avaliada por ultrassonografia, usando dispositivo DermalScan® com frequência de 20-Mhz. A profundidade e a orientação de microrrugos foram avaliados por perfilometria. As rugas profundas foram avaliadas por perfilometria a laser em impressões de silício. A eficácia da composição para melhorar elasticidade e firmeza da pele foi avaliada por um método de sucção, usando um Cutometer®. A eficácia da composição para manter uma pele em uma boa condição, ou eficácia de condicionamento de pele, foi avaliada por perda de água transepidérmica (TEWL), usando um Tewameter®. Resultados obtidos em oito semanas do tratamento estão apresentados na Tabela abaixo em percentagem de mudanças de meio para nível basal (pouco antes do tratamento).

Medida	Mudança
Espessura da derme mais epiderme	+21%
Número de pixels claros (colágeno mais elastina na derme)	+22%
Elasticidade	+18%
Firmeza	+29%
TEWL	-21%
Microrrugos:	
Isotropia	+12%
Profundidade média de sulcos	-24%
Rugas profundas:	
Profundidade média de ruga	-22%
Volume de ruga	-19%

Assim, o Exemplo mostra que aplicação tópica da composição da presente invenção é eficaz para redução de rugas, aumento da produção de colágeno e elastina na pele, melhora na firmeza e elasticidade da pele, e manutenção da pele em uma boa condição.

5

Exemplo 7

[0056] Este Exemplo demonstra os métodos cosméticos da presente invenção. Três mulheres tendo as cicatrizes simétricas após a cirurgia plástica tratou as cicatrizes com cilindro com micro agulha com ou sem (controlar) a etapa de aplicação da composição do exemplo 4 para as cicatrizes. Verificou-se que a aplicação a composição diminui o tempo para a redução da cicatriz quando comparado à apenas uso do cilindro. Assim, o Exemplo mostra que aplicação tópica da composição da presente invenção é eficaz para redução de cicatrizes.

10

Exemplo 8

[0057] Este Exemplo demonstra os métodos cosméticos da presente invenção. Três mulheres tendo as estrias após a gravidez aplicaram a composição do exemplo 4 para as estrias por oito semanas. Verificou-se que a aplicação a composição reduziu estrias quando comparado à linha de referência. Assim, o Exemplo mostra que aplicação tópica da composição da presente invenção é eficaz para reduzir estrias.

15

20

REIVINDICAÇÕES

1 - Composição Tópica, caracterizada por que compreende interleucina-1 alfa e um hexapeptídeo da fórmula geral (I): (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Asp)SEQ ID NO:2; e um veículo dermatologicamente aceitável.

2 - Composição Tópica, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que o teor de interleucina-1 alfa em dita composição está na faixa de 10^{-7} a 10^{-4} % em peso.

3 - Composição Tópica, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que o teor do hexapeptídeo em dita composição está na faixa de 10^{-4} a 10^{-1} % em peso.

4 - Composição Tópica, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** por que ainda compreende um tampão numa concentração eficaz para manter o pH da composição entre 4,0 e 7,5.

5 - Método Cosmético de Condicionamento da Pele, caracterizado por que o método compreende a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma da composição segundo qualquer uma das Reivindicações precedentes de 1 a 4.

6 - Método Cosmético de Redução da Severidade da Celulite, caracterizado por que o método compreende a etapa de aplicação à pele de um sujeito em necessidade da mesma de uma composição segundo qualquer uma das Reivindicações precedentes de 1 até 4.

7 - Uso de Composição, segundo qualquer uma das Reivindicações precedentes de 1 até 4, **caracterizado** por que é na preparação de produto cosmético para condicionamento da pele e redução da gravidade da celulite.