



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0814709-4 B1



(22) Data do Depósito: 30/06/2008

(45) Data de Concessão: 29/09/2020

(54) Título: COMPOSTOS, SEUS USOS EM APLICAÇÕES COSMÉTICAS E COSMECÊUTICAS E COMPOSIÇÕES CONTENDO OS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07K 5/11; A61K 38/07; A61K 8/64; A61P 17/00; A61Q 19/08; (...).

(30) Prioridade Unionista: 29/06/2007 US 60/947,144; 31/10/2007 US 60/984,136.

(73) Titular(es): LUCAS MEYER COSMETICS CANADA INC..

(72) Inventor(es): MICHEL HOCQUAUX; ESTELLE LOING; PHILIPPE BEDOS.

(86) Pedido PCT: PCT CA2008001226 de 30/06/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/003283 de 08/01/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/12/2009

(57) Resumo: COMPOSTOS, SEUS USOS EM APLICAÇÕES COSMÉTICAS E COSMECÊUTICAS E COMPOSIÇÕES CONTENDO OS MESMO. Um composto de fórmula I: R-A-Gly-His-B (I) onde: A e B são, independentes um do outro, um resíduo de L-lisina, um resíduo de D-lisina, ou um resíduo L- ou D- de lisina em que o grupo NH(2) da cadeia lateral comprehende uma modificação, onde a referida alteração é: (i) a substituição por um átomo de hidrogênio, (ii) uma acetilação, (iii) uma benzoilação, ou (iv) uma palmitoilação; Gly é um resíduo de glicina; His é um resíduo L- ou D- de histidina; R é CH(3)-(CH(2))(n)-CO-, onde n = 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8; R' é um grupo de fórmula (II) : N(Z) (Z') (II) onde: Z e Z' são hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila, um grupo fenila, um grupo de hexadecila, ou um racemato, um enantiômero ou um diastereoisômero, ou suas misturas, ou um sal do mesmo

Relatório Descrito da Patente de Invenção para: "COMPOSTOS,
USO DOS MESMOS EM COSMÉTICOS E APLICAÇÕES COSMECÊUTICAS E
COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO OS MESMOS"

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS RELACIONADOS

5 O presente pedido reivindica prioridade, sob 35 U.S.C. § 119(e) do pedido provisório U.S. No. de série 60/947.144, depositado em 29 de Junho de 2007 e do pedido provisório U.S. No. de série 60/984.136, depositado em 31 de Outubro de 2007. Os conteúdos dos documentos acima são incorporados
10 aqui por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere, de modo geral, a composições cosméticas, dermatológicas e farmacêuticas e a suplementos alimentícios. Mais especificamente, a presente
15 invenção se refere a compostos, composições e métodos de tratamento/prevenção para condições da pele, por exemplo, para prevenção ou tratamento de sinais de envelhecimento da pele, tais como rugas e marcas de expressão, bem como a perda de firmeza e elasticidade da pele.

20 **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A epiderme e a derme, separadas pela membrana basal, constituem a cobertura cutânea sobre a hipoderme. A epiderme é a camada mais superficial da pele e proporciona sua resistência e impermeabilidade.

Embora diferentes tipos de células coexistam na epiderme, queratinócitos compõem a maioria dessa camada e exercem um papel na resistência proporcionada pela barreira mucocutânea. A atividade central dessas células é a síntese de queratinas, as quais representam quase 90% de todas as proteínas na epiderme.

A derme, a camada interna da pele, é um tecido conjuntivo composto de células (essencialmente fibroblastos) dispersos em um meio complexo denominado a matriz extracelular (ECM). Essa matriz consiste de colágeno e fibras de elastina, glicoproteínas (fibronectina e laminina) e proteoglicanas. A matriz extracelular serve como uma estrutura para as células, permitindo que tecidos e órgãos coexistam em organismos pluricelulares.

Interações entre as células da epiderme e as fibras da derme exercem um papel significativo no controle de comportamento celular, tal como em cicatrização, por exemplo, mas também proporcionam estabilidade à junção dermo-epidérmica (DEJ), a qual ancora a epiderme à derme e forma uma barreira protetora. A DEJ atua em vários níveis. Primeiro, ela serve como um suporte mecânico, usando a rede de colágeno IV para ancorar solidamente a epiderme à derme. Ela também exerce um papel biológico através de estabilização de relações diretas com as células basais da

epiderme. Ela ainda serve como um reservatório significativo de fatores de crescimento. Finalmente, ela suporta queratinócitos durante o processo de cicatrização.

A DEJ consiste de duas lâminas:

5 (A) A lâmina basal, onde células epidérmicas aderem. A lâmina basal é, em si, composta de duas camadas: lâmina lúcida e a lâmina densa. Essa é onde é encontrado o colágeno do tipo IV, proteoglicanas e glicoproteínas, componentes que são organizados nos filamentos de ancoragem
10 que criam as lâminas. Lamininas são glicoproteínas que permitem que os queratinócitos venham a aderir à lâmina basal. Muitas lamininas estão presentes na lâmina basal, dentre as quais as mais comuns são laminina-5, laminina-6 e laminina-7 e laminina-1. A laminina-5 (também conhecida
15 como laminina 332), uma proteína da matriz com múltiplas finalidades, é a laminina mais comumente encontrada na membrana basal da pele. Ela é a proteína de aderência mais comum para células na epiderme. A laminina-5 serve a uma dupla finalidade: ela pode induzir a uma aderência celular
20 forte e estratégica ou, pelo contrário, ela pode produzir uma aderência fraca, temporária para migração celular. Essa propriedade é bem ilustrada na pele, uma vez que, embora a laminina-5 se ancore à epiderme, ela também exerce um papel na migração de queratinócitos durante o processo de

cicatrização. Estudos de cicatrização da pele *in vivo* mostraram maior expressão de pré-laminina-5 na ECM de queratinócitos localizados na zona de colonização do ferimento, indicando que a ausência de maturação proteolítica estimula a migração celular. A laminina-5 ainda exerce um papel chave na reestruturação celular e formação de cicatriz.

(B) A lâmina reticular, também conhecida como a sublâmina densa, está conectada à derme e consiste de uma matriz densa formada, em parte, de filamentos de colágeno VII, III e I e substâncias básicas. O colágeno VII, sintetizado principalmente pelos queratinócitos, é o principal componente da sub-lâmina densa e representa uma fibra de ancoragem essencial. Conectado à laminina-5 ou colágeno IV da lâmina densa, a proteína de fibrila de ancoragem colágeno VII atinge a matriz dérmica. Fibras de ancoragem formam estruturas sólidas cujo papel funcional é unir a lâmina densa à derme papilar, onde elas se prendem a fibras de colágeno dérmicas feitas de colágeno dos tipos I, III e V. Nessa extremidade N-terminal, cada hélice tripla de colágeno VII é flanqueada por um domínio NC1 globular. Duas dessas cadeias se ligam em suas extremidades C-terminais para formar um dímero. Esses dímeros são fibrilas estriatais curtas que se combinam lateralmente para formar

fibrilas de ancoragem. O colágeno VII interage com os outros componentes da matriz extracelular através de seu domínio NC1, se prendendo à laminina-5 e ancorando a membrana basal à derme, onde ela se conecta aos outros tipos de colágeno (I e III). Parece que algumas doenças genéticas e órfãs podem ser em virtude da ausência de colágeno VII. Qualquer molécula encontrada em uma da lâmina basal e/ou lâmina reticular, tal como colágeno, proteoglicanas e glicoproteínas, incluindo lamininas, é aqui denominada uma molécula de DEJ.

O envelhecimento da pele resulta de dois processos: (1) um processo intrínseco, correspondendo ao envelhecimento cronológico e (2) um processo extrínseco, resultante principalmente do efeito prejudicial de exposição ao sol e poluição ambiental.

Quando de envelhecimento, grandes alterações dentro dos componentes conectivos da derme podem ser observadas: o colágeno perde sua aparência regular e fascicular, enquanto que substâncias de base aumentam, o material elástico diminui e a população de células de fibroblasto se torna "em repouso". Também, durante o processo de envelhecimento da pele, a DEJ perde progressivamente sua capacidade de exercer sua função mecânica, resultando em um enfraquecimento da interface epiderme-derme. O

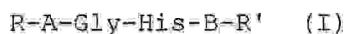
envelhecimento dérmico resultante é diferente de acordo com os indivíduos e está relacionado à base genética e exposição a múltiplas agressões.

Um dos objetivos em pesquisa cosmetológica é controlar 5 ou prevenir o envelhecimento da pele. Agora se sabe que abordagens tradicionais baseadas no fornecimento de queratinócitos e no metabolismo de fibroblastos são inadequadas, particularmente à luz de dados recentes sobre a DEJ.

10 Portanto, há uma necessidade de desenvolver novas abordagens para a prevenção e/ou tratamento de uma condição da pele, tal como o envelhecimento da pele.

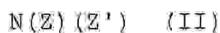
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Mais especificamente, de acordo com a presente 15 invenção, é proporcionado um composto da fórmula I (SEQ ID NO: 5):



em que: A e B são, independentemente um do outro, um resíduo de L-lisina, um resíduo de D-lisina ou um resíduo 20 de L- ou D-lisina no qual o grupo NH_2 da cadeia lateral comprehende uma modificação, em que a referida modificação é (i) uma substituição por hidrogênio, (ii) uma acetilação, (iii) uma benzoilação ou (iv) uma palmitoilação; Gly é um resíduo de glicina; His é um resíduo de L- ou D-histidina;

R é uma modificação amino terminal de fórmula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-$, em que n = 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8; R' é um grupo de fórmula (II):



5 em que: Z e Z' são, independentemente um do outro, hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila, um grupo fenila, um grupo hexila, um grupo decila ou um grupo hexadecila; ou um racemato, um enantiômero ou um diastereômero dos mesmos ou mistura dos mesmos ou um sal 10 dos mesmos.

Em uma modalidade específica do composto da presente invenção, n = 4, 5 ou 6. Em outra modalidade específica, Z e Z' são hidrogênio. Em outra modalidade específica, A e B são, independentemente um do outro, um resíduo de L-lisina 15 ou um resíduo de D-lisina. Em outra modalidade específica, os resíduos de lisina e histidina estão na configuração L. Em outra modalidade específica, o referido composto é $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO: 1) ou $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO: 2). Em outra modalidade 20 específica, o referido composto é $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (SEQ ID NO: 1). Em SEQ ID NOS: 1 a 4, -Lys-NH₂ denota uma amidação do grupo carboxílico do resíduo de lisina (isto é, -CONH₂).

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma composição compreendendo uma quantidade eficaz do composto da presente invenção e um veículo ou excipiente tópica, cosmética ou farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição para prevenção, redução, retardo ou tratamento de uma condição da pele em um indivíduo, a referida composição compreendendo o composto da presente invenção e 10 um excipiente ou veículo tópica, cosmética ou farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição para indução ou aumento da produção de pelo menos uma molécula da junção dermo-epidérmica (DEJ) em um sistema biológico, a referida composição compreendendo o composto da presente invenção e um excipiente ou veículo, tópica, cosmética ou farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o composto da presente invenção para prevenção, redução, 20 retardo ou tratamento de uma condição da pele em um indivíduo.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o composto da presente invenção para indução ou aumento da

produção de pelo menos uma molécula da junção dermo-epidérmica (DEJ) em um sistema biológico.

Em uma modalidade específica da presente invenção, a referida quantidade eficaz está entre cerca de 10^{-8} M a 5 cerca de 10^{-2} M. Em outra modalidade específica, a referida quantidade eficaz está entre cerca de 10^{-6} M a cerca de 10^{-5} M. Em outra modalidade específica, a referida composição é uma composição tópica. Em outra modalidade específica, a referida composição é uma solução aquosa, um creme, uma 10 emulsão água-em-óleo, uma emulsão óleo-em-água, um gel, um spray, uma pomada, uma loção ou uma pasta. Em outra modalidade específica, a composição ainda compreende pelo menos um agente ativo adicional.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é 15 proporcionado um uso do composto da presente invenção ou da composição da presente invenção para prevenção, redução, retardo ou tratamento de uma condição da pele.

Em uma modalidade específica, o uso do composto ou da composição da presente invenção é para o preparo de um 20 medicamento para prevenção, redução, retardo ou tratamento de uma condição da pele.

Em outra modalidade específica, a referida condição da pele é uma condição da pele relacionada ao envelhecimento. Em outra modalidade específica, a referida

condição da pele relacionada ao envelhecimento é o aparecimento ou presença de (a) rugas, (b) marcas de expressão ou (c) (a) e (b) sobre a pele. Em outra modalidade específica, a referida condição da pele é uma lesão na pele. Em outra modalidade específica, a referida lesão na pele está associada a tratamento cirúrgico, dermoabrasão, tratamento a laser ou *peeling*.

Em outra modalidade específica, o uso do composto ou da composição é para indução ou aumento da produção de pelo menos uma molécula da junção dermo-epidérmica (DEJ) em um sistema biológico.

Em outra modalidade específica, a referida pelo menos uma molécula de DEJ é (a) laminina-5, (b) colágeno VII ou (c) (a) e (b). Em outra modalidade específica, o referido sistema biológico é uma célula, um tecido ou um órgão. Em outra modalidade específica, a referida célula é uma célula da pele. Em outra modalidade específica, o referido órgão é a pele.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um método de prevenção, redução, retardo ou tratamento de uma condição da pele em um indivíduo, o referido método compreendendo administração de uma quantidade eficaz do composto da presente invenção ou da composição da presente invenção ao referido indivíduo. Em

uma modalidade específica do método, a referida condição da pele é uma condição da pele relacionada ao envelhecimento é o aparecimento ou presença de (a) rugas, (b) marcas de expressão ou (c) (a) e (b) sobre a pele. Em outra 5 modalidade específica, a referida condição da pele é uma lesão na pele. Em outra modalidade específica, a referida lesão na pele está associada a tratamento cirúrgico, dermoabrasão, tratamento a laser ou peeling. Em outra modalidade específica, a administração é tópica. Em outra 10 modalidade específica, a referida quantidade eficaz está entre cerca de 10^{-8} M a cerca de 10^{-2} M. Em outra modalidade específica, a referida quantidade eficaz está entre cerca de 10^{-6} M a cerca de 10^{-5} M do referido composto.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é 15 proporcionado um método para indução ou aumento da produção de pelo menos uma molécula da junção dermo-epidérmica (DEJ) em um sistema biológico, o referido método compreendendo contato do referido sistema biológico com o composto da presente invenção ou a composição da presente invenção. Em 20 uma modalidade específica do método, a referida pelo menos uma molécula de DEJ é (a) laminina-5, (b) colágeno VII ou (c) (a) e (b). Em outra modalidade específica, o referido sistema biológico é uma célula, um tecido ou um órgão. Em outra modalidade específica, a referida célula é uma célula

da pele. Em outra modalidade específica, o referido órgão é a pele.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um kit ou embalagem compreendendo o composto da presente invenção ou a composição da presente invenção junto com instruções para prevenção, retardo, redução ou tratamento de uma condição da pele em um indivíduo.

De acordo com outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um kit ou embalagem compreendendo o composto da presente invenção ou a composição da presente invenção e um recipiente.

Outros objetivos, vantagens e características da presente invenção se tornarão mais evidentes quando de leitura da descrição não restritiva a seguir de modalidades específicas da mesma, fornecidas como exemplo apenas com referência aos desenhos em anexo.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Nos desenhos em anexo:

A Figura 1 é uma fotografia de pés de galinha de um voluntário no dia 0 e dia 28 após aplicação de uma composição compreendendo peptídeo I;

A Figura 2 é um gráfico mostrando a evolução média da rugosidade de pés de galinha após 28 e 56 dias de aplicação de uma composição compreendendo peptídeo I;

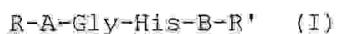
A Figura 3 é um gráfico mostrando a evolução média da rugosidade de rede da pele em pés de galinha após 28 e 56 dias de aplicação de uma composição compreendendo peptídeo I; e

5. A Figura 4 é uma imagem por ultra-som em alta resolução (20 MHz) da textura da derme no dia 0 e dia 168 após aplicação de uma composição compreendendo peptídeo I ou um placebo.

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

10 O Requerente descobriu que uma família de compostos, mais particularmente compostos da fórmula I abaixo, são úteis para tratamento de uma condição da pele, por exemplo, para prevenção, retardo, redução ou tratamento dos efeitos de envelhecimento sobre a pele.

15 Conseqüentemente, a presente invenção proporciona um composto da seguinte fórmula (I):



em que:

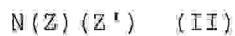
20 A e B são, independentemente um do outro, um resíduo de L-lisina, um resíduo de D-lisina ou um resíduo de L- ou D-lisina no qual o grupo NH_2 da cadeia lateral compreende uma modificação, em que a referida modificação é (i) uma substituição por hidrogênio, (ii) uma acetilação, (iii) uma benzoilação ou (iv) uma palmitoilação;

Gly é um resíduo de glicina;

His é um resíduo de L- ou D-histidina;

R é uma modificação amino terminal de fórmula $\text{CH}_3\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-CO-}$, em que $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7$ ou 8 ;

R' é um grupo de fórmula (II):



em que:

Z e Z' são, independentemente um do outro, hidrogênio, um grupo metila, um grupo etila, um grupo fenila, um grupo hexila, um grupo decila ou um grupo hexadecila;

ou um racemato, um enantiômero ou um diastereômero dos mesmos ou mistura dos mesmos ou um sal dos mesmos.

Em uma modalidade específica, as modificações acima mencionadas de resíduos de lisina são grupos de proteção para as funções amina do(s) grupo(s) lateral(is)/cadeias laterais de lisina.

Em modalidades específicas, a modificação amino terminal R proporciona um equilíbrio hidrofilico/lipofílico útil que favorece a penetração na pele.

Os compostos de fórmula (I) podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos na forma enantiomérica ou diastereomérica. Consequentemente, a presente invenção proporciona enantiômeros e diastereômeros e suas misturas, incluindo misturas racêmicas, dos compostos de fórmula (I).

Em uma modalidade, o composto acima mencionado é CH₃-(CH₂)₄-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 1) ou CH₃-(CH₂)₆-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 2). Em outra modalidade específica, o referido composto é CH₃-(CH₂)₄-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (SEQ ID NO: 1).

Os aminoácidos no composto da presente invenção podem estar presentes em sua configuração L natural, configuração D não natural ou como uma mistura racêmica (DL).

Em uma modalidade específica, os resíduos de lisina e histidina do composto estão na configuração L.

O composto de fórmula I da presente invenção pode ser eficazmente obtido através de síntese química clássica ou através de síntese enzimática por meio de processos conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

De acordo com a presente invenção, um composto da fórmula geral (I) pode ser preparado seguindo processos de síntese química em solução ou sobre um suporte sólido, por exemplo, síntese sobre um suporte com resina. Dentro as resinas que, em si, levam a esse uso estão resina de Rink (ou resina de 4-(2',4'-dimetoxifenil-Fmoc-aminometil)-fenóxi) (H. Rink, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 3787) e resina MBHA (ou resina de 4-metil-benzidrilamina) (G.R. Matsueda e colaboradores, *Peptides*, 1981, 2, 45).

Os produtos iniciais obtidos são usualmente aminoácidos protegidos. Os grupos de proteção podem ser um grupo acetila (Ac) ou um grupo 9-fluorenil-metóxicarbonila (Fmoc) sobre a função amino primária, um grupo terc-5 butilóxicarbonila (Boc), um grupo tritila (Trt) e um grupo 2,2,5,7,8-15 pentametilcromano-6-sulfonila (Pmc) sobre funções de cadeia lateral. Técnicas e métodos para lavagem, acoplamento e desproteção de aminoácidos/peptídeos são bem conhecidos na técnica. O peptídeo assim obtido pode ser 10 analisado usando métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, Cromatografia de Líquido de Elevado Desempenho (HPLC) e espectroscopia de massa.

O composto da presente invenção pode ser modificado usando métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, para 15 aumentar sua estabilidade e/ou facilitar sua captação/absorção e/ou aprimorar qualquer outra característica ou propriedade desejável do composto que é conhecida por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, o composto pode ser ciclizado, cargas sobre o composto 20 podem ser neutralizadas e o composto pode ser ligado a outras porções químicas.

O composto acima mencionado pode tomar a forma de um sal preparado a partir de qualquer ácido fisiologicamente aceitável, orgânico ou inorgânico. Em uma modalidade, o sal

acima mencionado é um sal que estabiliza o composto e é tolerado pela pele. Em uma modalidade, o sal acima mencionado é um sal de acetato.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição (por exemplo, uma composição cosmética, dermatológica ou farmacêutica) ou um suplemento alimentício compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal do mesmo.

A presente invenção abrange métodos de administração do composto em uma quantidade eficaz para proporcionar um resultado desejado. Quando o composto da presente invenção é usado topicalmente, por exemplo, o composto de fórmula (I) está presente em uma concentração entre cerca de $10^{-8}M$ a cerca de $10^{-2}M$ na composição da presente invenção. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) pode estar presente em uma concentração entre cerca de $10^{-6}M$ a cerca de $10^{-5}M$ na composição da presente invenção. Em outra modalidade, o composto de fórmula (I) está presente em uma concentração entre cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 50 mg/kg (isto é, 0,5 a 50 PPM ou $0,88 \times 10^{-6}M$ a $0,88 \times 10^{-4}M$) na composição da presente invenção.

O composto de fórmula (I) da presente invenção pode ser formulado em uma composição cosmética topicalmente aplicável (por exemplo, uma formulação tópica). Exemplos

não limitativos de tais composições topicamente aplicáveis incluem um creme para cuidados com a pele, um creme de limpeza, pomada, loção para cuidados com a pele, gel para cuidados com a pele, espuma para cuidados com a pele,
5 composição para proteção solar, creme para remoção de maquiagem, loção para remoção de maquiagem, creme de base, base líquida, preparado para banho e chuveiro, composição desodorante, composição anti-transpirante, composição de produtos para barbear, gel ou loção pós-barba, composição
10 auxiliar de beleza, creme depilatório, composição de sabonete, composição de limpeza das mãos, barra de limpeza, produtos para bebê, produtos para os cabelos, xampu, loção fixadora, loção de tratamento, creme para os cabelos, gel para os cabelos, composição de coloração, composição de
15 reestruturação, composição para permanente, composição anti-queda de cabelos ou qualquer outra composição a qual é adaptada para uso em um regime cosmético tópico.

Conforme é bem conhecido por aqueles habilitados nas técnicas de formulação farmacêutica e cosmética, cremes são
20 líquidos viscosos ou emulsões semi-sólidas, seja óleo-em-água ou água-em-óleo. Bases para creme são laváveis com água e contêm uma fase oleosa, um emulsificante e uma fase aquosa. A fase aquosa, também denominada a fase "interna", é geralmente compreendida de petrolato e um álcool graxo,

tal como álcool cetílico ou estearílico. A fase aquosa usualmente, embora não necessariamente, excede a fase oleosa em volume e geralmente contém um umectante. O emulsificante, em uma formulação cremosa, geralmente é um 5 tensoativo não-iônico, catiónico, aniônico ou anfotérico.

Loções são preparados a serem aplicados na superfície da pele sem atrito e são, tipicamente, preparados líquidos ou semi-líquidos nos quais partículas sólidas, incluindo o agente ativo, estão presentes em uma base aquosa ou 10 alcoólica. Loções são usualmente suspensões de sólidos e, de preferência, para a presente finalidade, compreendem uma emulsão oleosa líquida do tipo óleo-em-água. Loções são formulações preferidas para tratamento de grandes áreas do corpo em virtude da facilidade de aplicação de uma 15 composição mais fluida. Geralmente, é necessário que a matéria insolúvel em uma loção seja finamente dividida. Loções tipicamente contêm agentes de suspensão para produzir melhores dispersões, bem como compostos úteis para localização e manutenção do agente ativo em contato com a 20 pele, por exemplo, metilcelulose, carbóximetil celulose de sódio ou semelhante.

Soluções são misturas homogêneas preparadas através de dissolução de uma ou mais substâncias químicas (solutos) em um líquido, de modo que as moléculas da substância

dissolvida sejam dispersas entre aquelas do solvente. A solução pode conter outros produtos químicos cosmeticamente aceitáveis para tamponar, estabilizar ou preservar o soluto. Exemplos comuns de solventes usados no preparo de soluções são: etanol, água, propileno glicol ou quaisquer outros veículos cosmeticamente aceitáveis.

Géis são sistemas semi-sólidos, do tipo suspensão. Géis com uma única fase contêm macromoléculas orgânicas distribuídas de modo substancialmente uniforme por todo o veículo líquido o qual é tipicamente aquoso, mas também, de preferência, contém um álcool e opcionalmente um óleo. "Macromoléculas orgânicas", isto é agentes de gelificação, são polímeros de ácido acrílico reticulados, tais como a família de polímeros "carbômero", por exemplo, carboxipolialquilenos, que podem ser obtidos comercialmente sob a marca Carbopol™. Outros exemplos são polímeros hidrofilicos, tais como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno e álcool polivinílico; polímeros celulósicos, tais como hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil metilcelulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose e metil celulose; gomas, tais como goma tragacanto e xantana; alginato de sódio; e gelatina. De forma a preparar um gel uniforme, agentes de dispersão, tais como álcool ou glicerina, podem ser

adicionados ou o agente de gelificação pode ser disperso através de trituração, mistura mecânica ou agitação ou combinações dos mesmos.

Pomadas são preparações semi-sólidas que são, tipicamente, baseadas em petrolato ou outros derivados de petróleo. Conforme será apreciado por aqueles habilitados na técnica, a base específica para pomada a ser usada é uma que proporcionará uma série de características desejáveis, por exemplo, emoliência ou semelhante. Conforme com outros carreadores ou veículos, uma base para pomada deverá ser inerte, estável, não irritante e não sensibilizante. Conforme explicado em "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19^a Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), nas páginas 1399-1404, bases para pomada podem ser agrupadas em quatro classes: bases oleaginosas; bases emulsificáveis; bases para emulsão; e bases solúveis em água. Bases oleaginosas para pomada incluem, por exemplo, óleos vegetais, gorduras obtidas de animais e hidrocarbonetos semi-sólidos obtidos a partir de petróleo. Bases para pomada emulsificáveis, também conhecidas como bases para pomada absorventes, contêm pouca ou nenhuma água e incluem, por exemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anidra e petrolato hidrofílico. Bases para pomada de emulsificação são emulsões água-em-óleo (W/O) ou

emulsões óleo-em-água (O/W) e incluem, por exemplo, álcool cetílico, monoestearato de glicerila, lanolina e ácido esteárico. Bases para pomada insolúveis em água preferidas são preparadas a partir de polietileno glicóis de peso molecular variado; ver "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" para informação adicional.

Pastas são formas de dosagem semi-sólida nas quais o agente ativo é suspenso em uma base adequada. Dependendo da natureza da base, pastas são divididas entre pastas graxas e aquelas feitas de géis aquosos com uma única fase. A base em uma pasta graxa é geralmente petrolato ou petrolato hidrofilico ou semelhante. As pastas feitas de géis aquosos com uma única fase geralmente incorporam carbóximetil celulose ou semelhante como uma base.

15 Formulações também podem ser preparadas com lipossomas, micelas e microesferas. Lipossomas são vesículas microscópicas tendo uma parede lipídica compreendendo uma bicamada lipídica e, no presente contexto, encapsular um ou mais componentes das formulações 20 anti-envelhecimento. Preparados lipossômicos aqui incluem preparados catiônicos (positivamente carregados), aniônicos (negativamente carregados) e neutros. Lipossomas catiônicos estão prontamente disponíveis. Por exemplo, lipossomas de N[1-2,3-dioleiloxi]propil]-N,N,N-trietilamônio (DOTMA)

estão disponíveis sob a marca comercial Lipofectin™ (GIBCO BRL, Grand Island, N.Y.). Similarmente, lipossomas aniónicos e neutros estão prontamente disponíveis também, por exemplo, da Avanti Polar Lipids (Birmingham, Ala.) ou 5 podem ser facilmente preparados usando materiais prontamente disponíveis. Tais materiais incluem fosfatidil colina, colesterol, fosfatidil etanolamina, dioleoifosfatidil colina (DOPC), dioleoifosfatidil glicerol (DOPG) e dioleoifosfatidil etanolamina (DOPE), 10 dentre outros. Esses materiais também podem ser misturados com DOTMA em proporções apropriadas. Métodos para fazer lipossomas usando esses materiais são bem conhecidos na técnica.

Micelas são conhecidas na técnica compreendidas de 15 moléculas de tensoativo dispostas de modo que seus grupos principais polares formam um envoltório esférico externo, enquanto que as cadeias de hidrofóbicas de hidrocarboneto são orientadas ao centro da esfera, formando um núcleo. Micelas formam uma solução aquosa contendo tensoativo em 20 uma concentração alta o bastante, de modo que micelas resultam naturalmente. Tensoativos úteis para formação de micelas incluem, mas não estão limitados a, laurato de potássio, octano sulfonato de sódio, decano sulfonato de sódio, dodecano sulfonato de sódio, lauril sulfato de

sódio, docusato de sódio, brometo de deciltrimetil amônio, brometo de dodeciltrimetil amônio, brometo de tetradeciltrimetil amônio, cloreto de tetradeciltrimetil amônio, cloreto de dodecil amônio, polioxil-9 dodecil éter, 5 polioxol-12 dodecil éter, nonoxinol 10 e nonoxinol 30.

Microesferas, similmente, podem ser incorporadas nas presentes formulações. Assim como lipossomas e micelas, microesferas encapsulam essencialmente um ou mais componentes das presentes formulações. Elas são, em geral, 10 embora não necessariamente, formadas de lipídios, de preferência lipídios carregados, tais como fosfolipídios. O preparo de microesferas lipídicas é bem conhecido na técnica e descrito nos textos e literatura pertinente.

Em uma modalidade, a composição da presente invenção 15 ainda compreende pelo menos um ingrediente/agente ativo adicional. Em outra modalidade, o pelo menos um ingrediente ativo adicional acima mencionado modula pelo menos um de diferenciação celular, atividade metabólica celular, estrutura celular, proliferação celular, processo 20 extracelular e pigmentação.

A composição da presente invenção pode ainda compreender pelo menos um de um agente que modula a diferenciação e proliferação celular, um agente anestésico, agente anti-acne, agente anti-envelhecimento, agente

antibacteriano, anticorpo anti-celulite, agente anti-fúngico, agente anti-inflamatório, agente anti-irritante, agente antioxidante, agente anti-parasítico, agente anti-poluição, agente anti-pruritico, agente anti-rosácea,
5 agente anti-seborréia, agente anti-estresse, agente anti-telangiectasia, agente antiviral, agente anti-rugas, agente para cuidados com o bebê, agentes para banho e o corpo, agentes calmantes, agente de limpeza, agente de síntese de colágeno, agente inibitório de elastase, agente esfoliante,
10 agente de peeling facial, agente de firmeza, agente para cuidados com os pés, agente de remoção de radical livre, agente modulador de função imune, agente queratolítico, agente de elevação, agente para remoção de maquiagem, agente estimulador de melanogênese, agente para cuidados
15 com os cabelos, agente inibitório de metaloproteinase da matriz, agente de umidificação, agente absorvente de óleo, agente osmo-regulador, agente anti-fotoenvelhecimento, agente de proteção, agente de rejuvenescimento, agente de regeneração, agente de reestruturação, agente para pele
20 sensível, agente para produtos de barbear, agente intensificador de defesa da pele, agente clarificante da pele, agente para reparo da pele, agente de emagrecimento, agente de alisamento, agente amaciante, agente calmante, agente para proteção solar, agente de bronzeamento sem som,

agentes de firmeza e agente de branqueamento ou qualquer outro agente adaptado para uso em um regime cosmético que compreende aplicação da referida composição cosmética e o qual complementa ou suplementa o efeito do composto da 5 presente invenção.

Sem estar assim limitado, agentes que modulam a diferenciação ou proliferação celular incluem extratos de planta, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, 10 hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem ácido retinóico e 15 seus derivados (retinol, retinaldeído, palmitato de retinila, ácido trans-retinóico, ácido 13-cis retinóico, ácido 9-cis retinóico, glucuronóides de retinoila, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retinil éter), vitamina D e seus derivados (colecalciferol, ergocalciferol, 25-hidróxicolecalciferol), fatores de crescimento e derivados de estradiol.

Sem estar assim limitado, anestésicos incluem extratos de planta extratos de alga, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas,

leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem cloridrato de 5 lidocaina e seus derivados.

Sem estar assim limitado, agentes anti-acne incluem extratos de planta, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, 10 extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem peróxido de benzoila, ácido retinóico e seus derivados (retinol, retinaldeído, palmitato de retinila, ácido trans-retinóico,, ácido 13-cis 15 retinóico, ácido 9-cis retinóico, glucuronóides de retinoila, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retinil éter), ácido salicílico, enxofre, cal sulfatada, álcool e acetona.

20 Sem estar assim limitado, agentes anti-envelhecimento/anti-rugas incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus

derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem ácido hialurônico, 2-pirrolidona carboxilato de sódio, glicosaminoglicanas, cinetina, ácido retinóico e seus derivados (retinol, retinaldeído, palmitato de retinila, ácido trans-retinóico, ácido 13-cis retinóico, ácido 9-cis retinóico, glucuronóides de retinoila, tretinoina, isotretinoina, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retinil éter), fator de crescimento epidérmico, ceramida, cloreto de etilbisiminometilguaiacol manganês, inibidores de glicação, extrato de *Chrysanthellum indicum* e extrato de *aphanizomenon flos aquae*.

Sem estarem assim limitados, agentes antibacterianos incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem extrato de eucalipto, fosfato de clindamicina, cavacrol, eritromicina e antibióticos pertencendo ao grupo das tetraciclinas.

Sem estarem assim limitados, agentes anti-fúngicos incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de

fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais 5 particularmente, tais agentes incluem econazola, cetoconazola, miconazola, anfotericina B, terbinafina e octopirox.

Sem estarem assim limitados, agentes anti-inflamatórios incluem extratos de plantas, extratos de 10 algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem 15 alantoina, vitamina-E e seus derivados (α -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocoferol), óleo de camomila, óleo de gingko biloba e extrato de *Camellia sinensis*.

Sem estarem assim limitados, agentes anti-irritantes/calmantes/alisamento/calmantes incluem extratos 20 de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos

derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem alantoína, extrato de *Camellia sinensis*, óleo de lavanda, aloe vera, extrato de tilia, extrato de *Epilobium angustifolium*, extrato de 5 *Chysanthellum indicum*, extrato de *Cola nitida* e extrato de levedura de alteromonas.

Sem estarem assim limitados, agentes antioxidantes incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, 10 leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem furfuraladenina, pantenol, ácido lipóico, ubiquinona, niacinamida, 15 melatonina, catalase, glutatona, dismutase de superóxido, polifenóis, cisteína, alantoína, cinetina, vitamina C e seus derivados (palmitato de ascorbila, ascorbil fosfato de magnésio, ascorbil fosfato de sódio), vitamina E e seus derivados (α -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocoferol), extrato 20 de semente de uva e extrato de *Camellia sinensis*.

Sem estarem assim limitados, agentes anti-pruríticos incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos

de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem tenaldina, trimeprazina, ciproheptadina.

5 Sem estarem assim limitados, agentes anti-rosácea/anti-telangiectasia incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente,
10 tais agentes incluem metronidazola, vasoconstrictores, peróxido de benzoila, ácido azelaico, estresse, proteínas de soja e glicosaminoglicanas.

15 Sem estarem assim limitados, agentes anti-seborréia incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente,
20 tais agentes incluem derivados de progesterona, isoleutrol e hinoquitiol.

Sem estarem assim limitados, agentes para a pele sensível incluem extratos de plantas, extratos de algas,

extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem óleo de rosas e óleo de jasmin.

Sem estarem assim limitados, agentes de limpeza incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, 10 leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem lauril sulfato de amônio, laureth sulfato de amônio, cocamida MEA, lauril 15 sulfato de trietanolamina, estearato de sódio e extrato de folha de urtiga.

Sem estarem assim limitados, agentes para a síntese de colágeno incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, 20 leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem ácido retinóico e seus derivados (retinol, retinaldeído,

palmitato de retinila, ácido trans-retinóico,, ácido 13-cis retinóico, ácido 9-cis retinóico, glucuronóides de retinoila, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retinil éter), vitamina C e seus derivados (palmitato de ascorbila, ascorbil fosfato de magnésio, ascorbil fosfato de sódio), fatores de crescimento e seus derivados.

Sem estarem assim limitados, agentes esfoliantes incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptideos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem alfa/beta hidróxi ácidos, ácido salicílico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido cítrico e pó de casca de noz.

Sem estarem assim limitados, agentes para peeling facial incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptideos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem

ácido glicólico, ácido láctico, ácido tricloroacético e fenol.

Sem estarem assim limitados, agentes de firmeza/tensão incluem extratos de plantas, extratos de 5 algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem 10 dimetilaminoetanol, ativos neuro-cosméticos (tal como BotoxTM), quitosana, extrato de arnica, óleo de erva-doce e extrato de papaia.

Sem estarem assim limitados, agentes de remoção de radical livre/anti-poluição/anti-estresse incluem extratos 15 de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais 20 particularmente, tais agentes incluem extrato de semente de uva, alfa-tocoferol e os ésteres do mesmo, dismutase de superóxido, alguns agentes de quelação de metais, vitamina C e seus derivados (palmitato de ascorbila, ascorbil fosfato de magnésio, ascorbil fosfato de sódio).

Sem estarem assim limitados, agentes para cuidados com os cabelos incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, 5 peptideos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem poli-D-glicosamina, poli-N-acetil-D-glicosamina, cloreto de estearalcônio e lauril sulfato de trietanolamina.

10 Sem estarem assim limitados, agentes inibitórios de metaloproteinase da matriz incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptideos, extratos de levedo e seus derivados, 15 extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem extrato de *Camellia sinensis*, polifenóis, extrato de *Spatholobi caulis*, extrato de *Buonymus alatus*, extrato de *Rhizoma notopterygii*, 20 quercetina, glicosaminoglicanas, polimetóxi flavonóide, N-acetil-cisteina, 2-furildioxima, isoflavona, vitamina C e seus derivados (palmitato de ascorbila, ascorbil fosfato de magnésio, ascorbil fosfato de sódio), ácido retinóico e seus derivados (retinol, retinaldeído, palmitato de

retinila, ácido trans-retinóico,, ácido 13-cis retinóico,
ácido 9-cis retinóico, glucuronóides de retinoila,
tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina,
tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retinil éter) e
5 derivados de hidroxamato.

Sem estarem assim limitados, agentes umidificantes incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptideos, extratos 10 de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem extrato de pepino, 2-pirrolidona carboxilato de sódio, PCA de sódio, hialuronato de sódio, quitina e seus derivados, alfa hidróxi ácidos, 15 ácido hialurônico e proteína de trigo hidrolisada.

Sem estarem assim limitados, agentes osmo-reguladores incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptideos, extratos 20 de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem manitol, dulcitol e betaina.

Sem estarem assim limitados, agentes de proteção incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem poli-N-acetil-D-glicosamina, poli-D-glicosamina, alquiloamidas, quitosana, extrato de *Chrysanthellum indicum*, extrato de *Camellia sinensis* e extrato de levedura de alteromonas.

Sem estarem assim limitados, agentes de rejuvenescimento incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem extrato de alecrim, extrato de rosa, extrato de gerânio e vitamina-E e seus derivados (α -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocoferol).

Sem estarem assim limitados, agentes para reparo da pele incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos,

peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem ácido retinóico e seus derivados (retinol, retinaldeído, palmitato de retinila, ácido trans-retinóico, ácido 13-cis retinóico, ácido 9-cis retinóico, glucuronídes de retinoila, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retinil éter), alantoína, extrato de eucalipto, óleo de lavanda, óleo de rosa e ativadores da síntese de colágeno e ativadores de componentes da matriz extracelular da pele.

Sem estarem assim limitados, agentes de emagrecimento/anti-celulite incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem extrato de *Chrysanthellum indicum*, dihidromiricetina, treobromo, teofilina, aminofilina, cafeína, hidrocloreto de isopropilarterenol, epinefrina, agonistas de α -MSH, ativadores de ciclase de adenilato e inibidores de fosfodiesterase.

Sem estarem assim limitados, agentes para cuidados com o sol/foto-envelhecimento incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem PABA (ácido p-aminobenzóico) e derivados, gluconolactona, salicilatos, cinamatos, benzofenonas, dibenzoilmetanos, oxibenzona, vitamina-E e seus derivados (α -tocoferol, δ -tocoferol, γ -tocoferol), cloreto de etilbisiminometil guaiacol manganes, glicosaminoglicanas, ácido retinóico e seus derivados (retinol, retinaldeído, palmitato de retinila, ácido trans-retinóico, ácido 13-cis retinóico, ácido 9-cis retinóico, glucuronóides de retinoila, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β -caroteno, retinil éter), dióxido de titânio, metóxicinamato de octila, benzofenona, salicilato de octila, extrato de *Epilobium angustifolium*, extrato de *Rumex occidentalis*, extrato de *Chrysanthellum indicum*, extrato de *Camellia sinensis* e extrato de levedura de alteromonas.

Sem estarem assim limitados, agentes estimuladores de melanogênese/bronzeamento sem sol incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem dihidroxiacetona, agonistas de α -MSH, ativadores de ciclase de adenilato e inibidores de fosfodiesterase.

Sem estarem assim limitados, agentes de tonificação incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem extrato de urtiga, extrato de flor de laranja, extrato de rosa e extrato de noz.

Sem estarem assim limitados, agentes de branqueamento/pigmentação incluem extratos de plantas, extratos de algas, extratos de fruta, extratos vegetais, extratos de plantas leguminosas, leveduras, hidrolisatos proteolíticos, peptídeos, extratos de levedo e seus

derivados, extratos de microorganismo, extratos derivados de animal e compostos sintéticos. Mais particularmente, tais agentes incluem arbutina, ácido azeláico, vitamina C e seus derivados (palmitato de ascorbila, ascorbil fosfato de magnésio, ascorbil fosfato de sódio), hidroquinona, N-acetil-4-S-cisteaminilfenol, ácido kójico, melanostat (melanostatina), tretinoína, ácido retinóico e seus derivados (retinol, retinaldeído, palmitato de retinila, ácido trans-retinóico, ácido 13-cis retinóico, ácido 9-cis 10 retinóico, glucuronídes de retinoila, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, adapaleno, β-caroteno, retinil éter), extrato de ruminex occidentalis, alcaçuz, amoreira, *Arctostaphylos uva-ursi* (bearberry), inibidores de tirosina, inibidores de transferência de melanossoma e removedores de melanina.

Em uma modalidade, a composição da presente invenção ainda compreende um veículo, carreador, excipiente ou aditivos tópicos farmaceuticamente aceitáveis (isto é, veículo, carreador, excipiente ou aditivos 20 topica/cosmeticamente aceitáveis). Tais veículos, carreadores, excipientes ou aditivos são bem conhecidos na técnica e podem ser usados, por exemplo, para melhorar as propriedades organolépticas da formulação final, penetração na pele e acessibilidade do ingrediente ativo. Exemplos de

carreadores, veículos ou excipientes incluem: agente de tamponamento, agente carreador, agente de quebração, agente condicionador, agente de coloração, agente anti-adherente, agente emoliente, agente emulsificante, agente formador de filme, agente de espumação, agente umectante, agente de lactilato, agente lipofílico, agente lubrificante, agente neutralizante, agente oleoso, agente opacificante, agente conservante, agente solubilizante, agente solvente, agente estabilizante, agente tensoativo, agente espessante, agente de viscosidade, agente absorvente de água, agente de umedecimento, perfume e água térmica.

A composição da presente invenção pode ser formulada de modo a proporcionar um sistema de distribuição especificamente controlada. Exemplos não limitativos de tais sistemas de distribuição incluem sistema de distribuição lenta, sistema de distribuição rápida, sistema de distribuição imediata, sistema de distribuição retardada, sistema de distribuição de grandeza zero e sistemas de distribuição de velocidade dupla ou múltipla. Tais sistemas de distribuição controlada podem ser obtidos com formulações específicas, incluindo sistemas de distribuição químicos, emulsões múltiplas, microemulsões, nanoemulsões, encapsulações, tais como lipossomos, microesferas, nanoesferas, microesponjas, glóbulos e

ciclodextrinas, matrizes poliméricas, conjugados cosméticos poliméricos, corpo oleoso/oleosina, filme molecular solúvel em óleo, emplastros para a pele, dosagens unitárias.

Sem estarem assim limitados, agentes de tamponamento 5 são sais de bases/ácidos compatíveis com a natureza da pele e seu pH. Acetato de sódio é um exemplo de um agente tampão freqüentemente usado.

Sem estarem assim limitados, agentes carreadores são 10 ingredientes capazes de auxiliar na aplicação do ingrediente ativo. Isohexadecano é um exemplo de um carreador utilizado com frequência.

Sem estarem assim limitados, agentes de quelação são 15 ingredientes capazes de ligação a cátions mono e divalentes, tais como EDTA tetrassódico e EDTA dissódico.

Sem estarem assim limitados, agentes de condicionamento são ingredientes com ação de lubrificação e efeito de hidratação, tais como cloreto de cetrimônio, cloreto de dicetildimônio, trideceth-12, quatérnio-27, quatérnio-18, poliquatérnio-10, meto-sulfato de 20 beentrimônio, álcool cetearílico, estearamidopropil dimetilamina, trimetil sililamodimeticona, isolaureth-6, octoxinol-4, dimeticona, dimeticonol, ciclopenta-siloxano, pareth-7, pareth-9, ácido linoleico e glicerina.

Sem estarem assim limitados, agentes anti-aderentes são ingredientes capazes de adsorver sobre materiais aderentes e reduzir sua tendência de aderir, tais como ciclopenta-siloxano, dimeticona e vinil dimeticona, fenil trimeticona, isopropil ésteres, ésteres de isoestearato, dimetil sebacato e dipropil sebacato.

Sem estarem assim limitados, agentes emolientes são ingredientes com ação de lubrificação e efeito de hidratação, tais como palmitato de isopropila, óleo de semente de girassol, óleo mineral, estearato de estearila, miristato de isopropila, lanolina, ácido caprílico, triglicerídeo cáprico, ciclopenta-siloxano, dimeticona, vinil dimeticona, bis-fenilpropil dimeticona, alquil dimeticona, estearato de sorbitan, diestearato de sacarose, álcool miristílico, lactato de miristila, acetato de cetila, dicaprilil éter, floraester-20, óleo de soja maleado, ciclometicona, manteiga de Karité, óleo de coco hidrogenado, palmitato de isopropila, silóxi silicato de diisoestearoil trimetilolpropano e benzoato de alquila.

Sem estarem assim limitados, agentes emulsificantes são ingredientes capazes de prevenir a separação de substâncias imiscíveis em uma emulsão, de ajudar a distribuir uniformemente uma substância em outra, de aprimorar a textura, homogeneidade, consistência e

estabilidade, tais como álcool cetearílico, estearato de glicerila, polímero reticulado de alquil acrilato, ácido esteárico, cera de emulsificação, oleato de sorbitan, estearato de sorbitan, polisorbato, glicopolisorbato de 5 polietileno, trietanolamina, ciclopenta-siloxano, dimeticona poliol, PEG-30 dipolihidróxiestearato, diestearato de sacarose, PEG-100 estearato, dioctil sulfo-succinato de sódio, poliacrilamida, isoparafina, laureth-7, fosfato de cetila, DEA fosfato de cetila, estearato de 10 glicol, álcool estearílico, álcool cetílico, meto-sulfato de beentrímônio e ceteareth-2.

Sem estarem assim limitados, agentes formadores de filme são ingredientes capazes de formar um filme dimensionalmente estável e contínuo para minimizar a 15 aderência da fórmula, tais como proteína de trigo, copolímero de eicoseno, perfluorometil isopropil éter, silóxi silicato de diisooestearoil trimetilolpropano, trimetil silóxi-silicato, dimeticona, vinil dimeticona e ciclopenta-siloxano.

20 Sem estarem assim limitados, agentes de espumação são ingredientes capazes de regular a quantidade de ar em um produto, tais como lauramida DEA e cocamida MEA, laureth sulfo-succinato dissódico, N-octadecil sulfo-succinato dissódico, lauril sulfato de amônio, lauril sulfato de

triétilanolamina, lauril sulfato de sódio e 2-étilhexil sulfato de sódio.

Sem estarem assim limitados, agentes umectantes são ingredientes capazes de manter a umidade constante e reter 5 umidade, tais como glicerina, PEG-8, butíleno glicol e propileno glicol.

Sem estarem assim limitados, agentes lubrificantes são ingredientes capazes de adicionar deslizamento e reduzir o atrito para melhorar a aplicação, tais como 10 dimeticona e dimeticona copoliol.

Sem estarem assim limitados, agentes neutralizantes são ingredientes capazes de alterar o equilíbrio ácido-alcalino, tais como triétilanolamina e hidróxido de sódio.

Sem estarem assim limitados, agentes opacificantes 15 são ingredientes capazes de alterar a aparência de um produto claro ou translúcido para um cremoso ou perolado, tais como estearato de glicerila e PEG-100 estearato.

Sem estarem assim limitados, agentes conservantes são ingredientes capazes de retardar ou prevenir a deterioração 20 microbiana ou química e proteger contra descoloração, tais como DMDM hidantoína, metilparabeno, propilparabeno, fenóxietanol, etilparabeno, butilparabeno, imidazolidinil uréia, diazolidinil uréia, quatérnio-8, quatérnio-14,

quatérnio-15, propileno glicol, ácido dehidroacético, metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona e germabeno.

Sem estarem assim limitados, agentes solubilizantes são ingredientes capazes de permitir que ingredientes 5 incompatíveis se tornem parte de uma solução homogênea, tais como polisorbato, ceteareth, esteareth e PEG.

Sem estarem assim limitados, agentes estabilizantes são ingredientes capazes de manter as propriedades físicas e químicas durante e após processamento, impedindo ou 10 limitando alterações nas propriedades físicas de uma substância durante a vida do produto, tais como polietileno, cloreto de sódio, álcool estearílico, goma xantana, EDTA tetrassódico e dimeticona copoliol.

Sem estarem assim limitados, agentes tensoativos são 15 ingredientes capazes de reduzir a tensão de superfície quando dissolvidos em água ou uma solução aquosa, reduzir a tensão interfacial entre dois líquidos ou entre um líquido e um sólido, tais como dioctil sulfo-succinato de sódio, octoxinol-40, isolaureth-6, lauril sulfato de amônio, 20 álcool laurílico, lauramida DEA e cocamidopropil betaina.

Sem estarem assim limitados, agentes espessantes são ingredientes capazes de absorver água para conferir um corpo, melhorar a consistência ou textura e estabilizar uma emulsão, tais como ácido esteárico, silicato de alumínio

magnésio, carbômero, polímero reticulado de alquil acrilato, poliacrilmida, isoparafina, laureth-7, álcool cetílico, goma xantana, alquil dimeticona, hidróxietil celulose, estearato de glicerila, tetraestearato de pentaeritrita, álcool estearílico e poliquaternio-10.

Sem estarem assim limitados, agentes de viscosidade são ingredientes capazes de controlar o grau de fluidez e a resistência interna ao fluxo exibido por um fluido, tais como silicato de alumínio magnésio, caprilil glicol e álcool miristílico.

Sem estarem assim limitados, agentes absorventes são ingredientes capazes de absorver a água do produto para manter a umidade, tais como polímero de carboxivinila, copolímero acrílico, poliacrilmida, polissacáideos, goma natural, argila, argila modificada, sal metálico e ácido graxo.

Sem estar assim limitado, agentes de umedecimento são ingredientes capazes de reduzir a tensão de superfície da água para melhor penetração ou dispersão sobre a superfície, tais como caprilato, caprilil glicol, caprato de glicerila, caprato de poliglicerila-2, poliglicerila-6, laurato de poliglicerila-3 e TEA-laureth sulfato.

O composto ou composição da presente invenção pode ser embalado de qualquer maneira adequada incluindo, mas

não limitado a, um pote, uma garrafa, um tubo, um bastão,
um aplicador roll-on, um dispositivo de pulverização
aerossol, etc., da maneira convencional. O composto ou
composição da presente invenção poderia ser embalado como
5 um kit de dois ou mais compartimentos distintos, incluindo
um contendo os ingredientes ativos e um segundo contendo um
veículo tópica/dermatologicamente aceitável, os quais podem
ser misturados juntos em algum ponto de tempo fixo antes de
aplicação. Por exemplo, os ingredientes ativos, na forma de
10 um creme, um pó, um tablete, uma cápsula ou um líquido,
podem estar contidos em embalagens vedadas para uso único,
as quais podem ser abertas e misturadas com o veículo
topicamente aceitável, o qual também pode ser armazenado em
uma forma pré-medida em embalagens vedadas para uso único.
15 Alternativamente, os ingredientes ativos e o veículo
topicamente aceitável podem ser fornecidos em maiores
quantidades das quais a quantidade necessária poderia ser
extraída usando vários dispositivos de medição, tais como
uma colher ou copo de medição para sólidos ou um frasco
20 calibrado ou conta-gotas para líquidos. O composto ou
composição da presente invenção pode ser dispersa sobre um
substrato e, então, subsequentemente embalada. Substratos
adequados incluem curativos, incluindo curativos com filme,
e bandagens. Em uma modalidade, o kit ou embalagem pode

compreender instruções para uso/aplicação, por exemplo, instruções para prevenção, redução, retardo ou tratamento de uma condição da pele.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso (por exemplo, uso cosmético ou terapêutico) de um composto de fórmula (I) para prevenção, redução, retardo ou tratamento de uma condição da pele em um indivíduo.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I) para melhorar a consistência e espessura da derme melhorando a homogeneidade da derme.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso (por exemplo, uso cosmético) de um composto de fórmula (I) para indução e/ou aumento da produção de uma molécula de DEJ em um sistema biológico. Em uma outra modalidade, a molécula de DEJ acima mencionada é laminina-5 e/ou colágeno VII.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I) para reforçar a junção dermo-epidérmica (DEJ).

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) para o preparo de um medicamento para prevenção, redução ou tratamento de uma condição da pele.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmula (I) para o preparo de um medicamento para melhorar a consistência e espessura da derme melhorando a homogeneidade da derme.

5 Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I) para o preparo de um medicamento para indução e/ou aumento da produção de uma molécula de DEJ em um sistema biológico. Em outra modalidade, a molécula de DEJ acima mencionada é laminina-5
10 e/ou colágeno VII.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de um composto de fórmula (I) para o preparo de um medicamento para reforçar a junção dermo-epidérmica (DEJ).

Em uma modalidade, a condição da pele acima mencionada é uma condição da pele relacionada ao envelhecimento (por exemplo, envelhecimento intrínseco) da pele. A condição da pele relacionada ao envelhecimento pode, por exemplo, envolver rugas, marcas de expressão, manchas pela idade, dano pelo sol (particularmente estresse 20 oxidativo induzido por radiação UV), cicatrizes, pele hiperpigmentada, manchas pela idade, espessura aumentada da pele, perda de elasticidade e teor de colágeno da pele, pele seca, melasmas ou qualquer combinação dos mesmos. Em uma modalidade, a condição da pele relacionada ao

envelhecimento acima mencionada é o aparecimento ou presença de (a) rugas, (b) marcas de expressão ou (c) (a) e (b) sobre a pele.

Em outra modalidade, a condição da pele acima mencionada é dano na pele causado por um tratamento cosmético ou terapêutico ou por uma lesão (por exemplo, uma intervenção cirúrgica envolvendo a pele, tratamento a laser da pele, dermoabrasão ou peeling (por exemplo, para auxiliar no processo de cicatrização)).

10 Em outra modalidade, o sistema biológico acima mencionado é uma célula ou células, um tecido, um órgão ou um indivíduo. Em outra modalidade, a célula ou células acima mencionadas são células da pele, tais como um fibroblasto ou uma combinação de células, incluindo 15 fibroblastos. Em outra modalidade, o órgão acima mencionado é a pele.

O método de distribuição do composto ou composição da presente invenção pode variar, mas usualmente envolve aplicação a uma área da pele propensa a ou afetada por uma 20 condição da pele relacionada ao envelhecimento, por exemplo, qualquer condição ou distúrbio da pele associado com, causado por ou afetado por envelhecimento intrínseco e/ou envelhecimento extrínseco. A condição da pele relacionada ao envelhecimento pode, por exemplo, envolver

rugas, marcas de expressão, manchas pela idade, dano pelo sol (particularmente estresse oxidativo induzido por radiação UV), cicatrizes, pele hiperpigmentada, manchas pela idade, espessura aumentada da pele, perda de elasticidade e teor de colágeno da pele, pele seca e/ou melasmas.

Um creme, loção, gel, pomada, pasta ou semelhante pode ser disperso sobre a superfície afetada e gentilmente esfregado. Uma solução pode ser aplicada da mesma forma, mas, mais tipicamente, será aplicada com um conta-gotas, esponja ou semelhante e cuidadosamente aplicada às áreas afetadas.

O regime de aplicação dependerá de uma série de fatores que podem ser prontamente determinados, tais como a gravidade da condição e sua responsividade ao tratamento inicial, mas normalmente envolverá uma ou mais aplicações por dia em uma base contínua. Aqueles habilitados na técnica podem determinar prontamente a quantidade ótima da formulação a ser administrada, as metodologias de administração e as taxas de repetição. Em geral, considera-se que as formulações da invenção serão aplicadas na faixa de uma ou duas vezes por semana até uma ou duas vezes por dia.

Em uma modalidade, o indivíduo mencionado acima é um mamífero. Em outra modalidade, o mamífero mencionado acima é um ser humano.

A presente invenção é ilustrada em maiores detalhes 5 por meio dos exemplos não limitativos a seguir.

EXEMPLO 1

Síntese de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (peptídeo I,
SEQ ID NO: 1)

O peptídeo I foi sintetizado sobre um suporte sólido
10 com uma resina de amida de Rink cuja funcionalização está entre 0,3 e 0,6 moles/g de resina. A resina de amida de Rink foi primeiro preparada através de lavagem com dimetilformamida (DMF) (2 lavagens), então, seguido pela etapa de desproteção descrita abaixo. Para cada aminoácido
15 a ser acoplado, as seguintes etapas foram repetidas: acoplamento do aminoácido, lavagem da resina, desproteção da função amino da cadeia principal e, então, lavagem da resina novamente. Os quatro resíduos de aminoácido compreendidos no peptídeo resultante estavam na
20 configuração L.

Acoplamento: Dois equivalentes de hexafluorofosfato de benzotriazola-1-il-óxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio (BOP) (ou hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, HBTU), dois equivalentes de

diisopropiletilamina (DIEA) (ou N-metilmorfolina, NMM) e dois equivalentes de 9-fluorenilmetóxicarbonila (Fmoc)-AA-OH durante 2 horas em DMF.

5 Lavagem: Duas lavagens com DMF, uma lavagem com metanol, duas lavagens com diclorometano e uma lavagem com DMF.

Desproteção: Uma mistura de DMF/piperidina a 80/20 com etanodiol a 2% (para reter radicais), uma vez durante 3 minutos e, então, durante 7 minutos.

10 Lavagem: (Mesmo conforme acima).

Após os aminoácidos terem sido acoplados, o ácido foi acoplado sobre a função N-terminal da mesma maneira que um aminoácido e o peptídeo foi clivado da resina usando uma mistura de ácido trifluoroacético (TFA)/diclorometano a 15 50/50 com etanodiol a 2% durante 90 minutos.

Diclorometano e TFA foram evaporados sob um fluxo de nitrogênio, seguido por precipitação com dietileter e purificação através de cromatografia de líquido preparativa com uma coluna C18 de fase reversa.

20 CH₃-(CH₂)₄-CO-Lys-Gly-His-Lys-NH₂ (peptídeo I) foi sintetizado usando os seguintes aminoácidos protegidos: Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH e Fmoc-Gly-OH e acoplado sobre a função N-terminal com um ácido hexanoico.

EXEMPLO 2

Síntese de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (peptídeo II;
SEQ ID NO: 2)

O peptídeo II foi sintetizado usando o mesmo procedimento conforme aquele descrito no Exemplo 1, exceto que um ácido octanóico, ao invés de um ácido hexanóico, foi usado para acoplamento sobre a função N-terminal do primeiro resíduo de lisina. Os quatro resíduos de aminoácido compreendidos no peptídeo resultante estavam na configuração L.

10 EXEMPLO 3

Síntese de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (peptídeo III;
SEQ ID NO: 3)

O peptídeo III foi sintetizado usando o mesmo procedimento conforme aquele descrito no Exemplo 1, exceto que um ácido butanóico, ao invés de um ácido hexanóico, foi usado para acoplamento sobre a função N-terminal do primeiro resíduo de lisina. Os quatro resíduos de aminoácido compreendidos no peptídeo resultante estavam na configuração L.

20 EXEMPLO 4

Síntese de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-Lys-Gly-His-Lys-NH}_2$ (peptídeo IV;
SEQ ID NO: 4)

O peptídeo IV foi sintetizado usando o mesmo procedimento conforme aquele descrito no Exemplo 1, exceto

que um ácido decanóico, ao invés de um ácido hexanóico, foi usado para acoplamento sobre a função N-terminal do primeiro resíduo de lisina. Os quatro resíduos de aminoácido compreendidos no peptídeo resultante estavam na configuração L.

EXEMPLO 5

Efeito do peptídeo I sobre a neo-síntese de laminina em um modelo de fibroblastos humanos normais

Fibroblastos dérmicos humanos normais foram incubados durante 48 horas na ausência ou presença de Fator de Crescimento de Transformação (TGF)- β a 50 ng/ml ou peptídeo I em duas concentrações, isto é, 10^{-6} M e 10^{-7} M. Ao final do período de incubação, as lamininas foram quantificadas com o kit E.I.A. Enzyme Immuno Assay. As proteínas contidas no lisato de células foram também quantificadas através de espectrocolorimetria de acordo com o método de Bradford. TGF- β e peptídeo I foram testados em dose-resposta sobre os fibroblastos.

Os dados apresentados na Tabela I abaixo representam o aumento relativo na síntese de laminina em um meio de cultura de fibroblasto dérmico em monocamadas na presença de peptídeo I ou com TGF- β , quando comparado com células não tratadas (controle).

TABELA I

| Lamininas (ng/μg de proteínas) | % aumento |
|--------------------------------|-----------|
| Controle | 100% |
| TGF-β (50 ng/ml) | 109,9% |
| Peptídeo I (10^{-6} M) | 125,8% |
| Peptídeo I (10^{-7} M) | 125,9% |

Esse resultado indica que peptídeo I aumenta a síntese de laminina em células de fibroblasto dérmico humano.

EXEMPLO 6

Efeito de peptídeo I sobre a síntese de colágeno VII em um modelo de pele humana

Fragmentos de pele humana normal foram tratados ou não na presença de um corticosteróide dérmico a 0,05% peso/v e peptídeo I em uma concentração de 10^{-7} M. Corticosteróides dérmicos são conhecidos por alterar o metabolismo celular. As amostras de pele foram, então, congeladas no dia 3 para uma análise imunohistoquímica de colágeno VII. A imundetecção foi realizada com um método de imunoperoxidase indireta com 3 revestimentos (kit ABC Peroxidase, Vector Laboratories) usando um anticorpo primário específico ao colágeno VII.

Quantificação de rotulação de colágeno VII foi determinada usando os escores semi-quantitativos apresentados na Tabela II.

TABELA II

| | |
|--|----------|
| Sem rotulação de colágeno | Escore |
| VII | 0 |
| Leve rotulação de colágeno | Escore |
| VII | 1 |
| Rotulação moderada de colágeno VII (pele normal) | Escore 2 |
| Rotulação normal de colágeno VII (pele normal) | Escore 3 |
| Superoxpressão de colágeno | Escore |
| VII | 4 |

Os resultados apresentados na Tabela III indicam que peptídeo I aumenta a síntese de colágeno VII em um modelo de pele humana.

TABELA III

| Tratamento | Escore | Mudança relativa |
|-----------------------------------|----------------|------------------|
| pele de controle (sem tratamento) | $1,9 \pm 0,8$ | - |
| pele + corticosteróides | $1,6 \pm 0,5$ | - 16% |
| pele + corticosteróides + | $2,25 \pm 0,2$ | + 34% |

| | | |
|-------------------------|--|--|
| peptídeo I a $10^{-7}M$ | | |
|-------------------------|--|--|

EXEMPLO 7

Efeito de peptídeo I sobre a síntese de laminina-5 em um modelo de pele humana

5 Fragments de pele humana normal foram tratados ou não na presença de um corticosteróide dérmico a 0,05% peso/v e peptídeo I em uma concentração de $10^{-7}M$. Corticosteróides dérmicos são conhecidos por alterar o metabolismo celular. As amostras de pele foram, então, congeladas no dia 3 para 10 uma análise imunohistoquímica de colágeno VII. A imunodetecção foi realizada com um método de imunoperoxidase indireta com 3 revestimentos (kit ABC Peroxidase, Vector Laboratories) usando um anticorpo primário específico à laminina-5.

15 Quantificação de rotulação de laminina-5 foi determinada usando os escores semi-quantitativos apresentados na Tabela IV.

TABELA IV

Sem rotulação de laminina- Escore

| | |
|---|---|
| 5 | 0 |
|---|---|

Leve rotulação de Escore

| | |
|------------|---|
| laminina-5 | 1 |
|------------|---|

| | | |
|--------------------------|----------|-----------|
| Rotulação | moderada | de Escore |
| laminina-5 (pele normal) | .2 | |
| Rotulação | normal | de Escore |
| laminina-5 (pele normal) | 3 | |
| Superexpressão | | de Escore |
| laminina-5 | 4 | |

Os resultados apresentados na Tabela V indicam que peptídeo I aumenta a síntese de laminina-5 em um modelo de pele humana.

TABELA V

| Tratamento | Escore | Mudança relativa |
|---|------------|------------------|
| pele de controle (sem tratamento) | 2,1 ± 1,3 | - |
| pele + corticosteróides | 1,17 ± 0,8 | - 45% |
| pele + corticosteróides + peptídeo I a $10^{-7}M$ | 2,2 ± 0,8 | + 49% |

5

EXEMPLO 8

Atividade anti-rugas *in vivo* do peptídeo I

Peptídeo I foi testado na formulação descrita na Tabela VI abaixo versus seu placebo em 30 indivíduos (\pm 10%) selecionados de acordo com critérios de inclusão/não inclusão.

TABELA VI

Gel aquoso anti-rugas compreendendo peptídeo I

| Constituinte | Quantidade |
|--|-------------|
| água | 69,66 (p/p) |
| triglicerídeo caprílico/cáprico | 10% (p/p) |
| miristato de miristila | 4,5% (p/p) |
| glicerina | 3% (p/p) |
| butileno glicol | 3% (p/p) |
| estearato de glicerila | 3% (p/p) |
| polisorbato 60 | 3% (p/p) |
| Butyrospermum Parkii (manteiga de Karité) | 1,5% (p/p) |
| fenóxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno | 0,8% (p/p) |
| estearato de sorbitano | 0,75% (p/p) |
| Dimeticona | 0,60% (p/p) |
| TEA-carbômero | 0,16% (p/p) |
| peptídeo I | 5 ppm |

Peptídeo I foi testado a 5 ppm ($0,88 \times 10^{-5}$ M).

O estudo durou 56 dias após a primeira aplicação. Os voluntários aplicaram o produto duas vezes ao dia em um pé de galinha aleatório na têmpora.

O estudo foi um teste às cegas simples, que compara os resultados obtidos em uma área tratada após aplicação da composição compreendendo peptídeo I com aqueles obtidos em outra área tratada com o placebo.

5 A avaliação da eficácia da formulação compreendendo peptídeo I foi feita usando: (a) fotografias digitais ilustrativas do pé de galinha; e (b) réplicas em borracha de silicone do pé de galinha (análise das rugas e da estrutura da pele através de projeção por deslocamento).

10 Fotografias do pé de galinha de um dos voluntários no dia 0 e dia 28 após aplicação da formulação compreendendo peptídeo I são apresentadas na Figura 1.

Projeção por deslocamento in vitro - Topometria - Rugas. O relevo da pele foi reproduzido (*in vitro*) via uma réplica de borracha de silicone. Todas as réplicas de borracha de silicone foram analisadas através de projeção por deslocamento para observar o relevo cutâneo. Os parâmetros a seguir foram medidos: (a) SPA: rugosidade média; (b) SPq: dispersão média das variações do relevo; 20 (c) SPt: amplitude máxima do relevo; e (d) SDev: superfície desenvolvida. Os resultados desses experimentos são apresentados na Figura 2.

Projeção por deslocamento in vitro - Análise da estrutura da pele. Todas as réplicas foram analisadas

através de projeção por deslocamento para observar a análise de estrutura da pele. Os seguintes parâmetros foram medidos: (a) SRa: rugosidade média (mm); e (b) SRq: média com relação ao quadrático médio (mm). Os resultados desses 5 experimentos são apresentados na Figura 3.

Esses dados mostram uma eficácia potente do peptídeo I para a redução das rugas após 28 e 56 dias de aplicação, bem como uma redução da rugosidade da estrutura da pele com pé de galinha.

10 EXEMPLO 9

Atividade anti-envelhecimento *in vivo* a longo prazo do peptídeo I

O peptídeo I foi testado na formulação descrita na Tabela VI acima versus seu placebo em 27 indivíduos, 15 selecionados de acordo com critérios de inclusão/não inclusão.

Peptídeo I foi testado a 5 ppm ($0,88 \times 10^{-5}$ M). O estudo foi um teste às cegas simples, que compara os resultados obtidos em uma área após aplicação da composição 20 compreendendo peptídeo I com aqueles obtidos em outra área após aplicação da composição compreendendo o placebo.

Peptídeo I ou placebo foram aplicados durante 168 dias (6 meses) sobre o pé de galinha e a textura da derme foi analisada no dia 0 e dia 168 através de ultra-som em alta

resolução (20 MHz). A análise de textura usou uma técnica de estatística de segunda grandeza: o método de matrizes de co-ocorrência. Dois parâmetros de co-ocorrência foram calculados: entropia da matriz de co-ocorrência e homogeneidade. Entropia corresponde a uma percepção visual humana de aspereza. A homogeneidade corresponde à homogeneidade da textura.

A Tabela VII resume o percentual médio de variação ($(T - T_0)/T_0$) dos parâmetros estudados calculado a partir dos valores médios.

TABELA VII

Textura da derme sobre a têmpora

| Textura da derme sobre a têmpora % Variação | | Placebo | Peptídeo I |
|--|------------------|---------|------------|
| Entropia de re-ocorrência | ($T - T_0)/T_0$ | 0,0% | + 1,3% |
| Homogeneidade de re-ocorrência | ($T - T_0)/T_0$ | + 1,8% | + 2,1% |

A análise estatística dos resultados obtidos com o tratamento com peptídeo I mostrou um aumento significativo dos dois parâmetros estudados:

Entropia de co-ocorrência: +1,3% ($p = 3,00 \times 10^{-3}$, teste de Wilcoxon, duplamente configurado, para grupos emparelhados, 5%).

Homogeneidade de co-ocorrência: 2,1% ($p = 3,60 \times 10^{-2}$, teste de Wilcoxon, duplamente configurado, para grupos emparelhados, 5%).

A análise da derme com base na imagem do ultra-som é mostrada na Figura 4.

EXEMPLO 10

10 Uma emulsão óleo/água anti-rugas compreendendo peptídeo I

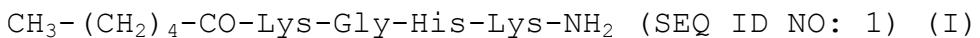
| Constituinte | Quantidade |
|---|------------|
| Fase oleosa | |
| álcool cetearílico (e) glicosídeo cetearílico (Montanov® 68) | 5% (p/v) |
| óleo de jojoba | 5% (p/v) |
| óleo de vaselina | 5% (p/v) |
| palmitato de isopropila | 7% (p/v) |
| Fase aquosa | |
| Glicerina | 5% (p/v) |
| poliacrilamida e C13-14 isoparafina e Laureth-7 (Sepigel® 305) | 0,3% (p/v) |
| fenóxietanol, metilparabeno, butilparabeno, etilparabeno, propilparabeno (Phenonip®) | 0,5% (p/v) |

| | |
|------------|------------|
| Perfume | 0,2% (p/v) |
| peptídeo I | 10ppm |
| água qsf | 100% |

Embora a presente invenção tenha sido descrita aqui acima por meio de modalidades específicas da mesma, ela pode ser modificada, sem se desviar do espírito e natureza 5 da invenção em questão, conforme definido nas reivindicações em anexo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado pelo** fato de ser de fórmula I (SEQ ID NO: 1):



ou um racemato, um enantiômero ou um diastereoisômero, ou suas misturas, ou um seu sal para prevenir, reduzir, retardar ou tratar (a) rugas, (b) linhas finas ou (c) ambos (a) e (b), sobre a pele de um indivíduo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que os resíduos de lisina e histidina possuem configuração L-.

3. Composição **caracterizada pelo** fato de compreender uma quantidade eficaz do composto conforme definido na reivindicação 1 ou 2, e um excipiente ou veículo topicamente, cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitável.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada pelo** fato de que a referida quantidade eficaz situa-se entre cerca de 10^{-8}M até cerca de 10^{-2}M .

5. Composição, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada pelo** fato de que a referida quantidade eficaz situa-se entre cerca de 10^{-6}M até cerca de 10^{-5}M .

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 5, **caracterizada pelo** fato de incluir ainda pelo menos um agente ativo adicional.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, **caracterizada pelo** fato de que a referida composição é uma composição tópica.

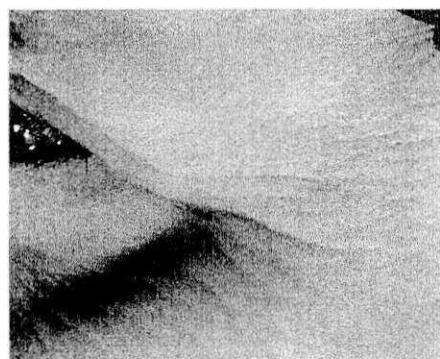
8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 7, **caracterizada pelo** fato de que a

referida composição é uma solução aquosa, um creme, uma emulsão água em óleo, uma emulsão óleo em água, um gel, um pulverizador, um unguento, uma loção ou uma pasta.

9. Uso do composto conforme definido na reivindicação 1 ou 2, ou da composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, **caracterizado pelo** fato de ser para a preparação de um medicamento para prevenir, reduzir, retardar ou tratar (a) rugas, (b) linhas finas ou (c) ambos (a) e (b), sobre a pele .

10. Kit ou pacote **caracterizado pelo** fato de incluir os compostos conforme definidos na reivindicação 1 ou 2, ou a composição conforme definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, juntamente com (i) instruções para prevenir, reduzir, retardar ou tratar (a) rugas, (b) linhas finas ou (c) ambos (a) e (b), sobre a pele de um indivíduo; ou (ii) um recipiente.

11. Composição para prevenir, reduzir, retardar ou tratar (a) rugas, (b) linhas finas ou (c) ambos (a) e (b), sobre a pele de um indivíduo **caracterizada pelo** fato de compreender o composto conforme definido na reivindicação 1 ou 2, e um excipiente ou veículo topicalmente, cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitável.



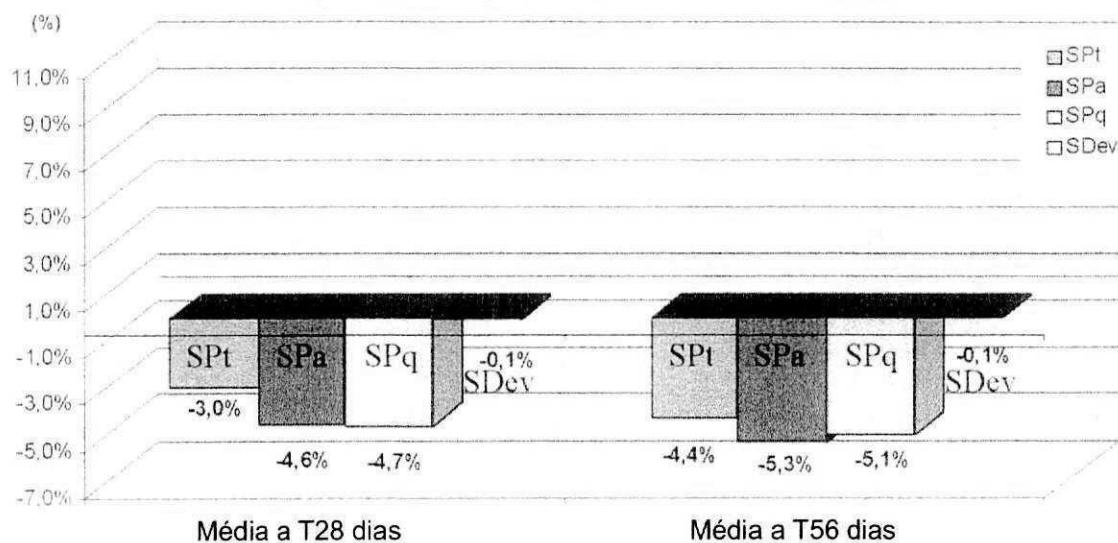
Dia 0



Dia 28

FIGURA 1

Evolução média da rugosidade do pé de galinha após 28 e 56 dias
de aplicação do peptídeo I - dados normalizados

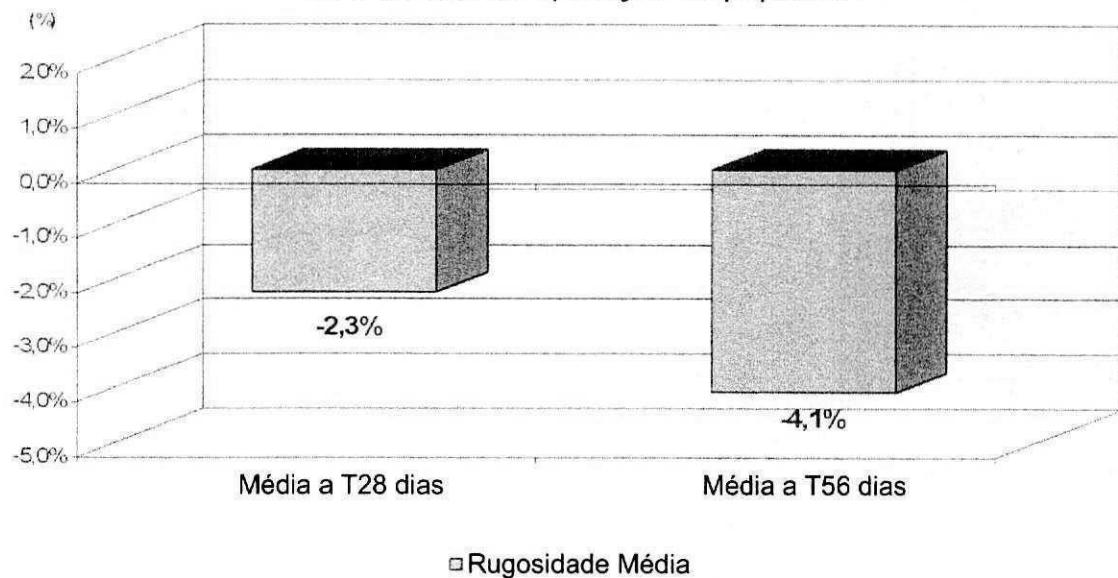


| | <i>Evolução média *</i> (%) | | | |
|------------------|-----------------------------|-------|-------|-------|
| | SPt | SPA | SPq | SDev |
| Média a T28 dias | -3,0% | -4,6% | -4,7% | -0,1% |
| Média a T56 dias | -4,4% | -5,3% | -5,1% | -0,1% |

* : Percentuais calculados baseado nas médias dos valores brutos

FIGURA 2

Evolução média da rugosidade da estrutura da pele do pé de galinha após 28 e 56 dias de aplicação do peptídeo I



| | <i>Evolução média * (%)</i> |
|------------------|------------------------------|
| | <i>Rugosidade média (mm)</i> |
| Média a T28 dias | -2,3% |
| Média a T56 dias | -4,1% |

* : Percentuais calculados baseado nas médias dos valores brutos

FIGURA 3

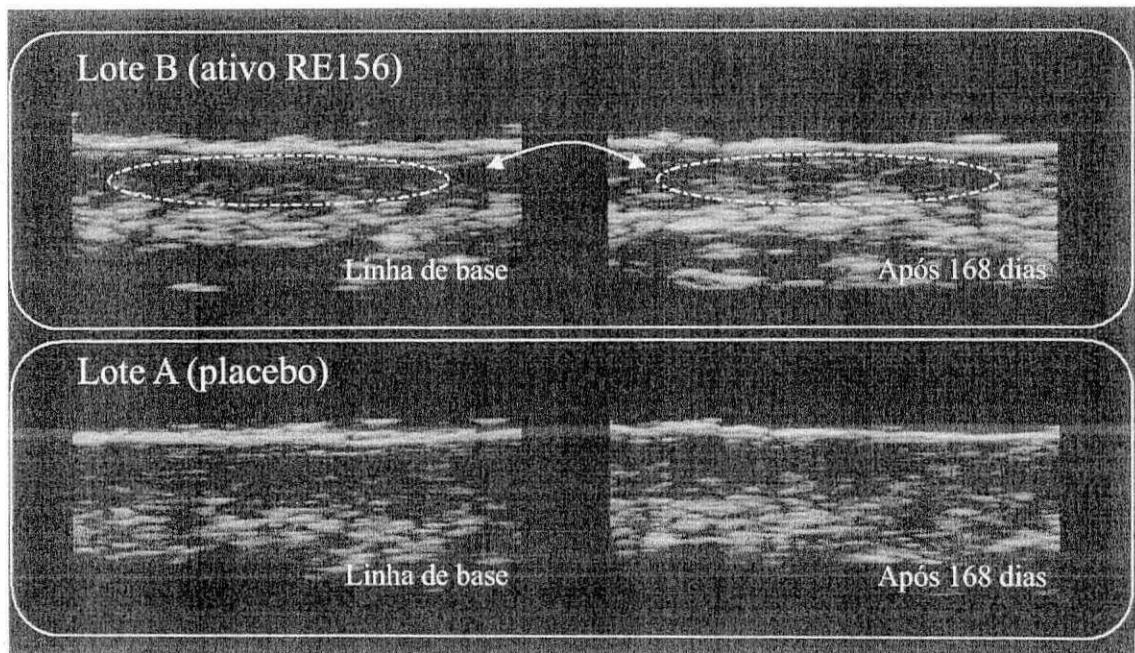


FIGURA 4