



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

(11) PI 0906064-2 B1



(22) Data do Depósito: 27/02/2009

(45) Data de Concessão: 14/04/2020

(54) Título: PEPTÍDEO, PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I), COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA E USO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I)

(51) Int.Cl.: C07K 14/81; C07K 5/10; A61K 38/55; A61Q 19/00.

(30) Prioridade Unionista: 29/02/2008 ES P200800597.

(73) Titular(es): LIPOTEC, S.A..

(72) Inventor(es): CRISTINA CARREÑO SERAÍMA; WIN VAN DEN NEST; JUAN CEBRIÁN PUCHE; NURIA ALMIÑANA DOMÈNECH; ANTONIO FERRER MONTIEL; NURIA GARCÍA SANZ.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009001419 de 27/02/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/106343 de 03/09/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/08/2010

(57) Resumo: PEPTÍDEO, PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I), COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA E USO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I) A presente invenção refere-se a peptídeos de fórmula geral (I): R1-AA1-AA2-AA3 -AA4 -R2, estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, a um método para obtenção dos mesmos, as composições cosméticas ou farmacêuticas que os contêm, e a seu uso para o tratamento e/ou cuidado dessas condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo resultantes a partir de super-expressão de metaloproteinases de matriz (MMP) ou um aumento na atividade de MMP.

PEPTÍDEO, PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I), COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA E USO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I)

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a peptídeos capazes de inibir a atividade de metaloproteinases de matriz (MMP) e a composições cosméticas ou farmacêuticas contendo tais peptídeos que possam ser usados no tratamento e/ou cuidado da pele, mucosas e/ou couro cabeludo, de preferência, para o
10 tratamento e/ou cuidado dessas condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo que resultam a partir da super-expressão de MMP ou de um aumento na atividade de MMP.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

15 A pele é constituída por duas camadas: epiderme e derme. A camada externa, a epiderme, é constituída principalmente por queratinócitos, melanócitos e células de Langerhans e sua função básica consiste em reter a água corporal, atuar como uma barreira contra agentes químicos
20 prejudiciais, assim como contra agentes patogênicos, e realizar os processos de renovação celular. A camada interna, a derme, formada por fibroblastos, adipócitos e macrófagos é intimamente conectada à epiderme através da membrana basal e contém várias terminações nervosas que proporcionam sensações
25 táteis e térmicas. Esta também aloja folículos capilares, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, glândulas apócrinas e vasos sanguíneos, e uma de suas funções consiste em manter a elasticidade e aparência da pele.

A derme inclui, adicionalmente, a matriz
30 extracelular, formada por um grupo de proteínas extracelulares (proteínas fibrosas, glicoproteínas e proteoglicanos) cuja função principal consiste em manter a estrutura da pele. O funcionamento e o desenvolvimento

tecidual corretos dependem da formação certa da matriz extracelular e da regulação certa de seus componentes [Wiberg C, Klatt A.R., Wegener R., Paulsson M., Bateman J. F., Heinegard D. and Morgelin M. (2003) "Complexes of matrilin-1 and biglycan or decorin connect collagen VI microfibrils to both collagen II and aggrecan" J. Biol. Chem. 278:37698-37704]. As duas proteínas fibrosas mais importantes na matriz extracelular são o colágeno e a elastina, que são responsáveis pelas propriedades mecânicas dos tecidos, como a capacidade de resistir à tensão, compressão, extensibilidade e torção. Os proteoglicanos têm uma função estrutural e metabólica, enquanto as glicoproteínas, junto aos proteoglicanos, agem como uma ponte de união entre os componentes de matriz e as células [Aumailley M. and Gayraud B. (1998) "Structure and biological activity of the extracellular matrix" J. Mol. Med. 76:253-265; Culav E.M., Clark CH. and Merrilees MJ. (1999) "Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy" Phys. Ther. 79:308-319; Scott J. E. (2003) "Elasticity in extracellular matrix 'shape modules' of tendon, cartilage, etc. A sliding proteoglycan-filament model" J. Physiol. 553:335-343].

Os colágenos consistem em uma família de proteínas fibrosas da matriz extracelular que constitui 25% da massa protéica total nos mamíferos. Os colágenos foram classificados em mais de 20 famílias, sendo que todas elas apresentam características individuais que representam funções específicas nos diferentes tecidos.

A característica principal do colágeno consiste em sua estrutura helicoidal formada pela associação de três cadeias polipeptídicas ricas em glicina e prolina. As alterações em sua composição aminoacídica causam disfunção e perda de suas propriedades mecânicas [Culav E.M., Clark CH.

and Merrilees M.J. (1999) "Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy" Phys. Ther. 79:308-319]. Essas cadeias polipeptídicas podem se associar entre si e formar fibrilas, que têm um diâmetro de 5 10-300nm e um comprimento de até centenas de micrômetros em tecidos maduros. Geralmente, essas fibrilas são adicionadas e estruturas maiores, tais como aglomerados de cabos, que podem ser observadas através de microscopia eletrônica como fibras de colágeno de muitos micrômetros de diâmetro. Este processo 10 é conhecido como fibrilogênese [Aumailley M. and Gayraud B. (1998) "Structure and biological activity of the extracellular matrix" J. Mol. Med. 76:253-265]. Nem todos os colágenos têm a capacidade de formar fibrilas; apenas os colágenos do tipo I, II, III, V e XI, que são conhecidos como 15 colágenos fibrilares.

Basicamente, uma derme adulta é formada por colágenos fibrilares tipo I, III e V. Os colágenos tipo I representam 80 a 90% do colágeno total da derme. Em geral, as 20 fibras de colágeno tipo I exibem um diâmetro maior, que se correlaciona com sua capacidade de suportar uma carga mecânica maior. O colágeno tipo III intervém na extensibilidade do tecido, e à medida que os anos se passam, é substituído por moléculas de colágeno tipo I, o processo que é parcialmente responsável pelas peles maduras que são 25 menos extensíveis do que as peles jovens. O colágeno tipo V se associa a tipos I e III que regulam o diâmetro das fibrilas ["The Biology of the Skin", Freinkel R.K. and Woodley D. T., eds. The Parthenon Publishing Group, 2001; Culav E.M., Clark CH. and Merrilees MJ. (1999) "Connective 30 tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy" Phys. Ther. 79:308-319].

As fibras de colágeno estão em constante processo de renovação, porém, tal renovação diminui com a idade,

causando o afinamento da derme. Além disso, muito embora a organização das fibras de colágeno proporcione uma rede de colágeno com maior resistência, às fibras de colágeno são sensíveis a determinadas enzimas conhecidas como metaloproteínases de matriz (MMP). As MMPs pertencem a uma família de enzimas proteolíticas (endoproteases) que contém um átomo de zinco coordenado com os três resíduos de cisteína e um resíduo de metionina em seu centro ativo e que pode, coletivamente, degradar os componentes macromoleculares provenientes da matriz extracelular e das lâminas basais em um pH neutro (colágeno, elastina, etc.).

A família das metaloproteínases de matriz é classificada de acordo com sua similaridade estrutural e sua especificidade de substrato [Woessner J. F. (1991) "Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling" *Faseb J.* 5:2145-2154; Miyazaki K. and Higashi S. (1996) "Matrix metalloproteinases: their structures and functions, with special reference to their roles in tumor invasion and metastasis" *Seikagaku* 68:1791-1807]. Dentro da família de MMPs existem colagenases que degradam o colágeno fibrilar (MMP-1 ou colagenase intersticial, MMP-8 ou colagenase neutrofílica, MMP-3 ou colagenase 3), gelatinases que degradam o colágeno tipo IV ou qualquer outra forma de colágeno desnaturado (MMP-2 ou gelatinase A 72kDa e MMP-9 ou gelatinase B 92kDa), estromelisinases cujo espectro ampliado se refere às proteínas de matriz extracelular, tais como glicoproteínas tipo fibronectina ou laminina e proteoglicanos, entre outros (MMP-3 ou estromelisinase 1, MMP-10 ou estromelisinase 2 e MMP-11 ou estromelisinase 3), matrilisina (MMP-7) metaloelastase (MMP-12) ou as metaloproteínases de membrana (MMP-14, MMP-15, MMP-16 e MMP-17).

As metaloproteínases são produzidas e secretadas de

forma inativa (pró-enzima), que, posteriormente, são ativadas no ambiente extracelular pela perda da região de pró-peptídeo de sua sequência. Os membros desta família de proteínas podem se ativar entre si. A regulação da atividade de MMP pode ocorrer de diferentes formas: regular a expressão genética (transcrição e transferência), regular a ativação do processo inativo ou atuar localmente no processo ativo.

As MMPs representam um importante papel em diferentes condições e distúrbios da pele, mucosas e/ou couro cabeludo nas quais existe uma degradação e destruição das proteínas extracelulares [Kahari V.M. and Saarialho-Kere U. (1997) "Matrix metalloproteinases in skin" *Exp. Dermatol.* 6:199-213]. Dentre as diferentes patologias descritas nas quais existe uma super-expressão de MMP ou um aumento da atividade de MMP nas células de tecido conjuntivo, descobriu-se ulcera crônica [Miyoshi H., Kanekura T., Aoki T. and Kanzaki T. (2005) "Beneficial effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) on chronic dermatitis" *J. Dermatol.* 32:346-353], psoríase [Flisiak I., Mysliwiec H. and Chodynicka B. (2005) "Effect of psoriasis treatment on plasma concentrations of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1" *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 9:418-421; Suomela S., Kariniemi A.L., Impola U., Karvonen S. L., Snellman E., Uurasmaa T. Peltonen J., Saarialho-Kere U. (2003) "Matrix metalloproteinase-19 is expressed by keratinocytes in psoriasis" *Acta Derm. Venereol.* 83:108-114], patologias orais, como gengivite e periodontite [Reynolds J.J. and Meikle M. C. (1997) "The functional balance of metalloproteinases and inhibitors in tissue degradation: relevance to oral pathologies" *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 42:154-160], câncer de pele [Ntayi C, Hornebeck W. and Bernard P. (2004) "Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) in cutaneous melanoma progression" *Pathol. Biol.*

(Paris) 52:154-159; Kerkela E. and Saarialho-Kere U. (2003) "Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer" Exp. Dermatol. 12:109-125] e invasão tumoral e metástase [Sato H., Takino T. and Miyamori H. (2005) "Roles of membrane-type matrix metalloproteinase-1 in tumor invasion and metastasis" Cancer Sci. 96:212-217].

As MMPs também representa um papel importante em diferentes situações fisiológicas nas quais a matriz extracelular é degradada ou reconstruída, tal como a remodelação proteolítica da matriz extracelular, incluindo morfogênese tecidual durante o desenvolvimento, reparação tecidual e angiogênese [Kahari V.M. and Saarialho-Kere U. (1997) "Matrix metalloproteinases in skin" Exp. Dermatol. 6:199-213]. De modo particular, as MMPs apresentam um papel crucial na remodelagem de tecido conjuntivo [Abraham D., Ponticos M. and Nagase H. (2005) "Connective tissue remodeling: cross-talk between endothelins and matrix metalloproteinases" Curr. Vase. Pharmacol. 3:369-379], por exemplo, a degradação de colágeno por MMPs torna a pele enrugada e flácida.

De modo semelhante, as MMPs participam no envelhecimento da pele. Diferentes fatores, incluindo exposição à radiação ultravioleta (UV), produzem degradação do colágeno, com todas as consequências que estes acarretam na estrutura e/ou firmeza da pele, particularmente naquelas áreas da pele expostas à luz solar, como o rosto, orelhas, pescoço, couro cabeludo, braços e mãos.

Os danos à pele associados à exposição crônica (irradiação repetitiva) ou grande exposição (irradiação forte) a raios UVA e/ou UVB têm sido estudados; sabe-se, particularmente, que

- os raios UVB (290-300nm; 5% dos raios UV totais)

com um comprimento de onda mais energético afetam especialmente as células epidérmicas (queratinócitos) que agem em seu DNA.

5 - os raios UVA (320-400nm; 95% dos raios UV totais) têm um grau de penetração mais forte e também agem sobre as células dérmicas, como os fibroblastos e agem indiretamente gerando radicais livres.

Além disso, uma exposição prolongada à radiação UV, particularmente à radiação UVA e/ou UVB estimula a expressão
10 de MMP [Fisher G. J., Datta S. C, Talwar H.S., Wang Z.Q., Varani J., Kang S. and Voorhees J.J. (1-996) "Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism" Nature 379:335-339; Fisher G.J., Wang Z.Q., Datta S. C, Varani J., Kang S. and Voorhees J.J. (1997) "Pathophysiology
15 of Prematur Skin Aging Induced by Ultraviolet Light" New Eng. J. Med. 337:1419-1429; Fisher G.J., Choi H. C, Bata-Csorgo Z, Shao Y., Datta S., Wang Z.Q., Kang S. and Voorhees J.J. (2001) "Ultraviolet irradiation increases matrix metalloproteinase-8 protein in human skin in vivo" J. Invest.
20 Dermatol. 117:219-226], especialmente a metaloelastase de matriz tipo 1 (MMP-1). Este consiste em um dos componentes de envelhecimento fotoinduzido da pele (ou fotoenvelhecimento) [Rittie L and Fisher G.J. (2002) "UV-light-induced signal cascades and skin aging" Ageing Res. Rev. 1:705-720]. Além
25 disso, sabe-se que a atividade de MMP-1, MMP-2 e MMP-9 aumenta com a idade e este aumento, junto à desaceleração do crescimento celular, contribui para o envelhecimento cronológico da pele [EP 1 005 333 B1]. De modo semelhante, a pele de fumantes também tem um aspecto de envelhecimento
30 prematuro nos as MMPs são super-expressas [Lahmann C, Bergemann J., Harrison G. and Young A. R. (2001) "Matrix metalloproteinase-1 and skin aging in smokers" Lancet 357:935-936].

Outra patologia ou distúrbio da pele e/ou couro cabeludo, associados à super-expressão de MMP ou a um aumento da atividade de MMP no tecido conjuntivo consiste em acne [Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., Tsogas P., Dionyssopoulos A., Adjaye J., Fimmel S., Gouvousis P., Herwig R., Lehrach H., Zouboulis CC. and Karakiulakis G. (2005) "Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin" J. Invest. Dermatol. 125:673-684]. Descreve-se que as peles afetadas por acne apresentam níveis maiores de MMP-1.

De modo semelhante, a rosácea consiste em uma patologia ou distúrbio da pele e/ou couro cabeludo na qual as MMPs também estão envolvidas. A rosácea é caracterizada por um aumento de angiogênese e inflamação. A angiogênese se refere ao processo de formação de novos vasos sanguíneos e inclui condições benignas, como rosácea e processos malignos, como câncer. As enzimas de degradação de matriz, presentes na matriz extracelular tecidual facilitam a angiogênese, visto que estas permitem que os novos vasos sanguíneos penetrem a matriz. As MMPs representam um tipo de enzimas envolvido nesses processos [Sapadin A.N., Fleischmajer R. (2006) "Tetracyclines: Nonantibiotic properties and their clinical implications" J. Am. Acad. Derm. 54:258-265].

As pessoas com dermatite, incluindo dermatite de contato e dermatite atópica, também apresentam altos níveis de algumas MMPs [Herouy Y., Mellios P., Bandemir E., Dichmann S., Nockowski P., Sch[omicron]pf E. and Norgauer J. (2001) "Inflammation in stasis dermatitis upregulates MMP-1, MMP-2 and MMP-13 expression" J. Dermatol. Sci. 25:198-205; Devillers A.C., van Toorenenbergen A.W., Klein Heerenbrink G.J., Muldert P. G. and Oranje A. P. (2007) "Elevated levels of plasma matrix metalloproteinase-9 in patients with atopic

dermatitis: a pilot study" *CHN. Exp. Dermatol.* 32:311-313; Miyoshi H., Kanekura T., Aoki T. and Kanzaki T. (2005) "Beneficial effects of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) on chronic dermatitis" *J. Dermatol.* 32:346-353]. A "dermatite" é definida como aquelas condições, distúrbios ou patologias da pele que causam inflamação, incluindo dermatite de contato, dermatite atópica, pele sensível e eczema. Sabe-se, adicionalmente, que as MMPs estão envolvidas na degradação de matriz perifolicular, e, portanto, na perda de cabelos. De modo específico, as citocinas e o fator de crescimento epidérmico estimulam a produção de MMP-9 no compartimento epitelial inferior da raiz dos cabelos, tal mecanismo controla a atrofia dos folículos capilares observada na alopecia [Jarrousse F., Boisnic S., Branchet M.C., Beranger J. Y., Godeau G., Breton L, Bernard B. A. and Mahe Y.F. (2001) "Identification of clustered cells in human hair follicle responsible for MMP-9 gelatinolytic activity: consequences for the regulation of hair growth" *Int. J. Dermatol.* 40:385-392]. Portanto, a inibição de MMP super-expressas durante os processos alopecicos pode ser eficaz em retardar, e, até mesmo, evitar, a perda dos cabelos [EP 1 076 549 BI].

Da mesma forma, a atividade de MMP se refere à formação de cicatrizes em tecidos contendo colágeno. A "formação de cicatrizes é definida como a formação de uma estrutura de colágeno morfológica anormal devido a lesões anteriores ou devido ao processo de cicatrização do tecido contendo colágeno sobre a pele.

Os processos de cicatrização consistem em três estágios: (1) inflamação, (2) formação tecidual e (3) remodelagem tecidual. Um estágio necessário no processo de cicatrização é a degradação da matriz extracelular: com a finalidade de que as células se proliferem na área ferida e

se regenerem, é necessário que a matriz extracelular seja degradada. Essa degradação é realizada através de MMPs. Os estágios do processo de cicatrização são regulados por um equilíbrio entre as diferentes MMPs e descreveu-se que um
5 excesso de atividade de MMP causa úlceras crônicas. Por exemplo, uma super-expressão de MMP-8 pode estar associada à patogênese de úlceras crônicas nas pernas. De modo semelhante, as úlceras diabéticas são caracterizadas por uma inflamação prolongada, diminuição da síntese de colágeno e
10 altos níveis de MMP.

A maioria das cicatrizes consistem em fibras de colágeno irregularmente organizadas, assim como um excesso de colágeno. As cicatrizes têm diferentes causas (acidentes, cirurgias, doenças de pele, queimaduras, acne, infecções e
15 acidentes em geral), porém, bem todas as cicatrizes são iguais. Os diferentes tipos de cicatrizes podem ser agrupados em

- cicatrizes planas e pálidas: formadas como resultado do processo de cicatrização natural do corpo.
20

- cicatrizes fundas: formadas pela pele fixada a estruturas mais profundas, como músculos, ou devido à perda de gordura em tecidos internos. Essas cicatrizes são reentrâncias na pele e, geralmente, são resultados de uma lesão.
25

- cicatrizes hipertróficas: aparecem quando o corpo produz um excesso de colágeno durante o processo de cicatrização. Essas cicatrizes se elevam sobre a superfície da pele e contêm colágeno irregularmente organizado.
30

- cicatrizes quelóides: formadas como resultado de um desequilíbrio na produção de colágeno durante o processo de cicatrização. Essas cicatrizes não apenas se elevam sobre a superfície da pele, mas, adicionalmente, se estendem além dos limites da ferida original e podem continuar a crescer

indefinidamente.

- cicatrizes de acne: formadas na pele afetada por acne. A cicatriz pode ser funda ou se tornar um quelóide. As pessoas que tiveram catapora podem ter cicatrizes
5 semelhantes.

- cicatrizes esticadas: ocorrem quando a pele ao redor de uma ferida em cicatrização é colocada sob tensão durante o processo de cicatrização. Inicialmente, a cicatriz pode parecer normal, mas pode se expandir e se afinar durante
10 um período de semanas ou meses. Isto pode ocorrer quando a ferida estiver próxima a uma articulação e é esticada durante o movimento ou pode ocorrer devido a uma cicatrização fraca por causa de doenças em geral ou subnutrição.

- estrias: se desenvolvem quando a pele for rapidamente esticada, por exemplo, durante a gravidez ou durante a puberdade.

Portanto, a redução de cicatrizes na pele é desejável tanto a partir de um ponto de vista patológico, como a cicatrização durante processos fibrióticos, como a
20 partir do ponto de vista cosmético, como no caso de abrandar o aspecto de cicatrizes causadas por acne ou estrias.

Descreveu-se, adicionalmente, que durante a proliferação e diferenciação de adipócitos, as MMPs são super-expressas [Traurig M. T., Permana P. A., Nair S., Kobes
25 S., Bogardus C. and Baier LJ. (2006) "Differential expression of matrix metalloproteinase 3 (MMP3) in preadipocytes/stromal vascular cells from nonobese nondiabetic versus obese nondiabetic Pima Indians" Diabetes 55:3160-3165]. A inibição da atividade de MMP com vários inibidores específicos evita a
30 diferenciação de adipócitos. Um fato especialmente interessante é que os inibidores de MMP são capazes de reduzir o acúmulo de marcadores lipogênicos (triglicerídeos) em culturas de adipócitos [Demeulemeester D., Collen D. and

Lijnen H. R. (2005) "Effect of matrix metalloproteinase inhibition on adipose tissue development" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 329:105-110]. Portanto, os inibidores de MMP podem se desenvolver como agentes anticelulite e ajudar a

5 reduzir o aspecto de casca de laranja da pele.

A atividade de MMP também é responsável pela desorganização da matriz extracelular que circunda os vasos linfáticos e sanguíneos. A deterioração da matriz ao redor dos vasos sanguíneos permite uma vasodilatação passiva que dá

10 lugar à visibilidade capilar ou telangiectasia, ou couperose. Além disso, esta dilatação passiva microcapilar pode causar rompimentos de vasos sanguíneos locais que podem dar lugar para bolsas sob os olhos ou círculos escuros na área periorbital. Além disso, as MMPs têm uma influência sobre as

15 propriedades mecânicas da parede venosa, que podem tornar as veias frágeis e, conseqüentemente, levar ao desenvolvimento de veias varicosais.

Além da relação de MMPs à degradação da matriz tecidual, sugeriu-se que as MMPs também estivessem envolvidas

20 em diferentes patologias que contribuem para um metabolismo anormal do tecido conjuntivo ou matriz de membrana basal, tal como artrite (artrite reumatóide, osteoartrite, etc), doenças ósseas (osteoporose, etc.), angiogênese ectópica, esclerose múltipla, metástases tumorais e úlceras teciduais (córnea,

25 estômago, epiderme, etc.) [EP 0 927 161 B1]. Portanto, um inibidor de MMP poderia ser eficaz no tratamento e prevenção dessas patologias causadas por um metabolismo anormal da matriz tecidual.

Então, aceita-se amplamente que a regulação da

30 atividade de MMP seja altamente importante para a proteção da membrana basal e matriz extracelular, assim como na prevenção e melhoramento dos sinais de envelhecimento. No contexto da presente invenção, o termo "envelhecimento" se refere às

alterações passadas pela pele com o passar dos anos (envelhecimento cronológico), ou devido à exposição ao sol (foto-envelhecimento) ou devido a agentes ambientais como fumo de tabaco, condições climáticas de frio ou vento extremo, poluentes químicos ou poluição, e inclui todas as alterações externas visíveis, assim como aquelas perceptíveis pelo toque, tal como, por exemplo, e em um sentido não-limitativo, o desenvolvimento de descontinuidades na pele, como rugas, linhas finas, rachaduras, irregularidades ou aspereza, aumento no tamanho dos poros, perda de elasticidade, perda de firmeza, perda de lisura, perda da capacidade de recuperação após deformação, flacidez da pele, tal como flacidez das bochechas, aparecimento de bolsas sob os olhos ou papada, entre outros, alterações da cor da pele, tais como marcas, avermelhamento, bolsas sob os olhos ou o aparecimento de áreas hiper-pigmentadas, tais como marcas de idade ou sardas dentre outros, diferenciação anômala, hiperqueratinização, elastose, ceratose, pele de casca de laranja, perda do estruturação de colágeno e outras alterações histológicas do estrato córneo, da derme, epiderme, sistema vascular (por exemplo, o aparecimento de veias de aranha ou telangiectasias) ou daqueles tecidos próximos à pele, dentre outros.

Os setores cosméticos e farmacêuticos identificaram vários compostos e extratos vegetais que são eficazes como inibidores de MMP e existem diferentes revisões bibliográficas na literatura sobre MMPs, patologias associadas a sua super-expressão no seu aumento de atividade e diferentes famílias de compostos e extratos vegetais úteis na sua inibição. No estado da técnica, descreveram-se diferentes aproximações para controlar a atividade de MMPs, incluindo pequenas moléculas [Levy D. E., Lapierre E., Liang W., Ye W., Lange CW., Li X., Grobelny D., Casabonne M.,

Tyrrell D., Holme K., Nadzan A. and Galardy R. E. (1998) "Matrix metalloproteinase inhibitors: A structure activity study" J. Med. Chem. 41:199-223; Wojtowicz-Praga S. M., Dickson R. B. and Hawkins M.J. (1997) "Matrix metalloproteinase inhibitors" Investigational new Drugs 15:61-75; Duivenvuurden W.C.M., Hirte H.W. and Singh G. (1997) "Use of tetracycline as an inhibitor of matrix metalloproteinase activity secreted by human bone metastasizing cancer cells" Invasion and Metas. 17:312-322],
10 inibidores peptídicos [Otake S., Monta Y. and Morikawa T. (1994) "Inhibition of matrix metalloproteinases by peptidyl hydroxamic acids" Biochem. Biophys. Res. Comm. 199:1442-1446] ou anticorpos contra as MMPs [Su J-L, Becherer D., Edwards C, Bukhart W., McMgeehan G. M. and Champion B.R. (1995)
15 "Monoclonal antibodies against human collagenase and estromelisina" Hybridoma 14:383-390]. A indústria cosmética tem feito importantes esforços para compensar a atividade de MMPs e a perda relacionada à idade de funcionalidade dos componentes de matriz extracelular causada por MMPs. O
20 equilíbrio entre a produção e a degradação de biomoléculas da pele, tal como colágeno se desenvolve com o envelhecimento relacionado aos processos de degradação, levando, por exemplo, a um afinamento progressivo e desorganização da derme que produzem flacidez dérmica e uma formação
25 subsequente de rugas. Portanto, esses métodos que permitem retardar ou prevenir a degradação da matriz extracelular apresentarão um efeito benéfico potente em peles maduras ou em peles envelhecidas e/ou foto-envelhecidas; permitindo que estas recuperem as propriedades mecânicas (elasticidade,
30 flexibilidade e firmeza) que elas perderam devido à idade ou exposição ao sol e/ou poluentes ambientais e, portanto, mostrem uma aparência melhor com poucas rugas e uma pele mais lisa. De modo semelhante, a inibição de MMP também consiste

em um aspecto importante para o setor cosmético em aplicações diferentes do retardo do envelhecimento e/ou foto-envelhecimento, tal como, por exemplo, modulação de crescimento de cabelos [EP 1 076 549 B1] ou tratamentos de feridas [US 2004/0127420 A1; US 2003/0166567 A1].

Apesar do grande número de compostos e/ou extratos existentes, ainda há uma necessidade em identificar novos inibidores de MMP efetivos e seletivos.

Na presente invenção, descrevem-se peptídeos que são eficazes na inibição de MMP, imitando, desta forma, a função de inibidores de MMP endógenos (TIMP, inibidor tecidual de metaloproteinase de matriz). A sequência peptídica da invenção não está contida nas sequências de MMP pró-enzimáticas, tais como as sequências peptídicas descritas nos documentos US 2004/0127420 A1 e US 2003/0166567 A1. As sequências semelhantes aos peptídeos da invenção, sem o resíduo de citrulina na terminação carbóxi (C-terminal), são encontradas nas sequências de diferentes enzimas ou apresentam atividade enzimática [WO 2004/033668 A2; WO 99/00489 A1]; não existem indícios no estado da técnica que sugiram a eficácia dos peptídeos da invenção como inibidores de MMP, logo, um elemento versado na técnica não poderia deduzir a natureza dos peptídeos que inibem a MMPs.

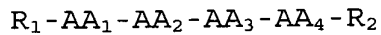
DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma solução ao problema supramencionado. Surpreendentemente, o requerente da presente invenção descobriu que determinados peptídeos, cuja sequência aminoacídica não deriva a partir de produtos naturais, são capazes de inibir as MMPs, principalmente as MMP-1, MMP-2, MMP-3 e/ou MMP-9 humanas.

Portanto, os peptídeos na presente invenção proporcionam uma solução simples, eficaz e desprovida de riscos para o tratamento e/ou cuidado da pele, mucosas e/ou

couro cabeludo que compreende a aplicação sobre a pele, mucosas e/ou couro cabeludo ou a administração oral ou parenteral de um peptídeo de fórmula geral (I) em um mamífero, conforme descrito abaixo.

5 Em um primeiro aspecto, a invenção se refere a um peptídeo de acordo com a fórmula geral (I).



(I)

10 estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis deste, caracterizado pelo fato de que:

AA₁ é -Arg-;

AA₂ é selecionado a partir do grupo que consiste em -His- e -Asn-;

15 AA₃ AA₂ é selecionado a partir do grupo que consiste em -His- e -Arg-;

AA₄ é -Cit-;

20 R₁ é selecionado a partir do grupo que consiste em H, grupo alifático não-cíclico substituído ou não-substituído, aliciclílico substituído ou não-substituído, heterociclílico substituído ou não-substituído, heteroarilalquil substituído ou não-substituído, aril substituído ou não-substituído, aralquil substituído ou não-substituído, e R₅-CO-; e

25 R₂ é selecionado a partir do grupo que consiste em -NR₃R₄, -OR₃ e -SR₃; sendo que R₃ e R₄ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, grupo alifático não-cíclico substituído ou não-substituído, aliciclílico substituído ou não-substituído, heterociclílico substituído ou não-substituído, heteroarilalquil substituído ou não-substituído, aril substituído ou não-substituído e aralquil substituído ou não-substituído;

30 sendo que R₅ é selecionado a partir do grupo que

consiste em H, grupo alifático não-cíclico substituído ou não-substituído, aliciclílico substituído ou não-substituído, aril substituído ou não-substituído, aralquil substituído ou não-substituído, heterociclílico substituído ou não-substituído e heteroarilalquil substituído ou não-substituído.

Outro aspecto da presente invenção consiste em um processo para obter esses peptídeos de fórmula geral (I).

Outro aspecto da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis deste, e pelo menos um excipiente ou adjuvante cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitável.

Em outro aspecto, a invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis deste, na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica destinada ao tratamento e/ou cuidado da pele, mucosas e/ou couro cabeludo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os peptídeos da invenção são peptídeos não derivados a partir de produtos naturais; que apresentam uma importante atividade inibitória de MMP e, portanto, são úteis para o tratamento e/ou cuidado dessas condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo que resultam a partir de uma super-expressão de MMP ou a partir de uma atividade de MMP aumentada.

DEFINIÇÕES

Para uma melhor compreensão da presente invenção, incluem-se, no presente documento, os significados de alguns termos e expressões, conforme o uso no contexto da invenção.

Na presente descrição, as abreviações usadas para

aminoácidos seguem as regras da Comissão de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB especificadas em Eur. J. Biochem. (1984) 138:9-37 e em J. Biol. Chem. (1989) 264:633-673.

Logo, por exemplo, GIy representa $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$,
 5 GIy- representa $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, -GIy representa $\text{-NH-CH}_2\text{-COOH}$ e -
 GIy- representa $\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}$. Portanto, o traço, que
 representa a ligação peptídica, elimina OH do grupo 1-
 carboxila do aminoácido (aqui representado na forma não-
 ionizada convencional) quando for colocado à direita do
 10 símbolo, e elimina H do grupo 2-amino do aminoácido quando
 for colocado à esquerda do símbolo; ambas as modificações
 podem ser aplicadas ao mesmo símbolo (consulte a tabela 1).

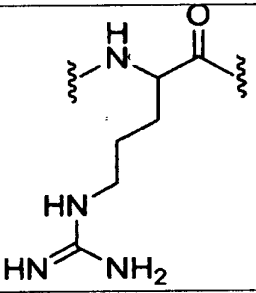
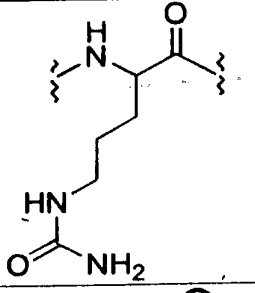
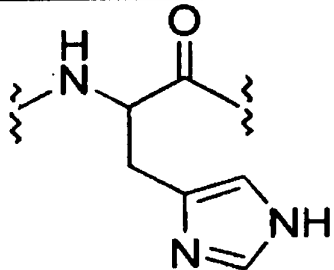
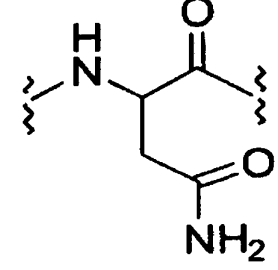
Símbolo	Resíduo	Símbolo	Resíduo
-Arg-		-Cit-	
-His-		-Asn-	

Tabela 1

Nesta descrição, a abreviação "Ac-" é usada para
 15 designar o grupo acetila ($\text{CH}_3\text{-CO-}$) e a abreviação "PalIm-" é
 usado para designar o grupo palmitoíla ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$).

O termo "grupo alifático não-cíclico" é usado na
 presente invenção para abranger, por exemplo, e em um caráter
 não limitativo, grupos alquil, alquenil e alquinil lineares
 20 ou ramificados.

O termo "grupo alquila" se refere a um grupo

saturado linear ou ramificado tendo entre 1 e 24, de preferência, entre 1 e 16, com mais preferência, entre 1 e 14, com mais preferência ainda, entre 1 e 12, com mais preferência ainda, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono e que
5 seja ligado ao restante da molécula através de uma ligação simples, que inclui, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, metil, etil, isopropil, isobutil, terc-butil, heptil, octil, decil, dodecil, lauril, hexadecil, octadecil, amil, 2-etil hexil, 2-metil butil, 5-metil hexil e similares.

10 O termo "grupo alquenila" se refere a um grupo tendo entre 2 e 24, de preferência, entre 2 e 16, com mais preferência, entre 2 e 14, com mais preferência ainda, entre 2 e 12, com mais preferência, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, com uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, de
15 preferência, com 1, 2 ou 3 ligações duplas carbono-carbono não-conjugadas, e que seja ligado ao restante da molécula através de uma ligação simples, que inclui, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, grupos vinila, oleíla, linoleíla, e similares.

20 O termo "grupo alquinila" se refere a um grupo tendo entre 2 e 24, de preferência, entre 2 e 16, com mais preferência, entre 2 e 14, com mais preferência ainda, entre 2 e 12, com mais preferência, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono
25 conjugadas ou não-conjugadas, de preferência, com 1, 2 ou 3 ligações triplas carbono-carbono conjugadas ou não-conjugadas, e que seja ligado ao restante da molécula através de uma ligação simples, que inclui, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, grupos etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butinil, 2-butinil, 3-butinil, pentinil, tal
30 como, por exemplo, 1-pentinil, e similares.

O termo "grupo alicíclico" é usado na presente invenção para abranger, por exemplo, e em um caráter não-

limitativo, grupos cicloalquila, cicloalquenila ou cicloalquinila.

O termo "cicloalquila" se refere a um grupo alifático saturado mono- ou policíclico que tenha entre 3 e 24, de preferência, entre 3 e 16, com mais preferência, entre 3 e 14, com mais preferência ainda, entre 3 e 12, com mais preferência, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono, e que seja ligado ao restante da molécula através de uma ligação simples, que inclui, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, cicloeptil, metil cicloexil, dimetil cicloexil, octaidroindeno, decaidronaftaleno, dodecaidrofenaleno, e similares.

O termo "grupo cicloalquenila" se refere a um grupo alifático não-aromático mono- ou policíclico que tenha entre 5 e 24, de preferência, entre 5 e 16, com mais preferência, entre 5 e 14, com mais preferência ainda, entre 5 e 12, com mais preferência, 5 ou 6 átomos de carbono, com uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, de preferência, com 1, 2 ou 3 ligações duplas carbono-carbono conjugadas ou não-conjugadas, e que seja ligado ao restante da molécula através de uma ligação simples, que inclui, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, um grupo ciclopent-1-en-1-il, e similares.

O termo "grupo cicloalquinila" se refere a um grupo alifático não-aromático mono- ou policíclico que tenha entre 5 e 24, de preferência, entre 5 e 16, com mais preferência, entre 5 e 14, com mais preferência ainda, entre 5 e 12, com mais preferência, 5 ou 6 átomos de carbono, com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono, de preferência, 1, 2 ou 3 ligações triplas carbono-carbono conjugadas ou não-conjugadas, e que seja ligado ao restante da molécula através de uma ligação simples, que inclui, por exemplo, e em um

caráter não-limitativo, um grupo cicloex-1-in-1-il, e similares.

O termo "grupo arila" se refere a um grupo aromático que tenha entre 6 e 30, de preferência, entre 6 e 5 -18, com mais preferência, entre 6 e 10, com mais preferência ainda, entre 6 ou 10 átomos de carbono, que compreende 1, 2, 3 ou 4 núcleos aromáticos, ligados através de uma ligação carbono-carbono, ou fundidos, que inclui, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, grupos fenila, naftila, difenila, 10 indenila, fenantrila ou antranila, entre outros; ou um grupo aralquila.

O termo "grupo aralquila" se refere a um grupo alquila substituído por um grupo aromático, tendo entre 7 e 24 átomos de carbono e que inclui, por exemplo, e em um 15 caráter não-limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$ -fenil, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftil), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftil), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenil)₂, e similares.

O termo "grupo heterociclila" se refere a um anel de hidrocarboneto com 3 a 10 membros, onde um ou mais átomos do anel, de preferência, 1, 2 ou 3 átomos do anel, são 20 elementos diferentes de carbono, tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre, e que possa ser saturado ou insaturado. Para os propósitos da presente invenção, o heterociclo pode ser um sistema monocíclico, bicíclico ou tricíclico, que pode incluir sistemas de anéis fundidos; e os átomos de 25 nitrogênio, oxigênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados no radial heterocíclico; o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado, e o radical heterociclil pode ser parcial ou completamente saturado ou pode ser aromático. O termo heterociclil se refere, com mais preferência, a um 30 anel com 5 ou 6 membros.

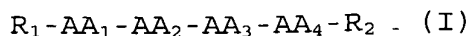
O termo "grupo heteroarilalquila" se refere a um grupo alquila substituído por um grupo heterociclil aromático substituído ou não-substituído, sendo que o grupo alquila tem

1 a 6 átomos de carbono e o grupo heterociclil aromático tem entre 2 e 24 átomos de carbono e de 1 a 3 átomos diferentes de carbono, e que inclui, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolil, $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolil, $-(CH_2)_{1-6}$ -tienil, $-(CH_2)_{1-6}$ -furil, $-(CH_2)_{1-6}$ -pirrolidinil, e similares.

Conforme compreendido nesta área técnica, pode haver um determinado nível de substituição nos radicais definidos anteriormente. Portanto, pode haver substituição em qualquer um dos grupos na presente invenção. Estas referências do documento aos grupos substituídos nos grupos da presente invenção indicam que o radical específico pode ser substituído em uma ou mais posições disponíveis por um ou mais substituintes, de preferência, em 1, 2 ou 3 posições, com mais preferência, em 1 ou 2 posições, e, com mais preferência, em 1 posição. Os ditos substituintes incluem, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, C_1-C_4 alquil; hidroxila; C_1-C_4 alcoxil; amino; C_1-C_4 aminoalquil; C_1-C_4 carboniloxil; C_1-C_4 oxicarbonil; halogênio, tal como flúor, cloro, bromo e iodina; ciano; nitro; azido; C_1-C_4 alquil sulfonil; tiol; C_1-C_4 alquiltio; ariloxil, tal como fenoxil; $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$; sendo que R_b e R_c são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, C_1-C_4 alquil, C_2-C_4 alquenil, C_2-C_4 alquinil, C_3-C_{10} cicloalquil, C_6-C_{18} aril, C_7-C_{17} aralquil, heterociclil com 3 a 10 membros ou grupo protetor do grupo amino.

COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Os compostos da invenção são definidos pela fórmula geral (I)



sendo que R_1 , AA_1 , AA_2 , AA_3 , AA_4 e R_2 têm os mesmos significados definidos anteriormente.

Os grupos R_1 e R_2 são ligados às terminações amino-terminal (N-terminal) e carbóxi-terminal (C-terminal) da

sequência peptídica.

De acordo com uma realização da presente invenção, R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H ou R_5 -CO-, sendo que R_5 é selecionado a partir do grupo que

5 consiste em um radical C_1 - C_{24} alquil substituído ou não-substituído, C_2 - C_{24} alquenil substituído ou não-substituído, C_2 - C_{24} alquinil substituído ou não-substituído, C_3 - C_{24} cicloalquil substituído ou não-substituído, C_5 - C_{24} cicloalquenil substituído ou não-substituído, C_5 - C_{24}

10 cicloalquinil substituído ou não-substituído, C_6 - C_{30} aril substituído ou não-substituído, C_7 - C_{24} aralquil substituído ou não-substituído, heterociclil com 3 a 10 membros substituído ou não-substituído, e heteroarilalquil substituído ou não-

15 substituído com de 2 a 24 átomos de carbono e de 1 a 3 átomos diferentes de carbono e uma cadeia de alquila de 1 a 6 átomos de carbono. Com mais preferência, R_1 é selecionado a partir de H, acetil, terc-butanoil, hexanoil, 2-metil hexanoil, cicloexano carboxil, octanoil, decanbil, lauroil, miristoil, palmitoil, estearoil, oleoil e linoleoil. Com mais

20 preferência, R_1 é H, acetil, lauroil, miristoil ou palmitoil. Em uma realização ainda mais preferencial, os radicais R_1 são H, acetil ou palmitoil.

De acordo com outra realização preferencial, R_2 é - NR_3R_4 , - OR_3 ou - SR_3 , sendo que R_3 e R_4 são independentemente

25 selecionados a partir do grupo que consiste em H, C_1 - C_{24} alquil substituído ou não-substituído, C_2 - C_{24} alquenil substituído ou não-substituído, C_2 - C_{24} alquinil substituído ou não-substituído, C_3 - C_{24} cicloalquil substituído ou não-

30 substituído, C_5 - C_{24} cicloalquenil substituído ou não-substituído, C_5 - C_{24} cicloalquinil substituído ou não-substituído, C_6 - C_{30} aril substituído ou não-substituído, C_7 - C_{24} aralquil substituído ou não-substituído, heterociclil com 3 a 10 membros substituído ou não-substituído, e heteroarilalquil

substituído ou não-substituído com de 2 a 24 átomos de carbono e de 1 a 3 átomos diferentes de carbono e uma cadeia de alquila de 1 a 6 átomos de carbono. Opcionalmente, R_3 e R_4 podem ser ligados por uma ligação carbono-carbono saturada ou insaturada, formando um ciclo com o átomo de nitrogênio. Com mais preferência, R_2 é $-NR_3R_4$ ou $-OR_3$, sendo que R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, C_1-C_{24} alquil substituído ou não-substituído, C_2-C_{24} alquenil substituído ou não-substituído, C_2-C_{24} alquinil substituído ou não-substituído, C_3-C_{10} cicloalquil substituído ou não-substituído, C_6-C_{15} aril substituído ou não-substituído e heterociclil com 3 a 10 membros substituído ou não-substituído, e heteroarilalquil substituído ou não-substituído com um anel de 3 a 10 membros e uma cadeia de alquila de 1 a 6 átomos de carbono. Com mais preferência, R_3 e R_4 são selecionados a partir do grupo que consiste em H, metil, etil, hexil, dodecil ou hexadecil. Com mais preferência, R_3 é H e R_4 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, metil, etil, hexil, dodecil ou hexadecil.

De acordo com uma realização ainda mais preferencial, R_2 é selecionado a partir de $-OH$ e $-NH_2$.

Com mais preferência, R_1 é acetil e R_2 é $-OH$.

De acordo com uma realização da presente invenção, AA_1 é $-Arg-$, AA_2 é $-His-$, AA_3 é $-His-$ e AA_4 é $-Cit-$.

De acordo com uma realização da presente invenção, AA_1 é $-Arg-$, AA_2 é $-Asn-$, AA_3 é $-Arg-$ e AA_4 é $-Cit-$.

De acordo com outra realização da presente invenção, R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, acetil, lauroil, miristoil ou palmitoil, AA_1 é $-L-Arg-$, AA_2 é $-L-His-$, AA_3 é $-L-His-$, AA_4 é $-L-Cit-$ e R_2 é $-NR_3R_4$ ou $-OR_3$, sendo que R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, grupos metil, etil, hexil, docecil e hexadecil, de preferência, R_2 é $-OH$ ou $-NH_2$. Com

mais preferência, R_1 é acetil e R_2 é -OH.

De acordo com outra realização da presente invenção, R_1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, acetil, lauroil, miristoil ou palmitoil, AA_1 é -L-Arg-,
 5 AA_2 é -L-Asn-, AA_3 é -L-Arg-, AA_4 é -L-Cit- e R_2 é -NR₃R₄ ou -OR₃, sendo que R_3 e R_4 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, grupos metil, etil, hexil, docecil e hexadecil, de preferência, R_2 é -OH ou -NH₂. Com mais preferência, R_1 é acetil e R_2 é -OH.

10 Em uma maneira preferencial, os compostos de fórmula (I) são selecionados a partir do grupo que consiste em:

Ac-Arg-His-His-Cit-OH,

Ac-Arg-Asn-Arg-Cit-OH,

15 Ac-Arg-Asn-His-Cit-OH,

Ac-Arg-His-Arg-Cit-OH,

Palm-Arg-His-His-Cit-OH,

Palm-Arg-Asn-Arg-Cit-OH,

Palm-Arg-Asn-His-Cit-OH,

20 Palm-Arg-His-Arg-Cit-OH,

Ac-Arg-His-His-Cit-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

Ac-Arg-Asn-Arg-Cit-NH-(CH₂)₁₅-CH₃,

H-Arg-His-His-Cit-NH₂, e

H-Arg-Asn-Arg-Cit-NH₂,

25 misturas ou sais cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitáveis destes. Os peptídeos da presente invenção podem estar presentes como estereoisômeros ou misturas de estereoisômeros; por exemplo, os aminoácidos que os formam podem ter uma configuração L-, D- ou podem ser
 30 racêmicos independentemente uns dos outros. Portanto, é possível obter misturas isoméricas, assim como misturas racêmicas ou diastereoméricas ou diaestereoisômeros ou enantiômeros puros, dependendo do número de carbonos

assimétricos e dos isômeros ou misturas isoméricas presentes. As estruturas preferenciais para os peptídeos da invenção são isômeros puros, ou seja, enantiômeros ou diaestereoisômeros.

Por exemplo, quando for declarado que AA₁ pode ser
5 -Arg-, compreende-se que AA₁ seja selecionado a partir de -L-Arg-, -D-Arg- ou misturas racêmicas ou não-racêmicas de ambos. Da mesma forma, quando for dito que AA₂ pode ser -His-, compreende-se que o mesmo possa ser -L-His-, -D-His- ou misturas racêmicas ou não-racêmicas de ambos. Os métodos
10 descritos no presente documento permitem que o elemento versado na técnica obtenha cada um dos estereoisômeros do peptídeo da invenção escolhendo-se o aminoácido com a configuração adequada.

No âmbito da presente invenção, incluem-se,
15 adicionalmente, sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis de peptídeos proporcionados por esta invenção. O termo "sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis" significa um sal genericamente reconhecido por seu uso em animais, e, mais particularmente, em seres humanos, e inclui
20 os sais usados para formar sais de adição de bases, sejam inorgânicos, tal como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio ou alumínio, entre outros, sejam orgânicos, tal como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, etilamina,
25 dietilamina, etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, arginina, lisina, histidina, ou piperazina, entre outros; ou sais de adição de ácidos, sejam orgânicos, tal como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, acetato, citrato, lactato, malonato, maleato, tartrato, fumarato, benzoato,
30 aspartato, glutamato, succinato, oleato, trifluoroacetato, oxalato, pamoato ou gluconato, entre outros, sejam inorgânicos, tal como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, cloreto, sulfato, borato, ou carbonato, entre

outros. A natureza do sal não é crítica, desde que seja cosmeticamente ou farmacologicamente aceitável. Os sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis dos peptídeos da invenção podem ser obtidos através de métodos 5 convencionais bem conhecidos no estado da técnica [Berge S. M., Bighley LD. e Monkhouse D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci 66:1-19].

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

A síntese dos peptídeos da invenção, seus 10 estereoisômeros ou seus sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis podem ser constituídos por meio de métodos convencionais, conhecidos no estado da técnica, tal como por métodos de síntese peptídica em fase sólida [Stewart J. M. e Young J. D. (1984) "Solid Phase Peptide 15 Synthesis, 2nd edition" Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. and Bodanzsky A. (1984) "The practice of Peptide Synthesis" Springer Verlag, New York; Lloyd-Williams P., Albericio F. and Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, 20 Boca Raton, FL, USA], síntese de solução, uma síntese de combinação em métodos de fase sólida e síntese em solução ou enzimática [Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" J.Biol.Chem. 255:8234-8238]. Os peptídeos também podem ser obtidos a partir de 25 fermentação de cepa bacteriana modificada ou não, por engenharia genética com a finalidade de se obter as sequências desejadas ou por hidrólise controlada de proteína animal ou vegetal, de preferência, vegetal, liberando os fragmentos peptídicos que contêm pelo menos a sequência 30 desejada.

Por exemplo, um método para obtenção dos peptídeos da invenção tendo a (I) fórmula, inclui os seguintes estágios:

- acoplamento de aminoácidos, tendo a terminação N-terminal protegida e a terminação C-terminal livre, em um aminoácido com sua terminação N-terminal livre e a terminação C-terminal protegida ou unida a um suporte sólido;

5 - eliminação do grupo de proteção da terminação N-terminal;

- repetição da sequência de acoplamento e eliminação da terminação N-terminal até que a sequência peptídica desejada seja obtida;

10 - eliminação do grupo de proteção da terminação C-terminal ou excisão do suporte sólido.

De preferência, a terminação C-terminal é unida a um suporte sólido e o processo ocorre em fase sólida, portanto, compreende o acoplamento de aminoácidos com a terminação N-terminal protegida e a terminação C-terminal livre em um aminoácido com sua terminação N-terminal livre e a terminação C-terminal unida a um suporte polimérico; a eliminação do grupo de proteção da terminação N-terminal; e a repetição desta sequência quantas vezes forem necessárias até que um tetrapeptídeo seja obtido, e, finalmente, o peptídeo sintetizado de suporte polimérico original é removido através de excisão.

Os grupos funcionais em cadeias laterais de aminoácidos são convenientemente protegidos por grupos de proteção temporais ou permanentes ao longo da síntese, e podem ser simultânea ou ortogonalmente desprotegidos à excisão de peptídeo de suporte polimérico.

Alternativamente, a síntese em fase sólida ocorre através de uma estratégia convergente que acopla um dipeptídeo ou um tripeptídeo através do suporte polimérico ou em um dipeptídeo ou aminoácido previamente unido ao suporte polimérico. As estratégias de síntese convergente são amplamente conhecidas pelos especialistas em questão e são

descritas em Lloyd-Williams P., Albericio F. and Giralt E. en "Convergent solid-phase peptide synthesis" (1993) Tetrahedron 49:11065-11133.

O processo pode compreender estágios adicionais, tal como a desproteção das terminações N-terminal e C-terminal e/ou excisão de peptídeo do suporte polimérico em ordem aleatória, utilizando-se processos e condições padrão conhecidos no campo, após os quais os grupos funcionais das ditas terminações podem ser modificados. A modificação opcional das terminações N-terminal e C-terminal pode ser realizada com um peptídeo de fórmula (I) ancorado ao suporte polimérico ou uma vez que o peptídeo tiver sido removido do suporte polimérico.

Opcionalmente, R_1 pode ser introduzido através da reação da terminação N-terminal do peptídeo da invenção com um R_1-X , sendo que o R_1 tem o significado supramencionado e X é um grupo saliente, tal como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, grupo tosil, grupo mesil e grupos halogênio, entre outros, através de uma reação de substituição nucleofílica, na presença das bases e solventes certos, e tais fragmentos têm aqueles grupos funcionais que não participam na formação da ligação N-C, convenientemente protegidos pelos grupos protegidos temporais ou permanentes.

Opcional e/ou adicionalmente, os radicais R_2 podem ser introduzidos por uma reação do composto HR_2 , sendo que R_2 é $-OR_3$, $-NR_3R_4$ ou $-SR_3$, com um fragmento complementar correspondente ao peptídeo de fórmula (I), sendo que R_2 é $-OH$ na presença do solvente e base certos, tal como, por exemplo, N_1N diisopropil etilamina ou trietilamina ou um aditivo, tal como 1-hidróxi benzotriazola (HOBt) ou hidróxi benzotriazola (HOAt) e um agente desidratante, tal como carbodiimida, um sal de urânio, um sal de fosfônio ou um sal de amidínio, entre outros, ou formando-se previamente um haleto de acila

com, por exemplo, cloreto de tionil, com a finalidade de obter um peptídeo de fórmula geral (I) de acordo com a invenção, sendo que tais fragmentos apresentam aqueles grupos funcionais que não participam na formação da ligação N-C, convenientemente protegidos pelos grupos protegidos temporais ou permanentes ou, alternativamente, outros radicais R_2 podem ser introduzidos por incorporação simultânea ao processo de excisão de peptídeo do suporte polimérico.

Um especialista em questão compreenderá facilmente que os estágios de desproteção/excisão das terminações C-terminal e I-terminal e sua derivatização posterior podem ocorrer em qualquer ordem, de acordo com os processos conhecidos no campo [Smith, M. B. and March, J. (1999) "March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure", 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001].

O termo "grupo de proteção" se refere a um grupo que bloqueia um grupo funcional orgânico e pode ser eliminado sob condições controladas. Os grupos de proteção, suas reatividades relativas e as condições sob as quais eles permanecem inertes são conhecidos pelo especialista em questão.

Exemplos de grupos de proteção representativos para o grupo amino são amidas, tais como, acetato de amida, benzoato de amida, pivalato de amida; carbamatos, tais como, bencilóxi carbonil (Cbz), para-nitrobenzilóxi carbonil (pNZ), terc-butilóxi carbonil (Boc), 2,2,2-tricloroetóxi carbonil (Troc), 2-(trimetilsilil)etóxi carbonil (Teoc), 9-fluorenilmetilóxi carbonil (Fmoc), alilóxi carbonil (Alloc), entre outros; de preferência, Boc ou Fmoc.

Exemplos de grupos representativos para o grupo carboxila são ésteres, tais como terc-butil éster (tBu), alol éster (All), trifenilmetil éster (tritol éster, Trt), cicloexil éster (cHex), benzil éster (BzI)1 o-nitrobenzil

éster, p-nitrobenzil éster, p-metóxi benzil éster, trimetilsilil éster, entre outros; sendo que os grupos de proteção preferenciais da invenção são All, tBu, cHex, BzI e Trt ésteres.

5 Os aminoácidos trifuncionais podem ser protegidos durante o processo sintético com grupos de proteção ortogonais temporais ou permanentes aos grupos de proteção das terminações N-terminal e C-terminal. O grupo guanidina de arginina pode ser protegido com o grupo 2,2,5,7,8-
10 pentametilmroman-6-sulfonil (Pmc), 2,2,4,6,7-pentametil diidrobenzofuran-5-sulfonil (Pbf), para-tolueno sulfonil (tosil, Tos) ou 4-metóxi-2,3,6-trimetilbenzeno sulfonil (Mtr), entre outros; o grupo imidazol de histidina pode ser protegido com grupo tosil (Tos), grupo terc-butilóxi carbonil
15 (Boc), grupo tritil (Trt), grupo metiltritil (Mtt) ou grupo 2,4-dinitrofenil (Dnp) entre outros; e o grupo amida de asparagina pode ser protegido com o grupo tritil (Trt) ou grupo xantil (Xan) ou pode ser usado sem proteção do grupo amida.

20 Em uma realização preferencial, a estratégia de proteção de grupo usada é a estratégia na qual os grupos amino são protegidos através de Boc, os grupos carboxil são protegidos através de BzI, cHex ou All, e a cadeia lateral de arginina é protegida com Mtr ou Tos, a cadeia de asparagina é
25 usada sem proteção e a cadeia de histidina é protegida com Tos ou Dnp.

Em outra realização preferencial, a estratégia de proteção de grupo usada é a estratégia na qual os grupos amino são protegidos através de Fmoc, os grupos carboxil são
30 protegidos com tBu, All ou Trt, a cadeia lateral de arginina é protegida com Pmc ou Pbf, a cadeia de asparagina é protegida com Trt e a cadeia de histidina é protegida com Trt ou Mtt.

Exemplos desses e outros grupos de proteção adicionais, sua introdução e eliminação podem ser encontrados descritos em [Greene TW. and Wuts P. GM., (1999) "Protective groups in organic synthesis" John Wiley & Sons, New York; 5 Atherton B. and Sheppard R. C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" IRL Oxford University Press]. O termo "grupos de proteção" também inclui suportes poliméricos empregados em síntese em fase sólida.

Quando a síntese for realizada total ou 10 parcialmente em fase sólida, parte dos suportes sólidos a serem usados no método da invenção são suportes de poliestireno, polietileno glicol enxertado em poliestireno e similares, tal como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, resinas de p-metilbenzidrilamina (MBHA) [Matsueda 15 G. R. and Stewart JM. (1981). "A p-metilbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" Peptides 2:45-50], resinas de 2-clorotritil [Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. and Schäfer W. (1989) "Darstellung geschützter Peptid-fragmente 20 unter Einsatz substituierter Triphenylmetil-harze" Tetrahedron Lett. 30:3943-3946; Barlos K., Gatos D., Kapolos S., Papaphotiu G., Schafer W. and Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten Peptid-fragmenten mit Harzen. Einsatz von 2-Chlorotritylchlorid zur Synthese von 25 Leu 15 -gastrin I" Tetrahedron Lett. 30:3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas Chem Matrix® (Matrix Innovation, Inc) e similares, que pode incluir ou não um espaçador lábil, tal como ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetóxi-fenóxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., 30 Biancalana S., Gera L, Masada R.I., Hudson D. and Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmetiloxycarbonyl)aminometil-3,5-dimethoxy-phenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-

terminal peptide amides under mild conditions" J. Org. Chem. 55:3730-3743], o ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetóxi fenil)] fenóxi acético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenylmetilester resin" Tetrahedron Lett. 28:3787-3790], Wang [Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" J. Am. Chem. Soc. 95:1328-1333] e similares que permitam uma desproteção e uma excisão simultâneas do peptídeo do suporte polimérico.

COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS OU FARMACÊUTICAS

Os peptídeos da invenção podem ser administrados para inibir MMPs através de qualquer meio que realize contato dos peptídeos com o sítio de ação destes no corpo de um mamífero, de preferência, em seres humanos, e sob a forma de uma composição que os contenha.

Nesse sentido, outro aspecto da invenção consiste em uma composição cosmética ou farmacêutica que compreenda pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou seus sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis com pelo menos um adjuvante cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitável. Essas composições podem ser preparadas por métodos convencionais conhecidos pelos elementos versados na técnica ["Harry's Cosmetology", Eight edition (2000) Rieger MM., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

Os peptídeos da presente invenção apresentam solubilidade em água variável, de acordo com a natureza de sua sequência ou de acordo com as possíveis modificações que eles apresentam nas terminações N-terminal e/ou C-terminal. Portanto, os peptídeos da presente invenção podem ser

incorporados em composições por meio de uma solução aquosa, e aqueles que não forem solúveis em água podem ser solubilizados em solventes convencionais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis, tais como, por exemplo, e em um
5 caráter não-limitativo, etanol, propanol, isopropanol, propileno glicol, glicerina, butileno glicol ou polietileno glicol, ou qualquer combinação destes.

A quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz dos peptídeos da invenção a ser administrada para
10 tratar uma condição, distúrbio e/ou patologia, assim como sua dosagem, dependerá de diversos fatores, que incluem idade, condição do paciente, gravidade do distúrbio ou patologia, a rota de frequência de administração e a natureza particular dos peptídeos a serem usados.

A "quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz" significa uma quantidade não-tóxica de peptídeo (s) que seja suficiente para proporcionar o efeito desejado. Os peptídeos da invenção são usados na composição cosmética ou farmacêutica da presente invenção em concentrações que sejam
20 cosmeticamente ou farmacêuticamente eficazes para se obter o efeito desejado; de preferência, em relação ao peso total da composição, entre 0,00000001% (em peso) e 20% (em peso); de preferência, entre 0,000001% (em peso) e 20% (em peso), com mais preferência, entre 0,0001% (em peso) e 10% (em peso) e,
25 com mais preferência ainda, entre 0,0001% (em peso) e 5% (em peso).

Os peptídeos da invenção também podem ser incorporados a sistemas de distribuição cosmética ou farmacêutica e/ou a sistemas de liberação sustentada.

O termo "sistemas de distribuição" se refere a um diluente, adjuvante, excipiente ou carreador com os quais se administra o peptídeo da invenção. Esses carreadores cosméticos ou farmacêuticos podem ser líquidos; tal como
30

água, óleos ou tensoativos, que incluem aqueles de origem petrolífera, animal, vegetal ou sintética; tal com, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim, óleos de castor, polisorbatos, ésteres de sorbitano, éter sulfato, sulfatos, betaínas, glucosídeos, maltoídeos, alcoóis graxos, nonoxinóis, poloxâmeros, polioxietilenos, polietineno glicóis, dextrose, glicerol, digitonina e similares.

Em "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin, existem solventes, adjuvantes ou excipientes descritos como carreadores adequados.

O termo "liberação sustentada" é usado em um sentido convencional referindo-se a um sistema de distribuição para um composto que proporciona uma liberação do dito composto durante um período de tempo e, de preferência, embora não necessariamente, com níveis constantes de liberação de composto ao longo de um período de tempo.

Exemplos de sistema de liberação ou sistema de liberação sustentada são lipossomas, lipossomas misturadas, milipartículas, micropartículas, nanopartículas, nanopartículas lipídicas sólidas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas misturadas com tensoativo, micelas misturadas com fosfolipídeo-tensoativo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, assim como microemulsões e nanoemulsões, que possam ser adicionados com a finalidade de se obter uma penetração maior do ingrediente ativo e/ou aperfeiçoar suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

As formulações de liberação sustentada podem ser preparadas por meio de métodos conhecidos no estado da técnica, e as composições que as contêm pode ser

administrada, por exemplo, através de administração tópica, incluindo os apliques adesivos e apliques não-adesivos e apliques microelétricos, ou através de administração sistêmica, tal como, por exemplo, e em um caráter não-
5 limitativo, por via oral, nasal, retal, implante ou injeção subcutânea, ou implante ou injeção direta em uma parte específica do corpo, e, de preferência, elas precisam liberar uma quantidade relativamente constante dos peptídeos da invenção. A quantidade de peptídeo contida na formulação de
10 liberação sustentada dependerá, por exemplo, do sítio de administração, das cinéticas e da duração da liberação do peptídeo da invenção, assim como da natureza da condição, distúrbio e/ou patologia a ser tratada ou prevenida.

Os peptídeos da presente invenção também podem ser
15 absorvidos em polímeros orgânicos sólidos ou em supórtes minerais sólidos, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, pó de talco, bentonita, sílica, amido e maltodextrina, entre outros.

Os peptídeos da invenção também podem ser
20 incorporados em tecidos, panos não-tecidos ou dispositivos médicos que estejam em contato direto com a pele, mucosas e/ou couro cabeludo, de tal modo que eles liberem os peptídeos da invenção seja por biodegradação do sistema de ancoragem ao tecido, pano não-tecido ou dispositivo médico ou
25 pelo atrito do último com o corpo, pela umidade corporal, pelo pH da pele ou pela temperatura corporal. Da mesma forma, os tecidos e panos não-tecidos podem ser usados para fabricar peças de vestuário que fiquem em contato direto com o corpo. De preferência, os tecidos, panos não-tecidos e dispositivos
30 médicos contendo os peptídeos da invenção são usados para o tratamento e/ou cuidado dessas condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo, que resultam a partir da super-expressão de MMP ou em um aumento na

atividade de MMP.

Exemplos de tecidos, panos não-tecidos, peças de vestuário, dispositivos médicos e meios para imobilizar os peptídeos aos mesmos, incluindo os sistemas de distribuição e/ou os sistemas de liberação sustentada descritos anteriormente, são descritos na literatura e são conhecidos no estado da técnica [Schaab CK. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242:55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol, v.33, Hipler U.C. and Eisner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R. K., McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Jones D. S. and Cuddy J. (2004) "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial" J. Cont. Release 97:313-320]. Os tecidos, panos não-tecidos, peças de vestuário, dispositivos médicos adequados consistem em bandagens, gazes, camisetas, meias, meia-calça, roupas íntimas, cintas, luvas, fraldas, papel higiênico, curativos, lençóis, lenços, hidrogéis, apliques adesivos, apliques não-adesivos, apliques microelétricos e/ou máscaras faciais.

As preparações cosméticas ou farmacêuticas contendo os peptídeos da presente invenção, estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, podem ser usadas em diferentes tipos de formulações de aplicação tópica ou transdérmica que incluirão, opcionalmente, os excipientes cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis necessários para a formulação da forma de dosagem desejada [Fauli i Thilo C. (1993) in "Tratado de Farmacia Galenica", Luzan 5, S. A. Ediciones, Madrid].

As formulações de aplicação tópica ou transdérmica podem ser apresentadas em qualquer forma de dosagem sólida,

líquida ou semi-sólida, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, cremes, múltiplas emulsões, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo emulsões de óleo e/ou silicone em água, emulsões de água em óleo e/ou silicone, emulsões do tipo água/óleo/água ou água/silicone/água e emulsão do tipo óleo/água/óleo ou silício/água/silício, composições anidrosas, dispersões aquosas, óleos, leites, bálsamos, espumas, loções, géis, géis cremosos, soluções hidroalcoólicas, soluções hidroglicólicas, embrocações, soluções salinas, sabões, xampus, condicionadores, soros, películas polissacarídicas, unguentos, musses, pomadas, pós, barras, lápis e aerossóis ou sprays, incluindo formulações não-enxaguáveis e formulações enxaguáveis. Essas formulações de aplicação tópica ou transdérmica podem ser incorporadas através de técnicas conhecidas pelos elementos versados na técnica aos diferentes tipos de acessórios sólidos, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, lenços, hidrogéis, apliques adesivos, apliques não-adesivos, apliques microelétricos ou máscaras faciais; ou podem ser incorporadas em diferentes produtos de linha de maquiagem, tais como cremes de base de maquiagem; tais como, por exemplo, cremes de base de maquiagem fluidos ou sólidos, loções para remoção de maquiagem, leites para remoção de maquiagem, corretivos para os olhos, sombras para os olhos, batons, protetores labiais, brilhos labiais e pós, entre outros.

As composições cosméticas ou farmacêuticas da invenção podem incluir agentes que aumentem a absorção percutânea dos peptídeos da presente invenção, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, dimetil sulfóxido, dimetil acetamida, dimetil formamida, tensoativos, azona (i-dodecilazacicloptan-2-ona), álcool, ureia, etóxi diglicol, acetona, propileno glicol ou polietileno glicol, entre

outros. Da mesma forma, as composições cosméticas ou farmacêuticas da presente invenção podem ser aplicadas em áreas locais a serem tratadas por iontoforese, sonoforese, eletroporação, apliques microelétricos, pressão mecânica, gradiente de pressão osmótica, tratamento oclusivo, microinjeções, ou injeções desprovidas de agulhas de pressão por meio de pressão, tais como, por exemplo, injeções de pressão de oxigênio, ou qualquer combinação destes, para o propósito de se obter uma penetração maior do peptídeo da invenção. A área de aplicação será determinada pela natureza da condição, distúrbio e/ou patologia a ser prevenida ou tratada.

Da mesma forma, as composições cosméticas contendo os peptídeos da presente invenção, estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, podem ser usadas em diferentes tipos de formulações para sua administração oral, de preferência, sob a forma de cosméticos orais, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, cápsulas, incluindo cápsulas gelatinosas, tabletes, incluindo tabletes revestidos com açúcar, pós, formas granuladas, gomas de mascar, soluções, suspensões, emulsões, xaropes, películas polissacarídicas, geleias ou gelatinas, assim como qualquer outra apresentação conhecida por um elemento versado na técnica. Particularmente, os peptídeos da invenção podem ser incorporados em qualquer forma de alimento funcional ou fortificado, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, barras dietéticas ou pós compactados ou não-compactados. Esses pós podem ser solubilizados em água, água gasosa, laticínios, derivados de soja, ou podem ser incorporados em barras dietéticas. Os peptídeos da presente invenção podem ser formulados com excipientes e adjuvantes usuais para composições orais ou suplementos alimentares, tais como, por exemplo, e em um

caráter não-limitativo, componentes graxos, componentes aquosos, hidratantes, preservativos, agentes de texturização, sabores, aromas, antioxidantes e colorantes comumente encontrados na indústria alimentícia. As composições

5 cosméticas ou farmacêuticas contendo os peptídeos da presente invenção, estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, podem ser administradas, não apenas por rotas transdérmicas ou tópicas, mas, adicionalmente, através de qualquer outro tipo de rota

10 adequada, por exemplo, por rota oral ou parenteral, às quais estas incluirão os excipientes farmacêuticamente aceitáveis necessários para a formulação da forma de dosagem adequada. No contexto da presente invenção, o termo "parenteral" inclui rota nasal; rota retal; injeções subcutâneas, intradérmicas

15 ou intravasculares; tais como injeções intravenosas, intramusculares, intravitreaais, espinhais, intracranianas, intra-articulares, intratecais, e intraperitoneais; assim como qualquer outra técnica de injeção ou infusão similar. Uma revisão das diferentes formas de dosagem farmacêutica de

20 ingredientes ativos e dos excipientes necessários para obtenção da forma de dosagem pode ser encontrada em "Tratado de Farmacia Galenica", C. Fauli i Trillo, 1993, Luzan 5, S. A. Ediciones, Madrid.

Entre os adjuvantes cosmeticamente ou

25 farmacêuticamente aceitáveis descritos na presente invenção, incluem-se ingredientes adicionais comumente usados em composições destinadas ao tratamento e/ou cuidado da pele, mucosas e/ou couro cabeludo, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, outros agentes que inibem MMP,

30 agentes estimulantes ou inibitórios da síntese de melanina, agentes braqueadores ou despigmentantes, agentes pró-pigmentantes, agentes auto-bronzeadores, agentes anti-envelhecimento, agentes inibitórios da sintase de NO, agentes

antioxidantes, sequestrantes de radicais livres e/ou agentes anti-poluentes atmosféricos, agentes anti-glicação, agentes emulsificantes, emolientes, solventes orgânicos, propelentes líquido, condicionadores de pele, tais como umectantes, substâncias de retenção de umidade, alfa-hidróxi ácidos, beta-hidróxi ácidos, hidratantes, enzimas hidrolíticas epidérmicas, vitaminas, pigmentos ou colorantes, corantes, polímeros de gelificação, espessantes, tensoativos, amaciantes, agentes anti-ruga, agentes capazes de reduzir ou tratar bolsas sob os olhos, agentes esfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes fungicidas, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes que estimulam a síntese de macromoléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou agentes capazes de prevenir ou inibir sua degradação, agentes que estimulam a síntese de colágeno, agentes que estimulam a síntese de elastina, agentes que estimulam a síntese de decorina, agentes que estimulam a síntese de laminina, agentes que estimulam a síntese de defensina, agentes que estimulam a síntese de chaperona, agentes que estimulam a síntese de aquaporina, agentes que estimulam a síntese de ácido hialurônico, agentes que estimulam a síntese de lipídeos e componentes do estrato córneo (ceramidas, ácidos graxos, etc.), outros agentes que inibem a degradação de colágeno, agentes que inibem a degradação de elastina, agentes que estimulam a proliferação de fibroblastos, agentes que estimulam a proliferação de queratinócitos, agentes que estimulam a proliferação de adipócitos, agentes que estimulam a proliferação de melanócitos, agentes que estimulam a diferenciação de queratinócitos, agentes que estimulam a diferenciação de adipócitos, agentes que inibem a acetilcolinesterase, agentes dermo-relaxantes, agentes que estimulam a síntese de glicosaminoglicanos, agentes de reparo de DNA, agentes protetores de DNA, agentes anti-irritantes,

agentes para o tratamento e/ou cuidado de pele sensível, agentes de firmeza, agentes anti-estrias, agentes adstringentes, agentes que regulam a produção sebácea, agentes que estimulam a lipólise, agentes anti-celulite, 5 agentes que estimulam a cicatrização, agentes de cicatrização coadjuvantes, agentes que estimulam a reepitelização, agentes reepitelizantes coadjuvantes, fatores de crescimento de citocinas, agentes calmantes, agentes antiinflamatórios, agentes que agem na circulação capilar e/ou microcirculação, 10 agentes que estimulam a angiogênese, agentes que inibem a permeabilidade vascular, agentes que agem no metabolismo celular, agentes destinados a aperfeiçoarem a junta dérmica-epidérmica, agentes que induzem o crescimento de cabelos, agentes que inibem ou retardam o crescimento de cabelos, 15 preservativos, perfumes, agentes quelantes, extratos vegetais, óleos essenciais, extratos marinhos, agentes provenientes de um processo de bio-fermentação, sais minerais, extratos celulares e protetores solares (agentes fotoprotetores orgânicos ou minerais que são ativos contra 20 raios ultravioleta A e/ou B), entre outros, desde que sejam física ou quimicamente compatíveis aos componentes restantes da composição e especialmente com os peptídeos de fórmula geral (contidos na composição da presente invenção. Da mesma forma, a natureza desses ingredientes adicionais não deve 25 alterar, de modo inaceitável, os benefícios dos peptídeos da presente invenção. Os ditos ingredientes adicionais podem ser sintéticos ou naturais, tais como, por exemplo, extratos vegetais, ou provenientes de um processo de bio-fermentação. Exemplos adicionais podem ser encontrados em CTFA Cosmetic 30 Ingredient Handbook, Eleventh Edition (2006).

Um aspecto adicional da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica contendo uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao

menos um peptídeo da invenção, estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis destes e, adicionalmente, uma quantidade cosmeticamente ou farmacologicamente eficaz de ao menos um componente sintético, extrato natural ou produto proveniente de um processo de biofermentação com atividade inibitória de MMP, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, extratos naturais contendo ácido ursólico, isoflavonas tipo genisteína, quercetina, carotenóide, licofeno, extrato de soja, extrato de mirtilo, extrato de alecrim, extrato de Trifolium pratense (trevo violeta), extrato de Phormium tenax (fórmio), extrato de kakkon-to, extrato de sálvia, retinol e seus derivados, ácido retinóico e seus derivados, sapogeninas, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, diosgenina, hecogenina, smilagenina, sarsapogenina, tigogenina, iamogenina e iucagenina entre outros, Collalift® [INCI: Hydrolyzed Malt Extract], Juvenesce [INCI: Ethoxydiglicol and Caprylic Triglyceride, Retinol, Ursolic Acid, Phytonadione, llomastat] ou EquiStat [INCI: Pyrus Malus Fruit Extract, Glycine Soja Seed Extract] comercializado por Coletica/Engelhard, Pepha®-Timp [INCI: Human Oligopeptide-20], Regu-Age [INCI: Hydrolyzed Rice Bran Protein, Glycine Soja Protein, Oxido Reductases] ou Colhibin [INCI: Hydrolyzed Rice Protein] comercializado por Pentapharm, Lipeptide [INCI: Hydrolyzed vegetable protein] comercializado por Lipotec, Litchiderm™ [INCI: Litchi Chinensis pericarp extract] ou Arganyl™ [INCI: Argania Spinosa Leaf Extract] comercializado por Laboratories Serobiologiques/Cognis, MDI Complex® [INCI: glycosaminoglycans] ou ECM-Protect® [INCI: Water (Aqua), Dextran, Tripeptide-2] comercializado por Atrium Innovations, Dakaline [INCI: Prunus amygdalus dulcis, Anogeissus leiocarpus bark extract] comercializado por Soliance,

Homeostatine [INCI: Enteromorpha compressa, Caesalpinia Spinosa] comercializado por Provital, Timp-Peptide [INCI sugerido: Acetyl Hexapeptide] ou ECM Moduline [INCI sugerido: Palmitoyl tripeptide] comercializado por Infnitec Activos, IP2000 [INCI: Dextran, Trifluoroacetyl tripeptide-2] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Actimp 1.9.3® [INCI: Hydrolyzed Lupine Protein] comercializado por Expanscience Laboratories, Vitaderm® [INCI: Alcohol, Water (Aqua), Glycerin, Hydrolyzed Rice Protein, Ilex Aquifolium Extract, Sodium Ursolate, Sodium Oleanolate] comercializado por Rahn, adapaleno, tetraciclina e seus derivados como, minociclina, rolitetraciclina, clortetraciclina, metaciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, demeclociclina e seus sais, Batimastat [BB94; [4-([N-hydroxyamine)-2R-isobutyl-3IS-(thiophen-2-ylthiomethyl)succinyl]-L-phenylalanine-N-methylamide], Marimastat [BB2516; [2S-[N4(R*)2R*,3S]]-N4[2,2-dimethyl-1-[methylaminocarbonyl]propyl]-N1,2-dihydroxy-3-(2-methylpropyl) butanediamine], entre outros.

De modo semelhante, as composições cosméticas ou farmacêuticas da presente invenção podem conter, adicionalmente, uma quantidade cosmeticamente ou farmaceuticamente eficaz de ao menos um analgésico e/ou composto antiinflamatório que vise reduzir o inchaço e irritação associados aos processos inflamatórios, sendo que ocorre uma super-expressão e/ou super-atividade de MMP. Dentre esses compostos, pode-se destacar os compostos sintéticos, como hidrocortisona, clobetasol, dexametasona, prednisona, paracetamol, ácido acetilsalicílico, amoxiprina, benorilato, salicilato de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metila, salicilato de magnésio, salsalato, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, ibuprofeno,

carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno,
 cetoprofeno, ceterolaco, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina,
 ácido tiaprofênico, suprofenos, ácido mefenâmico,
 meclofenamato, ácido meclofenâmico, ácido tolfenâmico,
 5 nabumetona, fenilbutazona, azapropazona, metamizola,
 oxifenbutazona, sulfinpirazona, piroxicam, lomoxicam,
 meloxicam, tenoxicam, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib,
 parecoxib, rofecoxib, valdecoxib, nimesulida, licofelona,
 ácido graxo ômega-3 e seus biometabólitos, morfina, codeína,
 10 oxicodona, hidrocodona, diamorfina, petidina, tramadol,
 brupenorfinina, benzocaína, lidocaína, cloroprocaína,
 tetracaína, procaína, antidepressivos tricíclicos,
 amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina,
 sabolol, pantenol, biotina, dissódio lauriminodipropionato de
 15 tocoferil fosfato, ciclopirox olamina, ácido
 nordiidroguaiarético, Neutrazen™ [INCI: Water (Aqua),
 Butylenen Glycol, Dextran, Palmitoyl Tetrapeptide-8]
 comercializado por Atrium Innovations, Meliprene® [INCI:
 Dextran, Acetyl Heptapeptide-1] comercializado por Institut
 20 Europeen de Biologie Cellulaire, coenzima Q10 ou
 alquilglicerol éteres, ou extratos naturais ou óleos
 essenciais com atividade analgésica e/ou antiinflamatória,
 tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo,
 madecassosida, echinacina, óleo de semente de amaranto, óleo
 25 de sândalo, extrato de placenta, extrato das folhas de
 pereira, Aloe vera, Arnica montana, Artemisia vulgaris,
 Asarum maximum, Calendula officinalis, Capsicum, Centipeda
 cunninghamii, Chamomilla recutita, Crinum asiaticum,
 Hamamelis virginiana, Harpagophytum procumbens, Hypericum
 30 perforatum, Lilium candidum, Malva sylvestris, Melaleuca
 alternifolia, Origanum majorana, Salix alba, Silybum
 marianum, Tanacetum parthenium ou Uncaria guianensis, entre
 outros.

Adicionalmente, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes e, adicionalmente, uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos um extrato ou combinação de extratos com atividade cicatrizante e/ou reepitelizante ou eficaz como coadjuvantes em processos de cicatrização e/ou reepitelizante, tais como extratos de Centella asiatica, Rosa moschata, Echinacea angustifolia, Symphytum officinal, Equisetum arvense, Hypericum perforatum, Mimosa tenuiflora, Aloe vera, Polyplant® Epithelizing [INCI: Calendula Officinalis, Hypericum Perforatum, Chamomilla Recutita, Rosmarinus Officinalis] comercializado por Provital, Cytokinol® LS 9028 [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCI] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis ou Deliner® [INCI: Zea May (Corn) Kernel Extract] comercializado por Coletica/Engelhard entre outros, e/ou uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos um composto, extrato ou produto sintético provenientes de um processo de biofermentação com atividade cicatrizante e/ou reepitelizante ou eficaz como coadjuvantes em processos de cicatrização e/ou reepitelização, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, caderinas, integrinas, selectinas, receptores de ácido hialurônico, imunoglobulinas, fatores de crescimento de fibroblasto, fator de crescimento de tecido conjuntivo, fator de crescimento de plaquetas, fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento tipo insulina, fator de crescimento do queratinócito, fatores de estímulo à formação de colônia, fator transformador de crescimento beta,

fator alfa de necrose tumoral, interferonas, interleucinas, metaloproteinases de matriz, receptores de proteína tirosina fosfatase, Antarcticine® [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract] ou Decorinyl™ [INCI: Tripeptide-10 Citrulline],
 5 comercializado por Lipotec, entre outros.

Um aspecto adicional da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros,
 10 misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis deste e, adicionalmente, uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos um extrato com atividade anti-rugas e/ou antienvhecimento, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo,
 15 extratos de Vitis vinifera, Rosa canina, Curcuma longa, Iris pallida, Theobroma cacao, Ginkgo biloba, ou Dunaliella salina, entre outros, e/ou ao menos um composto sintético, extrato ou produto proveniente de um processo de biofermentação com atividade anti-rugas e/ou
 20 antienvhecimento, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3] ou Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3, Palmitoyl Oligopeptide] comercializado por Sederma, Vialox® [INCI: Pentapeptide-3] ou Syn-ake® [INCI: Dipeptide Diaminobutyroyl
 25 Benzylamide Diacetate] comercializado por Pentapharm, Myoxinol™ [INCI: Hydrolyzed Hibiscus Esculentus Extract] comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Algisum C® [INCI: Metilsilanol Mannuronate] ou Hydroxyprolisilane CN® [INCI: Metilsilanol Hydroxyproline
 30 Aspartate] comercializado por Exsymol, Argireline® [INCI: Acetyl Hexapeptide-8] (Acetil hexapeptídeo-8), Leuphasyl® [INCI: Pentapeptide-18] (Pentapeptídeo-18), Aldenine® [INCI: Hydrolyzed wheat protein, hydrolyzed soy protein, tripeptide-

1], Trylagen™ [INCI: Pseudoalteromonas Ferment Extract, Hydrolyzed Wheat Protein, Hydrolyzed Soy Protein, Tripeptide-10 Citrulline, Tripeptide-1]; Eyeseryl® [INCI: Acetyl Tetrapeptide-5] ou Lipocroman-6 [INCI: Dimetilmethoxy Chromanol] comercializado por Lipotec, Kollaren® [INCI: Tripeptide-1, Dextran] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® [INCI: Hexapeptide-9] ou Quintescine® [INCI: Water, Butylene Glycol, Dipeptide-4] comercializado por Vincience, BONT-L-Peptide [INCI proposta: Palmitoyl Hexapeptide] comercializado por Infinitec Activos, antagonistas de canal de Ca²⁺, tal como alverina, sais de manganês ou magnésio, determinadas amins secundárias e terciárias, retinol e seus derivados, idebenona e seus derivados, coenzima Q10 e derivados, ácido bosvélico e seus derivados ou agonista de canal de cloreto, entre outros.

Um aspecto adicional da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos peptídeo de fórmula geral (I), e, adicionalmente, uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos um extrato ou combinação de extratos com atividade re-firmadora, re-espessante e/ou re-estruturante, tais como, por exemplo, e em um caráter não-limitativo, Malpighia punicitolia, Cynara scolymus, Gossypium herbaceum, Aloe Barbadensis, Panicum miliaceum, Morus nigra, Sesamum ihdicum, Glycine soy, Triticum vulgare, Pronalen® Refirming HSC [INCI: Triticum vulgare, Silybum Marianum, Glycine Soy, Equisetum Arvense, Alchemilla Vulgaris, Medicago Sativa, Raphanus Sativus] ou Polyplant® Refirming [INCI: Coneflower, Asiatic Centella, Fucus, Fenugreek] comercializado por Provital, Lanablue® [INCI: Sorbitol, Algae Extract] ~~comercializado por Atrium Innovations, Pepha®-Nutrix [INCI: Natural Nutrition Factor] comercializado por Pentapharm, ou extratos vegetais~~

contendo isoflavonas ou, até mesmo, ao menos um composto, extrato ou composto sintético proveniente de um processo de biofermentação com atividade re-firmadora, re-espessante e/ou re-estruturante, tais como, por exemplo, e em um caráter não-

5 limitativo, Biopeptide EL™ [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Biopeptide CL™ [INCI: Palmitoyl Oligopeptide], Vexel® [INCI: Water (Aqua), Propilene Glycol, Lecithin, Caffeine, Palmitoyl Carnitine], Matrixyl® [INCI: Palmitoyl Pentapeptide-3], Matrixyl 3000® [INCI: Palmitoyl Tetrapeptide-3, Palmitoyl

10 Oligopeptide] ou Bio-Bustyl™ [INCI: Glyceryl Polymethacrylate, Rahnella Soy Protein Ferment, Water (Aqua), Propilene Glycol, Glycerin, PEG-8, Palmitoyl Oligopeptide] comercializado por Sederma, Dermosaccharides® HC [INCI: Glycerin, Water (Aqua), Glycosaminoglycans, Glycogen],

15 Aglycal® [INCI: Mannitol, Ciclodextrin, Glycogen, Aratostaphylos Uva Ursi Leaf Extract], Cytokinol® LS [INCI: Hydrolyzed Casein, Hydrolyzed Yeast Protein, Lysine HCL] ou Firmiderm® LS9120 [INCI: Terminalia Catappa Leaf extract, Sambucus Negra Flower Extract, PVP, Tannic Acid]

20 comercializado por Laboratoires Serobiologiques/Cognis, Liftline® [INCI: Hydrolyzed wheat protein], Raffermine® [INCI: Hydrolyzed Soy Flour] ou Ridulisse C® [Hydrolyzed Soy Protein] comercializado por Silab, Serilesine® [INCI: hexapeptide-10] ou Decorinyl(TM) [INCI: Tripeptide-10

25 Citrulline] comercializado por Lipotec, Ursolisome® [INCI: Lecithin, Ursolic Acid, Atelocollagen, Xanthan Gum, Sodium Chondroitin Sulfate] ou Collalift® [INCI: Hydrolyzed Malt Extract] comercializado por Coletica/Engelhard, Syn®-Coll [INCI: Palmitoyl Tripeptide-5] comercializado por Pentapharm,

30 Hydriame® [INCI : Water (Aqua), Glycosaminoglycans, Sclerotium Gum] comercializado por Atrium Innovations ou ~~IP2000~~ [INCI: Dextran, Trifluoroacetyl tripeptide-2] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire,

entre outros.

APLICAÇÕES

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método cosmético ou farmacêutico para o tratamento e/ou cuidado dessas condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo em mamíferos, de preferência, em seres humanos, que se beneficiam da inibição de MMP; que compreende a administração de uma quantidade eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, de preferência, em uma composição cosmética ou farmacêutica contendo os mesmos. A presente invenção proporciona, adicionalmente, um método cosmético ou farmacêutico para inibir MMPs, de preferência, MMPs da pele, mucosas e/ou couro cabeludo.

De modo semelhante, a presente invenção proporciona um método cosmético ou farmacêutico para o tratamento e/ou cuidado dessas condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo que são causados pela sobre-expressão de MMP ou por um aumento na atividade de MMP, que compreende uma aplicação sobre a pele, mucosas e/ou couro cabeludo ou uma administração oral ou parenteral de uma composição cosmética ou farmacêutica contendo ao menos um peptídeo da invenção, estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis deste.

De preferência, entre as condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo a serem tratados e/ou cuidados causados por sobre-expressão de MMP ou por um aumento da atividade de MMP, incluem-se acne, rosácea, psoríase, dermatite, dermatite atópica, eczema, peles sensíveis, gengivite, periodontite, ~~câncer de pele, invasões tumorais,~~ pele envelhecida, pele foto-envelhecida, rugas, rugas de expressão, estrias, quelóides, cicatrizes

hipertróficas, celulite, pele de casca de laranja, metástase tumorais, úlceras, úlceras diabéticas, telangiectasia, cuperose, veias varicosas, olheiras, bolsas sob os olhos, alopecia e perda de cabelos.

5 As composições contendo os peptídeos da presente invenção, estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis destes podem ser aplicadas sobre a pele, mucosas e/ou couro cabeludo ou ser oral ou parenteralmente administradas, conforme a necessidade para
10 tratar e/ou cuidar de uma condição, distúrbio e/ou patologia.

 A frequência de aplicação ou administração pode variar amplamente, dependendo das necessidades de cada indivíduo; sugeriu-se uma faixa de aplicação ou administrado a partir de uma vez ao mês até dez vezes ao dia, de
15 preferência, de uma vez por semana até quatro vezes ao dia, com mais preferência, de três vezes por semana até três vezes ao dia, com mais preferência, uma ou duas vezes ao dia.

 Um aspecto adicional da presente invenção se refere ao uso de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I),
20 estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis deste, na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para o tratamento e/ou cuidado da pele, mucosas e/ou couro cabeludo.

 Adicionalmente, a presente invenção se refere ao
25 uso de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis deste, na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para inibição de MMP, de preferência, MMPs da pele, mucosas e/ou couro cabeludo.

30 De modo semelhante, outro aspecto da presente invenção se refere ao uso de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis deste, na preparação de uma

composição cosmética ou farmacêutica para o tratamento e/ou cuidado da pele, mucosas e/ou dessas condições, distúrbios e/ou patologias do couro cabeludo causadas por uma super-expressão de MMP ou por um aumento na atividade de MMP. De preferência, as composições cosméticas ou farmacêuticas são criadas para tratar e/ou cuidar de áreas da pele, mucosas e/ou couro cabeludo afetadas por acne, rosácea, psoríase, dermatite, dermatite atópica, eczema, peles sensíveis, gengivite, periodontite, câncer de pele, invasões tumorais, pele envelhecida, pele foto-envelhecida, rugas, rugas de expressão, estrias, quelóides, cicatrizes hipertróficas, celulite, pele de casca de laranja, metástase tumorais, úlceras, úlceras diabéticas, telangiectasia, cuperose, veias varicosais, olheiras, bolsas sob os olhos, alopecia e perda de cabelos.

De acordo com outro aspecto importante, a presente invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula geral (I) na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para tratamento de pele que visa reduzir, retardar e/ou evitar sinais de envelhecimento e foto-envelhecimento.

Em uma realização adicional, a presente invenção se refere ao uso de ao menos um dos peptídeos de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para tratamento ou higiene oral. De preferência, a composição cosmética ou farmacêutica é usada para o tratamento ou prevenção de gengivite e periodontite. Exemplos de composição cosmética ou farmacêutica para higiene oral incluem cremes dentais, elixires orais para enxágüe bucal ou gomas de mascar, entre outros.

Um aspecto adicional da presente invenção se refere ao uso de ao menos um dos peptídeos de fórmula geral (I),

estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para tratamento ou higiene capilar. De preferência, a composição cosmética ou farmacêutica é empregada para tratamento ou prevenção de alopecia e perda de cabelos. Exemplos de composição cosmética ou farmacêutica para higiene capilar incluem xampu, condicionadores capilares, loções capilares, tônicos capilares ou máscaras para couro cabeludo, entre outros.

Outro aspecto da presente invenção se refere ao uso de ao menos um dos peptídeos de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis destes, na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para tratamento ou higiene corporal.

Os exemplos específicos a seguir são úteis em ilustrar a natureza da presente invenção. Esses exemplos são incluídos somente por propósitos ilustrativos e não devem ser interpretados como limitações à invenção reivindicada no presente documento.

EXEMPLOS

METODOLOGIA GERAL

Todos os reagentes e solventes têm qualidade sintética e são usados sem qualquer tratamento adicional.

ABREVIACÕES

As abreviações usadas para aminoácidos seguem as regras da Comissão de Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB especificadas em Eur. J. Biochem. (1984) 138:9-37 e em J. Biol. Chem. (1989) 264:633-673.

Ac, acetil; All, alil; Alloc, alilóxi carbonil; AM, ácido 2-[[4-aminometil-(2,4-dimetóxi fenil)]]; Arg, arginina; Asn, asparagina; Boc, terc-butilóxi carbonil; BzI, benzil; Cbz, benzilóxi carbonil; cHex, cicloexil; Cit, citrulina;

CITrt-(R), resina de 2-clorotritil; cps, centipoise; C-terminal, carbóxi-terminal; DCM, diclorometano; DIEA, N-N-diisopropil amina; DIPCDI, N-N'-diisopropil carbodiimida; DMF, N-N-dimetil formamida; Dnp, 2,4-dinitrofenil; DPPC, 5 dipalmitoil fosfatidilcolina; equiv, equivalente; ESI-MS, espectrometria de massa de ionização por eletroaspersão; Fmoc, 9-fluorenilmetilóxi carbonil; His, histidina; HOAt, 1-hidróxi benzotriazola; HOBt, 1-hidróxi benzotriazola; HPLC, cromatografia líquida de alta performance; INCI, Nomenclatura 10 Internacional de Ingredientes Cosméticos; MBHA, resina p-metalbenzidrilamina; MeCN, acetonitril; MeOH, metanol; mLV, vesículas multilaminares; MMP, metaloproteinasas de matriz; Mtr, 4-metóxi-2,3,6 trimetilbenzeno sulfonil; Mtt, metiltritil; N-terminal, amino-terminal; PAL, ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetóxi fenóxi) valérico; Palm, palmitoil; 15 Pbf, 2,2,4,6,7-pentametil diidrobenzofuran-5-sulfonil ; Pmc, 2,2,5,7,8- pentametil-croman-6- sulfônico; pNZ, p-nitrobenzilóxi carbonil; ®, resina; tBu, terc-butil; Teoc, 2-(trimetilsilil) etóxi carbonil; TFA, ácido trifluoroacético; 20 THF, tetraidrofurano; TIMP, inibidor tecidual de metaloproteinasas de matriz; TIS, triisopropil silano; Tos, para-tolueno sulfonil ou tosil; Troc, 2,2,2- tricloroetil-oxicarbonil; Trt, trifenilmetil ou tritil; ULV, vesículas unilaminares; UV, ultravioleta; Xan, xantil.

25

SÍNTESE QUÍMICA

Todos os processos sintéticos são realizados com seringas de polipropileno equipadas com discos porosos de polietileno ou em reatores Pyrex® equipados com uma placa porosa. Os solventes e reagentes solúveis são eliminados por 30 sucção. A eliminação do grupo Fmoc é realizada com piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1min, 1 x 5min; 5mL/g de resina) [Lloyd-Williams P., Albericio F. e Giralt, E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and

Proteins" CRC, Boca Raton, FL, USA].

As lavagens entre os estágios de desproteção, acoplamento e novamente desproteção foram realizadas com DMF (3 x 1 min) utilizando-se 10 mL de solvente/g de resina a cada vez. As reações de acoplamento foram realizadas com 3 mL de solvente/g de resina. O controle de acoplamento é realizado por teste de ninhidrina [Kaiser E., Colescott R.L, Bossinger CD. and Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" Anal. Biochem. 34:595-598]. Todas as transformações e lavagens foram realizadas em temperatura ambiente.

EXEMPLO 1

Obtenção de Fmoc-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt-®

Adicionaram-se 3,5g de Fmoc-L-Cit-OH (8,8 mmol, 1 equiv), dissolvidos em 55 mL de DCM, então, adicionou-se 1,3 mL de DIEA (7,6 mmol, 0,86 equiv) na resina de 2-clorotritil seca (5,5 g, 8,8 mmol). Esta solução foi deixada em agitação durante 5 minutos, após este período, adicionaram-se 2,5 mL de DIEA (14,6 mmol, 1,66 equiv). Então, esta solução reagiu durante 40 minutos. Os grupos cloreto remanescentes foram bloqueados tratando-os com 4,4 mL de MeOH.

O grupo N-terminal foi desprotegido conforme descrito nos métodos gerais e 13,63 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH ou 14,27 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (22 mmol, 2,5 equiv) foram incorporados à resina de peptidil na presença de DIPCDI (3,39 mL, 22 mmol, 2,5 equiv) e HOBT (3,37 g, 22 mmol, 2,5 equiv) utilizando-se DMF como solvente durante uma hora. Posteriormente, a resina foi lavada conforme descrito nos métodos gerais e o tratamento de desproteção do grupo Fmoc foi repetido a fim de incorporar o aminoácido subsequente. Seguindo os protocolos descritos, 13,63 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH ou 13,13 g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (22 mmol, 2,5 equiv) e 14,27g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (22 mmol, 2,5 equiv) foram

sequencialmente acoplados na presença de cada acoplamento de 37 g de HOBt (22 mmol, 2,5 equiv) e 3,39 mL de DIPCDI (22 mmol, 2,5 equiv).

Uma vez terminada a síntese, as resinas de peptidil foram lavadas com DCM (5 x 3 minutos) e, submetidas à secagem por fluxo de nitrogênio.

EXEMPLO 2

Obtenção de Fmoc-A₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA-®

Trataram-se 6,85 g de resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalização de 0,73 mmol/g (5 mmol) com piperidina-DMF, de acordo com o protocolo descrito, com a finalidade de eliminar o grupo Fmoc. Adicionaram-se 9,9 g de Fmoc-L-Cit-OH (25 mmol, 5 equiv) na resina desprotegida na presença de DIPCDI (3,85 mL, 25 mmol, 5 equiv) e HOBt (3,85 g, 25 mmol, 5 equiv) utilizando-se DMF como solvente durante 1 hora.

Posteriormente, a resina foi lavada conforme descrito nos métodos gerais e o tratamento de desproteção do grupo Fmoc foi repetido a fim de incorporar o aminoácido subsequente. De acordo com os protocolos descritos, 15,49 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH ou 16,22 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (25 mmol, 5 equiv), 15,49 g de Fmoc-L-His(Trt)-OH ou 14,92 g de Fmoc-L-Asn(Trt)-OH (25 mmol, 5 equiv) e 16,22 g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (25 mmol, 5 equiv) foram sequencialmente acoplados na presença de cada acoplamento de 3,85 g de HOBt (25 mmol, 5 equiv) e 3,85 mL de DIPCDI (25 mmol, 5 equiv).

Uma vez terminada a síntese, as resinas de peptidil foram lavadas com DCM (5 x 3 minutos) e, submetidas à secagem por fluxo de nitrogênio.

EXEMPLO 3

Processo de excisão geral do grupo de proteção Fmoc N-terminal

O grupo Fmoc N-terminal foi desprotegido a partir das resinas de peptidil obtidas nos exemplos 1 e 2 conforme

descrito nos métodos gerais (20% de piperidina em DMF, 1 x 5 min + 1 x 20 min). As resinas de peptidil foram lavadas com DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), Dietil éter (4 x 1 min) e submetidas à secagem a vácuo.

5

EXEMPLO 4

Processo de introdução do grupo palmitoil R₁: Obtenção de PaIm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-ClTrt-® e PaIm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA-®.

Adicionaram-se 2,56 g de ácido palmítico (10 mmol, 10 equiv) pré-dissolvidos em DMF (1 mL) em 1 mmol das resinas de peptidil obtidas no exemplo 3, na presença de 1,53 g de HOBT (10 mmol, 10 equiv) e 1,54 mL de DIPCDI (10 mmol, 10 equiv). Estes foram deixados reagir durante 15 horas, após este período, as resinas foram lavadas com THF (5 x 1 min), 10 DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), THF (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), 15 éter (3 x 1 min), e submetidas à secagem a vácuo.

EXEMPLO 5

Processo de introdução do grupo acetil R₁: Obtenção 20 de Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-ClTrt-® e Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AM-MBHA-®.

Tratou-se 1 mmol das resinas de peptidil obtidas no exemplo 3 com 25 equiv de anidrido acético na presença de 25 equiv de DIEA utilizando-se 5 mL de DMF como solvente. Estes 25 foram deixados reagir durante 30 minutos, após este período, as resinas de peptidil foram lavadas com DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), dietil éter (4 x 1 min) e submetidas à secagem a vácuo.

EXEMPLO 6

30 Processo de excisão do suporte polimérico: Obtenção de ~~H-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, AC-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH,~~ PaIm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH, H-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂, AC-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂ e PaIm-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH₂.

Trataram-se 200 mg de resinas de peptidil secas obtidas nos exemplos 3, 4 e 5 com 5 mL de TFA-TIS-H₂O (90:5:5) durante 2 horas em temperatura ambiente com agitação. As filtragens foram coletadas em 50 mL de dietil éter frio, filtradas através de seringas de polipropileno equipadas com discos de polietileno porosos e valadas 5 vezes com 50 mL de dietil éter. Os precipitados finais foram submetidos à secagem a vácuo.

A análise HPLC dos peptídeos obtidos nos gradientes de MeCN (+0,07% de TFA) em H₂O (+0,1% de TFA) mostrou uma pureza maior do que 85% em todos os casos. A identidade dos peptídeos obtidos foi confirmada por ES-MS.

EXEMPLO 7

Processo de excisão e funcionalização do suporte polimérico com amina R₂ substituída: Obtenção de Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-NH-(CH₂)₁₅-CH₃.

Os peptídeos AC-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-OH com cadeias laterais completamente protegidas foram obtidos tratando-se 150mg de resinas de peptidil Ac-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-O-2-CITrt-® do exemplo 6, previamente submetidas à secagem a vácuo na presença de KOH, com 3 mL de uma solução a 3% de TFA em DCM durante 5 minutos. As filtragens foram coletadas em 50 mL de dietil éter frio e o tratamento foi repetido três vezes. As soluções etéreas foram submetidas à rotaevoporação em secagem e temperatura ambiente, os precipitados foram ressuspensos em 50% de MeCN em H₂O e liofilizados. Pesaram-se 10 mg dos peptídeos brutos obtidos, e 3 equiv de hexadecilamina e 25 mL de DMF anidro foram adicionados. Adicionaram-se 2 equiv de DIPCDI e deixados reagir com agitação magnética a 47°C. As reações foram controladas por HPLC através do desaparecimento do material de partida, que foram completas após 24 a 48 horas. Os solventes em secura foram evaporados e co-evaporados duas vezes com DCM. Os resíduos obtidos [AC-AA₁-

AA₂-AA₃-AA₄-NH-(CH₂)₁₅-CH₃ com cadeias laterais completamente protegidas] foram ressuspensos em 25 mL de uma mistura de TFA-DCM-anisola (49:49:2) e deixados reagir durante 30 minutos em temperatura ambiente. Adicionaram-se 250 mL de dietil éter frio, os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e duas co-evaporações adicionais foram realizadas com éter. Os resíduos foram dissolvidos em uma mistura de 50% de MeCN em H₂O e liofilizados.

A análise HPLC dos peptídeos obtidos nos gradientes de MeCN (+0,07% de TFA) em H₂O (+0,1% de TFA) mostrou uma pureza maior que do 70% em todos os casos. A identidade dos peptídeos obtidos foi confirmada por ES-MS.

EXEMPLO 8

Ensaio de inibição de collagenase.

Os peptídeos foram ressuspensos em água na presença de 0,5% de DMSO. O ensaio foi realizado em microplacas pretas tendo 96 poços e utilizou-se o kit de ensaio de Gelatinase/Collagenase EnzChek® (Molecular Probes). Nesse sentido, os peptídeos foram pré-incubados em 2 mg/mL durante 1 hora com 0,1 unidade/mL de collagenase tipo IV em temperatura ambiente com agitação moderada, após o dito período de tempo, adicionou-se um substrato conjugado de fluoresceína (DQ™ Gelatin) a uma concentração final de 25 µg/mL e as reações foram incubadas durante 2 horas em temperatura ambiente com agitação e protegidas contra a luz. O substrato, cuja fluorescência é inibida, é direcionado aos fragmentos de fluorescentes de liberação de collagenase, monitorados por fluorescência com um leitor FLUOstar galaxy (BMG LabTechnologies), utilizando-se filtros de 485 nm para excitação e 520 nm para emissão.

~~A Tabela 2 detalha os peptídeos cujos valores de inibição de collagenase são maiores que 25%. Os valores de inibição foram normalizados em relação aos valores basais de~~

inibição de meio.

Tabela 2. Porcentagem de inibição da atividade de colagenase

Composto	% de inibição
Ac-L-Arg-L-His-L-Arg-L-Cit-OH	60,5
Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	60,6
Ac-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Cit-OH	58,9
Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-CONH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	55,4
Palm-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-NH ₂	36,7
Palm-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Cit-NH ₂	31,3
H-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-OH	26,8
Ac-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-CONH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	26,8

EXEMPLO 9

Inibição de MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9.

As MMPs humanas foram reconstruídas em 50 mM de Tris-HCl, 150 mM de NaCl, 5 mM de CaCl₂, 0,2 mM de NaN₃ em um pH igual a 7,6 e ativadas pela reação com 10 mM de acetato 4-amino fenil mercúrico (dissolvido em 0,01 M de NaOH) em uma razão de 10:1 a 37°C durante 4 a 6 horas. As proteases ativadas (0,35 µg/mL) foram pré-incubadas com peptídeos a uma concentração final de 0,5 mM em uma microplaca preta com 96 poços durante 1 hora em temperatura ambiente. Após a pré-incubação, 25 µg/mL de substrato (DQTM Gelatin) foram adicionados aos poços e as amostras foram incubadas durante 16 horas em temperatura ambiente e protegidas contra a luz. A fluorescência liberada por digestão de gelatina marcada foi medida com um leitor de múltiplas placas automatizado, excitando em 485 nm e lendo em 520nm.

Os resultados foram corrigidos a partir do valor fluorescente basal em MMP e ausência de produto e normalizados em relação à fluorescência de controle. A Tabela 3 detalha os melhores valores de inibição para os peptídeos.

Tabela 3. MMPs humanas inibidas pelos peptídeos da invenção

	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-9
--	-------	-------	-------	-------

Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	34,7	101,4	39,1	63,1
Ac-L-Arg-L-Asn-L-Arg-L-Cit-OH	-37,0	78,7	21,9	69,5

EXEMPLO 10

Composição cosmética contendo a preparação de Palm-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH₂.

5 A formulação a seguir foi preparada conforme descrito na presente invenção:

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)		% EM PESO
A	MINERAL	8,0
A	STEARIC	2,4
A	CETEARYL	1,6
A	BEESWAX	0,8
B	GLYCERINE	2,4
B	AQUA	63,4
C	CARBOMER	0,3
C	TRIETHANOLAMINE	0,9
D	AQUA	15,0
D	Palm-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH ₂ (0,01 %)	5,0
D	LECITHIN	0,4

Os componentes de fase A foram pesados em um reator grande o suficiente e a mistura foi aquecida em 80°C de modo a derreter as ceras. Os componentes de fase B foram pesados em um recipiente adequado para todo o teor e aquecidos em 10 70°C. A fase A foi lentamente adicionada à fase B sob agitação intensa, e a fase C foi posteriormente adicionada a esta mistura sob agitação. Após a adição, foi deixada resfriar com agitação suave e quando a mistura estivesse em temperatura ambiente uma solução aquosa de Palm-L-Arg-L-Asn- 15 L-His-L-Cit-NH₂ e lecitina foi adicionada, homogeneizada e o pH foi corrigido com trietanolamina.

O pH obtido a partir do creme era igual a 6-7 e a viscosidade igual a 10.000-15.000 cps (6/50).

EXEMPLO 11

20 ~~Lipossomas contendo a preparação de Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH.~~

A dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) foi pesada e

dissolvida em clorofórmio. O solvente foi evaporado a vácuo até que uma camada fina de fosfolipídeo fosse obtida e a dita camada foi hidratada através do tratamento a 55°C com uma solução aquosa de peptídeo até a concentração desejada (contendo Phenonip®), e obtiveram-se os lipossomas MLV. Os lipossomas ULV foram obtidos submergindo-se os lipossomas MLV em um banho ultra-sonoro a 55°C durante 8 ciclos de 2 minutos em intervalos de 5 minutos. O tamanho dos lipossomas ULV foi reduzido passando-os através de um sistema de extrusão de alta pressão.

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)	% EM PESO
PHOSPHATIDYLCHOLINE	4,0
Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	0,2
PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0,50
AQUA (ÁGUA)	c.s.p. 100

EXEMPLO 12

Composição de creme facial contendo H-L-Arg-L-His-L-Arg-L-Cit-NH₂.

PREPARAÇÃO

- 15 - Misturar os componentes de Fase A e aquecer a 70°C.
- Misturar os componentes de Fase B e aquecer a 70°C.
- Adicionar a Fase C na Fase B agitando-se com um homogeneizador (Silverson) durante 5 minutos.
- 20 - Adicionar a Fase A aos poucos na mistura das fases B e C com o homogeneizador mantendo a homogeneização durante 5 minutos.
- Iniciar um resfriamento até 30-35°C com agitação suave. Adicionar a fase D a 50°C. Manter a agitação. Adicionar previamente as Fases E e F solubilizadas a 35-38°C.
- 25

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)	% EM PESO
A BUTYROSPERMUM PARKII	3,5 a 4,5
A CETEARYL ETHYLHEXANOATE	3 a 5
A GLYCERYL STEARATE S.E.	1,5 a 2,5

A	SQUALANE	0,5 a 1
A	PEG-100 STEARATE	1
A	POLYSORBATE 60	0,30
A	A CETYL PALMITATE	1,5 a 2,5
A	DIMETHICONE	2,5 a 3,5
A	CETEARYL ALCOHOL	1,5 a 2,5
A	PALMITIC ACID	0,5
B	AQUA (ÁGUA)	2
B	GLYCERIN	1,5 a 2,5
B	BUTYLENE GLYCOL	1 a 3
B	MANNITOL	0,5 a 1,5
B	HYDROGENATED LECITHIN	0,5 a 1,5
B	B PROPYLENE GLYCOL	0,5 a 1,5
C	CARBOMER	0,4
C	ETHYLHEXYL PALMITATE	1,5 a 2,5
D	TROMETHAMINE	0,4
D	AQUA (ÁGUA)	1
E	PRESERVATIVES	q.s.
F	H-L-Arg-L-His-L-Arg-L-Cit-NHz	0,10
F	AQUA (ÁGUA)	c.s.p.100

EXEMPLO 13

Preparação da composição de gel de lipossoma contendo Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH.

Os lipossomas do exemplo 11 foram dispersos em água com preservativos (EDTA, imidazolidinil ureia e Phenonip®) sob agitação suave. Adicionou-se Hispagel® 200 [INCI: Aqua, glicerina, poliacrilato de gliceril] e o mesmo foi lentamente agitado até que uma mistura homogênea fosse obtida.

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)	% EM PESO
LIPOSOMES CONTAINING Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH (1%)	10,00
DISODIUM EDTA	0,15
IMIDAZOLIDINYL UREA	0,10
PHENOXYETHANOL, METHYLPARABEN, ETHYLPARABEN, BUTYLPARABEN, PROPYLPARABEN, ISOBUTYLPARABEN	0,50
AQUA (ÁGUA)	29,25
AQUA (ÁGUA), GLYCERIN, GLYCERYL POLYACRYLATE	60,00

EXEMPLO 14

10 Composição de micelas misturadas contendo a preparação de Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH.

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)	% EM PESO
A AQUA (ÁGUA)	c.s.p.100
A PHENOXYETHANOL	0,5

A	CAPRILYL GLYCOL	0,5
A	POTASIU M SORBATE	0,3
B	AQUA (ÁGUA), PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT	7,5
B	Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	0.025
B	AQUA (ÁGUA), PENTAPEPTIDE-18	20
B	LECITHIN	4,0
C	XANTHAN GUM	0,4
D	AQUA (ÁGUA), CAPRI LYUCAPRYL GLUCOSIDE	30

No recipiente apropriado para completar a amostragem, os ingredientes de fase A foram pesados e ligeiramente aquecidos a 30°C a fim de ajudar a dissolver parte dos preservativos. Após isto, os componentes de fase B foram adicionados e homogeneizados sob agitação moderada.

Então, a fase C foi adicionada sob agitação contínua, após isto, a fase D foi adicionada com agitação lenta com a finalidade de não produzir espuma.

O pH foi ajustado para 5,5 a 6,5.

10

EXEMPLO 15

Composição contendo Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH para o tratamento e/ou prevenção de estrias

No recipiente apropriado para completar a amostragem, os componentes de fase A foram pesados e ligeiramente aquecidos a 30°C a fim de ajudar a dissolver parte dos preservativos. Após isto, os componentes de fase B foram misturados e adicionados na fase A e a composição foi homogeneizada sob agitação moderada.

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)	% EM PESO
A GLICERIN	50
A FENOXYETHANOL	0,50
A CAPRILYL GLYCOL	0,50
B AQUA (ÁGUA), PSEUDOALTEROMONAS FERMENT EXTRACT	7,50
B Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	0,025
B AQUA (ÁGUA)	c.s.p.100

EXEMPLO 16

20

Composição de loção capilar contendo Ac-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH₂.

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)		% EM PESO
A	ALCOHOL DENAT.	50 a 60
A	PANTHENOL	0,05 a 0,15
A	ZINC RICINOLEATE	0,05 a 0,10
A	FRAGRANCE	0,02
B	AQUA (ÁGUA)	c.s.p.100
B	Ac-L-Arg-L-Asn-L-His-L-Cit-NH2	0,01

PREPARAÇÃO:

- Misturar os componentes de Fase A.
 - Misturar os componentes de Fase B.
 - Adicionar lentamente a Fase B na Fase A com
- 5 agitação até o término da homogeneização.

EXEMPLO 17

Composição de colutório contendo Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH.

Os componentes foram misturados até o término da

10 homogeneização.

INGREDIENTE (nomenclatura INCI)	% EM PESO
Ac-L-Arg-L-His-L-His-L-Cit-OH	0,10
SODIUM SACCARIN	0,01 a 0,03
SORBITOL	4 a 6
PROPYLENE GLYCOL	8 a 12
PEG-60 HYDROGENATED CASTOR OIL	1 a 3
AQUA (ÁGUA)	c.s.p.100

REIVINDICAÇÕES

1. PEPTÍDEO, o qual apresenta a fórmula geral (I)
R₁-AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-R₂ - (I)

estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente
5 ou farmacologicamente aceitáveis deste, caracterizado por:

AA₁ ser -Arg-;

AA₂ ser selecionado a partir do grupo que consiste
em -His- e -Asn-;

AA₃ ser selecionado a partir do grupo que consiste
10 em -His- e -Arg-;

AA₄ ser -Cit-;

R₁ ser selecionado a partir do grupo que consiste em
H, acetil, lauroil, miristoil, palmitoil; e

R₂ ser selecionado a partir do grupo que consiste em
15 -NR₃R₄ ou -OR₃; sendo que R₃ e R₄ são independentemente
selecionados a partir do grupo que consiste em H, grupo metil,
etil, hexil, dodecil e hexadecil.

2. PEPTÍDEO, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por AA₂ ser -His- e AA₃ ser -His-.

20 3. PEPTÍDEO, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado por AA₂ ser -Asn- e AA₃ ser -Arg-.

4. PEPTÍDEO, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R₁ ser H, acetil,
lauroil, miristoil ou palmitoil, AA₁ é -L-Arg-, AA₂ é -L-His-,
25 AA₃ é -L-His-, AA₄ é -L-Cit, e R₂ ser -NR₃R₄ ou -OR₃, sendo que
R₃ e R₄ são independentemente selecionados a partir de H, grupos
metil, etil, hexil, dodecil e hexadecil.

5. PEPTÍDEO, de acordo com qualquer uma das
reivindicações de 1 a 3, caracterizado por R₁ ser H, acetil,
30 lauroil, miristoil ou palmitoil, AA₁ ser -L-Arg-, AA₂ ser -L-
Asn-, AA₃ ser -L-Arg-, AA₄ é -L-Cit, e R₂ ser -NR₃R₄ ou -OR₃,
sendo que R₃ e R₄ são independentemente selecionados a partir
de H, grupos metil, etil, hexil, dodecil e hexadecil.

6. PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo
5 dito processo realizado na fase sólida ou em solução.

7. COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender uma quantidade cosmeticamente ou farmacologicamente eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente
10 ou farmacologicamente aceitáveis deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, e pelo menos um excipiente ou adjuvante cosmeticamente ou farmacologicamente aceitável.

8. COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA, de acordo
15 com a reivindicação 7, caracterizada pelo peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacologicamente aceitáveis deste serem incorporados em um sistema de distribuição cosmético ou farmacêutico e/ou sistema de liberação sustentada, selecionados a partir do grupo que
20 consiste em lipossomas, lipossomas misturadas, milicápsulas, micropartículas, nanopartículas, esponjas, ciclodextrinas, vesículas, micelas, micelas misturadas com tensoativo, micelas misturadas com fosfolipídeo-tensoativo, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsões,
25 nanoemulsões, millipartículas, micropartículas, nanopartículas e nanopartículas lipídicas sólidas.

9. COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA, de acordo
com qualquer uma das reivindicações de 7 a 8, caracterizada
30 pela dita composição ser selecionada a partir do grupo que consiste em cremes, múltiplas emulsões, composições anidrosas, dispersões aquosas, óleos, leites, bálsamos, espumas, loções, géis, géis cremosos, soluções hidroalcoólicas, soluções hidroglicólicas, embrocações, soluções salinas, sabões,

xampus, condicionadores, soros, unguentos, musses, pomadas, pós, barras, lápis, sprays, aerossóis, cápsulas, cápsulas gelatinosas, tabletes, tabletes revestidos com açúcar, pós, formas granuladas, gomas de mascar, soluções, suspensões, emulsões, xaropes, películas polissacarídicas, geleias ou gelatinas.

10 10. COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 8, caracterizada pela dita composição consistir em um produto selecionado a partir do grupo que consiste em removedores para maquiagem sob os olhos, cremes de base de maquiagem, loções para remoção de maquiagem, leites para remoção de maquiagem, corretivos para os olhos, sombras para os olhos, batons, brilhos labiais e pós.

15 11. COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 8, caracterizada pelo peptídeo de fórmula geral (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis deste serem incorporados em um tecido, um pano não-tecido ou um dispositivo médico.

20 12. COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 7 a 11, caracterizada pela dita composição compreender, adicionalmente, uma quantidade cosmeticamente ou farmacêuticamente eficaz de ao menos um agente ativo selecionado que consiste em agentes que inibem as metaloelastases de matriz, agentes estimulantes ou inibitórios da síntese de melanina, agentes branqueadores ou despigmentantes, agentes pró-pigmentantes, agentes autobronzeadores, agentes antienvelhecimento, agentes inibitórios da síntese de NO, agentes antioxidantes, sequestrantes de radicais livres e/ou agentes antipoluentes atmosféricos, agentes anti-glicação, agentes emulsificantes, emolientes, solventes orgânicos, propelentes líquido,

condicionadores de pele, tais como umectantes, substâncias de retenção de umidade, alfa-hidróxi ácidos, beta-hidróxi ácidos, hidratantes, enzimas hidrolíticas epidérmicas, vitaminas, pigmentos ou colorantes, corantes, polímeros de gelificação, 5
espessantes, tensoativos, amaciantes, agentes antirruga, agentes capazes de reduzir ou tratar bolsas sob os olhos, agentes esfoliantes, agentes antimicrobianos, agentes fungicidas, agentes fungistáticos, agentes bactericidas, agentes bacteriostáticos, agentes que estimulam a síntese de 10
macromoléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou agentes capazes de prevenir ou inibir sua degradação, agentes que estimulam a síntese de colágeno, agentes que estimulam a síntese de elastina, agentes que estimulam a síntese de decorina, agentes que estimulam a síntese de laminina, agentes que estimulam a 15
síntese de defensina, agentes que estimulam a síntese de chaperona, agentes que estimulam a síntese de aquaporina, agentes que estimulam a síntese de ácido hialurônico, agentes que estimulam a síntese de lipídeos e componentes do estrato córneo, agentes que estimulam a síntese de ceramidas, agentes 20
que inibem a degradação do colágeno, agentes que inibem a degradação de elastina, agentes que estimulam a proliferação de fibroblastos, agentes que estimulam a proliferação de queratinócitos, agentes que estimulam a proliferação de adipócitos, agentes que estimulam a proliferação de 25
melanócitos, agentes que estimulam a diferenciação de queratinócitos, agentes que estimulam a diferenciação de adipócitos, agentes que inibem a acetilcolinesterase, agentes dermo-relaxantes, agentes que estimulam a síntese de glicosaminoglicanos, agentes de reparo de DNA, agentes 30
protetores de DNA, agentes anti-irritantes, agentes para o tratamento e/ou cuidado de pele sensível, agentes de firmeza, agentes anti-estrias, agentes adstringentes, agentes que regulam a produção sebácea, agentes que estimulam a lipólise,

agentes anti-celulite, agentes que estimulam a cicatrização, agentes de cicatrização coadjuvantes, agentes que estimulam a reepitelização, agentes reepitelizantes coadjuvantes, fatores de crescimento de citocinas, agentes calmantes, agentes anti-inflamatórios, agentes que agem na circulação capilar e/ou microcirculação, agentes que estimulam a angiogênese, agentes que inibem a permeabilidade vascular, agentes que agem no metabolismo celular, agentes destinados a aperfeiçoarem a junta dérmico-epidérmica, agentes que induzem o crescimento de cabelos, agentes que inibem ou retardam o crescimento de cabelos, preservativos, perfumes, agentes quelantes, extratos vegetais, óleos essenciais, extratos marinhos, agentes provenientes de um processo de biofermentação, sais minerais, extratos celulares e protetores solares (agentes fotoprotetores orgânicos ou minerais que são ativos contra raios ultravioleta A e/ou B), ou misturas destes.

13. USO DE UM PEPTÍDEO DE FÓRMULA GERAL (I), estereoisômeros, misturas ou os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado por ser na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para o tratamento e/ou cuidado da pele, mucosas e/ou couro cabeludo.

14. USO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo dito tratamento e/ou cuidado consistirem em inibir ao menos uma metaloproteinase de matriz da pele, mucosas e/ou couro cabeludo.

15. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 13 ou 14, caracterizado por ser para o tratamento e/ou cuidado de condições, distúrbios e/ou patologias da pele, mucosas e/ou couro cabeludo causados por superexpressão de metaloproteinases de matriz ou por um aumento na atividade de metaloproteinases de matriz.