

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

(21) **PI0708841-8 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2007
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*
A01B 71/08 2006.01

(54) Título: **PEPTÍDEOS SISTÊMICOS ÚTEIS NO TRATAMENTO DA PELE E SEUS USOS EM COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS OU DERMOFARMACÊUTICAS**

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2006 ES P200600846

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

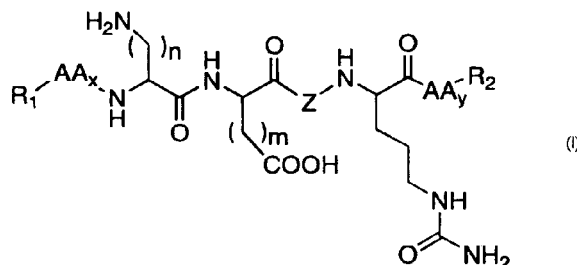
(72) Inventor(es): Arturo Puig Montiel, Cristina Carreño Serraima, Elena Passerini, Joan Cebrian Puche, Nuria Almiñana Domenech, Will Van Den Nest

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT ES2007000180 de 30/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO WO2007/113356de
11/10/2007

(57) Resumo: PEPTÍDEOS SINTÉTICOS ÚTEIS NO TRATAMENTO DA PELE E SEUS USOS EM COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS OU DERMOFARMACÊUTICAS. A presente invenção se refere a peptídeos de fórmula geral (I) capazes de regular a fibrinogênese, seus estereoisômeros e misturas dos mesmos, racêmicas ou não, e os sais cosméticamente ou dermofarmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, onde Z é alanil, allo-isoleucil, glicil, isoleucil, isoseril, isovalil, leucil, norleucil, norvalil, prolil, seril, treonil, allo-treonil ou valil; n e m podem variar entre 1 e 5; AA se seleciona do grupo formado pelos aminoácidos naturais codificados em sua forma L- ou D- e aminoácidos não codificados; x e y podem variar entre 0 e 2; R₁ é H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil; e R₂ é amino, hidroxil ou tiol, todos eles substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos. Um método de obtenção, composições cosméticas ou dermofarmacêuticas que os contenham e seu uso para tratar a pele, preferentemente aquelas condições da pele que requeiram regular a fibrinogênese como são o envelhecimento e/ou a suavização da aparência das cicatrizes.



PEPTÍDEOS SINTÉTICOS ÚTEIS NO TRATAMENTO DA PELE E SEUS
USOS EM COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS OU DERMOFARMACÊUTICAS

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a peptídeos
5 sintéticos que regulam a fibrinogênese e as composições
cosméticas ou dermofarmacêuticas que contêm estes peptídeos
de utilidade no tratamento da pele, preferentemente, ou
para o tratamento daquelas condições da pele que requerem
uma regulação da fibrinogênese ou tratamento de peles
10 envelhecidas (ou seja, envelhecimento intrínseco devido ao
passar do tempo e a fatores genéticos, ou extrínseco devido
à exposição prolongada ao sol e/ou a contaminações
ambientais como a radiação ultravioleta (UV) da luz solar,
as contaminações químicas, ou fumo de cigarros e a
15 poluição), ou como coadjuvantes nos processos de
cicatrização para suavizar a aparência das cicatrizes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A pele é composta de duas camadas: epiderme e a
derme. A camada mais externa é a epiderme, que é composta
20 principalmente dos queratinócitos, melanócitos e células de
Langerhans, e sua função básica é reter a água do corpo,
exerce papel como barreira aos agentes químicos
prejudiciais assim como frente à organismos patógenos e
realiza os processos de renovação celular. A camada mais
25 interna, a derme, formada por fibroblastos, adipócitos e
macrófagos, está unida fortemente a epiderme através da
membrana basal, e contém numerosas terminações nervosas que
proporcionam as sensações de tato e temperatura. Abrigam
também os folículos pilosos, glândulas sudoríparas,
30 glândulas sebáceas, glândulas apócrinas e vasos sanguíneos,

e uma de suas funções principais é manter a elasticidade e aparência da pele.

Na derme se encontra também a matriz extracelular, formada por um conjunto de proteínas extracelulares (proteínas fibrosas, glicoproteínas e proteoglicanos) que tem como função chave a de manter a estrutura da pele, e o correto funcionamento e desenvolvimento dos tecidos depende de que sua formação e regulação seja correto [Wiberg C., Klatt A.R., Wagener R., Paulsson M., Bateman J.F., Heinegard D. y 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 da matriz extracelular são ou colágeno e a elastina, 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, visto que as glicoproteínas, junto com os proteoglicanos, servem de pontes de união entre os componentes da matriz e as células [Aumailley M. y Gayraud B. (1998) "Structure and biological activity of the extracellular matrix" *J. Mol. Med.* 76, 253-265; Culav E.M., Clark C.H. y Merrilees M.J. (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].

Colágeno

Os colágenos são uma família de proteínas

fibrosas da matriz extracelular que constitui 25% do total da massa da proteína nos mamíferos. Foram classificadas em mais de 20 famílias, todas com características individuais que cumprem funções específicas em tecidos distintos.

5 A característica principal do colágeno é sua estrutura helicoidal formada por associação de três cadeias polipeptídicas, ricas em glicina e prolina. Alterações em sua composição de aminoácidos provocam uma disfunção e perda de suas propriedades mecânicas [Culav E.M., Clark
10 C.H. y Merrilees M.J. (1999) "*Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy*" *Phys. Ther.* 79, 308-319]. Estas cadeias polipeptídicas podem associar-se entre si formando as fibrilas, que apresentam um diâmetro de 10-300 nm e um comprimento de até várias
15 centenas de micrômetros em tecidos maduros. Estas fibrilas freqüentemente agregam em estruturas maiores, como hélices, que podem ser vistos por microscopia eletrônica como fibras de colágeno de vários micrômetros de diâmetro. Este processo é conhecido como fibrinogênese [Aumailley M. y
20 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; somente os colágenos tipo I, II, III, V e XI, são conhecidos como colágenos fibrilares.

25 A derme de um adulto está formada basicamente por colágenos fibrilares de tipo I (em 80-90%), III, e V. Geralmente as fibras de colágeno de tipo I apresentam um diâmetro maior, uma característica que se correlaciona com sua capacidade de suportar uma maior carga mecânica. O
30 colágeno de tipo III exerce um papel na extensibilidade do

tecido, e com o passar dos anos é substituído por moléculas de colágeno de tipo I, processo responsável parcialmente pelas peles maduras serem menos extensíveis que as infantis. O colágeno de tipo V se associa com o de tipo I e III regulando o diâmetro das fibrilas [*"The Biology of the Skin"*, Freinkel R.K. y Woodley D.T., eds. The Parthenon Publishing Group, 2001; Culav E.M., Clark C.H. y Merrilees M.J. (1999) "Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy" *Phys. Ther.* 79, 308-319].

As mutações na molécula de colágeno ou nas moléculas envolvidas na fibrinogênese do colágeno podem conduzir a um colágeno desestruturado como o que se encontra em patologias como a síndrome de Ehlers-Danlos [Ameye L. y Young M.G. (2002) "Mice deficient in small leucine-rich proteoglycans: novel in vivo models for osteoporosis, osteoarthritis, Ehlers-Danlos syndrome, muscular dystrophy and corneal diseases" *Glycobiology* 12, 107R-116R]. Além disso, a exposição prolongada aos raios UV também pode danificar a arquitetura do colágeno e provocar sua substituição por um colágeno menos estruturado resultando na contração da pele e formação de rugas. Por último, o dano para a arquitetura do colágeno pode dar lugar a deposição de colágeno desorganizado durante os processos de reparação, como ocorre nos processos de cirrose hepática, fibrose pulmonar ou formação de cicatrizes dérmicas. Desta forma, a regulação da organização do colágeno pode ser potencialmente útil não somente para tratamentos cosméticos ou dermofarmacéuticos mas também para tratar diversas condições clínicas.

Proteoglicanos

Os proteoglicanos constituem um dos componentes majoritários da matriz extracelular e se caracterizam por ter um cerne protéico unido covalentemente a carboidratos chamados glicosaminoglicanos (GAGs). Estão implicados em muitos dos processos celulares que transcorrem mediante interações moleculares na superfície das células, como as interações célula-matriz extracelular, célula-célula e receptor-ligando, já que se unem fortemente a proteínas, e são muito abundantes nestas regiões [Perrimon N. y Bernfield M. (2001) "Cellular functions of proteoglycans-an overview" *Semin. Cell Dev. Biol.* 12, 65-67]. Os proteoglicanos atuam como organizadores dos tecidos, facilitam o crescimento celular e o amadurecimento de tecidos especializados, exercem um papel fundamental como filtros biológicos e regulam a atividade dos fatores de crescimento [Iozzo R.V. (1998) "Matrix proteoglycans: from molecular design to cellular function" *Annu. Rev. Biochem.* 67, 609-652; Ruoslahti E. (1989) "Proteoglycans in cell regulation" *J. Biol. Chem.* 264, 13369-13372].

Os GAGs são polímeros formados por repetições de dissacarídeos, geralmente um aminoaçúcar acetilado (*N*-acetilglucosamina ou *N*-acetilgalactosamina) alternando com ácido hialurônico (glucuronato ou iduronato), e apresentam um índice elevado de grupos sulfato, exceto o ácido hialurônico. Por sua riqueza em grupos ácidos estão carregados negativamente e tendem a atrair cátions como Na^+ e, por ser osmoticamente ativo, atraem água e permitem manter a hidratação dos tecidos. Os GAGs mais comuns são ácido hialurônico, condroitin sulfato, dermatan sulfato,

heparan sulfato e queratan sulfato [Sugahara K. y Kitagawa H. (2000) "Recent advances in the study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans" *Curr. Opin. Struct. Biol.* 10, 518-527; Zamfir A., Seidler D.G., Kresse H. y Peter-Katalinic J. (2003) "Structural investigation of chondroitin/dermatan sulfated oligosaccharides from human skin fibroblast decorin" *Glycobiology* 13, 733-742].

Um tipo de proteoglicanos é o chamado "proteoglicanos ricos em leucina", que não apresentam interação com ácido hialurônico, e que intervêm na estruturação da matriz extracelular, na modulação da atividade de fatores de crescimento assim como na regulação das propriedades do crescimento das células [Iozzo R.V. (1997) "The family of the small leucine-rich proteoglycans: key regulators of matrix assembly and cellular growth" *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 32, 141-174]. Embora os distintos proteoglicanos ricos em leucina apresentem características estruturais comuns, diferem marcadamente em sua regulação genética, em seu padrão de expressão assim como em suas interações funcionais [Ramamurthy P., Hocking A.M. y McQuillan D.J. (1996) "Recombinant decorin glycoforms. Purification and structure" *J. Biol. Chem.* 271, 19578-19584].

Entre os proteoglicanos da pele se incluem versicano, decorina, biglicano e ácido hialurônico. Estas moléculas se encontram localizadas em áreas específicas da pele. Assim, a decorina se encontra em associação com as fibras dérmicas [Bianco P., Fisher L.W., Young M.F., Termine J.D. y Robey P.G. (1990) "Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and

decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues" *J. Histochem. Cytochem.* 38, 1549-1563], O biglicano se encontra em queratinócitos diferenciados na epiderme e no endotélio vascular [Bianco P., Fisher L.W., Young M.F., Termine J.D. y Robey P.G. (1990) "Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues" *J. Histochem. Cytochem.* 38, 1549-1563] e o versicano se detecta na lâmina basal da epiderme e em associação com as fibras da rede elástica da derme, assim como nas glândulas sudoríparas e no recobrimento do folículo piloso [Zimmermann D.R., Dours-Zimmermann M.T., Schubert M. y Bruckner-Tuderman L. (1994) "Versican is expressed in the proliferating zone in the epiderme and in association with the elastic network of the derme" *J. Cell Biol.* 124, 817-825]. Outros estudos indicam que o versicano não se encontra no epitélio da pele adulto, embora seja encontrado nos tecidos conectivos adjacentes a essas áreas, incluindo a derme, e no recobrimento dos folículos pilosos [Carrino D.A., Sorrell J.M. y Caplan A.I. (2000) "Age-related changes in the proteoglycans of human skin" *Arch. Biochem. Biophys.* 373, 91-101].

Decorina

A decorina é considerada um dos proteoglicanos chave na regulação da estruturação e função de muitos dos elementos da matriz extracelular. A decorina se une a fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento de transformação beta (TGF- β), a outras proteínas da matriz extracelular como a fibronectina e a trombospondina, a receptores de membrana celular (receptor de endocitose da

decorina), e também pode interferir diretamente sobre o ciclo celular através da indução de p21, um inibidor potente das quinases dependentes de ciclinas (CDKs) [Stander M., Naumann U., Wick W. y Weller M. (1999) "Transforming growth factor-beta and p-21: multiple molecular targets of decorin-mediated suppression of neoplastic growth" *Cell Tissue Res.* 296, 221-227].

Muitos dos estudos sobre a interação da decorina com componentes da matriz extracelular citam sobre a união ao colágeno de tipo I, embora se saiba que também interagem com outros colágenos como os tipos II, III e VI. Embora se considere que o principal fator que influi na formação das fibrilas de colágeno *in vivo* é a própria estrutura do colágeno, existem várias moléculas como a decorina que podem regular e ajustar este processo. A decorina atrasa e dificulta a formação das fibrilas, provoca uma conseqüente redução no diâmetro médio das fibrilas e força as fibras de colágeno a adotar uma distribuição espacial regular [Danielson K.G., Fazzio A., Cohen I., Cannizzaro L.A., Eichstetter L. y Iozzo R.V. (1993) "The human decorin gene: intron-exon organization, discovery of two alternatively spliced exons in the 5' untranslated region, and mapping of the gene to chromosome 12q23" *Genomics* 15, 146-160]. Este processo está mediado pelo cerne protéico do proteoglicano, e requer sua estrutura terciária conservada [Svensson L., Heinegard D. y Oldberg A. (1995) "Decorin-binding sites for collagen type I are mainly located in leucine-rich repeats 4-5" *J. Biol. Chem.* 270, 20712-20716; Keene D.R., Ridgway C.C. y Iozzo R.V. (1998) "Type VI microfilaments interact with a specific region of banded collagen fibrils in skin"

J. Histochem. Cytochem. 46, 215-220]. Existe evidência de que a tripla hélice do colágeno de tipo I pode ser um local de união à decorina específico [Keene D.R., Ridgway C.C. y Iozzo R.V. (1998) "Type VI microfilaments interact with a specific region of banded collagen fibrils in skin" J. Histochem. Cytochem. 46, 215-220] e que existem interações adicionais com moléculas de dermatansulfato [Kresse H., Liszio C., Schonherr E. y Fisher L.W. (1997) "Critical role of glutamate in a central leucine-rich repeat of decorin for interaction with type I collagen" J. Biol. Chem. 272, 18404-18410]. A decorina se une a duas moléculas paralelas adjacentes de colágeno da fibrila, ajudando a estabilizar a fibrila e orientar a fibrinogênese. Ao estar unida na superfície das fibrilas de colágeno a interação lateral entre as triplas hélices de colágeno é mais difícil, já que atua como espaçador, e o diâmetro das fibrilas diminui, controlando assim as dimensões das fibrilas, uniformizando seu diâmetro e a distância regular entre elas, permitindo-se deste modo manter a forma do tecido [Tenni R., Viola M., Welser F., Sini P., Giudici C., Rossi A. y Tira M.E. (2002) "Interaction of decorin with CNBr peptides from collagens I and II. Evidence for multiple binding sites and essential lysyl residues in collagen" Eur. J. Biochem. 269, 1428-1437; Scott J.E. (1996) "Proteodermatan and proteokeratan sulfate (decorin, lumican/fibromodulin) proteins are horseshoe shaped. Implications for their interactions with collagen" Biochemistry 35, 8795-8799].

A importância destas interações de decorina com colágeno também tem sido demonstrado *in vivo* utilizando-se ratos transgênicos que não possuem o gene da decorina e,

portanto, não produzem decorina em seu organismo. Estes animais são viáveis, mas apresentam uma pele muito frágil, com a derme muito delgada, com uma reduzida força elástica e reduzida resistência à tensão, e sua análise histopatológica mostra que suas fibrilas de colágeno apresentam diâmetros irregulares ao longo das fibrilas devido às agregações laterais incontroladas [Kresse H., Liszio C., Schonherr E. y Fisher L.W. (1997) "Critical role of glutamate in a central leucine-rich repeat of decorin for interaction with type I collagen" *J. Biol. Chem.* 272, 18404-18410; Danielson K.G., Baribault H., Holmes D.F., Graham H., Kadler K.E. y Iozzo R.V. (1997) "Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility" *J. Cell. Biol.* 136, 729-743; Keene D.R., Ridgway C.C. y Iozzo R.V. (1998) "Type VI microfilaments interact with a specific region of banded collagen fibrils in skin" *J. Histochem. Cytochem.* 46, 215-220]. Esta observação corrobora o fato amplamente aceito de que a força da pele se correlaciona diretamente com a organização geral, o conteúdo e as propriedades físicas da rede de colágeno fibrilar [Dombi G.W., Haut R.C. y Sullivan W.G. (1993) "Correlation of high-speed tensile strength with collagen content in control and lathyrotic rat skin" *J. Surg. Res.* 54, 21-28]. Além disso, estes animais transgênicos apresentam também uma degradação de colágeno aumentada, o que contribui para a pouca qualidade de sua pele [Schaefer L., Macakova K., Raslik I., Micegova M., Gröne H-J., Schönherr E., Robenek H., Echtermeyer F.G., Grässel S., Bruckner P., Schaefer R.M., Iozzo R.V. y Kresse H. (2002) "Absence of decorin adversely influences

tubulointerstitial fibrosis of the obstructed kidney by enhanced apoptosis and increased inflammatory reaction" *Am. J. Pathol.* 160, 1181-1191]. Pode-se observar também uma organização irregular das fibrilas de colágeno em distintas patologias humanas que conduzem a fenótipos com a pele frágil, sugerindo que a alteração dos processos de fibrinogênese é suficiente para provocar uma pele frágil e uma estrutura desorganizada da matriz, e conseqüentemente os indivíduos que possuem um processo de fibrinogênese desregulado apresentam uma maior incidência de lesões assim como de processos de cicatrização anormal [Keene D.R., Ridgway C.C. y Iozzo R.V. (1998) "Type VI microfilaments interact with a specific region of banded collagen fibrils in skin" *J. Histochem. Cytochem.* 46, 215-220; Iozzo R.V. (1999) "The biology of the small leucine-rich proteoglycans" *J. Biol. Chem.* 274, 18843-18846].

A decorina não interage somente com as fibras de colágeno, como também com outras proteínas estruturais. Isto é devido presumidamente a sua estrutura tridimensional em forma de ferradura, onde as repetições das regiões ricas em leucina se dispõem de forma paralela, sendo necessárias só umas poucas repetições para sua união ao ligando [Schonherr E., Broszat M., Brandan E., Bruckner P. y Kresse H. (1998) "Decorin core protein fragment Leu155-Val260 interacts with TGF-beta but does not compete for decorin binding to type I collagen" *Arch. Biochem. Biophys.* 355, 241-248]. Dos resultados de estudos de dinâmica molecular realizados sugere-se que a forma côncava de ferradura da decorina tem uma abertura com um ângulo suficiente para acomodar uma tripla hélice, com um diâmetro de

aproximadamente 2 nm, que é ligeiramente superior ao diâmetro de uma molécula de colágeno (1.5 nm), visto que os braços da ferradura tem uma espessura similar à molécula de colágeno [Kresse H., Liszio C., Schonherr E. y Fisher L.W. (1997) "Critical role of glutamate in a central leucine-rich repeat of decorin for interaction with type I collagen" *J. Biol. Chem.* 272, 18404-18410; Scott J.E. (1996) "Proteodermatan and proteokeratan sulfate (decorin, lumican/fibromodulin) proteins are horseshoe shaped. Implications for their interactions with collagen" *Biochemistry* 35, 8795-8799].

Os estudos estruturais teóricos realizados pleiteiam a hipótese de que são as regiões Lys¹³⁰-Arg¹³³ y Arg²⁷²-His²⁷⁵ da decorina as responsáveis pela união ao colágeno, mais precisamente na região Asp⁸⁵⁷-Arg-Gly-Glu⁸⁶⁰ [Kresse H., Liszio C., Schonherr E. y Fisher L.W. (1997) "Critical role of glutamate in a central leucine-rich repeat of decorin for interaction with type I collagen" *J. Biol. Chem.* 272, 18404-18410]. As duas regiões da decorina se encontram uma em cada braço da ferradura, aproximadamente equidistantes nos extremos da molécula, em sentido antiparalelo. Sem dúvida, o fato de que a decorina adote uma forma de ferradura faz com que a seqüência linear gire 180° de um braço da ferradura para o outro, encontrando-se realmente os dois fragmentos em posição paralela. Deste modo, se consegue uma complementariedade de cargas dos resíduos das correntes laterais implicados na interação ([-,+,0,-] para colágeno e [+,-,0,+] para os fragmentos de decorina), que parece ser crítica para estabilizar a interação entre as duas moléculas [Scott J.E.

(1996) "Proteodermatan and proteokeratan sulfate (decorin, lumican/fibromodulin) proteins are horseshoe shaped. Implications for their interactions with collagen" *Biochemistry* 35, 8795-8799].

5 Envelhecimento

A pele sofre mudanças dramáticas com a idade, que englobam desde mudanças em sua morfologia, fisiologia e em suas propriedades mecânicas. A pele dos bebês é lisa e suave, com uma camada grossa de gordura e uma camada protetora muito fina de queratina, visto que a pele dos idosos é muito fina e apresenta muitas rugas, com uma camada de gordura muito pequena. A matriz extracelular também experimenta mudanças com a idade, e estas contribuem ao conjunto de mudanças das propriedades físicas da pele relacionados com o envelhecimento [Wiberg C., Klatt A.R., Wagener R., Paulsson M., Bateman J.F., Heinegard D. y Morgelin M. (2003) "Complexes of matrillin-1 and biglycan or decorin connect collagen VI microfibrils to both collagen II and aggrecan" *J. Biol. Chem.* 278, 37698-37704]. A exposição prolongada ao sol e aos contaminantes ambientais acelera o processo de envelhecimento da pele, já que a exposição aos raios UV inibe a síntese de colágeno e fibronectina por fibroblastos e catalisa a degradação do colágeno por estimulação da síntese das enzimas que a degradam (metaloproteases de matriz). Foram descritas mudanças nas moléculas de colágeno de tipo I, que são os componentes majoritários da matriz extracelular da derme [Hunzelmann N., Ueberham U., Eckes B., Hermann K. y Krieg T. (1997) "Transforming growth factor-beta reverses deficient expression of type (I) collagen in cultured

fibroblasts of a patient with metageria" Biochim. Biophys. Acta. 1360, 64-70].

A indústria cosmética vem realizando importantes esforços para resistir esta perda da funcionalidade dos componentes da matriz extracelular com a idade. O balanço entre a produção e a degradação de biomoléculas essenciais da pele (por exemplo, colágeno) vem se reduzindo com o envelhecimento assim como os processos de degradação, e isso conduz a uma retração e desorganizações progressivas da derme que provoca uma flacidez na derme com a conseqüente formação de rugas. Em nível microscópico, o colágeno das peles envelhecidas (tanto cronologicamente - peles maduras - como por exposição prolongada ao sol ou as contaminações ambientais) se caracteriza por apresentar fibrilas grossas organizadas de maneira similar às vezes de cabos, que não estão tão alinhadas como estão em peles jovens [Oikarinen A. (1990) "The aging of the skin: chronoaging versus photoaging" *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 7, 3-4]. Portanto, aqueles métodos que permitam uma melhor organização das fibras de colágeno apresentam um potencial efeito benéfico sobre as peles maduras ou sobre as peles envelhecidas, permitindo recuperar parcialmente as propriedades mecânicas (elasticidade, flexibilidade e firmeza) que perderam com a idade ou a exposição ao sol e/ou às contaminações ambientais e apresentando um melhor aspecto, com menos presença de rugas e mais firme.

Além do colágeno, a matriz extracelular dérmica também contém proteoglicanos que estão envolvidos nas propriedades que apresentam os tecidos e que são alterados com o envelhecimento. Entre eles, a decorina é

catabolizada em um fragmento ao que se conhece como decorunt, que corresponde a uma versão da decorina com ausência do fragmento carboxi-terminal. As peles de origem fetal, sem dúvida não apresentam níveis detectáveis de decorunt, enquanto os níveis máximos de decorunt se determinam a partir dos 30 anos, que é a idade a partir da qual se inicia a manifestar os sinais do envelhecimento. A capacidade do decorunt para se unir a uma molécula de colágeno é 100 vezes menor a que apresenta a decorina, fator que se correlaciona com o fato de que a decorunt não apresenta justamente uma das regiões da decorina que é essencial para a união ao colágeno [Wiberg C., Klatt A.R., Wagener R., Paulsson M., Bateman J.F., Heinegard D. y 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]. Sabendo que a decorina influi nos processos de fibrogênese do colágeno e regula o diâmetro das fibrilas, a aparição da decorunt pode ter um efeito importante sobre a elasticidade e as diferenças morfológicas entre as fibras de colágeno de peles jovens e a de peles envelhecidas [Carrino D.A., Sorrell J.M. y Caplan A.I. (2000) "Age-related changes in the proteoglycans of human skin" *Arch. Biochem. Biophys.* 373, 91-101]. Tem sido demonstrado, também, que a síntese da decorina se mostra diminuída nas peles envelhecidas por exposição prolongada ao sol ou aos contaminantes ambientais. [Bernstein E.F., Fisher L.W., Li K., LeBaron R.G., Tan E.M. y Uitto J. (1995) "Differential expression of the versican and decorin genes in photoaged and sun-protected skin. Comparison by immunohistochemical and

northern analyses" Lab. Invest. 72, 662-669], já que este tipo de pele também apresenta uma desorganização do colágeno. Desta forma, a diminuição do conteúdo de decorina funcional da pele envelhecida, seja pela idade ou pela
5 exposição prolongada ao sol e aos contaminantes ambientais, está relacionada diretamente com a formação de uma rede de colágeno fibrilar desestruturada que conduz a uma pele frágil, menos elástica e com menos resistência a tensão.

Cicatrização

10 A cura de feridas nos adultos é um complicado processo reparativo. O processo de cura começa com o recrutamento de uma variedade de células especializadas para a sua transferência ao local da ferida, e gera a deposição de matriz extracelular e membrana basal,
15 angiogênese, atividade seletiva de protease e reepitelização. Um componente importante do processo de cura nos mamíferos adultos é a estimulação de fibroblastos para gerar a matriz extracelular. Esta matriz extracelular constitui um componente principal de tecido conectivo que
20 se desenvolve para reparar a zona de da ferida.

O tecido conectivo que se forma durante o processo de cura é de natureza fibrosa. Uma cicatriz é uma estrutura morfológica anormal resultante de uma lesão ou ferida prévia (como, por exemplo, uma incisão, uma exisão
25 ou um trauma) e se compõe de um tecido conectivo, que é predominantemente uma matriz de colágeno dos tipos I e III e fibronectina. Na pele a cicatriz consta de fibras de colágeno numa organização anormal assim como de uma deposição de colágeno em excesso. Nos mamíferos, quando a
30 cicatriz se forma sobre a pele, apresentando um aspecto

enrugado, se deve ao fato de conter colágeno em excesso disposto de maneira irregular, e se classificam como cicatrizes hipertróficas. Um quelóide é outra forma de cicatrização patológica que não somente fica elevada sobre a superfície da pele, mas que também se estende além dos limites da lesão original, e também possui uma quantidade excessiva de tecido conectivo que está organizado de maneira anormal formando predominantemente bandas verticais de tecido de colágeno. Uma análise do conteúdo de decorina em cicatrizes hipertróficas mostra que a concentração desta é de 25% da que se encontra em tecidos

 5 sãos. [Scott P.G., Dodd C.M., Ghahary A., Shen J. y Tredget E.E. (1998) "*Fibroblasts from post-burn hypertrophic scar tissue synthesize less decorin than normal dermal*

 10 *fibroblasts*" Clin. Sci. (Lond). 94, 541-547], fato que explica a organização irregular do colágeno presente nas cicatrizes hipertróficas.

Assim mesmo, se tem detectado formas truncadas de decorina em cicatrizes hipertróficas [Honda T., Matsunaga

 20 E., Katagiri K., y Shinkai H. (1986) "*The proteoglycans in hypertrophic scar*" J. Dermatol. 13, 326-333; Garg H.G., Lippay E.W., Burd D.A.R y Neame P.J. (1990) "*Purification and characterization of iduronic acid-rich and glucuronic acid-rich proteoglycans implicated in human post-burn*

 25 *keloid scar*" Carbohydr. Res. 207, 295-305], e se tem demonstrado que estas formas truncadas não são capazes de regular a formação de fibrilas de colágeno em um ensaio de fibrilogênese [Carrino D.A., Önerfjord P., Sandy J.D., CS-Szabo G., Scott P.G., Sorrell J.M., Heinegard D. y Caplan

 30 A.I. (2003) "*Age related changes in the proteoglycans of*

human skin" *J. Biol. Chem.* 278, 17566-17572].

A presença de cicatrizes é um fato não aceito esteticamente pela maioria dos seres humanos. A medicina vem realizando importantes esforços em desenvolver
5 processos cirúrgicos minimamente invasivos, como são as artroscopias ou as laparoscopias, que não só diminuem os riscos de complicações pós-cirúrgicas, mas que também apresentam a vantagem de deixar cicatrizes de tamanhos muito pequenos ou apenas visíveis. Apesar de tais esforços,
10 a maioria das intervenções cirúrgicas continua sendo realizada de forma invasiva, de modo que o controle do correto processo de cicatrização continua sendo um tema de vital importância. Evitar a formação de cicatrizes hipertróficas e/ou queloides, que apresentam um colágeno
15 organizado de maneira irregular, é um dos objetivos do setor cosmético e dermofarmacêutico. Portanto, aqueles métodos que permitam uma melhor organização das fibras de colágeno terão um potencial efeito benéfico sobre as cicatrizes, permitindo, assim, suavizar sua aparência.

20 Assim sendo, as composições cosméticas ou dermofarmacêuticas que contenham moléculas que imitem a atividade da decorina interagindo com as fibrillas ou as fibras de colágeno, organizando o processo de fibrinogênese, são candidatos potenciais para seu uso como
25 produtos antienvelhecimento, com o fim de aumentar a elasticidade, firmeza, estruturação e flexibilidade da pele, ou como coadjuvante em tratamentos pós-cirúrgicos com o fim de suavizar a aparência das cicatrizes.

Existem diferentes patentes de aplicação
30 cosmética ou dermofarmacêutica que mencionam a decorina

para o tratamento ou prevenção do envelhecimento, assim como para suavizar a aparência das cicatrizes. A solicitação de patente US2003/0124152 descreve o uso da decorina em composições cosméticas ou dermatológicas para o

5 tratamento do envelhecimento intrínseco (devido ao passar do tempo e a fatores genéticos) ou extrínseco (devido a exposição prolongada ao sol ou a contaminantes ambientais como a radiação ultravioleta (UV) da luz solar, os contaminantes químicos, a fumaça dos cigarros e a

10 poluição). A patente US5.510.328 descreve o uso da decorina em composições farmacêuticas para reduzir ou inibir a contração das feridas, e a patente US6,509,314 descreve o uso da decorina para a prevenção ou redução da cicatrização das feridas. Existem outras patentes que descrevem

15 compostos ou extratos vegetais que estimulam a síntese da decorina endógena, como por exemplo os descritos nas patentes JP2004051508, FR2834462, EP1367988, US6.551.602, US6.455.057, US6.440.434, US6.423.325, US6.287.553 e US6.042.841. Na literatura se tem publicado trabalhos de

20 investigação centrados na busca dos domínios de união de decorina ao colágeno que descrevem alguns peptídeos sintéticos que são capazes de unir-se ao colágeno, e que potencialmente poderiam ter a mesma atividade que a decorina, mas todas as sequências correspondem a fragmentos

25 da decorina nativa [Vides V.M., Laschinger C.A., Arora P.D., Lee W., Hakkinen L., Larjava H., Sodek J. y McCulloch C.A. (2005) "Collagen phagocytosis by fibroblasts is regulated by decorin" *J. Biol. Chem.* 280, 23103-23113; Schonherr E., Broszat M., Brandan E., Bruckner P. y Kresse

30 H. (1998) "Decorin core protein fragment Leu155-Val260

interacts with TGF-beta but does not compete for decorin binding to type I collagen" Arch. Biochem. Biophys. 355, 241-248]. Sem dúvida não existe na atualidade nenhuma referência ao uso de peptídeos não contidos na sequência nativa da decorina que reproduzam a ação da decorina em sua
 5 união ao colágeno, regulando a fibrinogênese e ajudando a manter uma rede de colágeno estruturada.

O solicitante da presente invenção determinou que os peptídeos sintéticos da invenção são eficazes na
 10 organização da fibrinogênese, reproduzindo assim a função da decorina. A sequência dos peptídeos da invenção não se encontra contida na sequência nativa da decorina, podendo considerar-se como peptídeos miméticos da atividade da decorina. Tem sido descrito na literatura que para sua
 15 união ao colágeno, e conseqüentemente a regulação da fibrinogênese, as sequências peptídicas devem ter quatro aminoácidos com um padrão de cargas [+,-,0,+] [Scott J.E. (1996) "Proteodermatan and proteokeratan sulfate (decorin, lumican/fibromodulin) proteins are horseshoe shaped.
 20 Implications for their interactions with collagen" Biochemistry 35, 8795-8799], de modo que exista uma complementação de cargas com o fragmento Asp⁸⁵⁷-Arg-Gly-Glu⁸⁶⁰ do colágeno que permita estabilizar a interação. O solicitante da presente invenção tem afirmado que nem todas
 25 as sequências que cumprem tal complementação de cargas postulada por Scott são capazes de organizar a fibrinogênese. Enquanto o peptídeo sintético RELH, que corresponde a sequência 272-275 da decorina apresenta o padrão de cargas e é capaz de organizar a fibrinogênese, os
 30 peptídeos His-Asp-Ala-Arg, Orn-Asp-Nva-His, His-Asp-Ile-His

também apresentam o padrão de cargas, mas não tem efeito sobre a fibrinogênese. Assim, a observação do padrão de cargas $[+,-,0,+]$ postulado por Scott não é um requisito suficiente para a regulação da fibrinogênese por parte daqueles peptídeos que o cumpram. Surpreendentemente, os estudos realizados pelo solicitante da presente invenção tem estabelecido que a regulação da fibrinogênese é determinada por aquelas sequências peptídicas que dispõem de um resíduo do aminoácido citrulina junto a um padrão de cargas $[+,-,0]$, como por exemplo as sequências Lys-Asp-Ile-Cit ou Lys-Asp-Val-Cit. A patente RU2.181.728 descreve um peptídeo sintético de 10 aminoácidos unido mediante uma ponte dissulfeto a um peptídeo de 12 aminoácidos que tem uma sequência que engloba a sequência Lys-Glu-Leu-Cit, que está baseada na molécula de interleucina-8 e estimula a migração de neutrófilos. Apesar de tal peptídeo obedecer ao padrão de cargas $[+,-,0]$ e dispor de um resíduo de citrulina contíguo, não está englobado dentro da família dos peptídeos da presente invenção, já que tem um total de 22 aminoácidos. Além disso, tal patente não dá nenhum indício nem sugere que o peptídeo descrito seja capaz de inibir a fibrinogênese.

Portanto, não existe nenhum indício no estado da técnica que a citrulina seja um resíduo necessário para a regulação da fibrinogênese, fazendo com que um especialista na matéria não poderia deduzir a natureza dos peptídeos que regulam a fibrinogênese.

Assim, os peptídeos da presente invenção podem ser úteis no tratamento daquelas condições da pele que requeram uma regulação da fibrinogênese, como é o

tratamento de peles envelhecidas (bem seja pelo passar da idade ou pela exposição ao sol e/ou aos contaminantes ambientais) ou como coadjuvantes nos processos de cicatrização para suavizar a aparência das cicatrizes.

5 DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma solução sensível, eficaz e sem riscos para o tratamento das condições da pele que requerem uma regulação da fibrinogênese, como são o envelhecimento ou a cicatrização, que compreende a aplicação sobre a pele de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que contem, ao menos, um peptídeo de fórmula geral (I). No contexto da presente invenção, o termo "tratamento" se refere a redução, retardamento e/ou prevenção dos sinais de envelhecimento ou a suavização da aparência das cicatrizes. O termo "envelhecimento" se refere às trocas que experimenta a pele com o passar da idade (cronoenvelhecimento) ou por exposição ao sol (fotoenvelhecimento) ou a agentes ambientais como são a fumaça do cigarro, as condições climáticas extremas de frio ou vento, os contaminantes químicos ou a poluição, e inclui todos as trocas externas visíveis assim como perceptíveis mediante ao tato, como por exemplo e sem sentido limitativo, o desenvolvimento de descontinuidades na pele como rugas, linhas finas, gretas, irregularidades ou asperezas, aumento do tamanho dos poros, perda da elasticidade, perda da firmeza, perda da textura, perda da capacidade de recuperação da deformação, descolamento da pele como o descolamento das bochechas, a aparição de bolsas embaixo dos olhos ou a aparição de papada entre

R_1 se destaca do grupo formado por "H" ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil; e

R_2 se destaca do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos
5 ou cíclicos.

As estruturas preferidas dos peptídeos representados na fórmula geral (I) são aquelas onde:

Z pode ser: isoleucil, treonil ou valil ;

R_1 pode ser: H ou acil de C_2 a C_{24} linear,
10 ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado; e

R_2 pode ser: amino ou hidroxil, substituídos ou não com grupos alifáticos de C_1 a C_{24} lineares, ramificados ou cíclicos, saturados ou insaturados.

Os peptídeos da presente invenção podem existir
15 como estereoisômeros ou misturas de estereoisômeros; por exemplo, os aminoácidos que os compõem podem ter configuração L-, D-, ou ser racêmicos independentemente um do outro. Portanto, é possível obter misturas isoméricas assim como racêmicos ou misturas diastereoméricas, ou
20 diastereómeros puros ou enantiómeros, dependendo do número de carbonos assimétricos e de quais isômeros ou misturas isoméricas estão presentes.

A estrutura preferida dos peptídeos de fórmula geral (I) são isômeros puros, ou seja, enantiómeros ou
25 diastereómeros.

No contexto da presente invenção, o termo "aminoácidos não codificados" se refere àqueles aminoácidos não codificados pelo código genético, naturais ou não, como por exemplo, e sem sentido limitativo,
30 citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido

4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiônico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutâmico, tienilalanina, hidroxiprolina, allo-isoleucina, allo-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β -alanina, norleucina, N-metilaminoácidos, β -aminoácidos ou γ -aminoácidos entre outros, assim como seus derivados. Uma lista dos aminoácidos não naturais pode ser encontrada no artigo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de D.C. Roberts y F. Vellaccio, en The Peptides, Vol. 5 (1983), Chapter VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA ou também nos catálogos comerciais das empresas especializadas do setor, como por exemplo NeomPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories ou RSP Amino Acid Analogues entre outras.

No contexto da presente invenção, quando x e y são diferentes de 0 se entende claramente que a natureza de AA não dificulta a atividade dos peptídeos da invenção, mas que contribui na regulação da fibrinogênese ou não tem efeito sobre ela.

No contexto da presente invenção, o termo "grupo alifático" se refere a um grupo hidrocarbonado saturado ou insaturado, linear ou cíclico.

O termo "grupo hidrocarbonado" se utiliza na presente invenção para indicar, por exemplo, os grupos

alquilo, alquenil e alquinil.

O termo "grupo alquil" se refere a um grupo hidrocarbonado saturado linear ou ramificado, incluindo, por exemplo, metil, etil, isopropil, isobutil, *t*-butil, heptil, dodecil, hexadecil, octadecil, amil, 2-etilhexil, 2-metilbutil, 5-metilhexil e similares.

O termo "grupo alquenil" se refere a um grupo hidrocarbonado não saturado, linear ou ramificado com uma ou mais ligações duplo carbono-carbono, tal como ou grupo vinil.

O termo "grupo alquinilo" se refere a um grupo hidrocarbonado não saturado, linear ou ramificado com uma ou mais ligações triplo carbono-carbono.

O termo "grupo cíclico" se refere a um anel fechado hidrocarbonado, que pode ser classificado como grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico.

O termo "grupo alicíclico" se refere a um grupo hidrocarbonado cíclico com propriedades parecidas a grupos alifáticos.

O termo "grupo aromático" ou "grupo aril" se referem a um grupo hidrocarbonado aromático mono ou policíclico.

O termo "grupo heterocíclico" se refere a um anel fechado hidrocarbonado, sendo que um ou mais dos átomos do anel é um elemento diferente ao carbono (por exemplo, nitrogênio, oxigênio, enxofre, etc.).

Tal e como se entende nesta área técnica, a existência de um alto grau de substituição não é somente tolerado, porém aconselhado. Portanto, pode existir substituição nos peptídeos da presente invenção. Com a

finalidade de simplificar a presente descrição da invenção, os termos "grupo" e "bloco" se utilizarão para diferenciar entre espécies químicas que permitam substituição ou que podem ser substituídas ("grupo"), e aquelas que não permitem substituição ou que não podem ser substituídas ("bloco"). Desta forma, quando o termo "grupo" se usa para descrever um substituinte químico, o material químico descrito inclui tanto o grupo não substituído como aquele que contém os átomos de O, N ou S.

Por outro lado, quando o termo "bloco" for utilizado para descrever um composto químico ou substituinte, somente pode incluir-se material químico não substituído. Por exemplo, a expressão "grupo alquil" incluirá não somente substituintes alquílicos saturados de cadeia aberta, tais como metil, etil, propil, isobutil e similares, como também substituintes alquílicos que contenham outros substituintes conhecidos pela técnica atual, tais como hidroxil, alcoxi, amino, carboxilo, carboxamido, átomos de halógeno, ciano, nitro, alquilsulfonilo, entre outros. Deste modo, "grupo alquil" inclui grupos éteres, haloalquilos, alcoois, tiois, carboxilos, aminas, hidroxialquilos, sulfoalquilos, guanidinos entre outros. Por outro lado, a expressão "bloco alquil" se limita somente a inclusão de substituintes alquílicos saturados de cadeia aberta, tais como metil, etil, propil, isobutil e similares.

Dentro do âmbito da presente invenção se encontram os sais cosméticamente ou dermofarmacêuticamente aceitáveis dos peptídeos de fórmula (I) proporcionados por esta invenção. O termo "sais cosméticamente ou

dermofarmacêuticamente aceitáveis" inclui os sais habitualmente utilizados para formar sais metálicos ou sais de adição de ácidos, ou seja, orgânicos (como por exemplo, e sem sentido limitativo acetato, citrato, oleato, oxalato ou gluconato) ou inorgânicos (como por exemplo, e sem sentido limitativo cloruro, sulfato, borato ou carbonato). A natureza do sal não é crítica, sempre e quando seja cosmêticamente ou dermofarmacêuticamente aceitável. Os sais cosmêticamente ou dermofarmacêuticamente aceitáveis dos peptídeos de fórmula (I) podem obter-se por métodos convencionais, bem conhecidos pela técnica atual.

A síntese dos peptídeos de fórmula geral (I) pode realizar-se segundo métodos convencionais, conhecidos pela técnica atual, como por exemplo, a adaptação dos métodos de sínteses de peptídeos em fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D. (1984) *"Solid Phase Peptide Synthesis"*, 2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. y Bodanzsky A. (1984) *"The practice of Peptide Synthesis"*, Springer Verlag, New York; Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) *Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins*. CRC, Boca Raton (FL, USA)], a síntese em solução, uma combinação dos métodos de sínteses em fase sólida e em solução ou a síntese enzimática [Kullmann W. (1980) *"Proteases as catalysts for enzymatic syntheses of opioid peptides"* J. Biol. Chem. 255, 8234-8238]. Os peptídeos podem ser obtidos igualmente por fermentação de uma cepa bacteriana, modificada ou não por engenharia genética, com o objetivo de produzir as sequências desejadas.

Por exemplo, um método de obtenção dos peptídeos

de fórmula geral (I) é aquele no qual se faz reagir um
fragmento do peptídeo de fórmula geral (I) que possui um
grupo carboxil livre ou um derivado reativo deste, com um
fragmento complementar, que possui um grupo amino, com ao
5 menos um átomo de hidrógênio livre, com a consequente
formação de uma ligação tipo amida, e onde tais fragmentos
apresentam os grupos funcionais que não participam na
formação da ligação tipo amida, caso haja, convenientemente
protegidos, com grupos protetores temporários ou
10 permanentes.

Outro exemplo de método de obtenção dos peptídeos
de fórmula geral (I) é aquele no qual se faz reagir um
fragmento do peptídeo de fórmula geral (I) que possui um
grupo notável, como por exemplo, o grupo tosil, o grupo
15 mesil e grupos halógenos entre outros, com um fragmento
complementar que possui um grupo amino com ao menos um
átomo de hidrógênio livre mediante uma reação de
substituição nucleófila, e onde tais fragmentos apresentam
os grupos funcionais que não participam na formação de
20 ligação N-C, caso haja, convenientemente protegidos, com
grupos protetores temporários ou permanentes. Exemplos de
grupos protetores, sua introdução e sua eliminação, podem
ser encontrados descritos na literatura [Greene T.W. (1981)
"Protective groups in organic synthesis", John Wiley &
25 Sons, New York; Atherton B. y Sheppard R.C. (1989) "Solid
Phase Peptide Synthesis: A practical approach", IRL Oxford
University Press]. O termo "grupos protetores" inclui
também os suportes poliméricos empregados na síntese em
fase sólida.

30 Quando a síntese se realiza total ou parcialmente

em fase sólida, se podem citar como suportes sólidos a utilizar no método da invenção, os suportes de poliestireno, polietilenglicol injetado no poliestireno e similares, como por exemplo, resinas *p*-metilbenzhdrilamina (MBHA) [Matsueda G.R. y Stewart J.M. (1981) "A *p*-methylbenzhydramine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" *Peptides* 2, 45-50], resinas 2-clorotritilo [Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. y Schäfer W. (1989) "Darstellung geschützter peptid-fragmente unter einsatz substituierter triphenylmethyl-harze" *Tetrahedron Lett.* 30, 3943-3946; Barlos K., Gatos D., Kapos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten peptid-fragmenten mit harzen. Einsatz von 2-chlorotritylchlorid zur synthese von Leu15 -gastrin I" *Tetrahedron Lett.* 30, 3947-3951], resinas TentaGel® e similares, que podem incluir ou não um espaçador lábil, tal como ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. y Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxyphenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" *J. Org. Chem.* 55, 3730-3743], ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester 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 a desproteção e excisão simultânea do composto do suporte polimérico.

5 Os peptídeos segundo a invenção podem formar parte de diversos tipos de composições para sua aplicação externa no corpo de um mamífero, preferivelmente no ser humano. Neste sentido, a invenção proporciona uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende ao
10 menos um peptídeo de fórmula geral (I). Tais composições podem ser preparadas mediante métodos convencionais conhecidos pelos especialistas da matéria.

Os peptídeos da invenção têm uma solubilidade em água variável, dependendo da natureza dos grupos R_1 , R_2 , AA
15 e Z e os valores de n, m, x e y. Aqueles que não sejam solúveis em água podem solubilizar-se em solventes convencionais cosmética ou dermofarmacêuticamente aceitáveis tais como por exemplo, e sem limite, água, etanol, propanol ou isopropanol, propilenglicol, glicerina,
20 butilenglicol ou polietilenglicol ou qualquer combinação deles. Os peptídeos também podem ser incorporados previamente em sistemas de veiculação e/ou sistemas de liberação sustentada, cosméticos ou dermofarmacêuticos como liposomas, milipartículas, micropartículas e nanopartículas
25 assim como em esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas e nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas e nanocápsulas, com a finalidade de conseguir uma maior penetração do princípio ativo. Assim mesmo, os peptídeos da presente invenção também podem adsorver-se
30 sobre polímeros orgânicos sólidos ou suportes minerais como

talco, bentonita, silício, amido ou maltodextrina entre outros.

Estas preparações podem ser usadas em diferentes tipos de formulações como por exemplo, cremes, emulsões de
5 óleo e/ou silicone em água, emulsões de água em óleo e/ou silicone, óleos, leites, bálsamos, espumas, loções, géis, linimentos, soros, sabões, ungüentos, mousses, pomadas, barras, lápis ou vaporizadores ("sprays"), incluindo as formulações de permanência ("leave on") e as de enxague
10 ("rinse-off"), assim como podem ser incorporadas mediante técnicas conhecidas por especialistas na matéria a diferentes tipos de acessórios sólidos tais como por exemplo, toalhas, hidrogéis, adesivos (ou não adesivos) ou máscaras faciais, ou podem incorporar-se a diferentes
15 produtos da linha de maquiagem tais como corretores de olheiras, fundos de maquiagem, loções ou leites demaquilantes, sombras de olhos e barras de lábios entre outros.

Os peptídeos também podem incorporar-se a tecidos
20 para a confecção de vestuários que estejam em contato direto com a pele do corpo, de modo que liberem os peptídeos da invenção por biodegradação do sistema de ancoragem a tecido ou pela fricção do vestuário com o corpo, pela humidade corporal, pelo pH da pele ou pela
25 temperatura corporal. Exemplos de vestuários, tecidos e meios de imobilização dos peptídeos aos tecidos, entre os que se encontram a micro encapsulação, poden encontrar-se descritos na literatura e são conhecidos pela técnica atual
[Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With
30 Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G.(2002)

"Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242, 55-62]. Vestuários preferidos são vendas, faixas, meias, calcinhas, sutiãs e mangas para os braços e antebraços.

5 A composição cosmética ou dermofarmacêutica objeto da presente invenção pode aplicar-se também nas zonas do corpo que requeiram tratamento mediante injeção subcutânea, injeção intradérmica, cura oclusiva ou mediante iontoforese, com a finalidade de conseguir uma maior
10 penetração do princípio ativo. As zonas preferidas para a aplicação são rosto, colo, antebraços, peito, glúteos, abdomen e músculos.

 As composições mencionadas na presente invenção podem conter ingredientes adicionais comumente empregados
15 em composições para o cuidado e tratamento da pele, tais como por exemplo, e sem limite, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgânicos, acondicionadores da pele como por exemplo, humectantes, alfafidroxiiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos ou corantes, polímeros
20 gelificantes, espessantes, suavizantes, agentes anti-rugas, agentes capazes de diminuir ou tratar as bolsas embaixo dos olhos, agentes clareadores ou despigmentantes, agentes esfoliantes, agentes anti-envelhecimento, agentes capturadores de radicais livres e/ou anti-contaminação
25 atmosférica, inibidores da NO-sintase, agentes antioxidantes, agentes anti-glicação, agentes estimuladores da síntese de macromoléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou capazes de inibir sua degradação, como por exemplo, agentes estimuladores da síntese de colágeno, agentes estimuladores
30 da síntese de elastina, agentes estimuladores da síntese de

laminina, agentes estimuladores da síntese de decorina, agentes inibidores da degradação de colágeno, agentes inibidores da degradação de elastina, agentes estimuladores da proliferação de fibroblastos, agentes estimuladores da proliferação de queratinócitos, agentes estimuladores da diferenciação de queratinócitos, agentes estimuladores da síntese de lipídeos componentes do extrato córneo (ceramidas, ácidos graxos, etc.), agentes dermorelaxantes, agentes estimuladores da síntese de glicosaminoglicanos, agentes reafirmantes, agentes anti-estrias, agentes calmantes, agentes antiinflamatórios, agentes que atuam sobre a circulação capilar e/ou a microcirculação, agentes que atuam sobre o metabolismo das células, agentes estimuladores e/ou inibidores da síntese de melanina, agentes destinados a melhorar a união derme-epiderme, agentes antimicrobianos, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extratos vegetais, óleos essenciais, extratos marinhos, agentes provenientes da biofermentação, sais minerais, extratos celulares e filtros solares (agentes fotoprotetores de natureza orgânica ou natureza mineral ativos contra os raios ultravioleta A e B) entre outros, sempre que sejam física e quimicamente compatíveis com o resto dos componentes da composição e em especial com os peptídeos de fórmula geral (I) da presente invenção. A natureza de tais ingredientes adicionais pode ser sintética ou de origem natural, como por exemplo, extratos vegetais.

Assim mesmo, as composições da presente invenção podem conter ou se podem co-administrar com compostos analgésicos e/ou compostos antiinflamatórios com a finalidade de diminuir inchaço e a irritação associadas

tanto a peles sensíveis como aos processos de cicatrização ou para tratar as cicatrizes hipertróficas ou quelóideas. Entre tais compostos podem destacar-se compostos de tipo esteroídeo como a hidrocortisona, de tipo não esteroídeo como ou paracetamol ou o ácido acetilsalicílico ou extratos naturais ou óleos essenciais com atividade analgésica e antiinflamatória intrínseca.

Um aspeto adicional da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende uma quantidade cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo segundo a fórmula geral (I), e além disso, uma quantidade cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um extrato com atividade anti-rugas e/ou antienvelhecimento como por exemplo e sem limite, os extratos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, ou *Dunaliella salina* entre outros ou pelo menos um composto sintético, extrato ou produto de biofermentação com atividade anti-rugas e/ou antienvelhecimento como por exemplo, e sem limite, Matrixyl® comercializado por Sederma, Vialox® ou Syn-ake® comercializados por Pentapharm, Myoxinol™ comercializado por Cognis, Algisum C® ou Hydroxyprolisilane CN® comercializados por Exsymol, Argireline®, Leuphasyl®, Aldenine® ou Lipochroman® comercializados por Lipotec, Kollaren® comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® ou Quintescine® comercializados por Vincience, antagonistas do canal de Ca²⁺ como a alverina, os sais de manganês ou de magnésio, certas aminas secundárias ou terciárias, retinol e seus derivados,

idebenona e seus derivados, Coenzima Q10 e seus derivados, ácido boswélico e seus derivados ou agonistas de canais de cloro entre outros.

Um aspecto adicional da presente invenção se
5 refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende uma quantidade cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo segundo a fórmula geral (I), e além disso uma quantidade cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos
10 un extrato ou combinação de extratos com atividade reafirmante, redensificante e/ou reestruturante como por exemplo, e sem limite, os extratos de *Malpighia punicitolia*, *Cynara scolymus*, *Gossypium herbaceum*, *Aloe Barbadensis*, *Panicum miliaceum*, *Morus nigra*, *Sesamum*
15 *indicum*, *Glycine soja*, *Triticum vulgare*, Pronalen[®] Refirming HSC ou Polyplan[®] Refirming comercializados por Provital, Lanablue[®] comercializado por Atrium, Pepha[®]-Nutrix comercializado por Pentapharm, ou extratos vegetais que contenham isoflavonas como Phyto-
20 Flavone[®] comercializado por Vichy entre outros ou um composto sintético, extrato ou produto de biofermentação com atividade reafirmante, redensificante e/ou reestruturante como por exemplo, e sem limite, Biopeptide EL[™], Biopeptide CL[™], Vixel[®], Matrixyl[®] ou Bio-
25 Bustyl[™] comercializados por Sederma, Dermosaccharides[®] HC, Aglycal[®], Cytokinol[®] LS ou Firmiderm[®] LS9120 comercializados por Laboratoires Serobiologiques, Liftline[®], Raffermin[®] ou Ridulisse C[®] comercializados por Silab, Serilesine[®] comercializado por Lipotec, Ursolisome[®], Basaline[®] ou
30 Collalift[®] comercializados por Coletica/Engelhard, Syn[®]-

Coll comercializado por Pentapharm, Hydriame[®] comercializado por Atrium ou IP2000[®] comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire entre outros.

Um aspecto adicional da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende uma quantidade cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo segundo a fórmula geral (I), e além disso uma quantidade cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um extrato ou combinação de extratos com atividade cicatrizante ou reepitelizante ou com eficácia como coadjuvantes em processos de cicatrização ou reepitelização como por exemplo, os extratos de *Centella asiática*, *Rosa moschata*, *Echinacea angustifolia*, *Symphytum officinal*, *Equisetum arvense*, *Hypericum perforatum*, *Mimosa tenuiflora*, *Aloe vera*, Polyplant[®] Epithelizing comercializado por Provital, Cytokinol[®] LS 9028 comercializado por Pentapharm ou Deliner[®] comercializado por Coletica/Engelhard entre outros ou ainda o composto sintético, extrato ou produto de biofermentação com atividade cicatrizante ou reepitelizante ou com eficácia como coadjuvante em processos de cicatrização ou reepitelização como por exemplo, e sem limite, Antarcticine[®] comercializado por Lipotec entre outros.

Os peptídeos de fórmula geral (I) se utilizam nas composições cosméticas ou dermofarmacêuticas da presente invenção em concentrações cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente efetivas para conseguir o efeito desejado; preferentemente entre 0.000001% (em peso) e 20% (em peso); mas preferentemente entre 0.00001% (em peso) e

10% (em pêso) e mais preferentemente entre 0.0001% (em pêso) e 5% (em pêso).

Portanto, um aspecto adicional desta invenção se refere ao uso de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I) na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para sua aplicação na pele, preferentemente para o tratamento daquelas condições da pele que requeiram uma regulação da fibrinogênese como é o tratamento de peles envelhecidas (seja pelo passar da idade ou pela exposição ao sol e/ou aos contaminantes ambientais) ou como coadjuvantes nos processos de cicatrização para suavizar a aparência das cicatrizes. Aplicações preferidas são as aplicações em músculos, abdômen, glúteos, peito, antebraços, colo e rosto, e também sobre aquelas zonas do corpo que apresentam cicatrizes.

A presente invenção proporciona, além disso, um método cosmético ou dermofarmacêutico para tratar aquelas condições da pele que requeiram uma regulação da fibrinogênese, preferentemente a pele dos humanos, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de peptídeos de fórmula geral (I), preferivelmente em forma de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que os contenham. A frequência da aplicação sobre a pele pode variar amplamente, dependendo das necessidades de cada sujeito, sugerindo-se um raio de aplicação desde uma vez ao mês até 10 vezes ao dia, preferentemente desde uma vez na semana até 4 vezes ao dia, mas preferentemente desde três vezes por semana até duas vezes ao dia, mais preferentemente uma vez a dia.

Método cosmético ou dermofarmacêutico preferido é

aquele em que a regulação da fibrinogênese tem como objetivo reduzir, retardar e/ou prevenir os sinais de envelhecimento ou suavizar a aparência das cicatrizes.

EXEMPLOS

5 Os seguintes exemplos específicos que se proporcionam aqui servem para ilustrar a natureza da presente invenção. Estes exemplos se incluem somente com fins ilustrativos e não podem ser interpretados como limitações da invenção que aqui se reivindica.

10 Metodología Geral

Síntese química

Todos os processos sintéticos se realizam em seringas de polipropileno equipadas com discos de polietileno poroso. Todos os reativos e solventes são de
15 qualidade para sínteses e são usados sem nenhum tratamento adicional. Os solventes e os reativos solúveis se eliminam por sucção. A eliminação do grupo Fmoc são feitas com piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1 min, 1 x 5 min; 5 mL/g resina) [Lloyd-Williams, P., Albericio, F. y Giralt, E.
20 (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)]. As lavagens entre as etapas de desproteção, acoplamento, e, outra vez, desproteção são feitas com DMF (3 x 1 min) usando cada vez 10 mL solvente/g resina. As reações de acoplamento são
25 feitas com 3 mL solvente/g resina. O controle dos acoplamentos se realiza mediante o ensaio da ninhidrina [Kaiser, E., Colescott R.L., Bossinger C.D. y Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" Anal.
30 Biochem. 34, 595-598]. Todas as transformações sintéticas e

lavagens são feitas a 25°C.

A análise cromatográfica por HPLC foi feita em equipamento Shimadzu (Kyoto, Japón) empregando uma coluna de fase reversa termoestática a 30°C (250 x 4.0 mm, Kromasil C₈, 5 µm, Akzo Nobel, Suecia). A eluição se realiza mediante um gradiente de acetonitrila (+0.07% TFA) em água (+0.1% TFA) a um fluxo de 1 mL/min e a detecção se realiza a 220 nm.

Abreviaturas:

As abreviaturas empregadas para os aminoácidos seguem as regras da Comissão de Nomenclatura Bioquímica da IUPAC-IUB especificadas em *Eur. J. Biochem.* (1984) 138, 9-37 y en *J. Biol. Chem.* (1989) 264, 633-673.

Ac, acetil; AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)-fenoxiacético; Boc, *terc*-butiloxicarbonilo; Cit, citrulina; Dap, ácido 2,3-diaminopropiônico; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DMF, *N,N*-dimetilformamida; equiv, equivalentes; DPPC, dipalmitoílfosfatidilcolina; ES-MS, espectrometria de massas por eletrospray; Fmoc, fluorenilmetoxicarbonilo; GAGs, glicosaminoglicanos; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografia líquida de alta resolução; MBHA, resina *p*-metilbenzhdrilamina; MeCN, acetonitrila; MeOH, metanol; MLV, vesículas multilaminares; Nva, norvalina; Orn, ornitina; Palm, palmitoil; *t*Bu, *terc*-butilo; TFA, ácido trifluoroacético; TGF-β, fator de crescimento de transformação β; THF, tetrahidrofurano; TIS, triisopropilsilano; ULV, vesículas unilaminares.

EXEMPLO 1*Obtenção de Palm-Dap-Glu-Ile-Cit-OH*

São incorporadas 3.5 g de Fmoc-L-Cit-OH (8.8 mmol, 1 equiv) dissolvidos em 55 mL de DCM adicionados 1.3 mL de DIEA (7.6 mmol, 0.86 equiv) sobre a resina 2-clorotritilo (5.5 g, 8.8 mmol) seca. Deixar em agitação durante 5 min, passados os quais se adicionam 2.5 mL de DIEA (14.6 mmol, 1.66 equiv). Deixar reagir durante 40 min. Bloquear os grupos cloreto remanescentes por tratamento com 4.4 mL de MeOH.

Desproteger o grupo Fmoc amino terminal como descrito nos métodos gerais e incorpora sobre a peptidil-resina 7.77 g de Fmoc-L-Ile-OH (22 mmol, 2.5 equiv) na presença de DIPCDI (3.39 mL, 22 mmol, 2.5 equiv) e HOBt (3.37 g, 22 mmol, 2.5 equiv) utilizando DMF como solvente durante 1h. A resina se lava posteriormente como se descreve nos métodos gerais e se repete o tratamento de desproteção do grupo Fmoc para incorporar o aminoácido seguinte. Seguindo os protocolos descritos se acoplam sequencialmente 9.36 g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (22 mmol, 2.5 equiv) e 9.38 g de Fmoc-L-Dap(Boc)-OH (22 mmol, 2.5 equiv) em presença de 3.37 g de HOBt (22 mmol, 2.5 equiv) em cada acoplamento e 3.39 mL de DIPCDI (22 mmol, 2.5 equiv).

Desproteger o grupo Fmoc N-terminal como descrito nos métodos gerais, e incorporar 22.5 g de ácido palmítico (88 mmol, 10 equiv) pré dissolvido em DMF (10 mL), em presença de 13.55 g de HOBt (88 mmol, 10 equiv) e 13.55 mL de DIPCDI (88 mmol, 10 equiv). Deixar reagir durante 15 horas, passadas as quais lavar a resina com THF (5 x 1 min), DCM (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), MeOH (5 x 1 min),

DMF (5 x 1 min), THF (5 x 1 min), DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter (3 x 1 min), e secar a vácuo.

12.36 g da peptidil-resina seca é tratada com 87 mL de TFA-TIS-H₂O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente. Os filtrados são recolhidos sobre éter dietílico frio (700 mL), filtrar através de placa porosa e lavar o precipitado com éter (500 mL) 5 vezes. O precipitado final é seco a vácuo.

EXEMPLO 2:

10 *Síntese H-Lys-Asp-Val-Cit-NH₂*

Tratar 0.685 mg da resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalização 0.73 mmol/g (0.5 mmol) com piperidina-DMF segundo o protocolo geral descrito com o objetivo de eliminar o grupo Fmoc. Sobre a resina desprotegida se incorporam 0.99 g de Fmoc-L-Cit-OH (2.5 mmol, 5 equiv) em presença de DIPCDI (385 µL, 2.5 mmol, 5 equiv) e HOBt (385 mg, 2.5 mmol, 5 equiv) utilizando DMF como solvente durante 1h.

A resina se lava posteriormente como descrito nos métodos gerais e se repete o tratamento de desproteção do grupo Fmoc para incorporar o aminoácido seguinte. Seguindo os protocolos descritos se acoplam sequencialmente 0.85 g de Fmoc-L-Val-OH (2.5 mmol, 5 equiv), 1.03 g de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH (2.5 mmol, 5 equiv) e 1.17 g de Fmoc-L-Lys(Boc)-OH (2.5 mmol, 5 equiv) em presença de 385 mg de HOBt (2.5 mmol, 5 equiv) em cada acoplamento e 385 µL de DIPCDI (2.5 mmol, 5 equiv).

Desproteger o grupo Fmoc N-terminal como descrito nos métodos gerais, lavar com DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) e secar a vácuo.

1.17 g da peptidil-resina seca se tratam com 15 mL de TFA-TIS-H₂O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente. Os filtrados são recolhidos sobre éter dietílico frio (100 mL), centrifugar 5 min a 4000 rpm e se decanta a
 5 solução etérea. Repetir as lavagens com éter 5 vezes. O precipitado final é seco a vácuo.

A análise por HPLC em um gradiente desde 5 até 95% de MeCN (+0.07% TFA) em H₂O (+0.1% TFA) mostrou uma pureza superior a 70%. Seu peso molecular se determinou por
 10 ES-MS [(M+H)⁺_{teórico} 517.59, (M+H)⁺_{exp} 517.7].

EXEMPLO 3:

Obtenção de Ac-Orn-Asp-Thr-Cit-NH-(CH₂)₉-CH₃

Incorporar 1.28 g de Fmoc-L-Cit-OH (3.23 mmol, 1 equiv) dissolvidos em 20 mL de DCM aos que se adicionam 500
 15 µL de DIEA (2.9 mmol, 0.90 equiv) sobre a resina 2-clorotritilo (2.0 g, 3.3 mmol) seca. Agitar durante 5 min, passados os quais se adicionam 1 mL de DIEA (5.9 mmol, 1.81 equiv). Deixar reagir durante 40 min. Bloquear os grupos cloreto remanescentes por tratamento com 1.6 mL de MeOH.

20 Sobre 1 mmol da aminoacil-resina, desproteger o grupo Fmoc amino terminal como descrito nos métodos gerais e se incorporam 1.99 g de Fmoc-L-Thr(tBu)-OH (5 mmol, 5 equiv) em presença de DIPCDI (770 µL, 5 mmol, 5 equiv) e HOBt (770 mg, 5 mmol, 5 equiv) utilizando DMF como solvente
 25 durante 1h. A resina é lavada posteriormente como descrito nos métodos gerais e repetir o tratamento de desproteção do grupo Fmoc para incorporar o aminoácido seguinte. Seguindo os protocolos descritos se acoplam sequencialmente 2.06 g de Fmoc-L-Asp(OtBu)-OH (5 mmol, 5 equiv) e 2.27 g de Fmoc-
 30 L-Orn(Boc)-OH (5 mmol, 5 equiv) em presença de 770 mg de

HOBt (5 mmol, 5 equiv) em cada acoplamento e 770 μ L de DIPCDI (5 mmol, 5 equiv).

Desproteger o grupo Fmoc *N*-terminal como descrito nos métodos gerais, tratar a peptidil-resina durante 30 min com 2.36 mL de anídrido acético (25 mmol, 25 equiv) em presença de 4.28 mL de DIEA (25 mmol, 25 equiv) utilizando DMF como solvente, lavar com DMF (5 x 1 min), DCM (4 x 1 min), éter dietílico (4 x 1 min) e secar a vácuo.

O peptídeo completamente protegido [Ac-L-Orn(Boc)-L-Asp(OtBu)-L-Thr(tBu)-L-Cit-OH] se obtém por tratamento durante 5 minutos da peptidil-resina, previamente seca a vácuo em presença de KOH, com uma solução de 3% de TFA em DCM. Os filtrados são recolhidos sobre éter dietílico frio e se repete o tratamento três vezes. São evaporados a temperatura ambiente as soluções etéreas, o precipitado é ressuspense em 50% de MeCN em H₂O e se liofiliza. Pesar 279 mg do cru obtido (367 μ mol) em um balão, se adicionam 350 mg de decilamina (3 equiv) e 30 mL de DMF anidra. São adicionados 120 μ L de DIPCDI (2 equiv), e se deixa reagir com agitação magnética a 47°C. Se controla a reação mediante HPLC por desaparecimento do produto inicial, sendo completa após 24 horas. Se evapora o solvente a seco e se coevapora duas vezes com DCM. O resíduo obtido [Ac-L-Orn(Boc)-L-Asp(OtBu)-L-Thr(tBu)-L-Cit-NH-(CH₂)₉-CH₃] é ressuspense em 50 mL de uma mistura de TFA-DCM-anisol (49:49:2) e se deixa reagir durante 30 min a temperatura ambiente. São adicionados 250 mL de éter dietílico frio, evapora-se o solvente e se realizam duas evaporações adicionais com éter. O resíduo se dissolve em uma mistura de 50% de MeCN em H₂O e se liofiliza.

A análise por HPLC em um gradiente de 5 a 95% de MeCN (+0.07% TFA) em H₂O (+0.1% TFA) indicou uma pureza superior a 70%. Seu peso molecular se determinou por ES-MS [(M+H)⁺_{teórico} 686.8, (M+H)⁺_{exp} 686.9].

5 EXEMPLO 4:

A partir de um modelo de pele humana tridimensional EFT-200 (MatTek Corporation), se tratam os tecidos com H-Lys-Asp-Ile-Cit-NH₂ e com H-Lys-Asp-Val-Cit-NH₂ a uma concentração de 0.1 mg/mL em meio de cultivo.

10 Este é trocado diariamente durante 14 dias, adicionando peptídeo na mesma concentração em cada troca. No 14º dia, os tecidos se fixam com uma solução de 2% paraformaldehído e 2.5% de glutaraldehído em 0.1M tampão fosfato pH 7.4 durante um mínimo de 2h a 4°C. Em seguida, se realiza a

15 pós-fixação com 1% tetraóxido de ósmio contendo 0.8% de ferricianeto de potássio durante 1 hora a 4°C. Seguidamente, se desidratam os tecidos em alcools e se incluem lentamente em resina epoxi (Spurr). Cortam-se as amostras e se orientam corretamente no bloco, deixando que

20 polimerizem durante 48 horas a 60°C. Se fracionam posteriormente com um ultramicrotomo Ultracut E (Reichert-Jung) e os cortes obtidos, uma vez contrastados, são observados com um Microscópio Eletrônico de Transmissão Jeol JEM 1010, determinando o diâmetro das fibras

25 observadas com o programa AxioVision.AC (Carl Zeiss Vision).

A média dos diâmetros das fibrillas de colágeno observados foi de 6.825 nm para o tecido não tratado e de 5.774 nm para H-Lys-Asp-Val-Cit-NH₂ y 5.791 nm para H-Lys-

30 Asp-Ile-Cit-NH₂, o que supõe uma diminuição do diâmetro das

fibras de colágeno em 15.5% para o tecido tratado com H-Lys-Asp-Val-Cit-NH₂ e de um 15.1% para o tratado com H-Lys-Asp-Ile-Cit-NH₂.

EXEMPLO 5:

5 *Preparação de uma composição cosmética contendo Palm-Lys-Asp-Ile-Cit-NH₂*

A seguinte formulação foi preparada segundo se descreve na presente invenção:

Em um reator suficientemente grande são pesados
10 os componentes da Fase A e se aquece a mistura a 80°C para fundir as cêras. Em um recipiente adequado para todo o conteúdo se pesam os componentes da Fase B e se aquecem a 70°C. Se adiciona a Fase A sobre a Fase B lentamente sob intensa agitação, e posteriormente se adiciona a Fase C a
15 mistura anterior sob agitação. Concluída a adição, deixe esfriar com agitação suave e quando a mistura se encontre em temperatura ambiente se adiciona uma solução aquosa de Palm-Lys-Asp-Ile-Cit-NH₂ e a lectina, homogeneiza e corrige o pH com trietanolamina se necessário.

20 O creme que se obtém tem um pH entre 6 e 7 e uma viscosidade de 10-15 Ns/m² (6/50).

INGREDIENTE	% EM PESO
<i>FASE A</i>	
ÓLEO MINERAL	8.0
25 ÁCIDO ESTEÁRICO	2.4
ALCOOL CETEARÍLICO	1.6
CÊRA DE ABELHAS	0.8
<i>FASE B</i>	
GLICERINA	2.4

ÁGUA 63.4

FASE C

CARBOMERO 0.3

TRIETANOLAMINA 0.9

5 FASE D

ÁGUA 15.0

Palm-Lys-Asp-Ile-Cit-NH₂ (0.05%) 5.0

LECTINA 0.4

EXEMPLO 6:

10 *Preparação de liposomas contendo H-Lys-Asp-Val-Cit-NH₂*

Pesa-se a dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) e se dissolve em clorofórmio. O solvente se evapora a vácuo até obter uma fina camada de fosfolípido, e esta camada se hidrata por tratamento a 55 °C com uma solução aquosa que
15 cont[em o peptídeo na concentração desejada (contendo Phenonip[®]), obtendo os liposomas MLV. Os liposomas ULV se obtêm submergindo os liposomas MLV em um banho de ultrasons a 55°C durante 8 ciclos de 2 min em intervalos de 5 min.

INGREDIENTE

% EM PESO

20 DIPALMITOILFOSFATIDILCOLINA

4.0

H-Lys-Asp-Val-Cit-NH₂

0.2

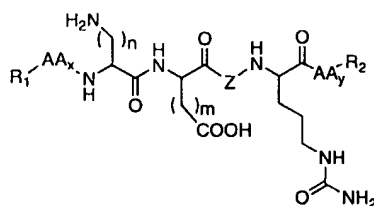
PHENONIP[®]

0.5

ÁGUA

c.s.p. 100

Em um primeiro aspecto, a presente invenção se
25 refere a um peptídeo de fórmula geral (I):



(I)

Seus estereoisômeros, seus sais cosméticamente e dermofarmacêuticamente aceitáveis e misturas dos mesmos, onde:

5 Z se destaca do grupo formado por alanil, allo-isoleucil, glicil, isoleucil, isoseril, isovalil, leucil, norleucil, norvalil, prolil, seril, treonil, allo-treonil ou valil;

"n" e "m" podem variar independentemente entre si entre 1 e 5;

10 AA se destaca do grupo formado pelos aminoácidos naturais codificados em sua forma L- ou D- ou aminoácidos não codificados;

"x" e "y" podem variar independentemente entre si entre 0 e 2;

15 R_1 se destaca do grupo formado por H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil; e

R_2 se destaca do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos.

20 Um segundo aspecto importante, no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R_1 é H ou acil de C_2 a C_{24} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R_2 é amino
25 ou hidroxil, substituídos ou não com grupos alifáticos de C_1 a C_{24} lineares, ramificados ou cíclicos, saturados ou insaturados.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida Z é L-
30 isoleucil, L-treonil ou L-valil.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida Z é L-isoleucil, n é 4, m é 1, R₁ é H ou acetil ou palmitoil e R₂ é amino ou hidroxilo, substituídos ou não com grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida Z é L-treonil, n é 4, m é 1, R₁ é H ou acetil ou palmitoil e R₂ é amino ou hidroxilo, substituídos ou não com grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida Z é L-valil, n é 4, m é 1, R₁ é H ou acetil ou palmitoil e R₂ é amino ou hidroxil, substituídos ou sem grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida Z é L-isoleucil, n é 4, m é 1, x e e são 0, R₁ é H ou acetilo ou palmitoilo e R₂ é amino ou hidroxilo, substituídos ou não com grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida Z é L-treonil, n é 4, m é 1, x e e são 0, R₁ é H ou acetil ou palmitoil e R₂ é amino ou hidroxil, substituídos ou não com grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida Z é L-valil, n é 4, m é 1, x e y são 0, R₁ é H ou acetil ou palmitoil e R₂ é amino ou hidroxil, substituídos ou não com grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a um procedimento de obtenção de um peptídeo de fórmula geral (I), que se baseia em síntese de peptídeos em fase sólida.

5 Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a um procedimento de obtenção de um peptídeo de fórmula geral (I), que emprega grupos protetores selecionados do grupo formado por Fmoc/tButil, Fmoc/tritilo e Fmoc/alil.

10 Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende uma quantidade cosmética ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula (I) e ao menos um excipiente ou adjuvante cosmética
15 ou dermofarmacêuticamente aceitável.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende ao menos um peptídeo de fórmula geral (I) incorporado a um veículo e/ou sistema de
20 liberação sustentada cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente aceitável, destacado do grupo formado por lipossomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milipartículas,
25 micropartículas e nanopartículas.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende ao menos um peptídeo de fórmula geral (I) adsorvido sobre um polímero orgânico
30 sólido ou suporte mineral selecionado do grupo formado por

talco, bentonita, sílica, amido e maltodextrina.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica na qual o peptídeo de fórmula geral (I) se apresenta em uma formulação selecionada do grupo formado por cremes, emulsões de óleo e/ou silicone em água, emulsões de água em óleo e/ou silicone, óleos, leites, bálsamos, espumas, locões, géis, soros, sabões, ungüentos, mousses, pomadas, barras, lápices e vaporizadores.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica na qual o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado em suportes sólidos selecionados do grupo formado por toalhas, hidrogéis, adesivos, não adesivos e máscaras faciais.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica na qual o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado em tecidos selecionados do grupo formado por vendas, faixas, meias, calcinhas, sutiãs e mangas para braços e antebraços.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou dermofarmacêutica que contem um peptídeo de fórmula geral (I) incorporado em produtos de linha de maquiagem selecionados do grupo formado por corretores de olheiras, fundos de maquiagem, loções e leites desmaquiantes, sombras de olhos e batons de lábios.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou

dermofarmacêutica que contem um peptídeo de fórmula geral (I) em uma concentração entre 0.000001% (em peso) e 20% (em peso).

5 Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula (I) na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento da pele.

10 Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula (I) na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento da pele com a finalidade de diminuir, retardar e/ou prevenir os sinais do envelhecimento.

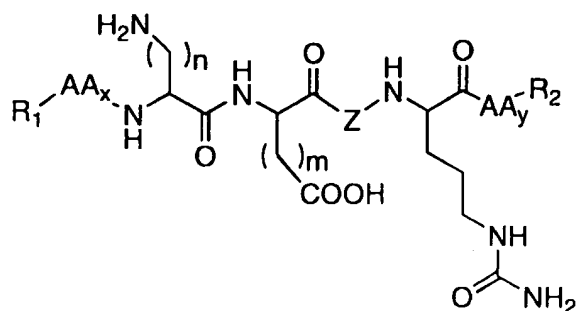
15 Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula (I) na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento da pele dos músculos, abdomen, glúteos, peito, antebraços, colo e rosto.

20 Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula (I) na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento da pele com a finalidade de suavizar a aparência das cicatrizes.

25 Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula (I) na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento da pele daquelas zonas do corpo que apresentem cicatrizes.

REIVINDICAÇÕES

1. Peptídeo de fórmula geral (I):



(I)

Seus estereoisômeros, misturas dos mesmos, e seus sais cosmeticamente e dermofarmacêuticamente aceitáveis, caracterizado pelo fato de que:

Z se destaca do grupo formado por alanil, allo-isoleucil, glicil, isoleucil, isoseril, isovalil, leucil, norleucil, norvalil, prolil, seril, treonil, allo-treonil ou valil;

"n" e "m" podem variar independentemente entre si entre 1 e 5;

AA se destaca do grupo formado pelos aminoácidos naturais codificados em sua forma L- ou D- e aminoácidos não codificados;

x e y podem variar independentemente entre si entre 0 e 2;

R₁ se destaca do grupo formado por H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil;

y R₂ se destaca do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos.

2. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que R₁ é H ou acilo de C₂ a C₂₄,

linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado.

3. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1 caracterizado R_2 é amino ou hidroxilo, substituídos ou não com grupos alifáticos de C_1 a C_{24} lineares, ramificados ou
5 cíclicos, saturados ou insaturados.

4. Peptídeo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que Z é L-isoleucil, L-treonil ou L-valil.

5. Peptídeo de acordo com quaisquer uma das
10 reivindicações 1, 2, 3 ou 4 caracterizado pelo fato de que Z é L-Ile, R_1 é H, acetil ou palmitoil, m é 1, n é 4 e R_2 é amino ou hidróxil, substituídos ou não com grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

6. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 5
15 caracterizado pelo fato de que x e y é 0.

7. Peptídeo, de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4 caracterizado pelo fato de que Z é L-Thr, R_1 é H, acetil ou palmitoil, m é 1, n é 4 e R_2 é amino ou hidroxil, substituídos ou não com grupos metil ou
20 etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

8. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 7 caracterizado pelo fato de que x e y é 0.

9. Peptídeo, de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4 caracterizado pelo fato de que
25 Z é L-Val, R_1 é H, acetil ou palmitoil, m é 1, n é 4 e R_2 é amino ou hidroxil, substituídos ou não com grupos metil ou etil ou hexil ou dodecil ou hexadecil.

10. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 9 caracterizado pelo fato de que x e y é 0.

30 11. Procedimento de obtenção de um peptídeo de

fórmula geral (I), de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que se realiza em fase sólida.

12. Procedimento de obtenção de um peptídeo de
5 fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que emprega grupos protetores selecionados do grupo formado por Fmoc/tButilo, Fmoc/tritilo e Fmoc/alilo.

13. Composição cosmética ou dermofarmacêutica
10 que compreende uma quantidade cosmética ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula (I) de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1 a 10 caracterizada pelo fato de que compreende ao menos um excipiente ou adjuvante cosmética ou
15 dermofarmacêuticamente aceitável.

14. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado a um veículo ou a um sistema de liberação
20 sustentada cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente aceitável, selecionado do grupo formado por lipossomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, milipartículas, micropartículas e
25 nanopartículas.

15. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra adsorvido sobre um polímero orgânico ou suporte sólido
30 mineral cosmeticamente ou dermofarmacêuticamente aceitável

selecionado do grupo formado por talco, bentonita, sílica, amido ou maltodextrina .

16. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com quaisquer uma das reivindicações 13, 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que apresenta uma formulação selecionada do grupo formado por cremes, emulsões de óleo e/ou silicone em água, emulsões de água em óleo e/ou silicone, óleos, leites, bálsamos, espumas, loções, géis, soros, sabões, ungüentos, mousses, pomadas, barras, lápices e vaporizadores.

17. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com quaisquer uma das reivindicações 13, 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado em suportes sólidos selecionados do grupo formado por toalhas, hidrogéis, adesivos, não adesivos e máscaras faciais.

18. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com quaisquer uma das reivindicações 13, 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado em produtos de linha de maquiagem selecionados do grupo formado por corretores de olheiras, fundos de maquiagem, loções demaquilantes, leites demaquilantes, sombras de olhos e batons de lábios.

19. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com quaisquer uma das reivindicações 13, 14 ou 15, caracterizada pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado em tecidos.

20. Composição cosmética ou dermofarmacêutica,

de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado em vendas, meias, calcinhas, sutiãs, faixas e mangas para braços e antebraços.

5 21. Composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende uma quantidade cosmética ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula (I), de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizada pelo fato de
10 que o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra a uma concentração entre 0.000001% e 20% em peso.

 22. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra a uma
15 concentração entre 0.0001% e 5% em peso.

 23. Composição cosmética ou dermofarmacêutica que compreende uma quantidade cosmética ou dermofarmacêuticamente eficaz de ao menos um peptídeo de fórmula (I), de acordo com quaisquer uma das reivindicações
20 1 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade adicional cosmética ou dermofarmacêuticamente eficaz de um agente ativo selecionado do grupo formado por um agente exfoliante, um agente hidratante, um agente despigmentante ou clareador, um agente propigmentante, um
25 agente anti-estrias, um agente anti-rugas, um agente antioxidante, um agente antiglicação, um inibidor da NO-sintase, um agente anti-envelhecimento, um agente capaz de reduzir ou eliminar as bolsas embaixo dos olhos, um agente estimulador da síntese de moléculas dérmicas ou epidérmicas
30 e/ou para prevenir sua degradação, um agente estimulador da

proliferação de fibroblastos e/ou queratinócitos ou para estimular a diferenciação de queratinócitos, agente destinados a melhorar a união derme-epiderme, um agente dermorelaxante, um agente reafirmante, um agente anti-
5 contaminação atmosférica e/ou anti-radicais livres, um agente que atue sobre a circulação capilar e/ou a microcirculação, um agente calmante, um agente antiinflamatório, um agente antimicrobiano, um agente que atue sobre o metabolismo das células, vitaminas, um agente
10 fotoprotetor, de natureza orgânica ou mineral, ativo contra os raios ultravioleta A e/ou B, ou misturas deles.

24. Composição cosmética ou dermofarmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o agente ativo é de origem sintética ou um extrato
15 vegetal ou provém de biofermentação.

25. Uso de um peptídeo de fórmula (I), de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizado pelo fato de ser na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica
20 para o tratamento da pele dos mamíferos.

26. Uso de um peptídeo de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de ser na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento da pele do ser humano.

25 27. Uso de um peptídeo de fórmula (I), de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizado pelo fato de ser na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento daquelas condições da pele dos mamíferos
30 que requeiram uma regulação da fibrinogênese.

28. Uso de um peptídeo de fórmula (I), de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizado pelo fato de ser na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica
5 que diminua ou retarde os sinais de envelhecimento.

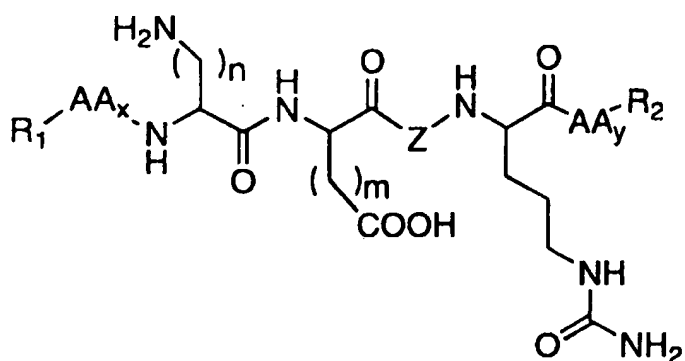
29. Uso de um peptídeo de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de ser na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento da pele do colo e do
10 rosto.

30. Uso de um peptídeo de fórmula (I), de acordo com quaisquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizado pelo fato de ser na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica
15 que suaviza a aparência das cicatrizes.

31. Uso de um peptídeo de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de ser na elaboração de uma composição cosmética ou dermofarmacêutica para o tratamento daquelas zonas da pele
20 dos mamíferos que apresentam cicatrizes.

**PEPTÍDEOS SINTÉTICOS ÚTEIS NO TRATAMENTO DA PELE E SEUS
USOS EM COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS OU DERMOFARMACÊUTICAS**

A presente invenção se refere a peptídeos de fórmula geral (I) capazes de regular a fibrinogênese, seus
5 estereoisômeros e misturas dos mesmos, racêmicas ou não, e os sais cosméticamente ou dermofarmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, onde Z é alanil, allo-isoleucil, glicil, isoleucil, isoseril, isovalil, leucil, norleucil, norvalil, prolil, seril, treonil, allo-treonil ou valil; n e m podem
10 variar entre 1 e 5; AA se seleciona do grupo formado pelos aminoácidos naturais codificados em sua forma L- ou D- e aminoácidos não codificados; x e y podem variar entre 0 e 2; R₁ é H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil; e R₂ é amino, hidroxil ou tiol, todos eles substituídos ou não com
15 grupos alifáticos ou cíclicos. Um método de obtenção, composições cosméticas ou dermofarmacêuticas que os contenham e seu uso para tratar a pele, preferentemente aquelas condições da pele que requeiram regular a fibrinogênese como são o envelhecimento e/ou a suavização
20 da aparência das cicatrizes.



(I)

(II)