

RESSALVA

**Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
documento será
disponibilizado somente a
partir de 05/01/2026.**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA -UNESP
Instituto De Química De Araraquara

**USO DA SÍNTESE DE PEPTÍDEOS EM FASE SÓLIDA NA OBTENÇÃO DE NOVOS
COMPOSTOS COM APLICAÇÃO COSMÉTICA**

MARIA CAROLINA OLIVEIRA DE ARRUDA BRASIL

TESE DE DOUTORADO
2025



MARIA CAROLINA OLIVEIRA DE ARRUDA BRASIL

**“USO DA SÍNTESE DE PEPTÍDEOS EM FASE SÓLIDA NA OBTENÇÃO DE
NOVOS COMPOSTOS COM APLICAÇÃO COSMÉTICA”**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Instituto de Química, Araraquara, para
obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Maffud Cilli

Araraquara
2025

B823u Brasil, Maria Carolina Oliveira de Arruda
Uso da síntese de peptídeos em fase sólida na obtenção de novos compostos com aplicação cosmética / Maria Carolina Oliveira de Arruda Brasil. -- Araraquara, 2025
131 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara
Orientador: Eduardo Maffud Cilli

1. Peptídeos. 2. Cosméticos. 3. Química verde. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Os peptídeos são moléculas que apresentam um amplo espectro de ação. Devido a essa característica e à possibilidade de editar suas sequências para aprimorar a atividade frente a alvos específicos, eles têm despertado crescente interesse nas indústrias farmacêutica e cosmética. Este trabalho teve como objetivo desenvolver novos peptídeos com ação cosmética voltada para a redução da produção de sebo e do aparecimento de rugas, além de empregar estratégias de química verde em sua obtenção, visando minimizar o uso de solventes nocivos ao meio ambiente e reduzir a geração de poluentes durante o processo de produção.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Peptides are molecules with a broad spectrum of biological activity. Their modifiable sequences allow for targeted enhancements, making them increasingly appealing to both the pharmaceutical and cosmetic industries. This study aimed to develop novel peptides with cosmetic potential, specifically targeting the reduction of sebum production and wrinkle formation. Additionally, green chemistry strategies were employed to minimize the use of environmentally harmful solvents and reduce pollutant generation throughout the synthesis process.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Uso da síntese de peptídeos em fase sólida na obtenção de novos compostos com aplicação cosmética"

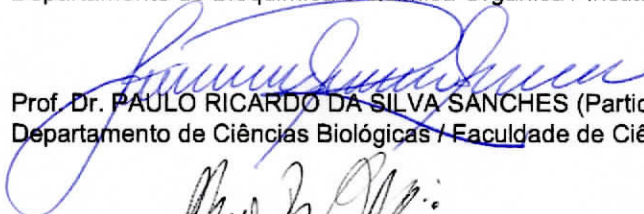
AUTORA: MARIA CAROLINA OLIVEIRA DE ARRUDA BRASIL

ORIENTADOR: EDUARDO MAFFUD CILLI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia, pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. EDUARDO MAFFUD CILLI (Participação Presencial)
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara




Prof. Dr. PAULO RICARDO DA SILVA SANCHES (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Biológicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara



R&D Manager CLEVERSON ROGERIO PRINCIVAL (Participação Presencial)
Síntese Orgânica / Chemyunion Ltda - Sorocaba

Dr. JAFF RIBEIRO DA SILVA (Participação Virtual)
Departamento de Análises Bromatológicas / Faculdade de Farmácia - UFBA - Salvador



Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Presencial)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Araraquara, 04 de julho de 2025

DADOS CURRICULARES

Nome

Maria Carolina Oliveira de Arruda Brasil

Nome em citações bibliográficas

BRASIL, M. C. O. A.; ARRUDA BRASIL, M.C.O.; BRASIL, MARIA CAROLINA OLIVEIRA DE ARRUDA.

Endereço profissional

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Química,
Departamento de Bioquímica e Química Orgânica
Rua Professor Francisco Degni, 55
Jardim Quitandinha, Araraquara, São Paulo

Endereço eletrônico

mcoabrasil@gmail.com

mcoa.brasil@unesp.br

Formação Acadêmica/Titulação

2021- Atual

Doutoranda em Biotecnologia

Instituto de Química/ UNESP – Araraquara, São Paulo, Brasil

Título: Uso da síntese de peptídeos em fase sólida na obtenção de novos compostos com aplicação cosmética.

Orientador: Eduardo Maffud Cilli

Bolsista: MAI/DAI Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq

2019 - 2021

Mestrado em Biotecnologia

Instituto de Química/ UNESP – Araraquara, São Paulo, Brasil

Título: Potencial antimicrobiano do peptídeo desCys¹¹/Lys¹²/Lys¹³(p-Bth TX-I)₂K com peptídeo antimicrobiano ou com peptídeos de penetração celular.

Orientador: Eduardo Maffud Cilli

Bolsista: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES

2013 - 2017

Graduação em Biotecnologia

Universidade Federal de Uberlândia, UFU

Título: Atividade antimicrobiana do extrato metanólico total e frações de *Calliandra dysantha Benth.*

Orientador: Guilherme Ramos Oliveira e Freitas

Formação Complementar

2023 - 2023

Treinamento Operacional do FP-8250, com o conteúdo: apresentação funcional do Espectrofluorímetro e suas características, inicialização e modo de operação do equipamento. Treinamento Operacional do Software Spectra Manager 2.5 com o conteúdo: Parametrização e realização de leitura e processamento dos resultados, com duração de (Carga horária: 4 horas).

JASCO

2022 - 2022

Curso de curta duração em Comunicação e Escrita Científica (Carga horária: 4 h 30 min).

American Chemical Society

2022 - 2022

Curso de curta duração Waters Fall Back to Basics (Carga horária: 4 horas).

Waters Corporation

2022 - 2022

Curso de curta duração em Princípios de espectrometria de massas aplicada ao sequenciamento de peptídeos (Carga horária: 4 horas).

Embrapa Gado e Leite.

2020 - 2020

Curso de curta duração em Biossegurança em laboratórios: diagnóstico Sars-Cov2 (Carga horária: 1 hora).

Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas, UFU, Brasil

2018 - 2018

Curso de curta duração em Ciência de animais de laboratório (Carga horária: 8 horas).

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.

2013 - 2013

Curso de curta duração em Nivelamento de matemática para alunos ingressantes na Universidade (Carga horária: 8 horas).

Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas, UFU, Brasil

2013 – 2013

Curso de curta duração em Nivelamento de química para alunos ingressantes na Universidade (Carga horária: 8 horas).

Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas, UFU, Brasil

Atuação Profissional

Instituto Vitanova

2024 – Atual

Vínculo: Analista de Desenvolvimento Pleno.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP

2021 – 2024

Vínculo: Aluna, bolsista. Enquadramento funcional: Doutoranda

Especificação: Bolsa MAI/DAI CNPq

2019 – 2021

Vínculo: Aluna, bolsista. Enquadramento funcional: Mestranda

Especificação: Bolsa CAPES

Laboratório de Síntese e Estudos de Biomoléculas – LASEBio

2018 – 2019

Vínculo: Aluna, bolsista. Enquadramento funcional: Apoio Técnico

Especificação: Bolsa CNPq

Instituto de Química de Araraquara – IQ - UNESP

2017 – 2017

Vínculo: Estágio.

Universidade Federal de Uberlândia, UFU, Brasil

2016 – 2017

Vínculo: Aluna, bolsista. Enquadramento funcional: Iniciação científica

Especificação: Bolsa PBIC/FPEMIG.

2015 – 2016

Vínculo: Representante acadêmico. Enquadramento funcional: Coordenadoria de Comunicação.

2015 – 2015

Vínculo: Monitora. Enquadramento funcional: Monitora da disciplina de Físico-química.

2014 – 2015

Vínculo: Representante acadêmico. Enquadramento funcional: Coordenadoria de Comunicação.

Projetos de Pesquisa

2021 - Atual

Uso da síntese de peptídeos em fase sólida na obtenção de novos compostos com aplicação cosmética.

2019 - Atual

Potencial antimicrobiano do peptídeo desCys¹¹/Lys¹²/Lys¹³(p-Bth TX-I)₂K com peptídeo antimicrobiano ou com peptídeos de penetração celular.

2017 - 2017

Atividade antimicrobiana do extrato metanólico total e frações de *Calliandra dysantha Benth.*

2015 - 2016

Avaliação da qualidade microbiológica de carne bovina in natura e produtos cárneos comercializada em açougues de Patos de Minas – MG.

Prêmios e Títulos

2021

Menção honrosa ao trabalho “Effects of the cowpea Gln-Asp-Phe peptide daily administration in rats fed a saturated high-fat diet”, First Canadian Peptide and Protein Community Virtual Symposium.

2020

Planejamento e Sínteses dos Peptídeos Indolicidina e Análogos, V Congresso de Ensino Pesquisa e Extensão – V CONEPE

2020

Síntese e Avaliação Microbiológica do peptídeo Indolicidina e Análogos, XIX Curso de Inverno em Bioquímica e Biologia Molecular.

Produção Bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

- DE SOUZA, J.V.M.; COSTA, N.C.S.; BRASIL, M.C.O.A.; DOS ANJOS, L.R.; DE MENEZES, R.P.B.; ZAMPIERI, E.H.; DE LIMA, J.S.; VELASQUEZ, A.M.A.; SCOTTI, L.; SCOTTI, M.T.; GRAMINHA, M. A. S.; GONZALEZ, E. R. P.; CILLI, E. M. Guanidines Conjugated with Cell-Penetrating Peptides: A New Approach for the Development of Antileishmanial Molecules. **Molecules**, v. 30, p. 264, 2025
- ROCHA, KAIO CÉSAR ANTUNES; BRASIL, MARIA CAROLINA OLIVEIRA DE ARRUDA; CILLI, EDUARDO MAFFUD; SALAY, LUIZ CARLOS. Molecular Interactions of the Antimicrobial Peptide Tritrpticin with Mixed Nanoaggregates: A Fluorescence Spectroscopy Study. **Protein And Peptide Letters**, v. 32, p. 1, 2025.

- METZ, GERMÁN ERNESTO; AZCURRA, MIRIAM BEATRIZ; DE SOUZA, GUILHERME SASTRE; DE ARRUDA BRASIL, MARIA CAROLINA OLIVEIRA; CILLI, EDUARDO MAFFUD; LORENZÓN, ESTEBAN NICOLÁS. Inactivation of Equine Arteritis Virus by Indolicidin Peptide. **International Journal Of Peptide Research And Therapeutics**, v. 31, p. 1-5, 2025.
- KATEKAWA, E.; ARRUDA BRASIL, M. C. O.; PRINCIVAL, C. R.; PADOVANI, G.; ESTEVES-PEDRO, N. M.; MUSSI, L.; CAMARGO JUNIOR, F. B.; MAGALHÃES, W. V.; GUIDO, R. V. C.; CILLI, E. M. Effect of Tripeptide-85 (EVF) on Sebogenesis. **Clin Exp Dermatol**, v. 9, p. 223, 2024.
- DIAS, LUANA MENDONÇA; CILLI, EDUARDO MAFFUD; MEDEIROS, KARINE SOUSA; BRASIL, MARIA CAROLINA OLIVEIRA DE ARRUDA; MARIN, LINA MARIA; SIQUEIRA, WALTER L.; PAVARINA, ANA CLAUDIA. Antibiofilm Activity and Biocompatibility of Temporin-SHa: A Promising Antimicrobial Peptide for Control of Fluconazole-Resistant *Candida albicans*. **Microorganisms**, v. 12, p. 99, 2024.
- COSTA, NATALIA C. S.; DOS ANJOS, LUANA RIBEIRO; DE SOUZA, JOÃO VICTOR MARCELINO; BRASIL, MARIA CAROLINA OLIVEIRA DE ARRUDA; MOREIRA, VITOR PARTITE; GRAMINHA, MARCIA A. S.; LUBEC, GERT; GONZALEZ, EDUARDO RENE P.; CILLI, EDUARDO MAFFUD. Development of New Leishmanicidal Compounds via Bioconjugation of Antimicrobial Peptides and Antileishmanial Guanidines. **ACS Omega**, v. 2023, p. 1, 2023.
- ASSANE, INÁCIO MATEUS; SANTOS-FILHO, NORIVAL ALVES; DE SOUSA, ELIELMA LIMA; DE ARRUDA BRASIL, MARIA CAROLINA OLIVEIRA; CILLI, EDUARDO MAFFUD; PILARSKI, FABIANA. Cytotoxicity and antimicrobial activity of synthetic peptides alone or in combination with conventional antimicrobials against fish pathogenic bacteria. **Journal Of Applied Microbiology**, p. jam.15080, 2021.

Trabalhos publicados em anais de eventos

- BRASIL, M. C. O. A.; PRINCIVAL, C. R.; KUCHENBECKER, V.; KATEKAWA, E.; MAGALHÃES, W. V.; CILLI, E. M. Use Of Green Solid Phase Peptide Synthesis to Obtain Tripeptide-85. In: **37th European Peptide Symposium and 14th International**

Peptide Symposium, Florence, 2024. *Journal of Peptide Science*, 2024: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psc.3642>.

- KUCHENBECKER, V.; PRICIVAL, C. R.; BRASIL, M. C. O. A.; CILLI, E. M.; PADOVANI, L. M.; CAMARGO JUNIOR, F. B.; GUIDO, R. V. C.; MAGALHÃES, W. V.; KATEKAWA, E. Design and Green Synthesis of a Novel Tripeptide for Sebum control In vitro and clinical Studies. In: **47^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Águas de Lindóia, 2024.
- ARRUDA BRASIL, M. C. O.; ASSEF, S. M.; GUIMARÃES, J. P. N., PRINCIVAL, C. R.; KUCHENBECKER, V.; KATEKAWA, E.; MAGALHÃES, W. V.; CILLI, E. M. Testing green solvents for solid-phase peptide synthesis. In: **53rd Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq)**, Águas de Lindóia, 2024.
- SOUZA, J. V. M.; NOGUEIRA, J. P. G.; COELHO, N. C. S.; ANJOS, L. R. D.; BRASIL, M. C. O.; GONZALES, E. R. P.; GRAMINHA, M. A. S.; CILLI, E. M. Bioconjugation of cell penetrating peptide and guanidine as anti-leishmanial compounds. In: **53rd Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq)**, Águas de Lindóia, 2024.
- SANTORO, G.A., COELHO, N.C.S., ANJOS, L.R.D., BRASIL, M.C.O.A., BRANDÃO, S.T.R., NUNES, L.O.C., GONZALES, E.R.P., GRAMINHA, M.A.S., CILLI, E.M. Bioconjugation strategies of guanidinic compounds with temporin peptides as a new tool for developing leishmanicidal drugs. In: **53rd Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq)**, Águas de Lindóia, 2024.
- NUNES, L. O. C., NAVEGANTE, G., ARRUDA BRASIL, M. C. O., VALENTE, V., CILLI, E. M., SANTOS-FILHO, N. A. Targeted antitumor therapy using peptide bioconjugation. In: **47th Annual Meeting of the Brazilian Biophysical Society**, Campinas 2023.
- MENDONÇA, M. M., ANTUNES, S., BRASIL, M. C. O. A., PEDRINO, G., CASTRO, C., MENANI, J. V., COLOMBARI, D., CILLI, E. M., XAVIER, C.H., COLOMBARI, E., Cardiovascular Effects Of Central Injection Of A Formulation Containing The Angiotensinergic Dipeptide Asp-Arg In Hypertensive Rats. In: **XXXVII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental**, Armação de Búzios, 2023.
- NUNES, L. O. C., NAVEGANTE, G., ARRUDA BRASIL, M. C. O., VALENTE, V., CILLI, E. M., SANTOS-FILHO, N. A. Synthesis and characterization of aptamer peptides

as targeting strategy for Molecules with antitumor activity. In: **52nd Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq)**, Águas de Lindóia, 2023.

- BRASIL, M. C. O. A.; PRINCIVAL, C. R.; KATEKAWA, E.; MAGALHÃES, W. V.; GUIDO, E. V. C.; CILLI, E. M. Effect of a peptide compound on lipogenesis in human sebocytes. In: **52nd Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq)**, Águas de Lindóia, 2023.

- NUNES, L. O. C., NAVEGANTE, G., ARRUDA BRASIL, M. C. O., VALENTE, V., CILLI, E. M., SANTOS-FILHO, N. A. Synthesis and characterization of peptide bioconjugates with antitumor activities. In: **5nd Annual Meeting of the Brazilian Society of Biochemistry and Molecular Biology (SBBq) and 46th Congress of the Brazilian Biophysucal Society / LAFEBS (SBBf)**, Águas de Lindóia, 2022.

- BRASIL, M. C. O. A.; RODRIGUES, V. S.; OLIVEIRA, W. C.; ASSANE, I. M.; SANCHES, P. R. S.; PILARSKI, F.; SANTOS-FILHO, N. A.; CAMARGO, I. L. B. C.; DUQUE, C.; CILLI, E. M. Antimicrobial potential of the desCys¹¹/Lys¹²/Lys¹³-(p-BthTX-I)₂K peptide conjugated with Hy-a1 peptide or Cell Penetrating Peptides. In: **45^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Maceió, 2022.

- BRASIL, M. C. O. A.; RODRIGUES, V. S.; OLIVEIRA, W. C.; SANCHES, P. R. S.; SANTOS-FILHO, N. A.; DUQUE, C.; CILLI, E. M. Antibacterial activity of desCys¹¹/Lys¹²/Lys¹³-(p-BthTX-I)₂K sequence conjugated to cell-penetrating peptides. In: **First Canadian Peptide and Protein Community Virtual Symposium**, 2021.

- SILVA, M. B. C.; SILVA, J. R.; BRASIL, M. C. O. A.; PHILADELPHO, B. O.; SOUZA, V. C.; SANTOS, J. E. M.; LEÃO, R. M.; COUTO, R. D.; AZEREDO, F. J.; CASTILHO, M. S.; FERREIRA, E. S.; CILLI, E. M. Effects Of The Cowpea Gln-Asp-Phe Peptide Daily Administration in Rats Fed A Saturated High-Fat Diet. In: **First Canadian Peptide and Protein Community Virtual Symposium**, 2021.

- SOUSA, G. S.; PEREIRA, M. R.; BRASIL, M. C. O. A.; CILLI, E. M.; LORENZON, E. N. Síntese e avaliação microbiológica do peptídeo indolicidina e análogos. In: **XIX Curso de Inverno em Bioquímica e Biologia Molecular**, 2020.

- SOUSA, G. S.; PEREIRA, M. R.; BRASIL, M. C. O. A.; CILLI, E. M.; LORENZON, E. N. Planejamento e síntese dos peptídeos Indolicidina e análogos. In: **Congresso de Ensino, Pesquisa e Extensão - CONEPE**, 2020.

- SOUSA, H. A.; SILVA, V. N. M.; BRASIL, M. C. O. A.; LIMA, C. F.; FREITAS, G. R. O. Atividade antimicrobiana do extrato metanólico total de *Senna rugosa*. In: **IV Simpósio de Microbiologia da UFMG**, 2017.
- BRASIL, M. C. O. A.; LIMA, C. F.; MOREIRA, G. M.; RESENDE, D. S.; FREITAS, G. R. O. Evaluation of hygienic-sanitary conditions and microbiological quality of sausage sold in butcher shops in Patos de Minas, MG, Brazil. In: **29º Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 2017.
- MOREIRA, G. M.; LIMA, C. F.; BRASIL, M. C. O. A.; RESENDE, D. S.; FREITAS, G. R. O. Evaluation of hygienic-sanitary conditions and microbiological conditions of beef sold in butcher shops in Patos de Minas, MG, Brazil. In: **29º Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 2017.
- MOREIRA, G. M.; BRASIL, M. C. O. A.; LIMA, C. F.; FREITAS, G. R. O. Avaliação das condições microbiológicas de carne bovina moída comercializada em açougues de Patos de Minas - MG. In: **29º Congresso Brasileiro de Microbiologia**, 2016.

Depósito de Patentes

- CILLI, E. M.; GONZALEZ, E. R. P.; GRAMINHA, M. A. S.; BRASIL, M. C. O. A.; COELHO, N. C.; MOREIRA, V. P.; DE SOUZA, J. V. M.; DOS ANJOS, L. R. Bioconjugação de guanidinas N,N,N-trissubstituídas com peptídeos antimicrobianos e uso de bioconjugados. ID: BR1020220228558
- NUNES, L. O. C.; SANTOS FILHO, N. A.; BRASIL, M. C. O. A.; NAVEGANTE, G.; VALENTE, V.; CILLI, E. M. Processo para obtenção de bioconjugados peptídicos, bioconjugados peptídicos e sua utilização como antitumorais. ID: BR10202302689

Aulas Ministradas

- Ministrou a aula intitulada "Introdução à síntese de peptídeos" para alunos da disciplina "FUNDBBAF1 - Fundamentos em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia", para o curso de pós-graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, 2023.
- Estágio Docência na disciplina **Bioquímica Geral e Experimental I**, vinculada ao departamento de Bioquímica e Química Orgânica do Câmpus de Araraquara, sob supervisão da professor Dr. Eduardo Maffud Cilli, 2022.

Participação de Bancas Avaliadoras

- Membro da banca avaliadora do Trabalho de Conclusão de Curso da aluna Allison Elizabeth Pinas Onofre intitulado “Síntese e Caracterização da Atividade Antifúngica e Toxicidade de Peptídeos Análogos a Melitina” apresentado na Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp, 2023.
- Avaliadora de trabalhos apresentados no XXXV Congresso de Iniciação Científica da Unesp FCF/Araraquara, realizado nos dias 27 a 28 de setembro de 2023.
- Avaliadora de trabalhos apresentados no XXXV Congresso de Iniciação Científica da Unesp IQ/Araraquara, realizado nos dias 27 a 28 de setembro de 2023.
- Avaliadora de trabalhos apresentados no XXXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp IQ/Araraquara, realizado nos dias 28 a 29 de outubro de 2021.

Organização de eventos

- Auxiliar “II Curso de Inverno em Biociências e Biotecnologia” Faculdade de Ciências Farmacêuticas- Campus de Araraquara- UNESP, 2024.
- Semana de Recepção dos Ingressantes – “Semana da Calourada”, Universidade Federal de Uberlândia – Campus Patos de Minas, MG, 2014.

“Dedico este trabalho a Deus, família e amigos por fazerem os meus dias mais felizes.”

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me dado força nos momentos difíceis, discernimento nos momentos de confusão e por ter guiado todos os meus passos até aqui.

Aos meus pais Maria Lúcia e Floriano por todo amor incondicional, e por terem dado força para seguir com o meu sonho de ser uma pesquisadora a vocês eu dedico todo este trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Eduardo Maffud Cilli por ter me dado a chance de integrar ao seu grupo de pesquisa desde o meu estágio na faculdade. Pelo incentivo de não desistir e continuar o Doutorado, pelas broncas necessárias que só me fizeram crescer como pessoa e pesquisadora, pelos conselhos dados e por todo ensinamento passado.

Aos meus irmãos Floriano e Pedro que sempre me deram força e alívio nos momentos de turbulência.

As minhas cunhadas Nicole e Regiane por todos os momentos de descontração.

A minha prima/irmã Adélia que sempre me escutou e me ofereceu alívio nos momentos de turbulência.

A minha tia Maria José que iniciou os meus primeiros passos nos estudos me alfabetizando. Ela sempre torceu por mim e ficou feliz por todas as minhas conquistas mesmo não estando mais aqui conosco tenho a plena certeza de que se estivesse, ela estaria feliz.

Aos The primos por sempre torcerem por mim.

A todos os meus colegas de Laboratório, Sarah, Leticia, Ariani, Lara, Stéfano, Jael, João Victor, Gabriel Santoro, João Pedro, Gabriel, Louise, por compartilharem o seu companheirismo, fazendo com que o trabalho fosse mais fácil e divertido.

Aos meus amigos Caio, Mariana, Luiza, Jaff, Julia, Paulo, Dennis e Norival por sua amizade e por todo o apoio.

A empresa Chemyunion pela parceria neste trabalho e aos que me ajudaram Cleverson, Edson e Wagner.

Aos meus colegas de trabalho Samora, Gustavo, Isadora, Danielle, Jhonatan, Bianca e José Matheus.

A Unesp e ao Instituto de Química por fornecerem toda a estrutura necessária e pelo aprendizado.

Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

A CNPq pela bolsa concedida, processo nº 140816/2021-6.

“Tudo o que acontece no universo tem uma razão de ser; um objetivo. Nós como seres humanos, temos uma só lição na vida: seguir em frente e ter a certeza que apesar de as vezes estar no escuro, o sol vai voltar a brilhar.”

-Santa Dulce dos Pobres

RESUMO

A indústria cosmética tem apresentado um crescimento expressivo na busca por moléculas mais eficientes aliadas a processos mais sustentáveis. Diante desse cenário, é notável o aumento do uso de peptídeos, uma vez que podem ser modulados a um alvo específico e possuem uma alta eficácia a concentrações mais baixas, para tratamentos dermocosméticos. Os peptídeos, em sua grande maioria, são produzidos pela síntese de peptídeos em fase sólida (SPFS) tradicional, que utiliza solventes e reagentes controversos, como dimetilformamida (DMF) e piperidina, que podem ser nocivos e tóxicos ao ser humano e ao meio ambiente. Em luz disso, o objetivo dessa tese foi desenvolver novos peptídeos para aplicação cosmética, como o Tripeptídeo-85 (EVF) e o Tetrapeptídeo-111 (PWKW), utilizando processos sintéticos mais sustentáveis. Observamos que os processos sintéticos mais sustentáveis mostraram rendimentos e purezas semelhantes aos protocolos tradicionais. Para tanto, avaliamos bases e solventes alternativos, sendo que para as bases os derivados de amino-álcoois, como monoetanolamina (MEA) e 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP), mostraram-se eficientes no processo remoção do grupo (Fmoc), indicando uma alternativa mais segura e sustentável do que a controversa piperidina. Já em relação ao uso de solventes sustentáveis, o 2-MeTHF e a mistura de IPA/DMSO (4:6) se mostraram mais robustos para síntese do EVF e do PWKW, respectivamente. O solvente etanol/DMSO também foi testado com resultado positivo para o PWKW. Posteriormente, os peptídeos foram avaliados em testes *in-vitro* e em testes clínicos, sendo que o EVF apresentou eficácia na redução da produção de sebo e de poros na pele e o PWKW “Botox-like” apresentou eficácia na redução da contração muscular, levando a redução das rugas e linhas de expressão na pele, em baixas concentrações de uso, desta forma, apresentando-se como um potente ativo anti-idade. Os resultados obtidos demonstram que para a síntese dos peptídeos a utilização de novos protocolos utilizando de solventes verdes não prejudicou a sua obtenção. Nos ensaios biológicos ambos os peptídeos demonstraram que tem potencial de inibição para os seus alvos tornando-se assim potenciais ativos para cosméticos.

Palavras-chave: Peptídeos; cosméticos, química verde.

ABSTRACT

The cosmetics industry has experienced significant growth driven by the pursuit of more efficient molecules combined with environmentally sustainable processes. Within this context, peptides have gained prominence due to their ability to be tailored to specific targets and their high efficacy at low concentrations in dermocosmetic applications. Most peptides are produced via traditional solid-phase peptide synthesis (SPPS), which involves controversial reagents and solvents such as dimethylformamide (DMF) and piperidine—substances known for their potential toxicity to humans and the environment. Accordingly, this thesis aimed to develop novel peptides for cosmetic applications, specifically Tripeptide-85 (EVF) and Tetrapeptide-111 (PWKW), using more sustainable synthetic protocols. These alternative methods yielded results comparable in purity and yield to those obtained through conventional synthesis. To achieve this, we investigated the use of alternative bases and solvents. Amino alcohol derivatives—such as monoethanolamine (MEA) and 2-amino-2-methyl-1-propanol (AMP)—proved effective for Fmoc group removal, offering a safer and more environmentally friendly substitute for piperidine. In terms of solvents, 2-MeTHF and an IPA/DMSO mixture (4:6) demonstrated robustness for the synthesis of EVF and PWKW, respectively. Ethanol/DMSO also showed positive outcomes for PWKW. These peptides were subsequently subjected to in vitro and clinical evaluations. EVF showed efficacy in reducing sebum production and pore size, while PWKW—a "Botox-like" peptide—effectively reduced muscle contraction, leading to a visible reduction in wrinkles and expression lines, even at low concentrations. These findings reinforce the viability of greener peptide synthesis protocols and confirm the biological activity of both peptides, highlighting their potential as innovative cosmetic active ingredients.

Keywords: Peptides, cosmetics, green chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura da pele humana.....	31
Figura 2: Principais problemas de pele.	33
Figura 3: Esquematização do folículo piloso e glândulas sebáceas.	34
Figura 4: Ativação neuromuscular sequencial e seu papel no desenvolvimento de rugas. Liberação de acetilcolina desencadeando a contração muscular (A); mediação da contração muscular por cálcio levando a deformação da pele (B); contrações musculares persistentes (C); formação de rugas estáticas com o relaxamento do musculo e reabsorção de cálcio no retículo sarcoplasmático (D).....	38
Figura 5: Representação esquemática do mecanismo de ação da toxina botulínica.	39
Figura 6: Tripeptídeo-85 (representado pelas esferas amarelas) posicionado no sítio ativo do receptor de melanocortina 5 (estrutura vermelha).	42
Figura 7: Ciclo de Síntese de Peptídeos em Fase Sólida.	44
Figura 8: Mecanismo de formação de ligação peptídica a partir de uma reação mediada por carbodiimida.	53
Figura 9: Reação de remoção do Fmoc.	64
Figura 10: Bases utilizadas na desproteção do Fmoc.....	65
Figura 11: Esquema da SPFS padrão. Solvatação da resina em DMF, desproteção usando 20% 4-metilpiperidina em DMF, acoplamento com a mistura acoplante HOBt/DIC a temperatura ambiente.	71
Figura 12: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo padrão. Solvatação em DMF, desproteção usando 20% 4-metilpiperidina em DMF, acoplamento com a mistura acoplante HOBt/DIC a temperatura ambiente.	72
Figura 13: Esquema de SPFSV-AMP 50°C parcialmente verde. Solvatação da resina em DMF, desproteção usando 25% AMP em DMF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.....	73
Figura 14: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-AMP 50°C. Solvatação da resina em DMF, desproteção usando 25% AMP em DMF, acoplamento com mistura acoplante Oxima Pure/ DIC à 50°C.	74
Figura 15: Esquema de SPFSPV-AME 50°C. Solvatação da resina em DMF, desproteção usando 25% AME em DMF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC a 50°C.....	75

Figura 16: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-AME. Solvatação em DMF, desproteção usando 25% AME em DMF, acoplamento com mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.....	75
Figura 17: Esquema de SPFSPV-2-MeTHF/morfolina. Solvatação da resina em 2-MeTHF, desproteção usando 50% morfolina em DMF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à temperatura ambiente.....	76
Figura 18: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSPV-2-MeTHF/morfolina. Solvatação em 2-MeTHF, desproteção usando 50% morfolina em DMF, acoplamento com mistura acoplante Oxima Pure/DIC.....	77
Figura 19: Esquema de SPFSPV-2-MeTHF/AMP 50°C. Solvatação da resina em 2-MeTHF, desproteção usando 25% AMP em DMF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.....	78
Figura 20: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSPV-2-MeTHF/AMP 50°C. Solvatação em 2-MeTHF, desproteção usando 25% AMP/DMF, acoplamento com mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	78
Figura 21: Esquema de SPFSV-2-MeTHF. Solvatação da resina em 2-MeTHF, desproteção usando 50% morfolina em 2-MeTHF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC. ...	79
Figura 22: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-2-MeTHF. Solvatação em 2-MeTHF, desproteção com morfolina em 2-MeTHF, acoplamento com a mistura Oxima Pure/ DIC a temperatura ambiente.....	80
Figura 23: Esquema de SPFSV-2-MeTHF 50°C. Solvatação da resina em 2-MeTHF, desproteção usando 50% morfolina em 2-MeTHF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC a temperatura de 50°C.	81
Figura 24: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-2-MeTHF 50°C. Solvatação em 2-MeTHF, desproteção usando 50% morfolina em 2-MeTHF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.	81
Figura 25: Esquema de SPFSV-2-MeTHF/AMP 50°C. Solvatação da resina em 2-MeTHF, desproteção usando 25% AMP em 2-MeTHF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.	82
Figura 26: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-2-MeTHF/AMP. Solvatação em 2-MeTHF, desproteção usando 25% AMP em 2-MeTHF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.	83

Figura 27: Esquema de SPFSV-Cyr/DEC 50°C. Solvatação da resina em Cyr/DEC (3:7), desproteção usando 50% morfolina em Cyr/DEC (3:7), acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.	85
Figura 28: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF sintetizado pelo protocolo de SPFSV com Cyr/DEC (3:7). Solvatação da resina com Cyr/DEC (3:7), desproteção usando 50% morfolina em Cyr/DEC (3:7), acoplamento com a mistura acoplante Oxuma Pure/DIC à 50°C.....	85
Figura 29: Esquema de SPFS-DEC 50°C. Solvatação da resina em DEC, desproteção usando 50% morfolina em DEC, acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.....	86
Figura 30: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV com DEC 50°C. Solvatação em DEC, desproteção usando 50% morfolina em DEC, acoplamento com mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.	87
Figura 31: Esquema de SPFSV-IPA/DMSO/morfolina 50°C. Solvatação da resina em IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 50% morfolina em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.	88
Figura 32: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-IPA/DMSO/morfolina 50°C. Solvatação da resina com IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 50% morfolina em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.	89
Figura 33: Esquema de SPFSV-IPA/DMSO/AMP 50°C. Solvatação da resina em IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 25% AMP em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.	90
Figura 34: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV IPA/DMSO/AMP 50°C. Solvatação da resina com IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 50% morfolina em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	90
Figura 35: Esquema de SPFSV-IPA/DMSO/AME 50°C. Solvatação da resina em IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 25% AME em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.	91
Figura 36: Perfil cromatográfico do peptídeo EVF bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV IPA/DMSO/AME. Solvatação da resina com IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 25% AME em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	92
Figura 37: Perfil cromatográfico do peptídeo PWKW bruto sintetizado pelo protocolo SPFS padrão. Solvatação em DMF, desproteção usando 20% 4-metilpiperidina em DMF, acoplamento com a mistura acoplante HOBt/DIC à temperatura ambiente.....	94

Figura 38: Perfil cromatográfico do peptídeo PWKW bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-2-MeTHF. Solvatação em 2-MeTHF, desproteção usando 50% morfolina em 2-MeTHF, acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	95
Figura 39: Perfil cromatográfico do peptídeo PWKW bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-IPA/DMSO/morfolina 50°C. Solvatação da resina com IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 50% morfolina em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	96
Figura 40: Perfil cromatográfico do peptídeo PWKW bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-IPA/DMSO/AMP 50°C. Solvatação da resina com IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 25% AMP em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	97
Figura 41: Perfil cromatográfico do peptídeo PWKW bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV-IPA/DMSO/AME. Solvatação da resina com IPA/DMSO (4:6), desproteção usando 25% AME em IPA/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	98
Figura 42: Esquema de SPFSV-Etanol/DMSO/morfolina 50°C. Solvatação da resina em Etanol/DMSO (4:6), desproteção usando 50% morfolina em Etanol/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC à 50°C.	99
Figura 43: Perfil cromatográfico do peptídeo PWKW bruto sintetizado pelo protocolo SPFSV-Etanol/DMSO/morfolina 50°C. Solvatação da resina com Etanol/DMSO (4:6), desproteção usando 50% morfolina em Etanol/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC à 50°C.....	100
Figura 44: Esquema de SPFS Etanol/DMSO/AMP 50°C. Solvatação da resina em Etanol/DMSO (4:6), desproteção usando 25% AMP em Etanol/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima/DIC a temperatura de 50°C.	101
Figura 45: Perfil cromatográfico do peptídeo PWKW bruto sintetizado pelo protocolo de SPFSV Etanol/DMSO/AMP 50°C. Solvatação da resina com Etanol/DMSO (4:6), desproteção usando 25% AMP em Etanol/DMSO (4:6), acoplamento com a mistura acoplante Oxima Pure/DIC a 50°C.....	101
Figura 46: Efeito do peptídeo PWKW nos níveis intracelulares de cálcio após a indução com ionomicina 10 µM. Gráfico de barras representando os níveis intracelulares de cálcio, relativos à viabilidade celular (MTT). (**p<0,01 em relação ao grupo controle; *p<0,05 em relação ao grupo ionomicina 10 µM.	105

Figura 47: Variação do índice sebumétrico (%) para o placebo, ativo do mercado, EVF e Pal-EVF por período (T0-T2 h / T0-T4 h). *p < 0,05 e *** p < 0,001 em relação ao tempo inicial (T0).	107
Figura 48: Variação do índice sebumétrico (%) para o placebo, ativo do mercado Sepicontrol, EVF e Pal-EVF por período (D0-D14 / D0-D28). *p < 0,05 e *** p < 0,001 em relação ao tempo inicial (D0).	108
Figura 49: Redução da área de poros após 14 (D14) e 28 dias (D28) de tratamento comparado ao dia inicial (D0).	109
Figura 50: Avaliação do peptídeo EVF na redução de poros antes do tratamento (D0), após 14 dias (D14) e 28 dias (D28).	110
Figura 51: Registros fotográficos e dados quantitativos evidenciando o efeito sob a redução e controle de oleosidade na pele dos voluntários antes (D) e depois (D14) do tratamento com a) placebo, b) Sepicontrol a 4% e c) EVF a 1%.	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela de periculosidade de solventes comumente utilizados na SPFS. Os códigos representam a designação na comunicação de perigos químicos.	45
Tabela 2: Propriedades físico-químicas dos solventes utilizados na SPFS e dos solventes verdes propostos como alternativa.	47
Tabela 3: Solventes verdes e suas características verdes.	48
Tabela 4: Capacidade de solvatação dos solventes em diferentes tipos de resina.	50
Tabela 5: Alternativas verdes para a remoção do Fmoc.	52
Tabela 6: Avaliação do tempo de desproteção das diferentes soluções de desproteção.	66
Tabela 7: Comparativo de pKa e custo das bases testadas.	68
Tabela 8: Classificação de segurança das bases analisadas.	69
Tabela 9: Diferentes protocolos de síntese utilizados na obtenção do peptídeo EVF. Em vermelho o protocolo tradicional, em amarelo o parcialmente verde e em verde, totalmente verde.	70
Tabela 10: Comparativo dos resultados obtidos para a síntese do peptídeo EVF.	72
Tabela 11: Diferentes protocolos de síntese utilizados na obtenção do peptídeo PWKW.	93
Tabela 12: Comparativo dos resultados obtidos para a síntese do peptídeo PWKW.	94
Tabela 13: Quantidade de reagentes utilizados nas soluções de clivagem para 100 mg de peptidil-resina.	103
Tabela 14: Massa obtida e grau de pureza do peptídeo EVF após clivagem.	103
Tabela 15: Massa obtida e grau de pureza do peptídeo PWKW.	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
AME	2-aminoetanol
AMP	2-amino-2-metil-1-propanol
Boc/Bzl	terc-butiloxicarbonil/benzil
Ca	Cálcio
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
Cyr	Cyreno
DBF	dibenzofulveno
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	N,N-diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DEAPA	3-(dietilamino)propilamina
DEC	Dietilcarbonato
DIC	N,N-diisopropilcarbodimida
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ECHA	Agência Européia de Produtos Químicos
EtOAc	Acetato de Etila
EtOH	Etanol
FMOC	Fluorenilmetiloxicarbonila
Fmoc/tBu	9-fluorenilmetiloxicarbonil/terc-butil
GPCRs	Receptores com 7 domínios associados a proteína GS
HF	Ácido Fluorídrico
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HskMC	Células Humanas Musculares Esqueléticas
IPA	Isopropanol
MCR1	Receptor de melacortina 1
MCR5	Receptor de melacortina 5
MCRs	Receptores de Melacortina
MEC	Matriz Extracelular
MeOH	Metanol

Na	Sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
NMP	N-metilpirrolidona
PCP	Fenilciclohexilpiperidina
REACH	Registro, Avaliação, Autorização e Registro de Produtos Químicos
SNAP-2	Proteína associada ao sinaptossomo
SNARE	Receptor de proteína de ligação ao fator sensível à N-etilnaleimida solúvel.
SPFS	Síntese de Peptídeos em Fase Sólida
SPFSV	Síntese de Peptídeos em Fase Sólida Verde
TBA	terc-butilamina
tBU	terc-Butila
TFA	ácido trifluoracético
TIS	triisopropilsilano
TMG	tetrametilguanidina
UV	Luz ultravioleta
VAMP	Proteína associada a vesícula

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	30
1.1	COSMÉTICOS DURANTE A HISTÓRIA	30
1.2	FISIOLOGIA DA PELE.....	30
1.3	PROBLEMAS DE PELE	32
1.3.1	<i>Sebogênese</i>	33
1.3.2	<i>Envelhecimento da pele</i>	36
1.4	PEPTÍDEOS COSMÉTICOS.....	39
1.4.1	<i>Peptídeos Inibidores da Produção de Sebo</i>	41
1.4.2	<i>Peptídeos Botox-like</i>	42
1.4.3	<i>Síntese de Peptídeos em Fase Sólida Verde</i>	43
2	OBJETIVOS	55
2.1	OBJETIVO GERAL	55
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	55
3	MATERIAIS E MÉTODOS	56
3.1	AVALIAÇÃO DE DESPROTEÇÃO DA RESINA	56
3.2	SÍNTESE DE PEPTÍDEOS EM FASE SÓLIDA	57
3.3	CLIVAGEM DOS PEPTÍDEOS.....	58
3.4	CARACTERIZAÇÃO DOS PEPTÍDEOS.....	58
3.5	EFICÁCIA <i>IN VITRO</i> DO PEPTÍDEO PWKW	59
3.5.1	<i>Avaliação do peptídeo PWKW na Liberação de Cálcio em Células Humanas Musculares Esqueléticas (HSkMC)</i>	59
3.6	AVALIAÇÃO CLÍNICA E EXPERIMENTAL DO PEPTÍDEO EVF E PAL-EVF.....	60
3.6.1	<i>Análise de Sebo Facial</i>	61
3.7	REDUÇÃO DO TAMANHO DE POROS	61
3.8	AVALIAÇÃO DE REDUÇÃO E CONTROLE DE OLEOSIDADE	62
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
4.1	AVALIAÇÃO DE DESPROTEÇÃO DA RESINA.....	63
4.2	SÍNTESE DE PEPTÍDEOS EM FASE SÓLIDA	69
4.2.1	<i>Alternativas de protocolos de síntese para o peptídeo EVF</i>	70
4.2.1.1	<i>Protocolo padrão de síntese do peptídeo EVF – SPFS padrão</i>	71

4.2.1.2 Protocolo utilizando como solvente o DMF e AMP como base de desproteção – SPFSV-AMP 50°C.....	73
4.2.1.3 Protocolo utilizando como solvente o DMF e AME base de desproteção – SPFSV-AME 50°C.....	74
4.2.1.4 Protocolo de síntese parcial verde utilizando DMF e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento 2-MeTHF – SPFSV-2-MeTHF/morfolina.....	76
4.2.1.5 Protocolo de síntese parcial verde utilizando DMF e AMP na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento 2-MeTHF – SPFSV-2-MeTHF/AMP 50°C.....	77
4.2.1.6 Protocolo de síntese verde utilizando 2-MeTHF e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento 2-MeTHF – SPFSV-2-MeTHF.....	79
4.2.1.7 Protocolo de síntese verde utilizando 2-MeTHF e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento 2-MeTHF a uma temperatura de 50°C – SPFSV 2-MeTHF 50°C.....	80
4.2.1.8 Protocolo de síntese verde utilizando 2-MeTHF e AMP na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento 2-MeTHF à 50°C – SPFSV 2-MeTHF/AMP 50°C.....	82
4.2.1.9 Protocolo de síntese verde utilizando Cyr/DEC e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento Cyr/DEC à 50°C – SPFSV-Cyr/DEC 50°C.....	83
4.2.1.10 Protocolo de síntese verde utilizando DEC e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento DEC à 50°C – SPFSV-DEC 50°C.....	86
4.2.1.11 Protocolo de síntese verde utilizando IPA/DMSO e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento IPA/DMSO (4:6) à 50°C – SPFSV-IPA/DMSO/morfolina 50°C.....	87
4.2.1.12 Protocolo de síntese verde utilizando IPA/DMSO (4:6) e AMP na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento IPA/DMSO (4:6) à 50°C – SPFSV IPA/DMSO/AMP 50°C.....	89
4.2.1.13 Protocolo de síntese verde utilizando IPA/DMSO (4:6) e MEA na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento IPA/DMSO (4:6) à 50°C – SPFSV IPA/DMSO/AME 50°C.....	91
4.2.2 Alternativas de protocolos de síntese para o peptídeo PWKW.....	92

4.2.2.1	Protocolo padrão de síntese do peptídeo PWKW – SPFS padrão.....	93
4.2.2.2	Protocolo de síntese verde para o peptídeo PWKW utilizando 2-MeTHF e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento 2-MeTHF a uma temperatura de 50°C – SPFSV-2-MeTHF 50°C.	95
4.2.2.3	Protocolo de síntese verde para o peptídeo PWKW utilizando IPA/DMSO (4:6) e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento IPA/DMSO (4:6) à 50°C – SPFSV-IPA/DMSO/morfolina 50°C.....	96
4.2.2.4	Protocolo de síntese verde para o peptídeo PWKW utilizando IPA/DMSO (4:6) e AMP na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento IPA/DMSO (4:6) a uma temperatura de 50°C – SPFSV IPA/DMSO/AMP 50°C.	97
4.2.2.5	Protocolo de síntese verde para o peptídeo PWKW utilizando IPA/DMSO (4:6) e MEA na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento IPA/DMSO (4:6) a uma temperatura de 50°C – SPFSV IPA/DMSO/AME 50°C.....	98
4.2.2.6	Protocolo de síntese verde para o peptídeo PWKW utilizando Etanol/DMSO (4:6) e morfolina na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento Etanol/DMSO à 50°C – SPFSV-morfolina-Etanol/DMSO 50°C.	99
4.2.2.7	Protocolo de síntese verde para o peptídeo PWKW utilizando Etanol/DMSO (4:6) e AMP na etapa de desproteção e como solvente de lavagem e acoplamento Etanol/DMSO (4:6) a uma temperatura de 50°C – SPFSV-Etanol/DMSO/AMP 50°C.....	

100

4.3	TESTE DE CLIVAGEM	102
4.4	ENSAIOS BIOLÓGICOS	104
4.4.1	<i>Eficácia in vitro do peptídeo PWKW</i>	104
4.4.2	<i>Ensaio clínico para o peptídeo EVF</i>	106
4.4.2.1	Estudo preliminar de redução de sebo.....	106
4.4.2.2	Avaliação da redução de tamanho de poros	108
4.4.2.3	Redução e controle de oleosidade	110
5	CONCLUSÃO	113
	ANEXO I	114
	REFERÊNCIAS	118

1 INTRODUÇÃO

1.1 COSMÉTICOS DURANTE A HISTÓRIA

A utilização de cosméticos esteve sempre presente na história da humanidade, representando um papel importante na vida dos seres humanos. Esses foram utilizados em tratamentos de saúde em geral, em práticas religiosas, para aumentar as chances de sucesso social, no amor e na guerra, sempre visando o aumento da autoestima (Diana Draelos, 2000; GonzáLez-Minero; Bravo-Díaz, 2018; McMullen; Dell'acqua, 2023). Com o desenvolvimento da humanidade, os cosméticos também evoluíram em eficácia, segurança e qualidade (Singh *et al.*, 2022). Entende-se que, por definição, os cosméticos são aplicados externamente em mucosas da cavidade oral, corpo humano e dentes, com a finalidade de proteção, limpeza, perfumação, correção de odores e alteração da aparência (Zhang and Falla, 2009).

A utilização de cosméticos nas últimas décadas se tornou um fenômeno em massa, graças as influências das redes sociais, cinema e televisão. No entanto, estes produtos não têm só a intenção de manter uma aparência mais bonita, como também serem saudáveis e seguros (GonzáLez-Minero *et al.*, 2020). A indústria cosmética no ano de 2023 representou uma indústria econômica ativa, com taxa de crescimento de aproximadamente 8%. Esse valor se deve ao aumento do uso de cosméticos mundialmente, devido as suas propriedades higiênicas, corretivas e decorativas, se tornando essencial na rotina diária, principalmente de mulheres (Aguilar-Toalá *et al.*, 2019; L'orÉAl, 2023; L'orÉAl, 2024). O crescimento do mercado cosmético tem feito com que a demanda pelo desenvolvimento de novas formulações cosméticas aumente, surgindo novos produtos à base de proteínas, peptídeos, antioxidantes e fatores de crescimento (Ngoc *et al.*, 2023).

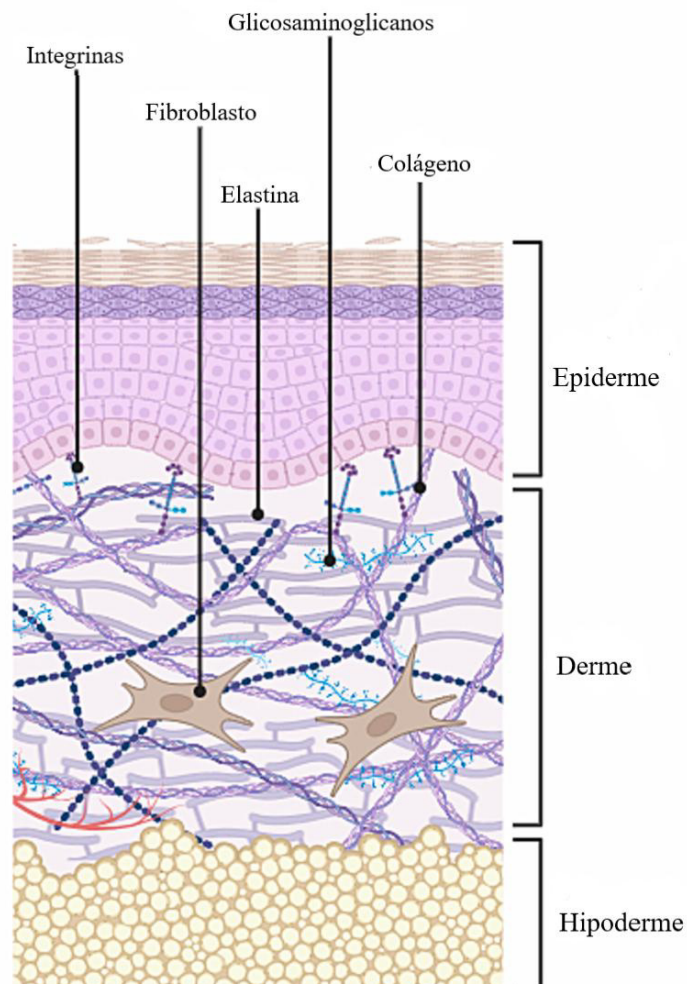
1.2 FISILOGIA DA PELE

A pele possui diversas funções fisiológicas importantes para o organismo humano (Wang, L. *et al.*, 2024), e com uma área superficial de cerca de 1 a 2 m², ela é o maior órgão do corpo humano (Ledwoń *et al.*, 2021). Além de influenciar na homeostase do corpo humano ela também influencia nas relações interpessoais, na imagem corporal e no estado psicológico das pessoas (Wang, L. *et al.*, 2024). A sua principal função é revestir o corpo, desempenhando conjuntamente outras funções, como a elasticidade, participando da síntese de vitamina D, e proteção à fatores externos, uma vez que os protege da umidade, bactérias, produtos químicos,

calor e frio. Ela também possui a função de transmitir fenômenos sensoriais que ocorrem no ambiente humano. Sendo assim, a pele é um elemento básico do corpo humano, o qual, determina grande parte de sua saúde (Mcknight *et al.*, 2022; Rostkowska *et al.*, 2023).

A pele é constituída de três camadas sendo elas a epiderme, derme e hipoderme (Figura 1), dentre as quais são encontrados apêndices (glândulas sebáceas e sudoríparas, folículo piloso, unhas), bem como nervos e vasos sanguíneos (Zhang; Falla, 2009; Rostkowska *et al.*, 2023). A separação das camadas de epiderme e derme é feita por uma membrana basal que é rica em proteínas da matriz extracelular (MEC), a qual incluem colágeno, proteoglicanos, sulfato de heparina, elastina, epiligrina, nidogênio, laminina e fibronectina (Zhang; Falla, 2009).

Figura 1: Estrutura da pele humana.



Adaptado de: Siqueira Andrade *et al.*, 2024.

A epiderme é a camada externa da pele a qual possui a função de ser uma barreira contra riscos ambientais. Ela constituída basicamente de queratinócitos, os quais são responsáveis pela

produção de queratina, uma proteína que fornece integridade estrutural a pele. Além dos queratinócitos, é na epiderme que se é produzida a melanina, responsável pela proteção aos raios UV e pigmentação da pele (Siqueira Andrade *et al.*, 2024).

A derme, camada encontrada abaixo da epiderme, é constituída principalmente de MEC e de fibroblastos. A constituição da MEC é basicamente de fibras de elastina, colágeno e alguns glicosaminoglicanos, como por exemplo o ácido hialurônico. São estas estruturas encontradas na MEC que são responsáveis pela flexibilidade, elasticidade e força da pele. Também são encontrados na derme, nervos, vasos sanguíneos, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas, folículos capilares e células imunológicas (Siqueira Andrade *et al.*, 2024).

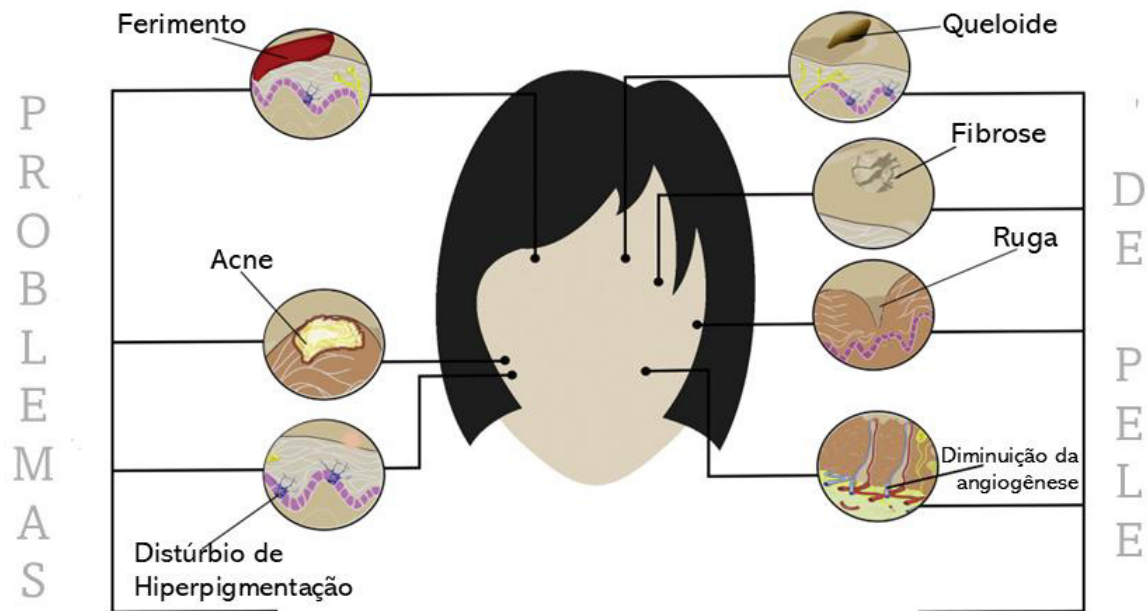
A última camada constituinte da pele humana é a hipoderme ou gordura subcutânea, sendo ela a mais profunda. Ela basicamente é composta pelo tecido conjuntivo e por células de gordura, como os pré-adipócitos e adipócitos. Esta camada não possui a função de proteção primária da pele, como as duas outras camadas citadas anteriormente, mas ela possui funções como armazenamento de gordura, responsável pelo armazenamento de energia do corpo e amortecimento, controlando a temperatura corporal e conectando a derme ao músculo e ao osso (Siqueira Andrade *et al.*, 2024).

Entender sobre a fisiologia e estrutura da pele é importante para o desafio de criar uma pele saudável para pacientes de todas as cores e idades. Sendo que, com o passar do tempo, o que é considerável como beleza da pele acaba desaparecendo, uma vez que o envelhecimento é um estágio natural. No entanto, alguns fatores podem fazer com que esse processo ocorra de uma forma mais rápida como estresse, doenças, cicatrizes e fumo (Draelos, 2011).

1.3 PROBLEMAS DE PELE

Problemas cutâneos estão classificados em 4º lugar entre as principais causas de doenças não fatais. Eles geram altos impactos na qualidade de vida e são considerados como um fardo para o sistema de saúde (Wang, L. *et al.*, 2024). As doenças e os distúrbios da pele têm um complexo conjunto de processos responsáveis pelo seu início, que podem variar entre fatores ambientais e genéticos, sendo cada fator diferente para cada doença (Lee *et al.*, 2024). Dentre os principais problemas de pele encontrados estão a formação de quelóide, ferimentos, fibroses, diminuição da angiogênese, distúrbios de hiperpigmentação, rugas, sebogênese e acne (figura 2) (Alencar-Silva *et al.*, 2018).

Figura 2: Principais problemas de pele.



Adaptado de: Alencar-Silva *et al.*, 2018.

Dentre os principais problemas de pele encontrados, dois foram escolhidos como alvo deste estudo, a hiperprodução de sebo ou sebogênese, e surgimento de rugas na pele.

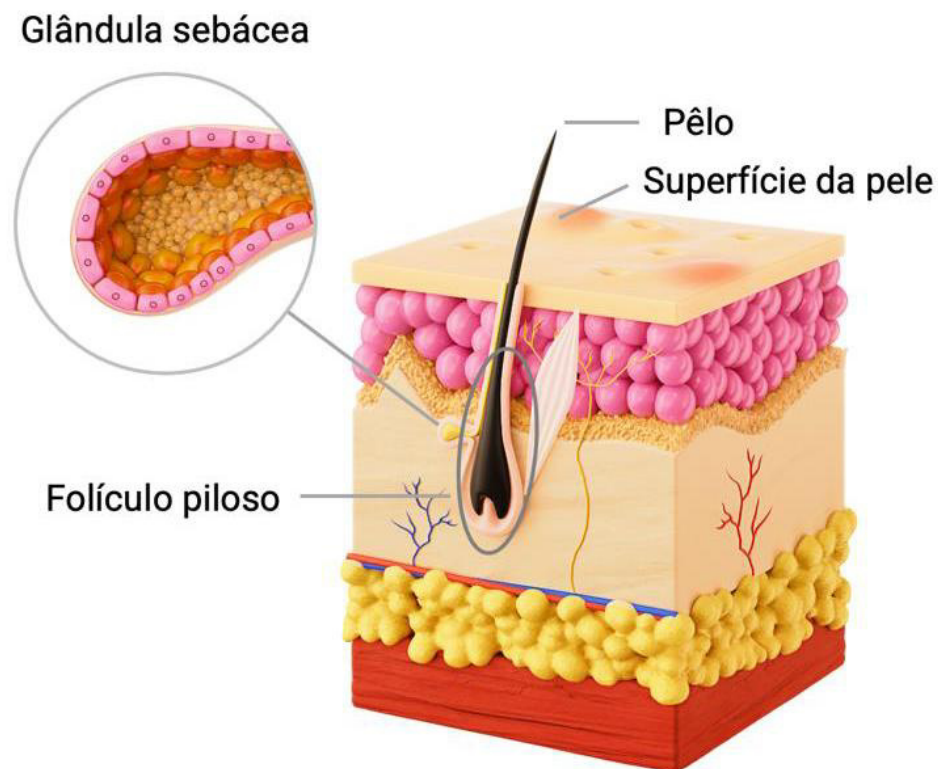
1.3.1 Sebogênese

A oleosidade da pele é uma condição comum que afeta 35% da população mundial entre homens e mulheres, tendo o seu início para muitos, um pouco antes da puberdade. Embora esta condição não cause grandes impactos fisiológicos na pele, a hiperprodução de sebo pode causar desconfortos em pessoas com esta condição (Segot-Chicq *et al.*, 2007; Sakuma and Maibach, 2012). Sendo assim, esta condição pode ser prejudicial às interações sociais e levar a uma autopercepção negativa, baixa autoestima, angústia e depressão (Segot-Chicq *et al.*, 2007; Wu *et al.*, 2013). A oleosidade facial da pele causa problemas como poros dilatados, brilho intenso, mas também pode ser fonte de doenças de pele comuns como a dermatite seborreica e a acne vulgar (Rizer, 1999; Wu *et al.*, 2013). Uma pele oleosa geralmente está associada a uma

condição facial caracterizada pela dilatação dos poros, uma sensação de oleosidade e aparência brilhante devido a uma produção excessiva de sebo (Wu *et al.*, 2013).

As glândulas sebáceas são estruturas multilobulares associadas aos folículos pilosos, os quais constituem as unidades pilocefálicas da pele, tendo como a principal função a produção de sebo (figura 3) (TóTh *et al.*, 2011; LováSzi *et al.*, 2017; Szöllősi *et al.*, 2017). O sebo é constituído pelo conteúdo total do citoplasma dos sebócitos, que após uma etapa de maturação e de diferenciação passam a sintetizar e acumular substâncias lipídicas (Fischer *et al.*, 2017). A secreção do sebo ocorre por meio da desintegração das células glandulares na porção superior dos folículos pilosos, que então é distribuída na pele (Shi *et al.*, 2015). Em condições fisiológicas normais estes contribuem nos processos inflamatórios, possuem atividade antimicrobiana inata, atuam na integridade da pele e transportam compostos antioxidantes para a superfície da pele (Eisinger *et al.*, 2011).

Figura 3: Esquemática do folículo piloso e glândulas sebáceas.



Fonte: Chemyunion.

Alterações fisiológicas das glândulas sebáceas podem causar processos patológicos como a seborreia, o qual consiste na produção excessiva de sebo devido a hiperatividade das

glândulas sebáceas. Isto também afeta a composição do sebo e demonstra que ele pode ser um marcador de doenças e que apresenta um papel significativo em sua patogênese (Lovászi *et al.*, 2017; Cong *et al.*, 2019; Kirsten *et al.*, 2021). O excesso de sua produção pode favorecer o desenvolvimento de outras doenças como a acne, rosácea, psoríase, dermatite atópica, além de favorecer a formação de biofilme, interromper a função da barreira folicular, induzir a comedogênese e promover a inflamação subsequente (Valente Duarte De Sousa, 2014; Lovászi *et al.*, 2017; Cong *et al.*, 2019).

Alguns tratamentos para a produção excessiva de sebo podem ser encontrados, dentre eles a utilização de cosméticos contendo ácido salicílico e ácido glicólico, que tem como objetivo a descamação suave, e queratinócitos esfoliantes. Outro tratamento utilizado é a espirolactona e os contraceptivos orais que atuam na inibição dos sebócitos. Porém o tratamento mais utilizado é a isotretinoína que atua na diminuição do tamanho e na secreção das glândulas sebáceas, além de causar a apoptose dos sebócitos e de ter ação anti-inflamatória (Hong *et al.*, 2020). Porém, a utilização da isotretinoína pode causar muitos efeitos colaterais, sendo os mais comuns: mucosas secas, pele seca, sangramento nasal e secura ocular (Brzezinski *et al.*, 2017; Rho; Gil, 2021). Dentre os efeitos mais graves apresentados, temos a idealização suicida, pancreatites, hepatites, cataratas e distúrbios menstruais, entre outros (Brzezinski *et al.*, 2017). Desta forma, a busca de novos compostos que atuem nesta condição, reduzindo os efeitos colaterais e aumentando o efeito desejado, é necessária.

Os receptores de melancortina (MCRs) pertencem à família dos receptores com sete domínios membranares associados às proteínas Gs (GPCRs) (Hruby *et al.*, 2011; Xu *et al.*, 2020; Ji *et al.*, 2022). Estes receptores podem ter funções no organismo devido ao papel fundamental em vários processos, os quais incluem homeostase energética, pigmentação da pele, hemodinâmica, secreção exócrina, função sexual e imunomodulação (Rodrigues *et al.*, 2013; Xu *et al.*, 2020). Dentre os cinco receptores encontrados, dois deles podem atuar em sebócitos humanos, o receptor de melancortina-1 (MCR1) e o receptor de melancortina-5 (MCR5). O primeiro desempenha um papel importante na regulamentação da pigmentação da pele e do cabelo, além de atuar na homeostase da pele; já o segundo tem sido associado à diferenciação de sebócitos e a produção de sebo (Zhang *et al.*, 2011; Valente Duarte De Sousa, 2014).

O receptor MCR5 é encontrado de forma abundante em músculos esqueléticos e nos tecidos da pele, particularmente nas glândulas sebáceas (Xu *et al.*, 2020). O primeiro estudo que demonstrou que o MCR5 está ligado a sebogênese foi apresentado por (Chen *et al.*, 1997), que utilizou o fenótipo de camundongo deficiente em MCR5. A deficiência deste receptor levou a redução da produção da secreção de lipídeos sebáceos, como os ésteres de esterol, o que

acabou resultando em graves defeitos de termorregulação e repulsão de água (Zhang *et al.*, 2011). A sua inibição pode ser um alvo para a redução sebogênica.

1.3.2 Envelhecimento da pele

À medida que o tempo passa, algumas mudanças podem ser observadas na pele, elas podem ser influenciadas por fatores intrínsecos e extrínsecos. O envelhecimento da pele é o sinal de mudança mais visível, incluindo o surgimento de manchas, ressecamento, flacidez da pele, perda de gordura e o aparecimento de rugas; todos estes fatores contribuem para que a pele perca a sua suavidade natural (Shanbhag *et al.*). Dentre estes fatores, dois são reconhecidos por conta de sua característica mais proeminentes, sendo eles, a flacidez e as rugas faciais (Imokawa; Ishida, 2015).

O envelhecimento da pele possui mecanismos relativamente complexos, sendo divididos em intrínsecos e extrínsecos. O envelhecimento intrínseco pode ocorrer por conta de mudanças no metabolismo celular, processos metabólicos e hormônios, o que resulta na diminuição do conteúdo de colágeno, elastina, fibroblastos, ácido hialurônico e outras substâncias (Zhao *et al.*, 2021). Já o envelhecimento extrínseco é provocado por uma sequência de fatores externos ao corpo humano como dieta, poluição, tabagismo, consumo de álcool, exposição a luz ultravioleta (UV), movimentos musculares repetitivos, entre outros (Veiga *et al.*, 2023).

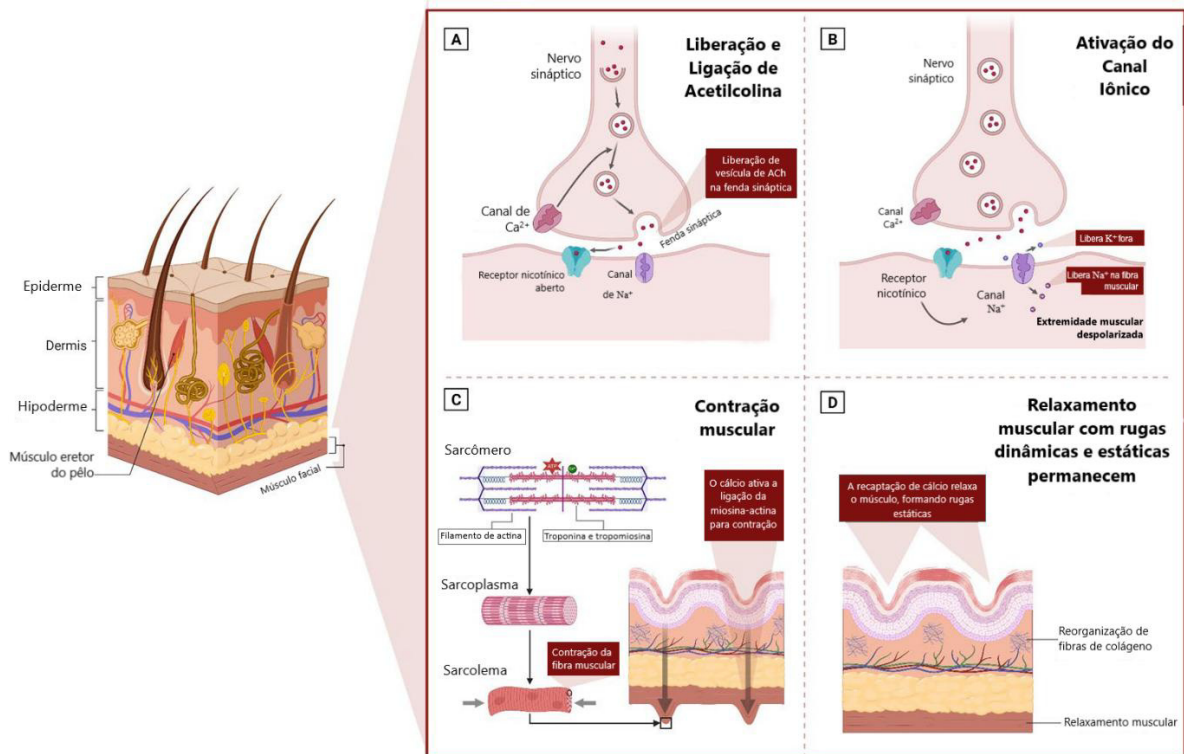
De acordo com o seu surgimento, as rugas podem ser divididas em quatro tipos sendo o primeiro os ríides enrugados atroficos, que são linhas finas quase paralelas umas as outras. Este tipo de ruga pode ser encontrado em diferentes partes do corpo e do rosto, mas a sua tendência de surgimento se dá quando a pele é esticada transversalmente. Este tipo de ruga está relacionado a perda de colágeno (elasticidade). O segundo tipo de ruga encontrada são os vincos elásticos permanentes, eles são constituídos por vincos na pele que com o passar do tempo e exposição ao sol, se tornam permanentes. Eles são encontrados de forma mais proeminentes em regiões como a base do pescoço, bochechas e lábio superior. O terceiro tipo são as linhas de expressão dinâmicas, que são rugas causadas por conta dos movimentos faciais. O seu surgimento pode ser causado por conta dos movimentos involuntários dos músculos. Neste caso o formato da ruga é perpendicular ao longo do eixo do músculo. O quarto tipo de ruga são as dobras gravitacionais, linhas encontradas na pele devido aos efeitos da gravidade e que se tornam mais visíveis à medida que a pele começa a ceder e dobrar. O local onde elas podem ser encontradas está relacionada à espessura da pele (Dragomirescu *et al.*, 2014).

O início do processo de formação de rugas ocorre na junção neuromuscular, onde há a liberação de acetilcolina, a qual é catalisada por um potencial de ação. É a partir deste evento que é desencadeado a abertura de canais de cálcio dependente de voltagem, estimulando a liberação de acetilcolina na fenda sináptica, que é estimulada pelo influxo de cálcio facilitado pela abertura dos canais (Nguyen *et al.*, 2024). Após a liberação da acetilcolina, há uma despolarização na membrana devido à entrada dos íons de sódio (Na^+) na fibra muscular e a saída de íons de potássio (K^+) pela fenda sináptica (Hołyńska-Iwan; Szewczyk-Golec, 2020; Catterall, 2023; Nguyen *et al.*, 2024). A liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático dentro da fibra muscular é aumentada devido a despolarização nos receptores nicotínicos (Rossi *et al.*, 2022). A exposição dos filamentos de actina ocorre devido o deslocamento de tropomiosina, uma vez que o cálcio liberado se liga à troponina (Nguyen *et al.*, 2024).

Uma descrição da contração muscular é realizada pela teoria dos filamentos deslizantes, onde os filamentos de actina e miosina são puxados para dentro pelas cabeças de miosinas energizadas pela hidrólise do trifosfato de adenosina (Squire, 2019). Após este processo as contrações musculares irão puxar as fibras do tecido conjuntivo na pele, formando assim fibras temporárias, que ao longo do tempo serão submetidas a um estresse mecânico, o que leva a uma reorganização das fibras de colágeno (Gillies; Lieber, 2011; Campos *et al.*, 2023). Esse estresse contínuo nas fibras musculares da pele pode fazer que o colágeno seja degradado ou desalinhado, enquanto isso os fibroblastos podem depositar colágeno novo de forma desordenada, aprofundando permanentemente a produção de dobras (Nguyen *et al.*, 2024). Todo este processo de ativação neuromuscular até o surgimento das rugas está exemplificado na figura 4.

O tratamento mais comumente utilizado para a prevenção ou diminuição de rugas é a aplicação de injeções de toxina botulínica (Botox), já que em ensaios clínicos, 100% dos usuários observaram melhorias significativas nas rugas (Nguyen *et al.*, 2024). O Botox é um medicamento que é obtido através da toxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Ele tem sido usado desde a década de 70 no campo da oftalmologia para o tratamento de estrabismo e, nos últimos 20 anos teve a expansão de seu uso para vários campos da saúde, especialmente a dermatologia (Wright *et al.*, 2018; Satriyasa, 2019).

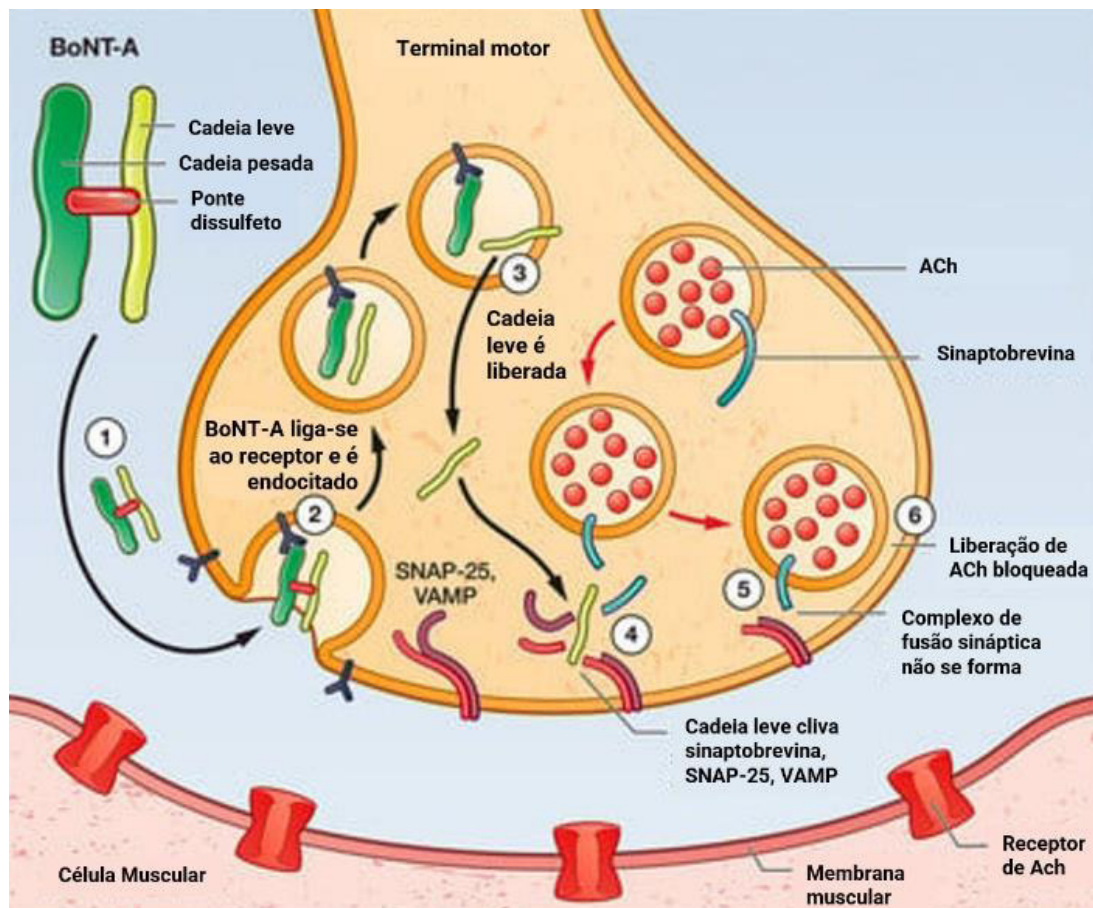
Figura 4: Ativação neuromuscular sequencial e seu papel no desenvolvimento de rugas. Liberação de acetilcolina desencadeando a contração muscular (A); mediação da contração muscular por cálcio levando a deformação da pele (B); contrações musculares persistentes (C); formação de rugas estáticas com o relaxamento do musculo e reabsorção de cálcio no retículo sarcoplasmático (D).



Adaptado de: Nguyen *et al.*, 2024.

Tem-se como meio de ação do Botox, o impedimento da função nervosa parassimpática e motora por meio da diminuição da produção de acetilcolina; além disso ele evita que os anticorpos neutralizantes ajam rapidamente (Nguyen *et al.*, 2024). As toxinas do botox são metaloproteases que clivam especialmente proteínas sinápticas essenciais para a excitose neuronal regulada, especialmente a VAMP (Proteína de Membrana Associada à Vesícula), e as proteínas de membrana syntaxina e SNAP-25 (Proteína Associada ao Sinaptossomo) (figura 5) (Johnson, 1999; Nguyen *et al.*, 2024). A junção destas proteínas formam um complexo proteico SNARE (receptor de proteína de ligação ao fator sensível à N-etilmaleimida solúvel), que é desestabilizado pela ação da neurotoxina, impedindo a fusão da vesícula com a membrana plasmática e, conseqüentemente, anulando a excitose desencadeada pelo Ca^{2+} (Chen; Scheller, 2001).

Figura 5: Representação esquemática do mecanismo de ação da toxina botulínica.



Adaptado de: Gazerani, 2022.

Por mais que seja uma das alternativas mais utilizada na prevenção de rugas, a utilização do Botox acarreta diversos efeitos colaterais como inchaço, sangramento, eritema e dores nos locais da injeção. Além disso também pode causar dores de cabeça após a sua injeção, podendo permanecer entre 2 e 4 semanas. Outros efeitos como náusea e mal-estar também podem ser encontrados. Somado a isto, quando o botox é aplicado para tratamento dos chamados “pés de galinha”, esta aplicação pode causar estrabismo (Satriyasa, 2019). Devido a todos estes efeitos colaterais se faz necessário que a indústria cosmética comece a busca por novas moléculas cosméticas inovadoras semelhantes ao botox (Dragomirescu *et al.*, 2014).

1.4 PEPTÍDEOS COSMÉTICOS

Devido ao crescimento da procura de novas moléculas cosméticas, os peptídeos têm se tornado uma alternativa, por conta de suas propriedades bioativas, tamanho da molécula,

capacidade de interagir com células por meio de diversos mecanismos, e sua alta atividade em baixa dosagem (Ferreira *et al.*, 2020; Ledwoń *et al.*, 2021). A comercialização de peptídeos tem aumentado mais do que a comercialização de pequenas moléculas, sendo 10% das vendas farmacêuticas, equivalendo a US\$ 25 bilhões (Lima; Pedriali Moraes, 2018). Somente no mercado norte americano são encontrados cerca de 25 peptídeos diferentes em diversos produtos para o cuidado com a pele. Porém, muitos outros se encontram em fase de desenvolvimento ao redor do mundo, o que não só irá expandir a diversidade de aplicação de peptídeos, mas também aumentará o número de ingredientes peptídicos (Huang *et al.*, 2023).

Os peptídeos são compostos biológicos com importantes funções nos organismos vivos, contendo de 2 a 50 aminoácidos e podendo apresentar alta seletividade, devido as interações específicas com os seus alvos (Negahdaripour *et al.*, 2019; Apostolopoulos *et al.*, 2021; Ngoc *et al.*, 2023). As moléculas peptídicas apresentam algumas vantagens em comparação a moléculas pequenas, sendo as principais vantagens: segurança, alta afinidade com o alvo e baixa toxicidade (Negahdaripour *et al.*, 2019).

Inicialmente, os peptídeos eram obtidos a partir de fontes naturais, como plantas e venenos de animais. No entanto, com o avanço da engenharia de peptídeos, da bioinformática estrutural, das tecnologias de sequenciamento e das avaliações analíticas, abriu-se caminho para o design racional de moléculas, possibilitando a criação de peptídeos de forma mais eficiente e direcionada (Negahdaripour *et al.*, 2019).

Nos cuidados da pele os peptídeos são muito importantes em processos naturais relevantes como a angiogênese, melanogênese, migração celular, proliferação celular, inflamação, síntese e regulação de proteínas (Kluczyk *et al.*, 2021). Por isso, e devido ao amplo potencial de ação, a indústria cosmética recentemente tem incorporado peptídeos em suas formulações, como por exemplo em produtos antirrugos e antienvelhecimento, já que os peptídeos reduzem a quantidade de rugas e tornam a pele mais firme e lisa (Zhou *et al.*, 2011).

Atualmente, existem diversos peptídeos como ingredientes cosméticos, e eles podem exercer diferentes funções biológicas, sendo classificados em quatro categorias diferentes de acordo com o seu mecanismo de ação: peptídeos sinalizadores, carreadores, neurotransmissores e inibidores de enzimas (Ferreira *et al.*, 2020; Ngoc *et al.*, 2023).

Os peptídeos sinalizadores estimulam a produção de proteínas da matriz extracelular (MEC), como o colágeno, elastina, glicosaminoglicano, fibrolectina e proteoglicano. Isso ocorre por meio do estímulo do fibroblasto e pode causar a modulação da melanogênese e a proliferação celular, entre outras funções metabólicas (Lima; Pedriali Moraes, 2018; Ferreira *et al.*, 2020; Ngoc *et al.*, 2023). Outros peptídeos são capazes de estabilizar e transportar

oligoelementos, como o cobre e o manganês, este grupo de peptídeos são chamados de peptídeos carreadores. Estes oligoelementos que são transportados por este grupo de peptídeos são importantes para neutralização de radicais livres e cicatrização de feridas (Lupo; Cole, 2007; Prokopowicz and Rózycki, 2017). Os peptídeos inibidores de neurotransmissores foram desenvolvidos para ter mecanismos semelhantes a toxina botulínica, bloqueando desta maneira a liberação de acetilcolina junção neuromuscular (Husein El Hadmed; Castillo, 2016). Algumas sequências de peptídeos foram desenvolvidas com sequências semelhantes às das proteínas SNAP-25, que podem competir pelos sítios de ligação dos complexos SNARE, o que leva a uma instabilidade estrutural e a inibição de ACh na junção neuromuscular, induzindo assim o relaxamento muscular (Ngoc *et al.*, 2023). Peptídeos inibidores de enzimas são estruturas capazes de inibir direta ou indiretamente esses catalisadores que quebram proteínas e colágenos, interferindo neste processo, como por exemplo, a superóxido dismutase que estimula a hialuronano sintase-2 e outras proteinases (Ngoc *et al.*, 2023; Pinteá *et al.*, 2025). Diversos peptídeos inibidores de enzimas como peptídeos derivados de arroz, oligopeptídeos de soja e peptídeos de fibroína da seda, têm sido usados como ingredientes em produtos de cuidados com a pele (Ngoc *et al.*, 2023; Pinteá *et al.*, 2025).

1.4.1 Peptídeos Inibidores da Produção de Sebo

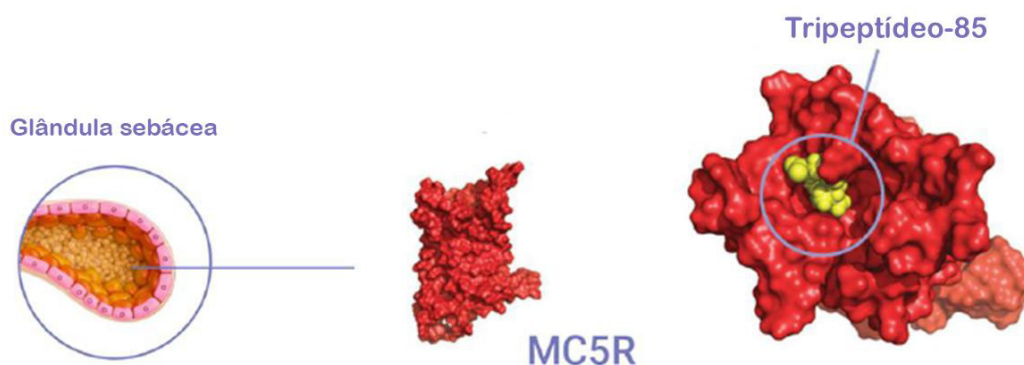
Embora a indústria cosmética venha lançando sempre novos produtos de cuidados faciais para controle de oleosidade, a maioria dos ativos encontrados no mercado com esta finalidade atua por meio da inibição da enzima 5α -redutase, que converte a testosterona em diidrotestosterona, hormônios andrógenos que regulam a sebogênese (Thody *et al.*, 1976). No entanto, estudos demonstraram que os inibidores da enzima 5α -redutase podem não diminuir de forma significativa a produção de sebo (Leyden *et al.*, 2004; Seiffert *et al.*, 2007). Por isso os receptores de melancortina tem sido estudados já que estudos indicam que eles tem efeito no controle da produção de sebo (Eisinger *et al.*, 2011).

Dois compostos que atuam nos receptores MCR1 e MCR5 encontram-se com testes de fase dois completos. O 2,3-bis(2-methoxyphenyl)-N-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-imine (JNJ10229570) é um antagonista do MCR5 e diminui o tamanho da glândula sebácea e reduz a produção de lipídeos sebáceos, podendo assim ser utilizado no tratamento da *Acne vulgaris* (Montero-Melendez, Boesen, Jonassen, 2022; Valente Duarte De Sousa, 2019). Outra molécula

que também se encontra em fase de estudo e que atua em ambos os receptores é a PL-9643 que atua na doença do olho seco (Montero-Melendez *et al.*, 2022).

Devido ao potencial de se utilizar inibidores de MCR5 para redução da produção de sebo, (Katekawa, 2018) desenvolveu uma molécula peptídica através de programas de modelagem molecular e que teria a capacidade de inibir a MCR5, o Tripeptídeo-85 de sequência EVF (figura 6), mostrando-se uma promissora molécula para composição de produtos cosméticos para redução da oleosidade da pele.

Figura 6: Tripeptídeo-85 (representado pelas esferas amarelas) posicionado no sítio ativo do receptor de melanocortina 5 (estrutura vermelha).



Fonte: Chemyunion.

Em virtude do seu potencial na redução da produção de sebo (Katekawa, 2018), o peptídeo EVF foi selecionado para estudos clínicos a fim de confirmar o seu potencial na inibição de sebo na pele. A síntese em condições menos agressivas ao meio ambiente também foi avaliada.

1.4.2 Peptídeos Botox-like

Os peptídeos estão à frente quando se fala de cosméticos de efeitos antienvhecimento não invasivos, principalmente aqueles que inibem a liberação de neurotransmissores, os quais oferecem efeitos semelhantes ao Botox. Essas cadeias peptídicas podem fazer com que haja relaxamento dos músculos faciais sem que haja a necessidade de injeções (Nguyen *et al.*, 2024).

No grupo de moléculas ativas do tipo botox, há dois peptídeos que são considerados principais, o pentapeptídeo-3 (Leuphasyl) e o acetil hexapeptídeo-3 (Agireline) (Dragomirescu *et al.*, 2014). O Leuphasyl inibe as sinapses neuromusculares nos músculos mímicos, agindo

como as encefalinas visando a junção neuromuscular e modulando a liberação de acetilcolina (Dragomirescu *et al.*, 2014; Nguyen *et al.*, 2024), o que resulta no relaxamento muscular e na redução das rugas dinâmicas. Ele atua inibindo o fluxo de cálcio nas terminações nervosas, diminuindo a liberação de acetilcolina e contrações musculares, ou seja, ele tem um mecanismo semelhante ao do botox porém, age por vias metabólicas diferentes (Nguyen *et al.*, 2024).

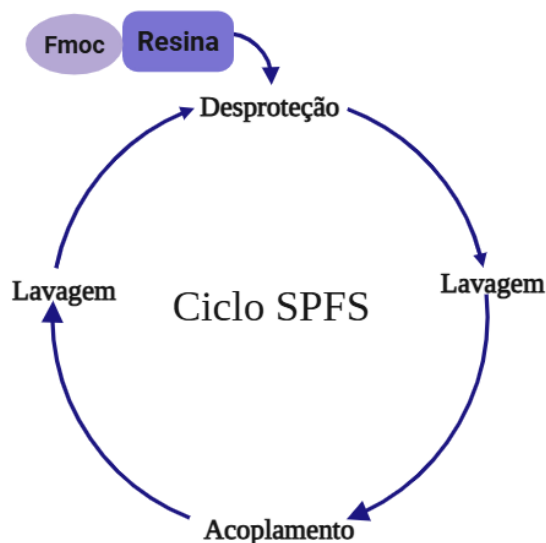
O Agireline é um peptídeo derivado da porção N-terminal da proteína SNAP-2 (fragmento 12-17), o qual exibe uma permeação cutânea significativa. Estudos demonstraram que ele pode dificultar a formação de um complexo de fusão vesicular necessário para conduzir a exocitose dependente de íons de cálcio, inibindo assim a formação do complexo SNARE. Sendo assim, o peptídeo Agireline inibe a contração repetitiva dos músculos intrínsecos da expressão facial e portanto, reduz as linhas faciais hipercinéticas (Kluczyk *et al.*, 2021).

Devido à grande relevância deste tema, uma molécula alternativa as citadas acima e encontradas no mercado foi avaliada. A partir da modelagem molecular realizada pela Chemyunion por meio do pesquisador Edson Katekawa, 4 sequências foram selecionadas inicialmente, sendo o peptídeo que apresentou o melhor desempenho na suavização de rugas foi o escolhido. O tetrapeptídeo sintético PWKW (Tetrapeptideo-111 denominado de “Botox-like”) foi projetado para modular a contração muscular ao interagir com os sítios ativos alfa do receptor nicotínico colinérgico, competindo com o neurotransmissor acetilcolina e atuando como um antagonista para o processo de contração muscular.

1.4.3 Síntese de Peptídeos em Fase Sólida Verde

A grande maioria dos peptídeos hoje comercializados são produzidos por métodos químicos, mais frequentemente por síntese de peptídeos em fase sólida (SPFS) (Lopez *et al.*, 2018). Esta metodologia foi descrita inicialmente por Merrifield em 1963, sendo o método mais utilizado para a síntese de peptídeos, tanto na indústria farmacêutica em larga escala, quanto na pesquisa acadêmica (Merrifield, 1963; Martin *et al.*, 2021). A SPFS tem como princípio a montagem gradual da sequência peptídica utilizando-se de aminoácidos que irão ser ancorados a um suporte sólido, crescendo da porção C-terminal do peptídeo para a N-terminal, por uma série de ciclos de acoplamento, desproteção e lavagem (figura 7) (Martin *et al.*, 2021).

Figura 7: Ciclo de Síntese de Peptídeos em Fase Sólida.



Fonte: Próprio autor.

Embora a SPFS seja efetiva na obtenção dos peptídeos, essa apresenta um desafio do ponto de vista ecológico, já que ela ainda utiliza grandes quantidades de solventes como o diclorometano (DCM), N,N-dimetilformamida (DMF) e N-metilpirrolidona (NMP), produzindo um alto volume de resíduos perigosos (Wegner *et al.*, 2021; Lopez *et al.*, 2022). Estes reagentes comumente utilizados na síntese de peptídeos são considerados como substâncias ambientalmente problemáticas pela Agência Europeia de Produtos Químicos (ECHA) sob o regulamento de Registro, Avaliação, Autorização e Restrição de Produtos Químicos (REACH) (Martin *et al.*, 2020).

A utilização destes solventes gera várias preocupações em relação à saúde humana e aos danos ambientais, pois todos são reprotóxicos, além de o DCM ser carcinogênico, fazendo com que a sua utilização não seja recomendada ou ainda esteja em fase de banimento (Europa) (Al Musaimi *et al.*, 2020). Além do DCM, o DMF também é um solvente considerado um grande causador de danos à saúde, uma vez que, em mulheres grávidas, pode causar danos ao feto, tem uma toxicidade aguda, é nocivo em contato com a pele ou se inalado, e pode causar irritação ocular grave (Wegner *et al.*, 2021). Devido à estes motivos, desde dezembro de 2023 o seu uso foi restringido pela União Europeia, fazendo com que as indústrias cumpram limites mais rigorosos em relação à exposição deste solvente, instigando a comunidade científica a encontrar solventes alternativos (Sherwood *et al.*, 2024). Na tabela 1 podemos observar um resumo dos solventes polares apróticos que são utilizados na SPFS.

Tabela 1: Tabela de periculosidade de solventes comumente utilizados na SPFS. Os códigos representam a designação na comunicação de perigos químicos.

Solventes	Declaração de periculosidade
N,N-dimetilformamida (DMF)	H360D Pode causar danos ao feto. H332 Toxicidade aguda H312 Nocivo em contato com a pele ou se inalado
1-metil-2-pirrolidona (NMP)	H360D A toxicidade reprodutiva pode causar danos ao feto H319 Irritação ocular grave H315 Causa irritação na pele H335 Toxicidade para órgãos-alvo específicos – exposição única, pode causar irritação respiratória
Diclorometano (DCM)	H351 Suspeito de causar câncer

Fonte: Wegner *et al.*, 2021.

Os solventes são os principais constituintes da mistura de uma reação, representando 80-90% das massas não aquosas (Ferrazzano *et al.*, 2019). No entanto, os solventes citados anteriormente são classificados como materiais perigosos por vários guias de seleção da química verde. Sendo assim, se faz necessária uma busca por novos solventes, para substituir os que são utilizados no momento na SPFS, e que sejam menos agressivos a saúde humana e ao meio ambiente (Jad, Acosta, Khattab, *et al.*, 2016). Além disso, a pressão para encontrar substâncias menos perigosas e mais “benignas” tem crescido, e isso se dá pelo trabalho do Instituto de Química Verde da ACS, que vem chamando a atenção para a busca de processos mais ecológicos para a síntese de peptídeos (Vivenzio *et al.*, 2023).

Devido à necessidade da diminuição da utilização de solventes considerados perigosos, tanto pela indústria química quanto pela comunidade científica, visando diminuir o impacto dos solventes no meio ambiente, alternativas têm sido avaliadas. As perdas de solventes durante o processo representam uma parcela importante deste problema, e grande parte do consumo de energia do processo se dá pela sua remoção, fazendo com que, o custo geral de fabricação aumente (Wegner *et al.*, 2021).

Por isso, é necessário entender o que é química verde e quais são os seus princípios, visando escolher os solventes adequados ecologicamente e que atendam as necessidades da

SPFS. A definição encontrada para química verde foi dada por Paul Anastas em 1991, e consiste no design de produtos e processos químicos que reduzem ou eliminam o uso e a geração de substâncias perigosas (Kumar *et al.*, 2022). Para delimitar o que se segue, na metodologia de química verde foram apresentados doze princípios, o qual consiste em evitar o desperdício, economia do átomo, sínteses menos perigosas, design de produtos químicos benignos, solventes benignos e auxiliares, projetos de matérias primas renováveis, design para eficiência energética, redução de derivativos, catálises, design para degradação, análise em tempo real para prevenção da poluição e por fim, química inerentemente benigna para prevenção de acidentes (Schaub, 2021).

Levando em conta a busca por uma síntese de peptídeos mais próxima aos princípios apresentados anteriormente, alguns fatores devem ser analisados para que um solvente possa ser escolhido para a SPFS, como dissolver os aminoácidos protegidos com o grupamento fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc) – a metodologia mais usada atualmente, deve ter capacidade de inchar/solvatar o suporte polimérico utilizado, não ter uma alta viscosidade e ser inerte nas condições da síntese. A alta viscosidade dificulta a difusão dos reagentes dentro do suporte polimérico, impedindo-os de atingir os sítios reativos, produzindo assim baixos rendimentos e muitas cadeias peptídicas com deleção de um ou mais aminoácidos (Cilli *et al.*, 1999; Al Musaimi *et al.*, 2020).

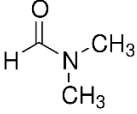
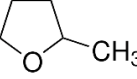
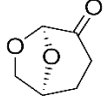
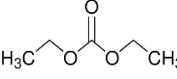
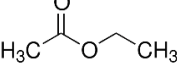
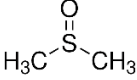
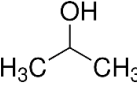
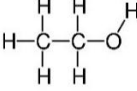
Tendo em vista essa problemática, um exemplo de solvente que vem sendo estudado para a substituição dos solventes tradicionais é o 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF), o qual em diversos estudos, demonstrou uma boa capacidade de solvatação nos diferentes tipos de resinas utilizadas na SPFS (Jad, Acosta, Govender, *et al.*, 2016; Jad, Acosta, Khattab, *et al.*, 2016; Al Musaimi *et al.*, 2018; Jad *et al.*, 2019; Wegner *et al.*, 2021). Ele é um solvente considerado ecológico, cujo origem é de recursos renováveis, já que ele é um subproduto do processo de produção do álcool furfurílico a partir do furfural, derivado do bagaço ou de espigas de milho. Ele também pode ser obtido através da via de hidrogenação/desidratação do ácido levulínico, que é derivado da degradação da celulose (Jad *et al.*, 2016). Este solvente demonstra estabilidade em condições ácida e é facilmente degradado mediante exposição solar e ao ar, o que pode ser considerado uma vantagem caso ocorra acidentes, como o derramamento (Al Musaimi *et al.*, 2018).

O solvente Cyrene (Cyr) tem sido apontado em diversos estudos como uma alternativa verde ao DMF e ao NMP, devido às suas propriedades físico-químicas semelhantes. Além disso, é uma substância biorrenovável, biodegradável, não mutagênica e não reprotóxica, o que

o torna uma opção mais segura e sustentável para aplicações químicas (Stini *et al.*, 2022). No entanto, a sua alta viscosidade se torna uma barreira para o seu uso na SPFS.

Diversos estudos têm apresentado não somente estes dois solventes como potenciais para a substituição do DMF na SPFS, como também apresentaram como alternativas promissoras como o dietilcarbonato (DEC), acetato de etila (EtOAc), isopropanol (IPA), dimetilsulfóxido (DMSO) e o etanol (EtOH) (Al Musaimi *et al.*, 2020). Porém para estes serem considerados uma boa alternativa para a SPFS as suas características físicas devem ser avaliadas (tabela 2) bem como as características que os tornam uma alternativa mais verde a SPFS (tabela 3).

Tabela 2: Propriedades físico-químicas dos solventes utilizados na SPFS e dos solventes verdes propostos como alternativa.

Solventes	Estrutura	Peso molecular (g/mol)	Ponto de ebulição (°C)	Densidade (g/mL)	Viscosidade (mPas)
DMF		73,095	153	0,948	0,92
2-MeTHF		86,13	80	0,86	0,576
Cyreno		128,13	227	1,25	10,5
DEC		118,13	128	0,975	0,837
EtOAc		88,106	77,1	0,902	0,45
DMSO		78,13	189	1,1004	2,14
IPA		60,10	82	0,785	2,2
EtOH		46,07	78,3	0,789	1,2

Fonte: Martin *et al.*, 2021; Pacini *et al.*, 2024.

Tabela 3: Solventes verdes e suas características verdes.

Solvente	Características verdes					Outros
	Biodegradável	Não carcinogênico	Não mutagênico	Não irritante da pele ou sensibilizante	Derivado de recursos de biomassa /renováveis	
2-MeTHF						
Cyr						
DEC						
EtOAc						Não fototóxico ou fotoalergênico.
IPA						Não causa efeitos teratogênicos.
DMSO						Não tóxico
EtOH						

Fonte: Al Musaimi *et al.*, 2020; European Chemical Agency, 2025.

No entanto, encontrar um solvente que possui a capacidade de fornecer simultaneamente resultados ótimos durante todas as etapas de síntese é um desafio, que faz com que muitos solventes acabem sendo desconsiderados durante o processo de busca, uma vez que suas características físico-químicas (Tabela 2) podem ser um fator limitante. Por isso, a combinação de solventes para a utilização na SPFS se mostra uma alternativa válida, uma vez que as características físico-químicas das misturas de solventes podem ser mais adequadas e eficientes. Como por exemplo a alta viscosidade de um solvente pode ter efeitos negativos nas taxas de reação e na transferência de massas, portanto o uso de uma mistura de solventes pode diminuir esta desvantagem (Ferrazzano *et al.*, 2019).

Um exemplo de mistura de solventes que vêm sendo estudada na SPFS é a mistura de Cyr e dietilcarbonato (DEC) (3:7), que é utilizada para a solvatação da resina e na etapa de acoplamento dos Fmoc-aminoácidos (Ferrazzano *et al.*, 2019). Outras misturas como DMSO e EtOAc também têm sido estudadas. Esta mistura apresentou uma boa capacidade de solvatação da resina, além de dissolver os Fmoc-aminoácidos e não diminuir a eficiência de desproteção da piperidina, e quando utilizada no protocolo da síntese do peptídeo Bivalirudin o peptídeo obteve uma pureza de 73% (Jadhav *et al.*, 2021).

Outro fator extremamente importante que deve ser analisado é a eficiência destes solventes e misturas em solvatar a resina. Um bom inchamento de resina garante com que as etapas de acoplamento e desproteção ocorram de forma eficiente, uma vez que facilita a ligação dos aminoácidos aos linkers da resina (Al Musaimi *et al.*, 2020). Diversos estudos têm analisado a capacidade de novos solventes verdes de solvatar a resina de poliestireno, a mais usada atualmente na SPFS, e os resultados obtidos nestes estudos podem ser observados na tabela 4 (Al Musaimi *et al.*, 2018; Lopez *et al.*, 2018; Martin *et al.*, 2021). Observando os dados apresentados, poucos solventes possuem boa capacidade de solvatação da resina, porém aqueles que não apresentaram bons resultados ainda podem ser utilizados, porém na forma de misturas, visando o aumento do inchamento da resina.

Tabela 4: Capacidade de solvatação dos solventes em diferentes tipos de resina.

Solvente	Resina de poliestireno (PS)	PS-PEG	ChemMatrix
DMF	Bom	Bom	Bom
2-MeTHF	Bom	Moderado	Bom
Cyreno	Baixo	Moderado	Bom
DEC	Moderado	Moderado	Bom
EtOAc	Moderado	Moderado	Bom
DMSO	Baixo	NA	Bom
IPA	Baixo	Baixo	Baixo
EtOH	Baixo	Moderado	Moderado
Cyreno/DEC (3:7)	Moderado	Moderado	Baixo
DMSO (EtOAc) (1:9)	Bom	NA	NA

Bom (verde) - bom inchaço > 4 mL/g e mais; Moderado (amarelo) - inchaço tolerável de 2 a 4 mL/g; Ruim (vermelho) - inchaço ruim < 2 mL/g; e NA (cinza) - não avaliado.

Fonte: Al Musaimi *et al.*, 2020.

Além da necessidade da mudança dos solventes utilizados nas etapas solvatação e de acoplamento, etapa considerada uma das reações mais exigente no processo da SPFS, também é necessário se atentar a etapa de desproteção do grupamento 9-fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc) do α -aminoácido, uma vez que ela também é etapa crucial para a síntese da cadeia peptídica. Uma baixa eficiência na etapa de desproteção resultará na diminuição do rendimento e da qualidade do processo, já que pode causar a deleção de aminoácidos, resultando em purificações mais difíceis (Luna *et al.*, 2016; Petropavlovskaya *et al.*, 2024). O grupamento Fmoc é um protetor temporário que é rapidamente removido por tratamentos com uma variedade de aminas primárias ou secundárias. Geralmente, a utilização de um solvente relativamente polar e um excesso de base na solução seriam eficientes para a remoção do Fmoc (Mthembu *et al.*, 2023).

A base de mais comumente utilizada para o processo de remoção do grupamento Fmoc da SPFS é a piperidina. Porém, este reagente é envolvido na fabricação de fenilciclohexilpiperidina (PCP), também conhecida como “pó de anjo”, que é um poderoso alucinógeno (Rodríguez *et al.*, 2020; Martelli *et al.*, 2021). Em países como a Colômbia e o Brasil os derivados de piperidina são rigorosamente controlados e monitorados, aumentando os custos e dificultando a sua aquisição. Além do problema da utilização na fabricação de

narcóticos, a piperidina é muito prejudicial à saúde humana e ao meio ambiente (Rodríguez *et al.*, 2020).

Uma alternativa apresentada para substituir a piperidina e evitar os problemas com a fabricação de entorpecentes é utilizar a 4-metilpiperidina que apresenta eficiência idêntica na remoção do grupamento Fmoc. No entanto, como a piperidina, a 4-metilpiperidina é um reagente altamente tóxico e nocivo ao meio ambiente e a saúde (Rodríguez *et al.*, 2020).

Desde o começo da utilização da metodologia de SPFS Fmoc/tBu diversas bases desprotectoras já foram utilizadas e estudadas dentre elas a piperidina no início dos anos 80, o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno em 1991, a morfolina em 1999, a piperazina em 2000, a 4-metilpiperazine e metilpiperidinas 2006, hidróxido de sódio (NaOH) em 2019, a terc-butilamina (TBA) em 2020, e o tetrametilguanidina (TMG) e 3-(dietilamino)propilamina (DEAPA) em 2021 (Martelli *et al.*, 2021).

A morfolina é uma base considerada verde que vem utilizada até o momento como uma alternativa para a substituição da piperidina e da 4-metilpiperidina. A sua utilização na etapa de remoção do Fmoc é acompanhada de menos reações colaterais. No entanto, a sua utilização requer um tempo de reação mais longo em comparação com outras aminas cíclicas (Mthembu *et al.*, 2023).

Alguns estudos já vêm sendo realizados para a descoberta de novas bases com capacidade de remoção do Fmoc e de sua utilização conjuntamente com os solventes considerados verdes, visando reduzir a utilização de solventes e reagentes que causem danos ao meio ambiente e a saúde humana (Al Musaimi *et al.*, 2020; Wegner *et al.*, 2021). Na tabela 5 podemos observar alternativas parcialmente ou totalmente verdes para a etapa de remoção do Fmoc.

A tabela 5 demonstra que a piperidina preparada em uma solução com 2-MeTHF é uma boa escolha para substituir o DMF nas resinas de poliestireno e chemmatrix. Quando testada a 4-metilpiperidina em soluções como DMSO:EtOAc ou somente no DMSO foi demonstrado que, além de uma opção para substituição o DMF, também foi encontrada uma opção para substituir a piperidina (Al Musaimi *et al.*, 2020). Além da 4-metilpiperidina que é derivada da piperidina, diferentes bases de desproteção também foram testadas, como a morfolina em 2-MeTHF; o 1,8 diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU) em 2-MeTHF e o NaOH em 2-MeTHF:MeOH utilizando-se como resina a Rink amida em poliestireno. Todas estas soluções se apresentaram como potenciais alternativas mais ecológicas ao uso de piperidina e ao DMF (Přibylka *et al.*, 2019).

Tabela 5: Alternativas verdes para a remoção do Fmoc.

Solvente	Suporte polimérico	
	Poliestireno	ChemMatrix
Piperidina/2-MeTHF	Bom	Bom
Piperidina/Cyreno:DEC (3:7)	Baixo	NA
4-metilpiperidina/EtOAc	Baixo	NA
4-metilpiperidina/2-MeTHF	Baixo	NA
4-metilpiperidina/DMSO	Bom	NA
4-metilpiperidina/DMSO:EtOAc (1:9)	Bom	NA
50% morfolina/2-MeTHF	Bom	NA
0,5% DBU/2-MeTHF	Bom	NA
0,1 M NaOH/2-MeTHF:MeOH (1:1)	Bom	NA

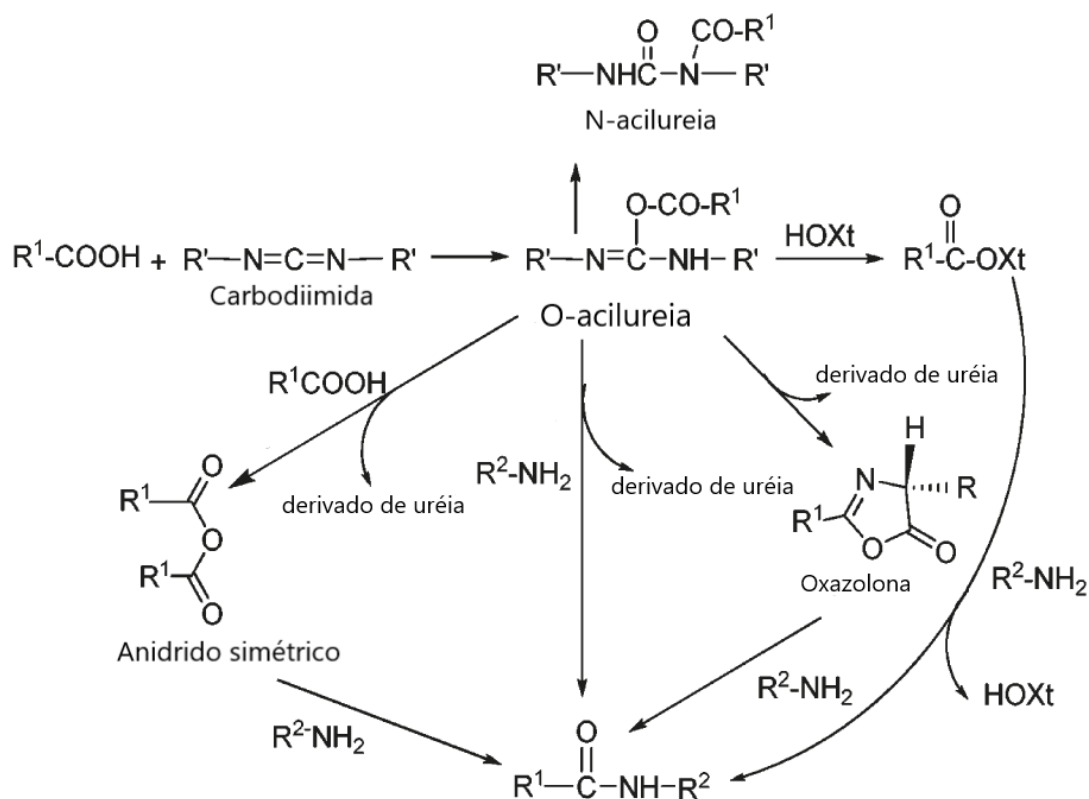
Bom (verde) - remoção completa de Fmoc; Ruim (vermelho) - remoção incompleta de Fmoc; e NP (cinza) - não realizado.

Fonte: Al Musaimi *et al.*, 2020.

Outro fator importante na SPFS é a reação de acoplamento dos aminoácidos, este processo ocorre pela ligação de um grupo amino de um aminoácido ao ácido carboxílico de um outro aminoácido, formando uma ligação amida ou peptídica (Al Musaimi *et al.*, 2020). O processo de combinar dois resíduos de aminoácidos é chamado acoplamento (El-Faham and Albericio, 2011).

Diversos reagentes podem ser utilizados para esta finalidade. As carbodiimidias são os reagentes mais amplamente utilizados, incluindo a N,N-diisopropilcarbodimida (DIC) a mais utilizada na SPFS atualmente. A reação deste reagente com os aminoácidos pode dar origem a diversas reações colaterais indesejáveis. Para que isso seja evitado, a ativação é realizada na presença de reagentes os quais contém N-OH, que produzem ésteres ativos mais adequados (figura 8) (Al Musaimi *et al.*, 2020).

Figura 8: Mecanismo de formação de ligação peptídica a partir de uma reação mediada por carbodiimida.



Adaptado de: El-Faham and Albericio, 2011.

Os aditivos correspondentes aos ésteres ativos, como os derivados de N-hidroxila (HOXt) são menos reativos que a O-acilureia. Porém, ao adicionar estes aditivos a eficiência das reações mediadas por carbodiimidas aumenta. Isso ocorre devido à supressão de formação de N-acilureia e à capacidade do HOXt protonar a O-acilureia, impedindo que ocorra reação intramolecular, diminuindo o grau de racemização da reação (El-Faham; Albericio, 2011).

O aditivo mais amplamente utilizado nas reações de acoplamento de aminoácidos é o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), o qual provavelmente é o reagente mais comumente utilizado na síntese de peptídeos, sendo este o primeiro a ser desenvolvido na década de 1970. Posteriormente, um aditivo mais potente, o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) foi desenvolvido (Subirós-Funosas *et al.*, 2009). Diversos outros aditivos de acoplamento com estruturas triazólicas e tetrazólicas também foram avaliados conjuntamente com o DIC para o uso na SPFS utilizando o protocolo Fmoc. Apesar da eficiência no processo de acoplamento estes reagentes apresentam uma desvantagem, eles são altamente explosivos devido ao seu baixo peso molecular e à presença de três ou quatro átomos de nitrogênio consecutivos, fazendo

com que eles fossem recategorizados na categoria de Classe 1 (explosivos), dificultando o transporte destes reagentes (El-Faham; Albericio, 2011; Manne *et al.*, 2022).

Em vista disso, o etil-2-ciano2-(hidroxiimino)-acetato (Oxima) foi desenvolvido como um inibidor racêmico relativamente seguro, o qual é utilizado atualmente na síntese com carbodiimida na obtenção de liraglutida, segmentos de proteína ubiquitina, e cadeias de poliubiquitina (Chen *et al.*, 2022).

Comparando a Oxima com o HOBt, ela exibe uma maior eficiência de acoplamento e menor taxa de racemização durante a síntese, além de menor risco de explosão. Somado a isto, a mistura de acoplamento DIC/Oxima demonstrou ser compatível com a SPFS por micro-ondas reduzindo a racemização em alta temperatura de 70°C a 90°C, sendo eficiente tanto em sínteses automatizadas quanto na manual (Chen *et al.*, 2022).

Tendo em vista a busca por uma síntese de peptídeos que gerem resíduos menos prejudiciais à saúde e ao meio ambiente, bem como manter a sua eficiência nas etapas de solvatação, acoplamento e desproteção, faz-se necessário novos protocolos que sigam os princípios da química verde.

5 CONCLUSÃO

A busca por novos solventes e bases para a síntese de peptídeos em fase sólida verde de peptídeos cosméticos foi realizada.

Por meio deste estudo foi possível identificar potenciais substituintes para as bases utilizadas na desproteção do grupamento Fmoc, como o aminoetanol e o 2-amino-2-metil-1-propanol. A morfolina, já descrita como alternativa à piperidina, também foi avaliada e validada para os peptídeos testados.

Os solventes e as misturas utilizadas neste estudo se mostraram eficientes para a solvatação da resina de poliestireno Wang, com exceção do Cyreno que só demonstrou capacidade de solvatação da resina quando em uma mistura com o DEC. O solvente verde que melhor apresentou resultados foi o 2-MeTHF para o peptídeo EVF, já para o peptídeo PWKW a solução IPA/DMSO (4:6) e etanol/DMSO apresentaram os melhores resultados, com síntese com alto grau de pureza e poucos contaminantes. Estes dados mostram que o solvente a ser utilizado é sequência-dependente. Para entender as reações de síntese que aconteceram e o que seriam os contaminantes encontrados, mais análises serão necessárias.

Quanta a clivagem do peptídeo EVF, a redução do volume da solução de clivagem se mostrou eficiente e sem prejuízos para o rendimento e pureza do peptídeo, mostrando um ganho real, devido ao alto custo do TFA. No entanto, para o peptídeo PWKW a diminuição do volume foi prejudicial, apresentando uma redução na massa material bruto obtido. Estes dados mostram que a clivagem é sequência/dependente.

O Tripeptídeo-85 (EVF) apresentou um potencial redutor da produção de sebo nas análises *in vivo* devido a inibição da enzima MCR5, demonstrando assim que ele é um potencial agente que pode atuar em casos de dermatite seborréica e acne, se tornando um promissor componente de cosméticos.

O peptídeo PWKW apresentou uma atividade potencial com o mesmo mecanismo de ação que a toxina botulínica. Desta forma, este peptídeo é um promissor composto no desenvolvimento de um peptídeo Botox-like.

REFERÊNCIAS

AGENCY, E. C. ECHA CHEM: ECHA Chemicals Database. 2025. Available at: <https://echa.europa.eu/pt/home> .

AGUILAR-TOALÁ, J. E.; HERNÁNDEZ-MENDONZA, A.; GONZÁLEZ-CÓRDOVA, A. F.; VALLEJO-CORDOBA, B.; LICEAGA, A. M. Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products. **Peptides**, v. 122, p. 170170, 2019. ISSN 0196-9781. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196978119301482> .

AL MUSAIMI, O.; DE LA TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. Greening Fmoc/tBu solid-phase peptide synthesis. **Green Chemistry**, v. 22, n. 4, p. 996-1018, 2020. ISSN 1463-9262. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/C9GC03982A>.

AL MUSAIMI, O.; JAD, Y. E.; KUMAR, A.; EL-FAHAM, A.; COLLINS, J. M.; BASSO, A.; DE LA TORRE, B.; ALBERICIO, F. Greening the Solid-Phase Peptide Synthesis Process. 2-MeTHF for the Incorporation of the First Amino Acid and Precipitation of Peptides after Global Deprotection. **Organic Process Research & Development**, v. 22, n. 12, p. 1809-1816, 2018. ISSN 1083-6160. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00335>.

ALENCAR-SILVA, T.; BRAGA, M. C.; SANTANA, G. O. S.; SALDANHA-ARAÚJO, F.; POGUE, R.; DIAS, S. C.; FRANCO, O. L.; CARVALHO, J. L. Breaking the frontiers of cosmetology with antimicrobial peptides. **Biotechnology Advances**, v. 36, n. 8, p. 2019-2031, 2018. ISSN 0734-9750. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073497501830137X> .

AMBLARD, M.; FEHRENTZ, J-A.; MARTINEZ; J. SUBRA, G. Methods and protocols of modern solid phase peptide synthesis. **Molecular Biotechnology**, v. 33, n. 3, p. 239-254, 2006. ISSN 1559-0305. Available at: <https://doi.org/10.1385/MB:33:3:239>.

AN, S.; HUANG, X.; LI, N.; LI, Q.; QI, T.; WANG, R.; WANG, L. Preventing crystallization at high concentrated 2-amino-2-methyl-1-propanol for energy-saving CO2 capture. **Separation and Purification Technology**, v. 330, p. 125484, 2024. ISSN 1383-5866. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383586623023924>.

ANDERSON, K. M.; LIAO, S. Selective Retention of Dihydrotestosterone by Prostatic Nuclei. **Nature**, v. 219, n. 5151, p. 277-279, 1968. ISSN 1476-4687. Available at: <https://doi.org/10.1038/219277a0>.

APOSTOLOPOULOS, V.; BOJARSKA, J.; CHAI, T-T.; ELNAGDY, S.; KACZMAREK, K.; MATSOUKAS, J.; NEW, R.; PARANG, K.; LOPEZ, O. P.; PARHIZ, H.; PEREPA, C. O.; PICKHOLZ, M.; REMKO, M.; SAVIANO, M.; SKWARCZYNSKI, M.; TANG, Y.; WOLF, W. M.; YOSHIYA, T.; ZABROCKI, J.; ZIELENKIEWICZ, P.; ALKHAZINDAR, M.; BARRIGA, V.; KELAIDONIS, K.; SARASIA, E. M.; TOTH, I. **A Global Review on Short Peptides: Frontiers and Perspectives**. *Molecules*. 26 2021.

BRZEZINSKI, P.; BOROWSKA, K.; CHIRIAC, A.; SMIGIELSKI, J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. **Dermatologic Therapy**, v. 30, n. 4, p. e12483, 2017. ISSN 1396-0296. Available at: <https://doi.org/10.1111/dth.12483>.

CAMPOS, L. D.; SANTOS JUNIOR, V. A.; PIMENTEL, J. D.; CARREGÃ, G. L. F.; CAZARIN, C. B. B. Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature. **Heliyon**, v. 9, n. 4, 2023. ISSN 2405-8440. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14961>.

CATTERALL, W. A. Voltage gated sodium and calcium channels: Discovery, structure, function, and Pharmacology. **Channels**, v. 17, n. 1, p. 2281714, 2023. ISSN 1933-6950. Available at: <https://doi.org/10.1080/19336950.2023.2281714>.

CHEN, W.; KELLY, M. A.; OPTZ-ARAYA, X.; CONE, R. R. D. Exocrine Gland Dysfunction in MC5-R-Deficient Mice: Evidence for Coordinated Regulation of Exocrine Gland Function by Melanocortin Peptides. **Cell**, v. 91, n. 6, p. 789-798, 1997. ISSN 0092-8674. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80467-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80467-5).

CHEN, X.-T.; WANG, J.-Y.; MA, Y.-N.; DONG, L.-Y.; JIA, S.-X.; YIN, H.; FU, X.-Y.; DU, S.-S.; QI, Y.-K.; WANG, K. DIC/Oxyma-based accelerated synthesis and oxidative folding studies of centipede toxin RhTx. **Journal of Peptide Science**, v. 28, n. 3, p. e3368, 2022. ISSN 1075-2617. Available at: <https://doi.org/10.1002/psc.3368>.

CHEN, Y. A.; SCHELLER, R. H. SNARE-mediated membrane fusion. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 2, n. 2, p. 98-106, 2001. ISSN 1471-0080. Available at: <https://doi.org/10.1038/35052017>.

CHNG, C.-P.; ZHANG, L.; GUPTA, S.; HUANG, C. Palmitoylation enhances short polar peptide permeation across stratum corneum lipid bilayer: A molecular dynamics study. **Extreme Mechanics Letters**, v. 71, p. 102213. ISSN 2352-4316. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352431624000932>.

CILLI, E. M.; MARCHETTO, R.; SCHREIER, S.; NAKAIE, C. R. Correlation between the Mobility of Spin-Labeled Peptide Chains and Resin Solvation: An Approach To Optimize the Synthesis of Aggregating Sequences1. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 25, p. 9118-9123, 1999. ISSN 0022-3263. Available at: <https://doi.org/10.1021/jo991035o>.

CONG, T.-X.; HAO, D.; WEN, X.; LI, X.-H.; HE, G.; JIANG, X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. **Archives of Dermatological Research**, v. 311, n. 5, p. 337-349, 2019/07/01 2019. ISSN 1432-069X. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>.

DIANA DRAELOS, Z. COSMETICS AND SKIN CARE PRODUCTS: A Historical Perspective. **Dermatologic Clinics**, v. 18, n. 4, p. 557-559. ISSN 0733-8635. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863505702060>.

DRAELOS, Z. D. **Cosmetics and Dermatologic Problems and Solutions**. 3rd Edition'. CRC Press: 2011. 292 ISBN 9780429152054.

DRAGOMIRESCU, A. O.; ANDONI, M.; IONESCU, D.; ANDREI, F. **The Efficiency and Safety of Leuphasyl—A Botox-Like Peptide.** *Cosmetics*. 1: 75-81 p. 2014.

EGELUND, P. H. G.; JAFHAV, S.; MARTIN, V.; CASTRO, H. J.; RICHNER, F.; LE QUEMENT, S. T.; DETTNER, F.; LECHNER, C.; SCHOENLEBER, R.; PEDERSEN, D. S. Fmoc-Removal with Pyrrolidine Expands the Available Solvent Space in Green Solid-Phase Peptide Synthesis. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, v. 9, n. 42, p. 14202-14215. Available at: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.1c04770>.

EISINGER, M.; LI, W-H.; ANTHONAVAGE, M.; PAPPAS, A.; ZHANG, L.; ROSSETTI, D.; HUANG, Q.; SEIBERG, M. A melanocortin receptor 1 and 5 antagonist inhibits sebaceous gland differentiation and the production of sebum-specific lipids. *Journal of Dermatological Science*, v. 63, n. 1, p. 23-32. ISSN 0923-1811. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923181111001198>.

EL-FAHAM, A.; ALBERICIO, F. Peptide Coupling Reagents, More than a Letter Soup. *Chemical Reviews*, v. 111, n. 11, p. 6557-6602. ISSN 0009-2665. Available at: <https://doi.org/10.1021/cr100048w>.

FERRAZZANO, L.; CORBISIERO, D.; MARTELLI, G.; TOLOMELLI, A.; VIOLA, A.; RICCI, A.; CABRI, W. Green Solvent Mixtures for Solid-Phase Peptide Synthesis: A Dimethylformamide-Free Highly Efficient Synthesis of Pharmaceutical-Grade Peptides. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, v. 7, n. 15, p. 12867-12877. Available at: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b01766>.

FERREIRA, M. S.; MAGALHÃES, M. C.; SOUSA-LOBO, J. M. ALMEIDA, I. F. **Trending Anti-Aging Peptides.** *Cosmetics*. 7 2020.

FIMMEL, S.; SABOROWSKI, A.; ORFANOS, A. E.; ZOUBOULIS, C. C. Development of Efficient Transient Transfection Systems for Introducing Antisense Oligonucleotides into Human Epithelial Skin Cells. *Hormone Research*, v. 54, n. 5-6, p. 306-311, 2001. ISSN 0301-0163. Available at: <https://doi.org/10.1159/000053277>.

FISCHER, H.; FUMICZ, J.; ROSSITER, H.; NAPIREI, M.; BUCHBERGER, M.; TSCHACHLER, E.; ECKHART, L. Holocrine Secretion of Sebum Is a Unique DNase2-Dependent Mode of Programmed Cell Death. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 137, n. 3, p. 587-594. ISSN 0022-202X. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X16325349>.

GAZERANI, P. **How Does Botulinum Toxin Inhibit Itch?** *Toxins*. 14 2022.

GILLIES, A. R.; LIEBER, R. L. Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. *Muscle & Nerve*, v. 44, n. 3, p. 318-331. ISSN 0148-639X. Available at: <https://doi.org/10.1002/mus.22094>.

GILTAY, E. J.; GOOREN, L. J. G. Effects of Sex Steroid Deprivation/Administration on Hair Growth and Skin Sebum Production in Transsexual Males and Females. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 85, n. 8, p. 2913-2921, 2000. ISSN 0021-972X. Available at: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.8.6710>.

GIRAUD, M.; CAVELIER, F.; MARTINEZ, J. A side-reaction in the SPPS of Trp-containing peptides. **Journal of Peptide Science**, v. 5, n. 10, p. 457-461. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1387\(199910\)5:10](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1387(199910)5:10).

GONZÁLEZ-MINERO, F. J.; BRAVO-DÍAZ, L. **The Use of Plants in Skin-Care Products, Cosmetics and Fragrances: Past and Present**. *Cosmetics*. 5 2018.

GONZÁLEZ-MINERO, F. J.; BRAVO-DÍAZ, L.; AYALA-GÓMEZ, A. **Rosmarinus officinalis L. (Rosemary): An Ancient Plant with Uses in Personal Healthcare and Cosmetics**. *Cosmetics*. 7 2020.

HACHMANN, J.; LEBL, M. Alternative to Piperidine in Fmoc Solid-Phase Synthesis. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 8, n. 2, p. 149-149. Available at: <https://doi.org/10.1021/cc050123l>.

HANSEN, P. R.; ODDO, A. Fmoc Solid-Phase Peptide Synthesis. In: HOUEN, G. (Ed.). **Peptide Antibodies: Methods and Protocols**. New York, NY: Springer New York, 2015. p.33-50. ISBN 978-1-4939-2999-3.

HARRIS, P. W. R.; YANG, S. H.; BRIMBLE, M. A. An improved procedure for the preparation of aminomethyl polystyrene resin and its use in solid phase (peptide) synthesis. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 45, p. 6024-6026. Available at: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403911015206> >.

HONG, J. Y.; PARK, S. J.; SEO, S. J.; PARK, K. Y. Oily sensitive skin: A review of management options. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 5, p. 1016-1020, 2020. ISSN 1473-2130. Available at: <https://doi.org/10.1111/jocd.13347>.

HOLYŃSKA-IWAN, I.; SZEWCZYK-GOLEC, K. Analysis of changes in sodium and chloride ion transport in the skin. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 18094, 2020. ISSN 2045-2322. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75275-3>.

HRUBY, V. J.; CAI, M.; NYBERG, J.; MUTHU, D. Approaches to the rational design of selective melanocortin receptor antagonists. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 6, n. 5, p. 543-557, 2011. ISSN 1746-0441. Available at: <https://doi.org/10.1517/17460441.2011.565743>.

HUANG, L. et al. Research Progress in The Application of Bioactive Peptides in Cosmeceutical Products. **Academic Journal of Science and Technology**, v. 7, n. 3, p. 258-263, 10/29 2023. Available at: < <https://doi.org/10.54097/ajst.v7i3.13409> >. Accessed on: 2024/08/13.

HUSEIN EL HADMED, H.; CASTILLO, R. F. Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 4, p. 514-519, 2016. ISSN 1473-2130. Available at: <https://doi.org/10.1111/jocd.12229>.

IMOKAWA, G.; ISHIDA, K. **Biological Mechanisms Underlying the Ultraviolet Radiation-Induced Formation of Skin Wrinkling and Sagging I: Reduced Skin Elasticity, Highly Associated with Enhanced Dermal Elastase Activity, Triggers Wrinkling and Sagging**. *International Journal of Molecular Sciences*. 16: 7753-7775 p. 2015.

ISIDRO-LLOBET, A.; ÁLVAREZ, M.; ALBERICIO, F. Amino Acid-Protecting Groups. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 6, p. 2455-2504, 2009. ISSN 0009-2665. Available at: <https://doi.org/10.1021/cr800323s>.

JAD, Y. E.; ACOSTA, G. A.; GOVENDER, T.; KRUGER, H. G.; EL-FAHAM, A.; DE LA TORRE, B.; ALBERICIO, F. Green Solid-Phase Peptide Synthesis 2. 2-Methyltetrahydrofuran and Ethyl Acetate for Solid-Phase Peptide Synthesis under Green Conditions. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 4, n. 12, p. 6809-6814, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b01765>.

JAD, Y. E.; ACOSTA, G. A.; KHATTAB, S. N.; DE LA TORRE, B.; GOVENDER, T.; KRUGER, H. G.; EL-FAHAM, A.; ALBERICIO, F. 2-Methyltetrahydrofuran and cyclopentyl methyl ether for green solid-phase peptide synthesis. **Amino Acids**, v. 48, n. 2, p. 419-426, 2016. ISSN 1438-2199. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00726-015-2095-x>.

JAD, Y. E.; GOVENDER, T.; KRUGER, H. G.; EL-FAHAM, A.; DE LA TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. Green Solid-Phase Peptide Synthesis (GSPPS) 3. Green Solvents for Fmoc Removal in Peptide Chemistry. **Organic Process Research & Development**, v. 21, n. 3, p. 365-369, 2017. ISSN 1083-6160. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00439>.

JAD, Y. E.; KUMAR, A.; EL-FAHAM, A.; DE LA TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. Green Transformation of Solid-Phase Peptide Synthesis. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 7, n. 4, p. 3671-3683, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b06520>.

JADHAV, S. et al. Replacing DMF in solid-phase peptide synthesis: varying the composition of green binary solvent mixtures as a tool to mitigate common side-reactions. **Green Chemistry**, v. 23, n. 9, p. 3312-3321, 2021. ISSN 1463-9262. Available at: < <http://dx.doi.org/10.1039/D1GC00604E> >.

JI, L.-Q.; HONG, Y.; TAO, Y.-X. **Melanocortin-5 Receptor: Pharmacology and Its Regulation of Energy Metabolism**. *International Journal of Molecular Sciences*. 23 2022.

JO, H. Y.; YU, D. S.; OH, C. H. Quantitative research on skin pore widening using a stereomage optical topometer and Sebutape®. **Skin Research and Technology**, v. 13, n. 2, p. 162-168, 2007. ISSN 0909-752X. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.2007.00176.x>.

JOHNSON, E. A. Clostridial Toxins as Therapeutic Agents: Benefits of Nature's Most Toxic Proteins. **Annual Review of Microbiology**, v. 53, n. Volume 53, 1999, p. 551-575, 1999. ISSN 1545-3251. Available at: < <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.micro.53.1.551> >.

JUBILUT, G. N.; CILLI, E. M.; CURSCA, E.; SILVA, E. H.; OKADA, Y.; NAKAIE, C. R. Comparative Investigation of the Cleavage Step in the Synthesis of Model Peptide Resins: Implications for N^α-9-Fluorenylmethyloxycarbonyl-Solid Phase Peptide Synthesis. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 55, n. 3, p. 468-470, 2007.

JUBILUT, G. N.; MARCHETTO, CILLI, E. M.; OLIVEIRA, E.; MIRANDA, A.; TOMINAGA, M.; NAKAIEE, C. R. **Comparative time-course study of aminoacyl- and dipeptidyl-resin hydrolysis**. Journal of The Brazilian Chemical Society. 8 1997.

KAISER, E.; COLESCOTT, R. L.; BOSSINGER, C. D.; COOK P. I. Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides. **Analytical Biochemistry**, v. 34, n. 2, p. 595-598, 1970a. ISSN 0003-2697. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0003269770901466>.

KAISER, E.; COLESCOTT, R. L.; BOSSINGER, C. D.; COOK, P. I. Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides. **Anal. Biochem.**, v. 34, n. 2, p. 595-8, Apr 1970b. ISSN 0003-2697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5443684>.

KAMIJO, S.; YAMAMOTO, Y. Recent Progress in the Catalytic Synthesis of Imidazoles. **Chemistry – An Asian Journal**, v. 2, n. 5, p. 568-578, 2007. ISSN 1861-4728. Available at: <https://doi.org/10.1002/asia.200600418>.

KATEKAWA, E. **Descoberta de ligantes do receptor de melanocortina-5 (MC5R) como candidatos a moduladores da sebogênese: estudos de modelagem por homologia, triagem virtual e ensaio celular**. 2018.

KATEKAWA, E. et al. **Composição, Uso de Composição, Método Cosmético e Método Para Modular a Produção de Sebo**. INTELECTUAL, O. M. D. P. Brasil. BR 10 2020 01853 1 4 2022.

KATEKAWA, E. ROGERIO PRINCIVAL, C.; MUSSI, L.; VIDAL MAGALHÃES, W. **COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES COSMÉTICAS, DERMOCOSMÉTICAS, COSMECÊUTICAS OU FARMACÊUTICA PARA O RELAXAMENTO DA MUSCULATURA, INCLUINDO A MUSCULATURA ESQUELÉTICA DA FACE, PARA AÇÃO COSMÉTICA ANTIENVELHECIMENTO, PARA REDUÇÃO E/OU SUAUIZAÇÃO DE LINHAS DE EXPRESSÃO E RUGAS E/OU PARA AÇÃO ANTITRANSPIRANTE, USOS E MÉTODOS**. INTELECTUAL, O. M. D. P. Brasil: GUIMARAES COVRE, Rodolfo. WO 2024/092334 A1 2024.

KATEKAWA E., A. B. M. C. O., PRINCIVAL C. R., PADOVANI G., ESTEVES-PEDRO N. M., MUSSI L., CAMARGO JUNIOR F. B., MAGALHÃES W. V., GUIDO R. V. C., CILLI E. M. **Effect of Tipeptide-85 (EVF) on Sebogenesis**. Clinical and Experimental Dermatology and Therapies. 9: 223 p. 2024.

KIM, H.; KANG, D.; SEONG, D.; SALEAH, S. A.; LUNA, J. A.; KIM, Y.; KIM, H. HAN, S.; JEON, M.; KIM, J. Skin pore imaging using spectral-domain optical coherence tomography: a case report. **Biomedical Engineering Letters**, v. 13, n. 4, p. 729-737, 2023. ISSN 2093-985X. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13534-023-00290-y>.

KIM, S. J.; SHIN, M. K.; BACK, J. H.; KOH, J. S. Pore volume is most highly correlated with the visual assessment of skin pores. **Skin Research and Technology**, v. 20, n. 4, p. 429-434, 2014. ISSN 0909-752X. Available at: <https://doi.org/10.1111/srt.12135>.

KIRSTEN, N.; MOHR, N.; ALHUMAM, A.; AUGUSTI, M. Prevalence and Associated Diseases of Seborrheic Skin in Adults. **Clinical Epidemiology**, v. 13, p. 845-851, 2021. ISSN null. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/CLEP.S323744>.

KLAUS WEISSERMEL, H-J. A., CHARLET R. LINDLEY, STEPHEN HAWKINS. **Industrial Organic Chemistry**. Wiley-VCH, 2003. ISBN 3-527-30578-5

KLUCZYK, A.; LUDWICZAK, J.; MODZEL, M.; KUCZER, M.; CEBRAT, M.; BIERNAT, M.; BACHOR, R. **Chemical and biological properties of anti-wrinkle peptide Argireline**. *Aesth Cosmetol Med* . 10: 125-133 p. 2021.

KUMAR, A.; SHARMA, A.; DE LA TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. In situ Fmoc removal – a sustainable solid-phase peptide synthesis approach. **Green Chemistry**, v. 24, n. 12, p. 4887-4896, 2022. ISSN 1463-9262. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/D2GC00963C>.

L'ORÉAL. Cosmetics Market: L'ORÉAL 2023 Annual Report. 2024. Available at: <https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2023/>.

LEDWOŃ, P.; ERRANTE, F.; PAPINI, A. M.; ROVERO, P.; LATAJKA, R. Peptides as Active Ingredients: A Challenge for Cosmeceutical Industry. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 2, p. e2000833, 2021. ISSN 1612-1872. Available at: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202000833>.

LEE, H. J.; KIM, D.; CHOI, H. J.; KIM, S.; SHIN, M.; KWAK, S.; LEE, D-K.; KANG, W-H. Potential role of the cell-penetrating peptide-conjugated soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor motif of vesicle-associated membrane protein 2-patterned peptide in novel cosmeceutical skin product development. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 23, n. 2, p. 666-675, 2024. ISSN 1473-2130. Available at: <https://doi.org/10.1111/jocd.15984>.

LEYDEN, J.; BERGFELD, W.; DRAKE, L.; DUNLAP, F.; GOLDMAN, M. P.; GOTTLIEB, A. B.; HEFFERNAN, M. P.; HICKMAN, J. G.; HORDINSKY, M.; JARRETT, M.; KANG, S.; LUCKY, AN.; PECK, G.; PHILLIPS, T.; RAPAPORT, M.; ROBERTS, J.; SAVIN, R.; SAWAYA, M. E.; SHALITA, A.; SHAVIN, J.; SHAW, J. C.; STEIN, L.; STEWART, D.; WASHENIK, K.; WEINSTEIN, G.; WHITING, D.; PAPPAS, F.; SANCHEZ, M.; TERRANELLA, L.; WALDSTREICHER, J. A systemic type i 5 α -reductase inhibitor is ineffective in the treatment of acne vulgaris. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 50, n. 3, p. 443-447, 2004. ISSN 0190-9622. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962203032985>.

LI, W.; O'BRIEN-SIMPSON, N. M.; HOSSAIN, M. A.; WADE, J. D. The 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) Group in Chemical Peptide Synthesis – Its Past, Present, and Future. **Australian Journal of Chemistry**, v. 73, n. 4, p. 271-276, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1071/CH19427>.

LIMA, T. N.; PEDRIALI MORAES, C. A. **Bioactive Peptides: Applications and Relevance for Cosmeceuticals**. *Cosmetics*. 5 2018.

LOPEZ, J.; BECK, J.; BUCHER, C.; BERTHELMANN, A.; MARKOS, S.; EISSLER, S. Missing Link: Enabling Loading of 2-Chlorotriyl Chloride Resin in N-Butylpyrrolidinone as a Green Solvent. **Organic Process Research & Development**, v. 26, n. 5, p. 1450-1457, 2022. ISSN 1083-6160. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.2c00052>.

LOPEZ, J.; PLETSCHER, S.; AEMISSEGGER, A.; BUCHER, C.; GALLOU, F. N-Butylpyrrolidinone as Alternative Solvent for Solid-Phase Peptide Synthesis. **Organic Process Research & Development**, v. 22, n. 4, p. 494-503, 2018. ISSN 1083-6160. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00389>.

LOVÁSZI, M.; SZEGEDI, A.; ZOUBOULIS, C. C.; TÖRÖCSIK, D. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. **Dermato-Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. e1375636, 2017. ISSN null. Available at: <https://doi.org/10.1080/19381980.2017.1375636>.

LUNA, O. F.; GOMEZ, J.; CÁRDENAS, C.; ALBERICIO, F.; MARSHALL, S. H.; GUZMÁN, F. Deprotection Reagents in Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: Moving Away from Piperidine? *Molecules*. 21 2016.

LUPO, M. P.; COLE, A. L. Cosmeceutical peptides. **Dermatologic Therapy**, v. 20, n. 5, p. 343-349, 2007. ISSN 1396-0296. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2007.00148.x>.

L'ORÉAL. Cosmetics Market: L'ORÉAL 2022 Annual Report. 2023. Available at: <https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2022/beauty-market/#focus-fragrance>.

MANNE, S. R.; SHARMA, A.; SAZONOVAS, A.; EL-FAHAM, A.; DE LA TORRE, B. G.; ALBERICIO, F. Understanding OxymaPure as a Peptide Coupling Additive: A Guide to New Oxyma Derivatives. **ACS Omega**, v. 7, n. 7, p. 6007-6023, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06342>.

MARTELLI, G.; CANTELMINI, P.; PALLADINO, C.; MATTELLONE, A.; CORBISIÉRO, D.; FANTONI, T.; TOLOMELLI, A.; MACIS, M.; RICCI, A.; CABRI, W.; FERRAZZANO, L. Replacing piperidine in solid phase peptide synthesis: effective Fmoc removal by alternative bases. **Green Chemistry**, v. 23, n. 20, p. 8096-8107, 2021. ISSN 1463-9262. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/D1GC02634H>.

MARTIN, V.; EGELUND, P. H. G.; JOHANSSON, H.; LE QUEMENT, S. T.; WOJCIK, F.; PEDERSEN, D. S. Greening the synthesis of peptide therapeutics: an industrial perspective. **RSC Advances**, v. 10, n. 69, p. 42457-42492, 2020. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/D0RA07204D>.

MARTIN, V.; JADHAV, S.; EGELUND, P. H. G.; LIFFERT, R.; CASTRO, H. J.; KRÜGER, T.; HASELMANN, K. F.; LE QUEMENT, S. T.; ALBERICIO, F.; DETTNER, F.; LECHNER, C.; SCHÖNLEBER, R.; PEDERSEN, S. Harnessing polarity and viscosity to identify green binary solvent mixtures as viable alternatives to DMF in solid-phase peptide synthesis. **Green Chemistry**, v. 23, n. 9, p. 3295-3311, 2021. ISSN 1463-9262. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/D1GC00603G>.

MCKNIGHT, G.; SHAH, J.; HARGEST, R. Physiology of the skin. **Surgery (Oxford)**, v. 40, n. 1, p. 8-12, 2022. ISSN 0263-9319. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931921002398>.

MCMULLEN, R. L.; DELL'ACQUA, G. **History of Natural Ingredients in Cosmetics. Cosmetics**. 10 2023.

MERRIFIELD, R. B. Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 14, p. 2149-2154, 1963. ISSN 0002-7863. Available at: <https://doi.org/10.1021/ja00897a025> >.

MONTERO-MELENDEZ, T.; BOESEN, T.; JONASSEN, T. E. N. Translational advances of melanocortin drugs: Integrating biology, chemistry and genetics. **Seminars in Immunology**, v. 59, p. 101603, 2022/01/01/ 2022. ISSN 1044-5323. Available at: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044532322000203>.

MTHEMBU, S. N.; CHAKRABORTY, A.; SCHÖNLEBER, R.; ALBERICIO, F.; DE LA TORRE, B. G. Morpholine, a strong contender for Fmoc removal in solid-phase peptide synthesis. **Journal of Peptide Science**, v. n/a, n. n/a, p. e3538, 2023. ISSN 1075-2617. Available at: <https://doi.org/10.1002/psc.3538>.

NEGAHDARIPOUR, M.; OWJI, H.; ESLAMI, M.; ZAMANI, M.; VAKILI, B.; SABETIAN, S.; NEZAFAT, N.; GHASEMI, H. Selected application of peptide molecules as pharmaceutical agents and in cosmeceuticals. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 19, n. 12, p. 1275-1287, 2019. ISSN 1471-2598. Available at: <https://doi.org/10.1080/14712598.2019.1652592>.

NGOC, L. T.; MOON, J-Y.; LEE, Y-C. **Insights into Bioactive Peptides in Cosmetics. Cosmetics**. 10 2023.

NGUYEN, T. T. et al. **Sustainable Dynamic Wrinkle Efficacy: Non-Invasive Peptides as the Future of Botox Alternatives. Cosmetics**. 11 2024.

NIELSEN, C. J.; D'ANNA, B.; DYE, C.; GRAUS, M.; KARL, M.; KING, S.; MAGUTO, M. M.; MÜLLER, M.; SCHMIDBAUER, N.; STENSTRØM, Y.; WISTHALER, A.; PEDERSEN, S. Atmospheric chemistry of 2-aminoethanol (MEA). **Energy Procedia**, v. 4, p. 2245-2252, 2011. ISSN 1876-6102. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876610211003109>.

NOVABIOCHEM. **Peptide Synthesis Anniversary: Edition 2015/2015-30 Years of Innovation. Peptide Synthesis Anniversary**. KGAA, M. Darmstadt, Germany: Merck Millipore: 498 p. 2014.

ORTIZ, K. G.; BRUSOE, A. T.; AN, J.; CHONG, A.; WU, L. Green Synthesis of Morpholines via Selective Monoalkylation of Amines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 146, n. 43, p. 29847-29856, 2024. ISSN 0002-7863. Available at: <https://doi.org/10.1021/jacs.4c11708>.

PACINI, L.; MUTHYALA, M.; AGUIAR, L.; ZITTERBART, R.; ROVERO, P.; PAPINI, A. M. Optimization of peptide synthesis time and sustainability using novel eco-friendly binary solvent systems with induction heating on an automated peptide synthesizer. **Journal of**

Peptide Science, v. 30, n. 9, p. e3605, 2024. ISSN 1075-2617. Available at: <https://doi.org/10.1002/psc.3605>.

PALLADINO, P.; STETSENKO, D. A. New TFA-Free Cleavage and Final Deprotection in Fmoc Solid-Phase Peptide Synthesis: Dilute HCl in Fluoro Alcohol. **Organic Letters**, v. 14, n. 24, p. 6346-6349, 2012. ISSN 1523-7060. Available at: <https://doi.org/10.1021/ol303124r>.

PERSONNE, H.; SIRIWARDENA, T. N.; JAVOR, S.; REYMOND, J-L. Dipropylamine for 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc) Deprotection with Reduced Aspartimide Formation in Solid-Phase Peptide Synthesis. **ACS Omega**, v. 8, n. 5, p. 5050-5056, 2023. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07861>.

PESSA, J. E.; NGUYEN, H.; JOHN, G. B.; SCHERER, P. E. The Anatomical Basis for Wrinkles. **Aesthetic Surgery Journal**, v. 34, n. 2, p. 227-234, 2014. ISSN 1090-820X. Available at: <https://doi.org/10.1177/1090820X13517896>.

PETROPAVLOVSKAYA, M. V.; PALKEEVA, M. E.; MOLOKOEDOV, A. S.; OVCHINNIKOV, M. V.; SIDOROVA, M. V. Comparative Evaluation of Alternative Deblocking Agents to Piperidine for Solid-Phase Synthesis of Peptides. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 58, n. 3, p. 496-501, 2024. ISSN 1573-9031. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03169-z>.

PINTEA, A.; MANEA, A.; PINTEA, C.; VLAD, R-A.; BÎRSAN, M.; ANTONOAEA, P.; RÉDAI, E. M.; CIURBA, A. **Peptides: Emerging Candidates for the Prevention and Treatment of Skin Senescence: A Review**. *Biomolecules*. 15 2025.

POCHI, P. E.; STRAUSS, J. S. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. **J Invest Dermatol**, v. 52, p. 32-36, 1969.

PROKOPOWICZ, M.; RÓŻYCKI, K. M. Innovation in cosmetics. **World Scientific News**, n. 72, p. 448-456, 2017. ISSN 2392-2192.

PŘIBYLKA, A.; KRCHŇÁK, V.; SCHÜTZNEROVÁ, E. Environmentally friendly SPPS I. Application of NaOH in 2-MeTHF/methanol for Fmoc removal. **Green Chemistry**, v. 21, n. 4, p. 775-779, 2019. ISSN 1463-9262. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/C8GC03778G>.

PŘIBYLKA, A. PASTOREK, M.; GREPL, M.; SCHÜTZNEROVÁ, E. P. The application of anisole in greener solid-phase peptide synthesis protocols – Compatibility with green bases in Fmoc removal and new green binary mixture for coupling. **Tetrahedron**, v. 99, p. 132452, 2021. ISSN 0040-4020. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040402021007249>.

RHO, N-K.; GIL, Y-C. Botulinum Neurotoxin Type A in the Treatment of Facial Seborrhea and Acne: Evidence and a Proposed Mechanism. **Toxins**, v. 13 2021.

RIBEIRO, S. C. F.; SCHREIER, S.; NAKAIE, C. R.; CILLI, E. M. Effect of temperature on peptide chain aggregation: an EPR study of model peptidyl-resins. **Tetrahedron Letters**, v. 42, n. 19, p. 3243-3246, 2001. ISSN 0040-4039. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040403901004142>.

RIZER, R. L. Oily skin: claim support strategies. *Cosmetics: controlled efficacy studies and regulation*. Springer, 1999. p.81-91.

RODRIGUES, A. R.; ALMEIDA, H.; GOUVEIA, A. M. α -MSH signalling via melanocortin 5 receptor promotes lipolysis and impairs re-esterification in adipocytes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1831, n. 7, p. 1267-1275, 2013. ISSN 1388-1981. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388198113000930>.

RODRÍGUEZ, V.; PINEDA, H.; ARDILA, N.; INSUASTY, D.; CÁRDENAS, K.; ROMÁN, J.; URREA, M.; RAMÍREZ, D.; FIERRO, R.; RIVERA, Z.; GARCÍA, J. Efficient Fmoc Group Removal Using Diluted 4-Methylpiperidine: An Alternative for a Less-Polluting SPPS-Fmoc/tBu Protocol. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 585-587, 2020. ISSN 1573-3904. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10989-019-09865-9>.

ROSSI, D.; PIERANTOZZI, E.; AMADSUN, D. O.; BUONOCORE, S.; RUBINO, E. M.; SORRENTINO, V. The Sarcoplasmic Reticulum of Skeletal Muscle Cells: A Labyrinth of Membrane Contact Sites. **Biomolecules**, v. 12, 2022.

ROSTKOWSKA, E.; POLESZAK, E.; WOJCIECHOWSKA, K.; SZEWCYK, K. S. Dermatological Management of Aged Skin. **Cosmetics**, V. 10, 2023.

SAKUMA, T. H.; MAIBACH, H. I. Oily Skin: An Overview. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 25, n. 5, p. 227-235, 2012. ISSN 1660-5527. Available at: <https://doi.org/10.1159/000338978>.

SATRIYASA, B. K. Botulinum toxin (Botox) A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 12, n. null, p. 223-228, 2019. ISSN null. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/CCID.S202919>.

SCHAUB, T. Efficient Industrial Organic Synthesis and the Principles of Green Chemistry. **Chemistry – A European Journal**, v. 27, n. 6, p. 1865-1869, 2021. ISSN 0947-6539. Available at: <https://doi.org/10.1002/chem.202003544>.

SEGOT-CHICQ, E.; COMPAN-ZAOUATI, D.; WOLKENSTEIN, P.; CONSOLI, S.; RODARY, C.; DELVIGNE, V.; GUILLOU, V.; POLI, F. Development and validation of a questionnaire to evaluate how a cosmetic product for oily skin is able to improve well-being in women. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 21, n. 9, p. 1181-1186, 2007. ISSN 0926-9959. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02193.x>.

SEIFFERT, K.; SELTMANN, H.; FRITSCH, M.; ZOUBOULIS, C. C. Inhibition of 5 α -Reductase Activity in SZ95 Sebocytes and HaCaT Keratinocytes In Vitro. **Horm Metab Res**, v. 39, n. 02, p. 141-148, 2007. ISSN 0018-5043/1439-4286. Available at: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2007-961814>.

SHANBHAG, S.; NAYAK, A.; NARAYAN, R.; NAYAK, U. Y. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. **Advanced pharmaceutical bulletin**, v. 9, n. 3, p. 348, 2019.

SHERWOOD, J.; ALBERICIO, F.; DE LA TORRE, B. G. N,N-Dimethyl Formamide European Restriction Demands Solvent Substitution in Research and Development. **ChemSusChem**, v. 17, n. 8, p. e202301639, ISSN 1864-5631. Available at: <https://doi.org/10.1002/cssc.202301639>.

SHI, V. Y.; LEO, M.; HASSOUN, L.; CHAHAL, D. S.; MAIBACH, H. I.; SIVAMANI, R. K. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 73, n. 5, p. 856-863, 2015. ISSN 0190-9622. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215020162>.

SINGH, P.; BHAT, S. S.; SINGH, N.; VENKANNA, B. U.; MOHAMED, R.; RAO, R. P. Cell-Based Model Systems for Validation of Various Efficacy-Based Claims for Cosmetic Ingredients. **Cosmetics**. v. 9, n. 5, p. 107, 2022.

SIQUEIRA ANDRADE, S.; FARIA, A. V. S.; SOUSA, A. A.; FERREIRA, R. S.; CAMARGO, N. S.; RODRIGUES, M. C.; LONGO, J. P. F. Hurdles in translating science from lab to market in delivery systems for Cosmetics: An industrial perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 205, p. 115156, 2024. ISSN 0169-409X. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X23004714>.

SQUIRE, J. Special Issue: The Actin-Myosin Interaction in Muscle: Background and Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, p. 5715, 2019.

STINI, N. A.; GKIZIS, P. L.; KOKOTOS, C. G. Cyrene: a bio-based novel and sustainable solvent for organic synthesis. **Green Chemistry**, v. 24, n. 17, p. 6435-6449, 2022. ISSN 1463-9262. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/D2GC02332F>.

SUBIRÓS-FUNOSAS, R.; PROHENS, R.; BARBAS, R.; EL-FAHAM, A.; ALBERICIO, F. Oxyma: An Efficient Additive for Peptide Synthesis to Replace the Benzotriazole-Based HOBt and HOAt with a Lower Risk of Explosion^[1]. **Chemistry – A European Journal**, v. 15, n. 37, p. 9394-9403, 2009. ISSN 0947-6539. Available at: <https://doi.org/10.1002/chem.200900614>.

SZÖLLŐSI, A. G.; OLÁH, A.; BÍRÓ, T.; TÓTH, B. I. Recent advances in the endocrinology of the sebaceous gland. **Dermato-Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. e1361576, 2017. ISSN null. Available at: <https://doi.org/10.1080/19381980.2017.1361576>.

TANG, X.; LEI, L.; LIAO, A.; SUN, W.; ZHANG, J.; WU, J. Morpholine Derivatives in Agrochemical Discovery and Development. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 36, p. 13197-13208, 2023. ISSN 0021-8561. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c03818>.

THODY, A. J.; COOPER, M. F.; BOWDEN, P. E.; MEDDIS, D.; SHUSTER, S. Effect Of α -Melanocyte-Stimulating Hormone and Testosterone on Cutaneous And Modified Sebaceous Glands In The Rat. **Journal of Endocrinology**, v. 71, n. 3, p. 279-288, 01 Jan. 1976 1976. Available at: https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/71/3/joe_71_3_001.xml.

TÓTH, B. I.; OLÁH, A.; SZÖLLŐSI, CZIFRA, G. BÍRÓ, T. “Sebocytes’ makeup” - Novel mechanisms and concepts in the physiology of the human sebaceous glands. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 461, n. 6, p. 593-606, 2011. ISSN 1432-2013. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0941-6>.

VALENTE DUARTE DE SOUSA, I. C. Novel pharmacological approaches for the treatment of acne vulgaris. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, v. 23, n. 10, p. 1389-1410, 2014. ISSN 1354-3784. Available at: <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.923401>.

VARANDA, L. M.; MIRANDA, M. T. M. Solid-phase peptide synthesis at elevated temperatures: a search for an optimized synthesis condition of unsulfated cholecystokinin-12. **The Journal of Peptide Research**, v. 50, n. 2, p. 102-108, 1997. ISSN 1397-002X. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1997.tb01175.x>.

VEIGA, E.; FERREIRA, L.; CORREIA, M.; PIRES, P. C.; HAMEED, H.; ARAÚJO, A. R. T. S.; CEFALI, L. C.; MAZZOLA, P. G.; HAMISHEHAKAR, H.; VEIGA, F.; PAIVA-SANTOS, A. C. Anti-aging peptides for advanced skincare: Focus on nanodelivery systems. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 89, p. 105087, 2023. ISSN 1773-2247. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224723009395>.

VIVENZIO, G.; SCALA, M. C.; MARINO, P.; MANFRA, M.; CAMPIGLIA, P.; SALA, M. Dipropylenglycol Dimethylether, New Green Solvent for Solid-Phase Peptide Synthesis: Further Challenges to Improve Sustainability in the Development of Therapeutic Peptides. **Pharmaceutics**. v. 15, n. 6, p. 1773, 2023.

VÁZQUEZ-SALAZAR, A.; TAN, g.; STOCKTON, A.; FANI, R.; BECERRA, A.; LAZCANO, A. Can an Imidazole Be Formed from an Alanyl-Seryl-Glycine Tripeptide under Possible Prebiotic Conditions? **Origins of Life and Evolution of Biospheres**, v. 47, n. 3, p. 345-354, 2017. ISSN 1573-0875. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11084-016-9525-y>.

WAGH, A. S.; PAWAR, H. S. An Efficient Heterogeneous Acid Catalyst DICAT-1 for One-Pot Conversion of Sucrose into 5-(Hydroxymethyl)furfural. **Energy & Fuels**, v. 34, n. 8, p. 9643-9653, 2020. ISSN 0887-0624. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.0c01374>.

WANG, J.; DING, X.; LAN, Z.; LIU, G.; HOU, S.; HOU, S. Imidazole Compounds: Synthesis, Characterization and Application in Optical Analysis. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 54, n. 5, p. 897-922, 2024. ISSN 1040-8347. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408347.2021.2023459>.

WANG, L.; LI, J.; ZHANG, Y.; ZHU, Z.; GAO, R. Recombinant human collagen digestates exhibit higher protective effect on UVA-damaged skin fibroblasts than animal-derived collagens. **Journal of Functional Foods**, v. 113, p. 106035, 2024. ISSN 1756-4646. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464624000379>.

WEGNER, K.; BARNES, D.; MANZOR, K.; JARDINE, A.; MORAN, D. Evaluation of greener solvents for solid-phase peptide synthesis. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 14, n. 1, p. 153-164, 2021. ISSN 1751-8253. Available at: <https://doi.org/10.1080/17518253.2021.1877363>.

WEHRSTEDT, K. D.; WANDREY, P. A.; HEITKAMP, D. Explosive properties of 1-hydroxybenzotriazoles. **Journal of Hazardous Materials**, v. 126, n. 1, p. 1-7, 2005. ISSN 0304-3894. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304389405003080>.

WRIGHT, G.; LAX, A.; MEHTA, S. B. A review of the longevity of effect of botulinum toxin in wrinkle treatments. **British Dental Journal**, v. 224, n. 4, p. 255-260, 2018. ISSN 1476-5373. Available at: <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.126>.

WU, Y.; NIU, Y.; ZHONG, S.; LIU, H.; ZHEN, Y.; SAINT-LEGER, D.; VERSCHOORE, M. A preliminary investigation of the impact of oily skin on quality of life and concordance of self-perceived skin oiliness and skin surface lipids (sebum). **International Journal of Cosmetic Science**, v. 35, n. 5, p. 442-447, 2013. ISSN 0142-5463. Available at: <https://doi.org/10.1111/ics.12063>.

XU, Y.; GUAN, X.; ZHOU, R.; GONG, R. Melanocortin 5 receptor signaling pathway in health and disease. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 77, n. 19, p. 3831-3840, 2020. ISSN 1420-9071. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03511-0>.

YANG, J.; HUANG, H.; ZHAO, J. Active ester-based peptide bond formation and its application in peptide synthesis. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 10, n. 7, p. 1817-1846, 2023. Available at: <http://dx.doi.org/10.1039/D2QO01686A>.

ZHANG, L.; FALLA, T. J. Cosmeceuticals and peptides. **Clinics in Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 485-494, 2009. ISSN 0738-081X. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X0900128X>.

ZHANG, L.; LI, W.-H.; ANTHONAVAGE, M.; PAPPAS, A.; ROSSETTI, D.; CAVENDER, D.; SEIBERG, M.; EISINGER, M. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. **European Journal of Pharmacology**, v. 660, n. 1, p. 202-206, 2011. ISSN 0014-2999. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299910012628>.

ZHAO, X.; ZHANG, X.; LIU, D. Collagen peptides and the related synthetic peptides: A review on improving skin health. **Journal of Functional Foods**, v. 86, p. 104680, 2021. ISSN 1756-4646. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464621003297>.

ZHOU, W.; WANG, P. G.; KRYNITSKY, A. J.; RADER, J. I. Rapid and simultaneous determination of hexapeptides (Ac-EEMQRR-amide and H₂N-EEMQRR-amide) in anti-wrinkle cosmetics by hydrophilic interaction liquid chromatography–solid phase extraction preparation and hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 44, p. 7956-7963, 2011. ISSN 0021-9673. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021967311013215>.