(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107028792 A
(43)申请公布日 2017.08.11

(21)申请号 201710035185.3

(22)申请日 2009.05.29

(30)优先权数据
61/071985 2008.05.29 US

(62)分案原申请数据
200980132301.7 2009.05.29

(71)申请人 唐纳德·欧文
地址 美国路易斯安那州
申请人 范丽丽

(72)发明人 唐纳德·欧文 范丽丽

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 段菊兰 万雪松

(51)Int.Cl.
A61K 8/64(2006.01)
A61K 8/02(2006.01)
A61K 8/06(2006.01)
A61K 38/01(2006.01)
A61K 47/69(2017.01)
A61Q 7/00(2006.01)
A61Q 19/08(2006.01)
A61Q 19/10(2006.01)
A61P 17/14(2006.01)
C07K 5/062(2006.01)
C07K 5/068(2006.01)
C07K 5/072(2006.01)
C07K 5/078(2006.01)
C07K 5/083(2006.01)
C07K 5/09(2006.01)
C07K 5/093(2006.01)
C07K 5/103(2006.01)
C07K 5/11(2006.01)
C07K 5/113(2006.01)
C07K 7/06(2006.01)

权利要求书1页 说明书29页
序列表44页

(54)发明名称

皮肤美容组合物中的寡聚生物表面活性剂

(57)摘要

本发明涉及寡聚酰化的生物表面活性剂在制备用于刺激毛发生长的药物或化妆产品中的用途,其中所述产品是局部应用的且所述产品包含寡聚酰化的生物表面活性剂,所述的寡聚酰化的生物表面活性剂(OAB)在极限必需培养基(MEM)溶液的水环境中具有小于200 ppm的临界胶束浓度,其将MEM溶液的表面张力降低到小于50 mN/m(达因/cm),其中所述OAB由(i)支链的或无支链的、饱和的或不饱和的8-22元碳链;(ii)3-9个氨基酸残基,其中所述氨基酸残基至少一个是带电荷的;和(iii)酸C-末端或酰胺C-末端组成;其中所述寡聚酰化的生物表面活性剂选自SEQ ID NO 69、SEQ ID NO 75、SEQ ID NO 77、SEQ ID NO 80、SEQ ID NO 83、SEQ ID NO 85、SEQ ID NO 86和SEQ ID NO 99。

CN 107028792 A

1.寡聚酰化的生物表面活性剂在制备用于刺激毛发生长的药物或化妆产品中的用途，其中所述产品是局部应用的且所述产品包含寡聚酰化的生物表面活性剂，所述的寡聚酰化的生物表面活性剂(OAB)在极限必需培养基(MEM)溶液的水环境中具有小于200ppm的临界胶束浓度，其将MEM溶液的表面张力降低到小于50mN/m(达因/cm)，其中所述OAB由(i)支链的或无支链的、饱和的或不饱和的8-22元碳链；(ii)3-9个氨基酸残基，其中所述氨基酸残基至少一个是带电荷的；和(iii)酸C-末端或酰胺C-末端组成；其中所述寡聚酰化的生物表面活性剂选自SEQ ID NO 69、SEQ ID NO 75、SEQ ID NO 77、SEQ ID NO80、SEQ ID NO 83、SEQ ID NO 85、SEQ ID NO 86和SEQ ID NO 99。

2.权利要求1所述的寡聚酰化的生物表面活性剂在制备用于刺激毛发生长的药物或化妆产品中的用途，其中所述药物或化妆产品是局部应用的，所述产品是水分散液、无水组合物或乳液，且所述产品包含选自肽和肽衍生物、抗氧化剂和自由基清除剂、维生素、矿物质、糖胺、抗炎剂、植物甾醇类和/或植物激素、蛋白酶抑制剂、渗透增强剂、皮肤舒缓和/或愈合剂、抗痤疮剂、抗微生物剂、皮肤漂白和增亮剂、外部镇痛剂、防晒活性物、保湿剂、增湿剂和皮肤调理剂的至少一种活性成分。

3.寡聚酰化的生物表面活性剂在制备用于刺激毛发生长的药物或化妆产品中的用途，其中所述产品是局部应用的且所述产品包含寡聚酰化的生物表面活性剂，所述的寡聚酰化的生物表面活性剂(OAB)在极限必需培养基(MEM)溶液的水环境中具有小于200ppm的临界胶束浓度，其将MEM溶液的表面张力降低到小于50mN/m(达因/cm)，其中所述OAB由(i)支链的或无支链的、饱和的或不饱和的8-22元碳链；(ii)一个或两个氨基酸残基，其中所述氨基酸残基至少一个是带电荷的；和(iii)酸C-末端或酰胺C-末端组成；其中所述寡聚酰化的生物表面活性剂选自Pal-Arg-酰胺、Myr-Asp-Asp-酸、Myr-Arg-酰胺、Pal-Lys-Lys-酰胺、Pal-Arg-Arg-酰胺、Myr-Arg-His-酰胺、Myr-Gly-Arg-酰胺、Myr-Lys-Lys-酰胺、Pal-His-Arg-酰胺、Myr-Lys-Lys-酸和PaI-Lys-$[Lys]^{D}$-酰胺。

4.权利要求3所述的寡聚酰化的生物表面活性剂在制备用于刺激毛发生长的药物或化妆产品中的用途，其中所述药物或化妆产品是局部应用的，所述产品是水分散液、无水组合物或乳液，且所述产品包含选自肽和肽衍生物、抗氧化剂和自由基清除剂、维生素、矿物质、糖胺、抗炎剂、植物甾醇类和/或植物激素、蛋白酶抑制剂、渗透增强剂、皮肤舒缓和/或愈合剂、抗痤疮剂、抗微生物剂、皮肤漂白和增亮剂、外部镇痛剂、防晒活性物、保湿剂、增湿剂和皮肤调理剂的至少一种活性成分。

皮肤美容组合物中的寡聚生物表面活性剂

[0001] 本申请是申请日为2009年5月29日的申请号为200980132301.7的题为“皮肤美容组合物中的寡聚生物表面活性剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2008年5月29日提交的美国临时专利申请序列No.61/071,985的优先权。本申请还是根据35USC§371于2008年11月28日提交的美国国家阶段申请,美国专利申请序列No.12/227,825的部分继续案。美国专利申请序列No.12/227,825基于2007年5月31日提交的国际申请PCT/US2007/012799。美国专利申请序列No.12/227,825和PCT/US2007/012799均要求2006年6月1日提交的美国临时专利申请序列No.60/809,825的优先权。美国专利申请序列No.61/071,985、60/809,825和12/227,825以及PCT/US2007/012799的公开内容通过引用全部并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及可自我装配或自发聚集成寡聚胶束结构的生物表面活性剂以及它们在局部应用的皮肤病学产品中的用途。本发明特别涉及寡聚的酰化生物表面活性剂(oligomeric acylated biosurfactants,“OAB”),其在极限必需培养基(Minimal Essential Media)的水溶液中具有约1.0ppm-约200ppm、优选小于约50ppm的低临界胶束浓度(critical micelle concentrations,“CMC”),其可将MEM水溶液环境中的表面张力降低到小于约50达因/cm^2并具有增加代谢的可溶蛋白和/或增加细胞外皮肤基质蛋白的合成和/或增加细胞更新速率而同时显示相对低的毒性的能力——优选地,在37岁女性成纤维细胞中LD_{50}大于200ppm。本发明的另一方面涉及OAB在局部应用的制剂中的用途,局部应用的意思是将该制剂置于与皮肤、毛发和指甲以及眼部、耳部、鼻部、口腔、肛门和阴道的粘膜直接接触。

背景技术

[0005] PCT/US2007/012799,公开为国际专利申请WO/2007/143006,描述了在极限必需培养基(Minimal Essential Media,MEM)的水溶液中具有低临界胶束浓度(主要小于约100ppm)的OAB的用途,其(i)将MEM水溶液环境中的表面张力降低到小于约50达因/cm^2,以及(ii)具有增加代谢的可溶蛋白的能力。公开了包含各个具有不同性质的特定OAB的乳剂、洗剂、凝胶和精华(serum)。WO/2007/143006公开的OAB的性质是增加皮肤基质蛋白(例如弹性蛋白、纤连蛋白、胶原蛋白)的合成和/或增加细胞更新速率而不引起降解这些蛋白的酶(例如基质金属蛋白酶)的合成的伴随增加的能力。另外,教导了所公开的OAB中的几种(i)不能引起炎性蛋白(特别是白细胞介素6和白细胞介素8)的增加和/或(ii)具有广谱抗微生物能力(即,抑制各种微生物生长或杀死各种微生物的能力)。

[0006] 如WO/2007/143006所述,酰化的和非酰化的氨基酸序列在局部应用的处方和非药用(non-medicated)(即药妆产品(cosmeceutical products))皮肤护理产品中的应用是本领域已知的。一些这类序列可以酰化的部分(例如乙酰基、肉豆蔻酰基、棕榈酰基)购得。一

般而言，酰化是本领域普通技术人员熟知技术，用于增强亲水或吸水(water-loving or hydrophilic)成分向皮肤的渗透。正常皮肤表面是高度疏水的，防止亲水物质的明显渗透。但是，酰化的氨基酸序列的性质在毒性方面可变化很大，其反过来影响它的最终有效性。令人惊讶地和意想不到地是，本发明的许多寡聚酰化的生物表面活性剂具有对哺乳动物细胞相对较低的毒性(大约为LD_{50}>200)而同时维持对原核生命形式相对较高程度的毒性。

[0007] 与用于局部应用的产品的现有技术酰化的氨基酸序列不同，本发明的OAB具有增加皮肤必需培养基(MEM)的合成的能力，其(i)可将MEM水溶液环境中的表面张力降低到小于约50达因/cm^2，以及(ii)具有增加代谢的可溶蛋白的能力。公开了包含各个具有不同性质的特定OAB的乳剂、洗剂、凝胶和精华。WO/2007/143006公开的OAB的性质是增加皮肤基质蛋白(例如弹性蛋白、纤连蛋白、胶原蛋白)的合成和/或增加细胞更新速率而不引起降解这些蛋白的酶(例如基质金属蛋白酶)的合成的伴随增加的能力。另外，令人惊讶地和显著地是，本发明的OAB不能引起炎性蛋白特别是白细胞介素6和白细胞介素8的增加。性质的这种组合使得这些化合物独特地适用于皮肤护理应用。

[0008] 本发明的OAB以低CMC有效湿润表面的能力赋予其另一个令人惊讶和意想不到的性质——广谱抗微生物能力。本发明的寡聚生物表面活性剂具有抑制各种微生物生长或杀死各种微生物的能力，包括大肠埃希氏菌(Escherichia coli,E.coli)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa,P.aeruginosa)、洋葱假单胞菌(Pseudomonas cepacia,P.cepacia)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus,S.aureus)包括二甲氧基苯青霉素(methicillin)抗性的金黄色葡萄球菌(MRSA)包括(ATCC BAA-41、ATCC BAA-44、ATCC-BAA-39)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis,S.epidermidis)和白色念珠菌(Candida albicans,C.albicans)。

[0009] WO/2007/143006的国际检索报告确定了五篇现有技术对比文件，四篇专利对比文件(i)WO 2004/099237(“Ziegler”)、(ii)美国专利申请公开No.2004/0229808(“Owen”)、(iii)美国专利申请公开No.2005/0142081(“Breton”)和(iv)美国专利申请公开No.2002/0111309(“Castillo”)和一篇非专利文献Brown,“Biosurfactants for cosmetic applications”Intl.J.Cosmet.Sci.Vol.13,No.2,pp.61-64(“Brown”)。(本文引用的授权的美国专利和公开的美国专利申请在相关程度上通过引用并入。)

[0010] Ziegler WO申请教导了特定的酰化的三肽序列包括Lys-Val-Lys(KVK)、Lys-Thr-Lys(KTK)、Lys-Val-Arg(KVR)、Lys-Leu-Lys(KLK)、Lys-lle-Lys(KIK)、Lys-Ala-Lys(KAK)、Lys-Ser-Lys(KSK)和Arg-Val-Arg(RVR)的用途。

[0011] Breton美国申请教导了组合物，其包含N-酰基氨基酰胺弹性蛋白酶抑制剂和至少一种金属蛋白酶抑制剂包括阿达帕林或类似肽。

[0012] Owen WO申请现在是美国专利No.7,354,903并且是2001年3月28日提交的美国专利申请序列No.09/820,053现在是美国专利No.6,875,744的连续案。如WO/2007/143006第[0087]段所述，本发明的OAG不同于美国专利No.6,875,744所述的不能在溶液中自发聚集的“FLAK”肽(即含有苯丙氨酸、亮氨酸丙氨酸和赖氨酸残基的肽)。

[0013] Castillo美国申请公开了用十种源自层粘连蛋白的非酰化的多肽之一治疗与β-淀粉样蛋白形成、沉积或聚集相关疾病包括阿尔茨海默病和唐氏综合症的方法。静脉内应用被教导为是优选的，但是，还公开了局部、动脉内、腹膜内、口腔、淋巴管内、肌肉内和腰髓

内施用。ISR特别指出3,075个氨基酸残基组成的多肽SEQ ID NO 5。在其余序列中,SEQ ID NO 1是最短的——含有11个氨基酸。其余公开的序列中次短的含有大于一百个氨基酸残基。本发明的OAGs在长度上为3-9个氨基酸。

[0014] Brown的文章公开了微生物产生的生物表面活性剂,所述微生物包括杆菌属、青霉属和棒状杆菌属的种。本发明的OAGs是短的氨基酸序列,长度为3-9个残基,是合成得到的。

[0015] 国际专利申请公开WO/2007/093839公开了根据式:A-$(Xaa)_n$-Lys-X-Lys-B的多肽。A定义为-NH2、NH3+或NH-D,其中D是酰基、生物素(biotin)或烷基C_2-C_{22}。B定义为H、O、OR_1或NR_2R_3,其中R_1、R_2和R_3独立地是H或烷基链(C_1-C_{24})。$(Xaa)_n$是氨基酸链,包括任意天然或合成氨基酸,但除了精氨酸和赖氨酸,其中n是0-3的整数。X定义为两个氨基酸的链(Xaa_1Xaa_2),其可以是相同或不同的,除了精氨酸、赖氨酸以及除了Xaa_1Xaa_2=Thr-Thr、Gly-His和Glu-His,或X是选自β-丙氨酰基(β-Ala)、5-氨基-戊酰基(“Ava”)、4-氨基-环己酰基、4-氨基-丁酰基(“Abu”)、6-氨基-己酰基(“Aca”)及其衍生物的间隔。更具体地,WO/2007/093839公开了根据式A-Lys-Xaa_1Xaa_2-Lys-B的酰化的四肽,其中Xaa和Xaa_2均不是Arg或Lys。还排除于该式的是四肽序列:Lys-Thr-Thr-Lys、Lys-Gly-His-Lys和Lys-Glu-His-Lys。具体公开了以下用棕榈酰基(“Pal”)或反油酰基(“Ela”)部分酰化的四肽序列:Pal-Lys-Thr-Phe-Lys、Ela-Lys-Thr-Phe-Lys、Ela-Lys-Thr-Ala-Lys、Pal-Lys-Ava-Lys、Ela-Lys-Ala-Tyr-Lys、Ela-Lys-Phe-Tyr-Lys、Pal-Lys-β-Ala-Lys、Pal-Lys-Abu-Lys;和Pal-Lys-Aca-Lys。针对WO/2007/093839的国际检索报告引用了两篇现有技术对比文件,均教导了四肽序列Lys-Thr-Phe-Lys(“KTFK”)。

[0016] 本发明的一方面涉及包含OAB的毛发护理组合物和OAB在局部应用的处方和药妆产品中的抑制或减少毛发损失、刺激毛发生长和/或产生更健康、更有光泽和/或更浓密的发干外观和/或减少稀疏毛发外观的用途。本申请中的本发明的OAB未在WO/2007/143006中要求或表述。

[0017] 现已发现WO/2007/143006公开的某些具有至少两种带电荷的氨基酸残基的OAB可增加与细胞增殖和分化相关的基因表达——KRT1、KRT14、FGF2、GRN和DEFB1。不希望被理论束缚,申请人认为这种令人惊讶和意想不到的性质部分地有助于本发明的OAB辅助抑制或减少毛发损失、刺激毛发生长和/或产生更健康、更有光泽和/或更浓密的发干外观和/或减少稀疏毛发外观的能力。

[0018] 科学和专利文献已报道了肽的局部使用可刺激毛发生长。WO/2007/143006发明背景的一小节的标题是“用于皮肤护理产品的现有技术氨基酸序列”。在现有技术参考文献中讨论的是美国专利申请公开号2006/0067905,其描述了通过施用齐墩果酸、芹菜素和生物素基-Gly-His-Lys治疗毛发损失的方法。通过将维生素H(生物素)接枝到三肽Gly-His-Lys上来形成生物素基三肽。如WO/2007/143006所解释,该化合物上的生物素基部分不能赋予其足够的疏水性来产生生物表面活性剂性质。

[0019] 国际专利申请PCT/JP2005/004033(公开为WO/2005/082395)教导了六肽RPLKPW(Arg-Pro-Leu-Lys-Pro-Trp)促进毛发生长和抑制毛发损失的用途。

[0020] 国际专利申请PCT/KR2006/004352(公开为WO/2007/049905)教导了胸腺素β-4模拟八肽KLKLTETG(Lys-Leu-Lys-Leu-Thr-Glu-Thr-Gln)促进毛发生长的用途。

[0021] 转让给Procyte Corp.的美国专利5,538,945教导了特别是在患有雄激素性脱发、

斑秃、女性型秃发和继发性脱发的人中，局部施用铜-肽络合物来刺激毛发生长。公开的铜-肽络合物具有式[R_1-R_2-R_3]:铜(11)，其中R_1是氨基酸或氨基酸衍生物；R_2是组氨酸或精氨酸；以及R_3是通过肽键与R_2连接的至少一种氨基酸或氨基酸衍生物，条件是当R_2是组氨酰基和R_3是赖氨酸、赖氨酰基-脯氨酰基-缬氨酰基-苯丙氨酰基-缬氨酸、赖氨酰基-缬氨酰基-苯丙氨酰基缬氨酸、赖氨酰基-色氨酸，或赖氨酰基-(甘氨酰基)1-2-色氨酸时，R_1不是甘氨酰基、丙氨酰基、丝氨酰基或缬氨酰基；以及进一步的条件是当R_2是组氨酰基和R_3是甘氨酸、甘氨酰基-脯氨酰基-缬氨酰基-苯丙氨酰基-缬氨酸、甘氨酰基-缬氨酰基-苯丙氨酰基-缬氨酸、甘氨酰基色氨酸或甘氨酰基-(甘氨酰基)1-2-色氨酸时，R_1不是赖氨酰基。

[0022] 国际申请PCT/US2003/035558(公开为WO/2004/043415)教导了第[0008]段描述的铜-肽络合物与米诺地尔(6-氨基-1,2-二氢-1-羟基-2-亚氨基-4-哌啶基嘧啶)组合的局部应用。

[0023] 已报道六肽Arg-Pro-Leu-Lys-Pro-Trp(RPLKPW)在以1mg/kg的剂量喂养被剃毛的小鼠(shaved mice)2周后刺激毛发生长。Y.Masaaki等人“RPLKPW,a Designed Hypotensive Peptide Relaxes Artery and Stimulates Hair Growth via Angiotensin AT2Receptor”J.Pept.Sci.,Vol.2004,pp.99-102。

发明内容

[0024] 本发明涉及之前未在WO/2007/143006中公开的OAB(SEQ ID NO 1-SEQ ID NO 96)以及在WO/2007/143006中公开的OAB(SEQ ID NO 97-SEQ ID NO 129)的新用途。这些OAB在第[0019]段的序列表中列出并具有在极限必需培养基(“MEM”)溶液的水环境(如下定义)中小于约200ppm，优选小于约50ppm的临界胶束浓度，其可将水环境中的表面张力减少到小于约50达因/cm^2。更具体地，OAB基本由(i)分枝的或无支链的、饱和的或不饱和的、优选肉豆蔻酰化的(缩写为“Myr”)或棕榈酰化的(缩写为“Pal”)8-22元碳链；(ii)3-9个氨基酸残基，其中至少一个、优选至少两个是带电荷的；和(iii)酸C-末端或酰胺C-末端组成。

[0025] 如用于本申请的，带电荷的氨基酸意思是赖氨酸、精氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。

[0026] 令人惊讶地，已发现本发明的OAB具有增加代谢的可溶蛋白至少约20％而显示对哺乳动物细胞相对低的毒性的能力——优选地，在37岁女性成纤维细胞中LD_{50}大于200ppm。

[0027] 另外，令人惊讶地，本发明的许多OAB具有增加皮肤基质蛋白的合成和/或减慢其降解的能力。

[0028] 以下序列表形成说明书的一部分并被包括以进一步说明本发明的某些方面。通过参考这些序列中的一个或多个与如下提供的发明内容结合，可以更好地理解本发明。

[0029]

P #	序列	序列 ID
P257	Myr-GAR-酸	
P322	Myr-AHR-酰胺	
P342	Myr-RRR-酰胺	
P348	Myr-KKK-酸	
P388	Myr-DAD-酸	
P291	Myr-KKAL-酰胺	SEQ ID NO 1
P362	Myr-KKAL-酸	SEQ ID NO 2
P363	Myr-LAKK-酸	SEQ ID NO 3
P371	Myr-IAKK-酰胺	SEQ ID NO 4
P372	Myr-LSKK-酰胺	SEQ ID NO 5
P389	Myr-DDAD-酸	SEQ ID NO 6
P398	Pal-AAKR-酰胺	SEQ ID NO 7
P399	Myr-GGKR-酰胺	SEQ ID NO 8
P400	Myr-AAKR-酰胺	SEQ ID NO 9
P405	Myr-KGL-$[K]^{D}$-酰胺	SEQ ID NO 10
P190	Myr-KTTKS-酰胺	SEQ ID NO 11
P228	Myr-TKTTK-酰胺	SEQ ID NO 12
P263	Pal-KKGEM-酸	SEQ ID NO 13
P266	Myr-GRKGD-酸	SEQ ID NO 14
P293	Myr-KKGEM-酸	SEQ ID NO 15
P328	Dod-KKALK-酰胺	SEQ ID NO 16
P349	Myr-KKALK-酸	SEQ ID NO 17
P351	Myr-KLAKK-酸	SEQ ID NO 18
P361	Myr-K-$[K]^{D}$-A-$[L]^{D}$-K-酰胺	SEQ ID NO 19
P365	Myr-KKLA-$[K]^{D}$-酰胺	SEQ ID NO 20
P374	Myr-KKGLK-酰胺	SEQ ID NO 21
P382	Myr-GRGDS-酰胺	SEQ ID NO 22
P387	Oct-GRGDS-酰胺	SEQ ID NO 23
P390	Myr-KKGI-$[K]^{D}$-酰胺	SEQ ID NO 24
P394	Myr-KKGL-$[K]^{D}$-酰胺	SEQ ID NO 25
P395	Myr-KKSL-$[K]^{D}$-酰胺	SEQ ID NO 26

[0030]

P401	Myr-KIAK-[K]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 27
P414	Myr-KLAK-[K]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 28
P418	Myr-IIIKK-酰胺	SEQ ID NO 29
P252	Myr-KLAKKA-酸	SEQ ID NO 30
P256	Myr-AKKLAK-酸	SEQ ID NO 31
P286	Myr-d-[LKKALK]-酸	SEQ ID NO 32
P296	Myr-LKKALK-酰胺	SEQ ID NO 33
P364	Myr-PKKALK-酰胺	SEQ ID NO 34
P396	Myr-KLAKK-[L]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 35
P402	Myr-AKKGL-[K]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 36
P404	Myr-GKKAL-[K]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 37
P406	Myr-LKKAL-[K]^{D}-酸	SEQ ID NO 38
P408	Myr-SKKAL-[K]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 39
P411	Myr-DDSSKK-酰胺	SEQID NO 40
P412	Myr-DDLAKK-酰胺	SEQ ID NO 41
P417	Myr-IIIIIK-酰胺	SEQ ID NO 42
P258	Myr-AHR-酸	
P304	Pal-GRK-酰胺	
P321	Myr-KHR-酰胺	
P323	Pal-AHR-酰胺	
P340	Myr-KKK-酰胺	
P341	Pal-KKK-酰胺	
P413	Myr-SDD-酸	
P410	Myr-DSDD-酸	SEQ ID NO 43
P352	Myr-d-[KKALK]-酰胺	SEQ ID NO 44
P358	Myr-[K]^{D}-KALK-酰胺	SEQ ID NO 45
P378	Myr-KKGIK-酰胺	SEQ ID NO 46
P385	Myr-KIAKK-酰胺	SEQ ID NO 47
P409	Myr-AGERA-酸	SEQ ID NO 48
P295	Myr-KLAKKL-酰胺	SEQ ID NO 49
P355	Myr-LKLAKK-酰胺	SEQ ID NO 50
P403	Myr-LKLAK-[K]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 51

[0031]

P407	Myr-AKKAL-[K]^{D}-酰胺	SEQID NO 52
P415	Myr-KKKIII-酰胺	SEQ ID NO 53
P397	Pal-AARK-酰胺	SEQ ID NO 54
P333	Pal-KKLAK-酰胺	SEQ ID NO 55
P380	Myr-KKALKL-酰胺	SEQ ID NO 56
P245	Myr-GHR-酰胺	
P250	Pal-GHR-酰胺	
P303	Myr-GRK-酰胺	
P366	PaI-G-H-[R]^{D}-酰胺	
P368	Pal-KAKL-酰胺	SEQ ID NO 57
P370	Pal-LAKK-酰胺	SEQ ID NO 58
P360	Myr-[K]^{D}-K-[A]^{D}-L-[K]^{D}-酰胺	SEQ ID NO 59
P373	Myr-KKSLK-酰胺	SEQ ID NO 60
P376	Myr-LAIKK-酰胺	SEQ ID NO 61
P369	Myr-KKALKK-酰胺	SEQ ID NO 62
P379	Myr-KKALKA-酰胺	SEQ ID NO 63
P381	Myr-LKKALK-酰胺	SEQ ID NO 64
P416	Myr-IIIKKK-酰胺	SEQ ID NO 65
P383	Myr-SDGR-酰胺	SEQ ID NO 66
P289	Myr-LKAK-酰胺	SEQID NO 67
P247	Pal-VGVAPG-酰胺	SEQ ID NO 68
P288	Myr-KAKA-酰胺	SEQ ID NO 69
P287	Myr-AKAK-酰胺	SEQ ID NO 70
P306	Pal-GRKG-酰胺	SEQ ID NO 71
P294	Myr-GRKG-酰胺	SEQ ID NO 72
P292	Myr-LAKK-酰胺	SEQ ID NO 73
P249	Pal-GQPR-酰胺	SEQ ID NO 74
P226	Myr-KLAKK-酰胺	SEQ ID NO 75
P261	Pal-KLAKK-酸	SEQ ID NO 76
P225	Myr-KKGEM-酰胺	SEQ ID NO 77
P216	Myr-KRGKP-酰胺	SEQ ID NO 78
P260	Pal-KRGDR-酸	SEQ ID NO 79

[0032]

P214	Myr-KKALK-酰胺	SEQ ID NO 80
P329	Pal-KKALK-酰胺	SEQ ID NO 81
P262	Pal-KKALK-酸	SEQ ID NO 82
P215	Myr-KKLAK-酰胺	SEQ ID NO 83
P264	Pal-GRKGD-酸	SEQ ID NO 84
P222	Myr-GRKGD-酰胺	SEQ ID NO 85
P234	Myr-KLAKKL-酸	SEQ ID NO 86
P350	Myr-AKKLAK-酰胺	SEQ ID NO 87
P251	Myr-AKKALK-酸	SEQ ID NO 88
P230	Myr-STKTTK-酰胺	SEQ ID NO 89
P239	Myr-SRVSRRSR-酰胺	SEQ ID NO 90
P187	Myr-LAKLAKKAF-酰胺	SEQ ID NO 91
P189	Myr-LAKKALKAF-酸	SEQ ID NO 92
P285	Myr-d-[KLAKKL]-酸	SEQ ID NO 93
P243	Myr-TKTSKS-酰胺	SEQ ID NO 94
P238	Myr-KRGDR-酰胺	SEQ ID NO 95
P241	Myr-KSSKS-酰胺	SEQ ID NO 96
P242	Myr-KTTK-酰胺	SEQ ID NO 97
P359	Myr-KKAL-d-[K]-酰胺	SEQ ID NO 98
P235	Myr-LKKALK-酸	SEQ ID NO 99
P290	Myr-KAKL-酰胺	SEQ ID NO 100
P392	Pal-R-酰胺	
P386	Myr-DD-酸	
P391	Myr-R-酰胺	
P316	Pal-KK-酰胺	
P318	Pal-RR-酰胺	
P393	Myr-RH-酰胺	
P300	Myr-GR-酰胺	
P315	Myr-KK-酰胺	
P320	Pal-HR-酰胺	
P347	Myr-KK-酸	
P367	Pal-K-$[K]^{D}$-酰胺	

[0033] P420 Myr-lll-酰胺

[0034] 本发明的OAB的氨基酸序列可通过本领域普通技术人员熟知技术合成地制备，包

括如例如美国专利No.6,620,419所述的固态肽合成。(本文引用的授权的美国专利和公开的美国专利申请在相关程度上通过引用并入。)除非另外说明,OAB中的氨基酸是L型。如本领域普通技术人员应理解的,氨基酸一般由一个或三个字母序列表示:

[0035]

A	Ala	丙氨酸
D	Asp	天冬氨酸
E	GIu	谷氨酸
G	GIy	甘氨酸
H	His	组氨酸
I	IIe	异亮氨酸
K	Lys	赖氨酸
L	Leu	亮氨酸
M	Met	甲硫氨酸
R	Arg	精氨酸
P	Pro	脯氨酸
S	Ser	丝氨酸
T	Thr	苏氨酸
V	VaI	缬氨酸

[0036] 本发明涉及寡聚酰化的生物表面活性剂("OAB"),其具有在MEM溶液的水环境中小于约200ppm,优选小于约50ppm的临界胶束浓度,其可将MEM溶液的表面张力减少到小于约50达因/cm^2,其中所述OAB基本由(i)分枝的或无支链的、饱和的或不饱和的、优选肉豆蔻酰化的8-22元碳链;(ii)3-9个氨基酸残基,其中至少一个、优选两个是带电荷的;和(iii)酸C-末端或酰胺C-末端组成。

[0037] 如用于本申请的,"MEM溶液"是通过在室温将10克MEM粉末(如下定义)加入950ml去离子蒸馏水中并轻轻搅拌混合来制备的1,000ml溶液。向该混合物中加入2.2g $NaHCO_3$和10ml青霉素-链霉素溶液(如下定义)。然后,加入足量的去离子蒸馏水以达到终体积为1,000ml。通过缓慢加入1N NaOH或1N HCI并搅拌将MEM溶液的最终pH调节到7.4-7.6。MEM溶液使用正压系统通过0.2μm滤器进行膜过滤。"MEM粉末"可以商品名称GIBCO41500购自Invitrogen,Inc.(Carlsbad,Calif.),其含有以下所列浓度的成分:

成分	浓度（mg/L）
氯化钙（无水）	200.00
氯化钾	40.00
硫酸镁（无水）	97.67
氯化钠	6800.00
磷酸钠 - H_2O	140.00
D-葡萄糖	1000.00
酚红	10.00
L-丙氨酸	8.90
L-精氨酸-HCl	126.00
L-天冬酰胺-H_2O	15.00
L-天冬氨酸	13.30
L-胱氨酸-2HCl	31.28
L-谷氨酸	14.70
[0038] 甘氨酸	292.00
L-组氨酸-HCl-H_2O	7.50
L-组氨酸	42.00
L-异亮氨酸	52.00
L-亮氨酸	52.00
L-赖氨酸	72.50
L-甲硫氨酸	15.00
L-苯丙氨酸	32.00
L-脯氨酸	11.50
L-丝氨酸	10.50
L-苏氨酸	48.00
L-色氨酸	10.00
L-酪氨酸	51.90
L-缬氨酸	46.00
D-泛酸钙	1.00

	氯化胆碱	1.00
	叶酸	1.00
	i-肌醇	2.00
[0039]	烟酰胺	1.00
	盐酸吡哆醛	1.00
	核黄素	0.10
	盐酸硫胺	1.00

[0040] “青霉素-链霉素溶液”是由5,000μg/ml青霉素G钠盐和在0.85％盐水中的5,000μg/ml硫酸链霉素组成的制备物，也可购自Invitrogen。

[0041] 如用于本申请的，术语“生物表面活性剂”意思是具有带电荷的亲水头部和长链碳疏水尾部的分子，优选约8-22个碳原子长度。这些分子被描述为生物表面活性剂，因为它们在它们的临界胶束浓度之上自发聚集成寡聚结构。在这方面，本发明的组合物可以不同于如美国专利No.6,875,744所述的在溶液中不能自发聚集的“FLAK”肽(即，含有苯丙氨酸、亮氨酸、丙氨酸和赖氨酸残基的肽)。

[0042] 如用于本申请的，术语“酸C-末端”意思是官能团-COOH。

[0043] 如用于本申请的，术语“酰胺C-末端”意思是选自$-CONH_2$、-CONHR、$-CONR_2$的官能团，其中R是烷基、芳基或烷基-芳基部分。

[0044] 为了保护氨基酸序列最后一个氨基酸的羧基端，将酸C-末端或酰胺C-末端优选地连接到OAB。连接保护基的方法，酯化(-OR)和酰胺化(-NHR)，是本领域普通技术人员熟知的。

[0045] 酰化是本领域普通技术人员熟知的保护氨基酸序列的N-末端以防止与那个基团进一步反应的方法。酰基官能团具有式R(C＝O)-，其中R是有机基团。它们通过从有机酸上去除羧酸的羟基来形成。

[0046] 在氨基酸或氨基酸序列的N-末端连接酰基部分的方法是本领域熟知的。本领域普通技术人员已知的是Friedel-Craft和Schotten-Baumann反应，二者均使用酰基氯。参见例如美国专利No.4,126,628、日本专利No.JP 11140032、德国专利No.DE 19749556。还参见Iyer,V.N.等人,J.Indian Chem.Soc.59:856-859(1982);Paquet A.等人,Can.J.Chem.60:1806-1808(1982)。

[0047] 用于本发明的优选酰基具有分枝的或无支链的、饱和的或不饱和的8-22个碳原子。更优选地，该酰基部分选自肉豆蔻酰基(“Myr”)和棕榈酰基(“Myr”)。

[0048] 本发明的第一方面涉及具有增加至少约20％的代谢可溶蛋白能力的OAB。为了本发明的目的，使用Molecular Probes,Inc.(Eugene,OR)的CBQCA蛋白定量测定来测量代谢的可溶蛋白。该测定是基于喹啉-2-甲醛衍生物，其具体地与伯胺反应形成共轭物，能够进行电泳或色谱分析。更具体地，在氰化物阴离子存在的情况下，该喹啉-2-甲醛衍生物与伯胺，包括在蛋白上的那些，反应并在550nm产生较高的荧光发射。满足该标准的OAB选自：Myr-GAR-酸(P257)、Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、Myr-DAD-酸(P388)、SEQ ID NO 1(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO

4(P371)、SEQ ID NO 5(P372)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 12(P228)、SEQ ID NO 13(P263)、SEQ ID NO 14(P266)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 16(P328)SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 22(P382)、SEQ ID NO 23(P387)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID NO 28(P414)、SEQ ID NO 29(P418)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 38(P406)、SEQ ID NO 39(P408)、SEQ ID NO 40(P41 1)、SEQ ID NO 41(P412)、SEQ ID NO 42(P417)、SEQ ID NO 54(P397)、SEQ ID NO 55(P333)、和SEQ ID NO 56(P380)。

[0049] 该第一方面中的一个优选实施方式涉及基本上由选自Myr-GAR-酸(P257)、Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)和Myr-DAD-酸(P388)的3个氨基酸残基组成的OAB。

[0050] 该第一方面中的另一个优选实施方式涉及基本上由选自SEQ ID NO 1(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 5(P372)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 10(P405)和SEQ ID NO 54(P397)的4个氨基酸残基组成的OAB。

[0051] 该第一方面中的另一个优选实施方式涉及基本上由选自SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 12(P228)、SEQ ID NO 13(P263)、SEQ ID NO 14(P266)、SEQ ID NO 20(P293)、SEQ ID NO 16(P328)SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 22(P382)、SEQ ID NO 23(P387)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID NO 28(P414)、SEQ ID NO 29(P418)和SEQ ID NO 55(P333)的5个氨基酸残基组成的OAB。

[0052] 该第一方面中的又一个优选实施方式涉及基本上由选自SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 38(P406)、SEQ ID NO 39(P408)、SEQ ID NO 40(P411)、SEQ ID NO 41(P412)、SEQ ID NO 42(P417)和SEQ ID NO 56(P380)的6个氨基酸残基组成的OAB。

[0053] LD_{50}是引起细胞测试群一半或50％死亡的施用剂量，是常用的细胞毒性量度。本发明的第二方面涉及根据第一方面的使用CellTiter Blue测定(Promega Corp.,Madison,WI)在37岁女性成纤维细胞(ATCC CRL-2122)中具有大于200ppm的LD_{50}的OAB。Promega CellTiter Blue测定基于指示剂染料阿尔玛蓝(alamar blue，也称为刃天青(resazurin))，其是针对细胞的细胞代谢活性产生荧光比色信号的氧化还原指示剂。更具体地，染料透过细胞的细胞膜和核膜，被线粒体和细胞质微粒体代谢。当被代谢时，染料形成在590nm具有发射的荧光测定物质。通过测量荧光的强度可对细胞存活力进行量化。如本领域普通技术人员应理解的，也可使用其它类似细胞毒性测定，例如可购自Biosource International和Trek Diagnostic Systems的阿尔玛蓝测定。

[0054] 根据本发明该第二方面的使用CellTiter Blue测定在37岁女性成纤维细胞(ATCC CRL-2122)中具有大于约200ppm的LD_{50}的OAB选自Myr-GAR-酸(P257)、Myr-KKK-酸(P348)、Myr-DAD-酸(P388)、SEQ ID NO 1(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 12(P228)、SEQ ID NO 13(P263)、SEQ ID NO 14(P266)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 16(P328)、SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 22(P382)、SEQ ID NO 23(P387)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID NO 28(P414)、SEQ ID NO 29(P418)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 38(P406)、SEQ ID NO 39(P408)、SEQ ID NO 40(P411)、SEQ ID NO 41(P412)和SEQ ID NO 42(P417)。

[0055] 根据本发明该第二方面的特别优选的OAB使用CellTiter Blue测定在37岁女性成纤维细胞(ATCC CRL-2122)中具有大于约300ppm的LD_{50},并且选自Myr-GAR-酸(P257)、Myr-KKK-酸(P348)、Myr-DAD-酸(P388)、SEQ ID NO 1(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 12(P228)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 16(P328)、SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 22(P382)、SEQ ID NO 23(P387)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ IDNO 28(P414)、SEQ ID NO 29(P418)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 39(P408)、SEQ ID NO 40(P411)、SEQ ID NO 41(P412)和SEQ ID NO 42(P417)。

[0056] 根据本发明该第二方面的还更特别优选的OAB使用CellTiter Blue测定在37岁女性成纤维细胞(ATCC CRL-2122)中具有大于约500ppm的LD_{50},并且选自Myr-GAR-酸(P257)、Myr-DAD-酸(P388)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 16(P328)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 29(P418)、SEQ ID NO 40(P411)、SEQ ID NO 41(P412)、SEQ ID NO 42(P417)。

[0057] 本发明的第三方面涉及根据本发明第一方面的还可增加成纤维细胞增殖的OAB。为了本发明的目的,使用Molecular Probes的Cyquant®细胞增殖测定来评定增殖。该测定测量细胞核酸产生的增加,继而引起荧光染料结合的增加。满足该标准的OAB选自Myr-GAR-酸(P257)、Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、Myr-DAD-酸(P388)、SEQ ID NO 6(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 5(P372)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ IDNO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 10(P405)、SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 12(P228)、SEQ ID NO 13(P263)、SEQ ID NO 14(P266)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 16(P328)SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 22(P382)、SEQ ID NO 23(P387)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID NO 28(P414)、SEQ ID NO 29(P418)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 35

(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 38(P406)、SEQ ID NO 39(P408)、SEQ ID NO 40(P411)、SEQ ID NO 41(P412)、SEQ ID NO 42(P417)、SEQ ID NO 54(P397)、SEQ ID NO 55(P333)和SEQ ID NO 56(P380)。

[0058] 根据本发明该第三方面的特别优选的OAB根据Cyquant®细胞增殖测定使成纤维细胞增殖增加至少20％，并且选自Myr-GAR-酸(P257)、Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、Myr-DAD-酸(P388)、SEQ ID NO 6(P291)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 10(P405)、SEQ ID NO 12(P228)、SEQ IDNO 14(P266)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 16(P328)、SEQ ID NO 23(P387)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID NO 28(P414)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 39(P408)、SEQ ID NO 40(P411)、SEQ ID NO 41(P412)、SEQ ID NO 54(P397)、SEQ ID NO 55(P333)和SEQ ID NO 56(P380)。

[0059] 本发明的第四方面涉及具有酰胺C-末端的OAB。不希望被理论束缚，申请人认为在氨基酸序列末端具有羧酰胺基的OAB不太可能对水解不稳定，特别是在小于生理pH的pH值。此外，如上所述，已发现某些酰胺封端的OAB对于哺乳动物细胞具有高LD_{50}(即，大于约300ppm和大于约500ppm)。

[0060] 本发明的第五方面涉及根据本发明的第一方面的具有针对选自大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌、洋葱假单胞菌、金黄色葡萄球菌包括MRSA、表皮葡萄球菌和白色念珠菌中的至少一种、优选两种、更优选至少3种微生物的抗微生物活性的OAB。

[0061] “抗微生物”活性意思是由光密度测量(“OD”)证实的抑制选自大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的至少一种微生物生长的能力。

[0062] “生长抑制”意思是OD增加量大于5％的降低或者缺乏，OD是浊度的无量纲测量，与样品中存在的微生物细胞的量成比例。用于说明性目的，将根据本发明的OAB加入到在其上存在终浓度约$5x10^3$cfu/ml的大肠埃希氏菌的培养板中。然后，在约37℃将板温育约24小时，在这段时间通过振荡将大肠埃希氏菌重悬浮，在约600nm进行OD测量。因此，OD增加量大于5％的降低或者缺乏证实OAB针对大肠埃希氏菌的抗微生物性质。

[0063] 最低抑制浓度(“MIC”)是本领域普通技术人员熟知的表达抗微生物活性的方法。将待测的化合物连续稀释到生长培养基中，用培养物接种，然后温育。MIC是化合物抑制或阻止目标微生物生长的最低稀释度。.

[0064] 如WO/2007/143006所述，OAB上多个带电荷的氨基酸残基的存在使其具有期望的性质包括抗微生物活性。但是，由于空间效应和其它生物学相互作用，基于带电荷的氨基酸残基数量的抗微生物活性(以及其它性质)已证实是不可预测的。

[0065] 本发明该第五方面的一个优选实施方式涉及具有$MIC_{(大肠埃希氏菌)}$为100ppm或更低并且选自Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、SEQ ID NO 6(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 5(P372)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 10(P405)、SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 16(P328)、SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID

NO 29(P418)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 38(P406)、SEQ ID NO 39(P408)、SEQ ID NO 42(P417)的OAB。将根据本发明的OAB加入到在其上存在终浓度约$5x10^3$cfu/ml的大肠埃希氏菌的培养板中。然后，在约37℃将板温育约24小时，在这段时间通过振荡将大肠埃希氏菌重悬浮，在约600nm测量OD。因此，OD增加量大于5％的降低或者缺乏证实OAB针对大肠埃希氏菌的抗微生物性质。

[0066] 本发明该第五方面的另一个优选实施方式涉及具有MIC(金黄色葡萄球菌)为100ppm或更低并且选自Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、SEQ ID NO 6(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 5(P372)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 10(P405)、SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 14(P266)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 38(P406)和SEQ ID NO 39(P408)的OAB。

[0067] 本发明该第五方面的还另一个优选实施方式涉及具有MIC(洋葱假单胞菌)为100ppm或更低并且选自Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、SEQ ID NO 6(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 50(P372)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 11(P190)、SEQ ID NO 16(P328)、SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 24(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ IDNO 32(P286)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)和SEQ ID NO 39(P408)的OAB。

[0068] 本发明的OAB在MEM水环境中具有令人惊讶地和意想不到的低CMC——一些OAB的CMC小于约25ppm。本发明的第六方面涉及根据本发明的第一方面的以下OAB，其在MEM水环境中具有小于约25ppm的CMC并且选自Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、SEQ ID NO 6(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 12(P228)、SEQ ID NO 13(P263)、SEQ ID NO 14(P266)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 33(P296)和SEQ ID NO 34(P364)。

[0069] 本发明的第七方面涉及根据本发明的第一方面的可以以小于约100ppm的浓度抑制P.acnes生长的OAB。满足该标准的OAB选自：Myr-GAR-酸(P322)、Myr-RRR-酰胺(P342)、Myr-KKK-酸(P348)、SEQ ID NO 6(P291)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 5(P372)、SEQ ID NO 7(P398)、SEQ ID NO 8(P399)、SEQ ID NO 9(P400)、SEQ ID NO 10(P405)、SEQ ID NO 16(P328)、SEQ ID NO 17(P349)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 20(P365)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 24

(P390)、SEQ ID NO 25(P394)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 27(P401)、SEQ ID NO 28(P414)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 38(P406)和SEQ ID NO 39(P408)。

[0070] 本发明的第八方面涉及根据本发明的第一方面的,除了增加可溶蛋白和/或细胞增殖还可增加编码胶原蛋白、弹性蛋白或纤连蛋白——COL1(胶原蛋白)、纤连蛋白(FN 1)和弹性蛋白(ELN)的一个或多个基因表达的OAB。基因表达水平可使用DNA微阵列和各种本领域普通技术人员熟知的其它技术来测量。参见,例如Perou等人,Nature(London)06:747-752(2000)。

[0071] 本发明该第八方面的更优选实施方式涉及引起COL1、ELN或FN1中的至少一个,优选至少两个至少20%的增加,还下调MMP1表达的OAB。

[0072] 生物表面活性剂可产生炎症反应,其可表现为IL6和IL8表达的增加。本发明的第九方面涉及不引起IL6和IL8表达增加的根据本发明第一方面的OAB。

[0073] 已观察到炎症基因(例如IL6和IL8)的慢性上调与凋亡基因例如CASP 1的上调相关。促炎基因IL-6和IL-8和/或凋亡相关基因例如胱天蛋白酶1(CASP1)的显著上调是不期望的。Lyer,V.R.等人,Science 283:83-87(1999);Mathy-Hartert M等人,lnflamm Res.52(3):11 1-8(2003);Raqib等人,Infection and Immunity June 2002,第3199-3207页。本发明的第十方面涉及不引起CASP1表达增加的根据本发明的第一方面的OAB。

[0074] 本发明的第十一方面涉及基本上由3-9个氨基酸残基组成的寡聚酰化的生物表面活性剂,其中所述氨基酸残基至少一个优选两个是带电荷的,其中所述OAB不在本发明的第一方面的范围内,并且基于Cyquant®细胞增殖测定(Molecular Probes)使成纤维细胞增殖增加至少20%。满足该标准的OAB选自Myr-AHR-酸(P258)、Pal-GRK-酰胺(P304)、Myr-KHR-酰胺(P321)、Pal-AHR-酰胺(P323)、Myr-KKK-酰胺(P340)、Pal-KKK-酰胺(P341)、Myr-SDD-酸(P413)、SEQ ID NO 43(P410)、SEQ ID NO 44(P352)、SEQ ID NO 45(P358)、SEQ ID NO 46(P378)、SEQ ID NO 47(P385)、SEQ ID NO 48(P409)、SEQ ID NO 49(P295)、SEQ ID NO 50(P355)、SEQ ID NO 51(P403)、SEQ ID NO 52(P407)和SEQ ID NO 53(P415)。

[0075] 本发明的第十二方面涉及基本上由两个或一个氨基酸残基组成的寡聚酰化的生物表面活性剂,其中所述氨基酸残基至少一个是带电荷的,所述寡聚酰化的生物表面活性剂使用CellTiter Blue测定在37岁女性成纤维细胞(ATCC CRL-2122)中具有大于200ppm的LD_{50},其还可(i)基于Cyquant®细胞增殖测定使成纤维细胞增殖增加至少20%和(ii)基于CBQCA蛋白定量测定使代谢的可溶蛋白增加至少约20%。满足该标准的OAB选自Pal-R-酰胺(P392)和Myr-DD-酸(P386)。

[0076] 本发明的另一方面涉及在MEM溶液的水环境中具有小于200ppm的CMC的寡聚酰化的生物表面活性剂,其可将MEM溶液的表面张力降低到小于约50达因/cm^2,其中OAB基本上由两个或一个氨基酸残基组成,其中所述氨基酸残基至少一个是带电荷的,所述OAB(i)基于Cyquant®细胞增殖测定使成纤维细胞增殖增加至少约30%和(ii)还基于CBQCA蛋白定量测定增加代谢的可溶蛋白。满足该标准的OAB选自Myr-R-酰胺(P391)、Pal-KK-酰胺(P316)、Pal-RR-酰胺(P318)和Myr-RH-酰胺(P393)。

[0077] 令人惊讶地和意想不到地，已发现Myr-111-酰胺、Myr-111-酰胺(P420)——一种不具有带电荷的氨基酸残基的OAB—基于CBQCA蛋白定量测定使代谢的可溶蛋白增加至少约20％。

[0078] 还令人惊讶地和意想不到地，已发现Pal-VGVAPG-酰胺、SEQ ID NO 68(P247)——另一种不具有带电荷的氨基酸残基的OAB——基于Cyquant®细胞增殖测定使成纤维细胞增殖增加至少约30％。

[0079] 本发明的进一步方面涉及在MEM溶液的水环境中具有小于约100ppm的CMC的寡聚酰化的生物表面活性剂，其可将MEM溶液的表面张力降低到小于约50达因/cm^2，其中OAB基本由2-9个氨基酸残基组成，其中所述氨基酸残基至少一个是带电荷的，并且所述OAB针对以下微生物：大肠埃希氏菌、铜绿假单胞菌、洋葱假单胞菌、金黄色葡萄球菌包括MRSA、表皮葡萄球菌和白色念珠菌中的至少两种具有小于100ppm的MIC。满足该标准的OAB选自Myr-GR-酰胺(P300)、Myr-KK-酰胺(P315)、Pal-HR-酰胺(P320)、Myr-KK-酸(P347)、SEQ ID NO 79(P367)、Myr-GHR-酰胺(P245)、Pal-GHR-酰胺(P250)、Myr-GRK-酰胺(P303)、Pal-G-H-$[R]^D$-酰胺(P366)、SEQ ID NO 84(368)、SEQ ID NO 58(P370)、SEQ ID NO 59(P360)、SEQ IDNO 60(P373)、SEQ ID NO 61(P376)、SEQ ID NO 62(P369)、SEQ ID NO 63(P379)、SEQ ID NO 64(P381)、SEQ ID NO 65(P416)、SEQ ID NO 66(P383)和SEQ ID NO 67(P289)。

[0080] 本发明的该方面的优选实施方式中，OAB具有小于约50ppm的CMC并且选自：Myr-KK-酰胺(P315)、Pal-HR-酰胺(P320)、Pal-GHR-酰胺(P250)、Myr-GRK-酰胺(P303)、PaI-G-H-$[R]^D$-酰胺(P366)、SEQ ID NO 58(P370)、SEQ ID NO 59(P360)、SEQ IDNO 60(P373)、SEQ ID NO 61(P376)、SEQ ID NO 62(P369)、SEQ ID NO 63(P379)和SEQ ID NO 64(P381)。

[0081] 本发明该方面的更优选实施方式中，OAB具有小于约25ppm的CMC并且选自：Myr-KK-酰胺(P315)、Pal-GHR-酰胺(P250)、Myr-GRK-酰胺(P303)、Pal-G-H-$[R]^D$-酰胺(P366)、SEQ ID NO 58(P370)、SEQ ID NO 59(P360)、SEQ ID NO 60(P373)、SEQ ID NO 61(P376)、SEQ ID NO 62(P369)、SEQ ID NO 63(P379)、SEQ ID NO 64(P381)。

[0082] 本发明的又一方面涉及根据本发明的第一方面的二价阳离子或三价阳离子OAB，其由符合式Acyl-Lys-Lys-Gly-aa_n-Term的5个氨基酸残基组成，其中n是2和aa_n是选自GIu、Met、Ile、Lys、d-Lys和Leu的氨基酸，Acyl是Myr或Pal以及Term是酸或酰胺。满足该标准的OAB选自：SEQ ID NO 77(P225)、SEQ ID NO 13(P263)、SEQ ID NO 15(P293)、SEQ ID NO 21(P374)、SEQ ID NO 46(P378)、SEQ ID NO 24(P390)、和SEQ ID NO 25(P394)。

[0083] 本发明的另一方面涉及根据本发明的第一方面的由4-6个氨基酸残基组成的OAB，其中所述寡聚生物表面活性剂由至少两个阳离子氨基酸残基组成并且符合式Acyl-aa_r-Lys-aa_s-Ala-Lys-Lys-aa_t-Term，其中：r是0或1；aa_r是Leu；s是0或1；aa_s是Ne或Leu；t是0或1；以及aa_t是Ala或Leu；Acyl是Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自SEQ ID NO 75(P226)、SEQ ID NO 86(P234)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 76(P261)、SEQ ID NO 93(P285)、SEQ ID NO 49(P295)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 50(P355)、SEQ ID NO 47(P385)、SEQ ID NO 35(P396)、SEQ ID NO 27(P401)和SEQ ID NO 28(P414)。

[0084] 本发明的进一步方面涉及根据本发明的第一方面的由4-6个氨基酸残基组成的OAB，其中所述寡聚生物表面活性剂由至少两个赖氨酰基氨基酸残基组成并且符合式Acyl-aa_x-Leu-aa_y-Lys-Lys-aa_y-Term，其中：x是0-2的整数；aa_x是选自Lys和Leu的氨基酸；y是0

或1;aa_y是选自Ala和Ser的氨基酸;v是0或1;aa_v是选自Ala和Leu的氨基酸;Acyl是Myr或Pal;以及Term是酰胺或酸。

[0085] 根据本发明该方面的优选OAB选自:SEQ ID NO 75(P226)、SEQ ID NO 86(P234)、SEQ ID NO 30(P252)、SEQ ID NO 76(P261)、SEQ ID NO 93(P285)、SEQ ID NO 49(P295)、SEQ ID NO 18(P351)、SEQ ID NO 50(P355)、SEQ ID NO 5(P372)、SEQ ID NO 35(P396)和SEQ ID NO 28(P414)。

[0086] 本发明的还进一步方面涉及根据本发明的第一方面的由4-6个氨基酸残基组成的OAB,其中所述寡聚生物表面活性剂由至少两个赖氨酰基氨基酸残基组成并且符合式Acyl-aa_p-Lys-Lys-aa_{ff}-Leu-aa_q-Term,其中:p是0或1;aa_p是选自Ala、GIy、Leu和Pro的氨基酸残基;ff是0或1;aa_{ff}是选自Ala或GIy的氨基酸残基;q是0,1或2;aa_q是选自Ala、Lys和Leu的氨基酸残基;Acyl是Myr或Pal;以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自:SEQ ID NO 88(P251)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 1(P291)、SEQ ID NO 81(P329)、SEQ ID NO 44(P352)、SEQ ID NO 45(P358)、SEQ ID NO 98(P359)、SEQ ID NO 59(P360)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 2(P362)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 62(P369)、SEQ ID NO 63(P379)、SEQ ID NO 56(P380)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)和SEQ ID NO 52(P407)。

[0087] 在本发明的该方面的一个优选实施方式中,所述寡聚生物表面活性剂由5或6个氨基酸残基组成,其中3个氨基酸残基是赖氨酰基,所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-aa_p-Lys-Lys-Ala-Leu-Lys-aa_q-Term,其中:p是0或1;aa_p是选自Ala、GIy和Pro的氨基酸残基;q是0或1;aa_q是选自Ala和Leu的氨基酸残基;条件是p+q=1。

[0088] 在本发明的该方面的特别优选实施方式中,所述寡聚生物表面活性剂由5或6个氨基酸残基组成,其中所述氨基酸残基中的3个是赖氨酰基,所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-Lys-Lys-Ala-Leu-Lys-aa_q-Term,其中:q是0或1;和aa_q是选自Ala和Leu的氨基酸残基。

[0089] 在本发明的该方面的还另一个特别优选实施方式中,根据本发明的第一方面的OAB由5个氨基酸残基组成,其中所述氨基酸残基中的3个是赖氨酰基,所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-Lys-Lys-Ala-Leu-Lys-Term。

[0090] 本发明的另一方面涉及根据本发明的第一方面的由4-6个氨基酸残基组成的OAB,其中所述氨基酸残基中的至少两个是赖氨酰基,所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-aa_f-Lys-aa_g-Leu-Lys-aa_h-Term,其中:f是0、1或2;aa_f是选自Ala、GIy、Lys和Pro的氨基酸;g是0或1;aa_g是选自Ala、GIy和Ser的氨基酸;h是0或1;aa_h是选自Ala和Leu的氨基酸;Acyl是Myr或Pal;以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自:SEQ ID NO 88(P251)、SEQ ID NO 82(P262)、SEQ ID NO 32(P286)、SEQ ID NO 81(P329)、SEQ ID NO 44(P352)、SEQ ID NO 45(P358)、SEQ ID NO 98(P359)、SEQ ID NO 59(P360)、SEQ ID NO 19(P361)、SEQ ID NO 34(P364)、SEQ ID NO 62(P369)、SEQ ID NO 60(P373)、SEQ ID NO 63(P379)、SEQ ID NO 56(P380)、SEQ ID NO 26(P395)、SEQ ID NO 36(P402)、SEQ ID NO 37(P404)、SEQ ID NO 10(P405)和SEQ ID NO 52(P407)。

[0091] 本发明的另一方面涉及根据本发明的第一方面的由5或6个氨基酸残基组成的OAB,其中所述氨基酸残基中的3个是赖氨酰基并且所述寡聚物符合式Acyl-aa_d-Lys-Lys-

Leu-Ala-Lys-Term，其中：d是0或1；aa_d是Ala；Acyl是Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自：SEQ ID NO 83(P215)、SEQ ID NO 31(P256)、SEQ ID NO 55(P333)、SEQ ID NO 87(P350)和SEQ ID NO 20(P365)。

[0092] 本发明的进一步方面涉及根据本发明的第一方面由4个氨基酸残基组成的OAB，其中所述氨基酸残基中的两个是赖氨酰基并且所述寡聚物符合式Acyl-aa_k-Lys-Ala-Lys-aa_k-Term，其中：k是1并且aa_k选自Ala和Leu；Acyl是Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自：SEQ ID NO 70(P287)、SEQ ID NO 69(P288)、SEQ ID NO 100(P290)和SEQ ID NO 57(P368)。

[0093] 本发明的还另一方面涉及根据本发明的第一方面的由3-6个氨基酸残基组成的OAB，其中所述氨基酸中的两个形成选自Arg-Lys和Lys-Arg的二价阳离子序列，以及所述氨基酸中的至少一个是Gly，以及所述至少一个Gly与Arg或Lys结合，所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-aa_m-Lys-Arg-aa_n-Term或符合式Acyl-aa_m-Arg-Lys-aa_n-Term，其中：m是0或1；aa_m是Gly；n是0、1或2；aa_n选自Asp、Gly、Lys和Pro；Acyl是Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。

[0094] 在本发明该方面的优选实施方式中，所述寡聚生物表面活性剂包含选自SEQ ID NO 78(P216)、SEQ ID NO 85(P222)、SEQ ID NO 95(P238)、SEQ ID NO 79(P260)、SEQ ID NO 84(P264)、SEQ ID NO 14(P266)、SEQ ID NO 72(P294)、Myr-GRK-酰胺(P303)、Pal-GRK-酰胺(P304)和SEQ ID NO 71(P306)的氨基酸序列。

[0095] 本发明的进一步方面涉及根据本发明的第一方面的由3-6个氨基酸残基组成的OAB，其符合式Acyl-Gly-Arg-aa_{dd}-Term，其中：dd是1-4的整数，以及aa_{dd}中的氨基酸选自Gly、Asp、Ser和Lys，条件是aa_{dd}氨基酸残基中的至少一个是带电荷的并且选自Lys和Asp；Acyl是辛酰化的(缩写为“Oct”)、Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自：SEQ ID NO 85(P222)、SEQ ID NO 84(P264)、SEQ ID NO 72(P294)、Myr-GRK-酰胺(P303)、Pal-GRK-酰胺(P304)、SEQ ID NO 71(P306)、SEQ ID NO 22(P382)和SEQ ID NO 23(P387)。

[0096] 本发明的另一方面涉及根据本发明的第一方面的由4-8个氨基酸残基组成的OAB，其中所述氨基酸中的两个形成二价阳离子氨基酸序列Lys-Lys，所述寡聚生物表面活性剂含有至少一个不带电荷的氨基酸序列Leu-Ala，所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-aa_{pp}-Leu-Ala-aa_{qq}-Lys-Lys-aa_{rr}-Term，其中：pp是0、1或2；aa_{pp}选自Leu、Ala和Lys；qq是0或1；aa_{qq}是Ile；rr是0-4的整数；aa_{rr}选自Leu、Ala、Lys和Phe；Acyl是Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自：SEQ ID NO 91(P187)、SEQ ID NO 92(P189)、SEQ ID NO 1(P291)、SEQ ID NO 73(P292)、SEQ ID NO 3(P363)、SEQ ID NO 58(P370)和SEQ ID NO 61(P376)。

[0097] 本发明的进一步方面涉及根据本发明的第一方面的由4-6个氨基酸残基组成的OAB，其中所述氨基酸中的至少两个是赖氨酰基，所述寡聚生物表面活性剂含有至少一个氨基酸序列Leu-Lys并且至少一个Lys与Ala结合，所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-Leu-Lys-aa_{ss}-Lys，其中ss是0、1或2；aa_{ss}是Ala、Lys或Leu；Acyl是Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自：SEQ ID NO 99(P235)、SEQ ID NO 67(P289)、SEQ ID NO 33(P296)、SEQ ID NO 64(P381)、SEQ ID NO 51(P403)和SEQ ID NO 38(P406)。

[0098] 本发明的进一步方面涉及根据本发明的第一方面的由3-6个氨基酸残基组成的

OAB，其中所述氨基酸中的至少两个是Asp，所述寡聚生物表面活性剂至少含有Ala或Ser，所述寡聚生物表面活性剂符合式Acyl-Asp-aa_{tt}-Asp-aa_{vv}，其中：tt是0或1；aa_{tt}是Ala或Ser；vv是0-4的整数；aa_{vv}选自Ala、Asp、Lys和Ser；Acyl是Myr或Pal；以及Term是酰胺或酸。满足该标准的OAB选自：Myr-DAD-酸(P388)、SEQ ID NO 6(P389)、SEQ ID NO 43(P410)、SEQ ID NO 40(P411)和SEQ ID NO 41(P412)。

[0099] 本发明的还进一步方面涉及根据本发明的第一方面的由4个氨基酸残基组成的OAB，其中：所述氨基酸中的两个形成选自Arg-Lys和Lys-Arg的二价阳离子序列，所述氨基酸中的两个形成序列Ala-Ala，至少一个Ala与Arg或Lys结合；Acyl是Myr或Pal；Term是酸或酰胺；以及所述寡聚生物表面活性剂选自Acyl-Ala-Ala-Lys-Arg-Term和Acyl-Ala-Ala-Arg-Lys-Term。满足该标准的OAB选自：SEQ ID NO 54(P397)、SEQ ID NO 7(P398)和SEQ ID NO 9(P400)。

[0100] 本发明的另一方面涉及根据本发明的第一方面的符合式Acyl-aa_{ww}-Arg-Term的OAB，其中：所述寡聚生物表面活性剂是一价阳离子的并且含有精氨酰残基；所述精氨酰残基之前为选自Ala-His、Gly-His和GIy-AIa的氨基酸序列(aa_{ww})，条件是Ala或His与精氨酰残基结合；Acyl是Myr或Pal；Term是酸或酰胺。满足该标准的OAB选自：Myr-GHR-酰胺(P245)、Pal-GHR-酰胺(P250)、Myr-GAR-酸(P257)、Myr-AHR-酸(P258)、Myr-AHR-酰胺(P322)、PaI-AHR-酰胺(P323)和Pal-G-H-$[R]^{D}$-酰胺(P366)。

[0101] 本发明的另一方面涉及根据本发明的第一方面的由5或6个氨基酸残基组成的酰化的、酰胺-封端的寡聚生物表面活性剂，所述残基是Ile或Lys，其中所述寡聚生物表面活性剂由至少3个Ile残基和至少一个Lys残基组成。在本发明的该方面的优选实施方式中，所述酰化的、酰胺-封端的寡聚生物表面活性剂选自SEQ ID NO 65(P416)、SEQ ID NO 42(P417)，和SEQ ID NO 29(P418)。

[0102] 本发明的进一步方面涉及根据本发明的第一方面的由4个或6个氨基酸残基组成的酰化的、酰胺-封端的寡聚生物表面活性剂，其中所述寡聚生物表面活性剂由Ile残基和至少两个N-末端Lys残基组成，以及其余的非末端的残基选自Ile、Lys和Ala。在本发明的该方面的优选实施方式中，所述酰化的、酰胺-封端的寡聚生物表面活性剂选自SEQ ID NO 4(P371)、SEQ ID NO 65(P416)和SEQ ID NO 29(P418)。

[0103] 本发明的另一方面涉及OAB在用于治疗和/或预防皮肤病学的或其它健康相关状况包括减少衰老外表的药妆产品以及皮肤科医生调配的处方产品中的局部治疗应用。包含至少一种本发明OAB的组合物可以局部应用，意思是通过摩擦、擦拭或用手指轻拍或通过实施性非限制性实例，其包括海绵或海绵头的涂抹器、拭子(例如，棉头拭子)、任选地包含泡沫或海绵涂抹器的笔、刷子、擦子(wipe)、pador纸巾，将该组合物置于与皮肤、毛发或指甲以及眼部、耳部、鼻部、口腔、肛门和/或阴道的粘膜接触。通过局部应用包含一种或多种本发明范围内的OAB的制剂可治疗、改进或维持的状况的非限制性实例是：皮肤弹性；皮肤紧致；皮肤保湿；皮肤干燥；瘙痒；斑点；细纹和皱纹；着色斑；老年斑；痤疮；红斑痤疮；色素增加性皮肤；角化病，包括光化性角化病；皮肤癌，包括黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌；脱发，包括斑秃和雄激素性脱发、头发稀疏；皮肤病，包括特应性皮炎、接触性皮炎和脂溢性皮炎；炎性皮肤状况，包括多形性红斑和牛皮癣；浮肿；皮肤瘤状况，其中受影响的细胞中已(i)降低了编码内骨骼蛋白的基因的表达，(ii)增加了编码降解基底膜的蛋白酶的基因的

表达和/或(iii)增加了与端粒酶活性相关的基因(或多个基因)的表达;皮肤萎缩;伤口愈合;疤痕;纹;蜂窝织炎硬皮病(cellulites scleroderma);疣;单纯疱疹;皮肤真菌病,包括但不限于念珠菌病、甲癣、癣感染;恶臭,包括由牙周、腋窝和围殖细菌(perigenital bacteria)引起的气味。另外,如上所述,包含本发明的OAB的局部组合物可用于在Freedberg等人,Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine(2008);Kerdel等人,Dermatologic Therapeutics(2005)和Hardman等人,Lazo等人Goodman&Gilman's:The Pharmacological Basis of Therapeutics(第11版2005)中描述的健康相关状况的局部治疗。

[0104] 本发明范围内的OAB可配制为单相液体载体(例如含水分散液或无水组合物),以及两相或三相乳剂(油包水、水包油、有机硅包水、水包有机硅、水包油包水(water-in-oil-in-water)或油包水包油(oil-in-water-in-oil))。术语"无水"意思是不是有意将水加入组合物。术语"单相"意思是组合物以一个均一相存在(例如一个油相)。

[0105] 本发明的一方面涉及由至少一种OAB组成的药妆毛发护理制备物,其被局部应用到头部皮肤或毛发(即头皮)或面部皮肤或毛发(眉毛、睫毛、胡须(beard)和小胡子(mustache))以产生更浓密毛发外观和/或减少稀疏毛发外观。毛发是由两部分组成——发干,其为突出于表皮之上的死亡的角化结构;以及毛囊,其为表皮中的管状开口,在其中发干生长并且皮脂腺在其中开口。毛囊的最底端部分,毛球,含有快速分裂的未分化毛发基质细胞。这些细胞分裂并上移毛囊,分化为毛发细胞或内皮鞘细胞。本发明的可用于毛发护理制备物的OAB的非限制性实例包括SEQ ID NO 80(P214)、SEQ ID NO 83(P215)、SEQ ID NO 85(P222)、SEQ ID NO 77(P225)、SEQ ID NO 75(P226)、SEQ ID NO 89(P230)、SEQ ID NO 86(P234)、SEQ ID NO 99(P235)和SEQ ID NO 69(P288)。在本发明的该方面的优选实施方式中,毛发护理制备物由以下OAB组成:SEQ ID NO 80(P214)、SEQ ID NO 85(P222)、SEQ ID NO 77(P225)和SEQ ID NO 86(P234),已发现这些OAB引起选自KRT1、KRT14、FGF2、GRN和DEFB1的至少一种基因的表达大于50%的增加。

[0106] 基于BALB/c模型中的检测,已发现本发明的OAB的局部应用加速了毛发再生的速率。将BALB/c小鼠麻醉;用电动剪毛机将小鼠背部剃毛,并分为两个部分。将100μl包含1,000ppm本发明OAB的含水浓分散液(用羟乙基纤维素以约9:2比例使盐水增浓)应用到一侧1cm^{2}块的已剃毛的皮肤上。作为对照,将同样增浓的但不含本发明OAB的含水分散液应用到另一侧。21天后拍照。观察到应用OAB制剂一侧的头发再生速率更快。

[0107] 包含至少一种本发明范围内的OAB的毛发护理制备物可包括在the Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association(现称为the Personal Care Products Council)出版的第10版the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook(2004)中被列为"毛发固定剂"的和/或在国际专利申请公开号WO 2007/010494中被描述为"毛发固定聚合物"的一种或多种聚合物。在毛发固定聚合物中,阳离子和非离子性聚合物是优选的。

[0108] 包含一种或多种本发明范围内的OAB的毛发护理制备物可含有本领域普通技术人员已知的一种或多种毛发调理剂来使毛发更易处理、最小化"飞散的"静电和/或使头发顺畅。另外,这些毛发护理制备物可含有以下的一种或多种:美国专利申请公开号2007/0264210("Robinson")第[0042]段公开的肽和肽衍生物;Robinson¶[0052]公开的毛发生长

调节剂，其中泛醇和泛酸、以及它们的异构体、盐和衍生物是优选的，以及6-氨基-1,2-二氢-1-羟基-2-亚氨基-4-哌啶基嘧啶(米诺地尔)；Robinson¶[0051]公开的非维生素的抗氧化剂和自由基清除剂；Robinson¶[0041]公开的维生素，其中维生素A化合物及其天然和/或合成的类似物、以及维生素B3和B5是优选的，视黄醇、棕榈酸视黄酯和视黄酸是特别优选的；Robinson¶[0053]公开的矿物质、矿物质复合物、盐和衍生物，其中锌和钙是优选的；Robinson¶[0053]公开的糖胺(包括但不限于N-乙酰基-葡糖胺)；Robinson¶[0057]公开的抗炎剂；Robinson¶[0054]公开的植物甾醇类和/或植物激素；以及美国专利申请公开No.2007/0264210和美国专利No.6,492,326中的其它活性成分。

[0109] 第10版the International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook描述了各种各样的非限制性化妆品和药物成分，其任选地适用于含有根据本发明的OAB的局部应用的制剂。这些成分类型的实例包括：肽和肽衍生物；维生素；矿物质；抗氧化剂和自由基淬灭剂；研磨剂；磨砂剂(exfoliants)和角质层分离剂包括优选的羟基酸；吸收剂；收敛剂；防腐剂和杀生物剂，包括Steinberg,Preservatives for Cosmetics(第2版,2006)中描述的；抗微生物剂，包括局部抗生素，其中的非限制性实例包括杆菌肽、新霉素、红霉素、莫匹罗星(Bactroban®)、克林达霉素和多粘菌素B、万古霉素、过氧化苯甲酰及其组合、双胍类和酰基精氨酸烷基酯和盐；皮肤漂白和增亮剂；外部镇痛剂；防晒活性物(即能吸收从290nm到400nm的紫外线辐射的有机化合物，能分散或阻挡紫外线辐射的无机化合物)；成膜剂和能增加局部组合物向皮肤的直染性(substantivity)的其它聚合材料；保湿剂；增稠剂；螯合剂，包括EDTA和柠檬酸；增湿剂；pH值调节剂；皮肤调理剂；皮肤舒缓和/或愈合剂；抗痤疮剂；以及皮肤渗透增强剂，包括EW Smith和HI Maibach,Percutaneous Penetration Enhancers(第2版,2005)中描述的那些，其中二甲基异山梨醇(dimethyl isosorbide)、油醇和油酸是优选的。美国专利No.6,974,799和美国专利申请公开No.2005/0142095公开的化妆品和/或药物成分还可用于含有根据本发明的OAB的制剂。成膜聚合物、增稠剂、颗粒填料和挥发性溶剂，其适用于配制意图是局部应用来提高眼部(例如睫毛膏、睫毛延伸剂、睫毛调理剂、眼线笔、眉笔)、皮肤(例如霜剂、洗剂、凝胶、浆液、包括化妆品(makeups))和唇部(例如唇膏、唇彩、唇线笔)外观的产品，是本领域普通技术人员熟知的并在美国专利No.6,726,900和6,492,326中描述。

[0110] 不希望被理论束缚，申请人认为本发明的OAB的局部应用加速愈合，原因在于以令人惊讶地发现本发明的OAB上调与β-防卫素的合成相关的基因的表达，β-防卫素是一类由角质形成细胞和免疫细胞产生的具有抗微生物活性的天然(即自体(indigenous))蛋白。将以下3种β-防卫素DEFB4、DEFB1和DEFB103中至少一种的表达上调至少40％的根据本发明的OAB的非限制性实例包括：SEQ ID NO 80(P214)、SEQ ID NO 85(P222)、SEQ ID NO 77(P225)和SEQ ID NO 86(P234)。包含至少一种本发明OAB的，意图是促进受损伤皮肤(即，皮肤已被磨损、撕裂、切伤、割伤、刺伤、划伤、烧伤或其它侵入)愈合的局部应用的组合物可另外含有过氧化氢或能产生过氧化氢的酶(即葡萄糖氧化酶/乳过氧化物酶)。

[0111] 根据本发明的OAB可还用于治疗和/或预防由双脂膜包被的病毒(bilipid envelope viruses)引起的感染，所述感染包括以下：DNA病毒感染(包括但不限于由疱疹病毒科、乳头状瘤病毒、细小病毒科、多瘤病毒引起的感染)；RNA病毒感染；AIDS相关的机会性

感染;双重感染;病毒性肺炎;性传播疾病;病毒性眼部感染。

实施例

[0112] 以下实施例进一步说明本发明。组分和具体成分作为典型性的来提供,并且根据本发明范围内的前述公开,各种修改是可以衍生的。除非另外说明,百分比是总组合物的重量百分比。

[0113] 实施例1——纳米颗粒浓缩物

[0114] A相

[0115] D1水 70-90%

[0116] B相

[0117]

中链甘油三酯（C6-C12）	2 - 8 %
卵磷脂 2 - 8 %中链脂肪酸（C6 - C12）	2 - 8 %
赖氨酸或精氨酸	1 - 2%
SEQ ID NO 12（P228）	10 - 1,000 ppm*

[0118] *来自Therapeutic Peptides Inc.(Baton Rouge,LA)

[0119] 在30-40℃使用高速均化器以10,000-1200rpm将B相混合到A相中约10分钟。然后在胶体研磨机中以大于约10,000psi处理得到的混合物来产生小于约200nm的颗粒大小。将得到的浓缩物以约1%-约20%的浓度加入常规的粗乳剂霜中。

[0120] 实施例2——抗衰老面部凝胶

[0121]

1. D1 水	95-98%
2. 黄原胶	0.1-0.3%
3. 抗坏血酸磷酸镁	1- 3%
4. SEQ ID NO 14（P266）*	10-1,000 ppm
5. 羟甲基甘氨酸钠**	0.3 - 1%

[0122] *来自Therapeutic Peptides Inc.(Baton Rouge,LA)

[0123] **Suttocide A,来自Sutton Labs(Chatham,NJ)

[0124] 将成分2-5加入D1水(#1)中,同时在Silverson搅拌器中以1,000rpm混合直到均质。

[0125] 实施例3——夜用眼霜

[0126] A部分

[0127] 抗坏血酸棕榈酸酯	1.00
[0128] BHT	0.20
[0129] SD醇40-B	1.50
[0130] B部分	
[0131] Sesamum Indicum(芝麻)籽油	1.00

[0132] 神经酰胺3 0.50

[0133] C部分

[0134] 甘油 1.50

[0135] PEG-60杏仁甘油酯 1.00

[0136] 对羟基苯甲酸异丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯、

[0137] 对羟基苯甲酸丁酯 1.00

[0138] D部分

棕榈酸视黄酯	1.00
乙酸生育酚酯	1.00

[0139]

C_{30-45}烷基聚甲基硅氧烷（Alkyl Methicone）	1.00
C_{12-15}烷基苯甲酸酯	7.50
二甲聚硅氧烷（Dimethicone）	2.00

[0140] E部分

[0141] 抗坏血酸磷酸镁 3.00

[0142] 棕榈酸乙基己酯、三山萮精、脱水山梨醇

[0143] 异硬脂酸酯、SEQ ID NO 22(P382) 3.00

[0144] F部分

SD 醇 40-B，SEQ ID NO 23（P387）	0.50
PEG-60 杏仁甘油酯，SEQ ID NO 25（P394）	0.04

[0145]

环聚甲基硅氧烷（Cyclomethicone）、二甲聚硅氧烷交联聚合物	71.81
大豆油、视黄醇	1.00
香料	0.45

[0146] 将A相成分加入主容器中；以400rpm混合同时加热到45-55℃。依次添加B部分、C部分和D部分到主容器中同时以400-800rpm混合。用Silverson搅拌器以2500rpm使其均质化同时加入E部分。加入F部分并以2500rpm均质化同时以1000-1700rpm混合。

[0147] 实施例4-SPF 25防晒剂

[0148] A部分

[0149]

环戊硅氧烷、二氧化钛、氧化铝、PEG-10 二甲聚硅氧烷、聚甲基硅氧烷	60.00
氧化锌，环戊硅氧烷，PEG-10 二甲聚硅氧烷、聚甲基硅氧烷	8.00
环聚甲基硅氧烷、二甲聚硅氧烷醇	1.00
脱水山梨醇异硬脂酸酯	1.50

[0150] B部分

[0151]	二甲聚硅氧烷/乙烯基二甲聚硅氧烷交联聚合物	4.00
	铁氧化物（黑）	0.02
	铁氧化物（红）	0.09
	铁氧化物（黄）	0.25

[0152] C部分

[0153] 环聚甲基硅氧烷、二甲聚硅氧烷交联聚合物 21.90

[0154] D部分

[0155] 三山萮精、山萮酸钙 2.25

[0156] E部分

[0157] 卵磷脂、SD醇40-B 0.50

[0158] 辛酸/癸酸甘油三酯、神经酰胺111 A、

[0159] 胆固醇、乙酸生育酚酯、角鲨烯、

[0160] 棕榈酸视黄酯、SEQ ID NO 1(P291) 10.50

[0161] 将A部分加入主容器中。加热到110℃同时以300-600rpm混合。用Silverson搅拌器将B部分的成分均质化在一起。将B部分加入到A部分中。将C部分和D部分加入到A部分和B部分中。用Silverson搅拌器以1500-2500rpm均质化。冷却到70℃同时混合。将E部分加入到上述混合物中;继续混合直到均匀。

[0162] 实施例5——抗衰老霜

[0163] A部分

[0164] 水 70.27

[0165] 1,3-β-D-葡聚糖乳酸酯(不是源自酵母的) 0.04

[0166] 抗坏血酸磷酸镁 0.40

[0167] B部分

[0168]	山萮氧二甲聚硅氧烷	1.60
	环聚甲基硅氧烷	5.10
	乙酸生育酚酯	0.20
	山萮基三甲基硫酸甲酯铵（Behentrimonium Methosulfate）、鲸蜡硬脂醇	3.60
	二甲聚硅氧烷	2.10
	山萮醇	1.60
	甘油、卵磷脂、棕榈酰肉豆蔻基丝氨酸酯	0.50
[0169]	棕榈酰水解的小麦蛋白	0.30
	鲸蜡硬脂醇、鲸蜡硬脂葡糖苷	2.00

[0170] C部分

[0171]

PEG-7 甘油椰油酸酯（Glyceryl Cocoate）、 PPG-2-鲸蜡硬脂醇聚醚-9、 矢车菊（Centaurium Erythraea）提取物	4.00
甘油、水、豨莶（Siegesbeckia Orientalis）提取物	4.00
聚甲基丙烯酸甘油酯、PEG-8、 SEQ ID NO 60（P373）	2.00
PEG-60 杏仁甘油酯， SEQ ID NO 27（P401）	1.00

[0172] D部分

[0173] 苯氧乙醇、对羟基苯甲酸甲酯、

[0174] 对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸乙酯、

[0175] 对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸异丁酯 0.70

[0176] 香料 0.50

[0177] 将A部分的成分加入主容器中。以500rpm混合同时加热到70℃。以500rpm混合并加热B部分的成分至75℃。将B部分加入到A部分中，同时以500-1500rpm混合。冷却到55℃同时以1200-1600rpm混合。加入C部分同时以1200-1600rpm混合。冷却到45℃同时以1200-1600rpm混合。将D部分加入到A-B-C中并用Silverson高架均化器以3000rpm以每10kg 5分钟进行均质化。

[0178] 实施例6——毛发调理膜

[0179] A相

[0180]

季铵-91（和）西曲硫酸甲酯铵 （和）鲸蜡硬脂醇[1]	1.50
山萮基三甲基硫酸甲酯铵（和）鲸蜡醇 （和）丁二醇[2]	0.80
季铵-93（和）二丙二醇[3]	0.50
硬脂酰氨基丙基二甲胺	0.30
鲸蜡酯	1.50
硬脂醇	3.00

[0181]

PPG-3 苄基醚肉豆蔻酸酯	4.00
Olea Europea（橄榄）果油	1.00
Prunus Amygdalus Dulcis（甜杏仁）油	1.00
绣线菊（Limnanthes Alba）（池花）籽油	1.00

[0182] B相

[0183] 去离子水 添加足量至100

[0184] 柠檬酸结晶 0.05

[0185] C相

甘油（和）水（和）茶（Camellia Sinensis）提取物[4] 0.05

丙二醇（和）水和

掌叶大黄（Rheum Palmatum）提取物[5] 0.05

丁二醇（和）水（和）洋甘菊（Chamomilla Recutita）[6] 0.05

[0186] 苯氧乙醇（和）对羟基苯甲酸甲酯（和）

对羟基苯甲酸乙酯（和）对羟基苯甲酸丙酯（和）

对羟基苯甲酸丁酯（和）对羟基苯甲酸异丁酯[7] 0.05

SEQ ID NO 75（P226） 10 - 1,000 ppm

SEQ ID NO 69（P288） 10 - 1,000 ppm

[0187] D相

[0188] 水解的蔬菜蛋白PG-丙基硅烷三醇 1.00

[0189] [1,2,3,4]可以相关商品名Crodazosoft DBQ、Incroquat Behenyl TMS-50、Incroquat 18-MEA-40和Crodarom Green Tea购自Croda Inc.(Edison,NJ)。

[0190] [5,6]可以商品名称Actiphyte of Rhubarb PG50和Actiphyte of Chamomile BG50购自Active Organics LP(Lewisville,TX)。

[0191] [7]可以Phenonip购自Clariant Corp.(Mount Holly,NC)。

[0192] 将A相和B相的成分分别组合同时混合，并加热到75-80℃。将B相加入到A相中，混合良好。冷却到50℃并将成分加入到C相中同时混合。冷却到35℃和加入相D。冷却到室温和将pH调节到4.5，如有必要的。

[0193] 实施例7——调理睫毛膏

[0194] A相

[0195] 氢化的聚环戊二烯(和)异十二烷 14.29

[0196] 异十二烷 24.64

[0197] B相

[0198] 硅酸锂镁 2.00

[0199] SD醇 1.00

[0200] C相

[0201]	铁氧化物 [C.I. 77499]		7.00
	聚甲基硅倍半氧烷（Polymethylsylsesquioxane）		2.00
	二氧化硅		1.00
	云母（和）二氧化钛		1.00
	环聚甲基硅氧烷（和）PEG/PPG-20/15 二甲聚硅氧烷		3.00
	异十二烷		10.00
[0202]	D相		
[0203]	氯化钠	0.25	
[0204]	去离子水	11.50	
[0205]	对羟基苯甲酸甲酯	0.10	
[0206]	E相		
	C_{18-36} 甘油三酯		5.00
	蜂蜡 SP422		6.00
[0207]	巴西棕榈蜡		3.00
	聚乙烯 617A		3.00
	对羟基苯甲酸丙酯		0.10
[0208]	F相		
[0209]			
	去离子水		2.00
	泛酰醇		0.35
	咪唑烷基脲		0.25
	SEQ ID NO 85（P222）		10 - 1,000 ppm
	SEQ ID NO 80（P214）		10 - 1,000 ppm
[0210]	G相		
[0211]	异十二烷	2.00	
[0212]	纤维素	0.50	

[0213] 将A相原料组合。缓慢加入硅酸锂镁。高速搅拌20分钟。加入SD醇并另外搅拌20分钟。将C相成分组合并高速搅拌45分钟。将凝胶相(A-B)加入C相形成基础物(base)。将D相的成分组合并搅拌直到澄清。将D相缓慢加入基础物(相A-B-C)；继续均质化同时加热到85℃。在70℃将蜡(相E)加入基础物中(相A-B-C-D)；继续均质化。启动空气冷却。在65℃，QS溶剂挥发掉。在42℃，加入F相溶液。在38℃，加入G相浆状液。继续均质化并冷却到25℃。

[0214] 实施例8——衰老迹象的改善

[0215] 局部组合物(包含治疗有效量的本发明寡聚酰化的生物表面活性剂)降低衰老迹象的效力是通过“鱼尾纹”(“Crow's Feet”)区域中浅层线的严重性而可测量的，其通过皮肤肌理和色调的临床评估以及通过自评来进行。除了这些外观上的改善，生物物理参数的

改善,包括皮肤紧绷性和弹性也可用Twistometer衡量。

[0216] 20位成年白种女性受试者,年龄范围为中年-三十多岁到老年-六十多岁,参加研究。她们被选择接受轻度到中度的光损伤,如方法中所说明的。在各次研究访问中由首席研究员或研究助理对受试者进行临床评定。“鱼尾纹”(眼眶)区域中的浅层面部线(SFL)由Packman和Gans方法评定。Packman,E.W.和Gans,E.H,“Topical moisturizers: quantification of their effect on superficial facial lines” J.Soc.Cosmet.Chem.9:1-1 1(1978)。SFL得分是三类线/皱纹数量增加的严重性的加权总和;浅的(nx1)、确定的(nx2)和深的(nx3)。对皮肤表面肌理和色调分组的缺陷严重性(见表3)用0-10模拟得分来评分。

[0217] 在标准条件下,用Nikon D70数码相机拍摄彩色照片,将相机安装在调焦台上以确保复制比率(放大倍数)每次相同。类似地,使用的T-max 100打印胶片并使用相机镜头上的UVA滤器,用Nikon F-100胶片相机拍摄黑白照片。

[0218] 在八周研究结束时,专家评分者使用彩色照片评价基于基线的在外观上的整体改善。评估由个人皮肤特征的变化组成,包括对其中皮肤变得光滑和较少线纹,毛孔不太明显以及皮肤颜色变得更加均匀的程度。

[0219] 使用Finlay描述的那种类型的Twistometer来测量皮肤紧绷性和弹性。Finlay,J.B.“The torsional characteristics of human skin in vivo.”Biomed.Eng.6:567-573(1971)。使用由胶带连接到皮肤表面的圆盘,并通过在固定时间段保持恒定的小电流旋转,来测量扭转拉伸和反弹。当电流关闭时,通过其连接的圆盘可旋转的角度与皮肤紧绷性负相关,扭曲的皮肤的弹性直接与反弹的程度相关。因此,扭转拉伸的降低表示皮肤已变得更紧绷(紧致),反弹的增加表示皮肤已变得更有弹性。

[0220] 除了Twistometer测量,可使用非参数测试(Wilcoxon's Signed Ranks Test或50%概率测试)来评估皮肤状况变化的统计学显著性。这些测试不要求正态分布的假设,适于对顺序量度或顺序量度或“是或否”答案的评分进行分析。对于仪器测量,使用配对差“t-检验”分析来对同一个受试者“前”得分和“后”得分进行比较。

[0221] 虽然本发明的说明性实施方式已被具体描述,,但是应理解的是,不偏离本发明精神和范围的各种其它修改对本领域普通技术人员应是显而易见的并且可以容易地实现。因此,意图不是在此所附的权利要求的范围仅限于上文所述的实施例和说明书,而是权利要求被解释为包括本发明中存在的具有专利新颖性的所有特征,包括可被本发明所属领域的普通技术人员处理为其等同的所有特征。

序列表

<110> Therapeutic Peptides, Inc.
<120> 皮肤美容组合物中的寡聚生物表面活性剂
<130> 533-1010
<160> 100
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 1
Lys Lys Ala Leu
1
<210> 2
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 2
Lys Lys Ala Leu
1
<210> 3
<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 3
Leu Ala Lys Lys
1
<210> 4
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 4
Ile Ala Lys Lys
1
<210> 5
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 5

Leu Ser Lys Lys

1

<210> 6

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<400> 6

Asp Asp Ala Asp

1

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 棕榈酰化的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> 酰胺封端的氨基酸

<400> 7

Ala Ala Lys Arg

1

<210> 8

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 8
Gly Gly Lys Arg
1
<210> 9
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 9
Ala Ala Lys Arg
1
<210> 10
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)

<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 10
Lys Gly Leu Lys
1
<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 11
Lys Thr Thr Lys Ser
1 5
<210> 12
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸

<400> 12
Thr Lys Thr Thr Lys
1 5
<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<400> 13
Lys Lys Gly Glu Met
1 5
<210> 14
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 14
Gly Arg Lys Gly Asp
1 5
<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的

<400> 15
Lys Lys Gly Glu Met
1 5
<210> 16
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 十二烷基
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 16
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 17
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 18
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 18
Lys Leu Ala Lys Lys
1 5
<210> 19
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 19
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 20
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 20
Lys Lys Leu Ala Lys
1 5
<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 21
Lys Lys Gly Leu Lys
1 5
<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 22
Gly Arg Gly Asp Ser
1 5
<210> 23
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 辛酸盐化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 23
Gly Arg Gly Asp Ser
1 5
<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 24
Lys Lys Gly Ile Lys
1 5
<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 25
Lys Lys Gly Leu Lys
1 5
<210> 26
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 26
Lys Lys Ser Leu Lys
1 5
<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 27
Lys Ile Ala Lys Lys
1 5
<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 28
Lys Leu Ala Lys Lys
1 5
<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 29
Ile Ile Ile Lys Lys
1 5
<210> 30
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 30
Lys Leu Ala Lys Lys Ala
1 5
<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 31
Ala Lys Lys Leu Ala Lys
1 5
<210> 32
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> 这些位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 32
Leu Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 33
Leu Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 34
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 34
Pro Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 35
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 35
Lys Leu Ala Lys Lys Leu
1 5
<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 36
Ala Lys Lys Gly Leu Lys
1 5
<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 37
Gly Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 38
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 38
Leu Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 39
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 39
Ser Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 40
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 40
Asp Asp Ser Ser Lys Lys
1 5
<210> 41
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 41
Asp Asp Leu Ala Lys Lys
1 5
<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 42
Ile Ile Ile Ile Ile Lys
1 5
<210> 43
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 43
Asp Ser Asp Asp
1

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(5)
<223> 这些位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 44
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 45
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸

<400> 45
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 46
Lys Lys Gly Ile Lys
1 5
<210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 47
Lys Ile Ala Lys Lys
1 5
<210> 48
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 48
Ala Gly Glu Arg Ala
1 5
<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 49
Lys Leu Ala Lys Lys Leu
1 5
<210> 50
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 50
Leu Lys Leu Ala Lys Lys
1 5
<210> 51
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 51
Leu Lys Leu Ala Lys Lys
1 5
<210> 52
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 52
Ala Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 53
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 53
Lys Lys Lys Ile Ile Ile
1 5
<210> 54
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)

<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 54
Ala Ala Arg Lys
1
<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 55
Lys Lys Leu Ala Lys
1 5
<210> 56
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 56
Lys Lys Ala Leu Lys Leu
1 5
<210> 57

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 57
Lys Ala Lys Leu
1
<210> 58
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 58
Leu Ala Lys Lys
1
<210> 59
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 在该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 59
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 60
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 60
Lys Lys Ser Leu Lys

1 5

<210> 61

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 肉豆蔻酰化的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> 酰胺封端的氨基酸

<400> 61

Leu Ala Ile Lys Lys

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 肉豆蔻酰化的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> 酰胺封端的氨基酸

<400> 62

Lys Lys Ala Leu Lys Lys

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 63
Lys Lys Ala Leu Lys Ala
1 5
<210> 64
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 64
Leu Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 65
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 65
Ile Ile Ile Lys Lys Lys
1 5
<210> 66
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 66
Ser Asp Gly Arg
1
<210> 67
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸

<400> 67
Leu Lys Ala Lys
1
<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 68
Val Gly Val Ala Pro Gly
1 5
<210> 69
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 69
Lys Ala Lys Ala
1
<210> 70
<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 70
Ala Lys Ala Lys
1
<210> 71
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 71
Gly Arg Lys Gly
1
<210> 72
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 72
Gly Arg Lys Gly
1
<210> 73
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 73
Leu Ala Lys Lys
1
<210> 74
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 74
Gly Gln Pro Arg
1
<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 75
Lys Leu Ala Lys Lys
1 5
<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<400> 76
Lys Leu Ala Lys Lys
1 5
<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 77
Lys Lys Gly Glu Met
1 5
<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 78
Lys Arg Gly Lys Pro
1 5
<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<223> 棕榈酰化的
<400> 79
Lys Arg Gly Asp Arg
1 5
<210> 80
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 80
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 81
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 82

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的
<400> 82
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 83
Lys Lys Leu Ala Lys
1 5
<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 棕榈酰化的

<400> 84
Gly Arg Lys Gly Asp
1 5
<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 85
Gly Arg Lys Gly Asp
1 5
<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 86
Lys Leu Ala Lys Lys Leu
1 5
<210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 87
Ala Lys Lys Leu Ala Lys
1 5
<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 88
Ala Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 89

Ser Thr Lys Thr Thr Lys
1 5
<210> 90
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 90
Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg
1 5
<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 91
Leu Ala Lys Leu Ala Lys Lys Ala Phe
1 5
<210> 92
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 92
Leu Ala Lys Lys Ala Leu Lys Ala Phe
1 5
<210> 93
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> 这些位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 93
Lys Leu Ala Lys Lys Leu
1 5
<210> 94
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 94
Thr Lys Thr Ser Lys Ser
1 5
<210> 95
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 95
Lys Arg Gly Asp Arg
1 5
<210> 96
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 96
Lys Ser Ser Lys Ser
1 5

<210> 97
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 97
Lys Thr Thr Lys
1
<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 该位置的氨基酸是“d”氨基酸。
<400> 98
Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 99

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<400> 99
Leu Lys Lys Ala Leu Lys
1 5
<210> 100
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽序列
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 肉豆蔻酰化的
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 酰胺封端的氨基酸
<400> 100
Lys Ala Lys Leu
1