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

(21) PI 0717376-8 A2

* B R P I 0 7 1 7 3 7 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 24/10/2007
(43) Data da Publicação: 29/10/2013
(RPI 2234)

(51) Int.Cl.:
C07K 14/705
C07K 14/47
A61K 8/64
A61Q 19/08

(54) Título: PEPTÍDEOS INIBIDORES DA EXOCITOSE NEURONAL **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 25/10/2006 ES ES200602720

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

(72) Inventor(es): Antonio Ferrer Montiel, Berta Ponsati Obiols, Cristina Carreño Serraima, Jimena Fernandez Carneado, Joan Cebrian Puche, Nuria Almiñana Domenech, Wim Van Den Nest

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT ES2007000603 de 24/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/049945de 02/05/2008

PEPTÍDEOS INIBIDORES DA EXOCITOSE NEURONAL

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a peptídeos capazes de regular a exocitose neuronal e as composições cosméticas ou farmacêuticas que contém tais peptídeos de utilidade no tratamento daquelas condições que requeiram uma regulação da exocitose neuronal, como por exemplo, a espasmodicidade dos músculos, a assimetria facial e/ou as rugas faciais, principalmente as rugas de expressão.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Um dos sinais mais visíveis do envelhecimento do ser humano são as mudanças por que passa a pele: ressecamento, aparecimento de manchas, flacidez e rugas. Estes efeitos podem ser causados por agentes externos como a exposição constante ao sol, a contaminação atmosférica ou o contato com agentes químicos presentes em, por exemplo, produtos de limpeza, mas também são conseqüência de trocas fisiológicas, bioquímicas e histológicas intrínsecos do organismo humano, devidos a diminuição da síntese de proteínas como o colágeno ou a elastina, a um aumento da proteólise, e a uma ruptura geral da barreira da pele, do tecido conectivo e da coesão.

Diferentes princípios ativos têm sido descritos para a prevenção ou diminuição dos sintomas do envelhecimento, como por exemplo: retinóides, hidroxiácidos, flavonóides ou derivados de vitamina C e E. Tais compostos atuam normalmente melhorando a hidratação da pele, aumentando a renovação celular ou prevenindo a degeneração dos tecidos que formam a pele; sem dúvida, sua eficácia na prevenção ou tratamento das rugas faciais motivadas pela contração dos

músculos é limitada. A base ou mecanismo de formação das rugas faciais de expressão é uma tensão dos músculos da epiderme que arrastam a pele até o interior. Esta tensão muscular é o resultado de uma hiperatividade dos nervos dos músculos faciais. A hiperatividade nervosa se caracteriza por uma liberação incontrolada e excessiva de neurotransmissores que excitam as fibras musculares. Por êle, as moléculas que regulam a exocitose neuronal contribuem para relaxar a tensão muscular e, consequentemente, a eliminar as rugas faciais.

Existe, pois, a necessidade de desenvolver novos princípios ativos com eficácia provada para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para regular a exocitose neuronal e, portanto, para tratar a elasticidade dos músculos e reduzir e/ou eliminar a assimetria facial e/ou as rugas faciais, especialmente as rugas de expressão.

Se entende por rugas de expressão aquelas que são consequência do estresse que exercem as contrações dos músculos faciais responsáveis de produzir as expressões do rosto sobre a pele do rosto. As rugas de expressão estão normalmente localizadas na testa, no espaço entre as sobrancelhas, ao redor da boca e/ou ao redor dos olhos. Dependendo da forma do rosto, a frequência das expressões e a existência de tics (movimentos convulsivos, que se repetem com frequência, produzidos pela contração involuntária de um ou vários músculos, neste caso do rosto) as rugas de expressão podem aparecer inclusive na adolescência. Os fatores externos como a exposição ao sol acentuam sua profundidade e sua visibilidade.

Com o objetivo de reduzir e/ou eliminar as rugas de

expressão se tem empregado amplamente as toxinas botulínicas, em especial o serotipo A (BOTOX® Cosmetic, Allergan Inc.) *[Carruthers J.D. e Carruthers J.A. (1992) "Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxin" J. Dermatol. Surg. Oncol. 18, 17-21; Mendez-Eastman S.K. (2003) "Botox: a review" Plast. Surg. Nurs. 23, 64-69])*. O tratamento terapêutico e cosmético com BOTOX® consiste na injeção localizada de preparados farmacêuticos (complexo botulina A-hematoglutinina, 500 kDa) diluídos nas zonas onde se localiza a tensão muscular. Os efeitos paralisantes da toxina são reversíveis com uma duração média de 6 meses *[Jankovic J. e Brin F.M. (1991) "Therapeutic uses of botulinum toxin" New Engl. J. Med. 324, 1186-1194; Jankovic J. (1994) "Botulinum toxin in movement disorders" Curr. Opin. Neurol. 6, 358-366]*. O tratamento, portanto, requer a injeção repetida de toxina botulínica. O problema principal deste tratamento é a possibilidade de que se desencadeie uma reação imune contra o preparado farmacêutico devido a que, pelo seu tamanho molecular, pode ser objeto de reconhecimento pelo sistema imunológico do paciente. A aparição de anticorpos contra a toxina botulínica constitui um grave problema já que contribui a uma clara perda de eficácia do tratamento *[Jankovic J. e Brin F.M. (1991) "Therapeutic uses of botulinum toxin" New Engl. J. Med. 324, 1186-1194; Jankovic J. (1994) "Botulinum toxin in movement disorders" Curr. Opin. Neurol. 6, 358-366; Jankovic J. e Brin M.F. (1997) "Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications" Muscle Nerve Suppl. 6, S129-S145; Davis L.E. (1993) "Botulinum toxin-from poisão to medicine" West J.*

Med. 128, 25-28; Hughes A.J. (1994) "Botulinum toxin in clinical practise" Drugs 48, 888-893; Hambleton P. (1992) "Clostridium botulinum toxins a geral review of invellvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use" J. Neurol. 239, 16-20; Borodic G.E. e Pearces L.B. (1994) "New concepts in botulinum toxin therapy" Drug Safety 11, 145-152; Brin M.F., Blitzer A., Stewart C., Pine Z., Borg-Stein J., Miller J., Nagalapura N.S. e Rosenfeld D.B. (1993) "Disorders with excesive muscle contraction: Candidates for treatment with intramuscular botulinum toxin (BoTox®)" Botulinum and Tetanus Neurotoxins (Ed. B.R. DasGupata), 559-576]. Esta perda de eficácia do tratamento com BOTOX® implica na necessidade de aumentar a concentração do preparado em tratamentos posteriores, que, por sua vez, produz uma potencialização da resposta imunológica. Como alternativa ao tratamento com toxina botulínica do sorotipo A se tem discutido o uso de sorotipos diferentes das toxinas botulínicas, tais como BoTox B, BoTox F e BoTox E. Não obstante, a aplicação de preparados farmacêuticos com sorotipos diferentes não pode ser considerada como uma solução ao problema já que, mais cedo ou mais tarde, a reação imunológica pode voltar a acontecer. Além disso, o tratamento com toxinas butolínicas é caro devido, principalmente, ao trabalho e a instabilidade das preparações farmacêuticas que as contenham.

Existe, portanto, uma necessidade imperiosa de desenvolver moléculas que imitem os efeitos paralisantes das toxinas botulínicas, mas que estejam dotadas de estruturas moleculares muito mais sensíveis e estáveis, que

não induzam reações imunológicas, e cujo custo de produção seja econômico. As moléculas de natureza peptídica cumprem estas propriedades.

A nível molecular, as toxinas botulínicas são proteases que degradam proteínas neuronais que estão envolvidas no mecanismo de exocitose ativada pelo íon cálcio *[Schiavo G., Rossetto O. e Montecucco C. (1996) "Bases Moleculares do tétanos e do botulismo" Investigação e Ciencia 234, 46-55; Montecucco C. e Schiavo G. (1994) "Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins" Mol. Microbiol. 13, 1-8; Schiavo G., Rosetto O., Benfenati F., Poulain B. e Montecucco, C. (1994) "Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus" Ann. NY Acad. Sci. 710, 65-75]*. Por exemplo, a toxina botulínica A, a mais comumente utilizada em clínica e cosmética por suas aplicações na eliminação das rugas faciais e da assimetria facial, e para suavizar a sintomatologia de enfermidades espasmódicas, trunca a proteína neuronal SNAP-25. Esta proteína SNAP-25 joga um papel fundamental na neuro secreção já que está envolvida na formação de um complexo protéico (conhecido com o nome de complexo SNARE ou de fusão) que dirige e controla a liberação da acetilcolina acumulada nas vesículas. o núcleo de tal complexo de fusão é constituído das proteínas SNAP-25 e sintaxina, localizadas na membrana plasmática presináptica, e a proteína sinaptobrevina ou VAMP, localizada na membrana plasmática vesicular *[Calakos N. e Scheller R.H. (1996) "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" Physiol. Rev. 76, 1-29; Sutton R.B.,*

Fasshauer D., Jahn R. e Brunger A.T. (1998) "Crystal structure of a SNARE complex invellved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" Nature 395, 347-353]. A função principal do complexo de fusão é aproximar e colocar em contato a vesícula carregada de neurotransmissor (acetilcolina) com a membrana plasmática pré-sináptica *[Calakos N. e Scheller R.H. (1996) "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" Physiol. Rev. 76, 1-29; Sutton R.B., Fasshauer D., Jahn R. e Brunger A.T. (1998) "Crystal structure of a SNARE complex invellved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" Nature 395, 347-353]*. Desta forma, em resposta a uma elevação da concentração de cálcio, se favorecerão a fusão de ambas as membranas plasmáticas, produzindo assim a liberação do neurotransmissor. Portanto, tal complexo protéico SNARE de acoplagem e fusão vesicular constitui um alvo para controlar a neuro secreção. O truncamento de qualquer das proteínas que formam o complexo de fusão impede sua montagem e, assim, inibe a liberação vesicular e regula a exocitose neuronal.

É conhecido, tecnicamente, que determinados peptídeos derivados das sequências das proteínas que formam o complexo SNARE são capazes de inibir a exocitose neuronal, como por exemplo os peptídeos derivados dos domínios amino e carboxilo da proteína SNAP-25 *[Apland J.P., Biser J.A., Adler M., Ferrer-MontiO A.V., Montal M., Canaves J.M. e Filbert, M.G. (1999) "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an aplysia synapse" J. Appl. Toxicol. 19, Suppl.1: S23-S26; Mehta P.P., Batternger E. e Wilsão M. (1996) "SNAP-25 and*

synaptotagmin invellvement in the final Ca^{2+}-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 10471-10476; Ferrer-MontiO A.V., Gutierrez L.M., Apland J.P., Canaves J.M., Gil A., Viniegra S., Biser J.A., Adler M. e Montal M. (1998) "The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking" FEBS Lett. 435, 84-88; Gutierrez L.M., Canaves J.M., Ferrer-MontiO A.V., Reig J.A., Montal M. e Viniegra S. (1995) "A peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca^{2+}-dependent exocytosis in chromaffin cells" FEBS Lett. 372, 39-43; Gutierrez L.M., Viniegra S., Rueda J., Ferrer-MontiO A.V., Canaves J.M. e Montal M. (1997) "A peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits secretory vesicle docking in chromaffin cells" J. Biol. Chem. 272, 2634-2639; Blanes-Mira C, Valera E., Fernández-Ballester G., Merino J.M., Viniegra S., Gutierrez L.M., Perez-Payá E. e Ferrer-MontiO A. (2004) "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP-25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" J. Neurochem. 88, 124-135], os peptídeos derivados da sequência de aminoácidos da sintaxina *[Martin F., Salinas E., Vazquez J., Soria B. e Reig J.A. (1996) "Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for Ca^{2+}-but not for guanosine 5´-[gamma-thio]thriphosphate-induced secretion" Biochem. J. 320, 201-205]*, da sinaptobrevina *[Cornille F., Deloye F., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P. e Poulain B. (1995) "Inhibition of neurotransmitter release by synthetic proline-rich peptides shows that the N-*

terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis" J. Biol. Chem. 270, 16826-16830], da sinaptotagmina *[Mehta P.P., Batternger E. e Wilsão M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin invellvement in the final Ca^{2+}-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 10471-10476]* e da proteína snapin *[Ilardi J.M., Mochida S. e Sheng Z.H. (1999) "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmisión" Nat. Neurosci. 2, 119-124]*. Do mesmo modo, se tem descrito também peptídeos sintéticos obtidos por desenho racional ou por rastreamento de quimiotecas sintéticas que são capazes de interferir na formação do complexo SNARE inibindo a exocitose neuronal *[Blanes-Mira C., Pastor M.T., Valera E., Fernández-Ballester G., Merino J.M., Gutierrez L.M., Perez-Paya E. e Ferrer-MontiO A. (2003) "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an α-helix-constrained combinatorial library" Biochem J. 375, 159-166]*.

A aplicação industrial deste tipo de compostos tem sido limitada. A indústria cosmética tem realizado importantes esforços para desenvolver compostos que imitem a ação das toxinas botulínicas com uso exclusivo no tratamento e prevenção da formação das rugas de expressão *[Blanes-Mira C., Clemente J., Jodas G., Gil A., Fernández-Ballester G., Ponsati B., Gutierrez L.M., Pérez-Payá E. e Ferrer-Montiel, A. (2002) "A synthetic hexapeptide (Argireline®) with anti-wrinkle activity" Int. J. Cosmetic Res. 24, 303-310]*. Especificamente, a patente EP1,180,524 de Lipotec, S.A. descreve peptídeos derivados do fragmento

amino-terminal da proteína SNAP-25 que possuem efeitos anti-rugas, e a solicitação internacional WO97/34620 descreve também peptídeos derivados da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25, especificamente de sua região carboxi-terminal, ou da sinaptobrevina ou da sintaxina capazes de inibir a exocitose neuronal.

Nenhuma das patentes descritas anteriormente se refere a derivados modificados quimicamente de maneira irreversível dos peptídeos derivados da proteína SNAP-25 como agentes reguladores da exocitose neuronal. A patente EP1,180,524 descreve potenciais modificações químicas reversíveis dos peptídeos do extremo amino-terminal da proteína SNAP-25 com a finalidade de aumentar sua biodisponibilidade e sua facilidade de passagem da barreira hematoencefálica e do tecido epitelial, tais como a esterificação das cadeias laterais dos resíduos de aspártico e glutâmico, que posteriormente vão ser degradados em vivo por esterases intracelulares, recuperando-se o peptídeo não modificado responsável pela atividade biológica. Surpreendentemente, o solicitante da presente invenção descobriu que modificações quimicamente irreversíveis dos extremos amino- e/ou carboxi-terminal de tais peptídeos não só lhes conferem maior resistência à degradação frente a proteases intracelulares provocando uma maior duração de seu efeito como reguladores da exocitose neuronal, surpreendentemente, mas são capazes de potencializar sua eficácia in vitro de duas a trinta vezes relativamente ao correspondente peptídeo não modificado.

A modificação de proteínas com cadeias lipídicas está descrita como modificação irreversível quando esta se

realiza sobre grupos amino presentes em suas sequências, quer seja em seu extremo amino-terminal, quer seja nas cadeias laterais dos resíduos de lisina, considerando que quando esta se realiza sobre os grupos tiol dos resíduos de cisteína se considera reversível, já que o peptídeo ou proteína modificados são hidrolisados in vivo pelas correspondentes tioesterases *[Magee A.I. (1990) "Lipid modification of proteins and its relevance to protein targeting" J. Cell Sci. 97, 581-584; Mumby S.M. (1997) "Reversible palmitoylation of signaling proteins" Curr. Opin. Cell Biol. 9, 148-154]*. Na técnica atual, se encontram descritos exemplos de modificações irreversíveis de peptídeos com derivados de cadeias de ácidos graxos com o objetivo de melhorar sua eficiência in vivo, aumentando sua permeação através da pele *[Lintner K. e Peschard O. (2000) "Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product" Int. J. Cosmet. Sci. 22, 207-218]* ou conseguindo uma melhor resposta imunológica para seu desenvolvimento como potenciais vacinas *[Gahery H., Choppin J., Bourgault I., Fischer E., Maillere B. e Guillet J.G. (2005) "HIV preventive vaccine research at the ANRS: the lipopeptide vaccine approach" Therapie 60, 243-248]*, assim como para induzir um maior efeito citotóxico quer seja em bactérias *[Eisenstein B.I. (2004) "Lipopeptides, focusing on daptomycin, for the treatment of Gram-positive infections" Expert Opin. Investig. Drugs 13, 1159-1169]* ou em fungos *[Avrahami D. e Shai Y. (2004) "A New Group of Antifungal and Antibacterial Lipopeptides Derived from Non-membrane Active Peptides Conjugated to Palmitic Acid" J. Biol. Chem.*

279, 12277-12285]. Este tipo de modificações nem sempre provoca uma mudança na eficácia in vitro de tais peptídeos; por exemplo a palmitoilação do tripeptídeo GHK não modifica sua capacidade de induzir a síntese de colágeno em fibroblastos *[Lintner K. e Peschard O. (2000) "Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product" Int. J. Cosmet. Sci. 22, 207-218]*, de modo que um conhecedor da matéria no presente momento desta invenção não poderia dizer se a modificação de um peptídeo com um grupo hidrocarbonado aumentaria, diminuiria ou deixaria inalterada sua eficácia *in vitro* como a do correspondente peptídeo sem modificação.

É também conhecido, tecnicamente, a modificação química irreversível de peptídeos e proteínas mediante a incorporação covalente de unidades repetitivas de polietilenglicol, conhecida como "PEGilação", basicamente com a finalidade de aumentar o tempo de vida médio *in vivo*, diminuir a toxicidade e reduzir a imunogenicidade e antigenicidade dos peptídeos e proteínas *[Savelca K.V., Abuchowski A., van é T., Davis F.F. e Palczuk N.C. (1979) "Preparation of a non-immunogenic arginase by the covalent attachment of polyethylene glycol" Biochim. Biophys. Acta 578, 47-53; Hershfield M.S., Buckley R.H., Greenberg M.L., Melton A.L., Schiff R., Hatem C., Kurtzberg J., Markert M.L., Kobayashi R.H., Kobayashi A.L., et al. (1987) "Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase" N. Engl. J. Med. 316, 589-596; Katre N.V. (1990) "Immunogenicity of recombinant IL-2 modified by covalent attachment of polyethylene glycol" J. Immunol. 144, 209-213; Wang Q.C.,*

Pai L.H., Debinski W., FitzGerald D.J. e Pastan I. (1993) "Polyethylene glycol-modified chimeric toxin composed of transforming growth factor oc and Pseudomonas exotoxin" Cancer Res. 53, 4588-4594; Clark R., Olsão K., Fuh G., Marian M., Mortensen D., Teshima G., Chang S., Chu H., Mukku V., Canova-Davis E., Somers T., Cronin M., Winkler M. e Wells J.A. (1996) "Long-acting growth hormones produced by conjugation with polyethylene glycol" J. Biol. Chem. 271, 21969-21977; He X.H., Shaw P.C. e Tam S.C. (1999) "Reducing the immunogenicity and improving the in vivo activity of trichosanthin by site-directed pegylation" Life Sci. 65, 355-368; Harris J.M. e Chess R.B. (2003) "Effect of PEGylation on pharmaceuticals" Nat. Rev. Drug Discov. 2, 214-221]. Os exemplos existentes tecnicamente conhecidos descrevem modificações dos peptídeos e proteínas com o objetivo de melhorar suas propriedades farmacológicas de distribuição e eliminação e assim melhorar sua atividade biológica *in vivo* sem alterar sua atividade biológica in vitro, mas em nenhum caso sugerem que o potencial PEGilação possa incrementar a atividade biológica da proteína in vitro, muito pelo contrário, existem exemplos descritos como o caso do interferon PEGilado em que a atividade in vitro se vê reduzida comparando-a com a do interferon nativo *[Rajender Reddy K., Modi M.W. e Pedder S. (1992) "Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C" Adv. Drug Deliv. Rev. 54(4), 571-86].*

Surpreendentemente, com a presente invenção se demonstra que a modificação química de maneira irreversível de sequências peptídicas derivadas da proteína SNAP-25 é

capaz de aumentar a eficácia de tais sequências na inibição da exocitose neuronal. Não existe nenhum indício, no estado da técnica, de que tais modificações devam incrementar a eficácia inibidora de tais peptídeos, motivo pelo qual um experiente na matéria não poderia deduzir a natureza das modificações requeridas dos peptídeos para potencializar sua capacidade inibidora da exocitose neuronal.

Assim, a presente invenção proporciona uma nova solução para as necessidades existentes que compreende o descobrimento de umas sequências peptídicas derivadas da proteína SNAP-25 modificadas quimicamente de maneira irreversível capazes de inibir a exocitose neuronal de maneira mais eficaz e prolongada que os correspondentes peptídeos não modificados já conhecidos no estado da técnica.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma solução sensível, eficaz e sem riscos para a regulação da exocitose neuronal, que compreende na aplicação no corpo de um mamífero de uma composição que contém, ao menos, um peptídeo que tem uma sequência de aminoácidos derivada da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25 estando modificado quimicamente de maneira irreversível em suas extremidades amino e/ou carboxi-terminal.

Portanto, um primeiro aspecto da invenção se refere a um peptídeo capaz de regular a exocitose neuronal, segundo a fórmula geral (I):

$$R_1\text{-AA-}R_2$$

(I)

seus estereoisômeros e misturas dos mesmos, racêmicos

ou não, e os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, onde

AA é uma sequência de 3 a 40 aminoácidos adjacentes contida na sequência de aminoácidos SEQ ID No. 1;

R_1 é selecionado do grupo formado por H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil;

e R_2 é selecionado do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos;

com a condição de que quando R_1 é H ou acetil, R_2 não é amino, hidroxil ou tiol não substituídos.

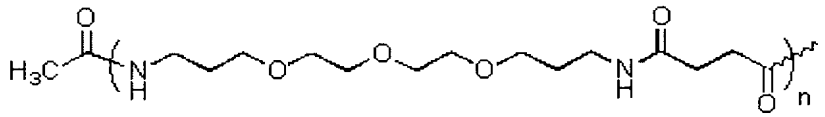
As estruturas preferidas dos peptídeos representados na fórmula geral (I) são aquelas onde

R_1 é H ou acetil ou um grupo acil de C_3 a C_{24} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado ou um polímero de polietil englicol;

R_2 é amino ou hidroxil substituídos opcionalmente com grupos alifáticos de C_1 a C_{24} lineares, ramificados ou cíclicos, saturados ou insaturados;

com a condição de que quando R_1 é H ou acetil, R_2 não é amino nem hidróxil não substituídos.

Estruturas mais preferida são aquelas em que o polímero de polietilenglicol é



onde n pode variar de 1 a 100, e mais preferencialmente pode variar entre 1 e 5.

Adicionalmente, estruturas preferidas são aquelas onde R_1 é um grupo acil de fórmula $CH_3-(CH_2)_m-CO-$, onde m pode variar entre 1 e 22.

Os peptídeos da presente invenção podem existir como estereoisômeros ou misturas de estereoisômeros; por exemplo: os aminoácidos que os compõem podem ter configuração L-, D-, ou ser racêmicos independentemente um do outro. Portanto, é possível obter misturas isoméricas assim como racêmicas ou misturas diastereoméricas, ou diasteroisômeros puros ou enantiômeros, dependendo do número de carbonos assimétricos e de quais isômeros ou misturas isoméricas estejam presentes. As estruturas preferidas dos peptídeos da invenção são isómeros puros, tais como, enantiômeros ou diasteroisômeros.

Dentro do contexto da presente invenção, o termo "grupo alifático" se refere a um grupo hidrocarbonado saturado ou insaturado, linear ou cíclico.

O termo "grupo hidrocarbonado" se utiliza, na presente invenção, para abarcar, por exemplo, os grupos alquil, alquenil e alquinil.

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

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

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

O termo "grupo cíclico" se refere a um anel fechado

hidrocarbonado, que pode ser classificado como grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico.

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

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

O termo "grupo heterocíclico" se refere a um anel fechado hidrocarbonado, no qual um ou mais de um dos átomos do anel é um elemento diferente do carbono (por exemplo, nitrógeno, oxigênio, enxofre, etc.).

O termo "polímero de polietilenoglicol" se refere a cadeias hidrocarbonadas, substituídas ou não, que contêm unidades repetitivas do grupo $-CH_2CH_2O-$.

Conforme o entendimento nesta área técnica, a existência de um alto grau de substituição não é unicamente tolerado, mas sim aconselhado. Portanto, pode existir substituição nos peptídeos da presente invenção. Com a finalidade de simplificar a presente descrição da invenção, os termos "grupo" e "bloqueado" serão utilizados para diferenciar entre espécies químicas que permitem substituição ou que podem ser substituidas ("grupo"), e aquelas que não permitem substituição ou que não podem ser substituídas ("bloqueado"). Desta forma, quando o termo "grupo" é usado para descrever um substituinte químico, o material químico descrito inclui tanto o grupo não substituído como aquele que contêm os átomos de O, N ou S.

Por outro lado, quando o termo "bloqueado" é utilizado para descrever um composto químico ou substituinte, somente poderá ser incluído material químico não substituído. Por

exemplo, a expressão "grupo alquil" incluirá não somente substituintes alquílicos saturados de cadeia aberta, tais como metil, etil, propil, isobutil e similares, mas também substituintes alquílicos que contenham outros substituintes conhecidos tecnicamente, tais como hidroxi, alcoxi, amino, carboxil, carboxamido, átomos de halógeno, ciano, nitro, alquilsulfonil, e outros. Deste modo, "grupo alquil" inclui grupos éteres, haloalquilos, alcoóis, tióis, carboxilas, aminas, hidroxialquilas, sulfoalquilas, guanidinas, e outros. Por outro lado, a expressão "bloqueado alquil" se limita unicamente à inclusão de substituintes alquílicos saturados de cadeia aberta, tais como metil, etil, propil, isobutil e similares.

No contexto da presente invenção "sequência de aminoácidos derivada da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25" significa qualquer sequência de aminoácidos ou fragmento contido na sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25, definida pela SEQ ID No.1, ou qualquer sequência de aminoácidos que seja diferente de uma sequência contida na sequência SEQ ID No.1 por mutação, inserção, deleção ou substituição de pelo menos um aminoácido, ou por degeneração do código genético, sempre e quando corresponda a um peptídeo que possua a atividade da proteína SNAP-25. As mutações, inserções ou substituições podem ter lugar mediante aminoácidos codificados geneticamente ou mediante aminoácidos não codificados, naturais ou não, como, por exemplo, e sem signiificado limitado, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-

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

Dentro dos peptídeos da invenção derivados da sequência de aminoácidos de SNAP-25 definida pela SEQ ID No.1 e modificados quimicamente de maneira irreversível, as sequências preferidas são aquelas que possuem uma sequência de aminoácidos contida na sequência da regão amino-terminal da proteína SNAP-25, definida pela SEQ ID No. 2, ou da região carboxi-terminal da proteína SNAP-25, definida pela SEQ ID No. 3, mais preferencialmente contidas na região compreendida entre os resíduos 10 a 22, definida pela SEQ ID No.4, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 25 a 40, definida pela SEQ ID No.5, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 65 a 81, definida

pela SEQ ID No.6, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 181 a 206, definida pela SEQ ID No.7, mais concretamente contidas na região compreendida entre os resíduos 12 a 19, definida pela SEQ ID No.8, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 26 a 38, definida pela SEQ ID No.9, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 68 a 79, definida pela SEQ ID No.10, e especificamente contidas na região compreendida entre os resíduos 12 a 17, definida pela SEQ ID No.11.

Assim mesmo, a invenção também inclui peptídeos substancialmente homólogos aos peptídeos derivados da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25, modificados quimicamente de maneira irreversível. Por "peptídeos substancialmente homólogos" se entende aquelas sequências de aminoácidos que são no mínimo 60%, preferencialmente 80% e mais preferencialmente 95% idênticas à sequência SEQ ID No.1. O "percentual de identidade" se refere ao percentual de aminoácidos que são idênticos entre duas sequências de aminoácidos que se comparam, depois de um alinhamento ótimo destas sequências, onde tal porcentagem é meramente estatística e as diferenças entre as duas sequências de aminoácidos se distribuem aleatoriamente ao longo da sequência. Por "alinhamento ótimo" se entende aquele alinhamento das sequências de aminoácidos que dá lugar a um maior percentual de identidade. O percentual de identidade se calcula determinando o número de posições idênticas na qual um aminoácido é idêntico nas duas sequências que se comparam, dividindo o número de posições idênticas pelo número de posições comparadas e multiplicando o resultado obtido por 100 para obter o percentual de identidade entre

as duas sequências. As comparações de sequências entre duas sequências de aminoácidos podem ser feitas manualmente ou através de programas informatizados como, por exemplo, o algorítmo BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), acessível pela internet no site http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/.

Dentro do âmbito da presente invenção se encontram os sais cosmética ou farmacêuticamente aceitáveis dos peptídeos proporcionados por esta invenção. O termo "sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis" inclui os sais habitualmente utilizados para formar sais metálicos ou sais de adição de ácidos, podendo ser orgânicos (como, por exemplo, acetato, citrato, oleato, trifluoroacetato, oxalato ou gluconato entre outros) ou inorgânicos (como por exemplo cloro, sulfato, borato ou carbonato entre outros). A natureza do sal não é crítica, sempre e quando seja cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitável. Os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis dos peptídeos da invenção podem ser obtidos por métodos convencionais, bem conhecidos pelo estado da técnica.

A síntese dos peptídeos da invenção pode realizar-se segundo métodos convencionais, conhecidos pelo estado da técnica, como, por exemplo, a adaptação dos métodos de síntese de peptídeos em fase sólida *[Stewart J.M. e Young J.D. (1984) "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition" Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. e Bodanzsky A. (1984) "The practice of Peptide Synthesis" Springer Verlag, New Cork; Lloyd-Williams P., Albericio F. e Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)]*, a

síntese em solução, uma combinação dos métodos de síntese em fase sólida e em solução ou a síntese enzimática *[Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" J.Biol.Chem. 255, 8234-8238].*

Os peptídeos podem ser obtidos tanto por fermentação de uma cepa bacteriana, modificada ou não por engenharia genética com o objetivo de produzir as sequências desejadas, ou também por hidrólise controlada de proteínas de origem animal ou vegetal, preferencialmente vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contenham, pelo menos, a sequência desejada.

Por exemplo, um método de obtenção dos peptídeos da invenção é aquele no qual se faz reagir um fragmento do peptídeo da invenção que possui um grupo carboxil livre ou um derivado reativo deste, com um fragmento complementar, que possui um grupo amina, com pelo menos um átomo de hidrogênio livre, com a consequente formação de uma ligação tipo amida, e onde tais fragmentos apresentam os grupos funcionais que não participam na formação da ligação tipo amida, se houver, convenientemente protegidas, com grupos protetores temporários ou permanentes.

Outro exemplo de método de obtenção dos peptídeos da presente invenção é aquele no qual se faz reagir um fragmento do peptídeo da invenção que possui um grupo cessante, como por exemplo o grupo tosil, o grupo mesil e grupos halógenos entre outros, com um fragmento complementar que possui um grupo amino com pelo menos um átomo de higrogênio livre mediante uma reação de substituição nucleófila, e onde tais fragmentos apresentam os grupos funcionais que não participan na formação da

ligação N-C, se houver, convenientemente protegidos, com grupos protetores temporários ou permanentes. Exemplos de grupos protetores, sua introdução e sua eliminação, podem ser encontradas descritas na literatura *[Greene T.W. (1981) "Protective groups in organic synthesis" John Wiley & Sãos, New Cork; Atherton B. e Sheppard R.C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" IRL Oxford University Press]*. O termo "grupos protetores" inclui também os suportes poliméricos empregados na síntese em fase sólida.

Quando a síntese se realiza total ou parcialmente em fase sólida, podem ser relacionados como suportes sólidos para utilizar no método da invenção, os suportes de poliestireno, polietilenglicol injetado em poliestireno e similares, como por exemplo resinas *p*-metilbenzhidrilamina (MBHA) *[Matsueda G.R. e Stewart J.M. (1981) "A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides" Peptides 2, 45-50]*, resinas 2-clorotritilo *[(a) Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. e Schäfer W. (1989) "Darstellung geschützter peptid-fragmente unter einsatz substituierter triphenylmethyl-harze" Tetrahedron Lett. 30, 3943-3946; (b) Barlos K., Gatos D., Kapolos S., Papaphotiu G., Schäfer W. e Wenqing Y. (1989) "Veresterung veln partiell geschützten peptid-fragmenten mit harzen. Einsatz veln 2-chlorotritylchlorid zur synthese veln Leu15 -gastrin I" Tetrahedron Lett. 30, 3947-3951]*, resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) e similares, que podem incluir ou não um espaçador labial, tal como ácido 5-(4-aminometil-3,5-

dimetoxifenoxi) valérico (PAL) *[Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudsão D. e Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl3,5-dimethoxy-phenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" J. Org. Chem. 55, 3730-3743]*, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) *[Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" Tetrahedron Lett. 28, 3787-3790]*, Wang *[Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" J.Am.Chem.Soc. 95, 1328-1333]* e similares, que permitem a desproteção e excisão simultânea do composto do suporte polimérico.

Os peptídeos da invenção podem ser administrados para regular a exocitose neuronal por qualquer meio que produza o contato dos compostos com o local de ação do mesmo no corpo de um mamífero, preferencialmente o do ser humano, em forma de composição que os contêm. Neste sentido, a invenção proporciona uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosmética ou farmacêuticamente aceitáveis. Tais composições podem ser preparadas mediante métodos convencionais conhecidos pelos especialistas na matéria.

Os peptídeos da invenção são utilizados na composição cosmética ou farmacêutica da presente invenção em concentrações cosmética ou farmacêuticamente efetivas para

conseguir o efeito desejado; de forma preferida entre 0.00000001% (em pêso) e 20% (em pêso); preferencialmente entre 0.00001% (em pêso) e 10% (em pêso) e mais especificamente entre 0.0001% (em pêso) e 5% (em pêso).

Os peptídeos objeto da presente invenção tem uma solubilidade em água variável, segundo a natureza de sua sequência ou a modificação nas extremidades amino e carboxi-terminal que apresentem. Aqueles que não sejam solúveis em água podem solubilizar-se em solventes convencionais cosmética ou farmacêuticamente aceitáveis tais como, por exemplo: etanol, propanol ou isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol ou polietilenglicol.

A quantidade farmacêuticamente efetiva dos peptídeos e/ou composições farmacêuticas segundo a invenção, que deve ser administrada para tratar um estado patológico, assim como sua dosagem, dependerá de numerosos fatores, incluindo a idade, estado do paciente, a gravidade da alteração ou transtorno, a via e frequência de administração dos peptídeos em particular a utilizar.

As composições farmacêuticas que contêm os peptídeos da invenção podem apresentar-se em qualquer forma de administração, por exemplo, sólida ou líquida, e podem administrar-se por qualquer via apropriada, por exemplo, por via oral, nasal, parenteral, retal, tópica ou transdérmica, para o qual se incluirão os excipientes farmacêuticamente aceitáveis necessários para a formulação da forma de administração desejada. No contexto da presente invenção, o termo "parenteral" inclui injeções subcutâneas, intradérmicas, intravasculares como, por exemplo

intravenosas, intramusculares, espinhais, intracranianas, intraarticulares, intratecais e intraperitoniais, assim como qualquer outra injeção similar ou técnica de infusão. Uma revisão das diferentes formas farmacêuticas de administração de medicamentos e dos excipientes necessários para a obtenção das mesmas pode ser encontrado, por exemplo, no "Tratado de Farmácia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

Os peptídeos da invenção também podem ser incorporados previamente em sistemas de transporte e/ou em sistemas de liberação sustentada de cosméticos ou farmacêuticos como liposomas, milipartículas, micropartículas e nanopartículas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas e nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas e nanocápsulas, assim como em microemulsões e nanoemulsões, com a finalidade de conseguir uma maior penetração do princípio ativo e/ou melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do mesmo. As formulações de liberação controlada podem ser preparadas através de métodos conhecidos tecnicamente, e podem administra-se, por exemplo, por administração tópica incluindo os adesivos, ou por via oral, retal ou implantação subcutânea, ou por implantação direta em uma parte do corpo concreta, e preferencialmente devem liberar uma quantidade relativamente constante dos peptídeos da invenção. A quantidade de peptídeo contida na formulação de liberação controlada dependerá, por exemplo, do local de administração, a cinética e duração da liberação do peptídeo da invenção assim como a natureza da condição a ser tratada ou prevenida.

Os peptídeos da presente invenção também podem adsorver-se sobre polímeros orgânicos sólidos ou suportes minerais como talco, bentonita, silício , amido ou maltodextrina entre outros.

As preparações cosméticas ou farmacêuticas que contenham peptídeos da presente invenção podem ser usados em diferentes tipos de formulações de aplicação tópica como por exemplo, e sem significado limitado, cremes, emulsões de óleos e/ou silicone em água, emulsões de água em óleo e/ou silicone, óleos, leites, bálsamos, espumas, loções, géis, linimentos, soros, sabões, ungüentos, mousses, pomadas, barras, lápis e vaporizadores ("sprays"), incluindo as formulações de permanência ("leave on") e as de enxague ("rinse-off"), assim como podem ser incorporadas mediante técnicas conhecidas por especialistas na matéria a diferentes tipos de acessórios sólidos tais como por exemplo toalhas, hidrogéis, adesivos (ou não adesivos) ou máscaras faciais, ou podem incorporar-se a diferentes produtos da linha de maquiagem tais como fundos de maquiagem, loções, leites demaquilantes, corretores de olheiras, sombras de olhos e batons entre outros.

Os peptídeos também podem incorporar-se a tecidos para a confecção de vestuários que estejam em contato direto com a pele do corpo, de modo que liberem os peptídeos da invenção ou por biodegradação do sistema de ancoragem ao tecido ou pela fricção do vestuário com o corpo, pela humidade corporal, pelo pH da pele ou pela temperatura corporal. Exemplos de vestuários, tecidos e meios de envolvimento dos peptídeos aos tecidos, entre os que se encontram a microencapsulação, podem encontrar-se descritos

na literatura e são conhecidos tecnicamente *[Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelsão G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242, 55-62]*. Vestuários preferidos são ligaduras.

A composição cosmética ou farmacêutica objeto da presente invenção pode aplicar-se nas partes do corpo que requeiram tratamento ou cuidado mediante injeção subcutânea, injeção intradérmica, cura oclusiva ou mediante iontoforese, com a finalidade de conseguir uma maior penetração do princípio ativo. A zona de aplicação será determinada pela natureza da condição a tratar. Uma zona preferida para a aplicação é a zona da testa que apresenta rugas de expressão assim como no espaço entre as sobrancelhas, as rugas e linhas finas ao redor da boca e/ou ao redor dos olhos.

A composição cosmética ou farmacêutica reivindicada na presente invenção pode conter ingredientes adicionais comumente empregados em composições para o cuidado, limpeza e tratamento da pele, tais como, por exemplo, e sem significado limitante, agentes emulsionantes, emolientes, dissolventes orgânicos, acondicionadores da pele como por exemplo humectantes, alfahidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos ou corantes, polímeros gelificantes, espessantes, suavizantes, agentes anti-rugas, agentes capazes de diminuir ou tratar as bolsas embaixo dos olhos, agentes branqueadores ou despigmentantes, agentes esfoliantes, agentes anti-envelhecimento, agentes capturadores de radicais livres e/ou anti-contaminação atmosférica, agentes inibidores da NO-sintase, agentes

antioxidantes, agentes anti-glicação, agentes anti-microbianos, agentes anti-fungicos, agentes estimuladores da síntese de macromoléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou capazes de inibir sua degradação, como por exemplo agentes estimuladores da síntese de colágeno, agentes estimuladores da síntese de elastina, agentes estimuladores da síntese de decorina, agentes estimuladores da síntese de laminina, agentes inibidores da degradação de colágeno, agentes inibidores da degradação de elastina, agentes estimuladores da proliferação de fibroblastos, agentes estimuladores da proliferação de queratinócitos, agentes estimuladores da diferenciação de queratinócitos, agentes estimuladores da síntese de lipídios e componentes do extrato córneo (ceramidas, ácidos graxos, etc.), agentes dermorelaxantes, agentes estimuladores da síntese de glicosaminoglicanos, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes calmantes, agentes anti-inflamatórios, agentes que atuem sobre a circulação capilar e/ou a microcirculação, agentes que atuem sobre o metabolismo das células, agentes estimuladores e/ou inibidores da síntese de melanina, agentes destinados a melhorar a união derme-epiderme, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extratos vegetais, óleos essenciais, extratos marinhos, agentes provenientes da biofermentação, sais minerais, extratos celulares e filtros solares (agentes fotoprotetores de natureza orgânica ou mineral ativos contra os raios ultravioleta A e B) entre outros, sempre que sejam física e quimicamente compatíveis com o resto de componentes da composição e em especial com os peptídeos de fórmula geral (I) contidos na composição da presente invenção. A natureza

de tais ingredientes adicionais pode ser sintética ou de origem natural, como por exemplo extratos vegetais, ou vir de um processo de biofermentação.

Um aspecto adicional da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que contêm uma quantidade cosmética ou farmacêuticamente eficaz de pelo menos um peptídeo da invenção, e além disso uma quantidade cosmética ou farmacêuticamente eficaz de pelo menos um extrato com atividade anti-rugas e/ou anti-envelhecimento como por exemplo e sem significado limitativo os extratos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, ou *Dunaliella salina* entre outros ou também, além disso, pelo menos um composto sintético, extrato ou produto de biofermentação com atividade anti-rugas e/ou anti-envelhecimento como por exemplo e sem significado limitativo Matrixyl® comercializado por Sederma, Vialox® ou Syn-ake® comercializados por Pentapharm, Myoxinol™ comercializado por Cognis, Algisum C® ou Hydroxyprolisilane CN®, comercializados por Exsymol, Argireline®, Leuphasyl®, Aldenine®, Decorinyl®, Decorinol® ou Lipochroman® comercializados por Lipotec, Kollaren® comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® ou Quintescine® comercializados por Vincience, antagonistas do canal de Ca^{2+} como a alverina, os sais de manganês ou de magnésio, certas aminas secundárias ou terciárias, retinol e seus derivados, idebenona e seus derivados, Coenzima Q10 e seus derivados, ácido bosvélico e seus derivados, ácido gamma-aminobutírico ou agonistas de canais de cloro entre outros.

Assim mesmo, as composições da presente invenção podem conter ou podem ser administradas junto com compostos analgésicos e/ou compostos anti-inflamatórios com a finalidade de diminuir o inchaço e a irritação associadas a peles sensíveis. Entre tais compostos podem destacar-se compostos do tipo esteroideo como a hidrocortisona, do tipo não esteroidal como o paracetamol ou o ácido acetilsalicílico ou extratos naturais ou óleos essenciais com atividade analgésica e anti-inflamatória intrínseca.

Os peptídeos da invenção possuem um mecanismo de ação similar ao da toxina botulínica inibindo a exocitose neuronal, pelo que se pode considerar que os peptídeos demostraram eficácia no tratamento das rugas faciais e/ou a assimetria facial, assim como no tratamento daquelas condições que cursem com espasmodicidademuscular, como as distonias, estrabismo, blefarospasmo, torticolis, tics, etc.

Portanto, um aspecto adicional desta invenção se refere ao uso de pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I) na elaboração de uma composição cosmética ou farmacêutica para o tratamento daquelas condições dos mamíferos, preferencialmente dos humanos, que requeiram regular a exocitose neuronal. Outro aspecto da presente invenção se refere ao uso de pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I) na elaboração de uma composição cosmética ou farmacêutica para o tratamento, limpeza ou cuidado da pele. Um aspecto adicional desta invenção se refere ao uso de pelo menos um peptídeo derivado da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25 modificado quimicamente de maneira irreversível na elaboração de uma composição

cosmética ou farmacêutica para reduzir e/ou eliminar a assimetria facial e as rugas faciais, preferencialmente as rugas de expressão. Outro aspecto adicional desta invenção se refere ao uso de pelo menos um peptídeo derivado da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25 modificado químicamente de maneira irreversível na elaboração de uma composição cosmética ou farmacêutica para tratar aquelas patologías ou desordens neurológicas de andamento com espasmodicidademuscular, como são as distonias, estrabismo, blefarospasmo, tortícolis, tics, etc.

Outro aspecto da presente invenção se refere a um método cosmético ou farmacêutico para tratar aquelas condições dos mamíferos que requeiram uma regulação da exocitose neuronal, preferencialmente dos humanos, que compreende a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I), preferencialmente em forma de uma composição cosmética ou farmacêutica que os contenha. A presente invenção proporciona, alem disso, um método cosmético ou farmacêutico para reduzir e/ou eliminar as rugas do rosto ou para tratar a assimetria facial que compreende a aplicação na pele do rosto de uma composição cosmética ou farmacêutica que contem pelo menos um peptídeo da invenção ou seus sais cosméticamente ou farmacêuticamente aceitáveis. Assim mesmo, a presente invenção proporciona um método cosmético ou farmacêutico para tratar aquelas patologias ou desordens neurológicas de andamento com espasmodicidademuscular, como são as distonias, estrabismo, blefarospasmo, tortícolis, tics, etc. que compreende a aplicação de uma composição cosmética ou farmacêutica que contêm pelo menos um peptídeo da

invenção ou seus sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis.

A frequência da aplicação pode variar amplamente, dependendo das necessidades de cada indivíduo, sugerindo-se uma faixa de aplicação desde uma vez ao mês até 10 vezes ao dia, preferencialmente desde uma vez na semana até 4 vezes ao dia, mais preferencialmente desde três vezes por semana até duas vezes ao dia, ainda mais preferencialmente uma vez ao dia.

Método cosmético ou farmacêutico preferido é aquele em que a aplicação se realiza naquelas áreas do rosto ou na testa marcadas com rugas de expressão, preferencialmente sobre as rugas ao redor da boca e/ou dos olhos, e/ou sobre as rugas da testa e/ou sobre as rugas do espaço entre as sobrancelhas.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 mostra que em presença dos peptídeos da invenção a uma concentração 0.1mM, a liberação de [^{3}H]-L-glutamato de cultivos primários de neurônios de hipocampo de rata se inibiu mais de 40%, indicando que os compostos são inibidores da exocitose neuronal. A inibição da liberação de [^{3}H]-L-glutamato pelo peptídeo não modificado derivado da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25 definido pela SEQ ID No.11 à mesma concentração foi de só 5%, requerendo-se concentrações em uma faixa de 30 vezes superiores (3mM) para alcançar níveis de inibição comparáveis aos dos peptídeos modificados irreversivelmente.

EXEMPLOS DE REALIZAÇÃO

Os seguintes exemplos específicos que aqui são

apresentados servem para ilustrar a natureza da presente invenção. Estes exemplos se incluem somente com fins ilustrativos e não devem ser interpretados como limitações à invenção que aqui se reivindica.

Metodología Geral

Síntese química

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

A análise por espectrometria de massas por eletron spray foi realizada em um equipamento Shimadzu (Kyoto, Japón) LCMS-QP 8000, empregando uma mistura de MeCN:H_2O 4:1 (+0.1% TFA) como fase móvel e um fluxo de 0.2mL/min.

Abreviaturas:

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

AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)]-fenoxiacético; BoNT A, toxina botulínica serotipo A; cps, centipoise; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; eq., equivalente; Fmoc, fluorenilmetoxicarbonilo; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; MBHA, resina *p*-metilbenzhidrilamina; MeCN, acetonitrilo; mLV, vesículas multilaminares; MeOH, metanol; NMP, *N*-metilpirrolidona; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo; PEG, polietilenglicol; PEG_n, $-[NH-CH_2-(CH_2CH_2O)_3-(CH_2)_3-NH-CO-CH_2CH_2-CO]_n$; rpm, revolucões por minuto; SNAP-25, "synaptosomal associated protein (25kDa)"; tBu, *terc*-butilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; ULV, vesículas unilaminares.

EXEMPLO 1

Obtenção de Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA

Se tratam 151.3g da resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalização 0.628mmol/g (95mmol, 1eq.) com piperidina-DMF segundo o protocolo geral descrito com o objetivo de eliminar o grupo Fmoc. Sobre a resina desprotegida se incorporam 154.1g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (237mmol, 2.5eq.)

na presença de DIPCDI (36.6mL, 237mmol, 2.5eq.) e HOBt (35.6g, 237mmol, 2.5eq.) utilizando DMF como solvente durante 1h.

A resina é lavada posteriormente como o descrito nos métodos gerais e se repete o tratamento de desproteção do grupo Fmoc para incorporar o aminoácido seguinte. Seguindo os protocolos descritos se adicionam sequencialmente 154.1g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (237mmol, 2.5eq.), 87.5g de Fmoc-Gln-OH (474mmol, 5eq.), 88.2g de Fmoc-L-Met-OH (237mmol, 2.5eq.), 105.3g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (237mmol, 2.5eq.) e 105.3g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (237mmol, 2.5eq.) em presença em cada acoplamento de 36.5g de HOBt (237mmol, 2.5eq.) e 36.6mL de DIPCDI (237mmol, 2.5eq.), exceto na etapa de incorporação de Fmoc-L-Gln-OH na qual foram empregados 71.3g de HOBt (474mmol, 5eq.).

A Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA obtida é lavada com DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) e sêca à vácuo.

EXEMPLO 2

Obtenção de CH_3-$(CH_2)_m$-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH_2

Se desprotege o grupo Fmoc amino-terminal de 1.68g de Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA (0.5mmol, 0.296mmol/g, 1eq.) como descrito nos métodos gerais, e se incorpora CH_3-$(CH_2)_m$-COOH (5mmol, 10eq.) pré-dissolvido em DMF (10mL), na presença de 770mg de HOBt (5mmol, 10eq.) e 770µL de DIPCDI (5mmol, 10eq.). Se deixa reagir durante 15h, passadas as quais a resina é lavada THF (5 x 1min), DCM (5 x 1min), DMF (5 x 1min), MeOH (5 x 1min), DMF (5 x 1min), THF (5 x 1min), DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter (3 x 1min), e sêca à vácuo.

1.00g da peptidil-resina seca é tratada com 15mL de TFA-$^{i}Pr_3Si$-H_2O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente. Os filtrados são coletados sobre éter dietílico frio (100mL), é centrifugado a 5min a 4000rpm e decantado a solução etérea. Se repetem as lavagens com éter 5 vezes. O precipitado final é sêco à vácuo.

m	quantidade obtida	pureza	PM teórico	PM experimental
6	291.2mg	88.2%	$[M+H]^+$ = 972.5	$[M+H^+]$ = 973.8 $[M+2H^+/2]$ = 487.5
8	240.1mg	87.2%	$[M+H]^+$ = 1000.5	$[M+H^+]$ = 1001.8 $[M+2H^+/2]$ = 501.5
12	327.5mg	80.7%	$[M+H]^+$ = 1056.6	$[M+H^+]$ = 1057.8 $[M+2H^+/2]$ = 529.5
14	292.8mg	80.9%	$[M+H]^+$ = 1084.6	$[M+H^+]$ = 1085.9 $[M+2H^+/2]$ = 543.7
20	233.7mg	85.1%	$[M+H]^+$ = 1168.74	$[M+H^+]$ =1170.0 $[M+2H^+/2]$ = 585.7

EXEMPLO 3

Obtenção de Ac-PEG_n-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH_2

Se desprotege o grupo Fmoc amino-terminal de 321.0mg de Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA (0.095mmol, 0.296mmol/g, 1eq.) como o descrito nos métodos gerais, e se incorporam Fmoc-PEG_1-OH (2.5eq.) pré-dissolvido em NMP, na presença de 36.5mg de HOBt

(0.237mmol, 2.5eq.) e 36.6µL de DIPCDI (0.237mmol, 2.5eq.), durante 40-60min. Se desprotege o grupo Fmoc amino-terminal como descrito nos métodos gerais, e se faz a reação de incorporação de Fmoc-PEG_1-OH e a desproteção do Fmoc (n-1) vezes, onde n = 1-100 para a obtenção dos diferentes derivados. A acetilação da extremidade amino-terminal é feita com Ac_2O (2.5eq.) e DIEA (2.5eq.) em DMF durante 30min.

A Ac-PEG_n-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA resina é lavada com DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) e sêca à vácuo.

22.4 mg de Ac-PEG_n-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA é tratada com 1,57mL do cócto TFA-$^{i}Pr_3Si$-H_2O (95:2.5:2.5) durante 5min a 0°C seguidos de 90 min a temperatura ambiente. São coletados os filtrados sobre éter dietílico frio (10mL), são centrifugados por 5min a 4000rpm e se decanta a solução etérea. São repetidos as lavagens com éter 5 vêzes. O resíduo oleoso final é dissolvido em MeCN:H_2O 1:1 e se liofiliza.

n	quantidade obtida	pureza	PM teórico	PM experimental
1	7.7mg	72%	$[M+H]^+$=1191.6	$[M+2H^+/2]$= 596.4
				$[M+3H^+/3]$= 398.0
2	10.0mg	60%	$[M+H]^+$=1494.7	$[M+2H^+/2]$= 747.6
				$[M+3H^+/3]$= 498.7
3	10.4mg	64%	$[M+H]^+$=1796.1	$[M+2H^+/2]$= 898.7
				$[M+3H^+/3]$= 599.6
				$[M+4H^+/4]$= 449.8
4	13.7mg	65%	$[M+H]^+$=2099.5	[$[M+2H^+/2]$= 1050
				$[M+3H^+/3]$= 700.4

				$[M+4H^+/4]$= 525.4
				$[M+5H^+/5]$= 420.5
5	10.4mg	65%	$[M+H]^+$=2400.3	$[M+2H^+/2]$=1201.1
				$[M+3H^+/3]$= 801.1
				$[M+4H^+/4]$= 601.0
				$[M+5H^+/5]$= 481.0
				$[M+6H^+/6]$= 400.9

EXEMPLO 4

Obtenção de Ac-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH-$(CH_2)_s$-CH_3

Se incorporam 2.10g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (3.23mmol, 1eq.) dissolvidos em 20mL de DCM aos quais foram adicionados 500µL de DIEA (2.9mmol, 0.90eq.) sobre a resina 2-clorotritil (2.0g, 3.3mmol) seca. Se agita durante 5min, passados os quais se adiicionam 1mL de DIEA (5.9mmol, 1.81eq.). Deixar reagir durante 40min. São bloqueados os grupos cloro remanescentes por tratamento com 1.6mL de MeOH.

Sobre 1mmol da aminoacil-resina Fmoc-Arg(Pbf)-ClTrt-®, é desprotegido o grupo Fmoc amino-terminal como o descrito nos métodos gerais e é incorporado 3.24g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (5mmol, 5eq.) na presença de DIPCDI (770µL, 5mmol, 5eq.) e HOBt (770mg, 5mmol, 5eq.) utilizando DMF como solvente durante 1h. A resina é lavada posteriormente como o descrito nos métodos gerais e se repete o tratamento de desproteção do grupo Fmoc para incorporar o aminoácido seguinte. Seguindo os protocolos descritos se adicionam sequencialmente 1.84g de Fmoc-L-Gln-OH (5mmol, 5eq.), 1.86g de Fmoc-L-Met-OH (5mmol, 5eq.), 2.12g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH e 2.12g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (5mmol, 5eq.) na presença em cada acoplamento de 770mg de HOBt (5mmol, 5eq.) e 770µL

de DIPCDI (5mmol, 5eq.), exceto na etapa de incorporação de Fmoc-L-Gln-OH em que se adicionam 1.54g de HOBt (10mmol, 10eq.).

O grupo Fmoc amino-terminal é desprotegido como descrito nos métodos gerais, se trata a peptidil-resina durante 30min com 2.36mL de anidro acético (25mmol, 25eq.) em presença de 4.28mL de DIEA (25mmol, 25eq.) utilizando DMF como solvente, é lavado com DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) e sêca à vácuo.

O peptídeo completamente protegido [Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-OH] é obtido por tratamento da peptidil-resina durante 5min, previamente seca a vácuo na presença de KOH, com uma solução do 3% de TFA em DCM. Os filtrados são coletados sobre éter dietílico frío e se repete o tratamento três vêzes. As soluções etéreas são submetidas ao evaporador rotativo até secar, em temperatura ambiente, o precipitado é ressuspenso em 50% de MeCN em H_2O e se liofiliza. São pesados 279mg do material bruto obtido (367µmol) em um balão, se adicionam 3eq. de $CH_3-(CH_2)_s-NH_2$ e 30mL de DMF anidra. Adicionam-se 120µL de DIPCDI (2eq.), e deixa-se reagir com agitação magnética a 47°C. A reação é controlada mediante HPLC por desaparição do produto inicial, sendo completa após 24h. Evapora-se o solvente até secagem e se coevapora duas vêzes com DCM. O resíduo obtido [Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-*NH*-$(CH_2)_s-CH_3$] é ressuspenso em 50mL de uma mistura de TFA-$^{i}Pr_3Si-H_2O$ (90:5:5) e deixa-se reagir durante 30min à temperatura ambiente. Se adicionam 250mL de éter dietílico frio, o solvente é submetido ao evaporador rotativo e são realizadas duas coevaporações adicionais com éter. O

resíduo é dissolvido em uma mistura de 50% de MeCN em H_2O e se liofiliza.

s	quantidade obtida	pureza	PM teórico	PM experimental
11	391.2mg	92.2%	$[M+H]^+$= 1058.3	$[M+H^+]$ =1057.9 $[M+2H^+/2]$ =529.8
15	424.5mg	90.5%	$[M+H]^+$= 1114.74	$[M+H^+]$ =1114.0 $[M+2H^+/2]$= 557.6

EXEMPLO 5

Seguindo os protocolos gerais descritos nos exemplos 1 a 4, variando de maneira rotineira a natureza dos reagentes e das sequências peptídicas, se obtiveram adicionalmente os seguintes peptídeos modificados quimicamente de maneira irreversível derivados da sequência da proteína SNAP-25, incluídos no alcance da presente invenção.

	Estrutura	Peso molecular
1.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-EEMQRR-NH_2	945,1
2.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-EEMQRR-NH_2	1029,2
3.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-EEMQRR-NH_2	1113,4
4.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-EEMQRR-NH_2	1041,4
5.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-EEMQRRA-NH_2	1016,4
6.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-EEMQRRA-NH_2	1044,4
7.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-EEMQRRA-NH_2	1072,5
8.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-EEMQRRA-NH_2	1100,5
9.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-EEMQRRA-NH_2	1128,6

10.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-EEMQRRA-NH_2	1156,6
11.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-EEMQRRA-NH_2	1184,7
12.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-EEMQRRA-NH_2	1112,7
13.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-EEMQRRA-NH_2	1240,8
14.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1131,3
15.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1159,3
16.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1187,4
17.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1215,4
18.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1243,5
19.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1271,5
20.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1299,6
21.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1227,6
22.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-EEMQRRAD-NH_2	1355,7
23.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1685,9
24.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1713,9
25.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1742,0
26.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1770,0
27.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1798,1
28.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1826,1
29.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1854,2
30.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1782,2

31.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1910,3
32.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2675,0
33.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2703,0
34.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2731,1
35.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2759,1
36.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2787,2
37.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2815,2
38.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2843,3
39.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2771,3
40.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2899,4
41.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1574,8
42.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1602,8
43.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1630,9
44.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1658,9
45.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1687,0

46.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1715,0
47.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1743,1
48.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1671,1
49.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1799,2
50.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1259,4
51.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1287,4
52.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1315,5
53.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1343,5
54.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1371,6
55.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1399,6
56.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1427,7
57.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1355,7
58.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-EEMQRRADQ-NH_2	1483,8
59.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1372,6
60.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1400,6
61.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1428,7
62.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1456,7
63.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1484,8
64.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1512,8
65.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1540,9
66.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1468,9
67.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-EEMQRRADQL-NH_2	1597,0
68.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-ELEEMQRR-NH_2	1187,4
69.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-ELEEMQRR-NH_2	1215,4
70.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-ELEEMQRR-NH_2	1243,5

71.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-ELEEMQRR-NH_2$	1271,5
72.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-ELEEMQRR-NH_2$	1299,6
73.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRR-NH_2$	1327,6
74.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-ELEEMQRR-NH_2$	1355,7
75.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-ELEEMQRR-NH_2$	1283,7
76.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-ELEEMQRR-NH_2$	1411,8
77.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1258,5
78.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1286,5
79.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1314,6
80.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1342,6
81.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1370,7
82.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1398,7
83.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1426,8
84.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1354,8
85.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-ELEEMQRRA-NH_2$	1482,9
86.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1373,6
87.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1401,6
88.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1429,7
89.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1457,7
90.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1485,8
91.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1513,8
92.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1541,9
93.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1469,9
94.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-ELEEMQRRAD-NH_2$	1598,0
95.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1501,7
96.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1529,7
97.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1557,8
98.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1585,8
99.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1613,9

100.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1641,9
101.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1670,0
102.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1598,0
103.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-ELEEMQRRADQ-NH_2$	1726,1
104.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1614,9
105.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1642,9
106.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1671,0
107.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1699,0
108.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1727,1
109.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1755,1
110.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1783,2
111.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1711,2
112.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-ELEEMQRRADQL-NH_2$	1839,3
113.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-KNLTDL-NH_2$	800,0
114.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-KNLTDL-NH_2$	828,0
115.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-KNLTDL-NH_2$	856,1
116.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-KNLTDL-NH_2$	884,1
117.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-KNLTDL-NH_2$	912,2
118.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-KNLTDL-NH_2$	940,2
119.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-KNLTDL-NH_2$	968,3
120.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-KNLTDL-NH_2$	896,3
121.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-KNLTDL-NH_2$	1024,4
122.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-LEEMQRR-NH_2$	1058,3

123.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-LEEMQRR-NH_2$	1086,3
124.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-LEEMQRR-NH_2$	1114,4
125.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-LEEMQRR-NH_2$	1142,4
126.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-LEEMQRR-NH_2$	1170,5
127.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-LEEMQRR-NH_2$	1198,5
128.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-LEEMQRR-NH_2$	1226,6
129.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-LEEMQRR-NH_2$	1154,6
130.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-LEEMQRR-NH_2$	1282,7
131.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1129,4
132.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1157,4
133.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1185,5
134.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1213,5
135.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1241,6
136.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1269,6
137.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1297,7
138.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1225,7
139.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-LEEMQRRA-NH_2$	1353,8
140.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1326,7
141.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1354,7
142.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1382,8
143.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1410,8
144.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1438,9
145.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1466,9
146.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1495,0
147.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1423,0
148.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-LEEMQRRAD-NH_2$	1551,1
149.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-LEEMQRRADQ-NH_2$	1372,6
150.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-LEEMQRRADQ-NH_2$	1400,6
151.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-LEEMQRRADQ-NH_2$	1428,7

152.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-LEEMQRRADQ-NH_2	1456,7
153.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-LEEMQRRADQ-NH_2	1484,8
154.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-LEEMQRRADQ-NH_2	1512,8
155.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-LEEMQRRADQ-NH_2	1540,9
156.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-LEEMQRRADQ-NH_2	1468,9
157.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-LEEMQRRADQ-NH_2	1597,0
158.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1485,8
159.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1513,8
160.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1541,9
161.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1569,9
162.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1598,0
163.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1626,0
164.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1654,1
165.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1582,1
166.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-LEEMQRRADQL-NH_2	1710,2
167.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2649,0
168.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2677,0
169.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2705,1
170.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2733,1
171.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2761,2
172.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2789,2
173.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2817,3

174.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-$ MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2745,3
175.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-$ MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2873,4
176.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1259,5
177.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1287,5
178.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1315,6
179.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1343,6
180.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1371,7
181.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1399,7
182.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1427,8
183.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1355,8
184.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-$NQRATKMLGSG-NH_2	1483,9
185.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1145,4
186.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1173,4
187.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1201,5
188.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1229,5
189.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1257,6
190.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1285,6
191.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1313,7
192.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1241,7
193.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-$QRATKMLGSG-NH_2	1369,8
194.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-$ SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2274,6
195.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-$ SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2302,6
196.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-$ SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2330,7
197.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-$	2358,7

	SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	
198.	CH_3-$(CH_2)_{12}$-CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2386,8
199.	CH_3-$(CH_2)_{14}$-CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2414,8
200.	CH_3-$(CH_2)_{16}$-CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2442,9
201.	CH_3-$(CH_2)_{18}$-CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2370,9
202.	CH_3-$(CH_2)_{20}$-CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2499,0
203.	CH_3-$(CH_2)_4$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	1945,3
204.	CH_3-$(CH_2)_6$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	1973,3
205.	CH_3-$(CH_2)_8$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2001,4
206.	CH_3-$(CH_2)_{10}$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2029,4
207.	CH_3-$(CH_2)_{12}$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2057,5
208.	CH_3-$(CH_2)_{14}$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2085,5
209.	CH_3-$(CH_2)_{16}$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2113,6
210.	CH_3-$(CH_2)_{18}$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2041,6
211.	CH_3-$(CH_2)_{20}$-CO-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2169,7
212.	CH_3-$(CH_2)_4$-CO-LESTRRMLQLVEE-	1701,0

	NH_2	
213.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1729,0
214.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1757,1
215.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1785,1
216.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1813,2
217.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1841,2
218.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1869,3
219.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1797,3
220.	$CH_3-(CH_2)_{20}-CO-$LESTRRMLQLVEE- NH_2	1925,4
221.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-$NKDMKEAEKNLT-NH_2	1517,8
222.	$CH_3-(CH_2)_6-CO-$NKDMKEAEKNLT-NH_2	1545,8
223.	$CH_3-(CH_2)_8-CO-$NKDMKEAEKNLT-NH_2	1573,9
224.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-$NKDMKEAEKNLT- NH_2	1601,9
225.	$CH_3-(CH_2)_{12}-CO-$NKDMKEAEKNLT- NH_2	1630,0
226.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-$NKDMKEAEKNLT- NH_2	1658,0
227.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-$NKDMKEAEKNLT- NH_2	1686,1
228.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-$NKDMKEAEKNLT- NH_2	1614,1

229.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-NKDMKEAEKNLT-NH_2	1742,2
230.	$CH_3-(CH_2)_4$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2962,4
231.	$CH_3-(CH_2)_6$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2990,4
232.	$CH_3-(CH_2)_8$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3018,5
233.	$CH_3-(CH_2)_{10}$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3046,5
234.	$CH_3-(CH_2)_{12}$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3074,6
235.	$CH_3-(CH_2)_{14}$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3102,6
236.	$CH_3-(CH_2)_{16}$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3130,7
237.	$CH_3-(CH_2)_{18}$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3058,7
238.	$CH_3-(CH_2)_{20}$-CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3186,8
239.	Ac-EEMQRR-NH-$(CH_2)_5-CH_3$	973,1
240.	Ac-EEMQRR-NH-$(CH_2)_7-CH_3$	1001,1
241.	Ac-EEMQRR-NH-$(CH_2)_9-CH_3$	1029,2
242.	Ac-EEMQRR-NH-$(CH_2)_{13}-CH_3$	1085,3
243.	Ac-EEMQRR-NH-$(CH_2)_{17}-CH_3$	1141,4
244.	Ac-EEMQRRA-NH-$(CH_2)_5-CH_3$	1044,4
245.	Ac-EEMQRRA-NH-$(CH_2)_7-CH_3$	1072,4
246.	Ac-EEMQRRA-NH-$(CH_2)_9$-CH3	1100,5
247.	Ac-EEMQRRA-NH-$(CH_2)_{11}-CH_3$	1128,6

248.	Ac-EEMQRRA-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1156,6
249.	Ac-EEMQRRA-NH-$(CH_2)_{15}CH_3$	1184,7
250.	Ac-EEMQRRA-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1212,7
251.	Ac-EEMQRRAD-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1159,3
252.	Ac-EEMQRRAD-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1187,3
253.	Ac-EEMQRRAD-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1215,4
254.	Ac-EEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1243,5
255.	Ac-EEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1271,5
256.	Ac-EEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1299,6
257.	Ac-EEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1327,6
258.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1713,9
259.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1741,9
260.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1770,0
261.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1798,1
262.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1826,1
263.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1854,2
264.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1882,2
265.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	2660,0
266.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	2688,0
267.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	2716,1
268.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	2744,2

269.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	2772,2
270.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	2800,3
271.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	2828,3
272.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1559,8
273.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1587,8
274.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1615,9
275.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1644,0
276.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1672,0
277.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1700,1
278.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1728,1
279.	Ac-EEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1244,4
280.	Ac-EEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1272,4
281.	Ac-EEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1300,5
282.	Ac-EEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1328,6
283.	Ac-EEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1356,6
284.	Ac-EEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1384,7
285.	Ac-EEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1412,7
286.	Ac-EEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1357,6
287.	Ac-EEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1385,6

288.	Ac-EEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1413,7
289.	Ac-EEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1441,8
290.	Ac-EEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1469,8
291.	Ac-EEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1497,9
292.	Ac-EEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1525,9
293.	Ac-ELEEMQRR-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1172,4
294.	Ac-ELEEMQRR-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1200,4
295.	Ac-ELEEMQRR-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1228,5
296.	Ac-ELEEMQRR-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1256,6
297.	Ac-ELEEMQRR-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1284,6
298.	Ac-ELEEMQRR-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1312,7
299.	Ac-ELEEMQRR-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1340,7
300.	Ac-ELEEMQRRA-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1243,5
301.	Ac-ELEEMQRRA-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1271,5
302.	Ac-ELEEMQRRA-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1299,6
303.	Ac-ELEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1327,7
304.	Ac-ELEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1355,7
305.	Ac-ELEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1383,8
306.	Ac-ELEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1411,8
307.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1358,6
308.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1386,6
309.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1414,7
310.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1442,8
311.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1470,8
312.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1498,9
313.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1526,9
314.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1486,7
315.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1514,7
316.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1542,8

317.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1570,9
318.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1598,9
319.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1627,0
320.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1655,0
321.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1599,9
322.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1627,9
323.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1656,0
324.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1684,1
325.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1712,1
326.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1740,2
327.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1768,2
328.	Ac-KNLTDL-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	785,0
329.	Ac-KNLTDL-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	813,0
330.	Ac-KNLTDL-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	841,1
331.	Ac-KNLTDL-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	869,2
332.	Ac-KNLTDL-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	897,2
333.	Ac-KNLTDL-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	925,3
334.	Ac-KNLTDL-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	953,3
335.	Ac-LEEMQRR-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1043,3
336.	Ac-LEEMQRR-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1071,3
337.	Ac-LEEMQRR-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1099,4
338.	Ac-LEEMQRR-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1127,5
339.	Ac-LEEMQRR-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1155,5
340.	Ac-LEEMQRR-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1183,6
341.	Ac-LEEMQRR-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1211,6
342.	Ac-LEEMQRRA-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1114,4
343.	Ac-LEEMQRRA-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1142,4
344.	Ac-LEEMQRRA-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1170,5
345.	Ac-LEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1198,6

346.	Ac-LEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1226,6
347.	Ac-LEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1254,7
348.	Ac-LEEMQRRA-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1282,7
349.	Ac-LEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1229,5
350.	Ac-LEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1257,5
351.	Ac-LEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1285,6
352.	Ac-LEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1313,7
353.	Ac-LEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1341,7
354.	Ac-LEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1369,8
355.	Ac-LEEMQRRAD-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1397,8
356.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1357,6
357.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1385,6
358.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1413,7
359.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1441,8
360.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1469,8
361.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1497,9
362.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1525,9
363.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1470,8
364.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1498,8
365.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1526,9
366.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1555,0
367.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1583,0
368.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1611,1
369.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1639,1
370.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	2634,0
371.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	2662,0
372.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-	2690,1

	$(CH_2)_9-CH_3$	
373.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{11}-CH_3$	2718,2
374.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{13}-CH_3$	2746,2
375.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{15}-CH_3$	2774,3
376.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-$(CH_2)_{17}-CH_3$	2802,3
377.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_5-CH_3$	1244,5
378.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_7-CH_3$	1272,5
379.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_9-CH_3$	1300,6
380.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{11}-CH_3$	1328,7
381.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{13}-CH_3$	1356,7
382.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{15}-CH_3$	1384,8
383.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{17}-CH_3$	1412,8
384.	Ac-QRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_5-CH_3$	1130,4
385.	Ac-QRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_7-CH_3$	1158,4
386.	Ac-QRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_9-CH_3$	1186,5
387.	Ac-QRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{11}-CH_3$	1214,6
388.	Ac-QRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{13}-CH_3$	1242,6
389.	Ac-QRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{15}-CH_3$	1270,7
390.	Ac-QRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{17}-CH_3$	1298,7
391.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_5-CH_3$	2259,6
392.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_7-CH_3$	2287,6
393.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_9-CH_3$	2315,7

394.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	2343,8
395.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	2371,8
396.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	2399,9
397.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	2427,9
398.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1930,3
399.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1958,3
400.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1986,4
401.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	2014,5
402.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	2042,5
403.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	2070,6
404.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	2098,6
405.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1729,0
406.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1757,0
407.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1785,1
408.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1813,2
409.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1841,2
410.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-$(CH_2)_{15}$-	1869,3

	CH_3	
411.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1897,3
412.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	1545,8
413.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	1573,8
414.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	1601,9
415.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	1630,0
416.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	1658,0
417.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	1686,1
418.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-$(CH_2)_{17}$-CH_3	1714,1
419.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_5$-CH_3	2990,4
420.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_7$-CH_3	3018,4
421.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_9$-CH_3	3046,5
422.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{11}$-CH_3	3074,6
423.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{13}$-CH_3	3102,6
424.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-$(CH_2)_{15}$-CH_3	3130,7
425.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-	3158,7

	$(CH_2)_{17}-CH_3$	
426.	Ac-PEG_1-EEMQRRA-NH_2	1262,6
427.	Ac-PEG_2-EEMQRRA-NH_2	1565,0
428.	Ac-PEG_3-EEMQRRA-NH_2	1867,4
429.	Ac-PEG_4-EEMQRRA-NH_2	2169,7
430.	Ac-PEG_5-EEMQRRA-NH_2	2472,1
431.	Ac-PEG_1-EEMQRRAD-NH_2	1377,5
432.	Ac-PEG_2-EEMQRRAD-NH_2	1679,9
433.	Ac-PEG_3-EEMQRRAD-NH_2	1982,3
434.	Ac-PEG_4-EEMQRRAD-NH_2	2284,6
435.	Ac-PEG_5-EEMQRRAD-NH_2	2587,0
436.	Ac-PEG_1-ELEEMQRRADQLA-NH_2	1932,1
437.	Ac-PEG_2-ELEEMQRRADQLA-NH_2	2234,5
438.	Ac-PEG_3-ELEEMQRRADQLA-NH_2	2536,9
439.	Ac-PEG_4-ELEEMQRRADQLA-NH_2	2839,2
440.	Ac-PEG_5-ELEEMQRRADQLA-NH_2	3141,6
441.	Ac-PEG_1-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	2921,2
442.	Ac-PEG_2-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	3223,6
443.	Ac-PEG_3-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	3526,0
444.	Ac-PEG_4-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	3828,3
445.	Ac-PEG_5-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH_2	4130,7
446.	Ac-PEG_1-DEANQRATKMLGSG-NH_2	1821,0
447.	Ac-PEG_2-DEANQRATKMLGSG-NH_2	2123,4
448.	Ac-PEG_3-DEANQRATKMLGSG-NH_2	2425,

		8
449.	Ac-PEG_4-DEANQRATKMLGSG-NH_2	2728,1
450.	Ac-PEG_5-DEANQRATKMLGSG-NH_2	3030,5
451.	Ac-PEG_1-EEMQRRADQ-NH_2	1505,6
452.	Ac-PEG_2-EEMQRRADQ-NH_2	1808,0
453.	Ac-PEG_3-EEMQRRADQ-NH_2	2110,4
454.	Ac-PEG_4-EEMQRRADQ-NH_2	2412,7
455.	Ac-PEG_5-EEMQRRADQ-NH_2	2715,1
456.	Ac-PEG_1-EEMQRRADQL-NH_2	1618,8
457.	Ac-PEG_2-EEMQRRADQL-NH_2	1921,2
458.	Ac-PEG_3-EEMQRRADQL-NH_2	2223,6
459.	Ac-PEG_4-EEMQRRADQL-NH_2	2525,9
460.	Ac-PEG_5-EEMQRRADQL-NH_2	2828,3
461.	Ac-PEG_1-ELEEMQRR-NH_2	1433,6
462.	Ac-PEG_2-ELEEMQRR-NH_2	1736,0
463.	Ac-PEG_3-ELEEMQRR-NH_2	2038,4
464.	Ac-PEG_4-ELEEMQRR-NH_2	2340,7
465.	Ac-PEG_5-ELEEMQRR-NH_2	2643,1
466.	Ac-PEG_1-ELEEMQRRA-NH_2	1504,7
467.	Ac-PEG_2-ELEEMQRRA-NH_2	1807,1
468.	Ac-PEG_3-ELEEMQRRA-NH_2	2109,5
469.	Ac-PEG_4-ELEEMQRRA-NH_2	2411,8
470.	Ac-PEG_5-ELEEMQRRA-NH_2	2714,2
471.	Ac-PEG_1-ELEEMQRRAD-NH_2	1619,8
472.	Ac-PEG_2-ELEEMQRRAD-NH_2	1922,2
473.	Ac-PEG_3-ELEEMQRRAD-NH_2	2224,6
474.	Ac-PEG_4-ELEEMQRRAD-NH_2	2526,9
475.	Ac-PEG_5-ELEEMQRRAD-NH_2	2829,3
476.	Ac-PEG_1-ELEEMQRRADQ-NH_2	1747,9

477.	Ac-PEG_2-ELEEMQRRADQ-NH_2	2050,3
478.	Ac-PEG_3-ELEEMQRRADQ-NH_2	2352,7
479.	Ac-PEG_4-ELEEMQRRADQ-NH_2	2655,0
480.	Ac-PEG_5-ELEEMQRRADQ-NH_2	2957,4
481.	Ac-PEG_1-ELEEMQRRADQL-NH_2	1861,1
482.	Ac-PEG_2-ELEEMQRRADQL-NH_2	2163,5
483.	Ac-PEG_3-ELEEMQRRADQL-NH_2	2465,9
484.	Ac-PEG_4-ELEEMQRRADQL-NH_2	2768,2
485.	Ac-PEG_5-ELEEMQRRADQL-NH_2	3070,6
486.	Ac-PEG_1-KNLTDL-NH_2	1046,2
487.	Ac-PEG_2-KNLTDL-NH_2	1348,6
488.	Ac-PEG_3-KNLTDL-NH_2	1651,0
489.	Ac-PEG_4-KNLTDL-NH_2	1953,3
490.	Ac-PEG_5-KNLTDL-NH_2	2255,7
491.	Ac-PEG_1-LEEMQRR-NH_2	1304,5
492.	Ac-PEG_2-LEEMQRR-NH_2	1606,9
493.	Ac-PEG_3-LEEMQRR-NH_2	1909,3
494.	Ac-PEG_4-LEEMQRR-NH_2	2211,6
495.	Ac-PEG_5-LEEMQRR-NH_2	2514,0
496.	Ac-PEG_1-LEEMQRRA-NH_2	1375,6
497.	Ac-PEG_2-LEEMQRRA-NH_2	1678,0
498.	Ac-PEG_3-LEEMQRRA-NH_2	1980,4
499.	Ac-PEG_4-LEEMQRRA-NH_2	2282,7
500.	Ac-PEG_5-LEEMQRRA-NH_2	2585,1
501.	Ac-PEG_1-LEEMQRRAD-NH_2	1572,9
502.	Ac-PEG_2-LEEMQRRAD-NH_2	1875,3
503.	Ac-PEG_3-LEEMQRRAD-NH_2	2177,7
504.	Ac-PEG_4-LEEMQRRAD-NH_2	2480,0
505.	Ac-PEG_5-LEEMQRRAD-NH_2	2782,4

506.	Ac-PEG_1-LEEMQRRADQ-NH_2	1618,8
507.	Ac-PEG_2-LEEMQRRADQ-NH_2	1921,2
508.	Ac-PEG_3-LEEMQRRADQ-NH_2	2223,6
509.	Ac-PEG_4-LEEMQRRADQ-NH_2	2525,9
510.	Ac-PEG_5-LEEMQRRADQ-NH_2	2828,3
511.	Ac-PEG_1-LEEMQRRADQL-NH_2	1732,0
512.	Ac-PEG_2-LEEMQRRADQL-NH_2	2034,4
513.	Ac-PEG_3-LEEMQRRADQL-NH_2	2336,8
514.	Ac-PEG_4-LEEMQRRADQL-NH_2	2639,1
515.	Ac-PEG_5-LEEMQRRADQL-NH_2	2941,5
516.	Ac-PEG_1-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	2895,2
517.	Ac-PEG_2-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	3197,6
518.	Ac-PEG_3-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	3500,0
519.	Ac-PEG_4-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	3802,3
520.	Ac-PEG_5-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH_2	4104,7
521.	Ac-PEG_1-NQRATKMLGSG-NH_2	1505,7
522.	Ac-PEG_2-NQRATKMLGSG-NH_2	1808,1
523.	Ac-PEG_3-NQRATKMLGSG-NH_2	2110,5
524.	Ac-PEG_4-NQRATKMLGSG-NH_2	2412,8
525.	Ac-PEG_5-NQRATKMLGSG-NH_2	2715,2
526.	Ac-PEG_1-QRATKMLGSG-NH_2	1391,6
527.	Ac-PEG_2-QRATKMLGSG-NH_2	1694,0
528.	Ac-PEG_3-QRATKMLGSG-NH_2	1996,4

529.	Ac-PEG_4-QRATKMLGSG-NH_2	2298,7
530.	Ac-PEG_5-QRATKMLGSG-NH_2	2601,1
531.	Ac-PEG_1-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2520,8
532.	Ac-PEG_2-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2823,2
533.	Ac-PEG_3-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3125,6
534.	Ac-PEG_4-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3427,9
535.	Ac-PEG_5-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3730,3
536.	Ac-PEG_1-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2191,5
537.	Ac-PEG_2-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2493,9
538.	Ac-PEG_3-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	2796,3
539.	Ac-PEG_4-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3098,6
540.	Ac-PEG_5-TRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3401,0
541.	Ac-PEG_1-LESTRRMLQLVEE-NH_2	1947,2
542.	Ac-PEG_2-LESTRRMLQLVEE-NH_2	2249,6
543.	Ac-PEG_3-LESTRRMLQLVEE-NH_2	2552,0
544.	Ac-PEG_4-LESTRRMLQLVEE-NH_2	2854,3
545.	Ac-PEG_5-LESTRRMLQLVEE-NH_2	3156,7
546.	Ac-PEG_1-NKDMKEAEKNLT-NH_2	1764,0
547.	Ac-PEG_2-NKDMKEAEKNLT-NH_2	2066,4
548.	Ac-PEG_3-NKDMKEAEKNLT-NH_2	2368,8
549.	Ac-PEG_4-NKDMKEAEKNLT-NH_2	2671,1
550.	Ac-PEG_5-NKDMKEAEKNLT-NH_2	2973,5
551.	Ac-PEG_1-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3208,6

552.	Ac-PEG_2-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3511,0
553.	Ac-PEG_3-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	3813,4
554.	Ac-PEG_4-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	4115,7
555.	Ac-PEG_5-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH_2	4418,1

EXEMPLO 6

Ensaio da atividade dos peptídeos derivados da proteína SNAP-25 modificados quimicamente de maneira irreversível sobre a exocitose neuronal de [^{3}H]-L-Glutamato.

Para determinar se os peptídeos da invenção inibem a exocitose neuronal de neurotransmissores foi observada sua atividade sobre a liberação do neurotransmisor L-glutamato de cultivos primários de neurônios de hipocampo de rata. A exocitose deste neurotransmissor em cultivos neuronais pode ser conseguido mediante despolarização elétrica das células. Os cultivos primários de hipocampo embrionário de rata são preparados mediante métodos convencionais *[Blanes-Mira C., Merino J.M., Valera E., Fernández-Ballester G., Gutiérrez L.M., Viniegra S., Pérez-Payá E. e Ferrer-MontiO A. "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" J. Neurochem. 88, 124-135]* e se mantem em cultivo durante 14 dias em incubadora a 37°C e 5% CO_2. Os cultivos são incubados com [^{3}H]-L-glutamina para carregá-los de [^{3}H]-L-glutamato durante 3h a 37°C. Posteriormente, é lavado o excesso de [^{3}H]-L-glutamina, e são incubados com 0.1mM os peptídeos a estudar durante 1h a 37°C. A liberação

de [^{3}H]-L-glutamato se realiza mediante despolarização com 75mM KCl e 2mM $CaCl_2$ tamponado em tampão fisiológico durante 10min a 37°C. O meio de cultivo é coletado e se quantifica a quantidade de [^{3}H]-L-glutamato em um contador de radioatividade beta. Os resultados são organizados em relação a liberação de [^{3}H]-L-glutamato na ausência do peptídeo e se corrige pela liberação basal na ausência de cálcio.

EXEMPLO 7

Preparação de uma composição cosmética contendo CH_3-$(CH_2)_{14}$-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-$CONH_2$

A seguinte formulação foi preparada segundo o descrito na presente invenção:

Em um reator suficientemente grande são pesados os componentes da Fase A e se aquece a mistura a 80°C para fundir as ceras. Em um recipiente adequado para todo o conteúdo são pesados os componentes da Fase B e aquecidos a 70°C. Se adiciona a Fase A sobre a Fase B lentamente e sob intensa agitação, e posteriormente se adiciona a Fase C na mistura anterior sob agitação. Acabada a adição, deixar esfriar com agitação suave e quando a mistura se encontrar à temperatura ambiente se adiciona uma solução aquosa de CH_3-$(CH_2)_{14}$-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-$CONH_2$ e a lecitina, faça a homogeneização e a correção do pH com trietanolamina, se necessário.

O creme que se obtém tem um pH entre 6 e 7 e uma viscosidade de 10.000-15.000 cps (6/50).

INGREDIENTE(Nomenclatura INCI)	% EM PESO
FASE A	
MINERAL OIL	8.0

STEARIC ACID	2.4
CETEARYL ALCOHOL	1.6
BEESWAX	0.8
FASE B	
GLYCERIN	2.4
AQUA (WATER)	63.4
FASE C	
CARBOMER	0.3
TRIETHANOLAMINE	0.9
FASE D	
AQUA (WATER)	15.0
$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-CONH_2$ (0.05%)	5.0
LECITHIN	0.4

EXEMPLO 8

Preparação de lipossomas contendo $CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2$

Pesa-se dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) e se dissolve em clorofórmio. O solvente é evaporado a vácuo até obter uma capa fina de fosfolipídio. Esta capa é hidratada por tratamento a 55°C com uma solução aquosa que contêm o peptídeo na concentração desejada (contendo Phenonip®), obtendo os liposomas mLV. Os liposomas ULV são obtidos submergindo os liposomas mLV em um banho de ultra som a 55°C durante 8 ciclos de 2min em intervalos de 5min.

INGREDIENTE	%EM PESO
DIPALMITOILFOSFATIDILCOLINA	4.0
$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2$	0.2
PHENONIP®	0.5

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

R_1-AA-R_2

(I)

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

AA é uma sequência de 3 a 40 aminoácidos adjacentes contida na sequência de aminoácidos SEQ ID No. 1;

R_1 é selecionado do grupo formado por H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil;

e R_2 é selecionado do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos,

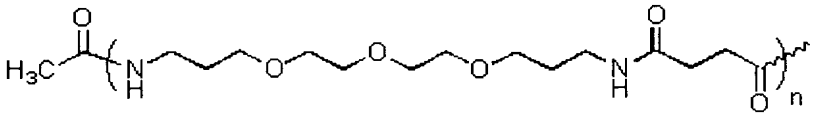
com a condição de que quando R_1 é H ou acetil, R_2 não é amino, hidroxil ou tiol não substituídos.

Num segundo aspecto importante, no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R_1 é acil de C_3 a C_{24}, linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado. De forma preferemte R_1 é acil de fórmula CH_3-$(CH_2)_m$-CO-, onde m pode variar entre 1 e 22.

Outro aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R_1 é um polímero de polietil englicol.

Outro aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R_1 é um polímero de polietil englicol com um pêso molecular compreendido entre 200 e 35.000 daltons.

Outro aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R_1 é um polímero de polietilenglicol de fórmula



onde n pode variar entre 1 e 100. Em um aspecto preferido da invenção, n pode variar entre 1 e 5.

Segundo um aspecto importante da invenção o peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R_2 é amino ou hidroxil, substituídos ou não com grupos alifáticos de C_1 a C_{24} lineares, ramificados ou cíclicos, saturados ou insaturados.

Segundo um aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida AA consiste em uma sequência de 3 a 40 aminoácidos adjacentes contida em uma sequência selecionada do grupo formado pelas sequências de aminoácidos MAEDADMRNELEEMQRRADQL, ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI, ELEEMQRRADQLA, ELEEMQRRADQL, ELEEMQRRADQ, ELEEMQRRAD, ELEEMQRRA, ELEEMQRR, LEEMQRRADQL, LEEMQRRADQ, LEEMQRRAD, LEEMQRRA, LEEMQRR, EEMQRRADQL, EEMQRRADQ, EEMQRRAD, EEMQRRA, EEMQRR, LESTRRMLQLVEE, NKDMKEAEKNLT, KNLTDL, IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG, SNKTRIDEANQRATKMLGSG, TRIDEANQRATKMLGSG, DEANQRATKMLGSG, NQRATKMLGSG e QRATKMLGSG.

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

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

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade cosmética ou farmacêuticamente eficaz de pelo menos um peptídeo de fórmula (I) e pelo menos um excipiente ou adjuvante cosmética ou farmacêuticamente aceitável.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I) incorporado a um veículo e/ou sistema de liberação sustentada cosméticamente ou farmacêuticamente aceitável selecionado do grupo formado por lipossomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsões, nanoemulsões, milipartículas, micropartículas e nanopartículas.

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I) adsorvido sobre um polímero orgânico sólido ou suporte mineral selecionado do grupo formado por talco, bentonita, silicio, amido e maltodextrina.

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

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

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica na qual o peptídeo de fórmula geral (I) se encontra incorporado em tecidos, preferencialmente na forma de vestuários.

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

Segundo outro aspecto importante, a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que contem um peptídeo de fórmula geral (I) em uma concentração entre 0.00000001% (em pêso) e 20% (em peso).

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica na qual o peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida se encontra em uma concentração entre 0.0001% e 5% em peso.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade adicional cosmética ou farmaceuticamente eficaz de um agente ativo selecionado do grupo formado por um agente esfoliante, um agente

hidratante, um agente despigmentante ou branqueante, um agente propigmentante, um agente anti-rugas, um agente capaz de reduzir ou eliminar as bolsas embaixo dos olhos, um agente antioxidante, um agente antiglicação, um inibidor da NO-sintase, um agente anti-envelhecimento, um agente estimulador da síntese de moléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou para prevenir sua degradação, um agente estimulador da proliferação de fibroblastos e/ou queratinócitos ou para estimular a diferenciação de queratinócitos, um agente dermo-relaxante, um agente reafirmante, um agente anti-contaminação atmosférica e/ou anti-radicais livres, um agente que atue sobre a circulação capilar e/ou a micro circulação, um agente calmante, um agente antiinflamatório, um agente que atue sobre o metabolismo das células, um agente fotoprotetor, de natureza orgânica ou mineral, ativo contra os raios ultravioleta A e/ou B, e mistura deles. De forma preferencial, o agente ativo é de origem sintética ou um extrato vegetal ou provêm de biofermentação.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica na qual o agente anti-rugas e/ou antienvelhecimento selecionado do grupo formado por Argireline®, Leuphasyl®, Decorinyl®, Decorinol®, Lipochroman® e Aldenine®, comercializados por Lipotec.

Segundo um aspecto importante, a presente invenção se refere ao uso de um peptídeo de fórmula (I) ou seus sais cosméticamente ou farmacêuticamente aceitáveis na elaboração de uma composição cosmética ou farmacêutica que regula a exocitose neuronal.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção

se refere ao de um peptídeo de fórmula (I) ou seus sais cosméticamente ou farmaceuticamente aceitáveis na elaboração de uma uma composição cosmética ou farmacêutica para o tratamento, limpeza e cuidado da pele.

Segundo um aspecto importante a presente invenção se refere ao uso do peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosméticamente ou farmaceuticamente aceitáveis na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais e/ou a assimetría facial.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere ao uso do peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosméticamente ou farmaceuticamente aceitáveis na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais de expressão.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere ao peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosméticamente ou farmacêuticamente aceitáveis na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais de expressão mediante aplicação tópica na testa, no espaço entre as sobrancelhas e/ou nas rugas e linhas finas ao redor da boca e/ou ao redor dos olhos.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere ao uso do peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais de expressão mediante aplicação por iontoforese na testa, no espaço entre as sobrancelhas e/ou nas rugas e linhas finas ao redor da boca

e/ou ao redor dos olhos.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere ao uso do peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosméticamente ou farmaceuticamente aceitáveis na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais de expressão mediante aplicação por injeção subcutânea ou intradérmica na testa, no espaço entre as sobrancelhas e/ou nas rugas e linhas finas ao redor da boca e/ou ao redor dos olhos.

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere ao uso do peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitáveis na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina a espasmodicidademuscular.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> LIPOTEC S.A.

<120> PÉPTIDOS INIBIDORES DA EXOCITOSE NEURONAL

<130> P-INCI-N-06-0193

<160> 11

<170> Versão da patente 3.3

<210> 1
<211> 206
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

```
Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg
1               5                  10                  15

Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met
            20                  25                  30

Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val
        35                  40                  45

Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met
    50                  55                  60

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp
65                  70                  75                  80

Leu Gly Lys Phe Cys Gly Leu Cys Val Cys Pro Cys Asn Lys Leu Lys
                85                  90                  95

Ser Ser Asp Ala Tyr Lys Lys Ala Trp Gly Asn Asn Gln Asp Gly Val
            100                 105                 110

Val Ala Ser Gln Pro Ala Arg Val Val Asp Glu Arg Glu Gln Met Ala
        115                 120                 125

Ile Ser Gly Gly Phe Ile Arg Arg Val Thr Asn Asp Ala Arg Glu Asn
    130                 135                 140
Glu Met Asp Glu Asn Leu Glu Gln Val Ser Gly Ile Ile Gly Asn Leu
145                 150                 155                 160

Arg His Met Ala Leu Asp Met Gly Asn Glu Ile Asp Thr Gln Asn Arg
                165                 170                 175

Gln Ile Asp Arg Ile Met Glu Lys Ala Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile
            180                 185                 190
```

```
Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly
        195                 200                 205
```

<210> 2
<211> 84
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

```
Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg
1               5                  10                  15

Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met
            20                  25                  30

Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val
        35                  40                  45

Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met
    50                  55                  60

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp
65                  70                  75

Leu Gly Lys Phe
80
```

<210> 3
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

```
Glu Ile Asp Thr Gln Asn Arg Gln Ile Asp Arg Ile Met Glu Lys Ala
1               5                  10                  15

Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys
            20                  25                  30

Met Leu Gly Ser Gly
        35
```

<210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu Ala
1 5 10

<210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 5

Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys
1 5 10 15

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 6

Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp
1 5 10 15

Leu

<210> 7
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 7

Ile Met Glu Lys Ala Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly
20 25

<210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 8

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
1 5

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9

Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met Leu Gln Leu Val Glu Glu
1 5 10

<210> 10
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 10

Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr
1 5 10

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 11

Glu Glu Met Gln Arg Arg
1 5

REIVINDICAÇÕES

1. Peptídeo de fórmula geral (I)

R_1-AA-R_2

seus estereoisômeros, misturas dos mesmos, e seus sais cosmética e farmaceuticamente aceitáveis, **caracterizado** pelo fato de que

AA é uma sequência de 3 a 40 aminoácidos adjacentes contidos na sequência de aminoácidos SEQ ID No. 1 selecionada do grupo com base em MAEDADMRNELEEMQRRADQL, ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI, ELEEMQRRADQLA, ELEEMQRRADQL, ELEEMQRRADQ, ELEEMQRRAD, ELEEMQRRA, ELEEMQRR, LEEMQRRADQL, LEEMQRRADQ, LEEMQRRAD, LEEMQRRA, LEEMQRR, EEMQRRADQL, EEMQRRADQ, EEMQRRAD, EEMQRRA, EEMQRR, LESTRRMLQLVEE, NKDMKEAEKNLT, KNLTDL, IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG, SNKTRIDEANQRATKMLGSG, TRIDEANQRATKMLGSG, DEANQRATKMLGSG, NQRATKMLGSG e QRATKMLGSG;

R_1 é selecionado do grupo com base em H ou grupo alquil, aril, aralquil, ou acil;

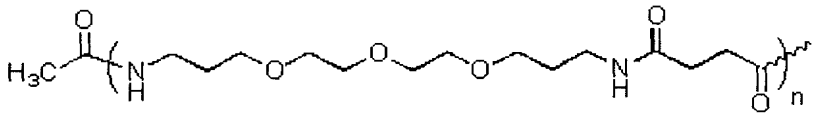
e R_2 é selecionado do grupo com base em amino, hidroxil, ou tiol, substituídos ou não substituídos com grupos alifáticos ou cíclicos,

com a condição de que quando R_1 é H ou acetil, R_2 é amino, hidroxi ou tiol não substituídos.

2. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um acil C_3 a C_{24} linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado.

3. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é um polímero de

polietileno glicol



onde n pode variar entre 1 e 100.

4. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que n varia entre 1 e 5.

5. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é amino ou hidroxil substituído ou não substituído com grupos alifáticos C1 a C24 lineares, ramificados ou cíclicos saturados ou insaturados.

6. Processo para a obtenção de um peptídeo de fórmula geral (I) das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que se realiza em fase sólida.

7. Composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade cosmética ou farmaceuticamente efetiva de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I) das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que compreende ao menos um excipiente ou adjuvante cosmética ou farmaceuticamente aceitável.

8. Composição cosmética ou farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) está incorporado em um sistema de liberação sustentada ou em um veículo selecionado do grupo com base em lipossomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsões, nanoemulsões, milipartículas,

micropartículas e nanopartículas.

9. Composição cosmética ou farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) está adsorvido sobre um suporte de polímero orgânico ou mineral sólido cosmética ou farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo com base de talco, bentonita, silício , amido ou maltodextrina.

10. Composição cosmética ou farmacêutica que compreende uma quantidade cosmética ou farmaceuticamente efetiva de pelo menos um peptídeo de fórmula geral (I) das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizada** pelo fato de compreender uma quantidade adicional cosmética ou farmaceuticamente efetiva de um agente ativo selecionado do grupo com base em um agente exfoliante, um agente humectante, um agente de despigmentação ou clareador, um agente de pró-pigmentação, um agente de marcação anti-estiramento, um agente anti-rugas, um agente anti-oxidante, um agente anti-glicação, um inibidor da NO-sintase, um agente anti-envelhecimento, um agente que pode reduzir e/ou eliminar as bolsas embaixo dos olhos, um agente para a estimulação da síntese de moléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou para prevenir sua degradação, um agente que estimula a proliferação de fibroblastos e/ou queratinócitos e para estimular a diferenciação queratinocítica, agentes previstos para melhorar a união dérmica-epidérmica, um agente relaxante da pele, um agente reafirmante, um agente anti-poluição atmosférica e/ou anti- radicais livres, um agente que atue sobre a circulação capilar e/ou microcirculação, um agente calmante, um agente anti-

inflamatório, um agente anti-microbiano, um agente anti-fúngico, um agente que atue sobre o metabolismo celular, um agente que atue sobre a circulação capilar e/ou microcirculação, vitaminas, um agente quelante, um agente de fotoproteção orgânico ou mineral que é ativo contra os raios ultravioleta A e/ou B, e mistura dos mesmos.

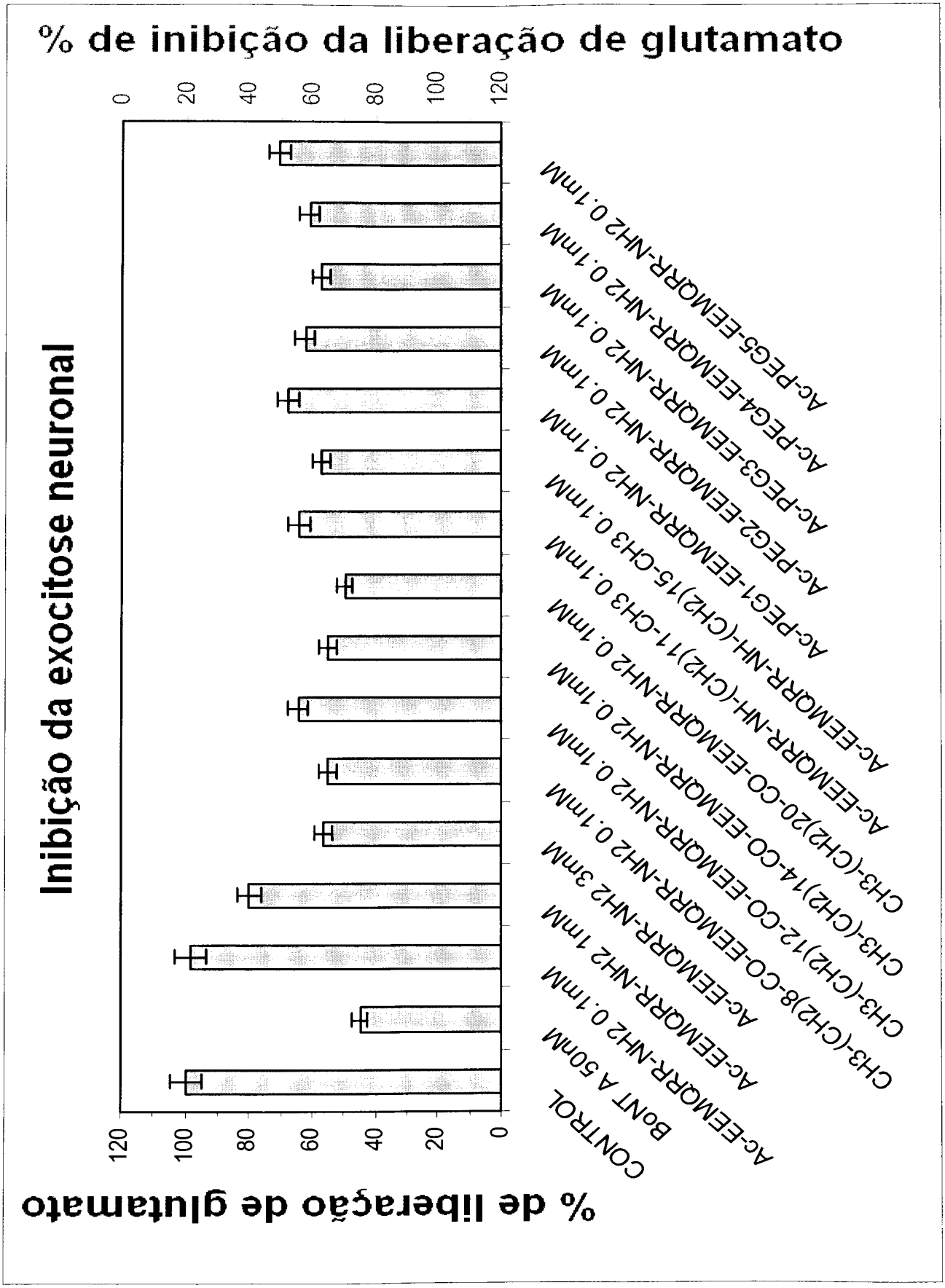
11. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para ou tratamento dessas condições em mamíferos que requeiram regulação da exocitose neuronal.

12. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para tratamento, limpeza ou cuidado da pele.

13. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais e/ou a assimetria facial.

14. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 13 **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas de expressão facial.

15. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina a espasmodicidademuscular.


% de inibição da liberação de glutamato
Inibição da exocitose neuronal
% de liberação de glutamato
0
20
40
60
80
100
120
CONTROL
BoNT A 50nM
Ac-EEMQRR-NH2 0.1mM
Ac-EEMQRR-NH2 1mM
Ac-EEMQRR-NH2 3mM
CH3-(CH2)8-CO-EEMQRR-NH2 0.1mM
CH3-(CH2)12-CO-EEMQRR-NH2 0.1mM
CH3-(CH2)14-CO-EEMQRR-NH2 0.1mM
CH3-(CH2)20-CO-EEMQRR-NH2 0.1mM
Ac-EEMQRR-NH-(CH2)11-CH3 0.1mM
Ac-EEMQRR-NH-(CH2)15-CH3 0.1mM
Ac-PEG1-EEMQRR-NH2 0.1mM
Ac-PEG2-EEMQRR-NH2 0.1mM
Ac-PEG3-EEMQRR-NH2 0.1mM
Ac-PEG4-EEMQRR-NH2 0.1mM
Ac-PEG5-EEMQRR-NH2 0.1mM

RESUMO

PEPTÍDEOS INIBIDORES DA EXOCITOSE NEURONAL

Peptídeos de fórmula geral (I):

R_1-AA-R_2

(I)

capazes de regular a exocitose neuronal, seus estereoisômeros e misturas dos mesmos, racêmicos ou não, e os sais cosmeticamente ou farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde AA é uma sequência de 3 a 40 aminoácidos adjacentes contida na sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25, R_1 selecionado do grupo formado por H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil; e R_2 selecionado do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos, com a condição de que quando R_1 é H ou acetil, R_2 não é amino, hidroxil nem tiol não substituídos. Um método de obtenção, composições cosméticas ou farmacêuticas que os contenham e seu uso para tratar aquelas condições que requeiram a regulação da exocitose neuronal, preferencialmente para tratar a pele.