

ÖZET**AĞRI VE/VEYA ENFLAMASYON TEDAVİSİ İÇİN BİLEŞİMLER**

Genel formül (I) R1-AA-R2'e sahip en az bir peptit, stereoizomerleri, bunların
5 karışımları ve bunların kozmetik ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren
ağrı ve/veya enflamasyon tedavisi için bileşimlerdir. Ağrı ve/veya enflamasyonun
tedavisi için genel formül (I)'e sahip peptit, stereoizomerleri, bunların karışımları ve
kozmetik ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarıdır.

İSTEMLER

1. Ağrı ve/veya enflamasyon tedavisinde kullanım için genel formül (I)'e sahip bir peptit:

5



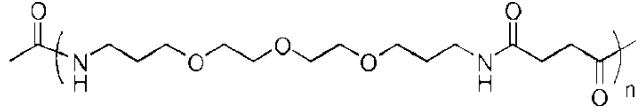
bunun stereoizomerleri, karışımları ve bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları olup, **burada**

10

AA, SEQ ID No.4, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.11, SEQ ID No.14, SEQ ID No. 15, SEQ ID No.16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25 ve SEQ ID No.26'dan oluşan gruptan seçilen komşu asitlerin bir dizisidir;

R₁, H, bir polietilen glikol polimeri

15



burada n, 1 ila 5 arasında değişebilir,

20

ve R₅-C(O)-'dan oluşan gruptan seçilir, burada R₅, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş siklik olmayan alifatik bir C₁ ila C₂₄ grubu veya süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş bir alisiklik C₁ ila C₂₄ grubudur; ve

R₂, NR₃R₄ ve -OR₃'ten oluşan gruptan seçilir, burada R₃ ve R₄ bağımsız olarak H, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmiş siklik olmayan alifatik C₁ ila C₂₄ grubundan ve süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş alisiklik C₁ ila C₂₄ grubundan seçilir;

25

2. İstem 1'e göre kullanım için peptit olup, **burada** R₁ H, asetil, *tert*-butanoil, heksanoil, 2-metilheksanoil, sikloheksankarboksil, oktanoil, dekanol, lauroil, miristoil, palmitoil, stearoil, oleoil ve linoleoilden oluşan gruptan seçilir.

30

3. İstem 1'e göre kullanım için peptit olup, **burada** R₃ ve R₄ H, metil, etil, heksil, dodesil ve heksadesilden oluşan gruptan seçilir.

4. İstemler 1 ila 3'ten herhangi birine göre kullanım için peptit olup, **burada** genel formül (I)'e sahip olan peptit, stereoizomerleri, bunların karışımlarının veya bunun kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları lipozomlar, milis kapsüller, mikrokapsüller, nanokapsüller, süngerler, veziküller, miseller, milisferler, mikrosferler, nanosferler, liposferler, mikroemülsiyonlar, nanoemülsiyonlar, milipartiküller, mikropartiküller ve nanopartiküller içeren gruptan seçilen bir uygulama veya sürekli salım sistemine dahil edilir.
5. İstemler 1 ila 4'ten herhangi birine göre kullanım için peptit olup, **burada** peptit talk, bentonit, silika, nişasta veya maltodekstrin içeren bir gruptan seçilen bir organik polimer veya katı mineral taşıyıcı üzerine adsorbe edilir.
6. İstemler 1 ila 5'ten herhangi birine göre kullanım için peptit olup, **burada** peptit kremler, çoklu emülsiyonlar, susuz bileşimler, sulu dispersiyonlar, yağlar, sütler, balsamlar, köpükler, losyonlar, jeller, hidroalkolik çözeltiler, bağlamalar, seralar, sabunlar, şampuanlar, çözücüler, köpükler, merhemler, tozlar, çubuklar, kalemler, spreylere ve aerosollerden oluşan gruptan seçilen bir formülasyonda bulunur.
7. İstemler 1 ila 6'dan herhangi birine göre kullanım için peptit olup, **burada** peptit bir kumaşa, dokuma olmayan bir kumaşa veya tıbbi bir cihaza dahil edilir.
8. İstemler 1 ila 7'den herhangi birine göre kullanım için peptit olup **burada** peptit bir antioksidan madde, bir NO-sentaz inhibitörü, bir cilt gevşetici ajan, bir anti-enflamatuar ajan, bir analjezik ajan, bir antimikrobiyal ajan, bir antifungal ajan veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen etkili bir miktarda en az bir aktif içerik içeren bir bileşimde bulunur.
9. İstemler 1 ila 8 arasında yer alan istemlerden herhangi birine göre kullanım için peptit olup **burada** peptit topikal, enteral veya parenteral yoldan uygulanır.
10. İstem 1'e göre kullanım için peptit olup, **burada** ağrı ve/veya enflamasyon, nöropatik ağrı, enflamatuar ağrı, viseral ağrı, karın ağrısı, sindirim sistemi ağrısı, solunum sistemi ağrısı, ürogenital sistem ağrısı, endokrin sistem ağrısı, kalp ağrısı, pankreas ağrısı, bağırsak ağrısı, mide ağrısı, dalak ağrısı, kan

- damarı ağrısı, irritabl barsak sendromu, tansiyonel baş ağrısı, sinüzit ile ilişkili baş ağrısı, migren, göz ağrısı, kuru göz sendromu, cerrahi insizyonlara bağlı post-operatif ağrı, kemiğe implantların yerleştirilmesi, kemik replasmanı ve/veya enfeksiyona bağlı post-operatif ağrı, kansere bağlı ağrı, kemik kanserine bağlı ağrı, iyi huylu kemik tümörlerine bağlı ağrı, osteoid osteoma ile ilişkili ağrı, osteoblastoma ile ilişkili ağrı, kanser tedavisine bağlı ağrı, kas-iskelet sistemi ağrısı, fibromiyalji, sinir ağrısı, servikal distoni ile ilişkili boyun ağrısı, bel ağrısı, lumbago, siyatik, nörojenik iltihaplanma, cilt tahrişi, hassas cilt, atopik dermatit, kontakt dermatit, bebek bezi dermatiti, egzama, artrit, romatoid artrit, osteoartrit, post-herpetik nevralji, periferik nöropati karpal tünel sendromu, yanık ağrısı, parestezi, yüz ağrısı, trigeminal nevralji, diyabete bağlı nöropatik ağrı, dövme veya dövmenin çıkarılmasıyla ilişkili ağrı, bunyonlara bağlı ağrı, testis ağrısı, miyofasiyal ağrı, idrar kesesi ağrısı, idrar yolu ağrısı, vulvar ağrı, vajinal ağrı, skrotal ağrı, perineal ağrı, pelvik ağrı, post-operatif, tedavi sonrası lazer ışık tedavisinden (IPL, Intense Pulse Light) sonra, darbeli monokromatik ışık terapisi (lazer) ile tedaviden sonra, kimyasal eksfoliyasyon edici maddelerle tedaviden sonra veya agresif dış ajanlara aşırı maruz kaldıktan sonra ağrı veya cilt iritasyonundan oluşan gruptan seçilir.

TARİFNAME

AĞRI VE/VEYA ENFLAMASYON TEDAVİSİ İÇİN BİLEŞİMLER

BULUŞ SAHASI

5

Mevcut buluş, ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için, tercihen akut ağrı, kronik ağrı, enflamatuvar ağrı, kanser veya kanser tedavisi ile indüklenen ağrı, viseral ağrı, nöropatik ağrı, post-herpetik nevralji, diyabetik nöropati, trigeminal nevralji, migren ve fibromiyalji tedavisi için bir bileşimle ilgilidir. Bu bileşim, SNAP-25 proteininin veya

10 bunun kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının amino asit dizisinden türetilmiş bir diziye sahip en az bir peptidin etkili bir miktarını içerir.

BULUŞUN ALT YAPISI

15 Ağrı, ciddi bir sosyal ve ekonomik problemi temsil eder. İki milyondan fazla insanın geçici olarak veya kronik ağrılı duyumlardan muzdarip olduklarından dolayı günlük işlerde yetersiz kaldığı hesaplanmaktadır [Williams, M., Kowaluk, E.A. ve Arneric S.P (1999) "Emerging Molecular approaches to pain therapy" J. Med. Chem. 42, 1481-1500]. Belirgin örnekleri, kanser, migren, artrit, yanıklar, kazalar ve ameliyattan

20 muzdarip hastalar tarafından yaşanan aljezidir. Etkili bir şekilde tedavi edilmeyen ağrı insanlar için yıkıcı olabilir, yeteneklerini sınırlayabilir, hareket kabiliyetlerini azaltabilir, uyku bozukluklarına neden olabilir ve yaşam kalitelerini önemli ölçüde engelleyebilir. Sorunun ciddiyetine rağmen, kısmen üzerinde etki yaratacak spesifik terapötik hedeflerin bulunmaması ve buna yol açan metabolik yolların bilinmemesinden dolayı,

25 mücadele etmek için farmasötik bir cephanelik ve/veya semptomların veya ilerlemesinin önlenmesi ve/veya en aza indirgenmesi şaşırtıcı bir şekilde sınırlandırılmıştır.

Vücudumuzun bütünlüğü, iki yüksek uzmanlaşmış sistemin uygun, eşli çalışmasıyla

30 sağlanır: immün sistem ve sinir sistemi. Fiziksel veya kimyasal nitelikte zararlı uyarıcıların neden olduğu bir doku yaralanması durumunda, her iki sistem de hasarın yayılmasını durdurmak ve hasarlı alanın hızlı bir şekilde tamir edilmesini sağlamak amacıyla etkilenen alanın sensitizasyonunu sağlamak için birlikte çalışır [Belmonte, C. and Cervero, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptors" Oxford University Press].

35 Bu prosese enflamasyon denir ve esas olarak immün sistem aracılık ettiği takdirde

humoral veya sinir sistemi tarafından oluşturulmuşsa nörojenik olan iki tipten biri olabilir. Her iki durumda da, önemli bir özellik, her iki enflamasyon tipinin birbirini güçlendirmesi ve böylece enflamatuar sürece eşlik eden ağrı deneyiminin yoğunlaşmasıdır.

5

Ağrı hissi, nosiseptör nöronları veya nosiseptörler olarak bilinen bir grup duyuşal nöronun çevre terminalleri, kimyasal, mekanik veya termal zararlı uyarılarla etkinleştirildiğinde başlar. Nosiseptör nöronları, omurilik ve beyindeki ağrı hissinin proses merkezlerine doku hasarı hakkında bilgi iletir [Belmonte, C. and Cervero, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptors" Oxford University Press; Baranauskas, G. and Nistri, A. (1998) "Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms" Prog. Neurobiol. 54, 349-365; Richardson, D.J. and Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845]. Nosiseptörlerin önemli bir özelliği, esas olarak birincil afferent nöronlar olmalarına rağmen, bir kez aktive edildiklerinde, alerik ve pro-enflamatuar molekülleri kalsitonine (CGRP), histamin, ATP, glutamat ve bradikinin (BK) bağlı peptit P (SP) maddesi olarak serbest bırakarak efferent bir fonksiyon uygulayabilmeleridir. Bu moleküller, komşu nöronların yanı sıra mast hücreleri, nötrofiller ve trombositler gibi diğer hücre tiplerinin otokrin ve parakrin aktivasyonunu destekler. Aktive edildiğinde, çevreleyen nöronal olmayan hücreler, enflamatuar sıvıda asidik doğasını veren nörotrofinleri (NGF), sitokinleri (α -TNF, IL-1 β , IL-6), prostaglandinleri, lökotrienleri ve protonları serbest bırakır. Tüm bu faktörler sırayla, lokal enflamasyonu veya nörojenik enflamasyonu artıran, nosiseptif uyarılabilirliği veya periferik sensitizasyonu değiştiren ve 35-40°C'lik hafif sıcaklıklar gibi orta derecede zararlı bir uyarıcıya abartılı bir yanıt olarak tanımlanan hiperaljezi gibi hasarlı bölgeye uygulanan uyarıların algılanmasında değişikliklere veya zararlı olmayan uyarıların hafif bir esinti gibi ağırlı algılandığı fenomen olarak tanımlanan allodiniye neden olan nosiseptörler üzerine etki eder. [Belmonte, C. and Cervero, F. Eds. (1996) "Neurobiology of Nociceptors" Oxford University Press; Baranauskas, G. and Nistri, A. (1998) "Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms" Prog. Neurobiol. 54, 349-365; Richardson, D.J. and Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845; Brune, K. and Handwerker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications" Progress in Pain Research and Management, vol 30. IASP Press. Seattle]. Periferik nosiseptörlerin ısrarlı bir şekilde uyarılabilirliği, omurilik seviyesinde sinaptik değişikliklere neden

olmakta ve merkezi enflamasyon prosesine yol açmakta, bu da enflamatuar bölgedeki ağrı algısını arttırmaya yardımcı olmaktadır [Richardson, D.J. and Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845; Brune, K. and Handwerker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications" Progress in Pain Research and Management, vol 30. IASP Press. Seattle].

Nörojenik enflamasyonun moleküler ve hücre bazlı ve bunların enflamasyon mediatörleri tarafından regülasyonu, esas olarak, dahil olan birçok reseptörün moleküler kimliği ve nosiseptörlerde yer alan sinyalleme yollarının belirsizliği ile ilgili bilgi eksikliği nedeniyle büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte, enflamatuar sıvı bileşenlerinin, nöronal uyarılabilirliği değiştirdiği mekanizmaların, doğrudan nosiseptörlerin yüzeyi üzerindeki iyon kanalları ile etkileşime girerek veya dolaylı olarak hücre içi kaskadlar vasıtasıyla meydana gelebileceği bilinmektedir [Richardson, D.J. and Vasko, M.R. (2002) "Cellular mechanisms of neurogenic inflammation" J. Pharmacol. Exp. Ther. 302, 839-845; Brune, K. and Handwerker, H.O. Eds. (2004) "Hyperalgesia: molecular mechanisms and clinical implications" Progress in Pain Research and Management, vol 30. IASP Press. Seattle]. Bu nedenle BK, NGF ve interlökinler, çevresel uyarıcıları dönüştürebilen uyaran ve/veya nöronal genlerin ekspresyonunu modüle eden (özellikle kronik enflamatuar proseslerde) membran reseptörlerini değiştiren PKC ve PKA kinaz proteinlerini aktive eden metabolik yolları aktive ederek etkilerini üretirler. Hücre içi sinyal yollarının hedef reseptörleri arasında, Na⁺ iyonuna selektif gerilim ile aktive olan kanallar ve mekanik ve duyarlı zararlı uyarıcıların duyuşsal bir entegratörü olan TRPV1 vanilloidlerin reseptörü bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonu, nosiseptörlerin afferent ve efferent fonksiyonunu uyaran aksiyon potansiyellerini tetikler ve bunun sonucunda periferik ve merkezi sensitizasyonun artmasına neden olur. Bu nedenle, tüm bu gözlemler, akut ve kronik enflamatuar proseslerde nörojenik veya nörolojik enflamasyonda kilit bir rol oynar. Sonuç olarak, nörojenik enflamasyonun büyüklüğünü azaltan bileşikler, anti-enflamatuar ve analjezik bir aktivite sergileyecektir. Bu nedenle örneğin TRPV1, Na⁺ kanalları, bradikinin reseptörleri veya püringenik reseptörleri gibi dahil edilen nöronal reseptör antagonistleri, güçlü anti-enflamatuar ve/veya analjezik ajanlar olarak kavranacaktır. Bunun kanıtları TRPV1 reseptörünün antagonistleridir [Garcia-Martinez, C., Planells-Cases, R., Fernandez, A.M. Royo, M., Albericio, F., Messeguer, A., Pérez-

Payá, E., Carreño, C. and Ferrer-Montiel, A. (2003) "Small molecules targeting the TRPV1 complex as new drugs for pain management" *Drugs of the Future* 28, 15-23].

Bu bilgiye rağmen, mevcut anti-enflamatuar ve/veya analjezik bileşikler, aspirin veya
 5 ibuprofen gibi steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve morfin gibi
 narkotiklerle sınırlıdır. NSAID'lerin faydalarını sınırlayan yan etkileri vardır; bir yandan,
 dozdaki bir artışın ağrıyı azaltmadığı bir aktivite tavanına sahiptirler, diğer yandan,
 bağırsak kanalında tahrişe neden olabilirler ve bu nedenle uzun süreli kullanımları,
 mide ülserine neden olabilir. Bu, kronik artritik patolojilerin tedavisi için günlük bazda
 10 sıklıkla NSAID tüketen yaşlı hastalarda gerçekten kritiktir. Ne yazık ki, opioidlerin ayrıca
 kabızlık, solunum sistemi depresyonu ve öfori, sedasyon ve bağımlılık gibi psikoaktif
 etkiler şeklinde istenmeyen yan etkileri vardır. Bu yan etkiler, tedavide kullanılanlara
 benzer dozlarda meydana gelir, böylece hastalara verilebilecek dozlar ciddi şekilde
 sınırlıdır, bu da kullanımlarının genellikle terminal hastaların tedavisinde bırakıldığı
 15 anlamına gelir.

Bu nedenle, ağrı tedavisi için mevcut farmakolojik cephaneliğin artırılması için önemli
 bir ihtiyaç vardır.

Bununla birlikte, nöronal reseptör seviyesindeki eyleme ek olarak, nörojenik
 enflamasyonun moleküler bazları ayrıca immün ve sinir sistemlerinin uyarılmasından
 sorumlu olan CGRP, madde P, L-glutamat, ATP, histamin vb. gibi pro-enflamatuar
 (veya pro-algesikler) nöral maddelerin salınımını bloke etme veya inhibe etme gibi ilave
 bir terapötik hedef içerir. Pro-algesik nöronal maddeler, Ca^{2+} katyonuna bağlı bir
 25 ekzositoz mekanizması vasıtasıyla salınır ve SNARE proteinleri aracılık eder [Bennett,
 M.K. and Scheller, R.H. (1993) "The molecular machinery for secretion is conserved
 from yeast to neurons" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 2559-2563; Südhof, T.C. (1995)
 "The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions" *Nature* 375, 645-
 653; Yang, Y., Xia, Z., and Liu, Y. (2000) "SNAP25 functional domains in SNARE core
 30 complex assembly and glutamate release of cerebellar granule cells" *J. Biol. Chem.*
 275, 29482-29487; Brunker, A.T. (2001) "Structure of proteins involved in synaptic
 vesicle fusion in neurons" *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 30, 157-171; Chen,
 Y.A. and Scheller, R.H. (2001) "SNARE-mediated membrane fusion" *Nat. Rev. Mol.*
Cell Biol. 2, 98-106].

Tekniğin bilinen durumunda, SNAP-25 proteinini tahrip eden güçlü bir nöronal ekzositoz inhibitörü olan botulinum toksin A'nın sübkütan enjeksiyonu bilinmektedir [Bennett, M.K. and Scheller, R.H. (1993) "The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 2559-2563; Südhof, T.C. (1995) "The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions" Nature 375, 645-653], reduces the pain produced by intraplantar administration of the chemical irritant formalin [Cui, M., Khanijou, S., Rubino, J. and Aoki, K.R. (2004) "Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain" Pain 107, 125-133].

10

Çeşitli ağrı tiplerinin tedavisi için botulinum toksininin farklı serotiplerinin geliştirilmesi, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, bunlar arasından US 7,381,700, US 7,374,769, US 7,361,358, US 7,294,339, US 7,255,866, US 7,211,262, US 7,172,763, US 7,091,176, US 7,067,137, US 6,887,476, US 6,869,610, US 6,838,434, US 6,776,992, US 6,641,820, US 6,623,742, US 6,565,870, US 6,500,436, US 6,464,986, US 6,458,365, US 6,423,319, US 6,372,226, US 6,333,037, US 6,235,289, US 6,113,915 ve US 5,714,468 patentlerinde tarif edilen terapötik uygulamalar olarak, teknikte bilinmektedir..

20 Bununla birlikte, botulinum toksininin doğal toksisitesi, geniş dozlarda uygulanması ile, immünojenik yanıtlar, baş ağrıları, mide bulantısı, kas felci veya zayıflık, solunum yetmezliği ve en aşırı durumlarda tedavi edilen hastanın ölümü gibi istenmeyen yan etkilere neden olur. [FDA News, February 8, 2008, "FDA Notifies Public of Adverse Reactions Linked to Botox Use"; Coté, T.R., Mohan, A.K., Polder, J.A., Walton, M.K. and Braun, M.M. (2005) "Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases" J. Amer. Acad. Derm. 53 (3), 407-415]. Bu ciddi yan etkiler, yüksek tedavi maliyeti ile birlikte, ağrı ve/veya enflamasyon tedavisi için botulinum toksininin uygulanmasını ciddi şekilde sınırlandırmakta, yerini uygun tedavi bulunmayan kronik uygulamalara ve/veya patolojilere bırakmaktadır. Bu nedenle, botulinum toksininin etkisini taklit eden, ancak immün reaksiyonları tetiklemeyen, daha az yan etkiye sahip olan ve üretim maliyeti daha ucuz olan bileşiklerle daha güvenli alternatif tedaviler bulma ihtiyacı vardır.

35

Bu buluşun başvuru sahibi, nöronal ekzositoz için gerekli olan SNARE kompleksinin oluşumuna müdahale ederek anti-enflamatuar ve/veya analjezik aktivite sergileyen ve

ve botulinum toksini ile tedavi ile ortaya çıkan sorunları çözen bileşikler bulunduğunu belirlemiştir. Tekniğin bilinen durumunda, SNARE kompleksini oluşturan protein dizilerinden türetilen belirli peptitlerin, örneğin sinaptotagmin [Mehta, P.P., Battenmger, E., and Wilson, M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca²⁺-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 10471-104]

5 SNAP-25 proteininin [Apland, J.P., Biser, J.A., Adler, M., Ferrer-Montiel, A.V., Montal, M., Canaves, J.M., and Filbert, M.G. (1999) "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at an alypsia synapse" J. Appl. Toxicol. 19, Suppl.1: S23-S26; Mehta, P.P., Battenmger, E., and

10 Wilson, M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca²⁺-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 10471-10476; Ferrer-Montiel, A.V., Gutierrez, L.M., Apland, J.P., Canaves, J.M., Gil, A., Viniegra, S., Biser, J.A., Adler, M., and 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-Montiel, A.V., Reig, J.A., Montal, M. and Viniegra, S. (1995) "A peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca²⁺-dependent exocytosis in chromaffin cells" FEBS Lett. 372, 39-43; Gutierrez, L.M., Viniegra, S., Rueda, J., Ferrer-Montiel, A.V., Canaves, J.M., and Montal, M. (1997) "A peptide that mimics the C-terminal sequence of SNAP-25 inhibits

20 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-Paya, E., and Ferrer-Montiel, 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], sentaksin amino asit dizisinden türetilen

25 peptitlerin [Martin, F., Salinas, E., Vazquez, J., Soria, B., and 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 Ca²⁺-but not for guanosine 5'-[gamma-thio]triphosphate-induced secretion" Biochem. J. 320, 201-205], sinaptobrevinin [Cornille, F., Deloye, F., Fournie-Zaluski, M.C., Roques, B.P. and

30 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], [Mehta, P.P., Battenmger, E., and Wilson, M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca²⁺-dependent triggering of neurotransmitter

35 exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 10471-104] ve Snapin proteininin [Ilardi, J.M.,

Mochida, S., and Sheng, Z.H. (1999) "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" *Nat. Neurosci.* 2, 119-124] amino ve karboksil domainlerinden türetilmiş peptitler gibi nöronal ekzositozu inhibe edebileceği bilinir. Benzer şekilde, sentetik peptitler de, rasyonel tasarım veya nöronal ekzositozun inhibe edilmesiyle

5 SNARE kompleksinin oluşumuna müdahale edebilen sentetik kimyasal kütüphanelerin taranması yoluyla elde edilmiştir [Blanes-Mira, C., Pastor, M.T., Valera, E., Fernandez-Ballester, G., Merino, J.M., Gutierrez, L.M., Perez-Paya, E., and Ferrer-Montiel, A. (2003) "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an α -helix-constrained combinatorial library" *Biochem J.* 375, 159-166].

10

Bu tip bileşiklerin endüstriyel uygulaması sınırlandırılmıştır. Kozmetik endüstrisi, ekspresyon kırışıklıklarının oluşumunun tedavisinde ve önlenmesinde özel kullanım için botulinum toksinlerinin etkisini taklit eden bileşikler geliştirmek için önemli çaba sarf etmiştir [Blanes-Mira, C., Clemente, J., Jodas, G., Gil, A., Fernandez-Ballester, G.,

15 Ponsati, B., Gutierrez, L.M., Pérez-Payá, E. and Ferrer-Montiel, A. (2002) "A synthetic hexapeptide (Argireline®) with anti-wrinkle activity" *Int. J. Cosmet. Sci.* 24, 303-310]. Spesifik olarak, Lipotec, SA'nın EP1180524 A1 ve WO2008/049945 sayılı patent başvuruları, SNAP-25 proteininin amino terminal fragmanından türetilmiş, kırışıklık karşıtı etkiye sahip olan amino ve/veya karboksi terminal uçlarında serbest veya

20 modifiye edilmiş peptitleri tarif eder ve uluslararası başvuru WO97/34620'de ayrıca SNAP-25 proteininin, özellikle karboksi terminalinin veya nöronal ekzositozu inhibe edebilen sinaptobrevin veya sintaksin amino asit dizisinden türetilen peptitler açıklanmaktadır.

25

Yukarıda tarif edilen patentlerin hiçbirisi, bir analjezik ve/veya anti-enflamatuar ajan olarak SNAP-25 proteinden türetilmiş peptitlerin veya özellikle SNAP-25 proteinden türetilmiş peptitlerin ağrı ve/veya enflamasyon tedavisi için kullanılması ile ilgili değildir.

30

Bu buluş, nöronal ekzositozu bloke eden SNAP-25 proteininden türetilen peptitlerin, anti-enflamatuar ve/veya analjezik olduğu kanıtını içeren mevcut ihtiyaçlara bir çözüm sunar.

BULUŞUN AÇIKLAMASI

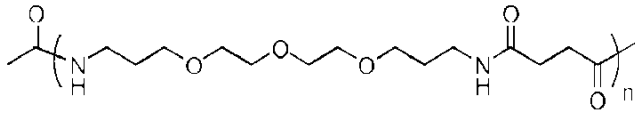
Bu buluş, istem 1'de talep edildiği gibi en az bir peptit içeren bir bileşimin uygulanmasını içeren, ağrı ve/veya enflamasyon tedavisi için basit, etkili ve risksiz bir çözüm sağlar.

- 5 Sonuç olarak, bu buluşun bir birinci yönü, genel formül (I)'e göre etkili bir miktarda en az bir peptit:



- 10 rasemik olsun olmasın stereoizomerleri ve bunların karışımları ve bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren ağrı ve/veya enflamasyon tedavisinde kullanım için bir bileşim ile ilgilidir,

- burada AA, SEQ ID No.4, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.11, SEQ ID No.14, SEQ ID No. 15, SEQ ID No.16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25 ve
15 SEQ ID No.26'dan oluşan gruptan seçilen komşu asitlerin bir dizisidir;
R₁, H, bir polietilen glikol polimeri



- 20 burada n, 1 ila 5 arasında değişebilir, ve R₅-C(O)-'dan oluşan gruptan seçilir, burada R₅, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş siklik olmayan alifatik bir C₁ ila C₂₄ grubu veya sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmemiş bir alisiklik C₁ ila C₂₄ grubudur; ve R₂, NR₃R₄ ve -OR₃'ten oluşan gruptan seçilir, burada R₃ ve R₄ bağımsız olarak H, sübstitüe edilmiş veya sübstitüe edilmiş siklik olmayan alifatik C₁ ila C₂₄ grubundan ve sübstitüe
25 edilmiş veya sübstitüe edilmemiş alisiklik C₁ ila C₂₄ grubundan seçilir.

Özel bir uygulamada, ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için bileşim bir kozmetik veya farmasötik bileşimdir.

- 30 Bir başka özel uygulamada, tercih edilen yapılar, R₁'in H, asetil, *tert*-butanoil, heksanoil, 2-metilheksanoil, sikloheksankarboksil, oktanoil, dekanol, lauroil, miristoil, palmitoil, stearoil, oleoil ve linoleoil olduğu yapılardır.

Bir başka özel uygulamada, tercih edilen yapılar R^3 ve R^4 'ün H, metil, etil, heksil, dodesil ve heksadesilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçildiği yapılardır.

Bu buluşun bileşiminde bulunan peptitler, stereoizomerler veya stereoizomerlerin 5 karışımları halinde mevcut olabilir; örneğin, bunları oluşturan amino asitler L, D yapılandırmasına sahip olabilir veya birbirlerinden bağımsız olarak rasemik olabilir. Bu nedenle, asimetrik karbonların sayısına ve hangi izomerlerin veya izomer karışımlarının mevcut olduğuna bağlı olarak izomerik karışımların yanı sıra rasematların veya diastereomerik karışımların veya saf diastereomerlerin veya enantiyomerlerin elde 10 edilmesi mümkündür. Buluşun bileşiminde bulunan peptitlerin tercih edilen yapıları saf izomerler, diğer bir deyişle enantiyomerler veya diastereomerlerdir.

Bu buluş kapsamında, "siklik olmayan alifatik grup" terimi, bu buluşta, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, doğrusal, dallanmış, alkil, alkenil ve alkinil gruplarını kapsayacak 15 şekilde kullanılmaktadır.

"Alkil grubu" terimi, bu buluşta 1 ila 24, tercihen 1 ila 16, daha da tercihen 1 ila 14, hatta daha da tercihen 1 ila 12, hatta daha da tercihen 1, 2, 3, 4, 5 veya 6 karbon atomu ve molekülün geri kalanına, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, metil, etil, 20 izopropil, izobütil, *tert*-bütil, heptil, oktil, desil, dodesil, lauril, heksadesil, oktadesil, amil, 2-etilheksil, 2-metilbütil, 5-metilheksil ve benzerleri dahil olmak üzere bir basit bağ ile bağlanan, doğrusal veya dallanmış bir doymuş grubu ifade etmektedir.

"Alkenil grubu" terimi, bu buluşta konjüge edilmiş veya konjüge edilmemiş bir veya 25 daha fazla karbon-karbon çift bağı ile, tercihen 1, 2 veya 3 karbon-karbon çift bağına sahip, 2 ila 24 arasında, tercihen 2 ila 16 arasında, daha da tercihen 2 ila 14 arasında, daha da tercihen 2 ila 12 arasında, daha da tercihen 2, 3, 4, 5 veya 6 karbon atomuna sahip, molekülün geri kalanına örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere vinil, oleil, linoleil grubu ve benzerleri dahil bir basit bağ ile bağlanan grubu bir ifade etmektedir.

30

"Alkinil grubu" terimi, bu buluşta konjüge edilmiş veya konjüge edilmemiş, bir veya daha fazla üçlü karbon-karbon bağı ile, tercihen 1, 2 veya 3 üçlü karbon-karbon bağı olan, 2 ila 24 arasında, tercihen 2 ila 16 arasında, daha da tercihen 2 ila 14 arasında, daha da tercihen 2 ila 12 arasında, daha da tercihen 2, 3, 4, 5 veya 6 karbon atomuna 35 sahip, molekülün geri kalanına, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, etinil grubu, 1-

propinil, 2-propinil, 1-bütinil, 2-bütinil, 3-bütinil, pentinil, örneğin 1-pentinil ve benzerleri dahil bir basit bağ ile bağlanan bir grubu ifade etmektedir.

"Alisiklik grup" terimi, bu buluşta, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, sikloalkil veya
5 sikloalkenil veya sikloalkinil gruplarını kapsayacak şekilde kullanılır.

"Sikloalkil" terimi, bu buluşta, 3 ila 24 arasında, tercihen 3 ila 16 arasında, daha da tercihen 3 ila 14 arasında, daha da tercihen 3 ila 12 arasında ve yine daha tercihen 3, 4, 5 veya 6 karbon atomuna sahip ve molekülün geri kalanına, bunlarla sınırlı olmamak
10 üzere, siklopropil, siklobutil, siklopentil, sikloheksil, sikloheptil, metil sikloheksil, dimetil sikloheksil, oktahidroinden, dekahidronaftalen, dodekahidro fenalen ve benzerleri dahil bir basit bağ ile bağlanan bir mono- veya polisiklik doymuş alifatik grubu ifade etmektedir.

"Sikloalkenil" terimi, bu buluşta, konjuge veya konjuge olmayan, bir veya daha fazla karbon-karbon çift bağı, tercihen 1, 2 veya 3 karbon-karbon çift bağı ile 5 ila 24 arasında, tercihen 5 ila 16 arasında, daha da tercihen 5 ila 14 arasında, hatta daha da tercihen 5 ila 12 arasında ve hatta daha da tercihen 5 veya 6 karbon atomuna sahip ve molekülün geri kalanına örneğin bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, siklopent-1-en-1-il
20 grubu ve benzerleri dahil bir basit bağ ile bağlanan bir mono- veya polisiklik aromatik olmayan alifatik grubu ifade etmektedir.

"Sikloalkinil" terimi, bu buluşta, konjüge edilmiş veya konjuge edilmemiş bir veya daha fazla karbon-karbon çift bağına, tercihen 1, 2 veya 3 karbon-karbon üçlü bağı ile, 5 ila
25 24 arasında, tercihen 5 ila 16 arasında, daha çok tercihen 5 ila 14 arasında, hatta daha çok tercihen 5 ila 12 arasında ve hatta daha çok tercihen 5 veya 6 karbon atomuna sahip ve molekülün geri kalanına örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, sikloheks-1-in-1-il grubu ve benzerleri dahil bir basit bağ ile bağlanan bir mono- veya polisiklik aromatik olmayan alifatik grubu ifade etmektedir.

30

"Aril grubu" terimi, bu buluşta, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, diğerleri arasında fenil, naftil, difenil, indenil, fenantril veya antranil veya bir aralkil grubu içeren bir karbon-karbon bağıyla bağlanmış veya kaynaşmış 1,2 veya 4 aromatik halkadan oluşan, 6 ila 30 arasında, tercihen 6 ila 18 arasında, daha da tercihen 6 ila 10 arasında

ve hatta daha da tercihen 6 veya 10 karbon atomuna sahip olan bir aromatik grubu ifade etmektedir.

"Aralkil grubu" terimi, bu buluşta, 7 ila 24 arasında karbon atomuna sahip ve örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, $-(CH_2)_{1-6}$ -fenil, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-naftil), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-naftil), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(fenil)₂ ve benzerlerini içeren aromatik bir gruba süstitüe edilmiş, bir alkil grubunu ifade etmektedir.

"Heterosiklik grubu" terimi, bu buluşta 3-10 üyeli bir hidrokarbon halkasını ifade etmektedir, burada halka atomlarından biri veya daha fazlası, tercihen 1, 2 veya 3 halka atomu, örneğin nitrojen, oksijen veya sülfür gibi karbondan başka bir element olabilir ve bunlar doymuş veya doymamış olabilir. Bu buluşun amaçları için, heterosiklik kaynaşık halka sistemleri içerebilen bir siklik, mono-siklik, bisiklik veya trisiklik bir sistem olabilir ve isteğe bağlı olarak heterosiklik radikalinde oksitlenebilen nitrojen, karbon veya sülfür atomları isteğe bağlı olarak heterosiklik radikalinde oksitlenebilir; nitrojen atomu isteğe bağlı olarak kuaternize edilebilir ve radikal heterosiklik kısmen veya tamamen doymuş veya aromatik olabilir. Daha tercihen, heterosiklik terimi 5 veya 6 üyeli bir halkayı ifade eder.

"Heteroarilalkil grubu" terimi, bu buluşta, süstitüe edilmiş veya süstitüe edilmemiş bir aromatik heterosiklik grubu ile süstitüe edilmiş bir alkil grubunu ifade eder, burada alkil grubu 1 ila 3 karbon atomuna sahiptir ve aromatik heterosiklik grubu 2 ila 24 arasında karbon atomuna ve örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, $-(CH_2)_{1-6}$ -imidazolil, $-(CH_2)_{1-6}$ -triazolil, $-(CH_2)_{1-6}$ -tienil, $-(CH_2)_{1-6}$ -fural, $-(CH_2)_{1-6}$ -pirolidinil ve benzerleri dahil karbon dışında 1 ila 3 atoma sahiptir.

Bu teknik alanda anlaşıldığı gibi, yukarıda tanımlanan radikallerin belirli bir süstitüsyon derecesi olabilir. Dolayısıyla, bu buluşun gruplarının herhangi birinde bir süstitüsyon olabilir. Bu belgede, bu buluşun gruplarındaki süstitüe edilmiş gruplara yapılan referanslar, belirtilen radikalın, bir veya daha fazla uygun pozisyonda bir veya daha fazla süstitüent ile, tercihen 1, 2 veya 3 pozisyonlarında, daha tercihen 1 veya 2 pozisyonlarında ve daha da tercihen 1 pozisyonunda süstitüe edilebileceğini gösterir. Bu gibi süstitüentler, bunlarla sınırlı olmamak üzere, C₁-C₄ alkil; hidroksil; C₁-C₄ alkoksil; amino; C₁-C₄ aminoalkil; C₁-C₄ karboniloksil; C₁-C₄ oksikarbonil; flor, klor, brom ve iyot, siyano, nitro gibi halojen; azido; C₁-C₄ alkilsülfonil; tiol; C₁-C₄ alkiltiyol;

fenoksil, $-NR_b$ ($C = NR_b$) NR_bR_c gibi ariloksildir; burada R_b ve R_c bağımsız olarak H, C_1 - C_4 alkil, C_2 - C_4 alkenil, C_2 - C_4 alkinil, C_3 - C_{10} sikloalkil, C_6 - C_{18} aril, C_7 - C_{17} aralkil, 3-10 üyeli heterosiklik veya amino koruyucu gruptan oluşan gruptan seçilir.

- 5 Bu buluş bağlamında, "SNAP-25 proteininden amino asit dizisinden türetilmiş amino asit dizisi", SEQ ID No. 1 ile tanımlanan SNAP-25 proteininin amino asit dizisinin herhangi bir amino asit dizisini veya fragmanını veya SEQ ID No: 1 dizisinden, en az bir amino asidin mutasyonu, insersiyonu, delesyonu veya süstitüsüyonu veya genetik kodun dejenerasyonu ile farklılaşan herhangi bir amino asit dizisini ifade eder, burada
- 10 SNAP-25 proteininin aktivitesine sahip bir peptide karşılık gelir. Mutasyonlar, insersiyonlar ve süstitüsyonlar genetik olarak kodlanmış amino asitler veya kodlanmamış amino asitler, doğal veya doğal olmayan, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, sitrülün, ornitin, sarkosin, desmosin, norvalin, 4-aminobütirik asit, 2-aminobütirik asit, 2-aminoizobütirik asit, 6-aminoheksanoik asit, 1-naftilalanin, 2-
- 15 naftilalanin, 2-aminobenzoik asit, 4-aminobenzoik asit, 4-klorofenilalanin, 2,3-diaminopropiyonik asit, 2,4-diaminobutirik asit, sikloserin, karnitin, sistin, penisillamin, pirolütamik asit, tienilalanin, hidroksiprolin, *allo*-izolösin, *allo*-treonin, izonipekotik asit, izoserin, fenilglisin, statin, beta-alanin, norleusin, N-metilamino asitleri, beta- veya gama-amino asitleri ve bunların türevleri ile meydana gelebilir. Doğal olmayan amino
- 20 asitlerin bir listesi, Unusual amino acids in peptide synthesis" by Roberts D.C. and Vellaccio F., in "The Peptides", Vol 5 (1983), Chapter VI, Gross, E. and Meienhofer, J., Eds., Academic Press, New York, USA'de veya diğerleri arasında NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories or RSP
- 25 Amino Acid Analogues gibi sektörde uzmanlaşmış şirketlerin ticari kataloglarında bulunabilir.

- SEQ ID No: 1 tarafından tanımlanan SNAP-25'in amino asit dizisinden elde edilen peptitler, SEQ ID No.4, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.11, SEQ ID No.14,
- 30 SEQ ID No. 15, SEQ ID No.16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25 ve SEQ ID No.26'dan oluşan gruptan seçilen dizilerdir,

- Ayrıca, SNAP-25 proteininin amino asit dizisinden türetilen, geri dönüşümsüz olarak
- 35 kimyasal olarak değiştirilmiş peptitlere esas olarak homolog olan peptitleri içeren

bileşimler de açıklanmaktadır. "Büyük ölçüde homolog peptitler", bu buluşta, önceki dizilerin herhangi birine denk en az %60, tercihen %80 ve daha tercihen %95 olan amino asit dizileri anlamına gelir. "Özdeşlik yüzdesi", bu dizilerin optimal bir şekilde hizalanmasından sonra, karşılaştırılan iki amino asit dizisi arasında özdeş olan amino asitlerin yüzdesini belirtir; burada bu yüzde tamamen istatistiksele ve iki amino asit dizisi arasındaki farklar dizi boyunca rastgele bir şekilde dağılır. "Optimal hizalama" terimi, daha yüksek bir özdeşlik yüzdesiyle sonuçlanan amino asit dizilerinin hizalamasını ifade eder. Özdeşlik yüzdesi, karşılaştırılan iki dizide bir amino asidin özdeş olduğu özdeş konumların sayısının belirlenmesi, özdeş konumların sayısının karşılaştırılan konumların sayısına bölünmesi ve sonuçta iki dizi arasındaki özdeşlik yüzdesinin elde edilmesi için sonucun 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır. İki amino asit dizisi arasındaki dizi karşılaştırmaları manuel olarak veya <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/> sitesinde çevrimiçi olarak kullanılabilen BLAST algoritması (Temel Yerel Hizalama Arama Aracı) gibi bir yazılımla yapılabilir.

15

Bu buluşun kapsamı içinde ayrıca, buluşun bileşimlerinin peptitlerinin kozmetik veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları da dahil edilmiştir. Bu buluşta "kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlar" terimi, örneğin, inorganik, bunlarla sınırlı olmamak üzere örneğin diğerlerinin yanı sıra lityum, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum veya alüminyum, veya organik, bunlarla sınırlı olmamak üzere örneğin diğerlerinin yanı sıra etilamin, dietilamin, etilendiamin, etanolamin, dietanolamin, arginin, lisin, histidin veya piperazin veya organik örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, diğerlerinin yanı sıra, asetat, sitrat, laktat, malonat, maleat, tartrat, fumarat, benzoat, aspartat, glutamat, süksinat, oleat, trifloroasetat, oksalat, pamoat veya glukonat, veya inorganik örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, diğerlerinin yanı sıra, klorür, sülfat, borat veya karbonat olabilen asit ilaveli tuzlar içerir. Tuzun doğası, kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir olması koşuluyla kritik değildir. Buluşun bileşimlerinin peptitlerinin kozmetik veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, teknikte iyi bilinen geleneksel yöntemlerle elde edilebilir (Berge, S.M., Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci 66:1-19).

Ek olarak, buluşun kullanımına yönelik peptitler, biyoyararlanımlarını ve kan-beyin bariyerinin veya epitel dokusunun geçiş kolaylığını arttırmak için geri dönüşümlü kimyasal modifikasyonlara tabi tutulabilir.

35

Bileşimlerde yer alan peptitler, bir memelinin, tercihen insanın vücudundaki aksiyon bölgeleriyle peptitlerin temasını oluşturan herhangi bir yolla uygulanabilir. Bu bileşimler, teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel yöntemlerle hazırlanabilir ["Harry's Cosmeticology", Eight [sic] edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

Bileşimlerde bulunan peptitler, dizilerin doğasına veya sahip oldukları amino ve/veya karboksi terminallerinde olası modifikasyonlara bağlı olarak, suda değişken çözünürlüğe sahiptir. Dolayısıyla, bu buluşun peptitleri sulu bir çözelti vasıtasıyla bileşimlere dahil edilebilir ve suda çözünür olmayanlar örneğin etanol gibi bunlarla sınırlı olmamak üzere örneğin propanol, izopropanol, propilen glikol, gliserin, butilen glikol veya polietilen glikol veya bunların herhangi bir kombinasyonu gibi kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir geleneksel çözücüler içinde çözülebilirler.

Bileşimlerde, bunların stereoizomerlerinde, bunların karışımlarında veya bunların kozmetik ve farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarındaki etkili peptit miktarı, ağrı ve/veya enflamasyonu tedavi etmek için uygulanması gereken dozajın yanı sıra, yaş, hastanın durumu, ağrının ve/veya enflamasyonun nedeni, ağrının ve/veya enflamasyonun şiddeti, uygulama yolu ve sıklığı, ve kullanılan peptitlerin özel niteliği gibi faktörlere dayanacaktır.

"Etkili miktar", arzu edilen etkiyi sağlamak için toksik olmayan ancak yeterli miktarda en az bir peptit anlamına gelir. Peptitler bu buluşun bileşiminde arzu edilen etkiyi elde etmek için etkili konsantrasyonlarda kullanılır; tercihen, bileşimin toplam ağırlığına referansla, %0.00000001 (ağırlık olarak) ve %20 (ağırlık olarak) arasında, tercihen %0.000001 (ağırlık olarak) ve %20 arasında (ağırlık olarak), daha tercihen %0.0001 (ağırlık olarak) ve %10 (ağırlık olarak) arasında ve daha spesifik olarak %0.0001 (ağırlık olarak) ve %5 (ağırlık olarak) arasındadır.

Bir başka özel uygulamada, bileşimlerde yer alan peptitler ayrıca uygulama sistemlerine ve/veya sürekli salım sistemlerine dahil edilebilir.

"Uygulama sistemleri" terimi, buluşun peptit türevinin uygulandığı bir seyreltici, adjuvan, ekspisiyan veya taşıyıcıyı ifade etmektedir. Bu taşıyıcılar, örneğin, bunlarla sınırlı

olmamak üzere, yer fıstığı yağı, soya fasulyesi yağı, mineral yağı, susam yağı, hint yağı, polisorbitatlar, sorbitan esterler, eter sülfatlar, sülfatlar, betainler, glukozitler, maltositler, yağlı alkoller, nonoksinol, poloksamer, polioksietilenler, polietilen glikoller, dekstroz, gliserol ve benzerleri gibi petrol, hayvansal, bitkisel veya sentetik kökenli olanlar dahil olmak üzere, su, yağlar ve sürfaktanlar gibi sıvılar olabilir. E.W. Martin tarafından "Remington's Pharmaceutical Sciences"'da seyrelticiler, adjuvanları veya ekspiyanlar uygun taşıyıcılar olarak tarif edilmektedir.

"Sürekli salınım" terimi, geleneksel anlamda, söz konusu bileşiğin bir süre boyunca kademeli olarak salınımını sağlayan ve tercihen zorunlu olmamakla birlikte, bileşiğin sabit salınım seviyeleri ile birlikte belli bir zaman süresince bir bileşik için bir uygulama sistemine referansla kullanılmaktadır.

Uygulama veya sürekli salım sistemlerinin örnekleri, lipozomlar, millipartiküller, mikropartiküller, nanoparçacıklar, süngerler, veziküller, miseller, milisferler, mikrosferler ve nanosferler, liposferler, milisapüller, mikrokapsüller, nanoküller, mikroemülsiyonlar ve nano emülsiyonlardır ve daha fazla aktif içerik penetrasyonu elde etmek ve/veya farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini geliştirmek için eklenebilirler.

Bir başka özel uygulamada, sürekli salım formülasyonları, teknikte bilinen yöntemlerle hazırlanabilir ve bunları içeren bileşimler, örneğin yapışkan yamalar ve yapışkan olmayan yamalar da dahil olmak üzere topikal uygulama ya da enteral veya parenteral yolla örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere sistemik uygulama ile gerçekleştirilebilir ve bunlar tercihen buluşun bileşimlerinde yer alan peptitlerin nispeten sabit bir miktarını salmalıdır. Sürekli salım formülasyonunda bulunan peptit miktarı, örneğin uygulama alanına, buluşun bileşimlerinin peptidinin salgılanmasının kinetiğine ve süresine, ayrıca ağrının ve/veya enflamasyon nedeni ve şiddetine, uygulama yolu, uygulama sıklığı ve kullanılacak peptitlerin özel yapısı bağlı olacaktır.

Bu buluş kapsamında, "enteral veya parenteral" terimleri oral, nazal, inhalasyonel, rektal yollar, yapışkan veya yapışkan olmayan yamalar, sübkütan, intradermal, intravasküler enjeksiyonlar, intravenöz, intramüsküler, intraarteriyel, intravitreal, spinal, intrakranial, intraartiküler, intratekal ve intraperitoneal ile benzer herhangi bir enjeksiyon veya infüzyon tekniğini içerir.

Bir başka özel uygulamada, buluşa göre kullanım için bileşim ayrıca, bileşimin arzu edilen şekilde uygulanması için gerekli olan kabul edilebilir taşıyıcıları ve/veya yardımcı ajanları içerir. Taşıyıcılar ve/veya yardımcı ajanlar arasında ekspiyanlar, koyulaştırıcılar, seyrelticiler, çözücüler, dağıtıcılar, donma-kurutmayı iyileştiren ajanlar veya her uygulama yoluna uygun ve teknikte uzman kişilerce bilinen adjuvanlar bulunur. Koyulaştırıcılar, örneğin modifiye edilmiş selülozlar, metilselüloz, etilselüloz, hidroksietilselüloz, hidroksietilmetilselüloz, hidroksipropilselüloz, hidroksipropilmetilselüloz ve karboksimetilselüloz, dekstranlar, jelatinler, kolajen, hiyalüronik asit, polietilen glikol veya polivinil pirolidondan oluşan gruptan seçilenler gibi suda çözülebilen polimerleri içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Seyrelticiler ve çözücüler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, etanol, polietilen glikol, glikofurol, N-metil-2-pirolidon, gliserol, propandiol, polipropilen glikol, benzil alkol veya dimetilsülfoksit içeren gruptan seçilenler bulunur. Dağıtıcılar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, polioksietilen sorbitan (Tween®, Emalex, Nikkol®, Hodag, Dacol veya Liposorb®) yağ asitlerinin monoesterleri, sorbitan (Span®) yağ asitlerinin monoesterleri, 15-hidroksistearat polietilen glikol (Solutol® HS15), polietilen glikolün yağ asidi esterleri (Crodet, Cithrol, Kessco®, Nikkol®, Mapeg®, Myrj, Tagat®, Aldo®, Capmul®, Glycerox, Lactomul® veya Emerest®), polioksietilen glikol esterleri (Emulphor®), polietoksile hint yağları (Cremophor®, Emalex, Eumulgin®, Nikkol® veya Simusol®), poligliserolün yağ asidi esterleri (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol®), polietilen glikol eterler (Volpo veya Polio Brij®), poloksamerler (Lutrol® veya Pluronic®), polioksietilen fenil eterleri (Triton® veya Igepal®) veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen sürfaktanları içerir. Dondurularak kurutmanın geliştirilmesine yönelik ajanlar arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, mannitol, sakaroz, glukoz, fruktoz, laktoz, trehaloz, sukroz, dekstroz, sorbitol ve glisin, jelatinler, polivinil pirolidon veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilenler bulunur. Tercihen, ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için bileşim ayrıca nemlendiriciler, pH tamponları, koruyucular, bakterisit ve fungusit ajanlar, emilim geciktiriciler, emilim hızlandırıcılar veya teknikte uzman kişinin bildiği herhangi bir ekspisiyan gibi bir veya daha fazla kabul edilebilir ekspiyan içerir.

Bir başka özel uygulamada, bileşimlerde yer alan peptitler ayrıca katı organik polimerler veya diğerleri arasında talk, bentonit, silika, nişasta veya maltodekstrin gibi ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere katı mineral taşıyıcılar üzerinde adsorbe edilebilir.

Bir başka özel uygulamada, buluşa göre kullanım için olan bileşimler aynı zamanda deri, mukoza ve/veya kafa derisi ile doğrudan temas halinde olan kumaşlara, dokuma olmayan kumaşlara ve tıbbi cihazlara da dahil edilebilir, şöyle ki peptidleri, bağlama sisteminin kumaşa, dokuma olmayan kumaşa veya tıbbi cihaza biyobozunması yoluyla
5 veya bunların vücut, vücut nemi, cildin pH'ı veya vücut sıcaklığı ile sürtünmesi ile salarlar. Benzer şekilde, vücutla doğrudan temas halinde olan giysiler yapmak için kumaşlar ve dokunmamış kumaşlar kullanılabilir.

Yukarıda tarif edilen uygulama sistemleri ve/veya sürekli salım sistemleri dahil olmak
10 üzere kumaşlara, dokuma olmayan kumaşlara, giysilere, tıbbi cihazlara ve peptitlerin bunlara immobilize edilmesine ilişkin örnekler, literatürde tarif edilmiştir ve teknikte bilinmektedir [Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242:55-62; "Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol.
15 v.33, Hipler U.C. and Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.K., McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Jones D.S. and Cuddy J. (2004) "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial" J. Cont. Release 97:313-320]. Tercih edilen kumaşlar, dokunmamış kumaşlar, giysiler ve tıbbi cihazlar, bandajlar, gazlı bezler, tişörtler, çoraplar, kilotlu
20 çoraplar, iç çamaşırları, korseler, eldivenler, çocuk bezleri, kompresler, pansumanlar, yatak örtüleri, havlular, hidrojeller, yapışkan yamalar, yapışkan olmayan yamalar, mikro-elektrik yamaları ve/veya yüz maskeleridir.

Bir başka özel uygulamada, peptidleri, bunların stereoizomerleri, bunların karışımlarını
25 veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bileşimler, isteğe bağlı olarak arzu edilen dozaj formu formülasyonu için gerekli olan kabul edilebilir ekşiپیانları içeren topikal veya transdermal uygulama için farklı formülasyon tiplerinde kullanılabilir [Fauli i Trillo C. (1993) in "Tratado de Farmacia Galénica" [Treatise on Galenic Pharmacy], Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid].

30 Topikal veya transdermal uygulama için formülasyonlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, katı ve sıvı veya yarı katı bir dozaj formunda, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, yağlar ve/veya bunun emülsiyonları; veya su içinde silikon, yağda ve/veya silikonda su emülsiyonları, su/yağ/su veya su/silikon/su emülsiyonları ve
35 yağ/su/yağ veya silikon/su/silikon emülsiyonları, susuz bileşimler, sulu dispersiyonlar,

yağlar, sütler, balsamlar, köpükler, losyonlar, jeller, hidroalkolik c  zelt  ler, sıvılar, seralar, sabunlar, Ő ampuanlar, unganlar, köpükler, merhemler, tozlar, c  buklar, kalemler ve sprey ya da "bırakma" formülasyonları ve "durulama" formülasyonları dahil aerosol ("spreyler") içerir. Topikal veya transdermal uygulama için bu formülasyonlar, 5 tekni  te uzman kiŐ ilerce bilinen tekniklerle, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, havlular, hidrojeller, yap  Ő kan yamalar, yap  Ő kan olmayan yamalar veya yüz maskeleri veya farklı makyaj ürünleri ürünlerine dahil edilebilir.

Bir baŐ ka özel uygulamada, buluŐ a göre kullanım için olan bileŐ imler ayrıca, peptitlerin 10 genel formül (I) ile perkütan emilimini arttıran ajanları, bunların stereoizomerlerini, bunların kar  Ő ımlarını veya bunların kozmetik olarak kabul edilebilir tuzlarını, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, diğerlerinin yanında, dimetilsülfoksit, dimetilaseta  mit, dimetilformamit, sürfaktanlar, azon (1-dodesilazasikloheptan-2-on), alkol, aseton, propilen glikol veya polietilen glikol içerir. Benzer Ő ekilde, bu buluŐ un bileŐ imleri, 15 intradermal enjeksiyon, iyontoforez, sonoforez, elektroporasyon, mekanik basınç, ozmotik basınç gradyanı, tıkayıcı muamele, mikro enjeksiyonlar veya buluŐ un peptidinin daha fazla nüfuz etmesini sağlamak için oksijen, mikro-elektrik yamaları veya bunların herhangi bir kombinasyonunun basıncı ile yapılan enjeksiyonlar gibi iğnesiz basınç enjeksiyonları ile topikal veya transdermal yolla tedavi edilecek olan lokal 20 bölgelere uygulanabilir. Uygulama bölgesi tedavi edilecek ağrı ve/veya enflamasyon niteliği ile belirlenecektir.

BuluŐ a göre kullanım için bileŐ imler, topikal veya transdermal yolun yanı sıra baŐ ka herhangi bir uygun yoldan, örneğin arzu edilen dozaj formunda formülasyon için gerekli 25 olan kabul edilebilir ekspiyanları içerecek olan enteral veya parenteral yolla uygulanabilir. Bunları elde etmek için gereken aktif içeriklerin ve ekspisiyanların farklı dozaj formlarının bir incelemesi,   rne  in, "Tratado de Farmacia Gal  nica", C. Fauli i Trillo, 1993, Luz  n 5, S.A. Ediciones, Madrid'de bulunabilir.

30 Bir baŐ ka özel uygulamada, buluŐ a göre kullanım için bileŐ im ayrıca, bir antioksidan madde, bir NO-sentaz inhibitörü, bir cilt gevŐ etici ajan, anti-enflamatuar ajan, bir analjezik ajan, bir antimikrobiyal ajan, bir antifungal ajan veya bunların kar  Ő ımlarından oluŐ ur.

- Bir başka özel uygulamada, bu buluş, genel formül (I)'e sahip etkili bir miktarda en az bir peptit, bunun stereoizomerleri, bunların karışımları veya kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve buluşun bileşimlerinin analjezik ve/veya anti-enflamatuar etkisini arttırmak amacıyla etkili bir miktarda en az bir analjezik bileşik
- 5 ve/veya anti-enflamatuar bileşik içeren bir bileşim ile ilgilidir. Bu bileşikler arasında, hidrokortizon gibi sentetik bileşikler, klobetasol, deksametason, prednizon, parasetamol, asetilsalisilik asit, amoksisiprin, benorilat, kolin salisilat, diflunisal, faislamin, metil salisilat, magnezyum salisilat, salsalat, diklofenak, aseklofenak, asemetasin, bromfenak, etodolak, indometasin, sulindak, tolmetin, ibuprofen, karprofen, fenbufen,
- 10 fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, ketorolak, loksoprofen, naproksen, oksaprozin, tiaprofenik asit, suprofen, mefenamik asit, meklofenamat, meklofenamik asit, nabumeton, fenilbutazon, azapropazon, metamizol, oxifenbutazone, sülfipirazon, piroksikam, lornoksikam, meloksikam, tenoksikam, selekoksib, etorikoksib, lumirakoksib, parekoksib, rofekoksib, valdekoksib, nimesulit, likofelon, omega-3 yağ
- 15 asitleri ve bunların biometabolites, morfin, kodein, oksikodon, hidrokodon, diamorfin, petidin, tramadol, brupenorphine, benzokain, lidokain, kloropropain, tetrakain, prokain, trisiklik antidepresanlar, amitriptilin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin, bisabolol, pantenol, biotin, disodyum lauriminodipropiyonat tokoferil fosfat, siklopiroksolamin, nordihidroguaiaretik asit, koenzim Q10 veya alkil gliserol eterleri, eterik asit veya
- 20 asetik asitler; örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, diğerlerinin yanı sıra madecassoside, echinacin, horozibiği tohum yağı, sandal ağacı yağı, plasenta ekstresi, şeftali yaprağı ekstresi, *Aloe vera*, *Amica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maksimum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipede cunninghamii*, *Asarum*, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum*
- 25 *procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium* veya *Uncaria guianensis* bulunur.
- 30 Bu buluşun bileşimlerinin biyolojik aktivitesi, hayvanların ağrı ve enflamasyon modellerinde belirlenmiştir. Buluşun bileşimleri, karajenanın intraplanter enjeksiyonu ile üretilen enflamasyonu azaltabilir, ayrıca Komple Freund Adjuvanının (CFA) intraplanter enjeksiyonu ile üretilen termal hiperaljeziyi önleyebilir.

Bir başka özel uygulamada, bileşimler, akut ve kronik enflamatuar ağrıya neden olan ve ayrıca nöropatik ağrıya neden olan sinir sistemindeki lezyonlardan kaynaklanan çeşitli zararlı uyaranlara (mekanik, kimyasal ve termal) yanıt olarak ortaya çıkan ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için ve viseral ağrı içeren patolojilerde ağrı ve/veya enflamasyona uygundur. Ağrı ve enflamasyon, bunlarla sınırlı olmamak üzere, nöropatik ağrı, enflamatuar ağrı, karın ağrısı dahil viseral ağrı, sindirim sistemi ağrısı, solunum sistemi ağrısı, ürogenital sistem ağrısı, endokrin sistem ağrısı, kalp ağrısı, pankreas ağrısı, bağırsak ağrısı, mide ağrısı, dalak ağrısı, kan damarı ağrısı, irritabl barsak sendromu, tansiyonel baş ağrısı, sinüzit ile ilişkili baş ağrısı, migren, göz ağrısı, kuru göz sendromu, cerrahi insizyonlara bağlı post-operatif ağrı, kemiğe implantların yerleştirilmesi, kemik replasmanı ve/veya enfeksiyona bağlı post-operatif ağrı, kemik kanseri nedeniyle ağrı da dahil olmak üzere kanser nedeniyle ağrı, osteoid osteoma dahil olmak üzere iyi huylu kemik tümörleri ile ilişkili ağrı, osteoblastomlar, kanser tedavisi ile ilişkili ağrı, kas-iskelet sistemi ağrısı, fibromiyalji, sinir ağrısı, servikal distoni ile ilişkili boyun ağrısı, bel ağrısı, lumbago ve/veya siyatik dahil olmak üzere bel ağrısı, nörojenik enflamasyon, cilt iritasyonu, hassas cilt, atopik dermatit, kontakt dermatit, bebek bezi dermatiti, egzama, artrit, romatoid artrit, osteoartrit, post-herpetik nevralji, periferik nöropatiler, fantom ağrısı, allodini, karpal tünel sendromuna bağlı ağrı, yanma ağrısı, parestezi, yüz ağrısı, trigeminal nevralji, diyabet nedeniyle nöropatik ağrı, dövme veya dövme ile ilgili ağrı, bunyonlara bağlı ağrı, testis ağrısı, miyofasiyal ağrı, spastik kas ağrısı, idrar kesesi ağrısı, idrar yolu ağrısı, vulvar ağrı, vajinal ağrı, skrotal ameliyat sonrası ağrı, perineal ağrı, pelvik ağrı, darbeli ışık terapisi (IPL, Intense Pulse Light) tedavisinden sonra, darbeli monokromatik ışık terapisi (lazer) ile tedaviden sonra, kimyasal eksfoliyatif edici maddelerle tedaviden sonra veya aşırı maruz kaldıktan sonra güneş ışığına aşırı maruz kalma veya aşırı soğuk veya sıcak gibi agresif dış ajanlara aşırı maruz kaldıktan sonra ağrı veya cilt iritasyonu içerir.

Özellikle, post-operatif ağrının tedavisi, buluşun bileşiminin ameliyattan önce, ameliyat sırasında veya hemen sonrasında uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Tercihen, cerrahi prosedür, tümörlerin çıkarılması, kemik implantları, kemik çıkarılması, kozmetik cerrahi prosedürleri, keşif cerrahisi ve cilt insizyonlarından oluşan gruptan seçilir.

Sonuç olarak, bu buluşun bir ikinci yönü, genel formül (I)'e göre etkili bir miktarda en az bir peptit:

35 R_1-AA-R_2 (I)

rasemik olsun olmasın stereoizomerleri ve bunların karışımları ve bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren istem 1'de tarif edilen ağrı ve/veya enflamasyon tedavisi için bir bileşim ile ilgilidir.

5

Bir başka özel uygulamada, tercih edilen yapılar, R₁'in H, asetil, *tert*-bütanoil, heksanoil, 2-metilheksanoil, sikloheksankarboksil, oktanoil, dekanol, lauroil, miristoil, Palmitoil, stearoil, oleoil ve linoleoil olduğu yapılardır.

- 10 Bir başka özel uygulamada, tercih edilen yapılar R₃ ve R₄'ün H, metil, etil, heksil, dodesil ve heksadesilden oluşan gruptan bağımsız olarak seçildiği yapılardır.

- 15 Ağrı ve/veya enflamasyon tedavisi için kullanılan peptitler, stereoizomerler veya stereoizomerlerin karışımları halinde mevcut olabilir; örneğin, bunları oluşturan amino asitler L- veya D- yapılanmasına sahip olabilir veya birbirlerinden bağımsız olarak rasemik olabilirler. Bu nedenle, asimetrik karbonların sayısına ve hangi izomerlerin veya izomer karışımlarının mevcut olduğuna bağlı olarak izomerik karışımların yanı sıra rasematların veya diastereomerik karışımların veya saf diastereomerlerin veya enantiyomerlerin elde edilmesi mümkündür. Peptitlerin tercih edilen yapıları saf 20 izomerler, diğer bir deyişle enantiyomerler veya diastereomerlerdir.

- Ağrı ve/veya iltihabı tedavi etmek için kullanılan SEQ ID NO: 1 ile tanımlanan SNAP-25'in amino asit dizisinden türetilmiş peptitler arasında, açıklanan diziler SEQ ID No. 2 ile tanımlanan SNAP-25 proteininin amino terminal bölgesi veya SEQ ID No. 3 ile 25 tanımlanan SNAP-25 proteininin karboksi terminal bölgesi dizisinde yer alan bitişik amino asit dizisine sahip olanlar, daha tercihen kalıntılar 10 ila 22 arasındaki bölgede bulunan, SEQ ID No. 4 ile tanımlanmış veya kalıntılar 25 ila 40 arasındaki bölgede bulunan, SEQ ID No. 5 ile tanımlanmış veya kalıntılar 65 ila 81 arasındaki bölgede bulunan, SEQ ID No. 6 ile tanımlanmış veya kalıntılar 181 ila 206 arasındaki bölgede 30 bulunan, SEQ ID No. 7 ile tanımlanmış veya kalıntılar 12 ila 19 arasındaki bölgede bulunan, SEQ ID No. 8 ile tanımlanmış veya kalıntılar 26 ila 38 arasındaki bölgede bulunan, SEQ ID No. 9 ile tanımlanmış veya kalıntılar 68 ila 79 arasındaki bölgede bulunan, SEQ ID No. 10 ile tanımlanmış ve spesifik olarak kalıntılar 12 ila 17 arasındaki bölgede bulunan, SEQ ID No. 11 ile tanımlanmış olanlardır.

35

Özellikle, tercih edilen amino asit dizileri, aşağıdakilerden oluşan gruptan seçilen dizilerin herhangi birinde bulunan bitişik bir amino asit dizisine sahip olanlardır: SEQ ID No.4, SEQ ID No.5, SEQ ID No.6, SEQ ID No.7, SEQ ID No.8, SEQ ID No.9, SEQ ID No.10, SEQ ID No.11, SEQ ID No.12, SEQ ID No.13, SEQ ID No.14, SEQ ID No. 15, SEQ ID No.16, SEQ ID No.17, SEQ ID No.18, SEQ ID No.19, SEQ ID No.20, SEQ ID No.21, SEQ ID No.22, SEQ ID No.23, SEQ ID No.24, SEQ ID No.25, SEQ ID No.26, SEQ ID No.27, SEQ ID No.28, SEQ ID No.29, SEQ ID No.30, SEQ ID No.31 ve SEQ ID No.32.

- 10 Bu buluş kapsamında ayrıca genel formül (I) ile peptitlerin kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları da kapsanır. Tuzun doğası, kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir olması koşuluyla kritik değildir. Peptitlerin kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, teknikte iyi bilinen geleneksel yöntemlerle elde edilebilir [Berge S.M., Bighley L.D. and Monkhouse D.C. 15 (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66:1-19].

Ek olarak, peptitler biyoyararlanımlarını ve kan-beyin bariyerinin veya epitel dokusunun geçiş kolaylığını arttırmak için geri dönüşümlü kimyasal modifikasyonlara tabi tutulabilir.

- 20 Genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları bileşimlere dahil edilebilir ve bunlar; bir memelinin, tercihen insanın vücudundaki etki alanlarına sahip peptitlerle temas üreten herhangi bir araçla uygulanabilir. Bu bileşimler, teknikte uzman kişilerce bilinen geleneksel 25 yöntemlerle hazırlanabilir ["Harry's Cosmology", Eight [sic] edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

- 30 Genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, dizilerinin doğasına veya sahip oldukları amino- ve/veya karboksi- terminallerindeki muhtemel modifikasyonlarına bağlı olarak suda değişken çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle, peptitler, sulu bir çözelti vasıtasıyla bileşimlere dahil 35 edilebilir ve suda çözünür olmayanlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere etanol,

propanol, izopropanol, propilen glikol, gliserin, butilen glikol veya polietilen glikol veya bunların herhangi bir kombinasyonu gibi kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir geleneksel çözücüler içinde çözünebilirler.

- 5 Genel formül (I)'e sahip etkili peptit miktarı, ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için uygulanması gereken bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ve ayrıca dozajları, yaş, hastanın durumu, ağrı ve/veya enflamasyonun nedeni, ağrı ve/veya enflamasyonun şiddeti, uygulama yolu ve sıklığı ve kullanılan peptitlerin özel niteliği gibi bir takım
- 10 faktörlere bağlı olacaktır.

- Genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için arzu edilen etkiyi elde etmek için etkili konsantrasyonların
- 15 bileşiminde bulunur; tercihen, bileşimin toplam ağırlığına referansla, %0.00000001 (ağırlık olarak) ile %20 (ağırlık olarak) arasında, daha fazla tercihen %0.000001 (ağırlık olarak) ile %20 (ağırlık olarak) arasında, daha tercihen %0.0001 (ağırlık olarak) ve %10 (ağırlık olarak) arasında ve daha spesifik olarak %0.0001 (ağırlık olarak) ve %5 (ağırlık olarak) arasındadır.

20

Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları uygulama sistemlerine ve/veya sürekli salım sistemlerine dahil edilir.

25

Bu taşıyıcılar, örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, yer fıstığı yağı, soya fasulyesi yağı, mineral yağı, susam yağı, hint yağı, polisorbattlar, sorbitan esterler, eter sülfatlar, sülfatlar, betainler, glukozitler, maltositler, yağlı alkoller, nonoksinol, poloksamer, polioksietilenler, polietilen glikoller, dekstroz, gliserol ve benzerleri gibi petrol,

30 hayvansal, bitkisel veya sentetik kökenli olanlar dahil olmak üzere, su, yağlar ve sürfaktanlar gibi sıvılar olabilir. E.W. Martin tarafından "Remington's Pharmaceutical Sciences"da seyrelticiler, adjuvanları veya eksipiyenler uygun taşıyıcılar olarak tarif edilmektedir.

Uygulama veya sürekli salım sistemlerinin örnekleri, lipozomlar, millipartiküller, mikropartiküller, nanoparçacıklar, süngerler, veziküller, miseller, milisferler, mikrosferler ve nanosferler, liposferler, milisapüller, mikrokapsüller, nanoküller, mikroemülsiyonlar ve nano emülsiyonlardır ve daha fazla aktif içerik penetrasyonu elde etmek ve/veya
5 farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini geliştirmek için eklenebilirler.

Bir başka özel uygulamada, sürekli salım formülasyonları, teknikte bilinen yöntemlerle hazırlanabilir ve bunları içeren bileşimler, örneğin yapışkan yamalar ve yapışkan olmayan yamalar da dahil olmak üzere topikal uygulama ya da enteral veya parenteral
10 yolla örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere sistemik uygulama ile gerçekleştirilebilir ve bunlar tercihen buluşun bileşimlerinde yer alan peptitlerin nispeten sabit bir miktarını salmalıdır. Sürekli salım formülasyonunda bulunan peptit miktarı, örneğin uygulama alanına, buluşun bileşimlerinin peptidinin salgılanmasının kinetiğine ve süresine, ayrıca ağrının ve/veya enflamasyon nedeni ve şiddetine, uygulama yolu, uygulama sıklığı ve
15 kullanılacak peptitlerin özel yapısı bağlı olacaktır.

Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip olan peptitler, bunların stereoisomerleri, bunların karışımları veya bunların ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ek olarak
20 bileşimin arzu edilen şekilde uygulanması için gerekli kabul edilebilir taşıyıcıları ve/veya yardımcı maddeleri içeren bir bileşime dahil edilir. Taşıyıcılar ve/veya yardımcı ajanlar arasında ekspananlar, koyulaştırıcılar, seyrelticiler, çözücüler, dağıtıcılar, donma-kurutmayı iyileştiren ajanlar veya her uygulama yoluna uygun ve teknikte uzman kişilerce bilinen adjuvanlar bulunur. Koyulaştırıcılar, örneğin modifiye edilmiş selülozlar,
25 metilselüloz, etilselüloz, hidroksietilselüloz, hidroksietilmetilselüloz, hidroksipropilselüloz, hidroksipropilmetilselüloz ve karboksimetilselüloz, dekstranlar, jelatinler, kolajen, hiyalüronik asit, polietilen glikol veya polivinil pirolidondan oluşan gruptan seçilenler gibi suda çözülebilen polimerleri içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Seyrelticiler ve çözücüler arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, etanol, polietilen
30 glikol, glikofurol, N-metil-2-pirolidon, gliserol, propandiol, polipropilen glikol, benzil alkol veya dimetilsülfoksit içeren gruptan seçilenler bulunur. Dağıtıcılar, bunlarla sınırlı olmamak üzere, polioksietilen sorbitan (Tween®, Emax®, Nikkol®, Hodag, Dacol veya Liposorb®) yağ asitlerinin monoesterleri, sorbitan (Span®) yağ asitlerinin monoesterleri, 15-hidroksistearat polietilen glikol (Solutol® HS15), polietilen glikolün
35 yağ asidi esterleri (Crodet, Cithrol, Kessco®, Nikkol®, Mapeg®, Myrj, Tagat®, Aldo®,

Capmul®, Glycerox, Lactomul® veya Emerest®), polioksietilen glikol esterleri (Emulphor®), polietoksile hint yağları (Cremophor®, Emalex, Eumulgin®, Nikkol® veya Simusol®), poligliserolün yağ asidi esterleri (Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol®), polietilen glikol eterler (Volpo veya Polio Brij®), poloksamerler (Lutrol® veya Pluronic®), polioksietilen fenil eterleri (Triton® veya Igepal®) veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen sürfaktanları içerir. Dondurularak kurutmanın geliştirilmesine yönelik ajanlar arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, mannitol, sakaroz, glukoz, fruktoz, laktoz, trehaloz, sukroz, dekstroz, sorbitol ve glisin, jelatinler, polivinil piroidon veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilenler bulunur.

5 Tercihen, ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için bileşim ayrıca nemlendiriciler, pH tamponları, koruyucular, bakterisit ve fungusit ajanlar, emilim geciktiriciler, emilim hızlandırıcılar veya teknikte uzman kişinin bildiği herhangi bir ekspisiyan gibi bir veya daha fazla kabul edilebilir ekspisiyan içerir.

15 Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip olan peptitler, bunların stereoisomerleri, bunların karışımları veya bunların ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ayrıca katı organik polimerler veya diğerleri arasında talk, bentonit, silika, nişasta veya maltodekstrin gibi ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere katı mineral taşıyıcılar üzerinde adsorbe edilebilir.

20

Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoisomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, deri, mukoza ve/veya kafa derisi ile doğrudan temas halinde olan kumaşlara, dokuma olmayan kumaşlara ve tıbbi cihazlara dahil edilebilir, şöyle ki peptidleri, bağlama sisteminin kumaşa, dokuma olmayan kumaşa veya tıbbi cihaza biyobozunması yoluyla veya bunların vücut, vücut nemi, cildin pH'ı veya vücut sıcaklığı ile sürtünmesi ile salarlar. Benzer şekilde, vücutla doğrudan temas halinde olan giysiler yapmak için kumaşlar ve dokunmamış kumaşlar kullanılabilir.

25

30

Yukarıda tarif edilen uygulama sistemleri ve/veya sürekli salım sistemleri dahil olmak üzere, kumaşlara, dokuma olmayan kumaşlara, giysilere, tıbbi cihazlara ve peptitlerin bunlara immobilize edilme örnekleri, literatürde bulunabilir ve teknikte bilinir. [Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242:55-62;

35

"Biofunctional Textiles and the Skin" (2006) Curr. Probl. Dermatol. v.33, Hipler U.C. and Elsner P., eds. S. Karger AG, Basel, Switzerland; Malcom R.K., McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Jones D.S. and Cuddy J. (2004) "Controlled release of a model antibacterial drug from a novel self-lubricating silicone biomaterial" J. Cont. Release 97:313-320]. Tercih edilen kumaşlar, dokunmamış kumaşlar, giysiler ve tıbbi cihazlar, bandajlar, gazlı bezler, tişörtler, çoraplar, kilotlu çoraplar, iç çamaşırları, korseler, eldivenler, çocuk bezleri, kompresler, pansumanlar, yatak örtüleri, havlular, hidrojeller, yapışkan yamalar, yapışkan olmayan yamalar, mikro-elektrik yamaları ve/veya yüz maskeleridir.

10

Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip olan peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bileşimler, isteğe bağlı olarak arzu edilen dozaj formu formülasyonu için gerekli olan kabul edilebilir ekspanyanları içeren topikal veya transdermal uygulama için farklı formülasyon tiplerinde kullanılabilir [Fauli i Trillo C. (1993), "Tratado de Farmacia Galénica", Luzán 5, SA Ediciones, Madrid].

15

Topikal veya transdermal uygulama için formülasyonlar, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, kremler, örneğin emülsiyonlar gibi çoklu emülsiyonlar gibi herhangi bir katı, sıvı veya yarı katı dozaj formunda sunulabilir. sudaki yağ ve/veya silikon, yağ ve/veya silikondaki su emülsiyonları, su/yag/su veya su/silikon/su emülsiyonları ve yağ/su/yag veya silikon/su/silikon emülsiyonları, susuz bileşimler, sulu dispersiyonlar, yağlar, sütler, merhemler, köpükler, losyonlar, jeller, hidroalkolik çözeltiler, iyonlar, seralar, sabunlar, şampuanlar, unguents, muslar, merhemler, tozlar, çubuklar, kurşun kalemler ve spreylere veya aerosoller ("spreylere"), "izin" dahil -on formülasyonlar ve "durulama" formülasyonları. Topikal veya transdermal uygulama için bu formülasyonlar, teknikte uzman kişilerce bilinen tekniklerle, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere, havlular, hidrojeller, yapışkan yamalar, yapışkan olmayan yamalar veya Yüz maskeleri veya farklı makyaj ürünleri ürünlerine dahil edilebilir.

30

Bir başka özel uygulamada, Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip olan peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarını içeren bileşimler, perkütan emilimini arttıran ajanları, bunların stereoizomerlerini, bunların karışımlarını veya bunların kozmetik olarak kabul edilebilir tuzlarını, örneğin bunlarla sınırlı olmamak üzere,

35

diğerlerinin yanında, dimetilsülfoksit, dimetilasetamit, dimetilformamit, sürfaktanlar, azon (1-dodesilazasikloheptan-2-on), alkol, aseton, propilen glikol veya polietilen glikol içerir. Ek olarak, bu bileşimler, intradermal enjeksiyon, iyontoforez, sonoforez, elektroporasyon, mekanik basınç, ozmotik basınç gradyanı, tıkaçıcı muamele, mikro enjeksiyonlar veya buluşun peptidinin daha fazla nüfuz etmesini sağlamak için oksijen, mikro-elektrik yamaları veya bunların herhangi bir kombinasyonunun basıncı ile yapılan enjeksiyonlar gibi iğnesiz basınç enjeksiyonları ile topikal veya transdermal yolla tedavi edilecek olan lokal bölgelere uygulanabilir. Uygulama bölgesi tedavi edilecek ağrı ve/veya enflamasyon niteliği ile belirlenecektir.

10

Genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bileşimlerinde bulunan kozmetik veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, topikal veya transdermal yolun yanı sıra başka herhangi bir uygun yoldan, örneğin arzu edilen dozaj formunda formülasyon için gerekli olan kabul edilebilir ekspisyanları içerecek olan enteral veya parenteral yolla uygulanabilir. Bunları elde etmek için gereken aktif içeriklerin ve ekspisyanların farklı dozaj formlarının bir incelemesi, örneğin, "Tratado de Farmacia Galénica", C. Fauli i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid'de bulunabilir.

15

Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, ek olarak, etkili bir miktarda bir antioksidan madde, bir NO-sentaz inhibitörü, bir cilt gevşetici ajan, anti-enflamatuar ajan, bir analjezik ajan, bir antimikrobiyal ajan, bir antifungal ajan veya bunların karışımlarından oluşan gruptan seçilen en az bir aktif içerik içeren bileşimlerde bulunur.

25

Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, bileşimin analjezik ve/veya anti-enflamatuar etkisini arttırmak amacıyla etkili bir miktarda en az bir analjezik bileşik ve/veya anti-enflamatuar bileşik içeren bir bileşimde bulunur. Bu bileşikler arasında, hidrokortizon gibi sentetik bileşikler, klobetasol, deksametason, prednizon, parasetamol, asetilsalisilik asit, amoksisiprin, benorilat, kolin salisilat, diflunisal, faislamin, metil salisilat, magnezyum salisilat, salsalat, diklofenak, aseklofenak, asemetasin, bromfenak, etodolak, indometasin, sulindak, tolmetin, ibuprofen, karprofen, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen,

30

35

- ketorolak, loksoprofen, naproksen, oksaprozin, tiaprofenik asit, suprofen, mefenamik asit, meklofenamat, meklofenamik asit, nabumeton, fenilbutazon, azapropazon, metamizol, oxifenbutazone, sülfipirazon, piroksikam, lornoksikam, meloksikam, tenoksikam, selekoksib, etorikoksib, lumirakoksib, parekoksib, rofekoksib, valdekoksib,
- 5 nimesulit, likofelon, omega-3 yağ asitleri ve bunların biometabolites, morfin, kodein, oksikodon, hidrokodon, diamorfin, petidin, tramadol, brupenorphine, benzokain, lidokain, kloroprokain, tetrakain, prokain, trisiklik antidepressanlar, amitriptilin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin, bisabolol, pantenol, biotin, disodyum lauriminodipropiyonat tokoferil fosfat, siklopiroksolamin, nordihidroguaiaretik asit,
- 10 koenzim Q10 veya alkilin gliserol eterleri, eterik asit veya asetik asitler; örneğin, bunlarla sınırlı olmamak üzere, diğerlerinin yanı sıra madecassoside, echinacin, horozibiği tohum yağı, sandal ağacı yağı, plasenta ekstresi, şeftali yaprağı ekstresi, *Aloe vera*, *Arnica montana*, *Artemisia vulgaris*, *Asarum maksimum*, *Calendula officinalis*, *Capsicum*, *Centipede cunninghamii*, *Asarum*, *Chamomilla recutita*, *Crinum asiaticum*,
- 15 *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Hypericum perforatum*, *Lilium candidum*, *Malva sylvestris*, *Melaleuca alternifolia*, *Origanum majorana*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium*, *Salix alba*, *Silybum marianum*, *Tanacetum parthenium* veya *Uncaria guianensis* bulunur.
- 20 Genel formül (I)'e sahip peptitlerin biyolojik aktivitesi, stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, hayvanların ağrı ve enflamasyon modellerinde kurulmuştur. Bu peptitler, karragenanın intraplantar enjeksiyonu ile üretilen iltihabı azaltabilir, ayrıca Komple Freund Adjuvanının (CFA) intraplantar enjeksiyonu ile üretilen termal hiperaljeziyi önleyebilir.
- 25 Bir başka özel uygulamada, genel formül (I)'e sahip peptitler, bunların stereoizomerleri, bunların karışımları veya bunların kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları, akut ve kronik enflamatuar ağrıya neden olan ve ayrıca nöropatik ağrıya neden olan sinir sistemindeki lezyonlardan kaynaklanan çeşitli zararlı uyarılara
- 30 (mekanik, kimyasal ve termal) yanıt olarak ortaya çıkan ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için ve viseral ağrı içeren patolojilerde ağrı ve/veya enflamasyona uygundur. Ağrı ve enflamasyon, bunlarla sınırlı olmamak üzere, nöropatik ağrı, enflamatuar ağrı, karın ağrısı dahil viseral ağrı, sindirim sistemi ağrısı, solunum sistemi ağrısı, ürogenital sistem ağrısı, endokrin sistem ağrısı, kalp ağrısı, pankreas ağrısı, bağırsak ağrısı, mide
- 35 ağrısı, dalak ağrısı, kan damarı ağrısı, irritabl barsak sendromu, tansiyonel baş ağrısı,

- sinüzit ile ilişkili baş ağrısı, migren, göz ağrısı, kuru göz sendromu, cerrahi insizyonlara bağlı post-operatif ağrı, kemiğe implantların yerleştirilmesi, kemik replasmanı ve/veya enfeksiyon gibi post-operatif ağrı, kemik kanseri nedeniyle ağrı da dahil olmak üzere kanser nedeniyle ağrı, osteoid osteoma dahil olmak üzere iyi huylu kemik tümörleri ile
- 5 ilişkili ağrı, osteblastomlar, kanser tedavisi ile ilişkili ağrı, kas-iskelet sistemi ağrısı, fibromiyalji, sinir ağrısı, servikal distoni ile ilişkili boyun ağrısı, bel ağrısı, lumbago ve/veya siyatik dahil olmak üzere bel ağrısı, nörojenik enflamasyon, cilt iritasyonu, hassas cilt, atopik dermatit, kontakt dermatit, bebek bezi dermatiti, egzama, artrit, romatoid artrit, osteoartrit, post-herpetik nevralji, periferik nöropatiler, fantom ağrısı,
- 10 allodini, karpal tünel sendromuna bağlı ağrı, yanma ağrısı, parestezi, yüz ağrısı, trigeminal nevralji, diyabet nedeniyle nöropatik ağrı, dövme veya dövme ile ilgili ağrı, bunionlara bağlı ağrı, testis ağrısı, miyofasiyal ağrı, spastik kas ağrısı, idrar kesesi ağrısı, idrar yolu ağrısı, vulvar ağrı, vajinal ağrı, skrotal ameliyat sonrası ağrı, perineal ağrı, pelvik ağrı, darbeli ışık terapisi (IPL, Intense Pulse Light) tedavisinden sonra,
- 15 darbeli monokromatik ışık terapisi (lazer) ile tedaviden sonra, kimyasal ekfoliyasyon edici maddelerle tedaviden sonra veya aşırı maruz kaldıktan sonra güneş ışığına aşırı maruz kalma veya aşırı soğuk veya sıcak gibi agresif dış ajanlara aşırı maruz kaldıktan sonra ağrı veya cilt iritasyonu içerir.
- 20 Özellikle, post-operatif ağrının tedavisi, buluşun bileşiminin ameliyattan önce, ameliyat sırasında veya hemen sonrasında uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Tercihen, cerrahi prosedür, tümörlerin çıkarılması, kemik implantları, kemik çıkarılması, kozmetik cerrahi prosedürleri, keşif cerrahisi ve cilt insizyonlarından oluşan gruptan seçilir.
- 25 Başka bir yönüyle, bu buluş, genel formül (I), stereoizomerleri, bunların karışımları veya kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzları ile etkili bir miktarda en az bir peptidin tercihen bunları içeren bir kozmetik veya farmasötik bileşim formunda uygulanmasını içeren bir yöntem olan ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisini sağlar. Bu buluş ayrıca, genel formül (I)'e sahip en az bir peptit içeren bir bileşimin,
- 30 stereoizomerlerinin, bunların karışımları veya bunun kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının cilde, mukoza ve/veya kafa derisine uygulanmasını içeren ağrı ve/veya enflamasyonun tedavisi için bir yöntem sağlar.

Bu buluş ayrıca, bir hastada post-operatif ağrının tedavisi ve/veya önlenmesi için,

35 bahsedilen hastaya, formül (I)'e sahip en az bir peptidin, stereoizomerlerinin, bunların

karışımları veya kozmetik olarak veya farmasötik olarak kabul edilebilir tuzlarının, tercihen bir farmasötik olarak kabul edilebilir bileşim halinde tercihen ameliyattan önce, ameliyat sırasında veya hemen sonrasında uygulanmasını içeren bir yöntem sunmaktadır. Tercihen, cerrahi prosedür, tümörlerin çıkarılması, kemik implantları, kemik çıkarılması, kozmetik cerrahi prosedürler, keşif cerrahisi ve cilt insizyonlarından oluşan gruptan seçilir.

ÖRNEKLER

Burada verilen aşağıdaki spesifik örneklerin, bu buluşun yapısını göstermesi amaçlanmıştır. Bu örnekler sadece açıklama amaçlıdır ve burada koruma talep edilen buluş hakkında sınırlamalar olarak yorumlanmamalıdır.

Genel metodoloji

15

Kısaltmalar:

Amino asitler için kullanılan kısaltmalar, Eur. J. Biochem. (1984) 138, 9-37 and J. Biol Chem (1989) 264, 633-673'de belirtilen IUPAC-IUB Biyokimyasal İsimlendirme Komisyonu kurallarına uymaktadır.

NSAID'ler, steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlar, ATP, adenosin trifosfat; BK, bradikinin; BoNT A, botulinum toksini serotip A; CFA, komple Freund adjuvanı; CGRP, kalsitonin geni ile ilişkili peptit; IL, interlökin; NGF, nöronal büyüme faktörü; Palm, palmitoil; PEG, polietilen glikol; PEG_n, -[NH-CH₂-(CH₂CH₂O)₃-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂CH₂-CO-]_n; PKA protein kinazı A, PKC, protein kinazı C, SNAP-25, sinaptozomal ilişkili protein (25kDa), SP, madde P, TNF, tümör nekroz faktörü; TRPV1, geçici reseptör potansiyeli vanilloid 1.

ÖRNEK 1. Peptitler, karragenanın intraplantar enjeksiyonu ile üretilen enflamasyonu azaltır.

SNAP-25 proteininden türetilen peptitlerin *in vivo* anti-enflamatuar aktiviteye sahip olduğunu göstermek için karragenan testinde kullanılmıştır. Karragenan, uygulamadan dört saat sonra kuvvetli bir enflamasyona neden olacak şekilde tahriş edicidir.

- Enflamatuvar proses, bir pletismometre ile ölçülen karragenan alan patinin hacmindeki bir artış şeklinde kolayca ayırt edilebilir. Tablo 1, pozitif kontrol olarak diklofenak (10 mg/kg) kullanılarak 5 mg/kg'da (im) uygulanan ve pozitif kontrol tarafından elde edilen enflamasyondaki azalmanın değerlerine göre standardize edilen 5 mg/kg'da (im) uygulanan peptitlerin anti-enflamatuvar aktivite değerlerini göstermektedir. Dolayısıyla, bu buluşun peptitleri *in vivo* anti-enflamatuvar aktiviteye sahiptir.

Tablo 1.

BİLEŞİM	ANTİ-ENFLAMATUAR AKTİVİTE
diclofenac	100%
Ac-LESTRMLQLVEE-NH ₂	98%
Palm-EEMQRR-MH ₂	81%
Palm-LESTRMLQLVEE-NH ₂	77%
Ac-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	65%
Palm-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	58%
Ac-PEG ₅ -EEMQRR-NH ₂	53%
Ac-EEMQRR-NH ₂	49%
Ac-PEG ₃ -EEMQRR-NH ₂	42%
Ac-PEG ₂ -EEMQRR-NH ₂	29%
Ac-PEG ₄ -EEMQRR-NH ₂	23%
Ac-PEG ₁ -EEMQRR-NH ₂	21%
Ac-EEMQRRRA-NH ₂	14%

- 10 **ÖRNEK 2. Peptitler, Komple Freund Adjuvanının (CFA) intraplantar enjeksiyonu ile üretilen termal hiperaljezi önler.**

- 15 Peptitlerin analjezik aktivitesini bir kronik ağrı modelinde değerlendirmek için 24 saat tahriş edici uygulamadan sonra termal hiperaljezi ile birlikte enflamatuvar bir proses üreten CFA'nın intraplantar uygulamasını (%1) kullandık. Termal hiperaljezi, hayvanın patisine yayılan bir kaynağa odaklanan plantar test ekipmanı kullanılarak kolayca değerlendirilir; bu, ışınlamadan patinin geri çekilmesine kadar gecikme süresini tahmin

eder. Bu modelde, CFA enjeksiyonundan 24 saat sonra peptitlerin (1 mg/kg, i.m) analjezik etkinliğini ibuprofen (1 mg/kg, i.m) ile karşılaştırdık. Aynı zamanda CFA sonrası kontralateral patideki (CFA aracıyla enjekte edilmiş) 1 saat, 2 saat, 4 saat ve 6 saat sonra termal sensitizasyonu de izledik. Şekil 1, peptitlerin, uygulamadan 2 saat sonra termal hiperaljeziyi azalttığını göstermektedir. Bu nedenle, buluşun peptitleri, kronik ağrı modelinde analjezik/anti-enflamatuar aktiviteye sahiptir. Şekil 1.

DİZİ LİSTESİ

- 10 <110> BCN PEPTIDES, S.A.
- <120> AĞRI VE/VEYA ENFLAMASYON TEDAVİSİ İÇİN BİLEŞİMLER
- <130> DD-BCN2-
- <160> 32
- <170> PatentIn versiyonu 3.3
- 15 <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 Lys Gly Leu Lys Val Cys Pro Lys 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

5 <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 80

Leu Gly Lys Phe

<210> 3

<211> 37

5 <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

10 <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

15 <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

5 <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

10 <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

15 <210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

20 Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
1 5

<210> 9

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25 <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

5 <210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

10 Glu Glu Met Gln Arg Arg
1 5

<210> 12

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <400> 12

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
20

<210> 13

<211> 23

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<400> 13

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

Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile
20

<210> 14

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

<210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 5 <400> 15
 Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln
 1 5 10
 <210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 16
 Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 17
 Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala
 1 5
 <210> 18
 20 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18
 Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg
 1 5
 25 <210> 19
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 19
 Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu
 30 1 5 10
 <210> 20
 <211> 10

<212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 20
 Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln
 1 5 10
 5 <210> 21
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 21
 Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
 10 1 5
 <210> 22
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 15 <400> 22
 Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala
 1 5
 <210> 23
 <211> 7
 <212> PRT
 20 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg
 1 5
 <210> 24
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu
 1 5 10
 <210> 25
 30 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 25
 Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln
 1 5
 <210> 26
 <211> 7
 5 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala
 1 5
 <210> 27
 10 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 27
 Lys Asn Leu Thr Asp Leu
 1 5
 15 <210> 28
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 28
 Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met
 1 5 10 15
 20 Leu Gly Ser Gly
 20
 <210> 29
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 25 <400> 29
 Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 30
 <211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Asp	Glu	Ala	Asn	Gln	Arg	Ala	Thr	Lys	Met	Leu	Gly	Ser	Gly
1				5					10				

5 <210> 31

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Asn	Gln	Arg	Ala	Thr	Lys	Met	Leu	Gly	Ser	Gly
1				5					10	

10

<210> 32

<211> 10

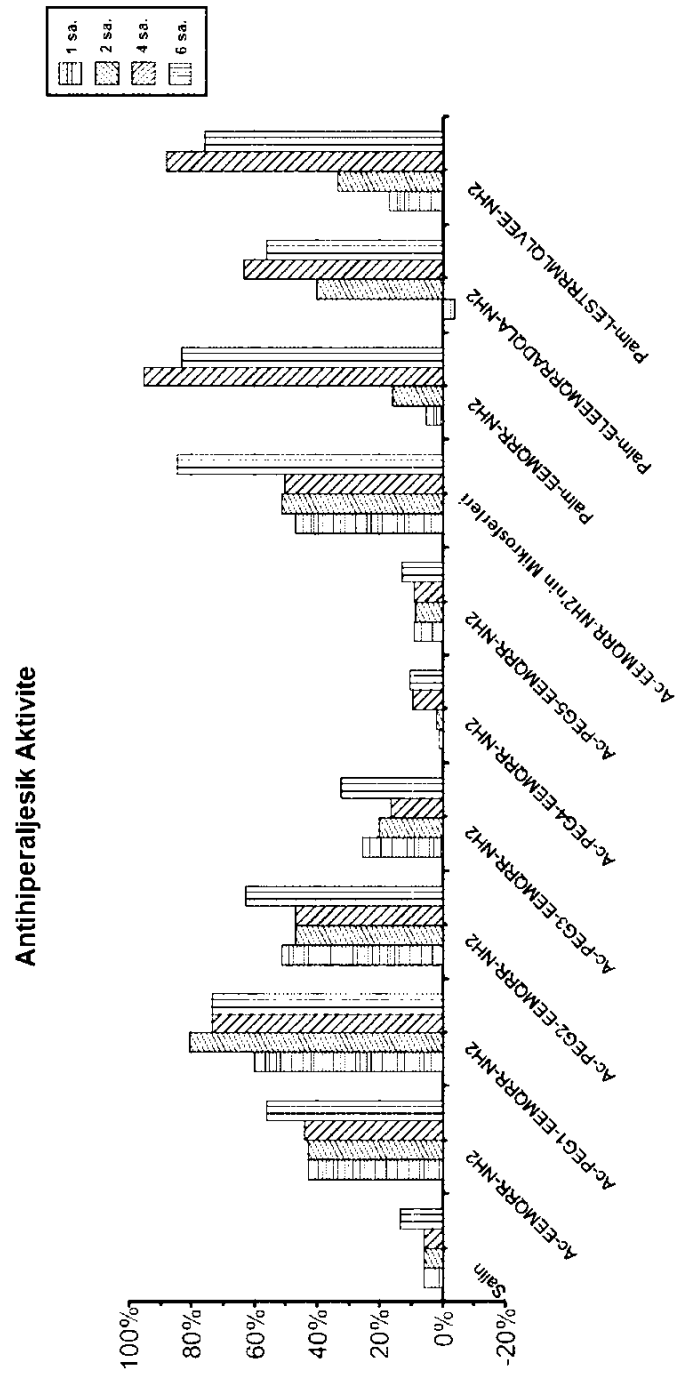
<212> PRT

<213> Homo sapiens

15 <400> 32

Gln	Arg	Ala	Thr	Lys	Met	Leu	Gly	Ser	Gly
1				5					10

20



Şekil 1