



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0135555
(43) 공개일자 2019년12월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 8/64 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 39/08 (2006.01) A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/99 (2017.01) A61Q 19/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 8/64 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7035199(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년06월08일
심사청구일자 2019년11월28일
(62) 원출원 특허 10-2018-7020082
원출원일자(국제) 2011년06월08일
심사청구일자 2018년07월13일
(85) 번역문제출일자 2019년11월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/002799
(87) 국제공개번호 WO 2011/154126
국제공개일자 2011년12월15일
(30) 우선권주장
12/797,222 2010년06월09일 미국(US)

(71) 출원인
리포텍 에스.에이.
스페인, 08850 지에이브이에이(바르셀로나) 17-
폴. 인드. 카미 탈, 씨/이삭 페랄
(72) 발명자
세브리안 푸체, 유한
스페인, 이-08020 바르셀로나, 그란 비아 데 레스
코르츠카탈라네스 911 2° 1에이
알미나나 도메네크, 누리아
스페인, 이-08030 바르셀로나, 엔틀로. 2에이, 가
로나 14
델가도 곤잘레스, 라헬
스페인, 이-08850 가바바르셀로나, 17, 이삭 페랄
(74) 대리인
허용록

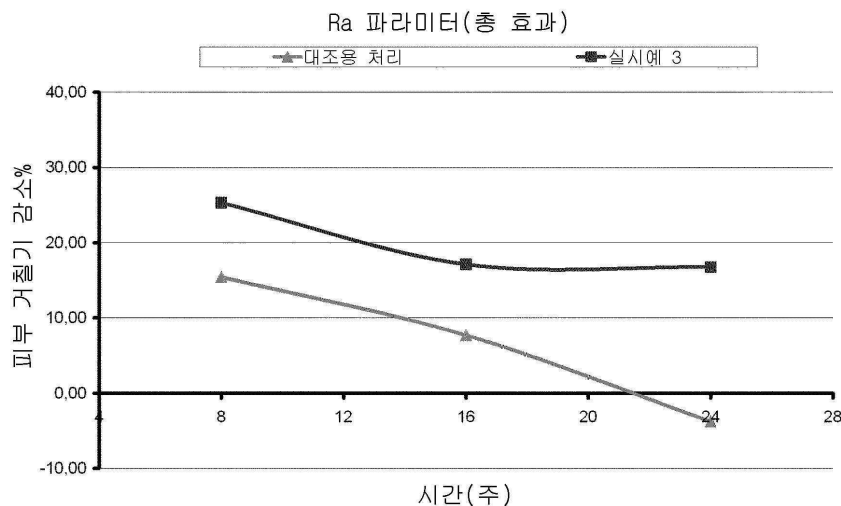
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 피부 항노화 처리

(57) 요약

본 발명은 SNAP-25 단백질로부터 유래되는 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 하나 이상의 펩타이드 및/또는 하나 이상의 엔케팔린(enkephalin) 유래 펩타이드와 하나 이상의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제를 함유하는 화장용 또는 약학적 조성물의 투여와 병행하여, 보툴리눔 독소(Botulinum toxin)을 얼굴 및/또는 목 피부 부위에 투여하는 단계를 포함하는 피부 항노화 처리 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/08 (2013.01)

A61K 8/73 (2013.01)

A61K 8/99 (2013.01)

A61Q 19/08 (2013.01)

명세서

청구범위

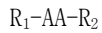
청구항 1

하기 일반식 (I)로 표시되는 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체 (stereoisomer), 이의 혼합물, 및/또는 이의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염;

하기 일반식 (II')로 표시되는 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물, 및/또는 이의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및

하나 이상의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제를 포함하는, 피부 주름 방지용 조성물로서,

상기 조성물은 보툴리눔 독신과 병용 투여시, 보툴리눔 독신의 단독 투여시보다 보툴리눔 독신의 주름방지 효과를 연장시키는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물:



(I)



(II')

이 식에서,

AA는 SEQ ID No.11의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드이고;

AA'는 -SEQ ID No.35-로 표시되는 엔케팔린 유래 펩타이드이며;

R_1 및 R'_1 은 각각 독립적으로 H 및 $R_5-C(O)-$ 로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기에서 R_5 는 H 및 비치환 C_1-C_{24} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R_2 및 R'_2 는 각각 독립적으로 $-NR_3R_4$ 및 $-OR_3$ 로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기에서 R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H 및 비치환 C_1-C_{24} 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 얼굴 및/또는 목 피부의 주름을 감소 또는 제거하는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, R_1 및 R'_1 은 각각 독립적으로 H, 아세틸 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 4

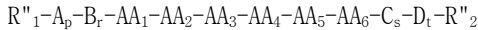
제 1항에 있어서, R_2 및 R'_2 는 각각 독립적으로 $-NH_2$ 및 $-OH$ 로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 보툴리눔 독신은 보툴리눔 독신 A형인 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 하기 일반식 (IV)로 표시되는 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 추가적으로 함유하는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.



(IV)

이 식에서,

AA₁은 -Asp-, -Glu- 및 -Pro-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₂는 -Asp-이고;

AA₃은 -Tyr- 및 -Arg-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₄는 -Phe- 및 -Tyr-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₅는 -Arg- 및 -Lys-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₆은 -Leu- 및 -Met-로 구성된 군으로부터 선택되고;

A, B, C 및 D는 천연 및 비천연 아미노산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

p, r, s 및 t는 독립적으로 선택되며 0과 1사이의 범위내이고;

R''₁은 H 및 R'₅-C(O)-로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기에서 R'₅는 H 및 비치환 C₁-C₂₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R''₂는 -NR'₃R'₄ 및 -OR'₃로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 각각 독립적으로 H 및 비치환 C₁-C₂₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 7

제 6항에 있어서, R''₁은 H, 아세틸 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 8

제 6항에 있어서, R''₂는 -NH₂ 및 -OH로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 일반식 (I)의 펩타이드는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.000001중량% 내지 20중량%의 농도로 함유되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 국소, 경피, 경구 또는 비경구 경로에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 조성물은 국소; 경피; 점착성 패치 또는 비점착성 패치; 입, 코, 또는 흡입 경로에 의해; 또는 피부내, 근육내, 정맥내, 복막내 주입 또는 피하 주입에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 국소 또는 경피 투여는 이온도입치료, 초음파치료, 전기천공법, 기계적 압력, 삼투압 구배, 밀봉 치료, 미세주입법 또는 주사기 없는 가압 주입, 마이크로전자 패치 혹은 이들의 조합에 의해서 수행되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 일반식 (I) 및 일반식 (II')의 펩타이드는 리포솜, 혼합 리포솜, 올레오솜(oleosomes), 니오솜(niosomes), 미니입자(miniparticle), 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자 및 고상 지질 나노입자, 나노구조 지질 운반체, 스폰지, 시클로텍스트린, 소포, 미셀, 계면활성제 혼합 미셀, 계면활성제-인지질 혼합 미셀, 밀리스피어, 마이크로스피어, 나노스피어, 리포스피어, 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 마이크로에멀전 및 나노에멀전으로 구성된 군으로부터 선택되는 운반 또는 지속 방출 시스템에 혼입되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 크림, 다중 에멀전, 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 발삼, 폼, 로션, 젤, 크림 젤, 수알코올 용액, 하이드로글리콜릭 용액, 하이드로젤, 바르는 약(liniment), 세라, 비누, 샴푸, 컨디셔너, 세럼, 연고, 무스, 폼마드, 파우더, 바(bar), 펜슬, 스프레이 및 에어로솔로 구성된 군으로부터 선택되는 제제를 제공하는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 캡슐, 바이알, 주사기, 예압(pre-loaded) 주사기, 눈밀 콘실러, 메이크업 파운데이션, 메이크업 제거용 로션, 메이크업 제거용 밀크, 아이섀도우, 립스틱, 립글로스, 입술 보호제 및 파우더로 구성된 군으로부터 선택되는 제품에 혼입되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 16

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 직물, 부직포, 의류 또는 의료 수단에 혼입되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 상기 부직포, 의류 또는 의료 수단은 붕대, 거즈, 물수건(wipe), 점착성 패치, 비점착성 패치, 마이크로전자 패치 및/또는 안면 마스크로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 18

제 1항에 있어서, 상기 조성물은, 기질 메탈로프로테이나제 억제제, 멜라닌 합성 자극 또는 억제제, 미백 또는 탈색제, 전구색소침착제(propigmenting agent), 자가-태닝제, 항노화제, NO-신타제 억제제, 5 α -리덕타제 억제제, 리실- 및/또는 프롤릴-하이드록실라제 억제제, 산화방지제, 유리 라디칼 제거제 및/또는 대기오염 방지제, 반응성 카르보닐종 제거제, 당화방지제, 항히스타민제, 항바이러스제, 구충제, 유화제, 에몰리엔트, 유기 용매, 액체 추진제, 피부 및/또는 모발 컨디셔너, 습윤제, 수분 보유물질, 알파 하이드록시산, 베타 하이드록시산, 보습제, 상피 가수분해효소, 비타민, 색소 또는 착색제, 염료, 겔화 폴리머, 증점제, 계면활성제, 연화제, 주름방지제, 눈밀 처진살 감소 또는 치료제, 각질제거제, 항균제, 항진균제, 곰팡이증식저지제, 살균제, 세균증식저지제, 진피 또는 상피 고분자의 합성을 자극 및/또는 그 분자의 분해를 억제 또는 방지할 수 있는 물질, 콜라겐 합성 자극제, 엘라스틴 합성 자극제, 데코린 합성 자극제, 라미닌 합성 자극제, 데페신 합성 자극제, 샤페론 합성 자극제, 아쿠아포린 합성 자극제, 히알루론산 합성 자극제, 피브로넥틴 합성 자극제, 시르투인 합성 자극제, 지질 및 각질 성분 합성 자극제, 세라마이드 합성 자극제, 콜라겐 분해 억제제, 엘라스틴 분해 억제제, 카텝신(cathepsin) G와 같은 세린 프로테아제 억제제, 섬유아세포 증식 자극제, 케라티노사이트 증식 자극제, 아디포사이트 증식 자극제, 멜라노사이트 증식 자극제, 케라티노사이트 분화 자극제, 아디포사이트 분화 자극제, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 피부 이완제, 아세틸콜린 수용체 응집 억제제, 근육 수축 억제제, 글리코사미노글리칸 합성 자극제, 과다각화증 방지제, 면포용해제(comedolytic agent), 항건선제, DNA 복구제, DNA 보호제, 안정화제, 가려움 방지제, 민감성 피부 치료 및/또는 관리제, 고화제, 튼살 방지제, 결합제, 피지 생성 조절제, 지방분해제 또는 지방분해 자극제, 셀룰라이트 방지제, 발한방지제, 회복 자극제, 공포조 회복제, 재상피화

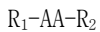
(reepithelialization) 자극제, 공보조 재생피화제, 사이토카인 성장인자, 진정제, 소염제, 마취제, 모세혈관 순환계 및/또는 미세순환계 작용제, 신생혈관형성 자극제, 혈관투과성 억제제, 항부종제, 세포 물질대사 작용제, 진피-상피 경계부 개선제, 모발성장 유도제, 모발성장 억제 또는 지연제, 보존료, 향료, 킬레이트화제, 식물성 추출물, 에센셜 오일, 헤조류 추출물, 생발효 과정에서 수득되는 물질, 미네랄 소금, 세포 추출물 및 자외선차단제, 자외선 A 및/또는 B에 대해 활성인 유기 또는 미네랄 광보호제 및/또는 이들 혼합물의 군으로부터 선택되는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 양의 1종 이상의 활성제를 추가적으로 함유하는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지용 조성물.

청구항 19

하기 일반식 (I)로 표시되는 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체 (stereoisomer), 이의 혼합물, 및/또는 이의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염;

하기 일반식 (II')로 표시되는 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물, 및/또는 이의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및

하나 이상의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제를 포함하는, 제 1항에 따른 피부 주름 방지용 조성물을 포함하는, 피부 주름 방지 처리용 키트:



(I)



(II')

이 식에서,

AA는 SEQ ID No.11의 아미노산 서열을 갖는 펩타이드이고;

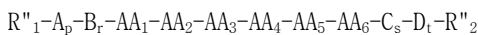
AA'는 -SEQ ID No.35-로 표시되는 엔케팔린 유래 펩타이드이며;

R₁ 및 R'₁은 각각 독립적으로 H 및 R₅-C(O)-로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기에서 R₅는 H 및 비치환 C₁-C₂₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R₂ 및 R'₂는 각각 독립적으로 -NR₃R₄ 및 -OR₃로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기에서 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H 및 비치환 C₁-C₂₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 조성물은 하기 일반식 (IV)로 표시되는 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 이의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 추가적으로 함유하는 것을 특징으로 하는, 피부 주름 방지 처리용 키트:



(IV)

이 식에서,

AA₁은 -Asp-, -Glu- 및 -Pro-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₂는 -Asp-이고;

AA₃은 -Tyr- 및 -Arg-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₄는 -Phe- 및 -Tyr-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₅는 -Arg- 및 -Lys-로 구성된 군으로부터 선택되고;

AA₆은 -Leu- 및 -Met-로 구성된 군으로부터 선택되고;

A, B, C 및 D는 천연 및 비천연 아미노산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

p, r, s 및 t는 독립적으로 선택되며 0과 1사이의 범위내이고;

R'₁은 H 및 R'₅-C(O)-로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기에서 R'₅는 H 및 비치환 C₁-C₂₄ 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

R'₂는 -NR'₃R'₄ 및 -OR'₃로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 각각 독립적으로 H 및 비치환 C₁-C₂₄ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SNAP-25 단백질로부터 유래되는 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 하나 이상의 펩타이드 및/또는 하나 이상의 엔케팔린(enkephalin) 유래 펩타이드와 하나 이상의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient) 또는 보조제(adjutant)를 함유하는 화장용 또는 약학적 조성물의 투여와 병행하여, 보툴리눔 독신(Botulinum toxin)을 얼굴 및/또는 목 피부 부위에 투여하는 단계를 포함하는 피부 항노화 처리 방법에 관한 것이다. 병합 처리는 결국 보툴리눔 독신의 항노화 효과를 연장시킨다.

배경 기술

[0002] 표정 주름(expression wrinkle)은 얼굴 피부 상의 얼굴 표정을 유발하는데 책임이 있는 안면 근육의 수축에 의해 가해지는 응력으로 인해 생기는 주름이다. 표정 주름은 일반적으로 이마, 눈썹 사이의 공간, 입가 및/또는 눈가에 위치한다. 얼굴 형태, 표정 빈도 및 틱(tics)(안면 근육들 중 하나 또는 여러 근육의 불수의 수축으로 인해 자주 반복되는 경련성 움직임)의 존재에 따라서, 표정 주름은 사춘기에도 생길 수 있다. 햇빛에의 노출과 같은 외부 요인은 그 깊이 및 가시성을 강조한다.

[0003] 이러한 표정 주름의 형성 근거 및 메커니즘은 피부를 안쪽으로 드래그하는 상피 근육의 긴장이다. 이러한 근육 긴장은 안면 근육을 자극하는 신경의 과잉활성의 결과이다. 신경 과잉활성은 근육 섬유를 흥분시키는 신경전달 물질(neurotransmitter)의 제어되지 않는 과잉 배출이 그 특징이다. 이러한 이유 때문에, 뉴런성 세포외방출(neuronal exocytosis)을 제어하는 분자가 근육 긴장을 이완하는데, 결과적으로 주름을 제거하는데 기여한다.

[0004] 이러한 목적을 위해 보툴리눔 독신 주사제가 폭넓게 사용되고 있으며, 특히 A 혈청형(serotype)(BOTOX[®] Cosmetic/Vistabel, Allergan Inc., Dysport[™], Ipsen Biopharm, Ltd. and Azzalure[®], Galderma S.A.) [Carruthers, A., Kiene, K. and Carruthers, J. (1996) "임상적 피부과학에서의 보툴리눔 A 엑소독신 사용(Botulinum A exotoxin use in clinical dermatology)" J. Am. Acad. Dermatol. 34, 788-797; Cheng, C.M. (2007) "고령자에 있어서 보툴리눔 독신 A형의 미용적 용도(Cosmetic use of botulinum toxin type A in the elderly)" Clin. Interv. Aging. 2, 81-83; Ascher, B., Talarico, S., Cassuto, D., Escobar, S., Hexsel, D., Jaen, P., Monheit, G., Rzany, B., Viel, M. (2010) "보툴리눔 독신 A형의 미용적 용도에 관한 국제 컨센서스 권고안(스페이우드 유니트)-파트 I: 상부 안면 주름(International consensus recommendations on the aesthetic usage of botulinum toxin type A) (Speywood Unit) - part I: upper facial wrinkles)" J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.]이 사용되고 있다. 이러한 기술은 독신을 근육 내로 전달해줌으로써 국소적 효과를 발생시킨다. 보툴리눔 뉴로독신은 소포체 내에 축적되는 아세틸콜린의 배출을 유도 및 제어하는 SNARE 복합체를 생성하는 단백질을 절단하여 주변의 근육의 약화를 초래함으로써 신경근 접합부(neuromuscular junction)(신경-근육 시냅스)에서 뉴런성 세포외방출을 억제시킨다.

[0005] 독신의 마비성 효과는 3 ~ 4개월의 평균 지속기간 동안 가역적이며, 주름의 중증도 및 처리되는 근육의 강도에 따라 달라진다[Rzany, B., Ascher, B., Monheit, G.D. (2010) "보툴리눔 독신 A형으로 미간선 처리(스페이우드 유니트): 임상적 개요((Treatment of glabellar lines with botulinum toxin type A (Speywood Unit): a clinical overview))" J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 24, S1, 1-14]. 보툴리눔 독신 주입 후 최대 효과는 주입 후 첫달동안 얻어지며, 그 다음 두달, 즉 보툴리눔 독신 주입 후 2개월이 지남에 따라 효과가 급격하게 감소되어 주름 감소 평균이 주름 감소 평균 최대치의 ca. 40%이고, 주입 후 4개월에는 ca. 20%이다. 그러므로, 이

처리는 보툴리눔 독신의 반복적인 주입을 필요로 하는데, 이는 종료될 면역 반응을 유발시킴으로써 처리 효과의 완전 상실을 초래한다. 이러한 보툴리눔 독신 처리 효과의 상실은 후속 처리시 투여량 증가를 필요로 하며, 이는 결국 면역 반응의 강화를 유발한다. 보툴리눔 독신 A 혈청형으로 처리하는 방법의 대안으로서 B 혈청형, F 혈청형 및 E 혈청형과 같은 다른 혈청형의 보툴리눔 독신의 사용이 고려되고 있다. 그럼에도 불구하고, 다른 혈청형의 투여가 문제점의 해결 방안으로 고려될 수 없는데, 그 이유는 머지 않아 면역 반응이 다시 생길 수 있기 때문이다. 게다가, 미용적 개선을 위한 보툴리눔 독신 처리는 가장 빈번히 보고되는(=10% 유병률) 주입 부위 반응 및 두통뿐만 아니라, 무시할 수 없는(=1~10%) 안검하수증(ptosis), 안면 마비, 눈물흘림 증가 또는 안구 건조, 눈꺼풀 부종, 안정피로(asthenopia) 및 눈가 근연축(muscle twitching) 등의 부작용이 발생한다. 이러한 부작용은 일시적이고 중간 정도의 강도이나, 수주 동안 지속될 수 있으며 주름이 다시 생기면 곧 독신을 재주입하는 것을 자발적으로 단념하게 만들 수 있다. 보툴리눔 독신 재주입 빈도는 이점과 처리로 인해 나타나는 잠재적 부작용 사이에 균형을 맞추어 주어야 하는 의사와 상의해야 한다. 정규 의료관례에 따르면, 의사는 6개월마다 재주입을 권고한다.

[0006] 화장품 산업은 보툴리눔 독신의 마비성 효과를 모방하나 면역 반응을 유발하지 않으면서 제조 비용이 경제적인 보다 간단하고 보다 안정적인 분자 구조를 가진 신규한 분자를 개발하기 위해 많은 노력을 해오고 있다. 펩타이드형 분자가 이러한 특성에 부합하며 보툴리눔 독신 처리로 인해 발생하는 문제점을 해소시킨다. 특히, 특허 EP 1180524 B1 및 특허 출원 WO 2008/049945 A1(Lipotec, S.A.)는 뉴런성 세포외방출을 억제하고 따라서 주름 방지 효과를 갖는 SNAP-25 단백질의 아미노 말단 단편(amino terminal fragment)으로부터 유래되는 펩타이드에 대해 기술하고 있다. 또한 국제 출원 WO 97/34620 A1은 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열, 특히 카르복시-말단, 혹은 뉴런성 세포외방출을 억제할 수 있는 시냅토프레빈(synaptobrevin) 또는 신택신(syntaxin)의 아미노산 서열로부터 유래되는 펩타이드에 대해 기술하고 있다.

[0007] 근육 수축을 억제시키기 위한 다른 방안은 시냅스 이후 레벨(post-synaptic level)에서 작용함으로써 달성된다. 이는 아세틸콜린 수용체의 군집화(clustering)를 억제시키는 Lipotec사에 의해 시판되는 Inyline™ [INCI: 아세틸 헥사펩타이드-30], 또는 아세틸콜린 수용체의 길항제인 Pentapharm/DSM사에 의해 시판되는 Vialox® [INCI: 펜타펩타이드-3] 및 Syn®-Ake [INCI: 디펩타이드 디아미노부티로일 벤질아미드 디아세테이트]와 같은 몇몇 상업적으로 구입할 수 있는 표정 주름 방지 펩타이드의 방법이다.

[0008] 표정 주름의 감소 및/또는 제거를 위한 또 다른 방법은 칼슘 채널 길항제 (calcium channel antagonists), 특히 망간염((FR 2809005 A1), 알베린 (alverine)(FR 2798590 A1) 또는 글루콘산 마그네슘 (FR 2846885 A1)의 사용, 혹은 글리신(EP 0704210 A2) 또는 아이리스 팔리다(Iris pallida) 추출물(FR 2746641 A1)과 같은 클로라이드 채널 길항제의 사용을 포함한다.

[0009] 뉴런성 세포외방출을 억제시키는 활동의 다른 메커니즘은 특허 출원 EP 1892247 A1(Lipotec, S.A.)에 발표되어 있다. 이 문헌은 신경세포에서 K⁺ 전류를 활성화시켜 작용하게 함으로써 과분극 효과를 유발하고 결과적으로 Ca²⁺-의존적 뉴런성 세포외방출을 감소시키는, 안면 주름, 특히 표정 주름의 감소 및/또는 제거에 효과적인 엔케팔린 서열(enkephalin sequence)로부터 유래되는 펩타이드 계열에 대해 기술하고 있다.

[0010] 특허 출원 EP 1892247 A1(Lipotec, S.A.)에는 또한 SNAP-25 유래 펩타이드와 엔케팔린 유래 펩타이드의 병합 사용의 효과에 대해 발표되어 있다. 근육 수축을 감소시키는 상보적인 두 메커니즘의 조합이 표정 주름의 감소 효능을 향상 및 지속시킨다.

[0011] 보툴리눔 독신 처리를 수행함에 있어서 개선의 필요성이 존재하며, 특히 처리를 함으로써 얻어지는 이점을 지속시키고 및/또는 미용적으로 또는 약학적으로 주목할 만한 성과를 위해 수회 처리해야 하는 필요성을 최소화시키는 것이 필요하다.

[0012] 놀랍게도 본 발명자는 뉴런성 세포외방출을 차단시키는 SNAP-25 단백질 유래 펩타이드 및/또는 Ca²⁺-의존적 뉴런성 세포외방출을 감소시키는 엔케팔린 유래 펩타이드를 함유하는 화장용 또는 약학적 조성물을 얼굴 및/또는 목 피부 부위에 투여함으로써 보툴리눔 독신 주사제의 항노화 효과를 연장시킬 수 있다는 것을 알게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 상기 언급한 필요성에 대한 해결방안을 제공한다. 본 발명은 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 하나 이상의 SNAP-25 단백질 유래 펩타이드 및/또는 하나 이상의 엔케팔린 유래 펩타이드 및 하나 이상의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제를 함유하는 화장용 또는 약학적 조성물의 투여와 병행하여, 보툴리눔 독신을 얼굴 및/또는 목 피부 부위에 투여하는 단계를 포함하는 피부 항노화 처리 방법을 제공한다. 피부 항노화 처리는 얼굴 및/또는 목 피부의 주름을 감소 또는 제거하기 위한 처리이다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명은 보툴리눔 독신 주사제 처리의 일시적 효과를 연장시키기 위한 간단하고 효과적이며 위험성이 없는 해결방안을 제공한다. SNAP-25 단백질 유래 펩타이드 및/또는 엔케팔린 유래 펩타이드를 함유하는 화장용 또는 약학적 조성물을 투여함으로써 3개월 내지 4개월의 통상적 평균 그 이상으로 보툴리눔 독신 투여의 이점을 지속시킬 수 있으며, 보툴리눔 독신 주입 횟수를 연간 2회 또는 그 미만으로 줄일 수 있다. 보툴리눔 독신 주사제의 주름방지 효과는 다음번 보툴리눔 독신 투여까지 잘 지속되며, 또한 다음번 보툴리눔 독신 투여를 지연시킬 수 있으므로, 보툴리눔 독신의 반복 투여의 결과로 인한 처리 효과의 상실 및 환자의 면역 반응의 가능성을 감소시킬 수 있다. 본 발명의 처리는 2개월 후 주름 감소 평균 최대치의 50% 보다 높은, 4개월 후에는 25% 보다 높은, 6개월 후에는 10% 보다 높은 주름 감소 평균을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 시간의 함수로서 상이한 조사대상 부위의 평균 Ra값(총 효과, 눈가 및 이마 부위의 총 효과의 평균)을 도시한다. 도 1은 대조용 처리(보툴리눔 독신 A형과 실시예 1의 플라시보 조성물로 처리) 대 보툴리눔 독신 A형과 실시예 3의 조성물로 처리의 비교 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 정의

[0018] 본 발명의 이해를 돕기 위해서, 본 발명의 본 명세서에서 사용되는 일부 용어 및 표현의 의미를 기술한다.

[0019] 본 발명의 명세서에서, "노화" 및 "피부 노화"라는 용어는 피부 외관의 가시적 변화의 발생 뿐만 아니라 터치에 의해 인지할 수 있는 정도의 변화, 예를 들어 비제한적인 의미의 주름, 미세한 선, 거침, 표정선, 틈살(stretch mark), 갈라짐, 깊은 주름살, 늘어짐, 볼 꺼짐과 같은 피부 꺼짐, 눈밑 주름살, 이중턱, 모공 크기 증가, 탄력 상실, 회복력 상실, 피부 경도 상실, 탄력섬유증, 이상 분화, 과다각화증(hyperkeratinization), 각화증, 피부 색 변화(예컨대 반점, 피부 적색화 또는 눈밑 처짐), 과색소침착 부위 생성(예컨대, 노인성 반점, 흑반 또는 주근깨), 매끄러움 상실, 오렌지-겉질 피부, 콜라겐 구조 상실, 및 각질층, 진피, 관다발계(예컨대, 거미 양정맥 또는 모세혈관확장증) 또는 피부에 인접한 조직의 다른 조직적 변화를 의미하는 것으로 사용된다. 피부 노화는 두 가지 주요 요소, 즉 시간의 경과에 의한 연대적 요소와 자외(UV)선에의 노출량에 의한 광-유도 요소(광노화라고도 칭함)에 의해 진행되는 과정이다. 또한 담배 연기에의 노출, 오염에의 노출, 및 추위 및/또는 바람과 같은 기후적 조건과 같은 몇몇 환경적 요인들도 피부 노화의 원인이 된다.

[0020] 본 발명의 명세서에서, "피부 항노화 처리"는 인간의 피부 노화를 예방, 지연 및/또는 감소시키기 위한 처리이다.

[0021] 본 발명에서, 아미노산에 사용되는 약어는 *Eur. J. Biochem.*, 1984, 138:9-37 and in *J. Biol. Chem.*, 1989 264: 633-673에 명시되어 있는 IUPAC-IUB 생화학 명명 합동위원회(IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature)의 규정에 따른다. 따라서, 예를 들어, Gly는 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-OH}$ 를 나타내고, Gly-는 $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$ 를 나타내며, -Gly는 $\text{-NH-CH}_2\text{-CO-OH}$ 를 나타내고, -Gly-는 $\text{-NH-CH}_2\text{-CO-}$ 를 나타낸다. 그러므로, 펩타이드 결합을 나타내는 하이픈은 기호의 오른쪽에 위치하면 아미노산(본 명세서에서 통상적인 비이온화 형태로 표시됨)의 1-카르복실기로부터 OH가 제거되고, 기호의 왼쪽에 위치하면 아미노산의 2-아미노기로부터 H가 제거되며, 두가지 변형이 같은 기호에 적용될 수 있다.

[0022] 약어 "Ac-"는 본 명세서에서 아세틸($\text{CH}_3\text{-CO-}$)기를 표시하기 위해 사용되며, 약어 "Palm-"은 팔미토일($\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-}$)기를 표시하기 위해 사용된다.

- [0023] 본 명세서에서, "비환형 지방족기"라는 용어는 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 직선형 또는 가지형 알킬, 알케닐 및 알킬닐기를 포함하는 의미로 사용된다.
- [0024] 본 발명에서 "알킬기"라는 용어는 1 내지 24개, 바람직하게는 1 내지 16개, 보다 바람직하게는 1 내지 14개, 더욱 바람직하게는 1 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소원자를 함유하는 직선형 또는 가지형 포화기로서, 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 메틸, 에틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸, 헵틸, 옥틸, 데실, 도데실, 라우릴, 헥사데실, 옥타데실, 아밀, 2-에틸헥실, 2-메틸부틸, 5-메틸헥실기 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0025] 본 발명에서 "알케닐기"라는 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중결합을 가진, 2 ~ 24개, 바람직하게는 2 ~ 16개, 보다 바람직하게는 2 ~ 14개, 더욱 바람직하게는 2 ~ 12, 더욱 더 바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소원자를 함유하는 직선형 또는 가지형 불포화기로서, 콘쥬게이트되거나 또는 콘쥬게이트되지 않으며 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 비닐, 올레일, 리놀레일기 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0026] 본 발명에서 "알킬닐기"라는 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중결합을 가진, 2 내지 24개, 바람직하게는 2 내지 16개, 보다 바람직하게는 2 내지 14개, 더욱 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 더 바람직하게는 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소원자를 함유하는 직선형 또는 가지형 불포화기로서, 콘쥬게이트되거나 또는 콘쥬게이트되지 않으며 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 에틸닐기, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부틸닐, 2-부틸닐, 3-부틸닐, 1-펜틸닐과 같은 펜틸닐 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0027] 본 발명에서 "알리시클릴기"라는 용어는 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알킬닐기를 포함하는 의미로 사용된다.
- [0028] 본 발명에서 "시클로알킬"라는 용어는 3 내지 24개, 바람직하게는 3 내지 16개, 보다 바람직하게는 3 내지 14개, 더욱 바람직하게는 3 내지 12, 더욱 더 바람직하게는 3, 4, 5 또는 6개의 탄소원자를 함유하는 모노- 또는 폴리시클릭 포화 지방족기로서, 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 메틸 시클로헥실, 디메틸 시클로헥실, 옥타하이드로인덴, 데카하이드로나프탈렌, 도데카하이드로페날렌 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0029] 본 발명에서 "시클로알케닐"라는 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중결합을 가진, 5 내지 24개, 바람직하게는 5 내지 16개, 보다 바람직하게는 5 내지 14개, 더욱 바람직하게는 5 내지 12, 더욱 더 바람직하게는 5 또는 6개의 탄소원자를 함유하는 모노- 또는 폴리시클릭 비방향족 지방족기로서, 콘쥬게이트되거나 또는 콘쥬게이트되지 않으며 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 시클로펜트-1-엔-1-일기 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0030] 본 발명에서 "시클로알킬닐"라는 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 삼중결합, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중결합을 가진, 8 내지 24개, 바람직하게는 8 내지 16개, 보다 바람직하게는 8 내지 14개, 더욱 바람직하게는 8 내지 12, 더욱 더 바람직하게는 8 또는 9개의 탄소원자를 함유하는 모노- 또는 폴리시클릭 비방향족 지방족기로서, 콘쥬게이트되거나 또는 콘쥬게이트되지 않으며 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 시클로옥트-4-엔-2-일기 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0031] 본 발명에서 "아릴기"라는 용어는 탄소-탄소 결합에 의해 연결되거나 융합된 1, 2, 3 또는 4개의 방향족 고리로 이루어진, 6 내지 30개, 바람직하게는 6 내지 18개, 보다 바람직하게는 6 내지 10개, 더욱 더 바람직하게는 6 또는 10개의 탄소원자를 함유하는 방향족기로서, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 페닐, 나프틸, 디페닐, 인데닐, 페난트릴 또는 안트라닐, 또는 아랄킬기 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0032] 본 발명에서 "아랄킬기"라는 용어는 7 내지 24개의 탄소원자를 함유하는 방향족기로 치환된 알킬기로서, 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 $-(CH_2)_{1-6}$ -페닐, $-(CH_2)_{1-6}$ -(1-나프틸), $-(CH_2)_{1-6}$ -(2-나프틸), $-(CH_2)_{1-6}$ -CH(페닐)₂ 등을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0033] 본 발명에서 "헤테로시클릴기"라는 용어는 3-10개의 멤버를 가진 탄화수소 고리로서, 하나 이상의 고리 원자, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 고리 원자가 탄소가 아닌 원소, 예를 들어 질소, 산소 또는 황이고, 포화 또는 불포화일 수 있는 탄화수소 고리를 의미한다. 본 발명의 목적을 위해서, 헤테로사이클은 시클릭, 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 계로서, 융합된 고리계를 포함할 수 있으며, 임의선택적으로 질소, 탄소 또는 황

원자는 헤테로시클릴 라디칼에서 산화될 수 있고, 임의선택적으로 질소 원자는 4급화될 수 있으며, 헤테로시클릴 라디칼은 부분 또는 완전 포화기 또는 방향족기일 수 있다. 보다 바람직하게, 헤테로시클릴이라는 용어는 5 또는 6개의 멤버를 가진 고리를 의미한다. 포화 헤테로시클릴기의 예를 들면 디옥산, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 모폴린 및 티오모폴린이 있다. 헤테로방향족기로도 알려져 있는 방향족 헤테로시클릴기의 예를 들면 피리딘, 피롤, 퓨란, 티오펜, 벤조퓨란, 이미다졸린, 퀴놀레인, 퀴놀린, 피리다진 및 나프티리딘이 있다.

[0034] 본 발명에서 "헤테로아릴알킬기"라는 용어는 치환 또는 비치환 방향족 헤테로시클릴기로 치환된 알킬기로서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소원자를 함유하고 방향족 헤테로시클릴기는 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소 원자가 아닌 원자를 함유하며, 단일결합에 의해 분자의 나머지 부분과 결합하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 $-(CH_2)_{1-6}$ -이미다졸릴, $-(CH_2)_{1-6}$ -트리아졸릴, $-(CH_2)_{1-6}$ -티에닐, $-(CH_2)_{1-6}$ -퓨릴, $-(CH_2)_{1-6}$ -피롤리디닐 등을 포함하는 의미이다.

[0035] 당해 기술 분야에서 이해되는 바와 같이, 상기 정의한 기에서 어느 정도의 치환이 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 어떠한 기에서도 치환이 존재할 수 있다. 본 발명의 기에 있어서 치환기에 관한 참고 문헌은 특정 라디칼이 하나 이상의 치환가능한 위치에서, 바람직하게는 1, 2 또는 3 위치에서, 보다 바람직하게는 1 또는 2 위치에서, 특히 바람직하게는 1 위치에서 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있다는 것을 보여준다. 이러한 치환체에는 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 $C_1 - C_4$ 알킬; 하이드록실; $C_1 - C_4$ 알콕실; 아미노; $C_1 - C_4$ 아미노알킬; $C_1 - C_4$ 카르보닐옥실; $C_1 - C_4$ 옥시카보닐; 불소, 염소, 브롬 및 요오드와 같은 할로젠; 시아노; 니트로; 아지도(azido); $C_1 - C_4$ 알킬설포닐; 티올; $C_1 - C_4$ 알킬티오; 아릴옥실, 예컨대 페녹실, $-NR_b(C=NR_b)NR_bR_c$ [이 식에서, R_b 및 R_c 는 H, $C_1 - C_4$ 알킬, $C_2 - C_4$ 알케닐, $C_2 - C_4$ 알키닐, $C_3 - C_{10}$ 시클로알킬, $C_6 - C_{18}$ 아릴, $C_7 - C_{17}$ 아랄킬, 3-10개 멤버 헤테로시클릴 또는 아미노기 보호기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택됨] 등이 포함된다.

[0037] 본 발명의 방법

[0039] 첫 번째 양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 피부 항노화 처리 방법에 관한 것이다.

[0040] a. 유효량의 보툴리눔 독신을 얼굴 및/또는 목 피부 부위에 투여하는 단계, 및

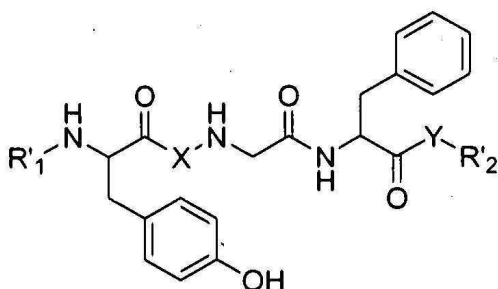
[0041] b. SNAP-25 단백질의 아미노산 서열에 포함되어 있는 6 내지 40개의 인접 아미노산 서열을 함유하며, SEQ ID No.1에 의해 정의되는 하기 일반식 (I)을 따르는 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체(stereoisomer), 이의 혼합물, 및/또는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0042] R_1-AA-R_2

[0043] (I)

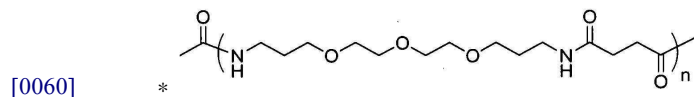
[0044] [이 식에서, AA는 아미노산 서열 SEQ ID No. 1에 포함되어 있는 6 내지 40개의 인접 아미노산의 서열임]

[0045] 하기 일반식 (II)의 하나 이상의 엔케팔린 유래 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물, 및/또는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및



[0046]

- [0047] (II)
- [0048] [이 식에서,
- [0049] X 및 Y는 천연 아미노산 및 비천연 아미노산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0050] R₁ 및 R'₁은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬 및 R₅-C(O)-로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0051] R₂ 및 R'₂는 -NR₃R₄, -OR₃ 및 -SR₃로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₃ 및 R₄는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 아랄킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0052] 여기에서 R₅는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택됨]
- [0053] 하나 이상의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제를 함유하는 화장용 또는 약학적 조성물을 1주 1회 내지 1일 10회 투여하는 단계.
- [0054] R₁, R'₁ 및 R₂, R'₂기는 각각 펩타이드 서열의 아미노-말단(N-말단) 및 카르복시-말단(C-말단)에 결합된다.
- [0055] 한 특정 구현예에서, 피부 항노화 처리는 얼굴 및/또는 목 피부의 주름, 특히 표정 주름을 감소 또는 제거하기 위한 처리이다.
- [0056] 또 다른 특정 구현예에서, 일반식 (II)로 표시되는 펩타이드의 바람직한 구조는 X가 -Gly-, -Ala- 또는 -Ser-, 보다 바람직하게는 -D-Ala- 또는 -D-Ser-인 구조이다.
- [0057] 또 다른 특정 구현예에서, 일반식 (II)로 표시되는 펩타이드의 바람직한 구조는 Y가 -Leu- 또는 -Met-, 보다 바람직하게는 -L-Leu- 또는 -L-Met-인 구조이다.
- [0058] 또 다른 특정 구현예에서, R₁ 및 R'₁은 H; 하기 일반식 (III)의 폴리머;



- [0061] (III)
- [0062] [이 식에서, n은 1 내지 100의 범위내이며, 바람직하게는 1 내지 5임]
- [0063] 및 R₅-CO-[여기에서 R₅는 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알키닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₃-C₂₄ 시클로알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C₅-C₂₄ 시클로알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₈-C₂₄ 시클로알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C₆-C₃₀ 아릴 라디칼, 치환 또는 비치환 C₇-C₂₄ 아랄킬 라디칼, 3-10개의 고리 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 라디칼, 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬 라디칼로 구성된 군으로부터 선택됨]로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게 R₁ 및 R'₁은 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 베헤닐, 올레오일 및 리놀레오일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게 R₁ 및 R'₁은 H, 아세틸, 헥사노일, 옥타노일, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0064] 또 다른 특정 구현예에서, R₂ 및 R'₂는 -NR₃R₄, -OR₃ 또는 -SR₃로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R₃ 및 R₄는 H, 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알

키닐, 치환 또는 비치환 C_3-C_{24} 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C_5-C_{24} 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 C_8-C_{24} 시클로알키닐, 치환 또는 비치환 C_6-C_{30} 아릴, 치환 또는 비치환 C_7-C_{24} 아랄킬, 3-10개의 고리 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 및 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬기, 및 일반식 (III)의 폴리머[이 식에서, n은 1 내지 100의 범위내이며, 바람직하게는 1 내지 5임]로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 임의선택적으로, R_3 와 R_4 는 포화 또는 불포화 탄소-탄소 결합에 의해 연결되어 질소 원자를 포함하는 환형을 형성할 수 있다. 바람직하게 R_2 및 R'_2 는 $-NR_3R_4$ 또는 $-OR_3$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_{24} 알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알키닐, 치환 또는 비치환 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{15} 아릴, 및 3-10개의 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 3 내지 10개의 멤버를 갖는 고리를 포함하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬기, 및 일반식 (III)의 폴리머[이 식에서, n은 1 내지 100의 범위내이며, 바람직하게는 1 내지 5임]로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게 R_3 및 R_4 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 더 바람직하게 R_3 는 H이고, R_4 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직한 구현예에 따르면, R_2 및 R'_2 는 $-OH$ 및 $-NH_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0065] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 펩타이드는 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 펩타이드를 구성하고 있는 아미노산들은 서로 독립적으로 L-입체배열(L-configuration) 또는 D-입체배열을 가질 수 있으며, 라세미 화합물일 수도 있다. 그러므로, 비대칭 탄소의 수 및 어떤 입체이성질체 또는 입체이성질체 혼합물이 존재하느냐에 따라서, 이성질체 혼합물뿐만 아니라, 라세미 화합물 또는 부분입체이성질체 혼합물 (diastereomeric mixture), 혹은 순수한 부분입체이성질체 또는 거울상 이성질체 (enantiomer)를 얻을 수 있다. 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 펩타이드의 바람직한 구조는 순수 이성질체, 즉, 입체이성질체 또는 거울상 이성질체이다. 예를 들어, 별도의 설명이 없는 한, 하나의 아미노산이 α 1a-일 수 있다는 것을 시사하는 경우, 이 아미노산은 L-Ala-, D-Ala- 또는 이 두 물질의 라세미 또는 비라세미 혼합물로부터 선택된다는 것을 이해할 것이다. 본 명세서에 기술된 방법은 당업자가 적합한 입체형상(configuration)을 갖는 아미노산을 선택함으로써 본 발명의 펩타이드 유도체의 각 입체이성질체를 얻는 것을 가능하게 한다.

[0066] 본 명세서에서, "SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유래되는 아미노산 서열"은 SEQ ID No. 1에 의해 정의되는, SNAP-25 단백질의 아미노산 서열 또는 아미노산 서열 단편; 또는 SNAP-25 단백질의 활성을 갖는 펩타이드와 동일성을 가진다는 전제하에, 하나 이상의 아미노산의 변이, 삽입, 삭제 또는 치환에 의하거나 유전 암호(genetic code)의 변성에 의해 SEQ ID No. 1 서열과 다른 임의의 아미노산 서열을 의미한다.

[0067] 변이, 삽입 또는 치환은 유전적으로 암호화된 아미노산 또는 암호화되지 않은, 천연 또는 비천연 아미노산에 의해 유발될 수 있으며, 이러한 아미노산의 예를 들면, 이에 한정되는 것은 아니나, 시트룰린, 오르니틴, 사르코신, 테스모신, 노르발린, 4-아미노부티르산, 2-아미노부티르산, 2-아미노이소부티르산, 6-아미노헥사논산, 1-나프틸알라닌, 2-나프틸알라닌, 2-아미노벤조산, 4-아미노벤조산, 4-클로로페닐알라닌, 2,3-디아미노프로피온산, 2,4-디아미노부티르산, 시클로세린, 카르니틴, 시스틴, 페닐알라닌, 피로글루탐산, 티에닐알라닌, 하이드록시프롤린, 알로-이소로이신, 알로-트레오닌, 이소니페코트산(isonipecotic acid), 이소세린, 페닐글리신, 스타틴, 베타-알라닌, 노르로이신, N-메틸아미노산, 베타- 또는 감마-아미노산 등 및 그 유도체 등이 있다. 비천연 아미노산의 목록은 논문 "펩타이드 합성에 있어서 예외적인 아미노산(Unusual amino acids in peptide synthesis)" [Roberts D.C. and Vellaccio F.]에서; "펩타이드(The Peptides)" [Vol 5 (1983), Chapter VI, Gross, E. and Meienhofer, J., Eds., Academic Press, New York, USA]에서; 또는 NeomPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Implex, MayBridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories 또는 RSP Amino Acid Analogues와 같은 이 분야에 전문적인 회사의 광고 카탈로그 등에서 찾아볼 수 있다.

[0068] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 SEQ ID No.1에 의해 정의되는 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유래되는 펩타이드 중 바람직한 서열은, SEQ ID No.2에 의해 정의되는 SNAP-25 단백질의 아미노-말단 부위 또는 SEQ ID No.3에 의해 정의되는 SNAP-25 단백질의 카르복시-말단 부위, 보다 바람직하게는 SEQ ID No.4에 의해 정의되는 10 내지 22 잔기 사이의 부위의 서열에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.5에 의해 정의

되는 25 내지 40 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.6에 의해 정의되는 65 내지 81 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, SEQ ID No.7에 의해 정의되는 181 내지 206 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 보다 정확하게는 SEQ ID No.8에 의해 정의되는 12 내지 19 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.9에 의해 정의되는 26 내지 38 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.10에 의해 정의되는 68 내지 79 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 특히 SEQ ID No.11에 의해 정의되는 12 내지 17 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는 인접 아미노산의 서열, 및 SEQ ID No.11의 아미노산 서열을 함유하는 SEQ ID No.4에 포함되어 있는 7 내지 12 인접 아미노산의 서열을 갖는다.

[0069] 특히, 바람직한 아미노산 서열은 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, 및 SEQ ID No.32로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다. 보다 바람직한 아미노산 서열은 SEQ ID No.4, SEQ ID No.5, SEQ ID No.6, SEQ ID No.7, SEQ ID No.8, SEQ ID No.11 및 SEQ ID No.26으로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다.

[0070] 또한, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 비가역적 화학 변성된 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유래되는 펩타이드와 실질적으로 상동인 펩타이드도 포함한다. 본 발명에서 "실질적으로 상동인 (substantially homologous) 펩타이드"라는 용어는 아미노산 서열이 상술한 서열과 60% 이상, 바람직하게는 80%, 보다 바람직하게는 95% 일치하는 것을 의미한다. "동일성 퍼센트"는 두 비교 아미노산 서열을 최적 배열 (optimal alignment)한 후의 이들 두 아미노산 서열 사이의 동일한 아미노산의 퍼센트를 의미하는 것으로, 이 퍼센트는 순수한 통계적 수치이므로 두 아미노산 사이의 차이는 배열 중에 임의로 분포되어 있다. "최적 배열"이라는 용어는 보다 높은 동일성 퍼센트를 달성하게 되는 아미노산 서열의 배열을 의미한다. 동일성 퍼센트는 비교되는 두 아미노산 서열에서 아미노산이 일치하는 동일 위치의 수를 측정한 다음, 동일 위치의 수를 비교되는 위치의 수로 나누고 나서 여기에 100을 곱함으로써 두 서열 사이의 동일성 퍼센트를 얻는 방식에 의해 산출될 수 있다. 두 아미노산 서열 사이의 서열 비교는 수동적으로 수행될 수도 있고, 사이트 (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/>)에서 온라인으로 이용할 수 있는 BLAST 알고리즘(Basic Local Alignment Search Tool)과 같은 소프트웨어에 의해 수행될 수도 있다.

[0071] 본 발명의 명세서에서, "엔케팔린 유래 펩타이드"는 서열 SEQ ID No.33 또는 SEQ ID No.34에 의해 정의되는 엔케팔린 펜타펩타이드의 아미노산 서열과 0, 1 또는 2개의 아미노산이 다른 아미노산 서열을 갖는 일반식 (II)의 펜타펩타이드를 의미한다.

[0072] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 일반식 (II)에 의해 정의되는 펩타이드 중 바람직한 아미노산 서열은 SEQ ID No.33, SEQ ID No.34, SEQ ID No.35, SEQ ID No.36, SEQ ID No.37 및 SEQ ID No.38로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다. 보다 바람직한 아미노산 서열은 SEQ ID No.33 및 SEQ ID No.35로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다.

[0073] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 하기 일반식 (IV)의 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물 및/또는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 추가적으로 함유할 수 있다.

[0074] $R^1-A_p-B_r-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C_s-D_t-R^2$

[0075] (IV)

[0076] 이 식에서,

[0077] AA_1 은 -Asp-, -Glu- 및 -Pro-로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0078] AA_2 는 -Asp-이고;

[0079] AA_3 은 -Tyr- 및 -Arg-로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0080] AA_4 는 -Phe- 및 -Tyr-로 구성된 군으로부터 선택되고;

- [0081] AA₅는 -Arg- 및 -Lys-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0082] AA₆은 -Leu- 및 -Met-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0083] A, B, C 및 D는 천연 및 비천연 아미노산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0084] P, r, s 및 t는 독립적으로 선택되며 0과 1사이의 범위내이고;
- [0085] R"₁은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬 및 R'₅-C(O)-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0086] R"₂는 -NR'₃R'₄, -OR'₃ 및 -SR'₃로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 아랄킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0087] 여기에서 R'₅는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0088] R"₁ 및 R"₂기는 각각 펩타이드 서열의 아미노-말단(N-말단) 및 카르복시-말단(C-말단)과 결합된다.
- [0089] 또 다른 특정 구현예에서, R"₁은 H 및 R'₅-CO-로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기에서 R'₅는 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알키닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₃-C₂₄ 시클로알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C₅-C₂₄ 시클로알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₈-C₂₄ 시클로알키닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₆-C₃₀ 아릴 라디칼, 치환 또는 비치환 C₇-C₂₄ 아랄킬 라디칼, 3-10개의 고리 멤버를 가진 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 라디칼, 및 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬 라디칼로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게, R"₁은 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카르복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 베헤닐, 올레오일 및 리놀레오일로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게, R"₁은 H, 아세틸, 헥사노일, 옥타노일, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0090] 또 다른 특정 구현예에서, R"₂는 -NR'₃R'₄, -OR'₃ 또는 -SR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알키닐, 치환 또는 비치환 C₃-C₂₄ 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C₅-C₂₄ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 C₈-C₂₄ 시클로알키닐, 치환 또는 비치환 C₆-C₃₀ 아릴, 치환 또는 비치환 C₇-C₂₄ 아랄킬, 3-10개의 고리 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 및 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 임의선택적으로, R'₃와 R'₄는 포화 또는 불포화 탄소-탄소 결합에 의해 연결되어 질소 원자를 포함하는 환형을 형성할 수 있다. 바람직하게 R"₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알키닐, 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C₆-C₁₅ 아릴, 및 3-10개의 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 3 내지 10개의 멤버를 갖는 고리를 포함하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬기칼로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게 R'₃는 H이고, R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직한 구현예에 따르면, R"₂는 -OH 및 -NH₂로부터 선택된다.
- [0091] 또 다른 특정 구현예에서, R"₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고,

AA₁은 -L-Glu-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Leu-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R''₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R''₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R''₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.

[0092] 또 다른 특정 구현예에서, R''₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Pro-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Lys-, AA₆은 -L-Leu-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R''₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R''₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R''₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.

[0093] 또 다른 특정 구현예에서, R''₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Glu-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Arg-, AA₄는 -L-Phe-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Met-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R''₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R''₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R''₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.

[0094] 또 다른 특정 구현예에서, R''₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Glu-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Met-이고, R''₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R''₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R''₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R''₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.

[0095] 또 다른 특정 구현예에서, R''₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Pro-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Met-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R''₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R''₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R''₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.

[0096] 또 다른 특정 구현예에서, R''₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, 바람직하게 R''₁은 H, 아세틸 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, R''₂는 -OH 또는 -NH₂로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0097] 또 다른 특정 구현예에서, 일반식 (IV)의 펩타이드는 Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH₂, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH₂, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH₂, Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH₂, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH₂, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH₂, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂ 및 Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0098] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 펩타이드의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명에서 "화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 일반적으로 동물, 특히 사람에게 사용되는 것으로 인식되는 염을 의미하는 것으로, 이에 염기 첨가 염을 생성시키는데 사용되는 염으로서, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 망간, 구리, 아연 또는 알루미늄 등과 같은 무기염, 또는 에틸아민, 디에틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 아르기닌, 리신, 히스티딘 또는 피페라진 등과 같은 유기염; 또는 산 첨가 염으로서, 예를 들어, 이에 한정되는

것은 아니나, 아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 말론산염, 말레산염, 타르타르산염, 푸마르산염, 벤조산염, 아스파라진산염, 글루탐산염, 숙신산염, 올레산염, 트리플루오로아세트산염, 옥살산염, 파모산염 또는 글루콘산염 등과 같은 유기염, 또는 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 염화물, 황산염, 붕산염 또는 탄산염 등과 같은 무기염 등이 포함된다. 염의 성질은 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능하다는 전제하에, 결정적인 요소가 아니다. 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 펩타이드의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에 잘 알려진 통상적인 방법에 의해 얻을 수 있다[Berge, S.M., Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C. (1977) "약학적 염(Pharmaceutical Salts)" J. Pharm. Sci 66, 1-19].

[0099] 또한, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 펩타이드는 생체이용률(bioavailability) 및 뇌혈관 장벽이나 상피 조직의 크로싱(crossing)의 용이성을 향상시키기 위해 가역적인 화학적 변성을 거칠 수 있다.

[0100] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 펩타이드는 포유동물, 바람직하게는 사람의 몸의 작용 부위에 펩타이드의 접촉을 유발시킬 수 있는 어떠한 수단에 의해서도 투여될 수 있다. 화장용 또는 약학적 조성물은 당업자에 의해 알려진 통상의 방법으로 제조될 수 있다["해리의 향장품학(Harry's Cosmetology)", Eight [sic] edition (2000) Rieger M.M., ed., New York Chemical Pub., NY, US; "레밍턴: 조제술의 과학과 실습(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)". Twentieth edition (2003) Genaro A.R., ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, US].

[0101] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 펩타이드는 그 서열의 성질 또는 그 서열이 가지고 있는 아미노- 및/또는 카르복시-말단의 가능한 변성에 따라 물에 대한 용해성이 달라진다. 그러므로, 펩타이드는 수용액으로 조성물에 혼입될 수 있으며, 물에 용해되지 않는 펩타이드는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 통상적인 용제, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 부틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 이들 배합물 속에 가용화될 수 있다.

[0102] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물, 혹은 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염의 유효량뿐만 아니라 그 투여량은 연령, 대상자 상태, 투여 경로, 투여 횟수, 및 사용되는 펩타이드의 특성을 포함한 다수의 요인에 따라 달라질 것이다.

[0103] "유효량"이라는 용어는 원하는 효과를 얻기에 충분한 비독성인 하나 이상의 펩타이드의 양을 의미한다. 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 일반식 (I) 및/또는 (II)의 임의의 펩타이드는 원하는 효과를 얻기에 효과적인 농도로 사용되며, 바람직하게는 조성물의 총 중량을 기준으로 0.00000001중량% 내지 20중량%, 바람직하게는 0.000001중량% 내지 20중량%, 보다 바람직하게는 0.0001중량% 내지 10중량%, 더욱 바람직하게는 0.0001중량% 내지 5중량%의 농도로 사용된다.

[0104] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 일반식 (I) 및/또는 (II)의 펩타이드는 운반 시스템 및/또는 지속 방출형(sustained release) 시스템에 혼입될 수 있다.

[0105] "운반 시스템"이라는 용어는 본 발명의 펩타이드 유도체와 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 운반체를 의미한다. 이러한 운반체는 물, 오일 및 계면활성제와 같은 액체일 수 있으며, 이에는 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 물질, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 땅콩 기름, 콩기름, 광유, 참기름, 피마자유, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 에테르 설페이트, 설페이트, 베타인, 글루코시드, 말토사이드, 지방 알코올, 노녹시놀, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌, 폴리에틸렌 글리콜, 텍스트로오스, 글리세롤, 디기토닌(digitonin) 등이 포함된다. "레밍턴의 조제 과학(Remington's Pharmaceutical Sciences)"(E.W. Martin)에는 적절한 운반체로서의 희석제, 보조제 또는 부형제에 대해 기술되어 있다.

[0106] "지속 방출형"이라는 용어는 통상적인 의미로 사용되며, 일정 시간 동안 화합물이 서서히 방출되도록, 바람직하게는, 필수적이지는 않지만, 일정 시간에 걸쳐 일정한 방출 레벨로 서서히 방출되도록 하는 화합물 운반 시스템을 의미한다.

[0107] 운반 또는 지속 방출형 시스템의 예를 들면, 리포솜, 혼합 리포솜, 올레오솜(oleosomes), 니오솜, 미니입자(miniparticle), 밀리입자, 마이크로입자, 나노입자 및 고상 지질 나노입자, 나노구조 지질 운반체, 스폰지, 시클로텍스트린, 소포, 미셀, 계면활성제 혼합 미셀, 계면활성제-인지질 혼합 미셀, 밀리스피어, 마이크로스피어 및 나노스피어, 리포스피어, 밀리캡슐, 마이크로캡슐, 나노캡슐, 뿐만 아니라 마이크로에멀전 및 나노에멀전이 있으며, 활성 성분의 침투를 보다 향상시키거나 및/또는 약물동력학(pharmacokinetic) 및 약력학(pharmacodynamic) 특성을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다.

[0108] 지속 방출형 시스템은 당해 분야에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있고, 이를 함유하는 조성물은 예를 들어, 점

착성 패치, 비점착성 패치 및 마이크로전자 패치를 포함한 국소 투여에 의해, 또는 예를 들어 피하 이식 또는 주입 혹은 특정 신체 부위로의 직접 이식 또는 주입과 같은 전신 투여에 의해 투여될 수 있으며, 바람직하게는 본 발명의 펩타이드가 상대적으로 일정량으로 방출되도록 해야 한다. 지속 방출형 시스템에 함유되는 펩타이드의 양은 예를 들어, 조성물이 투여되는 부위, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 펩타이드의 방출 동역학 및 지속시간, 뿐만 아니라 투여 횟수 및 사용되는 펩타이드의 특성에 따라 달라질 것이다.

[0109] 또 다른 특정 구현예에서, 또한 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 펩타이드는 이에 한정되는 것을 아니나, 활석, 벤토나이트, 실리카, 전분 또는 말토덱스트린 등과 같은 고상 유기 폴리머 또는 고상 무기물 운반체 상에 흡착될 수 있다.

[0110] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 ???은 또한 피부에 직접 접촉되는 직물, 부직포 및 의료 수단에 혼입됨으로써, 앵커링 시스템(anchoring system)의 직물, 부직포 및 의료 수단으로의 생분해에 의해 또는 신체와의 마찰이나 신체의 수분, 피부의 pH 또는 체온에 의해 펩타이드가 방출되도록 할 수 있다. 마찬가지로, 직물 및 부직포는 신체에 직접 접촉되는 의류를 제작하는데 사용될 수 있다.

[0111] 상술한 운반 시스템 및/또는 지속 방출형 시스템을 포함하여, 직물, 부직포, 의류, 의료 수단 및 펩타이드 고정화 수단의 예는 문헌에 기술된 것을 찾아 볼 수 있으며, 당해 분야에 알려져 있다[Schaab C.K. (1986) "직물에 마이크로캡슐 주입(Impregnating Fabrics With Microcapsules)", *HAPPI May 1986*; Nelson G.(2002) "직물에 마이크로캡슐화 적용(Application of microencapsulation in textiles)" *Int. J. Pharm.* 242, 55-62; "생체기능성 직물 및 피부(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.L., McCullagh S.D., Woolfson A.D., Gorman S.P., Johnes D.S. and Cuddy J. (2004) "신규한 자가-윤활성 실리콘 생체물질로부터 모델 항균성 약물의 제어 방출(Controlled release of a model antibacterial drug from self-lubricating silicone biomaterial)" *J. Cont. Release* 97, 313-320]. 바람직한 직물, 부직포, 의류 및 의료 수단은 붕대, 거즈, 수건(wipe), 점착성 패치, 비점착성 패치, 마이크로전자 패치 및/또는 안면 마스크이다.

[0112] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 원하는 투여 형태의 제제에 필수적인 허용가능한 부형제를 임의선택적으로 함유하는 여러 타입의 국소 또는 경피성 도포용 제제에 사용될 수 있다 [Fauli i Trillo C. (1993) in "Tratado de Farmacia Galenica", Luzan 5, S.A. Ediciones, Madrid].

[0113] 화장용 또는 약학적 조성물은 임의의 고상, 액상 또는 반고상 제제, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 크림, 다중 에멀전, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 오일 및/또는 실리콘 에멀전, 오일 및/또는 실리콘 중수적 에멀전, 물/오일/물 또는 물/실리콘물 에멀전, 및 오일/물/오일 또는 실리콘/물/실리콘 에멀전; 무수 조성물, 수성 분산액, 오일, 밀크, 발삼, 폼, 로션, 젤, 수알코올 용액, 하이드로글리콜릭 용액, 하이드로겔, 바르는 약(liniment), 세라, 비누, 샴푸, 컨디셔너, 세럼, 다당류 박막, 연고, 무스, 폼마드, 파우더, 바(bar), 펜슬 및 스프레이 또는 에어로솔(스프레이) (비-헝굼용 및 헝굼용 제제 포함)로 제조될 수 있다. 이러한 제제는 당업자에 의해 알려진 기술을 사용하여 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 캡슐, 바이알, 주사기, 예압(pre-loaded) 주사기, 수건, 점착성 패치, 비점착성 패치, 마이크로전자 패치 또는 안면 마스크와 같은 여러 타입의 고체 약제사리에 혼입될 수도 있고, 플루이드 파운데이션 및 콤팩트 파운데이션과 같은 메이크업 파운데이션, 메이크업 제거용 로션, 메이크업 제거용 밀크, 눈밀 콘실러, 아이섀도우, 립스틱, 입술 보호제, 립글로스 및 파우더 등과 같은 여러 메이크업 제품에 혼입될 수 있다.

[0114] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 일반식 (I) 및/또는 (II)의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물, 혹은 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염의 국소 또는 경피 투여를 위해 경피 흡수(percutaneous absorption)를 향상시키는 물질을 추가적으로 함유할 수 있으며, 이러한 물질에는 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나, 디메틸술폭사이드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 계면활성제, 아존 (1-도데실아자시클로헥탄-2-온), 알코올, 아세톤, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 등이 있다. 또한 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 펩타이드의 침투를 향상시키기 위해, 이온도입치료(iontophoresis), 초음파치료(sonophoresis), 전기천공법(electroporation), 마이크로전자 패치, 기계적 압력, 삼투압 구배, 밀봉 치료(occlusive treatment), 미세주입법(microinjection) 또는 산소압에 의한 주입과 같은 주사기없는 가압 주입, 혹은 이들의 조합에 의해서 국소 또는 경피 투여를 통해 처리되어야 할 국소 부위에 투여될 수 있다.

[0115] 본 발명의 방법의 조성물은 또한 국소 또는 경피 경로 이외에도, 다른 적합한 방법에 의해서, 예를 들면 경구 또는 비경구 경로에 의해서 투여될 수 있으며, 원하는 투여 형태의 제제에 필수적인 허용가능한 부형제를 함유

하게 될 것이다. 활성 성분 및 원하는 투여 형태를 얻는데 필요한 부형제의 여러 투여 형태에 관한 기술은 예를 들어 "Tratado de Farmacia Galenica"(C. Fauli i Trillo, 1993, Luzan 5, S.A. Ediciones, Madrid)에서 찾아볼 수 있다.

[0116] 본 명세서에서, "경구 또는 비경구"라는 용어는 입, 코, 흡입, 직장 경로, 점착성 또는 비점착성 패치, 피하, 피부내, 혈관내 주입, 예를 들어, 정맥내, 근육내, 동맥내, 유리체내(intravitreal), 척추내, 두개내(intracranial), 관절내, 경막내(intrathecal) 및 복막내 주입, 뿐만 아니라 어떠한 유사한 주사 또는 주입 기술도 포함한다.

[0117] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 피부 치료 및/또는 관리용 조성물에 통상적으로 사용되는 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 1종 이상의 추가 활성제를 추가적으로 함유하며, 예를 들어, 이에 한정되는 것은 아니나 cAMP(시클릭 아데노신 모노포스페이트) 합성 자극제, 엘라스타제 억제제, 기질 메탈로프로테이나제 억제제, 멜라닌 합성 자극 또는 억제제, 미백 또는 탈색제, 전구색소침착제(propigmenting agent), 자가-태닝제, 항노화제, NO-신타제 억제제, 5 α -리덕타제 억제제, 리실- 및/또는 프롤릴-하이드록실라제 억제제, 산화방지제, 유리 라디칼 제거제 및/또는 공해 저항제, 반응성 카르보닐종 제거제, 당화방지제, 항히스타민제, 항바이러스제, 구충제, 유화제, 에몰리엔트, 유기 용매, 액체 추진제, 피부 및/또는 모발 컨디셔너, 예를 들어 습윤제, 수분 보유물질, 알파 하이드록시산, 베타 하이드록시산, 보습제, 상피 가수분해효소, 비타민, 색소 또는 착색제, 염료, 겔화 폴리머, 증점제, 계면활성제, 연화제, 주름방지제, 눈밀 처진 살 감소 또는 치료제, 각질제거제, 항균제, 항진균제, 곰팡이증식저지제, 살균제, 세균증식저지제, 진피 또는 상피 고분자의 합성을 자극 및/또는 그 분자의 분해를 억제 또는 방지할 수 있는 물질, 예를 들어 콜라겐 합성 자극제, 엘라스틴 합성 자극제, 데코린 합성 자극제, 라미닌 합성 자극제, 데페신 합성 자극제, 샤페론 합성 자극제, 아쿠아포린 합성 자극제, 히알루론산 합성 자극제, 피브로넥틴 합성 자극제, 시르투인 합성 자극제, 지질 및 각질 성분(세라마이드, 지방산 등) 합성 자극제, 콜라겐 분해 억제제, 다른 엘라스틴 분해 억제제, 카텝신(cathepsin) G와 같은 세린 프로테아제 억제제, 섬유아세포 증식 자극제, 케라티노사이트 증식 자극제, 아디포사이트 증식 자극제, 멜라노사이트 증식 자극제, 케라티노사이트 분화 자극제, 아디포사이트 분화 자극제, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 피부 이완제, 아세틸콜린 수용체 응집 억제제, 근육 수축 억제제, 글리코사미노글리칸 합성 자극제, 과다각화증 방지제, 면포용해제(comedolytic agent), 항건선제, DNA 복구제, DNA 보호제, 안정화제, 가려움 방지제, 민감성 피부 치료 및/또는 관리제, 고화제(firming agents), 튼살 방지제, 결합제, 피지 생성 조절제, 지방분해제 또는 지방분해 자극제, 셀룰라이트 방지제, 발한방지제, 회복 자극제, 공포조 회복제, 재생피화(reepithelialization) 자극제, 공포조 재생피화제, 사이토카인 성장인자, 진정제, 소염제, 마취제, 모세혈관 순환계 및/또는 미세순환계 작용제, 신생혈관형성 자극제, 혈관투과성 억제제, 항부종제, 세포 물질대사 작용제, 진피-상피 경계부 개선제, 모발성장 유도제, 모발성장 억제 또는 지연제, 보존료, 향료, 킬레이트화제, 식물성 추출물, 에센셜 오일, 해조류 추출물, 생발효 과정에서 수득되는 물질, 미네랄 소금, 세포 추출물 및 자외선차단제(자외선 A 및/또는 B에 대해 활성인 유기 또는 미네랄 광보호제)등이 포함되며, 이 추가 성분은 조성물의 다른 성분들, 특히, 본 발명의 조성물에 함유되는 일반식 (I) 및 (II)의 펩타이드와 물리적으로 및 화학적으로 융화될 수 있어야 한다. 또한, 이러한 추가 성분의 성질이 본 발명의 방법의 펩타이드의 이점을 허용할 수 없을 정도로 변화시키지 않아야 한다. 이러한 추가 성분의 성질은 합성일 수도 있고 식물성 추출물처럼 천연일 수도 있으며, 생발효 과정에 의해 수득될 수도 있다. 추가적인 예에 대한 기술은 *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary & Handbook, 12th Edition (2008)*에서 찾아볼 수 있다.

[0118] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 화장용으로 또는 약학적 유효한 양의 1종 이상의 (주름방지제 및/또는 항노화제인) 추출물, 예컨대, 이에 한정되는 것은 아니나 포도나무(*Vitis vinifera*), 야생장미(*Rosa canina*), 강황(*Curcuma longa*), 아이리스 팔리다(*Iris pallida*), 테오브로마 카카오(*Theobroma cacao*), 은행(*Ginkgo biloba*), 에텔바이스(*Leontopodium Alpinum*), 또는 두날리엘라 살리나(*Dunaliella salina*)의 추출물, 혹은 또한 1종 이상의 (주름방지제 또는 항노화제인) 합성 화합물 또는 생발효 제품, 예컨대, 이에 한정되는 것은 아니나 Sederma/Croda에서 시판되는 Matrixyl[®] [INCI: 팔미토일 펩타이드-4], Matrixyl 3000[®] [INCI: 팔미토일 테트라펩타이드-7, 팔미토일 올리고펩타이드], Essenskin[™] [INCI: 칼슘 하이드록시메티오닌], Renovage [INCI: 테프레논] 또는 Dermaxyl[®] [INCI: 팔미토일 올리고펩타이드]; Pentapharm/DSM에서 시판되는 Vialox[®] [INCI: 펩타이드-3], Syn-Ake[®] [INCI: 디펩타이드 디아미노부티로일 벤질아미드 디아세테이트], Syn[®]-Coll [INCI: 팔미토일 트리펩타이드-5], Phytaluronate[®] [INCI: 로커스트콩

(세라토니아 실리쿠아) 겐] 또는 Preregen[®] [INCI: 글리신 콩(소이빈) 단백질, 옥시도 리덕타제]; Laboratories Serobiologiques /Cognis에서 시판되는 Myoxinol[™] [INCI: 가수분해 히비스커스 에스쿨렌투스 (Hibiscus Esculentus) 추출물], Syniorage[™] [INCI: 아세틸 테트라펩타이드-11], Dermican[™] [INCI: 아세틸 테트라펩타이드-9] 또는 DN-AGE[™] [INCI: 카시아 알라타(Cassia Alata)잎 추출물]; Exsymol에서 시판되는 Algisum C[®] [INCI: 메틸실라놀 만누로네이트] 또는 Hydroxyprolisilane CN[®] [INCI: 메틸실라놀 하이드록시프로릴 아스파르테이트]; Lipotec에서 시판되는 Aldenine[®] [INCI: 가수분해 밀 단백질, 가수분해 콩 단백질, 트리펩타이드-1], Preventhelia[™] [INCI: 디아미노프로피오닐 트리펩타이드-33], Decorinyl[™] [INCI: 트리펩타이드-10 시트룰린], Trylagen[™] [INCI: 슈도알테로모나스 (Pseudoaltermonas) 발효추출물, 가수분해 밀 단백질, 가수분해 콩 단백질, 트리펩타이드-10 시트룰린, 트리펩타이드-1], Eyeseryl[®] [INCI: 아세틸 테트라펩타이드-5], Peptide AC29 [INCI: 아세틸 트리펩타이드-30 시트룰린], Lipochroman-6 [INCI: 디메틸메톡시 크로마놀], Chromabright[™] [INCI: 디메틸메톡시 크로마닐 팔미테이트], Antarcticine[®] [INCI: 슈도알테로모나스 발효추출물], Vilastene[™] [INCI: 리신 HCl, 레시틴, 트리펩타이드-10 시트룰린], Inyline[™] [INCI: 아세틸 헥사펩타이드-30], Relistase[™] [INCI: 아세틸아르기닐트립토판 디페닐글리신], Thermostressine[™] [INCI: 아세틸 테트라펩타이드-22]; Institut Europeen de Biologie Cellulaire에서 시판되는 Kollaren[®] [INCI: 트리펩타이드-1, 텍스트란]; Vincience/ISP에서 시판되는 Collaxyl[®] IS [INCI: 헥사펩타이드-9], Laminixyl IS[™] [INCI: 헵타펩타이드], Orsirtine[™] GL [INCI: 쌀(Oryza Sativa) 추출물], D'Orientine[™] IS [INCI: 대추야자나무씨 추출물], Phytoquitescine[™] [INCI: 외알밀(Triticum monococcum) 추출물] 또는 Quintescence[™] IS [INCI: 디펩타이드-4]; Infinitec Activos에서 시판되는 BONT-L Peptide [INCI: 팔미토일 헥사펩타이드-19]; Seppic에서 시판되는 Deepaline[™] PVB [INCI: 팔미토일 가수분해 밀 단백질] 또는 Sepilift[®] DPHP [INCI: 디팔미토일 하이드록시프로릴]; Gattefosse에서 시판되는 Gatulin[®] Expression [INCI: 아크멜라 올레라세아(Acmella Oleracea) 추출물], Gatulin[®] In-Tense [INCI: 스피란테스 아크멜라(Spilanthes Acmella)꽃 추출물] 또는 Gatulin[®] Age Defense 2 [INCI: 호두나무(월넛)씨 추출물]; Biotechmarine에서 시판되는 Thalassine[™] [INCI: 해조류 추출물]; Atrium/Unipex Innovations에서 시판되는 Chronoline[™] [INCI: 카프로오일 테트라펩타이드-3] 또는 Thymulen-4 [INCI: 아세틸 테트라펩타이드-2]; Coletica 에서 시판되는 EquiStat [INCI: 사과추출물, 글리신 콩 종자 추출물] 또는 Juvenesce [INCI: 에톡시디글리콜 및 카프릴릭 트리글리세라이드, 레티놀, 우르술산, 피토나디온, 일로마스타트]; Mibelle Biochemistry에서 시판되는 Ameliolix [INCI: 카르노신, 토코페롤, 실리bum 마리아눔 (Silybum Marianum) 열매 추출물] 또는 PhytoCellTec Malus Domestica [INCI: 말리스 도메스티카(Malus Domestica)열매 세포 배양액]; Silab에서 시판되는 Bioxilift [INCI: 팜피넬라 아니썸(Pimpinella Anisum) 추출물] 또는 SMS Anti-wrinkle[®] [INCI: 슈가애플(Annona Squamosa) 종자 추출물], Ca²⁺ 채널 길항제, 예를 들면, 이에 한정되는 것은 아니나 알베린, 망간 또는 마그네슘염, 마그네슘 글루코네이트, 특정 2급 또는 3급 아민, 레티놀 및 그 유도체, 이데베논 및 그 유도체, 코엔자임 Q10 및 그 유도체, 보스웰산(boswellic acids) 및 그 유도체, GHK 및 그 유도체, 카르노신 및 그 유도체, 예컨대, 이에 한정되는 것은 아니나 포틀리아제 또는 T4 엔도뉴클레아제 V와 같은 DNA 복구 효소, 또는 클로라이드 채널 길항제 등을 추가적으로 함유한다.

[0119] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 원하는 방식으로 조성물을 투여하는 데 필수적인 허용가능한 운반체 및/또는 보조제를 추가적으로 함유한다. 운반체 및/또는 보조제에는 당업자에게 알려져 있는 부형제, 증점제, 희석제, 용제, 분산제 또는 보조제가 포함된다. 증점제에는 변성 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 젤라틴, 콜라겐, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리비닐 피롤리돈으로 구성되는 군으로부터 선택되는 수용성 폴리머가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 희석제 및 용제에는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리코푸롤, N-메틸-2-피롤리돈, 글리세롤, 프로판디올, 폴리프로필렌 글리콜, 벤질 알코올 또는 디메틸설폭사이드로 구성되는 군으로부터 선택되는 물질이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 분산제에는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 지방산 모노에스테르(Tween[®],

Emalex, Nikkol[®], Hodag, Dacol 또는 Liposorb[®]), 소르비탄의 지방산 모노에스테르(Span[®]), 15-히드록시스테아레이트 폴리에틸렌 글리콜(Solutol[®]HS15), 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르(Crodet, Cithrol, Kessco[®], Nikkol[®], Mapeg[®], Myrj, Tagat[®], Aldo[®], Capmul[®], Glycerox, Lactomul[®] 또는 Emerest[®]), 글리콜 폴리옥시에틸렌의 에스테르(Emulphor[®]), 폴리에톡실화 피마자유(Cremophor[®], Emalex, Eumulgin[®], Nikkol[®] 또는 Simusol[®]), 폴리글리세롤의 지방산 에스테르(Nikkol Decaglyn, Polymuls, Caprol[®]), 폴리에틸렌 글리콜 에테르(Volpo 또는 Brij[®]), 폴록사머(Lutrol[®] 또는 Pluronic[®]), 폴리옥시에틸렌의 페닐 에테르(Triton[®] 또는 Igepal[®], 또는 그 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 계면활성제가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게, 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물은 또한 하나 이상의 허용가능한 부형제, 예를 들어 습윤제, pH 완충제, 보존료, 살균 및 항균제, 방습제, 흡수촉진제, 또는 당업자에게 알려져 있는 다른 부형제 등을 함유한다.

[0120] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 투여는 보툴리눔 독신 주입시 사전-처리로서 그 이전에, 동시-처리로서 동시에, 및/또는 후-처리로서 바로 이후에 개시될 수 있다. 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물의 투여 횟수는 각 대상자의 필요에 따라 광범위하게 다를 수 있으며, 투여 권장 범위는 1주 1회 내지 1일 10회, 바람직하게는 1주 2회 내지 1일 4회, 보다 바람직하게는 1주 3회 내지 1일 3회, 더욱 바람직하게는 1일 1회 또는 2회이다. 가장 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 보툴리눔 독신을 투여한 후에, 다음번 보툴리눔 독신 투여시까지 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물을 1일 2회 투여하는 것이다.

[0121] 특정 구현예에서, 처리 2개월 후 본 발명의 방법에 의해 얻어지는 주름 감소 평균은 주름 감소 평균 최대치의 50% 보다 높고, 특히 60% 보다 높다. 본 발명의 방법에 의해 얻어지는 처리 4개월 후의 주름 감소 평균은 주름 감소 평균 최대치의 25% 보다 높고, 특히 35% 보다 높다. 본 발명의 방법에 의해 얻어지는 처리 6개월 후의 주름 감소 평균은 주름 감소 평균 최대치의 10% 보다 높고, 특히 20% 보다 높다.

[0122] 두 번째 양태에서, 본 발명은 하기 성분을 포함하는 피부 항노화 처리용 키트에 관한 것이다.

[0123] a. 보툴리눔 독신, 및

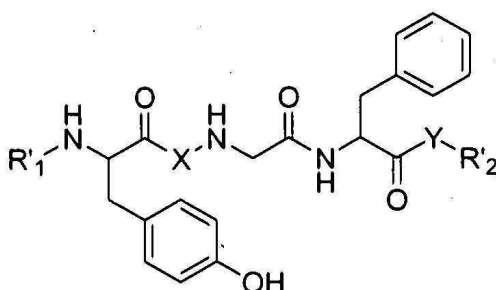
[0124] b. SNAP-25 단백질의 아미노산 서열에 포함되어 있는 6 내지 40개의 인접 아미노산 서열을 함유하며 SEQ ID No.1에 의해 정의되는 하기 일반식 (I)을 따르는 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물, 및/또는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및/또는

[0125] R_1-AA-R_2

[0126] (I)

[0127] [이 식에서, AA는 아미노산 서열 SEQ ID No. 1에 포함되어 있는 6 내지 40개의 인접 아미노산의 서열임]

[0128] 하기 일반식 (II)의 하나 이상의 엔케팔린 유래 펩타이드, 그 입체이성질체, 이의 혼합물, 및/또는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염; 및



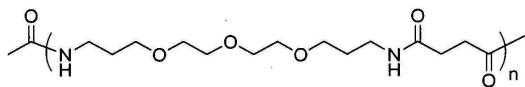
[0129]

[0130] (II)

[0131] [이 식에서,

[0132] X 및 Y는 천연 아미노산 및 비천연 아미노산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

- [0133] R_1 및 R'_1 은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬 및 $R_5-C(O)-$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0134] R_2 및 R'_2 는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 및 $-SR_3$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 아랄킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0135] 여기에서 R_5 는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택됨]
- [0136] 하나 이상의 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 보조제를 함유하는 하나 이상의 화장용 또는 약학적 조성물.
- [0137] R_1 , R'_1 및 R_2 , R'_2 기는 각각 펩타이드 서열의 아미노-말단(N-말단) 및 카르복시-말단(C-말단)에 결합된다.
- [0138] 한 특정 구현예에서, 피부 항노화 처리는 얼굴 및/또는 목 피부의 주름, 특히 표정 주름을 감소 또는 제거하기 위한 처리이다.
- [0139] 또 다른 특정 구현예에서, 일반식 (II)로 표시되는 펩타이드의 바람직한 구조는 X가 $-Gly-$, $-Ala-$ 또는 $-Ser-$, 보다 바람직하게는 $-D-Ala-$ 또는 $-D-Ser-$ 인 구조이다.
- [0140] 또 다른 특정 구현예에서, 일반식 (II)로 표시되는 펩타이드의 바람직한 구조는 Y가 $-Leu-$ 또는 $-Met-$, 보다 바람직하게는 $-L-Leu-$ 또는 $-L-Met-$ 인 구조이다.
- [0141] 또 다른 특정 구현예에서, R_1 및 R'_1 은 H; 하기 일반식(III)의 폴리머;



- [0142] (III)
- [0143] [상기 식에서, n은 1 내지 100의 범위내이며, 바람직하게는 1 내지 5임]
- [0144] 및 R_5-CO- [여기에서 R_5 는 치환 또는 비치환 C_1-C_{24} 알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알키닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C_3-C_{24} 시클로알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C_5-C_{24} 시클로알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C_8-C_{24} 시클로알키닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C_6-C_{30} 아릴 라디칼, 치환 또는 비치환 C_7-C_{24} 아랄킬 라디칼, 3-10개의 고리 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 라디칼, 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬 라디칼로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 바람직하게 R_1 및 R'_1 은 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 베헤닐, 올레오일 및 리놀레오일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게 R_1 및 R'_1 은 H, 아세틸, 헥사노일, 옥타노일, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0146] 또 다른 특정 구현예에서, R_2 및 R'_2 는 $-NR_3R_4$, $-OR_3$ 또는 $-SR_3$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_{24} 알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알키닐, 치환 또는 비치환 C_3-C_{24} 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C_5-C_{24} 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 C_8-C_{24} 시클로알키닐, 치환 또는 비치환 C_6-C_{30} 아릴, 치환 또는 비치환 C_7-C_{24} 아랄킬, 3-10개의 고리 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 및 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬기, 및 일반식 (III)의 폴리머[이 식에서, n은 1 내지 100의 범위내이며, 바람직하게는 1 내지 5임]로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 임의선택적으로,

R_3 와 R_4 는 포화 또는 불포화 탄소-탄소 결합에 의해 연결되어 질소 원자를 포함하는 환형을 형성할 수 있다. 바람직하게 R_2 및 R'_2 는 $-NR_3R_4$ 또는 $-OR_3$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기에서 R_3 및 R_4 는 H, 치환 또는 비치환 C_1-C_{24} 알킬, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_2-C_{24} 알키닐, 치환 또는 비치환 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C_6-C_{15} 아릴, 및 3-10개의 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 3 내지 10개의 멤버를 갖는 고리를 포함하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴 알킬기, 및 일반식 (III) 의 폴리머[이 식에서, n은 1 내지 100의 범위내이며, 바람직하게는 1 내지 5임]로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게 R_3 및 R_4 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게 R_3 는 H이고, R_4 는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직한 구현예에 따르면, R_2 및 R'_2 는 $-OH$ 및 $-NH_2$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0147] 본 명세서에서, "SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유래되는 아미노산 서열"은 SEQ ID No. 1에 의해 정의되는, SNAP-25 단백질의 임의의 아미노산 서열 또는 아미노산 서열 단편; 또는 SNAP-25 단백질의 활성을 갖는 펩타이드와 동일성을 가진다는 전제하에, 하나 이상의 아미노산의 변이, 삽입, 삭제 또는 치환에 의하거나 유전 암호의 변성에 의해 SEQ ID No. 1 서열과 다른 임의의 아미노산 서열을 의미한다.

[0148] 본 발명의 방법의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 SEQ ID No.1에 의해 정의되는 SNAP-25 단백질의 아미노산 서열로부터 유래되는 펩타이드 중 바람직한 서열은, SEQ ID No.2에 의해 정의되는 SNAP-25 단백질의 아미노-말단 부위 또는 SEQ ID No.3에 의해 정의되는 SNAP-25 단백질의 카르복시-말단 부위, 보다 바람직하게는 SEQ ID No.4에 의해 정의되는 10 내지 22 잔기 사이의 부위의 서열에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.5에 의해 정의되는 25 내지 40 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.6에 의해 정의되는 65 내지 81 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, SEQ ID No.7에 의해 정의되는 181 내지 206 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 보다 정확하게는 SEQ ID No.8에 의해 정의되는 12 내지 19 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.9에 의해 정의되는 26 내지 38 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 또는 SEQ ID No.10에 의해 정의되는 68 내지 79 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는, 특히 SEQ ID No.11에 의해 정의되는 12 내지 17 잔기 사이의 부위에 포함되어 있는 인접 아미노산의 서열, 및 SEQ ID No.11의 아미노산 서열을 함유하는 SEQ ID No.4에 포함되어 있는 7 내지 12 인접 아미노산의 서열을 갖는 펩타이드이다.

[0149] 특히, 바람직한 아미노산 서열은 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, 및 SEQ ID No.32로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다. 보다 바람직한 아미노산 서열은 SEQ ID No.4, SEQ ID No.5, SEQ ID No.6, SEQ ID No.7, SEQ ID No.8, SEQ ID No.11 및 SEQ ID No.26으로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다.

[0150] 본 발명의 방법의 키트의 화장용 또는 약학적 조성물에 함유되는 일반식 (II)에 의해 정의되는 펩타이드 중 바람직한 아미노산 서열은 SEQ ID No.33, SEQ ID No.34, SEQ ID No.35, SEQ ID No.36, SEQ ID No.37 및 SEQ ID No.38로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다. 보다 바람직한 아미노산 서열은 SEQ ID No.33 및 SEQ ID No.35로 구성된 군으로부터 선택되는 서열이다.

[0151] 본 발명의 방법의 키트의 화장용 또는 약학적 조성물은 하기 일반식 (IV)의 화장용으로 또는 약학적으로 유효한 양의 하나 이상의 펩타이드, 그 입체이성질체, 이들의 혼합물 및/또는 화장용으로 또는 약학적으로 허용가능한 염을 추가적으로 함유할 수 있다.

[0152] $R''_1-A_p-B_r-AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-C_s-D_t-R''_2$

[0153] (IV)

[0154] 이 식에서,

[0155] AA_1 은 $-Asp-$, $-Glu-$ 및 $-Pro-$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0156] AA_2 는 $-Asp-$ 이고;

- [0157] AA₃은 -Tyr- 및 -Arg-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0158] AA₄는 -Phe- 및 -Tyr-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0159] AA₅는 -Arg- 및 -Lys-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0160] AA₆은 -Leu- 및 -Met-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0161] A, B, C 및 D는 천연 및 비천연 아미노산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0162] P, r, s 및 t는 독립적으로 선택되며 0과 1사이의 범위내이고;
- [0163] R"₁은 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬 및 R'₅-C(O)-로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0164] R"₂는 -NR'₃R'₄, -OR'₃ 및 -SR'₃로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 아랄킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0165] 여기에서 R'₅는 H, 치환 또는 비치환 비환형 지방족기, 치환 또는 비치환 알리시클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아랄킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0166] R"₁ 및 R"₂기는 각각 펩타이드 서열의 아미노-말단(N-말단) 및 카르복시-말단(C-말단)과 결합된다.
- [0167] 또 다른 특정 구현예에서, R"₁은 H, 바람직하게는 1 내지 5, 및 R'₅-CO-로 구성되는 군으로부터 선택되고, 여기에서 R'₅는 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알키닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₃-C₂₄ 시클로알킬 라디칼, 치환 또는 비치환 C₅-C₂₄ 시클로알케닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₈-C₂₄ 시클로알키닐 라디칼, 치환 또는 비치환 C₆-C₃₀ 아릴 라디칼, 치환 또는 비치환 C₇-C₂₄ 아랄킬 라디칼, 3-10개의 고리 멤버를 가진 치환 또는 비치환 헤테로시클릴 라디칼, 및 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬 라디칼로 구성된 군으로부터 선택된다. 바람직하게, R"₁은 H, 아세틸, tert-부타노일, 헥사노일, 2-메틸헥사노일, 시클로헥산카르복실, 옥타노일, 데카노일, 라우로일, 미리스토일, 팔미토일, 스테아로일, 베헤닐, 올레오일 및 리놀레오일로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 바람직하게, R"₁은 H, 아세틸, 헥사노일, 옥타노일, 라우로일, 미리스토일 또는 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0168] 또 다른 특정 구현예에서, R"₂는 -NR'₃R'₄, -OR'₃ 또는 -SR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알키닐, 치환 또는 비치환 C₃-C₂₄ 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C₅-C₂₄ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환 C₈-C₂₄ 시클로알키닐, 치환 또는 비치환 C₆-C₃₀ 아릴, 치환 또는 비치환 C₇-C₂₄ 아랄킬, 3-10개의 고리 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 및 2 내지 24개의 탄소원자와 1 내지 3개의 탄소가 아닌 원자를 함유하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 임의선택적으로, R'₃와 R'₄는 포화 또는 불포화 탄소-탄소 결합에 의해 연결되어 질소 원자를 포함하는 환형을 형성할 수 있다. 바람직하게 R"₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 치환 또는 비치환 C₁-C₂₄ 알킬, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알케닐, 치환 또는 비치환 C₂-C₂₄ 알키닐, 치환 또는 비치환 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 치환 또는 비치환 C₆-C₁₅ 아릴, 및 3-10개의 멤버를 갖는 치환 또는 비치환 헤테로시클릴, 3 내지 10개의 멤버를 갖는 고리를 포함하며 알킬 사슬이 1 내지 6개의 탄소 원자인 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬기로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 보다 바람직하게 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게 R'₃는 H이고, R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 선택된다. 더욱

더 바람직한 구현예에 따르면, R["]₂는 -OH 및 -NH₂로부터 선택된다.

- [0169] 또 다른 특정 구현예에서, R["]₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Glu-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Leu-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R["]₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R["]₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R["]₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.
- [0170] 또 다른 특정 구현예에서, R["]₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Pro-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Lys-, AA₆은 -L-Leu-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R["]₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R["]₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R["]₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.
- [0171] 또 다른 특정 구현예에서, R["]₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Glu-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Arg-, AA₄는 -L-Phe-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Met-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R["]₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R["]₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R["]₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.
- [0172] 또 다른 특정 구현예에서, R["]₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Glu-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Met-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R["]₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R["]₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R["]₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.
- [0173] 또 다른 특정 구현예에서, R["]₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, AA₁은 -L-Pro-, AA₂는 -L-Asp-, AA₃은 -L-Tyr-, AA₄는 -L-Tyr-, AA₅는 -L-Arg-, AA₆은 -L-Met-이고, R₂는 -NR'₃R'₄ 또는 -OR'₃이며, 여기에서 R'₃ 및 R'₄는 H, 메틸, 에틸, 헥실, 도데실 및 헥사데실로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게 R["]₂는 -OH 또는 -NH₂이다. 보다 바람직하게, R["]₁은 아세틸 또는 팔미토일이고 R["]₂는 -NH₂이다. 보다 더 바람직하게, p, r, s 및 t는 0이다.
- [0174] 또 다른 특정 구현예에서, R["]₁은 H, 아세틸, 라우로일, 미리스토일 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되고, 바람직하게 R["]₁은 H, 아세틸 및 팔미토일로 구성된 군으로부터 선택되며, R["]₂는 -OH 또는 -NH₂로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0175] 또 다른 특정 구현예에서, 일반식 (IV)의 펩타이드는 Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH₂, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH₂, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH₂, Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Lys-L-Leu-NH₂, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH₂, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Arg-L-Phe-L-Arg-L-Met-NH₂, Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂, Palm-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂, Ac-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂ 및 Palm-L-Pro-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Met-NH₂로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0177] 실시예

[0179] 본 명세서에 기술되는 하기의 특정 실시예들은 본 발명의 특성을 구체적으로 설명하기 위한 것이다. 본 실시예들은 단지 본 발명의 목적을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예 1

실시예 1. 생체내 조사를 위한 플라시보 조성물의 제조

성분(INCI 학명)	중량%
A 물(AQUA)	q.s.p. 100
디소듐 EDTA	0.3
페녹시에탄올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.7
B 물(AQUA), 폴리아크릴아미드, CI3-14 이소파라핀, 라우레스-7	1
C 시클로헥타실록산, 디메티콘/메닐디메티콘 크로스폴리머	4
PEG/PPG-18/18 디메티콘	2.5
D 에틸헥실 메톡시신나메이트	3
부틸메톡시니벤조일메탄	0.5
4-메틸벤질리텐 캠퍼(camphor)	0.5
E 방향제(향료)	0.2
F 트리에탄올아민	q.s.

[0180]

[0181] 페이즈(phase) A 성분들을 혼합하고 여기에 페이즈 B를 가한 다음, 이 혼합물을 균질화하였다. 페이즈 C를 완전 혼입될 때까지 교반하면서 페이즈 A + B에 가하였다. 페이즈 D 성분들을 65℃에서 용융시키고 교반하에 이전 혼합물에 가하였다. 마지막으로, 향료(페이즈 E)를 가하고, 이 혼합물을 균질화하였다. 필요시 혼합물의 pH를 트리에탄올아민(페이즈 F)으로 조절하였다(최종 pH: 5.5 - 6.5).

실시예 2

실시예 2. 펩타이드 아세틸-SBQ ID No. 11-NH₂를 함유하는 조성물의 제조

성분 (INCI 혁명)	중량%
A 물 (AQUA)	q.s.p. 100
디소듐 EDTA	0.3
페녹시에탄올, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 부틸 파라벤, 프로필 파라벤, 이소부틸 파라벤,	0.7
B 물 (AQUA), 폴리 아크릴아미드, C13-14 이소파라핀, 라우레스-7	3.5
C 시클로헥타질복산, 디메티콘/미틸디메티콘 크로스폴리머	4
PEG/PPG-18/18 디메티콘	2.5
D 에틸헥실 에톡시글리세레이트 부틸 메톡시디엔조일테탄	3 0.5
4 메틸벤질리덴 캄포	0.5
E Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH ₂ (아세틸-SBQ ID No. 11-NH ₂)	0.005
페녹시에탄올, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 부틸 파라벤, 프로필 파라벤, 이소부틸 파라벤	0.03
물 (AQUA)	9.97
F 방향제 (향료)	0.2
G 트리에탄올아민	q.s.

[0183]

[0184]

페이지 A 성분들을 혼합하고 여기에 페이지 B를 가한 다음, 이 혼합물을 균질화하였다. 페이지 C를 완전 혼입때까지 교반하면서 페이지 A + B에 가하였다. 페이지 D 성분들을 65°C에서 용융시키고 교반하에 이전 혼합물에 가하였다. 페이지 E를 가하고, 이 혼합물을 균질화하였다. 마지막으로, 향료(페이지 F)를 가하고 이 혼합물을 균질화하였다. 필요시 혼합물의 pH를 트리에탄올아민(페이지 G)으로 조절하였다(최종 pH: 5.5 - 6.5).

실시예 3

실시예 3. 펩타이드 아세틸-SBQ ID No. 11-NH₂ 및 펩타이드 H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SBQ ID No. 35)를 함유하는 조성물의 제조

성분(INCI 약명)	중량%
A 물(AQUA)	q.s.p. 100
디소듐 EDTA	0.3
페녹시에탄올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.7
B 물(AQUA), 폴리하리틴아이드, C13-14 이소파라핀, 라우레스-7	1
C 식물스테롤옥산, 디메티콘/11 디메티콘 크로스폴리머	4
PEG/PPG-18/18 디메티콘	2.5
D 에틸헥실 메톡시실라테이트 부틸 메톡시타르타레이트 4-에틸헥실리헥실올	3 0.5 0.5
E Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH ₂ (아세틸-SBQ ID No. 11-NH ₂) 페녹시에탄올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.005 0.03
F H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SBQ ID No. 35)	9.97 0.0025
글리세린	0.5
카프릴린 글리콜	0.025
물(AQUA)	4.47
G 방향제(향료)	0.2
H 트리에탄올아민	q.s.

페이지 A 성분들을 혼합하고 여기에 페이지 B를 가한 다음, 이 혼합물을 균질화하였다. 페이지 C를 완전 혼입때까지 교반하면서 페이지 A + B에 가하였다. 페이지 D 성분들을 65°C에서 용융시키고 교반하에 이전 혼합물에 가하였다. 페이지 E 및 F를 가하고, 이 혼합물을 균질화하였다. 마지막으로, 향료(페이지 G)를 가하고 이 혼합물을 균질화하였다. 필요시 혼합물의 pH를 트리에탄올아민(페이지 H)으로 조절하였다(최종 pH: 5.5 - 6.5).

실시예 4

실시예 4. 펩타이드 아세틸-SEQ ID No. 11-NH₂ 및 펩타이드 H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No. 35)를 함유하는 조성물의 제조

성분 (INCI 학명)	중량%
A 레시틴	0.40
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH ₂ (아세틸-SEQ ID No. 11-NH ₂)	0.0025
페녹시에탄올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.015
물(AQUA)	4.98
C H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No. 35)	0.0025
글리세린	0.5
카프릴릴 글리콜	0.025
물(AQUA)	4.47
D 물(AQUA)	q.s.p. 100
글리세린	2.38
페녹시에탄올, 메틸파라벤, 에틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.47
카보머	0.15
E 황유	7.96
스테아르산, 팔미트산	2.38
세테아릴 알코올	1.59
디베타콘	0.15
닐랍(제라 알바)	0.79
F 트리에탄올아민	0.88

[0189]

[0190]

페이지 A, B 및 C 성분들을 교반하에 용해시켰다. 별도의 용기 속에서, 페이지 D 성분들을 용융되도록 가열하였다. 페이지 E 성분들을 가하고 페이지 D와 혼합하였다. 전체 혼합물을 터빈을 이용해서 교반하고, 여기에 페이지 A + B + C 성분들을 가하였다. 필요시 혼합물의 pH를 트리에탄올아민(페이지 F)으로 6.0-7.0으로 조절하였다.

실시예 5

실시예 5. 펩타이드 아세틸-SEQ ID No. 11-NH₂ 및 펩타이드 SEQ ID No. 33을

함유하는 조성물의 제조

성분(INCI 학명)	중량%
A 레시틴	1.5
레시틴, 당지질	0.012
C24-28 알킬 메티콘	1.9
페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.23
에틸헥실 코코에이트	15.1
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH ₂	
(아세틸-SEQ ID No. 11-NH ₂)	0.0024
H-L-Tyr-L-Gly-L-Gly-L-Phe-L-Lcu-OH(SEQ ID No. 33)	0.0024
물(AQUA)	0.24
C 시클로펜타실록산,	
디메티콘 크로스폴리머	52
시클로펜타실록산	28.9
D 방향제(향료)	0.1
E CI 17200 (레드 33)	0.03

[0192]

[0193]

페이지 A 성분들을 약 75 내지 80℃로 가열하였다. 별도의 용기 속에서, 페이지 B 성분들을 혼합하고 완전 용해될 때까지 교반한 다음, 페이지 A에 가하고 함께 혼합하였다. 이 혼합물을 60℃에서 유지하였다.

[0194]

별도로, 페이지 C 성분들을 혼합하고, 실리콘의 분산이 완료될 때까지 교반하였다. 그 다음 페이지 C 성분들의 혼합물에 페이지 A + B를 가하였다. 마지막으로, 방향제 및 착색제(페이지 D 및 E)를 가하였다.

실시예 6

실시예 6. 펩타이드 아세틸-SEQ ID No. 11-NH₂ 및 펩타이드 SEQ ID No. 33을

함유하는 조성물의 제조

성분 (INCI 학명)	중량%
A 에틸헥실 코코에이트	15.10
레시틴	1.52
C24-28 알킬 메티콘	1.9
레시틴, 당지질	0.0114
페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.23
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH ₂	
(아세틸-SEQ ID No. 11-NH ₂)	0.0024
H-L-Tyr-L-Gly-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No. 33)	0.0024
물(AQUA)	0.228
C 시클로헥타실록산	
니메티콘 크로스폴리머	45.9
D 시클로헥타실록산	35
E 방향제(향료)	0.1
F CI 17200(레드 33)	0.0003

[0196]

[0197]

페이지 A 성분들을 용융될 때까지 약 75 내지 80℃로 가열하였다. 별도의 용기 속에서, 페이지 B 성분들을 약 75 내지 80℃의 온도에서 용융시켰다. 페이지 B를 교반하에 페이지 A에 가하고, 이 혼합물을 60℃에서 유지하였다.

[0198]

별도로, 페이지 C 및 D를 혼합하고, 페이지 A + B의 가열된 혼합물에 가하였다. 마지막으로, 방향제 및 착색제 (페이지 E 및 F)를 가하였다.

실시예 7

실시예 7. 펩타이드 아세틸-SEQ ID No. 8-NH₂ 및 펩타이드 H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No. 35)를 함유하는 조성물의 제조

성분(INCI 화학)	중량%
A 물(AQUA)	q.s.p. 100
디소듐용 EDTA	0.3
케락시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.7
B 물(AQUA), 폴리하크릴아미드,	
C18-14 이소알라틴, 라우리스-7	1
C 시클로헥타실록산,	
디메티콘/비닐디메티콘	
크로스폴리머	4
PEG/PPG-18/18 디메티콘	2.5
D 에틸헥산 에톡시신나메이트	3
부틸 에톡시디벤조일메탄	0.5
4-메틸벤질리덴 캅로	0.5
E Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Glu-L-Arg-L-Arg-L-Ala-L-Asp-NH ₂	
(아세틸-SEQ ID No. 8-NH ₂)	0.005
케락시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.03
물(AQUA)	9.97
F H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH(SEQ ID No. 35)	0.0025
글리세린	0.5
카카오훼 기름	0.025
물(AQUA)	4.47
G 향료제(향료)	0.2
H 트리에탄올아민	q.s.

페이지 A 성분들을 혼합하고 여기에 페이지 B를 가한 다음, 이 혼합물을 균질화하였다. 페이지 C를 완전 혼입때까지 교반하면서 페이지 A + B에 가하였다. 페이지 D 성분들을 65℃에서 용융시키고 교반하에 이전 혼합물에 가하였다. 페이지 E 및 F를 가하고, 이 혼합물을 균질화하였다. 마지막으로, 향료(페이지 G)를 가하고 이 혼합물을 균질화하였다. 필요시 혼합물의 pH를 트리에탄올아민(페이지 H)으로 조절하였다(최종 pH: 5.5 - 6.5).

실시예 8

실시예 8. 펩타이드 아세틸-SEQ ID No.11-NH₂ 및 펩타이드 H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No.35)를 함유하는 조성물의 제조

성분(INCI 학명)	중량%
A 물(AQUA)	q.s.p. 100
클리세린	5
페녹시에탄올, 메틸파라벤	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.32
디소나움 EDTA	0.15
프로판렌 글리콜	5
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH ₂ (아세틸-SEQ ID No.11-NH ₂)	0.0025
페녹시에탄올, 메틸파라벤.	
에틸파라벤, 부틸파라벤	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.015
물(AQUA)	4.98
C H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH(SEQ ID No.35)	0.0025
클리세린	0.5
카프릴렌 글리콜	0.025
물(AQUA)	4.47
D 폴리하코닐아미드, C13-14	
이소파라핀, 라우레스-7	1
광유(파라핀 리퀴드)	4
C24-28 알킬 페티콘	0.5
E 방향제(향료)	0.1
F 물(AQUA)	19.3
페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.1
아크릴레이트/C10-30 알킬	
아크릴레이트 크로스폴리머	0.6
G 트리에탄올아민	0.625

페이지 A, B 및 C 성분들을 용해시켰다. 별도의 용기 속에서, 페이지 D 성분들을 약 80℃에서 가열한 다음, 페이지 A + B + C에 가하고 함께 혼합하였다. 페이지 E 및 F를 교반하에 가하였다. 마지막으로, 혼합물의 pH를 페

이즈 G로 6.0-7.0으로 조절하였다.

실시예 9

실시예 9. 펩타이드 아세틸-SEQ ID No. 8-NH₂ 및 펩타이드

H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No. 35)를 함유하는 조성물의 제조

성분(INCI 학명)	중량%
A 물(AQUA)	q.s.p. 100
프로필렌 글리콜	5
글리세린	5
소르비톨	2
시클로헥타실록산	2
하이드록시에틸셀룰로오스	1
크산탄 겔	0.4
페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.3
구아 겔	0.1
디소듐 EDTA	0.15
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-L-Ala-L-Asp-NH ₂	
(아세틸-SEQ ID No. 8-NH ₂)	0.0025
페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.015
물(AQUA)	4.98
C H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No. 35)	0.0005
글리세린	0.1
카프릴릴 클리콜	0.005
물(AQUA)	0.89

[0207]

D	물(AQUA)	4.821
	크산탄 겔	0.0852
	펙틴	0.0053
	가수분해 식물성 단백질	0.0405
	제린	0.0025
	하이드록시	0.0025
	프롤린	0.0025
	페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
	에틸파라벤, 부틸파라벤,	
	프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.0252
	디소듐 EDTA	0.0153
E	물(AQUA)	2.3420
	도코세일 아세테이트	0.18
	레티닐 팔미테이트	0.18
	인지질	0.12
	하이드로겐화 레시틴	0.12
	카라기난(콘프루스 클러스푸스)	0.0015
	카르보머	0.0086
	트리에탄올아민	0.0067
	벤질 알코올	0.015
	도코세롤	0.0022
	디소듐 EDTA	0.009
	페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
	에틸파라벤, 부틸파라벤,	
	프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.015

[0208]

F	물(AQUA)	1.7919
	글리세릴 리놀레이트, 글리세릴 리놀레이트	0.1
	인지질	0.08
	카라기난(콘드루스 크리스푸스)	0.001
	카르보머	0.0061
	트리에탄올아민	0.0048
	디소듐 EDTA	0.0061
	페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
	에틸파라벤, 부틸파라벤	
	프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.0101
G	방향제(향료)	0.15
H	CI 17200 (레드 33)	0.0007
E	트리에탄올아민	0.08

[0209]

[0210]

페이즈 A, B 및 C 성분들을 혼합하고 균질화하였다. 페이즈 D, E 및 F를 연속적으로 페이즈 A + B + C에 가하고 함께 혼합하였다. 페이즈 G 및 H를 교반하에 가하였다. 마지막으로, 혼합물의 pH를 페이즈 E로 6.0-7.0으로 조절하였다.

실시예 10

실시예 10. 펩타이드 아세틸-SEQ ID No. 11-NH ₂ , 펩타이드	
H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH(SEQ ID No. 35) 및 펩타이드	
아세틸-SEQ ID No. 39-NH ₂ 를 함유하는 조성물의 제조	
성분(INCI 학명)	중량%
A 에틸헥산 코코에이트	15.10
레시틴	1.52
C24-28 알킬 베타콘	1.9
레시틴, 당지질	0.0114
페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.23
B Ac-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-L-Arg-NH ₂	
(아세틸-SEQ ID No. 11-NH ₂)	0.0024
H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH(SEQ ID No. 35)	0.0024
Ac-L-Glu-L-Asp-L-Tyr-L-Tyr-L-Arg-L-Leu-NH ₂	
(아세틸-SEQ ID No. 39-NH ₂)	0.0024
물(AQUA)	0.328
C 시클로헥타실록산	
디메티콘 크로스폴리머	45.9
D 시클로헥타실록산	34.9
E 방향제(향료)	0.1
F CI 17200 (레드 33)	0.0003

[0212]

[0213]

페이지 A 성분들을 용융될 때까지 약 75 내지 80℃에서 가열하였다. 별도의 용기 속에서, 페이지 B 성분들을 약 75 내지 80℃의 온도에서 용해시켰다. 페이지 B를 교반하에 페이지 A에 가하고, 이 혼합물을 60℃에서 유지하였다.

[0214]

별도로, 페이지 C 및 D를 혼합하고, 페이지 A + B의 가열된 혼합물에 가하였다. 마지막으로, 방향제 및 착색제(페이지 E 및 F)를 가하였다.

실시예 11

실시예 11. 아세틸-SEQ ID No. 4-NH₂ 및 펩타이드 SEQ ID No. 33을 함유하는

조성물의 제조

성분(INCI 학명)	중량%
A 레시틴	1.5
레시틴, 당지질	0.012
C24-28 알킬 메티콘	1.9
페녹시에탄올, 메틸파라벤,	
에틸파라벤, 부틸파라벤,	
프로필파라벤, 이소부틸파라벤	0.23
에틸헥실 코코에이터	15.1
B Ac-L-Glu-L-Leu-L-Glu-L-Glu-L-Met-L-Gln-L-Arg-	
-L-Arg-L-Ala-L-Asp-L-Gln-L-Leu-L-Ala-NH ₂	
(아세틸-SEQ ID No. 4-NH ₂)	0.005
H-L-Tyr-L-Gly-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH (SEQ ID No. 33)	0.0025
물(AQUA)	0.34
C 시클로헥타실록산	
디메티콘 크로스폴리머	51.9
시클로헥타실록산	28.9
D 방향제(향료)	0.1
E CI 17200 (레드 33)	0.01

[0216]

[0217]

페이지 A 성분들을 약 75 내지 80℃에서 가열하였다. 별도의 용기 속에서, 페이지 B 성분들을 혼합하고 완전 용해될 때까지 교반한 다음, 페이지 A에 가하고 함께 혼합하였다. 이 혼합물을 60℃에서 유지하였다.

[0218]

별도로, 페이지 C 성분들을 혼합하고, 실리콘의 분산이 완료될 때까지 교반하였다. 그 다음 페이지 C 성분들의 혼합물에 페이지 A + B를 가하였다. 마지막으로, 방향제 및 착색제(페이지 D 및 E)를 가하였다.

실시예 12

[0220]

병합 처리의 생체내 주름방지 효능: 보툴리눔 독신 A형과 펩타이드 아세틸-SEQ ID No. 11-NH₂ 및 펩타이드 H-L-Tyr-D-Ala-L-Gly-L-Phe-L-Leu-OH(SEQ ID No. 35)를 함유하는 조성물

[0221]

보툴리눔 독신 A형 주입 후 실시예 2 및 3의 조성물의 주름방지 효과를 평가하기 위해 이중 맹검(double blind) 조건에서 단중심적(monocentric) 조사를 수행하였다. 대조용 처리로서는 보툴리눔 독신 A형과 실시예 1의 조성물(플라시보)로의 처리가 사용되었다. 보툴리눔 독신 A형 주입후 2, 4 및 6개월(2M, 4M 및 6M)에 주름 깊이를 분석하기 위해 실리콘 리플리카 임프린트(silicon replica imprint)의 형상측정 분석을 수행하였다.

[0222]

평균 연령 51세의 코카서스인(Caucasian) 여성 30명에 대해 조사하였다. 모든 대상자는 각 눈가 부위(눈가 주름살, 12.5단위, U) 및 이마 부위(25U)에 보툴리눔 독신 A형 주사제(Vistabel[®], Allergan)를 투여받았으며, 총 50U의 독신이 주입되었다.

[0223]

주입 후, 한 그룹의 8명의 참가자는 실시예 2의 조성물의 투여가 개시되었고, 또 다른 그룹의 9명의 참가자는 실시예 3의 조성물을 투여받았으며, 마지막 그룹의 13명의 참가자는 실시예 1의 플라시보 조성물을 투여받았다. 모든 참가자는 1일 2회씩 실시예 1, 2 또는 3의 조성물을 투여받았다.

[0224]

앞서 설명한 처리를 받는 30명의 참가자의 눈가 부위(눈가 주름살) 및 이마 부위로부터의 피부 실리콘 리플리카를, 보툴리눔 독신 A형 주입 전에(T0), 그리고 실시예 1의 플라시보 조성물 또는 실시예 2 또는 실시예 3의 조

성물 투여 후 2, 4 및 6개월(2M, 4M 및 6M)에 확보하였다. 간단히 설명하자면, 새 페트리 플레이트 상에서 실리콘 고무 물질(Silflo[®])을 페이스트 2ml 대 촉매 약 3 방울의 비로 촉매와 혼합하였다. 두 성분을 1분 동안 조심스럽게 혼합하고, 마지막으로 6 x 3cm의 면적을 커버하도록 눈가 및 이마 부위의 피부 영역에 퍼발랐다. 12 내지 15분의 건조 후에, 피부로부터 실리콘 리플리카를 떼어냈다.

[0225] 각 시점에서 얻어진 부위 당 리플리카의 수를 표 1에 나타내었다.

표 1

처리	조사 부위	총 대상자/부위	레플리카 수/시간			
			T0	2M	4M	6M
실시에 2	이마	7	7	7	-	-
	눈가	8	8	8	-	-
실시에 3	이마	9	9	9	9	4
	눈가	9	9	9	9	4
대조용	이마	13	13	10	10	4
	눈가	12	12	9	9	4

[0226]

[0227] 조사 리플리카의 분석은 공초점 형상측정법에 의해 수행되었다. 분석을 위해 같은 참가자 및 조사 부위(이마 또는 눈가 부위)로부터 처리 이전에 확보한 리플리카(T0 리플리카)와 여러 샘플링된 시점에서 얻어진 리플리카 사이의 공통 영역을 선택하였다. 공초점 형상측정기(PLμ, 산업용 현미경 Eclipse L150A, Nikon)는 직접 조명에 의해 기계적으로 스캐닝하였으며, 반사 신호는 CCD(전하결합 소자, Charged-Coupled Device) 어레이를 이용하여 관찰되고 상이한 이미지 데이터 프로세싱 알고리즘을 이용하여 분석되었다.

[0228] 각 참가자 및 각 조사 부위(이마 또는 눈가)로부터, 두 독립된 사전 선택된 영역(두 주름)을 분석하였다. 분석된 영역은 동일한 조사 부위 및 동일한 참가자에 대해 모든 샘플링된 시점에서 정확히 동일한 영역이었다.

[0229] 형상측정기 소프트웨어는 각 매크로러프니스(macroroughness)(또는 주름)의 형상측정 분석으로부터 거칠기 파라미터(Ra, 평균 표면 거칠기, 평가된 완화의 산술 평균으로부터의 편차; RMS, 평균제곱근, 평가된 완화의 거칠기 평균; 및 PV, 산곡간격(peak-to-valley distance), 최고 높이점과 최저높이점 사이의 거리) 값을 산출하고, 3차원 이미지를 프로세싱하였다. Ra 평균은 T0에서의 주름과 비교할 때 주름 감소 평균으로서 이해된다. Ra max는 주름 감소 평균의 최대치로서 이해된다.

[0231] 결과

[0233] 대조용 처리 효과

[0234] 기준선(T0)에 비해 보툴리눔 독신 A형 주입 및 실시에 1의 플라시보 조성물 투여 후 2, 4, 및 6개월(2M, 4M 및 6M)후의 거칠기 파라미터의 평균 감소 퍼센트를 표 2에서 보여준다.

표 2

거칠기감소%: 총효과(눈가 및 이마부위에서의 효과)					
샘플링된 시점	N	Cal.	PV	RMS	Ra
2M 대 T0	11	평균	10.52	15.24	15.42
4M 대 T0	11	평균	5.56	7.82	7.72
6M 대 T0	4	평균	0.24	-2.93	-3.76

[0235]

[0236] 도 1은 시간의 함수로서 상이한 조사대상 부위의 평균 Ra값(총 효과, 눈가 및 이마 부위의 효과의 평균)을 보여 준다. 대조용 처리의 경우, 보틀리눔 독신 A형 주입 후 4개월 후의 주름방지 효과는 단지 7.72%였고, 6개월 후에는 주름방지 효과가 완전히 상실되었다. 대조용 그룹의 주름 감소 평균의 최대(Ra max 38.57%)는 보틀리눔 독신 A형 주입 및 실시예 1의 플라시보 조성물 투여 후 첫달 동안에 관찰되었다.

[0238] 실시예 2의 조성물의 처리 효과

[0239] 기준선(T0)에 비해 보틀리눔 독신 A형 주입 및 실시예 2의 조성물 투여 후 2개월(2M)후의 거칠기 파라미터의 평균 감소 퍼센트를 표 3에서 보여준다.

표 3

거칠기감소%: 총효과(눈가 및 이마부위에서의 효과)					
샘플링된 시점	N	Cal.	PV	RMS	Ra
2M 대 T0	9	평균	20.28	27.68	27.87

[0240]

[0241] 보틀리눔 독신 A형 주입을 실시예 2의 조성물 처리와 병합한 경우, 2개월 후의 주름방지 효과는 27.87%였다(같은 시점에서 대조용 처리로 얻어진 효과의 거의 2배임). 실시예 2의 조성물을 포함하는 처리를 받은 그룹의 2개월 후의 주름 감소 평균(Ra)는 대조용 처리, 즉 보틀리눔 독신 A형 주입 및 플라시보 조성물 처리의 주름 감소 평균의 최대(Ra max)의 72.3%였다.

[0243] 실시예 3의 조성물의 처리 효과

[0244] 기준선(T0)에 비해 보틀리눔 독신 A형 주입 및 실시예 3의 조성물 투여 후 2, 4 및 6개월(2M, 4M 및 6M)후의 거칠기 파라미터의 평균 감소 퍼센트를 표 4에서 보여준다.

표 4

거칠기감소%: 총효과(눈가 및 이마부위에서의 효과)					
샘플링된 시점	N	Cal.	PV	RMS	Ra
2M 대 TO	10	평균	20.38	24.76	25.31
4M 대 TO	10	평균	11.07	16.36	17.11
6M 대 TO	4	평균	18.08	17.41	16.77

[0245]

[0246]

보툴리눔 독신 A형 주입을 실시예 3의 조성물 투여와 병합한 경우, 주름방지 효과는 보툴리눔 독신 A형 주입 및 실시예 3의 조성물 투여 후 6개월 후에도 16.77%였다.

[0247]

실시예 3의 조성물을 포함하는 처리를 받은 그룹의 2개월 후의 주름 감소 평균(Ra)은 대조용 처리의 주름 감소 평균의 최대(Ra max)의 65.6%였고, 4개월 후에는 Ra max의 44.4%, 6개월 후에는 Ra max의 43.5%였다.

[0249]

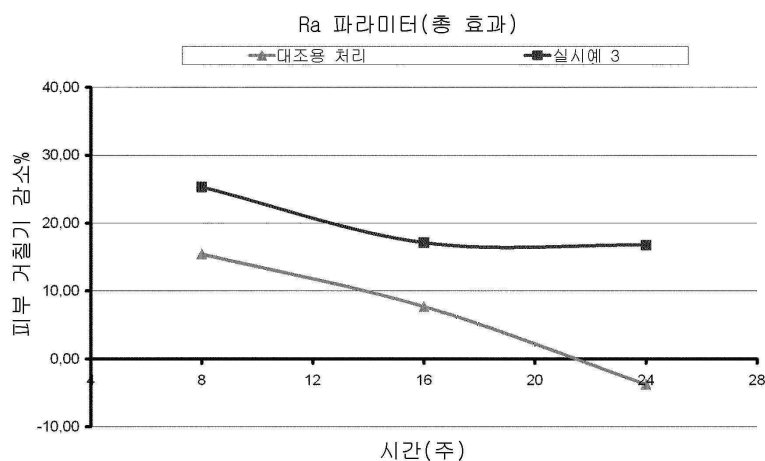
대조용 처리 대 실시예 3의 조성물을 포함하는 처리

[0250]

도 1은 두 경우 보툴리눔 독신 A형 주입 후, 대조용 처리 대 실시예 3의 조성물로 처리의 비교 효과를 보여준다. 보툴리눔 독신 A형 및 실시예 3의 조성물로의 처리는 대조용 처리의 경우에서 관찰되는 효과보다 더 뛰어난 주름방지 효과를 나타내었다.

도면

도면1



서열 목록

<110> LIPOTEC SA

<120> SKIN ANTIAGING TREATMENT

<130> PXW000510/2011

<140> PCT/EP2011/002799
 <141> 2011-06-08
 <150> US 12/797,222
 <151> 2010-06-09
 <160> 39
 <170> PatentIn version 3.5
 <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 80

Leu Gly Lys Phe

<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

<210> 12

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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

<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

<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

<400> 15

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln

1 5 10

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp

1 5 10

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala

1 5

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg

1 5

<210> 19

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu

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

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp

1 5
 <210> 22
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala

1 5
 <210> 23
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 23
 Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg

1 5
 <210> 24
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu

1 5 10
 <210> 25
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 25
 Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln

1 5
 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 26

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala

1 5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Lys Asn Leu Thr Asp Leu

1 5

<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

Leu Gly Ser Gly

20

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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

<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

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Gln Arg Ala Thr Lys Met Leu Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Tyr Gly Gly Phe Leu

1 5

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Tyr Gly Gly Phe Met

1 5

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Tyr Ala Gly Phe Leu

1 5
 <210> 36
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 36

Tyr Ser Gly Phe Leu

1 5
 <210> 37
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 37

Tyr Ala Gly Phe Met

1 5
 <210> 38
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 38

Tyr Ser Gly Phe Met

1 5
 <210> 39
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 39

Glu Asp Tyr Tyr Arg Leu

1 5