

發明專利說明書

民國 101 年 7 月 修正

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：096139868

※申請日期：096 年 10 月 24 日

※IPC 分類：

A61K 8/64 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
A61Q 9/00 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 神經元胞吐抑制性肽類

(英) Neuronal exocytosis inhibiting peptides

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) B C N 製肽股份有限公司

(英) BCN PEPTIDES, S.A.

代表人：(中) 1. 帕倫杜耶納 安東尼歐

(英) 1. PARENTE DUENA, ANTONIO

地 址：(中) 西班牙巴塞隆納聖昆堤梅迪昂納 C - 2 4 4 地方公路 2 2 公里維耶
佛嘉斯 2 號(英) Poligono Industrial Els Vinyets-Els Fogars, 2, Carretera
Comarcal C-244, Km. 22, 08777 Sant Quinti de Mediona
(Barcelona), Spain

國籍：(中英) 西班牙 SPAIN

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓 名：(中) 吉梅那 弗納德茲卡奈度

(英) FERNANDEZ CARNEADO, JIMENA

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

2. 姓 名：(中) 安東尼歐 費爾蒙提爾

(英) FERRER MONTIEL, ANTONIO

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

3. 姓 名：(中) 瓊安 席伯恩普契

(英) CEBRIAN PUCHE, JOAN

國 籍：(中) 西班牙

(英) SPAIN

4.姓 名：(中)紐瑞亞 艾明亞那多曼奈克
(英)ALMINANA DOMENECH, NURIA
國 籍：(中)西班牙
(英)SPAIN

5.姓 名：(中)克斯汀那 卡瑞諾瑟瑞瑪
(英)CARRENO SERRAIMA, CRISTINA
國 籍：(中)西班牙
(英)SPAIN

6.姓 名：(中)伯塔 龐薩堤歐必爾斯
(英)PONSATI OBIOLS, BERTA
國 籍：(中)西班牙
(英)SPAIN

7.姓 名：(中)威恩 范迪尼斯特
(英)VAN DEN NEST, WIM
國 籍：(中)比利時
(英)BELGIUM

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1.西班牙 ; 2006/10/25 ; 200602720 ☒ 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明之名稱：神經元胞吐抑制性肽類

本發明關於可調節神經元胞吐之通式(I)的肽類、它們的立體異構物及彼等之消旋或非消旋混合物，及彼等之美容或醫藥上可接受之鹽類：



(I)

其中 AA 係 3 至 40 個包含於 SNAP-25 蛋白質之胺基酸序列中的相鄰胺基酸序列， R_1 係選自 H 或烷基、芳基、芳烷基或鹽基；及 R_2 係選自經脂肪族或環狀基團取代或未經取代之胺基、羥基或硫醇基，唯其當 R_1 係 H 或乙酰鹽基時， R_2 不是未經取代之胺基、羥基或硫醇基。本發明亦關於一種取得該肽類之方法、包含該肽類之美容或醫藥組成物及它們用於治療該些需要神經元胞吐調節之狀況的用途，較佳係用於治療皮膚。

六、英文發明摘要

發明之名稱： NEURONAL EXOCYTOSIS INHIBITING PEPTIDES

The invention relates to peptides of general formula (I):



(I)

which can regulate neuronal exocytosis, their stereoisomers and racemic or non-racemic mixtures thereof, and the cosmetically or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein AA is a sequence of 3 to 40 adjacent amino acids contained in the amino acid sequence of the SNAP-25 protein, R_1 is selected from the group consisting of H or alkyl, aryl, aralkyl or acyl group; and R_2 is selected from the group consisting of amino, hydroxyl or thiol, substituted or non-substituted with aliphatic or cyclic groups, with the condition that when R_1 is H or acetyl, R_2 is not non-substituted amino, hydroxyl or thiol. The invention also relates to a method of obtaining such peptides, cosmetic or pharmaceutical compositions containing them and their use to treat those conditions requiring neuronal exocytosis regulation, preferably for treating the skin.

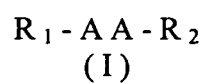
七、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第(1)圖

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明關於可調節神經元胞吐之肽類及包含該肽類之美容或醫藥組成物，它們可用於治療需要神經元胞吐調節之狀況，諸如肌肉痙攣、臉部不對稱及/或臉部皺紋，特別是表情紋。

【先前技術】

人類老化最明顯可見的症狀之一就是皮膚的變化：乾燥、出現斑點、鬆弛及皺紋。這些變化可由外在因素諸如長期曝曬陽光、空氣污染或接觸清潔產品中之化學物質造成，但也可能由人體內在之生理、生化及組織變化造成，因為蛋白質諸如膠原或彈性蛋白之合成降低、蛋白質溶解增加，及皮膚屏障、結締組織及凝聚之整體破壞。

用於預防及減少老化症狀之不同活性成分已被描述，諸如類視色素(retinoids)、羧酸、類黃酮或維生素 C 及 E 衍生物。該化合物通常藉由改善皮膚含水量、增加細胞修復或預防形成皮膚之組織退化來發揮作用；然而，它們在預防及治療因肌肉收縮所造成之臉部皺紋的效果有限。臉部表情紋形成基礎或機制係向內牽引皮膚之表皮肌肉的張力。此肌肉張力係分布在臉部肌肉之神經過度活躍的結果。神經過度活躍之特徵為不受控制及過度釋放激活肌肉纖維之神經傳遞物質。因此，調節神經元胞吐之分子可鬆弛肌肉張力，藉此消除臉部皺紋。

因此需要發展經證實具有療效之新穎活性成分，以製備用於調節神經元胞吐及藉此治療肌肉痙攣及減少及/或消除臉部不對稱及/或臉部皺紋(特別是表情紋)之美容或醫藥組成物。

表情紋係由負責在臉部皮膚上製造脸部表情之脸部肌肉收縮壓力所造成的皺紋。表情紋出現的位置通常在前額、眉毛之間區域、嘴巴周圍及/或眼睛周圍。根據脸部形狀、表情頻率及抽動與否(經常重覆之痙攣性運動，由一種或數種肌肉不自主收縮造成，此例中為脸部肌肉)，表情紋甚至可能在青少年時期出現。外在因素諸如陽光曝曬加強它們的深度及可見度。

肉毒桿菌毒素已被廣泛用於減少及/或消除表情紋，特別是血清型 A(BOTOX[®] Cosmetic, Allergan Inc.)[Carruthers J.D. and Carruthers J.A.(1992) "Treatment of glabellar frown lines with C. Botulinum-A exotoxin" *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 18, 17-21; Mendez-Eastman S.K.(2003) "Botox: a review" *Plast. Surg. Nurs.* 23, 64-69]。BOTOX[®]之治療及美容處理包括局部注射經稀釋之醫藥製劑(500千道耳頓 A 型肉毒桿菌-血球凝集素複合體)至肌肉張力所在之區域。該毒素之麻痺作用在平均6個月期間內可被逆轉[Jankovic J. and Brin F.M.(1991) "Therapeutic uses of botulinum toxin" *New Engl. J. Med.* 324, 1186-1194; Jankovic J.(1994) "Botulinum toxin in movement disorders" *Curr. Opin. Neurol.* 6, 358-366]。因此該治療需要重複注射肉毒桿菌

毒素。此治療之主要問題在於可能出現對該醫藥製劑之免疫反應，因為其分子大小會被病患之免疫系統識出。抗肉毒桿菌毒素之抗體出現是一個嚴重的問題，因為它導致治療療效明顯喪失 [Jankovic J. and Brin F.M.(1991) "Therapeutic uses of botulinum toxin" *New Engl. J. Med.* 324, 1186-1194; Jankovic J.(1994) "Botulinum toxin in movement disorders" *Curr. Opin. Neurol.* 6, 358-366; Jankovic J. and Brin M.F. (1997) "Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications" *Muscle Nerve Suppl.* 6, S129-S145; Davis L.E.(1993) "Botulinum toxin-from poison to medicine" *West J. Med.* 128, 25-28; Hughes A.J.(1994) "Botulinum toxin in clinical practise" *Drugs* 48, 888-893; Hambleton P.(1992) "Clostridium botulinum toxins a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use" *J. Neurol.* 239, 16-20; Borodic G.E. and Pearce L.B.(1994) "New concepts in botulinum toxin therapy" *Drug Safety* 11, 145-152; Brin M.F., Blitzer A., Stewart C., Pine Z., Borg-Stein J., Miller J., Nagalapura N.S. and Rosenfeld D.B.(1993) "Disorders with excessive muscle contraction; Candidates for treatment with intramuscular botulinum toxin (BoTox®)" *Botulinum and Tetanus Neurotoxins* (Ed. B.R. DasGupta), 559-576]。此 BOTOX®之治療效果喪失導致往後治療必須增加該製劑之濃度，如此有可能引起免疫反應。曾考慮使

用不同血清型之肉毒桿菌毒素諸如 BoTox B、BoTox F 及 BoTox E 作為 A 型肉毒桿菌毒素治療之替代療法。然而，使用不同血清型之醫藥應用不能被視為該問題之解決方案，因為免疫反應遲早會再次發生。另外，肉毒桿菌毒素治療所費不貲，主要是因為包含它們的醫藥製劑容易變化及不穩定。

因此迫切需要發展模擬肉毒桿菌毒素之麻痺作用但具有更為簡單穩定且不誘發免疫反應之分子結構的分子，及其生產費用具成本效益。肽分子符合這些特性。

在分子層面上，肉毒桿菌毒素係分解神經元蛋白質之蛋白酶，該神經元蛋白質與鈣離子活化之胞吐機制有關 [Schiavo G., Rossetto O. and Montecucco C.(1996) "*Bases Moleculares del tétanos y del botulismo*" *Investigación y Ciencia* 234, 46-55; Montecucco C and Schiavo G.(1994) "*Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins*" *Mol. Microbiol.* 13, 1-8; Schiavo G., Rossetto O., Benfenati F., Poulain B. and Montecucco, C.(1994) "*Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus*" *Ann. NY Acad. Sci.* 710, 65-75]。舉例來說，因為可消除臉部皺紋及臉部不對稱及緩解痙攣性疾病之症狀而最常被用於臨床醫療及化妝品中之 A 型肉毒桿菌毒素分解神經元 SNAP-25 蛋白質。此 SNAP-25 蛋白質對於神經分泌非常重要，因為其與引導及控制囊泡中累積之乙醯膽鹼釋放的蛋白質複合體（稱為

SNARE 或融合複合體)形成有關。該融合複合體之核心係由位於突觸前細胞質膜上之突觸融合蛋白(syntaxin)及 SNAP-25 蛋白質與位於囊泡細胞質膜上之突觸囊泡蛋白(synaptobrevin)或 VAMP 蛋白質形成 [Calakos N. and Scheller R.H.(1996) "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" *Physiol. Rev.* 76, 1-29; Sutton R.B., Fasshauer D., Jahn R. and Brunger A.T. (1998) "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" *Nature* 395, 347-353]。該融合複合體之主要功能係移動內含神經傳遞物質(乙醯膽鹼)之囊泡靠近及接觸突觸前細胞質膜 [Calakos N. and Scheller R.H.(1996) "Synaptic vesicle biogenesis, docking and fusion: a molecular description" *Physiol. Rev.* 76, 1-29; Sutton R.B., Fasshauer D., Jahn R. and Brunger A.T. (1998) "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" *Nature* 395, 347-353]。如此有利於鈣離子濃度上升造成二細胞質膜融合，而導致神經傳遞物質釋放。該囊泡融合及錨定 SNARE 蛋白質複合體因此成為控制神經分泌之重要目標。分解任何形成該融合複合體之蛋白質防止其組合，因而抑制囊泡釋放及調節神經元胞吐。

目前知道源自形成 SNARE 複合體之蛋白質序列的特定肽類可抑制神經元胞吐，諸如源自 SNAP-25 蛋白質之胺基及羧基結構域之肽類 [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 aplysia synapse" J. Appl. Toxicol. 19, Suppl. 1:S23-S26; Mehta P.P., Batternger E. and Wilson M.(1996) "SNAP-25 and synaptoagmin involvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 10471-10476; Ferrer-Montiel A.V., Gutierrez L.M., Aplan 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 Ca^{2+} -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 secretory vesicle docking in chromaffin cells" J. Biol. Chem. 272, 2634-2639; Blanes-Mira C, Valera E., Fernández-Ballester G., Merino J.M., Viniegra S., Gutierrez L.M., Perez-Payá E. 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, 125-135]、源自突觸融合蛋白 (syntaxin)[*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-termianl domain of syntaxin-1 is crucial for Ca^{2+} -but not for guanosine 5'-[gamma-thio] thriphosphate-induced secretion" Biochem. J.* 320, 201-205]、突觸囊泡蛋白 (sinaptobrevina)[*Cornille F., Deloye F., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P. and 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 neuron-exocytosis" J. Biol. Chem.* 270, 16826-16830]、突觸結合蛋白 (synaptotagmin)[*Mehta P.P., Batternger E. and Wilson M.(1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10471-10476]、及 snapin 蛋白 [*Ilardi J.M., Mochida S. and Sheng Z.H.(1999) "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" Nat. Neurosci.* 2, 119-124]之胺基酸序列的肽類。相同的，藉由合理設計或藉由描摹可干擾 SNARE 複合體形成之合成性化學庫所獲得之抑制神經元胞吐的合成肽類亦曾被描述 [*Blanes-Mira C., Pastor M.T., Valera E., Fernández-*

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]。

此類化合物之產業應用受到限制。美容工業已大力發展模擬肉毒桿菌毒素之作用及僅供治療及預防表情紋形成之化合物 [*Blanes-Mira C., Clemente J., Jodas G., Gil A., Fernández-Ballester G., Ponsati B., Gutierrez L.M., Pérez-Payá E. and Ferrer-Montiel A.(2002) "A synthetic hexapeptide (Argireline[®]) with anti-wrinkle activity" Int. J. Cosmetic Res.24, 303-310]*。具體地說，Lipotec, S.A.之專利 EP1,180,524描述具有抗皺功能之衍生自 SNAP-25蛋白質胺基端片段的肽類，及國際專利申請案 WO97/34620亦描述可抑制神經元胞吐之衍生自 SNAP-25蛋白質胺基酸序列特別是源自其羧基端區域、或源自突觸囊泡蛋白或源自突觸融合蛋白之肽類。

上述專利沒有一個關於 SNAP-25蛋白質之不可逆化學改質衍生物作為神經元胞吐之調節劑。專利 EP1,180,524描述可能可逆之化學改質 SNAP-25蛋白質胺基端之肽類，以增加其生物可用率及便於通過血腦障礙及上皮組織，諸如酯化天冬胺酸及麩胺酸殘基之側鏈，該肽之後將於活體內由細胞內酯酶分解，得到具生物活性之未經改質之肽。意外的是，本發明之申請人發現對該肽類之胺基及羧基端進行不可逆之化學改質不僅令它們對細胞內蛋白酶之分解

有更高抗性導致更長的神經元胞吐調節劑作用期間，更意外的是它們在活體外之療效相對於未改質肽可增加2至30倍。

以脂鏈改質蛋白質若發生在蛋白質序列之胺基基團上被稱為不可逆改質，不論是它們的胺基端或離胺酸殘基之側鏈，但若發生在半胱氨酸殘基之硫醇基團上則被認為是可逆的，因為經改質之肽或蛋白質在活體內會被對應之硫酯酶水解[Magee A.I.(1990)“*Lipid modification of proteins and its relevance to protein targeting*” *J. Cell Sci.* 97, 581-584; Mumby S.M.(1997)“*Reversible palmitoylation of signaling proteins*” *Curr. Opin. Cell Biol.* 9, 148-154]。既有技術描述以脂肪酸鏈衍生物不可逆的改質肽類之實例，其目的為改善它們活體內療效、增加它們通過皮膚之穿透力[Lintner K. and Peschard O.(2000)“*Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product*” *Int. J. Cosmet. Sci.* 22, 207-218]或達到更佳之免疫反應以發展成為可能疫苗[Gahery H., Choppin J., Bourgault I., Fischer E., Maillere B. and Guillet J.G.(2005)“*HIV preventive vaccine research at the ANRS: the lipopeptide vaccine approach*” *Therapie* 60, 243-248]，以及誘導更高之對細菌[Eisenstein B.I.(2004)“*Lipopeptides, focusing on daptomycin, for the treatment of Gram-positive infections*” *Expert Opin. Investig. Drugs* 13, 1159-1169]或對真菌[Avrahami D. and Shai Y.(2004)

"A New Group of Antifungal and Antibacterial Lipopeptides Derived from Non-membrane Active Peptides Conjugated to Palmitic Acid" *J. Biol. Chem.* 279, 12277-12285]之細胞毒殺作用。這種改質不一定造成該肽類在活體外之療效改變；舉例來說，GHK 三肽之十六醯化不改變其誘導纖維母細胞合成膠原之能力 [Lintner K. and Peschard O.(2000) *"Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product"* *Int. J. Cosmet. Sci.* 22, 207-218]，所以該領域之技術人士在本發明提出之際無法預測經烴基改質之肽相較於該對應之未改質肽將是會增加、降低或不改變其活體外療效。

藉共價連接重覆性聚乙二醇單位之方式對肽類及蛋白質進行不可逆的化學改質稱為「聚乙二醇化(PEGylation)」，其目的基本上是爲了增加肽類及蛋白質之活體內半衰期、降低其毒性及減少其免疫原性及抗原性，此亦爲目前之既有技術 [Savoca K.V., Abuchowski A., van Es T., Davis F.F. and Palczuk N.C.(1979) *"Preparation of a non-immunogenic arginase by the covalent attachment of polyethylene glycol"* *Biochim. Biophys. Acta* 578, 47-53; Hershfield M.S., Buckley R.H., Greenberg M.L., Melton A.L., Schiff R., Hatem C., Kurtzberg J., Markert M.L., Kobayashi R.H., Kobayashi A.L., et al.(1987) *"Treatment of adenosine deaminase deficiency with polyethylene glycol-modified adenosine deaminase"* *N. Engl. J. Med.* 316, 589-596; Katre N.V.(1990

)“Immunogenicity of recombinant IL-2 modified by covalent attachment of polyethylene glycol” *J. Immunol.* 144, 209-213; Wang Q.C., Pai L.H., Debinski W., FitzGerald D.J. and Pastan I.(1993) “Polyethylene glycol-modified chimeric toxin composed of transforming growth factor α and *Pseudomonas* exotoxin” *Cancer Res.* 53, 4588-4594; Clark R., Olson K., Fuh G., Marian M., Mortensen D., Teshima G., Chang S., Chu H., Mukku V., Canova-Davis E., Somers T., Cronin M., Winkler M. and Wells J.A.(1996)“Long-acting growth hormones produced by conjugation with polyethylene glycol” *J. Biol. Chem.* 271, 21969-21977; He X.H., Shaw P.C. and Tam S.C.(1999)“Reducing the immunogenicity and improving the *in vivo* activity of trichosanthin by site-directed pegylation” *Life Sci.* 65, 355-368; Harris J.M. and Chess R.B.(2003)“Effect of PEGylation on pharmaceuticals” *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 214-221]。既有技術中之實例描述爲了改善肽類及蛋白質分布及排泄之藥學特性及在不須改變它們活體外生物活性下得以改善它們活體內生物活性所進行之改質，但是這些實例並未提到潛在聚乙二醇化可增加蛋白質之活體外生物活性，相反的，在諸如聚乙二醇化干擾素之實例中其活體外活性相較於天然干擾素是下降的 [Rajender Reddy K., Modi M.W. and Pedder S.(1992)“Use of peginterferon alfa-2a(40 KD)(Pegasys)for the treatment of hepatitis C” *Adv. Drug Deliv. Rev.*

54(4), 571-86]。

意外的是，本發明顯示源自 SNAP-25蛋白質之肽序列的不可逆化學改質可增加該序列之神經元胞吐抑制作用。既有技術並未顯示該改質一定會增加該肽類之抑制作用，因此該領域之技術人士無法推論出要增加肽類抑制神經元胞吐之能力所需要的改質特性。

因此本發明為既存需求提供一種新穎的解決方案，其包含發現源自 SNAP-25蛋白質之不可逆化學改質肽序列，其相較於既有技術中已知之該對應未改質肽可以更有效及延長之方式抑制神經元胞吐。

【發明內容】

本發明提供一種簡單有效且無風險之調節神經元胞吐之解決方案，其包含施用包含至少一種具有源自 SNAP-25蛋白質之胺基酸序列的胺基酸序列之肽且其胺基及/或羧基端經不可逆化學改質的組成物至哺乳類身體。

因此，本發明之第一個態樣關於可調節神經元胞吐之通式(I)的肽：



(I)

其立體異構物及彼等之消旋或非消旋混合物，及彼等之美容或醫藥上可接受之鹽類，其中

AA係3至40個包含於胺基酸序列 SEQ ID NO.1中之相鄰胺基酸的序列；

-

(5)

對映異構物。本發明之肽的較佳結構係純的異構物，意即對映異構物或非對映異構物。

在本發明中，「脂肪族」一詞關於飽和或不飽和之直鏈或環狀基團。

本發明所使用之「烴基」一詞舉例來說包含烷基、烯基或炔基。

「烷基」一詞關於飽和之直鏈或分支烴基，包括例如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第三丁基、庚基、十二基、十六基、十八基、戊基、2-乙基己基、2-甲基丁基、5-甲基己基及該類似物。

「烯基」一詞關於具有一或多個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或分支烴基，諸如乙烯基。

「炔基」一詞關於具有一或多個碳-碳三鍵之不飽和直鏈或分支烴基。

「環狀基團」一詞關於封閉之烴環，其可被分成脂環族、芳香族或雜環基團。

「脂環基團」一詞關於具有脂肪族類似特性之環狀烴基。

「芳香族」或「芳基」一詞關於單環或多環之芳香烴基。

「雜環基團」一詞關於封閉之烴環，其中該環之一或多個原子係碳以外之元件(例如氮、氧、硫等)。

「聚乙二醇聚合物」一詞關於經取代或未經取代之包含重複性-CH₂CH₂O-基團單位之烴鏈。

此技術領域所了解的是，高度取代不光是被接受更為推荐的。因此，本發明之肽可經取代。為了簡化本發明之說明，「基團(group)」及「段(block)」將被用來區別允許取代或可被取代之化學物種(基團)及不允許取代或無法被取代之化學物種(段)。如此，當「基團」一詞被用於描述化學取代基，該被描述之化學物質包括未經取代之基團及包含 O、N 或 S 原子之基團。

另一方面，當「段」一詞被用來描述化學化合物或取代基時，只有未經取代之化學物質可被包括。舉例來說，「烷基基團」之表示方式不只包括開放鏈之飽和烷基化合物諸如甲基、乙基、丙基、異丁基及該類似物，同時也包括包含其他既有技術已知之取代基的烷基取代基諸如羥基、烷氧基、胺基、羧基、羧醯胺、鹵素原子、氰基、硝基、烷基磺醯基及其他。如此，「烷基基團」包括醚、鹵烷基、醇、硫醇基、羧基、胺、羥烷基、磺烷基、胍基團及其他。另一方面，「烷基段」之表示方式僅限於包括開放鏈之飽和烷基取代基，諸如甲基、乙基、丙基、異丁基及該類似物。

本發明中「源自 SNAP-25 蛋白質之胺基酸序列的胺基酸序列」係指任何包含在 SEQ ID No.1 所定義之 SNAP-25 蛋白質胺基酸序列中的胺基酸序列或片段，或任何藉由突變、導入、刪除或取代至少一個胺基酸或藉由基因密碼簡併而與包含在 SEQ ID No.1 序列中之序列不同的胺基酸序列，唯其該序列對應具有 SNAP-25 蛋白質活性之肽。該突

變、導入或取代可發生在基因編碼之胺基酸或非編碼之胺基酸，不論是天然或合成，諸如但不限於瓜胺酸、鳥胺酸、肌胺酸、鎖鏈素(desmosine)、正纈胺酸、4-胺基丁酸、2-胺基丁酸、2-胺基異丁酸、6-胺基己酸、1-萘基丙胺酸、2-萘基丙胺酸、2-胺基苯甲酸、4-胺基苯甲酸、4-氯苯基丙胺酸、2,3-二胺基丙酸、2,4-二胺基丁酸、環絲胺酸、卡尼丁、胱胺酸、青黴胺(penicillamine)、焦麩胺酸、噻嗪丙胺酸、羥脯胺酸、別異白胺酸、別蘇胺酸、異六氫菸鹼酸、異絲胺酸、苯甘胺酸、司他汀(statin)、 β -丙胺酸、正白胺酸、N-甲基胺基酸、 β -胺基酸或 γ -胺基酸等以及它們的衍生物。合成胺基酸之清單可見於文獻 "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 或該領域專門公司之商業目錄中，諸如 NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories 或 RSP Amino Acid Analogues 等。

在本發明衍生自 SEQ ID No.1所定義之 SNAP-25胺基酸序列及經不可逆化學改質之肽類中，較佳之序列係該些具有包含於 SEQ ID No.2所定義之 SNAP-25蛋白質之胺基端區域、或 SEQ ID No.3所定義之 SNAP-25蛋白質之羧基端區域的序列中之胺基酸序列之序列，更佳的是包含於

SEQ ID No.4所定義之殘基10至22之間所包含的區域、或包含於SEQ ID No.5所定義之殘基25至40之間所包含的區域、或包含於SEQ ID No.6所定義之殘基65至81之間所包含的區域、或包含於SEQ ID No.7所定義之殘基181至206之間所包含的區域、更具體為包含於SEQ ID No.8所定義之殘基12至19之間所包含的區域、或包含於SEQ ID No.9所定義之殘基26至38之間所包含的區域、或包含於SEQ ID No.10所定義之殘基68至79之間所包含的區域、及特別是包含於SEQ ID No.11所定義之殘基12至17之間所包含的區域。

本發明亦包括實質上與源自 SNAP-25蛋白質胺基酸序列之不可逆化學改質肽類同源之肽類。「實質上同源之肽類」被認為是指該些與SEQ ID No.1序列具有至少60%、較佳80%及更佳95%一致性之胺基酸序列。「一致性百分比」係關於二個經最佳排列比較之胺基酸序列之間一致的胺基酸百分比，其中該百分比僅為統計性，二個胺基酸序列之間的差異隨機遍布在序列中。「最佳排列」係被了解為排列胺基酸序列以產生更高之一致性百分比。一致性百分比之計算係測定二個比較序列中胺基酸相同之一致性位置的數目，將一致性位置之數目除以比較位置之數目，得到之結果乘以100以獲得二個序列之間之一致性百分比。二個胺基酸序列之間的序列比較可由人工或藉由電腦程式諸如BLAST(Basic Local Alignment Search Tool)演算法進行，其可透過網路在網站 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>

上取得。

本發明所提供之肽的美容或醫藥上可接受之鹽係包含於本發明之範圍內。「美容或醫藥上可接受之鹽」包括通常用於形成金屬鹽或酸添加鹽之鹽，不論是有機酸添加鹽（諸如醋酸鹽、檸檬酸鹽、油酸鹽、三氟醋酸鹽、草酸鹽或葡萄糖酸鹽等）或無機酸添加鹽（諸如氯化物、硫酸鹽、硼酸鹽或碳酸鹽等）。該鹽之性質並不重要，唯其為美容或醫藥上可接受的。本發明之肽的美容或醫藥上可接受之鹽可由既有技術所熟知之傳統方法獲得。

本發明之肽的合成可根據既有技術所熟知之傳統方法進行，例如固相肽合成法 [Stewart J.M. and Young J.D. (1984) "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition", Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois. Bodanzsky M. and Bodanzsky A. (1984) "The practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, New York; Lloyd-Williams, P., Albericio, F. and Giralt, E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)]、溶液合成、固相合成及溶液合成法之組合或酵素合成法 [Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" *J. Biol. Chem.* 255, 8234-8238]。該肽之獲得亦可藉由經基因工程改質以產生所欲序列或未改質之細菌菌種發酵，或藉由控制動物或植物來源較佳為植物來源之蛋白質水解，以釋放包含至少該所欲序列之肽片段。

舉例來說，獲得本發明之肽的方法之一係其中具有游離羧基或其反應衍生物之本發明之肽的片段係與具有含至少一個游離氫原子之胺基基團的互補片段反應以形成醯胺類鍵結，其中該片段中不參予形成醯胺類鍵結之官能基若存在的話係由暫時或永久之保護性基團方便的保護。

其它獲得本發明之肽的方法實例係其中具有離去基團諸如甲苯磺醯基、甲磺醯基及鹵素基團等之本發明之肽的片段係與具有含至少一個游離氫原子之胺基基團的互補片段藉親核取代反應之方式反應，其中該片段中不參予 N-C 鍵結形成之官能基若存在的話係由暫時或永久之保護性基團方便的保護。保護性基團之實例、它們的導入及刪除係描述於文獻中 [Greene T.W.(1981) "*Protective groups in organic synthesis*" John Wiley & Sons, New York; Atherton B. and Sheppard R.C.(1989) "*Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach*" IRL Oxford University Press]。 「保護性基團」一詞亦包括使用於固相合成中之聚合性支持物。

當該合成完全或部分在固相中進行時，下列可作為本發明之方法中所使用之固相支持物：由聚苯乙烯、聚乙二醇接枝聚苯乙烯及該類似物所製成之支持物，諸如對甲基二苯胺樹脂(MBHA)[Matsueda G.R. and Stewart J.M.(1981) "*A p-methylbenzhydrylamine resin for improved solid-phase synthesis of peptide amides*" *Peptides* 2, 45-50]、2-氯三苯甲基樹脂 [(a)Barlos K., Gatos D., Kallitsis J., Papaphotiu G., Sotiriu P., Wenqing Y. and Schäfer W.(1989) "*Darstellung*

geschützten peptid-fragmente unter einsatz substituierter triphenylmethyl-harze" *Tetrahedron Lett.* 30, 3943-3946;

(b) Barlos K., Gatos D., Kaposos S., Papaphotiu G., Schäfer W., and Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten peptid-fragmenten mit harzen. Einsatz von 2-chlorotritylchlorid zur synthese von Leu15-gastrin I" *Tetrahedron Lett.* 30, 3947-3951]、TentaGel® 樹脂 (Rapp Polymere GmbH)、ChemMatrix® 樹脂 (Matrix Innovation, Inc) 及該類似物，其可包括或不包括允許去保護基化及同時自該聚合性支持物切割化合物之不穩定間隔物，諸如 5-(4-胺基甲基-3,5-二甲氧基苯氧基)戊酸 (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. and Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethyloxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxyphenoxy)valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" *J. Org. Chem.* 55, 3730-3743]、2-[4-胺基甲基-(2,4-二甲氧基苯基)苯氧醋酸 (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" *Tetrahedron Lett.* 28, 3787-3790]、Wang [Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" *J. Am. Chem. Soc.* 95, 1328-1333] 及該類似物。

本發明之肽可藉由任何令該化合物以包含它們之組成物的形式與哺乳類較佳為人之身體上的作用部位接觸之方式投予以調節神經元胞吐。在這種情形下，本發明提供一種包含至少一種通式(I)之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽的美容或醫藥組成物。該組成物可藉由該領域技術人士所熟知之傳統方式製備。

本發明之肽係以可達到所欲效果之美容或醫藥有效濃度被用於本發明之美容或醫藥組成物中；較佳為介於0.00000001%(重量)至20%(重量)；較佳介於0.00001%(重量)至10%(重量)及更佳介於0.0001%(重量)至5%(重量)。

本發明之肽物件根據它們序列的特性或它們在胺基及羧基端之修飾而有不同的水溶性。不溶於水之肽可溶解於傳統美容或醫藥上可接受之溶劑中，諸如乙醇、丙醇或異丙醇、丙二醇、甘油、丁二醇或聚乙二醇。

本發明中必須被投予以治療病理狀態之肽及/或醫藥組成物的醫藥有效量以及其劑量將視一些因素而定，包括病患之年齡、狀況、該障礙或疾病之嚴重性、投予方法及頻率及所使用之特定肽。

包含本發明之肽的醫藥組成物可具有任何投藥形式例如固體或液體，及可經任何適當途徑投予例如口服、經鼻、非經腸、經直腸、局部或經皮，為此它們將包含必須之醫藥賦形劑以調合成所欲之投藥形式。在本發明中，「非經腸」一詞包括皮下、皮內、血管內注射諸如靜脈、肌肉、脊椎、顱內、關節內、鞘內及腹腔內注射，以及任何其

他類似之注射或輸注技術。有關醫學產品不同之投服醫藥形式及用於獲得它們之必要賦形劑之回顧可見於例如 "Tratado de Farmacia Galénica", C. Fauli I Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid。

本發明之肽亦可被預先加入美容或醫藥持續釋放系統及/或載體系統中諸如脂質體、毫米顆粒、微米顆粒及奈米顆粒、海綿、囊泡、微團、毫米球、微米球及奈米球、脂球體、毫米膠囊、微米膠囊及奈米膠囊、以及微米乳化物及奈米乳化物，以達成活性成分更高之穿透力及/或改善其藥動及藥效特性。該控制釋放調合物可藉既有技術中已知之方法製備，其可藉由例如局部投藥包括黏性貼布、或經口、經直腸或藉由皮下植入、或藉由直接植入身體特定部分投服，且必須適宜地釋放相對穩定量之本發明的肽。該控制釋放調合物所包含之肽的量將視例如投服部位、本發明之肽的動力學及釋放時間以及所欲治療或預防之狀況的特性而定。

本發明之肽亦可吸附在固相有機聚合物或礦物質載體上諸如滑石、皂土、矽石、澱粉或麥芽糊精等。

包含本發明之肽的美容或醫藥製劑可被用於供局部使用之不同類型的調合物中，諸如但不限於乳膏、油及/或聚矽氧在水中之乳液、水在油及/或聚矽氧中之乳液、油類、乳製品、香油、泡沫、洗劑、膠體、擦劑、漿液、肥皂、軟膏、慕斯、油膏、棒、筆及噴劑，包括「不須沖洗」及「需洗淨」之調合物，亦可藉該領域之技術人士所熟

悉之技術被加入不同類型之固相備品中諸如濕巾、凝膠、黏性(或無黏性)貼片或面膜，或可被包含於不同的化妝品中諸如粉底、乳液、卸妝乳、遮瑕品、眼影及唇彩等。

該肽亦可被加入供製造直接與身體皮膚接觸之衣著的織物中，以使本發明之肽藉由生物分解該系統以附著至組織或藉由衣著與身體摩擦、藉由身體溼度、藉由皮膚 pH 值或藉由身體溫度釋放。衣著、織物及固定肽類在組織中之方法包括微膠囊化之實例係描述於文獻中且屬於既有技術[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]。較佳之衣著係繃帶。

本發明之美容或醫藥組成物物件可被應用於需要治療或照顧之身體區域，藉由皮下注射、皮內注射、蒸氣包裹之方式或藉由離子電滲之方式以達到更高之活性成分穿透。施用區域係由所欲治療之狀況的特性決定。較佳之施用區域係具有表情紋之前額區域以及眉毛之間區域、嘴部周圍及/或眼睛周圍之皺紋及細紋。

本發明所主張之美容或醫藥組成物可包含其他經常用於照顧、清潔及治療皮膚之組成物中的成分，諸如但不限於乳化劑、潤膚劑、有機溶劑、皮膚調理劑諸如濕潤劑、 α 羧酸、潤濕劑、維生素、色素或染料、凝膠聚合物、增稠劑、軟化劑、除皺劑、可減少或消除眼袋之藥劑、美白或去色劑、去角質劑、抗老化劑、捕捉自由基及/或抗空氣污染之藥劑、一氧化氮合成酶抑制劑、抗氧化劑、抗糖

化劑、抗微生物劑、抗真菌劑、刺激皮膚或表皮巨分子合成及/或可防止它們分解之藥劑諸如刺激膠原合成之藥劑、刺激彈性蛋白合成之藥劑、刺激核心蛋白聚糖(decorin)合成之藥劑、刺激層粘蛋白(laminin)合成之藥劑、抑制膠原分解之藥劑、抑制彈性蛋白分解之藥劑、刺激纖維母細胞增生之藥劑、刺激角質細胞增生之藥劑、刺激角質細胞分化之藥劑、刺激脂質及角質層組分(腦醯胺、脂肪酸等)合成之藥劑、皮膚舒緩劑、刺激糖胺聚多糖合成之藥劑、緊實劑、去妊娠紋劑、安定劑、抗發炎劑、作用於微血管循環及/或微循環之藥劑、作用於細胞代謝之藥劑、刺激及/或抑制黑色素形成之藥劑、意圖改善真皮-表皮交界處之藥劑、保存劑、香料、螯合劑、植物提取物、必須油脂、海洋提取物、由生物醱酵得到之藥劑、礦物鹽、細胞提取物及遮光劑(可抗紫外線 A 及 B 之有機或礦物性光保護劑)等，唯其它們與該組成物中之其他組份及特別是本發明之組成物所包含之通式(I)之肽為物理及化學上相容。該其他成分之特性可為合成的或天然諸如植物提取物，或可來自生物醱酵程序。

本發明之其他態樣關於美容或醫藥組成物，其包含美容或醫藥有效量之至少一種本發明之肽及亦包含美容或醫藥有效量之至少一種具抗皺及/或抗老化活性之提取物例如但不限於葡萄(*Vitis vinifera*)、玫瑰果油(*Rosa canina*)、薑黃(*Curcuma longa*)、香根鳶尾(*Iris pallida*)、可可(*Theobroma cacao*)、銀杏(*Ginkgo biloba*)、或鹽藻(*Dunaliella*

salina) 提取物等，或亦包含至少一種具抗皺及/或抗老化活性之合成化合物、提取物或生物醱酵產物例如但不限於 Sederma 上市之 Matrixyl®、Pentapharm 上市之 Vialox® 或 Syn-ake®、Cognis 上市之 Myoxinol™、Exsymol 上市之 Algisum C® 或 Hydroxyprolisilane CN®、Lipotec 上市之 Argireline®、Leuphasyl®、Aldenine®、Decorinyl®、Decorinol® 或 Lipochroman®、Institut Europeen de Biologie Cellulaire 上市之 Kollaren®、Vincienc 上市之 Collaxyl® 或 Quintescine®、鈣離子通道拮抗劑諸如阿爾維林(*alverine*)、錳或鎂鹽、特定二級或三級胺、視網醇(*retinol*)及其衍生物、艾地苯(*idebenone*)及其衍生物、輔酶 Q10 及其衍生物、乳香酸及其衍生物、 γ -胺丁酸或氯離子通道激動劑等。

本發明之組成物可包含或可與止痛化合物及/或抗發炎化合物組合投予，其目的為減少敏感性皮膚之腫脹及刺激。類固醇化合物諸如羥皮質酮(*hydrocortisone*)、非類固醇化合物諸如乙醯胺苯酚(*paracetamol*)或乙醯柳酸或具內在止痛及抗發炎活性之天然提取物或必需油脂。

本發明之肽抑制神經元胞吐的作用機制與肉毒桿菌毒素類似，因此可以認為該肽可有效治療臉部皺紋及/或臉部不對稱以及治療出現肌肉痙攣之狀況諸如難產、斜視、瞼癱瘓(*blepharospasm*)、斜頸(*torticollis*)、抽筋(*tics*)等。

因此本發明之其他態樣關於至少一種通式(I)之肽於製備供治療該些哺乳類中(特別是人)需要神經元胞吐調節之狀況的美容或醫藥組成物上之用途。本發明之其他態樣

關於至少一種通式(I)之肽於製備供治療、清潔或照顧皮膚的美容或醫藥組成物上之用途。本發明之其他態樣關於至少一種源自 SNAP-25蛋白質胺基酸序列之不可逆化學改質肽於製備供減少及/或消除臉部不對稱及臉部皺紋特別是表情紋的美容或醫藥組成物上之用途。本發明之其他態樣關於至少一種源自 SNAP-25蛋白質胺基酸序列之不可逆化學改質肽於製備供治療該些出現肌肉痙攣之神經疾病或病態諸如難產、斜視、臉癱瘓、斜頸、抽筋等之美容或醫藥組成物上之用途。

本發明之其他態樣關於一種用於治療該些哺乳類中(特別是人)需要神經元胞吐調節之狀況的美容或醫藥方法，其包含投予有效量之至少一種通式(I)之肽，較佳係包含該肽之美容或醫藥組成物之形式。本發明另外提供一種用於減少及/或消除臉部皺紋或用於治療脸部不對稱之美容或醫藥方法，其包含施用包含至少一種本發明之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽的美容或醫藥組成物至脸部皮膚。本發明亦提供一種用於治療該些出現肌肉痙攣之神經疾病或病態諸如難產、斜視、臉癱瘓、斜頸、抽筋等之美容或醫藥方法，其包含施用包含至少一種本發明之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽的美容或醫藥組成物。

施用頻率視各個體之需求可具廣泛差異，建議之施用範圍從一個月一次至一天10次，較佳為一週一次至一天4次，更佳為一週三次至一天二次，甚至更佳為一天一次。

較佳之美容或醫藥方法係其中該施用係於該些有表情

紋之臉部或前額區域進行，較佳為嘴部及/或眼睛周圍之皺紋，及/或前額皺紋及/或眉毛之間區域的皺紋。

【實施方式】

下列提供之特定實施例可用於說明本發明之特性。這些包含之實施例僅供說明之用，不可被解讀為此處所主張之發明的限制。

一般方法

化學合成

所有合成過程係於裝置多孔聚乙炔盤之聚丙烯針筒中進行。所有試劑及溶劑符合合成之品質，使用上不須經任何其他處理。以抽吸方式清除溶劑及試劑。苄甲氧羰醯(Fmoc)基團係由吡啶-DMF(2:8, v/v)脫去(1x1分鐘，1x5分鐘；5mL/g 樹脂)[*Lloyd-Williams P., Albericio F. and Giralt, E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton(FL, USA)*]。在脫保護基、縮合及再一次脫保護基步驟之間的洗滌係以DMF(3x1分鐘)進行，每克樹脂使用10毫升溶劑。縮合反應利用3毫升溶劑/克樹脂進行。縮合之控制係利用茚三酮試驗進行[*Kaiser E., Colescott R.L., Bossinger C.D. and Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" Anal. Biochem. 34, 595-598*]。所有合成轉換及洗滌均在

25℃下進行。

在 LCMS-QP 8000 Shimadzu 設備 (Kyoto, Japan) 中進行電噴灑質譜分析，以 MeCN:H₂O 4:1(+0.1% TFA) 混合物為移動相，流速 0.2 mL/min。

縮寫：

胺基酸所使用之縮寫按照 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會於 *Eur. J. Biochem.* (1984) 138, 9-37 及 *J. Biol. Chem.* (1989) 264, 633-673 中之規則。

AM, 2-[4-胺基甲基-(2,4-二甲氧基苯基)]-苯氧醋酸；BoNT A, A 型肉毒桿菌毒素；cps, 厘泊；DCM, 二氯甲烷；DIEA, *N,N*-二異丙基乙胺；DIPCDI, *N,N'*-二異丙基碳二亞胺；DMF, *N,N*-二甲基甲醯胺；DPPC, 二軟脂醯磷脂醯膽鹼；eq., 當量；Fmoc, 苄甲氧羰醯；HOBt, 1-羥苯并三唑；INCI, 國際化妝品原料名稱；MBHA, 對-甲基二苯甲胺；MeCN, 乙腈；MLV, 多層囊泡；MeOH, 甲醇；NMP, *N*-甲基吡咯啉酮；Pbf, 2,2,4,6,7-五甲基二氫苯并呋喃-5-磺醯基；PEG, 聚乙二醇；PEG_n, -[NH-CH₂-(CH₂CH₂O)₃-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂CH₂-CO-]_n；rpm, 每分鐘轉數；SNAP-25, 突觸相關膜蛋白 (25 千道耳頓)；tBu, 第三丁基；TFA, 三氟乙酸；THF, 四氫呋喃；ULV, 單層囊泡。

實施例 1

獲得 *Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA*

具 0.628mmol/g(95mmol, 1eq.) 功能化之 151.3 克 *Fmoc-AM-MBHA* 樹脂根據該描述之脫 *Fmoc* 基團之一般方法以哌啶-DMF 處理。在 DIPCDI(36.6mL, 237mmol, 2.5eq.)及 HOBt(35.6g, 237mmol, 2.5eq.)存在下將 154.1g 之 *Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH*(237mmol, 2.5eq.)加至脫保護之樹脂，使用 DMF 作為溶劑 1 小時。

該樹脂接著按照一般方法洗滌，重複脫 *Fmoc* 保護基之處理以連接下一個胺基酸。根據所述之方法，連續以 154.1g 之 *Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH*(237mmol, 2.5eq.)、87.5g 之 *Fmoc-Gln-OH*(474mmol, 5eq.)、88.2g 之 *Fmoc-L-Met-OH*(237mmol, 2.5eq.)、105.3g 之 *Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH*(237mmol, 2.5eq.)及 105.3g 之 *Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH*(237mmol, 2.5eq.)進行縮合，每個縮合步驟有 36.5g HOBt(237mmol, 2.5eq.)及 36.6mL DIPCDI(237mmol, 2.5eq.)存在，除了連接 *Fmoc-L-Gln-OH* 之步驟中使用 71.3g HOBt(474mmol, 5eq.)。

所得到之 *Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA* 經 DMF(5x1分鐘)、DCM(4x1分鐘)、二乙基醚(4x1分鐘)洗滌及在真空中乾燥。

實施例 2

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

1.68 克 *Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-*

Arg(Pbf)-AM-MBHA(0.5mmol, 0.296mmol/g, 1eq.)之胺基端 Fmoc 基團根據一般方法中所述脫去，及在 770mg HOBt (5mmol, 10eq.)及 770uL DIPCDI(5mmol, 10eq.)存在下與預先溶解於 DMF(10mL)中之 $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-COOH}$ (5mmol, 10eq.) 連接。允許其反應 15 小時，之後該樹脂經 THF(5x1 分鐘)、DCM(5x1 分鐘)、DMF(5x1 分鐘)、MeOH(5x1 分鐘)、DMF(5x1 分鐘)、THF(5x1 分鐘)、DMF(5x1 分鐘)、DCM(4x1 分鐘)、醚(3x1 分鐘)洗滌及在真空中乾燥。

1.00g 乾燥肽鹽樹脂在室溫下經 15mL 之 $\text{TFA-}^i\text{Pr}_3\text{Si-H}_2\text{O}$ (90:5:5)處理 2 小時。在冷的二乙基醚(100mL)上收集濾液，經 4000rpm 離心 5 分鐘，輕輕倒出該醚溶液。以醚重複洗滌 5 次。最終沉澱物在真空下乾燥。

m	獲得之量	純度	理論分子量	試驗分子量
6	291.2mg	88.2%	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 972.5$	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 973.8$ $[\text{M}+2\text{H}^+/2] = 487.5$
8	240.1mg	87.2%	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1000.5$	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1001.8$ $[\text{M}+2\text{H}^+/2] = 501.5$
12	327.5mg	80.7%	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1056.6$	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1057.8$ $[\text{M}+2\text{H}^+/2] = 529.5$
14	292.8mg	80.9%	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1084.6$	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1085.9$ $[\text{M}+2\text{H}^+/2] = 543.7$
20	233.7mg	85.1%	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1168.74$	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 1170.0$ $[\text{M}+2\text{H}^+/2] = 585.7$

實施例 3

獲得 $Ac-PEG_n-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH_2$

321.0 毫克 Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA(0.095 mmol, 0.296 mmol/g, 1 eq.)之胺基端 Fmoc 保護基根據一般方法中所述脫去，及在 36.5 mg HOBt(0.237 mmol, 2.5 eq.) 及 36.6 μ L DIPCDI(0.237 mmol, 2.5 eq.)存在下加入預先溶解於 NMP 中之 Fmoc-PEG₁-OH(2.5 eq.)，靜置 40-60 分鐘。該胺基端 Fmoc 基團係如一般方法中所述，連接 Fmoc-PEG₁-OH 及脫去 Fmoc 保護基之反應進行 (n-1) 次，其中 n=1-100 以得到不同之衍生物。胺基端之乙醯化係與 $con\ Ac_2O$ (2.5 eq.)及 DIEA(2.5 eq.)在 DMF 中反應 30 分鐘。

該 $Ac-PEG_n-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA$ 樹脂經 DMF(5x1 分鐘)、DCM(4x1 分鐘)、二乙基醚(4x1 分鐘)洗滌及在真空中乾燥。

22.4 mg 之 $Ac-PEG_n-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA$ 在 0℃ 下經 1.57 mL 之 TFA- iPr_3Si-H_2O (95:2.5:2.5)雞尾酒處理 5 分鐘，然後置於室溫下 90 分鐘。該濾液在冷的二乙基醚(10 mL)上收集，經 4000 rpm 離心 5 分鐘，輕輕倒出該醚溶液。以醚重複洗滌 5 次。最終油性殘餘物被再溶解於 MeCH:H₂O 1:1 中，經冷凍乾燥。

n	獲得之量	純度	理論分子量	試驗分子量
1	7.7mg	72%	$[M+H]^+ = 1191.6$	$[M+2H^+/2] = 596.4$ $[M+3H^+/3] = 398.0$
2	10.0mg	60%	$[M+H]^+ = 1494.7$	$[M+2H^+/2] = 747.6$ $[M+3H^+/3] = 498.7$
3	10.4mg	64%	$[M+H]^+ = 1796.1$	$[M+2H^+/2] = 898.7$ $[M+3H^+/3] = 599.6$ $[M+4H^+/4] = 449.8$
4	13.7mg	65%	$[M+H]^+ = 2099.5$	$[M+2H^+/2] = 1050$ $[M+3H^+/3] = 700.4$ $[M+4H^+/4] = 525.4$ $[M+5H^+/5] = 420.5$
5	10.4mg	65%	$[M+H]^+ = 2400.3$	$[M+2H^+/2] = 1201.1$ $[M+3H^+/3] = 801.1$ $[M+4H^+/4] = 601.0$ $[M+5H^+/5] = 481.0$ $[M+6H^+/6] = 400.9$

實施例 4

獲得 *Ac-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH-(CH₂)₅-CH₃*

2.10 克之 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH(3.23mmol, 1equiv)被溶解於已添加 500 微升 DIEA(2.9mmol, 0.90 equiv)之 20 毫升 DCM 中，其與乾燥 2-氯三苯甲基樹脂(2.0g, 3.3 mmol)連接。攪拌 5 分鐘，之後加入 1mL 之 DIEA(5.9mmol, 1.81eq.)，允許反應 40 分鐘。其他氨基團藉由加入 1.6mL 之 MeOH 處理保護。

胺基端 Fmoc 保護基團根據一般方法中所述脫去，在 DIPCDI(770uL, 5mmol, 5eq.)及 HOBt(770g, 5mmol, 5eq.)

存在下令 3.24g 之 Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH(5mmol, 5eq.) 與 1mmol 之胺醯樹脂 Fmoc-L-Arg(Pbf)-ClTrt[®] 連接 1 小時，使用 DMF 作為溶劑。該樹脂接著按一般方法洗滌，重複脫去 Fmoc 保護基之處理以連接下一個胺基酸。根據所述之方法，連續進行 1.84g 之 Fmoc-L-Gln-OH(5mmol, 5eq.)、1.86g 之 Fmoc-L-Met-OH(5mmol, 5eq.)、2.12g 之 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH 及 2.12g 之 Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH(5mmol, 5eq.) 縮合，每個縮合步驟有 770mg HOBt(5mmol, 5eq.) 及 770uL DIPCDI(5mmol, 5eq.) 存在，除了連接 Fmoc-L-Gln-OH 之步驟中添加 1.54g HOBt(10mmol, 10eq.)。

胺基端 Fmoc 保護基團根據一般方法中所述脫去，該肽醯樹脂在 4.28mL DIEA(25mmol, 25eq.) 存在下經 2.36mL 乙酐(25mmol, 25eq.) 處理 30 分鐘，以 DMF 為溶劑，經 DMF(5x1 分鐘)、DCM(4x1 分鐘)、二乙基醚(4x1 分鐘)洗滌及在真空中乾燥。

該完全保護肽[Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-OH]係藉由令預先在真空下 KOH 存在時乾燥之肽醯樹脂與 3% TFA 溶液於 DCM 中反應 5 分鐘獲得。在冷的二乙基醚上收集濾液，重複該處理三次。醚溶液在室溫下旋轉蒸發至乾燥；沉澱物再懸浮於 50% MeCN 於水中及冷凍乾燥。獲得 279mg 之粗產物(367umol)於氣球中稱重，加入 3 當量之 CH₃-(CH₂)₅-NH₂ 及 30mL 之無水 DMF。添加 120uL 之 DIPCDI(2eq.)，允許其在 47°C 磁攪拌下反應。該反應以 HPLC 控制至初產物消失，反應於 24 小時後完全。

溶劑被蒸發至乾燥，使用 DCM 共蒸發二次。所獲得之殘餘物 [Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-NH-(CH₂)_s-CH₃]再懸浮於 50 mL 之 TFA-ⁱPr₃Si-H₂O(90:5:5)混合物，允許在室溫下反應 30 分鐘。加入 250 mL 冷的二乙基醚，溶劑經旋轉蒸發及使用醚額外進行二次共蒸發。殘餘物溶解於 50% MeCN 於水中之混合物及冷凍乾燥。

s	獲得之量	純度	理論分子量	試驗分子量
11	391.2 mg	92.2%	[M+H] ⁺ = 1058.3	[M+H] ⁺ = 1057.9 [M+2H ⁺ /2] = 529.8
15	424.5 mg	90.5%	[M+H] ⁺ = 1114.74	[M+H] ⁺ = 1114.0 [M+2H ⁺ /2] = 557.6

實施例 5

根據實施例 1 至 4 所描述之一般方法，藉由例行改變試劑及肽序列之特性，可額外獲得下列屬於本發明之範圍內的衍生自 SNAP-25 蛋白質之序列的不可逆化學改質肽。

結構	分子量
1. CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-EEMQRR-NH ₂	945.1
2. CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-EEMQRR-NH ₂	1029.2
3. CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-EEMQRR-NH ₂	1113.4
4. CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-EEMQRR-NH ₂	1041.4
5. CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-EEMQRRRA-NH ₂	1016.4
6. CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-EEMQRRRA-NH ₂	1044.4
7. CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-EEMQRRRA-NH ₂	1072.5
8. CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-EEMQRRRA-NH ₂	1100.5
9. CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-EEMQRRRA-NH ₂	1128.6

10.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-EEMQRRRA-NH}_2$	1156.6
11.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-EEMQRRRA-NH}_2$	1184.7
12.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO-EEMQRRRA-NH}_2$	1112.7
13.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO-EEMQRRRA-NH}_2$	1240.8
14.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1131.3
15.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1159.3
16.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1187.4
17.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1215.4
18.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1243.5
19.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1271.5
20.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1299.6
21.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1227.6
22.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO-EEMQRRAD-NH}_2$	1355.7
23.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1685.9
24.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1713.9
25.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1742.0
26.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1770.0
27.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1798.1
28.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1826.1
29.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1854.2
30.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1782.2
31.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO-ELEEMQRRADQLA-NH}_2$	1910.3
32.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH}_2$	2675.0
33.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH}_2$	2703.0
34.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH}_2$	2731.1
35.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH}_2$	2759.1
36.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH}_2$	2787.2
37.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH}_2$	2815.2
38.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH}_2$	2843.3

	NH ₂	
39.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2771.3
40.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2899.4
41.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1574.8
42.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1602.8
43.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1630.9
44.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1658.9
45.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1687.0
46.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1715.0
47.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1743.1
48.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1671.1
49.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1799.2
50.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1259.4
51.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1287.4
52.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1315.5
53.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1343.5
54.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1371.6
55.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1399.6
56.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1427.7
57.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1355.7
58.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1483.8
59.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1372.6
60.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1400.6
61.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1428.7
62.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1456.7
63.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1484.8
64.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1512.8
65.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1540.9
66.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1468.9
67.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1597.0
68.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1187.4
69.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1215.4
70.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1243.5

71.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO-ELEEMQRR-NH}_2$	1271.5
72.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO-ELEEMQRR-NH}_2$	1299.6
73.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-ELEEMQRR-NH}_2$	1327.6
74.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-ELEEMQRR-NH}_2$	1355.7
75.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO-ELEEMQRR-NH}_2$	1283.7
76.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO-ELEEMQRR-NH}_2$	1411.8
77.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1258.5
78.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1286.5
79.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1314.6
80.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1342.6
81.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1370.7
82.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1398.7
83.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1426.8
84.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1354.8
85.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO-ELEEMQRRRA-NH}_2$	1482.9
86.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1373.6
87.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1401.6
88.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1429.7
89.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1457.7
90.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1485.8
91.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1513.8
92.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1541.9
93.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1469.9
94.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO-ELEEMQRRAD-NH}_2$	1598.0
95.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1501.7
96.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1529.7
97.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1557.8
98.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1585.8
99.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1613.9
100.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1641.9
101.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1670.0
102.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1598.0
103.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO-ELEEMQRRADQ-NH}_2$	1726.1
104.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1614.9
105.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1642.9

106.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8\text{-CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1671.0
107.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}\text{-CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1699.0
108.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}\text{-CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1727.1
109.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1755.1
110.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1783.2
111.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1711.2
112.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO-ELEEMQRRADQL-NH}_2$	1839.3
113.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	800.0
114.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	828.0
115.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	856.1
116.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	884.1
117.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	912.2
118.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	940.2
119.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	968.3
120.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	896.3
121.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO-KNLTDL-NH}_2$	1024.4
122.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1058.3
123.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1086.3
124.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1114.4
125.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1142.4
126.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1170.5
127.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1198.5
128.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1226.6
129.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1154.6
130.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO-LEEMQRR-NH}_2$	1282.7
131.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1129.4
132.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1157.4
133.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1185.5
134.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1213.5
135.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1241.6
136.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1269.6
137.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1297.7
138.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1225.7
139.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}\text{-CO-LEEMQRRRA-NH}_2$	1353.8
140.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-LEEMQRRAD-NH}_2$	1326.7

141.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1354.7
142.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1382.8
143.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1410.8
144.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1438.9
145.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1466.9
146.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1495.0
147.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1423.0
148.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-\text{LEEMQRRAD}-\text{NH}_2$	1551.1
149.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1372.6
150.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1400.6
151.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1428.7
152.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1456.7
153.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1484.8
154.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1512.8
155.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1540.9
156.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1468.9
157.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQ}-\text{NH}_2$	1597.0
158.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1485.8
159.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1513.8
160.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1541.9
161.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1569.9
162.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1598.0
163.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1626.0
164.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1654.1
165.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1582.1
166.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-\text{LEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	1710.2
167.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	2649.0
168.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	2677.0
169.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	2705.1
170.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	2733.1
171.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL}-\text{NH}_2$	2761.2

	NH ₂	
172.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2789.2
173.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2817.3
174.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2745.3
175.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2873.4
176.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1259.5
177.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1287.5
178.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1315.6
179.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1343.6
180.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1371.7
181.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1399.7
182.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1427.8
183.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1355.8
184.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1483.9
185.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1145.4
186.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1173.4
187.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1201.5
188.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1229.5
189.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1257.6
190.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1285.6
191.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1313.7
192.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1241.7
193.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1369.8
194.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2274.6
195.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2302.6
196.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2330.7
197.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2358.7
198.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2386.8
199.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2414.8
200.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2442.9
201.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2370.9

202.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-\text{SNKTRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2499.0
203.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	1945.3
204.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	1973.3
205.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2001.4
206.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2029.4
207.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2057.5
208.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2085.5
209.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2113.6
210.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2041.6
211.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-\text{TRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2169.7
212.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1701.0
213.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1729.0
214.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1757.1
215.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1785.1
216.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1813.2
217.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1841.2
218.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1869.3
219.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1797.3
220.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-\text{LESTRRMLQLVEE}-\text{NH}_2$	1925.4
221.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1517.8
222.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1545.8
223.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1573.9
224.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1601.9
225.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1630.0
226.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1658.0
227.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1686.1
228.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1614.1
229.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}-\text{NKDMKEAEKNLT}-\text{NH}_2$	1742.2
230.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}-$ $\text{IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2962.4
231.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-$ $\text{IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	2990.4
232.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}-$ $\text{IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG}-\text{NH}_2$	3018.5
233.	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}-$	3046.5

	IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	
234.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO- IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3074.6
235.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO- IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3102.6
236.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO- IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3130.7
237.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO- IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3058.7
238.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO- IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3186.8
239.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	973.1
240.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1001.1
241.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1029.2
242.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1085.3
243.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1141.4
244.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1044.4
245.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1072.4
246.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1100.5
247.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1128.6
248.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1156.6
249.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1184.7
250.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1212.7
251.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1159.3
252.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1187.3
253.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1215.4
254.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1243.5
255.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1271.5
256.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1299.6
257.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1327.6
258.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1713.9
259.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1741.9
260.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1770.0
261.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1798.1
262.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1826.1

263.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1854.2
264.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1882.2
265.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	2660.0
266.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	2688.0
267.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	2716.1
268.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	2744.2
269.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	2772.2
270.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	2800.3
271.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	2828.3
272.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1559.8
273.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1587.8
274.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1615.9
275.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1644.0
276.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1672.0
277.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1700.1
278.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1728.1
279.	Ac-EEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1244.4
280.	Ac-EEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1272.4
281.	Ac-EEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1300.5
282.	Ac-EEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1328.6
283.	Ac-EEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1356.6
284.	Ac-EEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1384.7
285.	Ac-EEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1412.7
286.	Ac-EEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1357.6
287.	Ac-EEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1385.6
288.	Ac-EEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1413.7
289.	Ac-EEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1441.8
290.	Ac-EEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1469.8
291.	Ac-EEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1497.9
292.	Ac-EEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1525.9
293.	Ac-ELEEMQRR-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1172.4

294.	Ac-ELEEMQRR-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1200.4
295.	Ac-ELEEMQRR-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1228.5
296.	Ac-ELEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1256.6
297.	Ac-ELEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1284.6
298.	Ac-ELEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1312.7
299.	Ac-ELEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1340.7
300.	Ac-ELEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1243.5
301.	Ac-ELEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1271.5
302.	Ac-ELEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1299.6
303.	Ac-ELEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1327.7
304.	Ac-ELEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1355.7
305.	Ac-ELEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1383.8
306.	Ac-ELEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1411.8
307.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1358.6
308.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1386.6
309.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1414.7
310.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1442.8
311.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1470.8
312.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1498.9
313.	Ac-ELEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1526.9
314.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1486.7
315.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1514.7
316.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1542.8
317.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1570.9
318.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1598.9
319.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1627.0
320.	Ac-ELEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1655.0
321.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1599.9
322.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1627.9
323.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1656.0
324.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1684.1
325.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1712.1
326.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1740.2
327.	Ac-ELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1768.2
328.	Ac-KNLTDL-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	785.0

329.	Ac-KNLTDL-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	813.0
330.	Ac-KNLTDL-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	841.1
331.	Ac-KNLTDL-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	869.2
332.	Ac-KNLTDL-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	897.2
333.	Ac-KNLTDL-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	925.3
334.	Ac-KNLTDL-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	953.3
335.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1043.3
336.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1071.3
337.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1099.4
338.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1127.5
339.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1155.5
340.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1183.6
341.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1211.6
342.	Ac-LEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1114.4
343.	Ac-LEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1142.4
344.	Ac-LEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1170.5
345.	Ac-LEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1198.6
346.	Ac-LEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1226.6
347.	Ac-LEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1254.7
348.	Ac-LEEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1282.7
349.	Ac-LEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1229.5
350.	Ac-LEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1257.5
351.	Ac-LEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1285.6
352.	Ac-LEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1313.7
353.	Ac-LEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1341.7
354.	Ac-LEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1369.8
355.	Ac-LEEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1397.8
356.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1357.6
357.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1385.6
358.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1413.7
359.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1441.8
360.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1469.8
361.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1497.9
362.	Ac-LEEMQRRADQ-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1525.9
363.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1470.8

364.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1498.8
365.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1526.9
366.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1555.0
367.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1583.0
368.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1611.1
369.	Ac-LEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1639.1
370.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	2634.0
371.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	2662.0
372.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	2690.1
373.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	2718.2
374.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	2746.2
375.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	2774.3
376.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	2802.3
377.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1244.5
378.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1272.5
379.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1300.6
380.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1328.7
381.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1356.7
382.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1384.8
383.	Ac-NQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1412.8
384.	Ac-QRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1130.4
385.	Ac-QRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1158.4
386.	Ac-QRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1186.5
387.	Ac-QRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1214.6
388.	Ac-QRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1242.6
389.	Ac-QRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1270.7
390.	Ac-QRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1298.7
391.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	2259.6
392.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	2287.6
393.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	2315.7
394.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	2343.8
395.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	2371.8
396.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	2399.9
397.	Ac-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	2427.9
398.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1930.3

399.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1958.3
400.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1986.4
401.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	2014.5
402.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	2042.5
403.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	2070.6
404.	Ac-TRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	2098.6
405.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1729.0
406.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1757.0
407.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1785.1
408.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1813.2
409.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1841.2
410.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1869.3
411.	Ac-LESTRRMLQLVEE-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1897.3
412.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1545.8
413.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1573.8
414.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1601.9
415.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1630.0
416.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1658.0
417.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1686.1
418.	Ac-NKDMKEAEKNLT-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1714.1
419.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₅ -CH ₃	2990.4
420.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₇ -CH ₃	3018.4
421.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₉ -CH ₃	3046.5
422.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₁ -CH ₃	3074.6
423.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₃ -CH ₃	3102.6
424.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₅ -CH ₃	3130.7
425.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₇ -CH ₃	3158.7
426.	Ac-PEG ₁ -EEMQRRRA-NH ₂	1262.6

427.	Ac-PEG ₂ -EEMQRRRA-NH ₂	1565.0
428.	Ac-PEG ₃ -EEMQRRRA-NH ₂	1867.4
429.	Ac-PEG ₄ -EEMQRRRA-NH ₂	2169.7
430.	Ac-PEG ₅ -EEMQRRRA-NH ₂	2472.1
431.	Ac-PEG ₁ -EEMQRRAD-NH ₂	1377.5
432.	Ac-PEG ₂ -EEMQRRAD-NH ₂	1679.9
433.	Ac-PEG ₃ -EEMQRRAD-NH ₂	1982.3
434.	Ac-PEG ₄ -EEMQRRAD-NH ₂	2284.6
435.	Ac-PEG ₅ -EEMQRRAD-NH ₂	2587.0
436.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1932.1
437.	Ac-PEG ₂ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	2234.5
438.	Ac-PEG ₃ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	2536.9
439.	Ac-PEG ₄ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	2839.2
440.	Ac-PEG ₅ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	3141.6
441.	Ac-PEG ₁ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2921.2
442.	Ac-PEG ₂ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3223.6
443.	Ac-PEG ₃ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3526.0
444.	Ac-PEG ₄ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3828.3
445.	Ac-PEG ₅ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	4130.7
446.	Ac-PEG ₁ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1821.0
447.	Ac-PEG ₂ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	2123.4
448.	Ac-PEG ₃ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	2425.8
449.	Ac-PEG ₄ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	2728.1
450.	Ac-PEG ₅ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	3030.5
451.	Ac-PEG ₁ -EEMQRRADQ-NH ₂	1505.6
452.	Ac-PEG ₂ -EEMQRRADQ-NH ₂	1808.0
453.	Ac-PEG ₃ -EEMQRRADQ-NH ₂	2110.4
454.	Ac-PEG ₄ -EEMQRRADQ-NH ₂	2412.7
455.	Ac-PEG ₅ -EEMQRRADQ-NH ₂	2715.1
456.	Ac-PEG ₁ -EEMQRRADQL-NH ₂	1618.8
457.	Ac-PEG ₂ -EEMQRRADQL-NH ₂	1921.2
458.	Ac-PEG ₃ -EEMQRRADQL-NH ₂	2223.6
459.	Ac-PEG ₄ -EEMQRRADQL-NH ₂	2525.9
460.	Ac-PEG ₅ -EEMQRRADQL-NH ₂	2828.3
461.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRR-NH ₂	1433.6

462.	Ac-PEG ₂ -ELEEMQRR-NH ₂	1736.0
463.	Ac-PEG ₃ -ELEEMQRR-NH ₂	2038.4
464.	Ac-PEG ₄ -ELEEMQRR-NH ₂	2340.7
465.	Ac-PEG ₅ -ELEEMQRR-NH ₂	2643.1
466.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRRRA-NH ₂	1504.7
467.	Ac-PEG ₂ -ELEEMQRRRA-NH ₂	1807.1
468.	Ac-PEG ₃ -ELEEMQRRRA-NH ₂	2109.5
469.	Ac-PEG ₄ -ELEEMQRRRA-NH ₂	2411.8
470.	Ac-PEG ₅ -ELEEMQRRRA-NH ₂	2714.2
471.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRRAD-NH ₂	1619.8
472.	Ac-PEG ₂ -ELEEMQRRAD-NH ₂	1922.2
473.	Ac-PEG ₃ -ELEEMQRRAD-NH ₂	2224.6
474.	Ac-PEG ₄ -ELEEMQRRAD-NH ₂	2526.9
475.	Ac-PEG ₅ -ELEEMQRRAD-NH ₂	2829.3
476.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRRADQ-NH ₂	1747.9
477.	Ac-PEG ₂ -ELEEMQRRADQ-NH ₂	2050.3
478.	Ac-PEG ₃ -ELEEMQRRADQ-NH ₂	2352.7
479.	Ac-PEG ₄ -ELEEMQRRADQ-NH ₂	2655.0
480.	Ac-PEG ₅ -ELEEMQRRADQ-NH ₂	2957.4
481.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRRADQL-NH ₂	1861.1
482.	Ac-PEG ₂ -ELEEMQRRADQL-NH ₂	2163.5
483.	Ac-PEG ₃ -ELEEMQRRADQL-NH ₂	2465.9
484.	Ac-PEG ₄ -ELEEMQRRADQL-NH ₂	2768.2
485.	Ac-PEG ₅ -ELEEMQRRADQL-NH ₂	3070.6
486.	Ac-PEG ₁ -KNLTDL-NH ₂	1046.2
487.	Ac-PEG ₂ -KNLTDL-NH ₂	1348.6
488.	Ac-PEG ₃ -KNLTDL-NH ₂	1651.0
489.	Ac-PEG ₄ -KNLTDL-NH ₂	1953.3
490.	Ac-PEG ₅ -KNLTDL-NH ₂	2255.7
491.	Ac-PEG ₁ -LEEMQRR-NH ₂	1304.5
492.	Ac-PEG ₂ -LEEMQRR-NH ₂	1606.9
493.	Ac-PEG ₃ -LEEMQRR-NH ₂	1909.3
494.	Ac-PEG ₄ -LEEMQRR-NH ₂	2211.6
495.	Ac-PEG ₅ -LEEMQRR-NH ₂	2514.0
496.	Ac-PEG ₁ -LEEMQRRRA-NH ₂	1375.6

497.	Ac-PEG ₂ -LEEMQRRRA-NH ₂	1678.0
498.	Ac-PEG ₃ -LEEMQRRRA-NH ₂	1980.4
499.	Ac-PEG ₄ -LEEMQRRRA-NH ₂	2282.7
500.	Ac-PEG ₅ -LEEMQRRRA-NH ₂	2585.1
501.	Ac-PEG ₁ -LEEMQRRAD-NH ₂	1572.9
502.	Ac-PEG ₂ -LEEMQRRAD-NH ₂	1875.3
503.	Ac-PEG ₃ -LEEMQRRAD-NH ₂	2177.7
504.	Ac-PEG ₄ -LEEMQRRAD-NH ₂	2480.0
505.	Ac-PEG ₅ -LEEMQRRAD-NH ₂	2782.4
506.	Ac-PEG ₁ -LEEMQRRADQ-NH ₂	1618.8
507.	Ac-PEG ₂ -LEEMQRRADQ-NH ₂	1921.2
508.	Ac-PEG ₃ -LEEMQRRADQ-NH ₂	2223.6
509.	Ac-PEG ₄ -LEEMQRRADQ-NH ₂	2525.9
510.	Ac-PEG ₅ -LEEMQRRADQ-NH ₂	2828.3
511.	Ac-PEG ₁ -LEEMQRRADQL-NH ₂	1732.0
512.	Ac-PEG ₂ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2034.4
513.	Ac-PEG ₃ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2336.8
514.	Ac-PEG ₄ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2639.1
515.	Ac-PEG ₅ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2941.5
516.	Ac-PEG ₁ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2895.2
517.	Ac-PEG ₂ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	3197.6
518.	Ac-PEG ₃ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	3500.0
519.	Ac-PEG ₄ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	3802.3
520.	Ac-PEG ₅ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	4104.7
521.	Ac-PEG ₁ -NQRATKMLGSG-NH ₂	1505.7
522.	Ac-PEG ₂ -NQRATKMLGSG-NH ₂	1808.1
523.	Ac-PEG ₃ -NQRATKMLGSG-NH ₂	2110.5
524.	Ac-PEG ₄ -NQRATKMLGSG-NH ₂	2412.8
525.	Ac-PEG ₅ -NQRATKMLGSG-NH ₂	2715.2
526.	Ac-PEG ₁ -QRATKMLGSG-NH ₂	1391.6
527.	Ac-PEG ₂ -QRATKMLGSG-NH ₂	1694.0
528.	Ac-PEG ₃ -QRATKMLGSG-NH ₂	1996.4
529.	Ac-PEG ₄ -QRATKMLGSG-NH ₂	2298.7
530.	Ac-PEG ₅ -QRATKMLGSG-NH ₂	2601.1
531.	Ac-PEG ₁ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2520.8

532.	Ac-PEG ₂ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2823.2
533.	Ac-PEG ₃ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3125.6
534.	Ac-PEG ₄ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3427.9
535.	Ac-PEG ₅ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3730.3
536.	Ac-PEG ₁ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2191.5
537.	Ac-PEG ₂ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2493.9
538.	Ac-PEG ₃ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2796.3
539.	Ac-PEG ₄ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3098.6
540.	Ac-PEG ₅ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3401.0
541.	Ac-PEG ₁ -LESTRMLQLVEE-NH ₂	1947.2
542.	Ac-PEG ₂ -LESTRMLQLVEE-NH ₂	2249.6
543.	Ac-PEG ₃ -LESTRMLQLVEE-NH ₂	2552.0
544.	Ac-PEG ₄ -LESTRMLQLVEE-NH ₂	2854.3
545.	Ac-PEG ₅ -LESTRMLQLVEE-NH ₂	3156.7
546.	Ac-PEG ₁ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1764.0
547.	Ac-PEG ₂ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2066.4
548.	Ac-PEG ₃ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2368.8
549.	Ac-PEG ₄ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2671.1
550.	Ac-PEG ₅ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2973.5
551.	Ac-PEG ₁ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3208.6
552.	Ac-PEG ₂ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3511.0
553.	Ac-PEG ₃ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3813.4
554.	Ac-PEG ₄ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	4115.7
555.	Ac-PEG ₅ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	4418.1

實施例 6

源自 SNAP-25 蛋白質之不可逆化學改質肽對神經元胞吐

[³H]-L-麩胺酸鹽之活性測試

要決定本發明之肽是否抑制神經元胞吐神經傳遞物質，評估它們對鼠海馬體神經元初級培養釋放 L-麩胺酸鹽神經傳遞物質之作用。此神經傳遞物質在神經元培養中之胞吐可藉由細胞之電去極化獲得。使用傳統方法製備鼠胚

胎海馬體初級培養 [Blanes-Mira C., Merino J.M., Valera E., Fernández-Ballester G., Gutiérrez L.M., Viniegra S., Pérez-Payá E. and Ferrer-Montiel A. "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" *J. Neurochem.* 88, 124-135], 持續於培養器中以 37°C 及 5% CO₂ 培養 14 天。該細胞與 [³H]-L-麩胺酸鹽一起培養以令細胞在 37°C 下攝入 [³H]-L-麩胺酸鹽 3 小時。接著清洗多餘之 [³H]-L-麩胺酸鹽，加入 0.1mM 所欲研究之肽在 37°C 下培養 1 小時。 [³H]-L-麩胺酸鹽之釋放係利用在 37°C 下以生理緩衝液緩衝之 75mM KCl 及 2mM CaCl₂ 去極化 10 分鐘。收集該培養液，以貝他射線測定儀定量 [³H]-L-麩胺酸鹽之量。 [³H]-L-麩胺酸鹽釋放之結果在無肽存在時正常化，並校正不含鈣時之基礎釋放。

實施例 7

製備包含 $CH_3-(CH_2)_{14}-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-CONH_2$ 之美容組成物

下列調合物根據本發明所述製備：

按重量加入相 A 之組份至夠大之反應器中，混合物加熱至 80°C 以融化蠟。按重量加入相 B 之組份至適合全部內容物之容器中，加熱至 70°C。將相 A 緩慢加入均勻攪拌之相 B 中，接著將相 C 加入攪拌中的先前混合物中。當加入完成後，輕輕攪拌以待溫度下降，當混合物降至室溫

時，加入 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{Glu}-\text{Glu}-\text{Met}-\text{Gln}-\text{Arg}-\text{Arg}-\text{CONH}_2$ 含水溶液及卵磷脂，其經過均質化，若需要時以三乙醇胺校正 pH 值。

所得之乳膏具有介於 6 至 7 之 pH 值，黏稠度為 10,000-15,000 cps(6/50)。

原料 (INCI 名稱)	重量 %
相 A	
礦物性	8.0
硬脂酸	2.4
鯨蠟硬脂醇	1.6
蜂蠟	0.8
相 B	
甘油	2.4
AQUA(水)	63.4
相 C	
卡波姆	0.3
三乙醇胺	0.9
相 D	
AQUA(水)	15.0
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{Glu}-\text{Glu}-\text{Met}-\text{Gln}-\text{Arg}-\text{Arg}-\text{CONH}_2$ (0.05%)	5.0
卵磷脂	0.4

實施例 8

製備包含 $CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2$ 之脂質體

二軟脂醯磷脂醯膽鹼(DPPC)經稱重及溶解於氯仿中。該溶劑在真空中蒸發，直到獲得一層薄的磷脂質，此層於55℃下以包含所欲濃度之肽(包含 Phenonip®)的含水溶液處理水化，獲得 MLV 脂質體。ULV 脂質體藉由將 MLV 脂質體浸入超音波浴槽於55℃下進行8次2分鐘循環，每次間隔5分鐘獲得。

原料 (INCI 名稱)	重量 %
二軟脂醯磷脂醯膽鹼	4.0
$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-ELEEMQRRADQLA-NH_2$	0.2
PHENONIP®	0.5

根據第一個態樣，本發明關於一種通式(I)之肽：



(I)

其立體異構物、其美容及醫藥上可接受之鹽類及彼等之混合物，其中：

AA 係3至40個包含於胺基酸序列 SEQ ID NO. 1中之相鄰胺基酸的序列；

R_1 係選自 H 或烷基、芳基、芳烷基或醯基中；及 R_2 係選自經脂肪族或環狀基團取代或未經取代之胺基、羥基或硫醇基中，

唯其當 R_1 係 H 或乙醯基時， R_2 不是未經取代之胺基

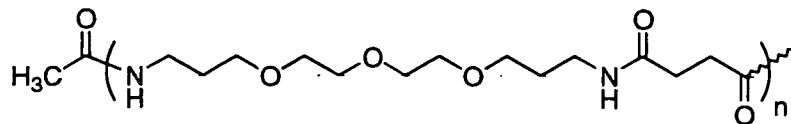
、羥基或硫醇基。

根據第二個重要態樣，在通式(I)之肽中 R_1 較佳係飽和或不飽和之直鏈、分支或環狀 C_3 至 C_{24} 醯基。 R_1 較佳係化學式 $CH_3-(CH_2)_m-CO-$ 之醯基，其中 m 可自 1 至 22 不等。

根據本發明之其他重要態樣，在通式(I)之肽中 R_1 較佳係聚乙二醇聚合物。

根據本發明之其他重要態樣，在通式(I)之肽中 R_1 較佳係分子量介於 200 至 35,000 道耳頓之間的聚乙二醇聚合物。

根據本發明之其他重要態樣，在通式(I)之肽中 R_1 較佳係下式之聚乙二醇聚合物



其中 n 可自 1 至 100 不等。在本發明較佳之態樣中， n 可自 1 至 5 不等。

根據本發明之重要態樣，在通式(I)之肽中 R_2 較佳係經飽和或不飽和之直鏈、分支或環狀 C_1 至 C_{24} 脂肪族取代或未經取代之胺基或羥基。

根據本發明之重要態樣，在通式(I)之肽中 AA 較佳係由包含於選自胺基酸序列 MAEDADMRNELEEMQRRADQL、ADESLESTRMLQLVEESKDAGI、ELEEMQRRADQLA、ELEEMQRRADQL、ELEEMQRRADQ、ELEEMQRRAD、

ELEEMQRRRA、ELEEMQRR、LEEMQRRADQL、LEEMQRRADQ、LEEMQRRAD、LEEMQRRRA、LEEMQRR、EEMQRRADQL、EEMQRRADQ、EEMQRRAD、EEMQRRRA、EEMQRR、LESTRRMLQLVEE、NKDMKEAEKNLT、KNLTDL、IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG、SNKTRIDEANQRATKMLGSG、TRIDEANQRATKMLGSG、DEANQRATKMLGSG、NQRATKMLGSG 及 QRATKMLGSG 中之序列中的 3 至 40 個相鄰胺基酸序列組成。

根據其他重要態樣，本發明關於一種取得通式 (I) 之肽的方法，其根據固相肽合成法。

根據其他重要態樣，本發明關於一種取得通式 (I) 之肽的方法，該法使用選自苄甲氧羰醯/第三丁基 (Fmoc/tButyl)、苄甲氧羰醯/三苯基 (Fmoc/trityl) 及苄甲氧羰醯/烯丙基 (Fmoc/allyl) 之保護性基團。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其包含美容或醫藥有效量之至少一種通式 (I) 之肽及至少一種美容或醫藥上可接受之賦形劑或佐劑。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其包含至少一種包含於美容或醫藥上可接受之持續釋放系統及/或選自脂質體、毫膠囊、微膠囊、奈米膠囊、海綿、囊胞、微團、毫球、微球、奈米球、脂球、微乳液、奈米乳液、毫顆粒、微顆粒及奈米顆粒之載體中之通式 (I) 之肽。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成

物，其包含至少一種吸附於固相有機聚合物或選自滑石、皂土、矽石、澱粉及麥芽糊精中之礦物質載體上之通式(I)之肽。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係存在於選自乳膏、油及/或聚矽氧在水中之乳液、水在油及/或聚矽氧中之乳液、油類、乳製品、香油、泡沫、洗劑、膠體、擦劑、漿液、肥皂、軟膏、慕斯、油膏、棒、筆及噴劑中之調合物中。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係包含於選自濕巾、凝膠、黏性貼片、無黏性貼片及面膜中之固相載體中。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係包含於織物中，較佳為繃帶之形式。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係包含於選自遮瑕品、粉底、卸妝液、卸妝乳、眼影及唇彩中之化妝品中。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其包含自0.00000001%至20%重量百分率之濃度的通式(I)之肽。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽之濃度較佳係自0.0001%至5%之重量百分率。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成

物，其包含額外之美容或醫藥有效量之選自去角質劑、潤濕劑、去色或美白劑、原色素劑 (pro-pigmentation agent)、除皺劑、可減少或消除眼袋之藥劑、抗氧化劑、抗糖化劑、一氧化氮合成酶抑制劑、抗老化劑、刺激皮膚或表皮分子合成及/或防止它們分解之藥劑、刺激纖維母細胞及/或角質細胞增生或刺激角質細胞分化之藥劑、皮膚舒緩劑、緊實劑、抗空氣污染及/或抗自由基藥劑、作用於微血管循環及/或微循環之藥劑、安定劑、抗發炎劑、作用於細胞代謝之藥劑、可抗紫外線 A 及/或 B 之有機或礦物性光保護劑、及彼等之混合物中之活性劑。該活性劑較佳係合成的或植物提取物或來自生物醱酵。

根據其他重要態樣，本發明關於一種美容或醫藥組成物，其中該抗皺劑及/或抗老化劑係選自 Lipotec 上市之 Argireline[®]、Leuphasyl[®]、Decorinyl[®]、Decorinol[®]、Lipochroman[®]及 Aldenine[®]中。

根據重要態樣，本發明關於一種通式 (I) 之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備調節神經元胞吐的美容或醫藥組成物上之用途。

根據其他重要態樣，本發明關於一種通式 (I) 之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備供治療、清潔或照顧皮膚的美容或醫藥組成物上之用途。

根據重要態樣，本發明關於一種通式 (I) 之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備供減少及/或消除臉部皺紋及/或臉部不對稱的美容或醫藥組成物上之用途。

根據其他重要態樣，本發明關於一種通式(I)之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物上之用途。

根據其他重要態樣，本發明關於一種通式(I)之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備藉由局部施用於前額、眉毛之間區域及/或嘴部周圍及/或眼睛周圍之皺紋及細紋以減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物上之用途。

根據其他重要態樣，本發明關於一種通式(I)之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備藉由離子電滲施用於前額、眉毛之間區域及/或嘴部周圍及/或眼睛周圍之皺紋及細紋以減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物上之用途。

根據其他重要態樣，本發明關於一種通式(I)之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備藉由皮下或皮內注射施用於前額、眉毛之間區域及/或嘴部周圍及/或眼睛周圍之皺紋及細紋以減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物上之用途。

根據其他重要態樣，本發明關於一種通式(I)之肽或其美容或醫藥上可接受之鹽於製備供減少及/或消除肌肉痙攣的美容或醫藥組成物上之用途。

【圖式簡單說明】

圖1顯示在本發明之肽以0.1mM之濃度存在時，自鼠

海馬體神經元初級培養釋放 [^3H]-L-麩胺酸鹽受到超過 40% 之抑制，表示該化合物係神經元胞吐抑制劑。衍生自 SEQ ID No.11 所定義之 SNAP-25 蛋白質胺基酸序列的未改質肽在相同濃度下僅抑制 5% [^3H]-L-麩胺酸鹽之釋放，需要高出 30 倍 (3 mM) 之濃度範圍以達到與不可逆改質肽相同之抑制作用。

序列表

<110> LIPOTEC S.A.

<120> 神經元胞吐抑制性肽類

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

<160> 11

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 206

<212> PRT

<213> 智人

<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

序列表

195200205

<210> 2<211> 84<212> PRT<213> 智人<400> 2Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg1551015Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met202530Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val354045Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met505560Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp65707580Leu Gly Lys Phe<210> 3<211> 37<212> PRT<213> 智人<400> 3Glu Ile Asp Thr Gln Asn Arg Gln Ile Asp Arg Ile Met Glu Lys Ala1551015Asp Ser Asn Lys Thr Arg Ile Asp Glu Ala Asn Gln Arg Ala Thr Lys202530Met Leu Gly Ser Gly35<210> 4<211> 13<212> PRT<213> 智人<400> 4Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp Gln Leu Ala1551015<210> 5<211> 16<212> PRT<213> 智人

序列表

<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> 智人

<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> 智人

<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> 智人

<400> 8

Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
1 5

<210> 9
<211> 13
<212> PRT
<213> 智人

<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> 智人

<400> 10

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

序列表

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Glu Glu Met Gln Arg Arg
1 5

十、申請專利範圍

1. 一種通式 (I) 之肽，



其立體異構物、彼等之混合物，及其美容及醫藥上可接受之鹽類，其特徵為

AA 係 3 至 40 個包含於胺基酸序列 SEQ ID NO.2 中之相鄰胺基酸的序列；

R_1 係選自 H、乙醯基、飽和或不飽和之直鏈、分支或環狀 C_3 至 C_{24} 醯基或聚乙二醇聚合物；及

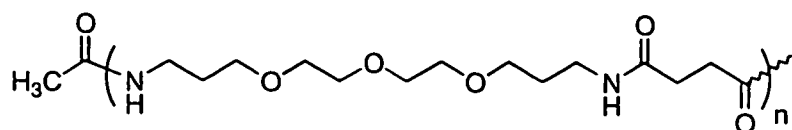
R_2 係選自經飽和或不飽和之直鏈、分支或環狀 C_1 至 C_{24} 脂肪族取代或未經取代之胺基或羥基，

唯其當 R_1 係 H 或乙醯基時， R_2 不是未經取代之胺基或羥基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中 R_1 係化學式 $CH_3-(CH_2)_m-CO-$ 之醯基，其中 m 可自 1 至 22。

3. 如申請專利範圍第 1 項之肽，其中 R_1 係分子量介於 200 至 35,000 道耳頓之間的聚乙二醇聚合物。

4. 如申請專利範圍第 3 項之肽，其中該聚乙二醇聚合物係



其中 n 可自 1 至 100。

5. 如申請專利範圍第4項之肽，其中 n 自1至5。
6. 如申請專利範圍第1項之肽，其中 R_2 係經飽和或不飽和之直鏈、分支或環狀 C_1 至 C_{24} 脂肪族取代之胺基或羥基。
7. 如申請專利範圍第1項之肽，其中 AA 係包含於選自
MAEDADMRNELEEMQRRADQL、
ADESLESTRMLQLVEESKDAGI、ELEEMQRRADQLA、
ELEEMQRRADQL、ELEEMQRRADQ、ELEEMQRRAD、
ELEEMQRRRA、ELEEMQRR、LEEMQRRADQL、
LEEMQRRADQ、LEEMQRRAD、LEEMQRRRA、LEEMQRR、
EEMQRRADQL、EEMQRRADQ、EEMQRRAD、EEMQRRRA、
EEMQRR、LESTRMLQLVEE、NKDMKEAEKNLT、及
KNLTDL 中之序列中的相鄰胺基酸序列。
8. 一種獲得申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)之肽的方法，其特徵為該方法係於固相中實施。
9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該方法使用選自苄甲氧羰醯/第三丁基(Fmoc/tButyl)、苄甲氧羰醯/三苯基(Fmoc/trityl)及苄甲氧羰醯/烯丙基(Fmoc/allyl)之保護性基團。
10. 一種美容或醫藥組成物，包含美容或醫藥有效量之至少一種申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)之肽，其特徵為該組成物包含至少一種美容或醫藥上可接受之賦形劑或佐劑。
11. 如申請專利範圍第10項之美容或醫藥組成物，其

中通式(I)之肽係包含於美容或醫藥上可接受之持續釋放系統或選自脂質體、毫膠囊、微膠囊、奈米膠囊、海綿、囊胞、微團、毫球、微球、奈米球、脂球、微乳液、奈米乳液、毫顆粒、微顆粒及奈米顆粒之載體中。

12.如申請專利範圍第10項之美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係吸附於美容或醫藥上可接受之有機聚合物或選自滑石、皂土、矽石、澱粉或麥芽糊精中之固相礦物質載體上。

13.如申請專利範圍第10至12項中任一項之美容或醫藥組成物，其中該組成物係選自乳膏、油及/或聚矽氧在水中之乳液、水在油及/或聚矽氧中之乳液、油類、乳製品、香油、泡沫、洗劑、膠體、擦劑、漿液、肥皂、軟膏、慕斯、油膏、棒、筆及噴劑中之調合物。

14.如申請專利範圍第10至12項中任一項之美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係包含於選自濕巾、凝膠、黏性貼片、無黏性貼片及面膜中之固相載體中。

15.如申請專利範圍第10至12項中任一項之美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係包含於選自遮瑕品、粉底、卸妝液、卸妝乳、眼影及唇彩中之化妝品中。

16.如申請專利範圍第10至12項中任一項之美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係包含於織物中。

17.如申請專利範圍第16項之美容或醫藥組成物，其中通式(I)之肽係包含於繃帶中。

18.一種美容或醫藥組成物，包含美容或醫藥有效量

之至少一種申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之通式 (I) 之肽，其特徵為通式 (I) 之肽之濃度係自 0.00000001% 至 20% 之重量百分率。

19. 如申請專利範圍第 18 項之美容或醫藥組成物，其中通式 (I) 之肽之濃度係自 0.0001% 至 5% 之重量百分率。

20. 一種美容或醫藥組成物，包含美容或醫藥有效量之至少一種申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之通式 (I) 之肽，其特徵為包含額外之美容或醫藥有效量之選自去角質劑、潤濕劑、去色或美白劑、原色素劑 (pro-pigmentation agent)、去妊娠紋劑、除皺劑、抗氧化劑、抗糖化劑、一氧化氮合成酶抑制劑、抗老化劑、可減少及/或消除眼袋之藥劑、刺激皮膚或表皮分子合成及/或防止它們分解之藥劑、刺激纖維母細胞及/或角質細胞增生及刺激角質細胞分化之藥劑、意圖改善真皮-表皮交界處之藥劑、皮膚舒緩劑、緊實劑、抗空氣污染及/或抗自由基藥劑、作用於微血管循環及/或微循環之藥劑、安定劑、抗發炎劑、抗微生物劑、抗真菌劑、作用於細胞代謝之藥劑、作用於微血管循環及/或微循環之藥劑、維生素、螯合劑、可抗紫外線 A 及/或 B 之有機或礦物性光保護劑、及彼等之混合物中之活性劑。

21. 如申請專利範圍第 20 項之美容或醫藥組成物，其中該活性劑係合成的或植物提取物或來自生物醱酵。

22. 如申請專利範圍第 20 項之美容或醫藥組成物，其中該抗皺劑及/或抗老化劑係選自 Argireline[®]、Leuphasyl[®]、

Decorinyl[®]、Decorinol[®]、Lipochroman[®]及 Aldenine[®]中。

23.一種申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)之肽於製備供治療、清潔或照顧皮膚的美容或醫藥組成物上之用途。

24.一種申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)之肽於製備供減少及/或消除臉部皺紋及/或臉部不對稱的美容或醫藥組成物上之用途。

25.如申請專利範圍第24項之通式(I)之肽之用途，係用於製備減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物。

26.如申請專利範圍第25項之通式(I)之肽之用途，係用於製備藉由施用於前額、眉毛之間區域及/或嘴部周圍及/或眼睛周圍之皺紋及細紋以減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物。

27.如申請專利範圍第25項之通式(I)之肽之用途，係用於製備藉由離子電滲施用於前額、眉毛之間區域及/或嘴部周圍及/或眼睛周圍之皺紋及細紋以減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物。

28.如申請專利範圍第25項之通式(I)之肽之用途，係用於製備藉由皮下或皮內注射施用於前額、眉毛之間區域及/或嘴部周圍及/或眼睛周圍之皺紋及細紋以減少及/或消除臉部表情紋的美容或醫藥組成物。

29.一種申請專利範圍第1至7項中任一項之通式(I)之肽於製備供減少及/或消除肌肉痙攣的美容或醫藥組成

I439291

第 096139868 號

民國 103 年 1 月 16 日修正

物 上 之 用 途 。

102年3月26日修正
對線頁(本)

民國102年 3月26日修正

圖1

