



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

(11) PI 0717376-8 B1

(22) Data do Depósito: 24/10/2007

(45) Data de Concessão: 24/07/2018



(54) Título: PEPTÍDEOS INIBIDORES DA EXOCITOSE NEURONAL, PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DESTES, SUA COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA E USOS DESTES

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

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

(73) Titular(es): BCN PEPTIDES, S.A.

(72) Inventor(es): CRISTINA CARREÑO SERRAIMA; BERTA PONSATI OBIOLS; WIM VAN DEN NEST; JIMENA FERNANDEZ CARNEADO; ANTONIO FERRER MONTIEL; JOAN CEBRIAN PUCHE; NURIA ALMIÑANA DOMENECH

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/04/2009

"PEPTÍDEOS INIBIDORES DA EXOCITOSE NEURONAL, PROCESSO PARA A OBTENÇÃO DESTES, SUA COMPOSIÇÃO COSMÉTICA OU FARMACÊUTICA E USOS DESTES"

CAMPO DA INVENÇÃO

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

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

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

25 Diferentes princípios ativos têm sido descritos para a prevenção ou diminuição dos sintomas do envelhecimento, como por exemplo: retinóides, hidroxiácidos, flavonóides ou derivados de vitamina C e E. Tais compostos atuam normalmente melhorando a hidratação da pele, aumentando a renovação celular ou prevenindo a degeneração dos tecidos

que formam a pele; sem dúvida, sua eficácia na prevenção ou tratamento das rugas faciais motivadas pela contração dos músculos é limitada. A base ou mecanismo de formação das rugas faciais de expressão é uma tensão dos músculos da epiderme que arrastam a pele até o interior. Esta tensão muscular é o resultado de uma hiperatividade dos nervos dos músculos faciais. A hiperatividade nervosa se caracteriza por uma liberação incontrolada e excessiva de neurotransmissores que excitam as fibras musculares. Por ele, as moléculas que regulam a exocitose neuronal contribuem para relaxar a tensão muscular e, consequentemente, a eliminar as rugas faciais.

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

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

acentuam sua profundidade e sua visibilidade.

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

indications" *Muscle Nerve Suppl.* 6, S129-S145; Davis L.E. (1993) "Botulinum toxin-from *poisão* to medicine" *West J. Med.* 128, 25-28; Hughes A.J. (1994) "Botulinum toxin in clinical practise" *Drugs* 48, 888-893; Hambleton P. (1992)

5 "Clostridium botulinum toxins a geral review of invellvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use" *J. Neurol.* 239, 16-20; Borodic G.E. e Pearces L.B. (1994) "New concepts in botulinum toxin therapy" *Drug Safety* 11, 145-152; Brin

10 M.F., Blitzer A., Stewart C., Pine Z., Borg-Stein J., Miller J., Nagalapura N.S. e Rosenfeld D.B. (1993) "Disorders with excesive muscle contraction: Candidates for treatment with intramuscular botulinum toxin (BoTox®)" *Botulinum and Tetanus Neurotoxins* (Ed. B.R. DasGupata),

15 559-576]. Esta perda de eficácia do tratamento com BOTOX® implica na necessidade de aumentar a concentração do preparado em tratamentos posteriores, que, por sua vez, produz uma potencialização da resposta imunológica. Como alternativa ao tratamento com toxina botulínica do sorotipo

20 A se tem discutido o uso de sorotipos diferentes das toxinas botulínicas, tais como BoTox B, BoTox F e BoTox E. Não obstante, a aplicação de preparados farmacêuticos com sorotipos diferentes não pode ser considerada como uma solução ao problema já que, mais cedo ou mais tarde, a

25 reação imunológica pode voltar a acontecer. Além disso, o tratamento com toxinas butolínicas é caro devido, principalmente, ao trabalho e a instabilidade das preparações farmacêuticas que as contenham.

Existe, portanto, uma necessidade imperiosa de

30 desenvolver moléculas que imitem os efeitos paralisantes

das toxinas botulínicas, mas que estejam dotadas de estruturas moleculares muito mais sensíveis e estáveis, que não induzam reações imunológicas, e cujo custo de produção seja econômico. As moléculas de natureza peptídica cumprem
5 estas propriedades.

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

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

É conhecido, tecnicamente, que determinados peptídeos derivados das sequências das proteínas que formam o complexo SNARE são capazes de inibir a exocitose neuronal, como por exemplo os peptídeos derivados dos domínios amino e carboxilo da proteína SNAP-25 [Apland J.P., Biser J.A., Adler M., Ferrer-Montio A.V., Montal M., Canaves J.M. e Filbert, M.G. (1999) "Peptides that mimic the carboxy-terminal domain of SNAP-25 block acetylcholine release at

an aplysia synapse" *J. Appl. Toxicol.* 19, Suppl.1: S23-S26;

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

e Poulain B. (1995) "Inhibition of neurotransmitter release by synthetic proline-rich peptides shows that the N-terminal domain of vesicle-associated membrane protein/synaptobrevin is critical for neuro-exocytosis" *J. Biol. Chem.* 270, 16826-16830], da sinaptotagmina [Mehta P.P., Battenrger E. e Wilsão M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin invellvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10471-10476] e da proteína snapin [Ilardi J.M., Mochida S. e Sheng Z.H. (1999) "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmiisión" *Nat. Neurosci.* 2, 119-124]. Do mesmo modo, se tem descrito também peptídeos sintéticos obtidos por desenho racional ou por rastreamento de quimiotecas sintéticas que são capazes de interferir na formação do complexo SNARE inibindo a exocitose neuronal [Blanes-Mira C., Pastor M.T., Valera E., Fernández-Ballester G., Merino J.M., Gutierrez L.M., Perez-Paya E. e Ferrer-Montio A. (2003) "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an α -helix-constrained combinatorial library" *Biochem J.* 375, 159-166].

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

Res. 24, 303-310]. Especificamente, a patente EP1,180,524 de Lipotec, S.A. descreve peptídeos derivados do fragmento amino-terminal da proteína SNAP-25 que possuem efeitos anti-rugas, e a solicitação internacional WO97/34620
5 descreve também peptídeos derivados da sequência de aminoácidos da proteína SNAP-25, especificamente de sua região carboxi-terminal, ou da sinaptobrevina ou da syntaxina capazes de inibir a exocitose neuronal.

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

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

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

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

recombinant IL-2 modified by covalent attachment of
 polyethylene glycol" *J. Immunol.* 144, 209-213; Wang Q.C.,
 Pai L.H., Debinski W., FitzGerald D.J. e Pastan I. (1993)
 "Polyethylene glycol-modified chimeric toxin composed of
 5 transforming growth factor α and *Pseudomonas* exotoxin"
Cancer Res. 53, 4588-4594; Clark R., Olsão K., Fuh G.,
 Marian M., Mortensen D., Teshima G., Chang S., Chu H.,
 Mukku V., Canova-Davis E., Somers T., Cronin M., Winkler M.
 e Wells J.A. (1996) "Long-acting growth hormones produced
 10 by conjugation with polyethylene glycol" *J. Biol. Chem.*
 271, 21969-21977; He X.H., Shaw P.C. e Tam S.C. (1999)
 "Reducing the immunogenicity and improving the *in vivo*
 activity of trichosanthin by site-directed pegylation" *Life*
Sci. 65, 355-368; Harris J.M. e Chess R.B. (2003) "Effect
 15 of PEGylation on pharmaceuticals" *Nat. Rev. Drug Discov.* 2,
 214-221]. Os exemplos existentes tecnicamente conhecidos
 descrevem modificações dos peptídeos e proteínas com o
 objetivo de melhorar suas propriedades farmacológicas de
 distribuição e eliminação e assim melhorar sua atividade
 20 biológica *in vivo* sem alterar sua atividade biológica *in*
vitro, mas em nenhum caso sugerem que o potencial PEGilação
 possa incrementar a atividade biológica da proteína *in*
vitro, muito pelo contrário, existem exemplos descritos
 como o caso do interferon PEGilado em que a atividade *in*
 25 *vitro* se vê reduzida comparando-a com a do interferon
 nativo [Rajender Reddy K., Modi M.W. e Pedder S. (1992)
 "Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the
 treatment of hepatitis C" *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54(4), 571-
 86].

30 Surpreendentemente, com a presente invenção se

demonstra que a modificação química de maneira irreversível de sequências peptídicas derivadas da proteína SNAP-25 é capaz de aumentar a eficácia de tais sequências na inibição da exocitose neuronal. Não existe nenhum indício, no estado da técnica, de que tais modificações devam incrementar a eficácia inibidora de tais peptídeos, motivo pelo qual um experiente na matéria não poderia deduzir a natureza das modificações requeridas dos peptídeos para potencializar sua capacidade inibidora da exocitose neuronal.

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

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

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

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



(I)

seus estereoisômeros e misturas dos mesmos, racêmicos ou não, e os sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, onde

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

R₁ é selecionado do grupo formado por H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil;

10 e R₂ é selecionado do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos;

com a condição de que quando R₁ é H ou acetil, R₂ não é amino, hidroxil ou tiol não substituídos.

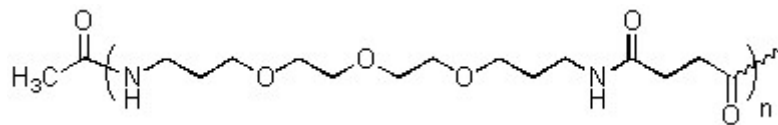
15 As estruturas preferidas dos peptídeos representados na fórmula geral (I) são aquelas onde

R₁ é H ou acetil ou um grupo acil de C₃ a C₂₄ linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado ou um polímero de polietil englicol;

20 R₂ é amino ou hidroxil substituídos opcionalmente com grupos alifáticos de C₁ a C₂₄ lineares, ramificados ou cíclicos, saturados ou insaturados;

com a condição de que quando R₁ é H ou acetil, R₂ não é amino nem hidróxil não substituídos.

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



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

30 Adicionalmente, estruturas preferidas são aquelas onde

R₁ é um grupo acil de fórmula CH₃-(CH₂)_m-CO-, onde m pode variar entre 1 e 22.

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

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

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

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

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

O termo "grupo alquinil" se refere a um grupo hidrocarbonado não saturado, linear ou ramificado com um ou

mais ligações triplas carbono-carbono.

O termo "grupo cíclico" se refere a um anel fechado hidrocarbonado, que pode ser classificado como grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico.

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

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

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

O termo "polímero de polietilenoglicol" se refere a
15 cadeias hidrocarbonadas, substituídas ou não, que contêm unidades repetitivas do grupo $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$.

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

30 Por outro lado, quando o termo "bloqueado" é utilizado

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

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

norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiônico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutâmico, tienilalanina, hidroxiprolina, *allo*-isoleucina, *allo*-treonina, ácido isãoipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β -alanina, norleucina, *N*-metilaminoácidos, β -aminoácidos ou γ -aminoácidos entre outros, assim como seus derivados. Uma lista dos aminoácidos não naturais pode ser encontrada no artigo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de Roberts D.C. e Vellaccio F., em *The Peptides*, Vell. 5 (1983), Chapter VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA ou também nos catálogos comerciais das empresas especializadas do setor, como por exemplo NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories ou RSP Amino Acid Analogues entre outras.

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

resíduos 25 a 40, definida pela SEQ ID No.5, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 65 a 81, definida pela SEQ ID No.6, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 181 a 206, definida pela SEQ ID No.7, mais
5 concretamente contidas na região compreendida entre os resíduos 12 a 19, definida pela SEQ ID No.8, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 26 a 38, definida pela SEQ ID No.9, ou contidas na região compreendida entre os resíduos 68 a 79, definida pela SEQ ID No.10, e
10 especificamente contidas na região compreendida entre os resíduos 12 a 17, definida pela SEQ ID No.11.

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

número de posições comparadas e multiplicando o resultado obtido por 100 para obter o percentual de identidade entre as duas sequências. As comparações de sequências entre duas sequências de aminoácidos podem ser feitas manualmente ou
5 através de programas informatizados como, por exemplo, o algoritmo BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), acessível pela internet no site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>.

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

A síntese dos peptídeos da invenção pode realizar-se segundo métodos convencionais, conhecidos pelo estado da
25 técnica, como, por exemplo, a adaptação dos métodos de síntese de peptídeos em fase sólida [Stewart J.M. e Young J.D. (1984) "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition" Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. e Bodanzsky A. (1984) "The practice of Peptide Synthesis"
30 Springer Verlag, New Cork; Lloyd-Williams P., Albericio F.

e Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)], a síntese em solução, uma combinação dos métodos de síntese em fase sólida e em solução ou a síntese enzimática
5 [Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" J.Biol.Chem. 255, 8234-8238].

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

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

Outro exemplo de método de obtenção dos peptídeos da
25 presente invenção é aquele no qual se faz reagir um fragmento do peptídeo da invenção que possui um grupo cessante, como por exemplo o grupo tosil, o grupo mesil e grupos halógenos entre outros, com um fragmento complementar que possui um grupo amino com pelo menos um
30 átomo de hidrogênio livre mediante uma reação de

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

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

Innovation, Inc) e similares, que podem incluir ou não um espaçador labial, tal como ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada R.I., Hudson D. e 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], ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" *Tetrahedron Lett.* 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" *J. Am. Chem. Soc.* 95, 1328-1333] e similares, que permitem a desproteção e excisão simultânea do composto do suporte polimérico.

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

Os peptídeos da invenção são utilizados na composição

cosmética ou farmacêutica da presente invenção em concentrações cosmética ou farmacêuticamente efetivas para conseguir o efeito desejado; de forma preferida entre 0.00000001% (em peso) e 20% (em peso); preferencialmente 5 entre 0.00001% (em peso) e 10% (em peso) e mais especificamente entre 0.0001% (em peso) e 5% (em peso).

Os peptídeos objeto da presente invenção tem uma solubilidade em água variável, segundo a natureza de sua sequência ou a modificação nas extremidades amino e 10 carboxi-terminal que apresentem. Aqueles que não sejam solúveis em água podem solubilizar-se em solventes convencionais cosmética ou farmacêuticamente aceitáveis tais como, por exemplo: etanol, propanol ou isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol ou 15 polietilenglicol.

A quantidade farmacêuticamente efetiva dos peptídeos e/ou composições farmacêuticas segundo a invenção, que deve ser administrada para tratar um estado patológico, assim como sua dosagem, dependerá de numerosos fatores, incluindo 20 a idade, estado do paciente, a gravidade da alteração ou transtorno, a via e frequência de administração dos peptídeos em particular a utilizar.

As composições farmacêuticas que contêm os peptídeos da invenção podem apresentar-se em qualquer forma de 25 administração, por exemplo, sólida ou líquida, e podem administrar-se por qualquer via apropriada, por exemplo, por via oral, nasal, parenteral, retal, tópica ou transdérmica, para o qual se incluirão os excipientes farmacêuticamente aceitáveis necessários para a formulação 30 da forma de administração desejada. No contexto da presente

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

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

peptídeo da invenção assim como a natureza da condição a ser tratada ou prevenida.

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

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

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

envolvimento dos peptídeos aos tecidos, entre os que se encontram a microencapsulação, podem encontrar-se descritos na literatura e são conhecidos tecnicamente [Schaab C.K. (1986) "*Impregnating Fabrics With Microcapsules*", HAPPI May 1986; Nelsão G. (2002) "*Application of microencapsulation in textiles*" *Int. J. Pharm.* 242, 55-62]. Vestuários preferidos são ligaduras.

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

A composição cosmética ou farmacêutica reivindicada na presente invenção pode conter ingredientes adicionais comumente empregados em composições para o cuidado, limpeza e tratamento da pele, tais como, por exemplo, e sem significado limitante, agentes emulsionantes, emolientes, dissolventes orgânicos, acondicionadores da pele como por exemplo umectantes, alfa-hidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos ou corantes, polímeros gelificantes, espessantes, suavizantes, agentes anti-rugas, agentes capazes de diminuir ou tratar as bolsas embaixo dos olhos, agentes branqueadores ou despigmentantes, agentes esfoliantes, agentes anti-envelhecimento, agentes

capturadores de radicais livres e/ou anti-contaminação atmosférica, agentes inibidores da NO-sintase, agentes antioxidantes, agentes anti-glicação, agentes anti-microbianos, agentes anti-fungicos, agentes estimuladores da síntese de macromoléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou capazes de inibir sua degradação, como por exemplo agentes estimuladores da síntese de colágeno, agentes estimuladores da síntese de elastina, agentes estimuladores da síntese de decorina, agentes estimuladores da síntese de laminina, agentes inibidores da degradação de colágeno, agentes inibidores da degradação de elastina, agentes estimuladores da proliferação de fibroblastos, agentes estimuladores da proliferação de queratinócitos, agentes estimuladores da diferenciação de queratinócitos, agentes estimuladores da síntese de lipídios e componentes do extrato córneo (ceramidas, ácidos graxos, etc.), agentes dermorelaxantes, agentes estimuladores da síntese de glicosaminoglicanos, agentes reafirmantes, agentes antiestrias, agentes calmantes, agentes anti-inflamatórios, agentes que atuem sobre a circulação capilar e/ou a microcirculação, agentes que atuem sobre o metabolismo das células, agentes estimuladores e/ou inibidores da síntese de melanina, agentes destinados a melhorar a união derme-epiderme, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extratos vegetais, óleos essenciais, extratos marinhos, agentes provenientes da biofermentação, sais minerais, extratos celulares e filtros solares (agentes fotoprotetores de natureza orgânica ou mineral ativos contra os raios ultravioleta A e B) entre outros, sempre que sejam física e quimicamente compatíveis com o resto de componentes da

composição e em especial com os peptídeos de fórmula geral (I) contidos na composição da presente invenção. A natureza de tais ingredientes adicionais pode ser sintética ou de origem natural, como por exemplo extratos vegetais, ou vir
5 de um processo de biofermentação.

Um aspecto adicional da presente invenção se refere a uma composição cosmética ou farmacêutica que contém uma quantidade cosmética ou farmacêuticamente eficaz de pelo menos um peptídeo da invenção, e além disso uma quantidade
10 cosmética ou farmacêuticamente eficaz de pelo menos um extrato com atividade anti-rugas e/ou anti-envelhecimento como por exemplo e sem significado limitativo os extratos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, ou *Dunaliella*
15 *salina* entre outros ou também, além disso, pelo menos um composto sintético, extrato ou produto de biofermentação com atividade anti-rugas e/ou anti-envelhecimento como por exemplo e sem significado limitativo Matrixyl® comercializado por Sederma, Vialox® ou Syn-ake®
20 comercializados por Pentapharm, Myoxinol™ comercializado por Cognis, Algisum C® ou Hydroxyprolisilane CN®, comercializados por Exsymol, Argireline®, Leuphasyl®, Aldenine®, Decorinyl®, Decorinol® ou Lipochroman® comercializados por Lipotec, Kollaren® comercializado por
25 Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® ou Quintescine® comercializados por Vincience, antagonistas do canal de Ca²⁺ como a alverina, os sais de manganês ou de magnésio, certas aminas secundárias ou terciárias, retinol e seus derivados, idebenona e seus derivados, Coenzima Q10
30 e seus derivados, ácido bosvélico e seus derivados, ácido

gamma-aminobutírico ou agonistas de canais de cloro entre outros.

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

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

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

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

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

etc. que compreende a aplicação de uma composição cosmética ou farmacêutica que contêm pelo menos um peptídeo da invenção ou seus sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis.

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

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

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

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

EXEMPLOS DE REALIZAÇÃO

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

Metodología Geral

Síntese química

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

A análise por espectrometria de massas por eletron
30 spray foi realizada em um equipamento Shimadzu (Kyoto,

Japón) LCMS-QP 8000, empregando uma mistura de MeCN:H₂O 4:1 (+0.1% TFA) como fase móvel e um fluxo de 0.2mL/min.

Abreviaturas:

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

AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)]-fenoxiacético; BoNT A, toxina botulínica serotipo A; cps, centipoise; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; eq., equivalente; Fmoc, fluorenilmetoxycarbonilo; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; INCI, International Nomenclature of Cosmetic Ingredients; MBHA, resina *p*-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; mLV, vesículas multilaminares; MeOH, metanol; NMP, *N*-metilpirrolidona; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo; PEG, polietilenglicol; PEG_n, -[NH-CH₂-(CH₂CH₂O)₃-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂CH₂-CO]_n; rpm, revoluções por minuto; SNAP-25, "synaptosomal associated protein (25kDa)"; tBu, *terc*-butilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; ULV, vesículas unilaminares.

25 EXEMPLO 1

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

Se tratam 151.3g da resina Fmoc-AM-MBHA de funcionalização 0.628mmol/g (95mmol, 1eq.) com piperidina-DMF segundo o protocolo geral descrito com o objetivo de

eliminar o grupo Fmoc. Sobre a resina desprotegida se incorporam 154.1g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (237mmol, 2.5eq.) na presença de DIPCDI (36.6mL, 237mmol, 2.5eq.) e HOBt (35.6g, 237mmol, 2.5eq.) utilizando DMF como solvente durante 1h.

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

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

EXEMPLO 2

Obtenção de $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{Glu}-\text{Glu}-\text{Met}-\text{Gln}-\text{Arg}-\text{Arg}-\text{NH}_2$

Se desprotege o grupo Fmoc amino-terminal de 1.68g de Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA (0.5mmol, 0.296mmol/g, 1eq.) como descrito nos métodos gerais, e se incorpora $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m-\text{COOH}$ (5mmol, 10eq.) pré-dissolvido em DMF (10mL), na presença de 770mg de HOBt (5mmol, 10eq.) e 770µL de DIPCDI (5mmol, 10eq.). Se deixa reagir durante 15h, passadas as quais a resina é lavada THF (5 x 1min), DCM (5 x 1min), DMF (5 x 1min), MeOH (5 x

1min), DMF (5 x 1min), THF (5 x 1min), DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter (3 x 1min), e sêca à vácuo.

1.00g da peptidil-resina seca é tratada com 15mL de TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente.

5 Os filtrados são coletados sobre éter dietílico frio (100mL), é centrifugado a 5min a 4000rpm e decantado a solução etérea. Se repetem as lavagens com éter 5 vezes. O precipitado final é sêco à vácuo.

	quantidade obtida	pureza	PM teórico	PM experimental
	291.2	8	[M+H] ⁺	= [M+H] ⁺ = 973.8
mg	8.2%	972.5		[M+2H ⁺ /2] = 487.5
	240.1	8	[M+H] ⁺	= [M+H] ⁺ = 1001.8
mg	7.2%	1000.5		[M+2H ⁺ /2] = 501.5
	327.5	8	[M+H] ⁺	= [M+H] ⁺ = 1057.8
2 mg	0.7%	1056.6		[M+2H ⁺ /2] = 529.5
	292.8	8	[M+H] ⁺	= [M+H] ⁺ = 1085.9
4 mg	0.9%	1084.6		[M+2H ⁺ /2] = 543.7
	233.7	8	[M+H] ⁺	= [M+H] ⁺ = 1170.0
0 mg	5.1%	1168.74		[M+2H ⁺ /2] = 585.7

EXEMPLO 3

10 Obtenção de Ac-PEG_n-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH₂

Se desprotege o grupo Fmoc amino-terminal de 321.0mg de Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA (0.095mmol, 0.296mmol/g, 1eq.) como o descrito nos métodos gerais, e se incorporam Fmoc-PEG₁-OH (2.5eq.) pré-

15 dissolvido em NMP, na presença de 36.5mg de HOBT (0.237mmol, 2.5eq.) e 36.6μL de DIPCDI (0.237mmol, 2.5eq.), durante 40-60min. Se desprotege o grupo Fmoc amino-terminal como descrito nos métodos gerais, e se faz a reação de

incorporação de Fmoc-PEG₁-OH e a desproteção do Fmoc (n-1) vezes, onde n = 1-100 para a obtenção dos diferentes derivados. A acetilação da extremidade amino-terminal é feita com Ac₂O (2.5eq.) e DIEA (2.5eq.) em DMF durante 5 30min.

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

22.4 mg de Ac-PEG_n-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA é tratada com 1,57mL do cócto TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (95:2.5:2.5) durante 5min a 0°C seguidos de 90 min a temperatura ambiente. São coletados os filtrados sobre éter dietílico frio (10mL), são centrifugados por 5min a 4000rpm e se decanta a solução etérea. São repetidos as lavagens com éter 5 vêzes. O resíduo oleoso final é dissolvido em MeCN:H₂O 1:1 e se liofiliza.

quantidade obtida	pureza	PM teórico	PM experimental
7.7mg		7 [M+H] ⁺ =1191.6	[M+2H ⁺ /2]= 596.4
	2%		[M+3H ⁺ /3]= 398.0
10.0m		6 [M+H] ⁺ =1494.7	[M+2H ⁺ /2]= 747.6
g	0%		[M+3H ⁺ /3]= 498.7
10.4m		6 [M+H] ⁺ =1796.1	[M+2H ⁺ /2]= 898.7
g	4%		[M+3H ⁺ /3]= 599.6
			[M+4H ⁺ /4]= 449.8
13.7m		6 [M+H] ⁺ =2099.5	[M+2H ⁺ /2]= 1050
g	5%		[M+3H ⁺ /3]= 700.4
			[M+4H ⁺ /4]= 525.4
			[M+5H ⁺ /5]= 420.5
10.4m		6 [M+H] ⁺ =2400.3	[M+2H ⁺ /2]=1201.1

g	5%	[M+3H ⁺ /3]= 801.1
		[M+4H ⁺ /4]= 601.0
		[M+5H ⁺ /5]= 481.0
		[M+6H ⁺ /6]= 400.9

EXEMPLO 4

Obtenção de Ac-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH-(CH₂)₈-CH₃

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

Sobre 1mmol da aminoacil-resina Fmoc-Arg(Pbf)-ClTrt-®, é desprotegido o grupo Fmoc amino-terminal como o descrito nos métodos gerais e é incorporado 3.24g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (5mmol, 5eq.) na presença de DIPCDI (770µL, 5mmol, 5eq.) e HOBt (770mg, 5mmol, 5eq.) utilizando DMF
 15 como solvente durante 1h. A resina é lavada posteriormente como o descrito nos métodos gerais e se repete o tratamento de desproteção do grupo Fmoc para incorporar o aminoácido seguinte. Seguindo os protocolos descritos se adicionam sequencialmente 1.84g de Fmoc-L-Gln-OH (5mmol, 5eq.), 1.86g de Fmoc-L-Met-OH (5mmol, 5eq.), 2.12g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH e 2.12g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (5mmol, 5eq.) na presença em cada acoplamento de 770mg de HOBt (5mmol, 5eq.) e 770µL de DIPCDI (5mmol, 5eq.), exceto na etapa de incorporação de
 20 Fmoc-L-Gln-OH em que se adicionam 1.54g de HOBt (10mmol, 10eq.).
 25

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

O peptídeo completamente protegido [Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-OH] é obtido por tratamento da peptidil-resina durante 5min, previamente
10 seca a vácuo na presença de KOH, com uma solução do 3% de TFA em DCM. Os filtrados são coletados sobre éter dietílico frio e se repete o tratamento três vezes. As soluções etéreas são submetidas ao evaporador rotativo até secar, em temperatura ambiente, o precipitado é ressuspenso em 50% de
15 MeCN em H₂O e se liofiliza. São pesados 279mg do material bruto obtido (367µmol) em um balão, se adicionam 3eq. de CH₃-(CH₂)_s-NH₂ e 30mL de DMF anidra. Adicionam-se 120µL de DIPCDI (2eq.), e deixa-se reagir com agitação magnética a 47°C. A reação é controlada mediante HPLC por desaparecimento
20 do produto inicial, sendo completa após 24h. Evapora-se o solvente até secagem e se coevapora duas vezes com DCM. O resíduo obtido [Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-NH-(CH₂)_s-CH₃] é ressuspenso em 50mL de uma mistura de TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (90:5:5) e deixa-se reagir durante 30min à
25 temperatura ambiente. Se adicionam 250mL de éter dietílico frio, o solvente é submetido ao evaporador rotativo e são realizadas duas coevaporações adicionais com éter. O resíduo é dissolvido em uma mistura de 50% de MeCN em H₂O e se liofiliza.

s	quantidade	pureza	PM teórico	PM
---	------------	--------	------------	----

obtida				experimental
11	391.2mg	92.	$[M+H]^+ =$	$[M+H^+]$
	2%		1058.3	=1057.9
				$[M+2H^+/2]$
				=529.8
15	424.5mg	90.	$[M+H]^+ =$	$[M+H^+]$
	5%		1114.74	=1114.0
				$[M+2H^+/2] =$
				557.6

EXEMPLO 5

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

	Estrutura	Peso molecular
1.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-EEMQRR-NH_2$	945,1
2.	$CH_3-(CH_2)_{10}-CO-EEMQRR-NH_2$	1029,2
3.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-EEMQRR-NH_2$	1113,4
4.	$CH_3-(CH_2)_{18}-CO-EEMQRR-NH_2$	1041,4
5.	$CH_3-(CH_2)_4-CO-EEMQRRRA-NH_2$	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.	$CH_3-(CH_2)_{14}-CO-EEMQRRRA-NH_2$	1156,6
11.	$CH_3-(CH_2)_{16}-CO-EEMQRRRA-NH_2$	1184,7

12.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{EEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1112,7
13.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{EEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1240,8
14.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1131,3
15.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1159,3
16.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1187,4
17.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1215,4
18.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1243,5
19.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1271,5
20.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1299,6
21.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1227,6
22.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{EEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1355,7
23.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1685,9
24.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1713,9
25.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1742,0
26.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1770,0
27.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1798,1
28.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1826,1
29.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1854,2
30.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	1782,2
31.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQLA} - \text{NH}_2$	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
39.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} -$ ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2771,3
40.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} -$ ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2899,4
41.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} -$ NH ₂	1574,8
42.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} -$ NH ₂	1602,8
43.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} -$ NH ₂	1630,9
44.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} -$ NH ₂	1658,9
45.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} -$ NH ₂	1687,0
46.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} -$ NH ₂	1715,0

47.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} - \text{NH}_2$	1743,1
48.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} - \text{NH}_2$	1671,1
49.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{DEANQRATKMLGSG} - \text{NH}_2$	1799,2
50.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1259,4
51.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1287,4
52.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1315,5
53.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1343,5
54.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1371,6
55.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1399,6
56.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1427,7
57.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1355,7
58.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1483,8
59.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1372,6
60.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1400,6
61.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1428,7
62.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1456,7
63.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1484,8
64.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1512,8
65.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1540,9
66.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1468,9
67.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{EEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1597,0
68.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1187,4
69.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1215,4
70.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1243,5
71.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1271,5
72.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1299,6

73.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1327,6
74.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1355,7
75.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1283,7
76.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{ELEEMQRR} - \text{NH}_2$	1411,8
77.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1258,5
78.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1286,5
79.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1314,6
80.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1342,6
81.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1370,7
82.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1398,7
83.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1426,8
84.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1354,8
85.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1482,9
86.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1373,6
87.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1401,6
88.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1429,7
89.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1457,7
90.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1485,8
91.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1513,8
92.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1541,9
93.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1469,9
94.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	1598,0
95.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1501,7
96.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1529,7
97.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1557,8
98.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1585,8
99.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1613,9
100.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1641,9
101.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1670,0

102.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1598,0
103.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQ} - \text{NH}_2$	1726,1
104.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1614,9
105.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1642,9
106.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	1671,0
107.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} -$ NH_2	1699,0
108.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} -$ NH_2	1727,1
109.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} -$ NH_2	1755,1
110.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} -$ NH_2	1783,2
111.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} -$ NH_2	1711,2
112.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{ELEEMQRRADQL} -$ NH_2	1839,3
113.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	800,0
114.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	828,0
115.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	856,1
116.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	884,1
117.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	912,2
118.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	940,2
119.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	968,3
120.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	896,3
121.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{KNLTDL} - \text{NH}_2$	1024,4
122.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1058,3
123.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1086,3
124.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1114,4

125.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1142,4
126.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1170,5
127.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1198,5
128.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1226,6
129.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1154,6
130.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{LEEMQRR} - \text{NH}_2$	1282,7
131.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1129,4
132.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1157,4
133.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1185,5
134.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1213,5
135.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1241,6
136.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1269,6
137.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1297,7
138.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1225,7
139.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} - \text{LEEMQRRRA} - \text{NH}_2$	1353,8
140.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} - \text{LEEMQRRAD} - \text{NH}_2$	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
172.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} -$ $\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	2789,2
173.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} -$ $\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	2817,3
174.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} -$ $\text{MAEDADMRNELEEMQRRADQL} - \text{NH}_2$	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-	2386,8

	SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	
199.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO- SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2414,8
200.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO- SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2442,9
201.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO- SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2370,9
202.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO- SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2499,0
203.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	1945,3
204.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	1973,3
205.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2001,4
206.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2029,4
207.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2057,5
208.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2085,5
209.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2113,6
210.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2041,6
211.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO- TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2169,7
212.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1701,0
213.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-LESTRMLQLVEE-	1729,0

	NH ₂	
214.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1757,1
215.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1785,1
216.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1813,2
217.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1841,2
218.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1869,3
219.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1797,3
220.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-LESTRMLQLVEE- NH ₂	1925,4
221.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1517,8
222.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1545,8
223.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1573,9
224.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-NKDMKEAEKNLT- NH ₂	1601,9
225.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-NKDMKEAEKNLT- NH ₂	1630,0
226.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-NKDMKEAEKNLT- NH ₂	1658,0
227.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-NKDMKEAEKNLT- NH ₂	1686,1
228.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-NKDMKEAEKNLT- NH ₂	1614,1
229.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-NKDMKEAEKNLT- NH ₂	1742,2

230.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_4 - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	2962,4
231.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_6 - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	2990,4
232.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_8 - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	3018,5
233.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	3046,5
234.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	3074,6
235.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	3102,6
236.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	3130,7
237.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{18} - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	3058,7
238.	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{20} - \text{CO} -$ IMEKADSNKTRIDEANQ $\text{RATKMLGSG} - \text{NH}_2$	3186,8
239.	Ac-EEMQRR-NH- $(\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$	973,1
240.	Ac-EEMQRR-NH- $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$	1001,1
241.	Ac-EEMQRR-NH- $(\text{CH}_2)_9 - \text{CH}_3$	1029,2
242.	Ac-EEMQRR-NH- $(\text{CH}_2)_{13} - \text{CH}_3$	1085,3
243.	Ac-EEMQRR-NH- $(\text{CH}_2)_{17} - \text{CH}_3$	1141,4
244.	Ac-EEMQRRRA-NH- $(\text{CH}_2)_5 - \text{CH}_3$	1044,4
245.	Ac-EEMQRRRA-NH- $(\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$	1072,4
246.	Ac-EEMQRRRA-NH- $(\text{CH}_2)_9 - \text{CH}_3$	1100,5
247.	Ac-EEMQRRRA-NH- $(\text{CH}_2)_{11} - \text{CH}_3$	1128,6
248.	Ac-EEMQRRRA-NH- $(\text{CH}_2)_{13} - \text{CH}_3$	1156,6
249.	Ac-EEMQRRRA-NH- $(\text{CH}_2)_{15} \text{CH}_3$	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-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI- NH- (CH ₂) ₅ -CH ₃	2660,0
266.	Ac-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI- NH- (CH ₂) ₇ -CH ₃	2688,0
267.	Ac-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI- NH- (CH ₂) ₉ -CH ₃	2716,1
268.	Ac-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI- NH- (CH ₂) ₁₁ -CH ₃	2744,2
269.	Ac-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI- NH- (CH ₂) ₁₃ -CH ₃	2772,2

270.	Ac-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI- NH- (CH ₂) ₁₅ -CH ₃	2800,3
271.	Ac-ADESLESTRMLQLVEESKDAGI- 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-	2718,2

	(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	
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-LESTRMLQLVEE-NH- (CH ₂) ₅ -CH ₃	1729,0
406.	Ac-LESTRMLQLVEE-NH- (CH ₂) ₇ -CH ₃	1757,0
407.	Ac-LESTRMLQLVEE-NH- (CH ₂) ₉ -CH ₃	1785,1
408.	Ac-LESTRMLQLVEE-NH- (CH ₂) ₁₁ - CH ₃	1813,2
409.	Ac-LESTRMLQLVEE-NH- (CH ₂) ₁₃ - CH ₃	1841,2
410.	Ac-LESTRMLQLVEE-NH- (CH ₂) ₁₅ - CH ₃	1869,3
411.	Ac-LESTRMLQLVEE-NH- (CH ₂) ₁₇ -	1897,3

	CH 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- IMEKADSNKTRIDEANQ ^o RATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₅ -CH ₃	2990,4
420.	Ac- IMEKADSNKTRIDEANQ ^o RATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₇ -CH ₃	3018,4
421.	Ac- IMEKADSNKTRIDEANQ ^o RATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₉ -CH ₃	3046,5
422.	Ac- IMEKADSNKTRIDEANQ ^o RATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₁ -CH ₃	3074,6
423.	Ac- IMEKADSNKTRIDEANQ ^o RATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₃ -CH ₃	3102,6
424.	Ac- IMEKADSNKTRIDEANQ ^o RATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₅ -CH ₃	3130,7
425.	Ac- IMEKADSNKTRIDEANQ ^o RATKMLGSG-NH- (CH ₂) ₁₇ -CH ₃	3158,7
426.	Ac-PEG ₁ -EEMQ ^o RRRA-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 - ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2921,2
442.	Ac-PEG ₂ - ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3223,6
443.	Ac-PEG ₃ - ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3526,0
444.	Ac-PEG ₄ - ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3828,3
445.	Ac-PEG ₅ - ADESLESTRMLQLVEESKDAGI-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 -NQRA TKMLGSG-NH ₂	1505,7
522.	Ac-PEG ₂ -NQRA TKMLGSG-NH ₂	1808,1
523.	Ac-PEG ₃ -NQRA TKMLGSG-NH ₂	2110,5
524.	Ac-PEG ₄ -NQRA TKMLGSG-NH ₂	2412,8
525.	Ac-PEG ₅ -NQRA TKMLGSG-NH ₂	2715,2
526.	Ac-PEG ₁ -QRA TKMLGSG-NH ₂	1391,6
527.	Ac-PEG ₂ -QRA TKMLGSG-NH ₂	1694,0
528.	Ac-PEG ₃ -QRA TKMLGSG-NH ₂	1996, 4
529.	Ac-PEG ₄ -QRA TKMLGSG-NH ₂	2298,7
530.	Ac-PEG ₅ -QRA TKMLGSG-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

EXEMPLO 6

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

5 Para determinar se os peptídeos da invenção inibem a exocitose neuronal de neurotransmissores foi observada sua atividade sobre a liberação do neurotransmissor L-glutamato de cultivos primários de neurônios de hipocampo de rata. A exocitose deste neurotransmissor em cultivos neuronais pode

10 ser conseguido mediante despolarização elétrica das células. Os cultivos primários de hipocampo embrionário de rata são preparados mediante métodos convencionais [Blanes-Mira C., Merino J.M., Valera E., Fernández-Ballester G., Gutiérrez L.M., Viniegra S., Pérez-Payá E. e Ferrer-Montio

15 A. "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" *J. Neurochem.* 88, 124-135] e se mantem em cultivo durante 14 dias em incubadora a 37°C e 5% CO₂. Os cultivos são incubados com [³H]-L-glutamina para carregá-

20 los de [³H]-L-glutamato durante 3h a 37°C. Posteriormente, é lavado o excesso de [³H]-L-glutamina, e são incubados com 0.1mM os peptídeos a estudar durante 1h a 37°C. A liberação de [³H]-L-glutamato se realiza mediante despolarização com 75mM KCl e 2mM CaCl₂ tamponado em tampão fisiológico

durante 10min a 37°C. O meio de cultivo é coletado e se quantifica a quantidade de [³H]-L-glutamato em um contador de radioatividade beta. Os resultados são organizados em relação a liberação de [³H]-L-glutamato na ausência do peptídeo e se corrige pela liberação basal na ausência de cálcio.

EXEMPLO 7

Preparação de uma composição cosmética contendo CH₃-(CH₂)₁₄-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-CONH₂

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

Em um reator suficientemente grande são pesados os componentes da Fase A e se aquece a mistura a 80°C para fundir as cêras. Em um recipiente adequado para todo o conteúdo são pesados os componentes da Fase B e aquecidos a 70°C. Se adiciona a Fase A sobre a Fase B lentamente e sob intensa agitação, e posteriormente se adiciona a Fase C na mistura anterior sob agitação. Acabada a adição, deixar esfriar com agitação suave e quando a mistura se encontrar à temperatura ambiente se adiciona uma solução aquosa de CH₃-(CH₂)₁₄-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-CONH₂ e a lecitina, faça a homogeneização e a correção do pH com trietanolamina, se necessário.

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

INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EM PESO
FASE A	
MINERAL OIL	8.0
STEARIC ACID	2.4
CETEARYL ALCOHOL	1.6

BEESWAX	0.8
<i>FASE B</i>	
GLYCERIN	2.4
AQUA (WATER)	63.4
<i>FASE C</i>	
CARBOMER	0.3
TRIETHANOLAMINE	0.9
<i>FASE D</i>	
AQUA (WATER)	15.0
CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-CONH ₂ (0.05%)	5.0
LECITHIN	0.4

EXEMPLO 8

Preparação de lipossomas contendo CH₃-(CH₂)₁₄-CO-ELEEMQRRADQLA-NH₂

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

INGREDIENTE	%EM PESO
DIPALMITOILFOSFATIDILCOLINA	4.0
CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	0.2
PHENONIP®	0.5

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



(I)

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

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

R₁ é selecionado do grupo formado por H ou grupo alquil, aril, aralquil ou acil;

10 e R₂ é selecionado do grupo formado por amino, hidroxil ou tiol, substituídos ou não com grupos alifáticos ou cíclicos,

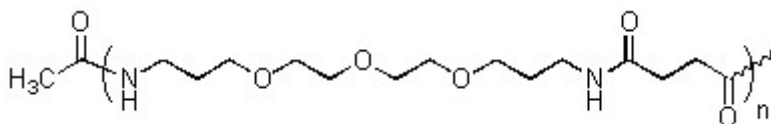
com a condição de que quando R₁ é H ou acetil, R₂ não é amino, hidroxil ou tiol não substituídos.

Num segundo aspecto importante, no peptídeo de fórmula 15 geral (I) de forma preferida R₁ é acil de C₃ a C₂₄, linear, ramificado ou cíclico, saturado ou insaturado. De forma preferente R₁ é acil de fórmula CH₃-(CH₂)_m-CO-, onde m pode variar entre 1 e 22.

20 Outro aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R₁ é um polímero de polietil englicol.

Outro aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R₁ é um polímero de polietil englicol com um peso molecular compreendido entre 25 200 e 35.000 daltons.

Outro aspecto importante da invenção no peptídeo de fórmula geral (I) de forma preferida R₁ é um polímero de polietilenglicol de fórmula



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Segundo outro aspecto importante a presente invenção

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

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

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

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

Segundo outro aspecto importante a presente invenção se refere ao uso do peptídeo de fórmula geral (I) ou seus sais cosmeticamente ou farmacêuticamente aceitáveis na preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais de expressão mediante aplicação por iontoforese na testa, no espaço entre as
25 sobrancelhas e/ou nas rugas e linhas finas ao redor da boca
30

e/ou ao redor dos olhos.

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

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

REIVINDICAÇÕES

1. Peptídeo de fórmula geral (I)

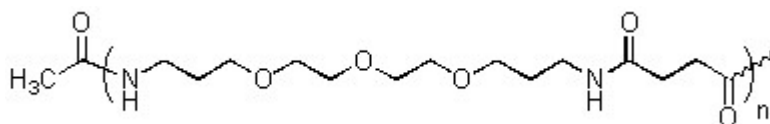


e seus sais cosmética e farmacêuticamente aceitáveis,

5 **caracterizado** pelo fato de que

R₁ é selecionado do grupo consistindo em acetil, grupo acil de fórmula CH₃-(CH₂)_m-CO-, em que m pode variar entre 1 e 22, e um polímero de polietileno glicol de fórmula

10



em que n pode variar entre 1 e 5; e

R₂ é amino, substituído ou não substituído com grupos alifáticos C₁ a C₂₄ lineares, saturados,

com a condição de que quando R₁ é acetil, R₂ é amino
15 substituído.

2. Peptídeo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado a partir do grupo consistindo de:

20



25



Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₉-CH₃

Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₁-CH₃

Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₃-CH₃

Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₅-CH₃

5 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₇-CH₃

Ac-PEG₁-EEMQRR-NH₂

Ac-PEG₂-EEMQRR-NH₂

Ac-PEG₃-EEMQRR-NH₂

Ac-PEG₄-EEMQRR-NH₂

10 Ac-PEG₅-EEMQRR-NH₂

e seus sais cosmética e farmacêuticamente aceitáveis.

3. Processo para a obtenção de um peptídeo de fórmula geral (I) como definido na reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que se realiza em fase sólida.

15 4. Composição cosmética ou farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende uma quantidade cosmética ou farmacêuticamente efetiva de ao menos um peptídeo de fórmula geral (I) como definido na reivindicação 1 ou 2, e ao menos um excipiente ou adjuvante cosmética ou
20 farmacêuticamente aceitável.

5. Composição cosmética ou farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizada** pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) está incorporado em um sistema de liberação sustentada ou em um veículo cosmética
25 ou farmacêuticamente aceitável selecionado do grupo consistindo em lipossomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsões, nanoemulsões, milipartículas, micropartículas e
30 nanopartículas.

6. Composição cosmética ou farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o peptídeo de fórmula geral (I) está adsorvido sobre um suporte de polímero orgânico ou mineral sólido cosmética ou farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo consistindo em talco, bentonita, silício, amido ou maltodextrina.

7. Composição cosmética ou farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade adicional cosmética ou farmaceuticamente efetiva de um agente ativo selecionado do grupo consistindo em um agente exfoliante, um agente umectante, um agente de despigmentação ou clareador, um agente de pró-pigmentação, um agente de marcação anti-estiramento, um agente anti-rugas, um agente anti-oxidante, um agente anti-glicação, um inibidor da NO-sintase, um agente anti-envelhecimento, um agente que pode reduzir e/ou eliminar as bolsas embaixo dos olhos, um agente para a estimulação da síntese de moléculas dérmicas ou epidérmicas e/ou para prevenir sua degradação, um agente que estimula a proliferação de fibroblastos e/ou queratinócitos e para estimular a diferenciação queratinocítica, agentes previstos para melhorar a união dérmica-epidérmica, um agente relaxante da pele, um agente reafirmante, um agente anti-poluição atmosférica e/ou anti-radicais livres, um agente que atue sobre a circulação capilar e/ou microcirculação, um agente calmante, um agente anti-inflamatório, um agente anti-microbiano, um agente anti-fúngico, um agente que atue sobre o metabolismo celular, um agente que atue sobre a circulação capilar e/ou

microcirculação, vitaminas, um agente quelante, um agente de fotoproteção orgânico ou mineral que é ativo contra os raios ultravioleta A e/ou B, e mistura dos mesmos.

8. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) como
5 definido na reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para ou tratamento de condições em mamíferos que requeiram regulação da exocitose neuronal.

9. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) como
10 definido na reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica para tratamento, limpeza ou cuidado da pele.

10. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) como
15 definido na reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas faciais e/ou a assimetria facial.

11. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 10, **caracterizado** pelo fato de ser para
20 a preparação de uma composição cosmética ou farmacêutica que reduz e/ou elimina as rugas de expressão facial.

12. Uso de um peptídeo de fórmula geral (I) como
definido na reivindicação 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de uma composição cosmética ou
25 farmacêutica que reduz e/ou elimina a espasmodicidade muscular.

% de liberação de glutamato

Inibição da excitose neuronal

% de inibição da liberação de glutamato

