

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 286**

51 Int. Cl.:

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2007 PCT/ES2007/000603**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2008 WO08049945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2007 E 07823010 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2123673**

54 Título: **Péptidos inhibidores de la exocitosis neuronal**

30 Prioridad:

25.10.2006 ES 200602720

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.10.2017

73 Titular/es:

**BCN PEPTIDES, S.A. (100.0%)
Polígono Industrial Els Vinyets-Els Fogars, Ctra.
Comarcal 244, km 22
08777 Sant Quintí de Mediona, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CARREÑO SERRAIMA, CHRISTINA;
PONSATI OBIOLS, BERTA;
VAN DEN NEST, WIM;
FERNÁNDEZ CARNEADO, JIMENA;
FERRER MONTIEL, ANTONIO;
CEBRIÁN PUCHE, JOAN y
ALMIÑANA DOMENECH, NURIA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 638 286 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Péptidos inhibidores de la exocitosis neuronal

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a péptidos capaces de regular la exocitosis neuronal y a composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen dichos péptidos de utilidad en el tratamiento de las condiciones que requieran una regulación de la exocitosis neuronal, tales como por ejemplo la espasticidad de los músculos, la asimetría facial y/o las arrugas faciales, preferentemente las arrugas de expresión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Uno de los signos más visibles del envejecimiento humano son los cambios que experimenta la piel: sequedad, aparición de manchas, flaccidez y arrugas. Estos efectos pueden ser causados por agentes externos como la exposición constante al sol, la contaminación atmosférica o el contacto con agentes químicos presentes en, por ejemplo, productos de limpieza, pero también son consecuencia de cambios fisiológicos, bioquímicos e histológicos intrínsecos del organismo humano, debidos a la disminución de la síntesis de proteínas como el colágeno o la elastina, a un aumento de la proteólisis, y a una rotura general de la barrera de la piel, del tejido conectivo y de la cohesión.

15 Se han descrito distintos principios activos para la prevención o disminución de los síntomas del envejecimiento, tales como, por ejemplo, retinoides, hidroxiácidos, flavonoides o derivados de vitamina C y E. Dichos compuestos actúan normalmente mejorando la hidratación de la piel, aumentando la renovación celular o previniendo la degeneración de los tejidos que forman la piel; sin embargo, su eficacia en la prevención o tratamiento de las arrugas faciales causadas por la contracción de los músculos es limitada. La base o mecanismo de formación de las arrugas faciales de expresión es una tensión de los músculos de la epidermis que arrastran la piel hacia el interior. Esta tensión muscular es el resultado de una hiperactividad de los nervios que enervan los músculos faciales. La hiperactividad nerviosa se caracteriza por una liberación incontrolada y excesiva de neurotransmisores que excitan las fibras musculares. A tal fin, las moléculas que regulen la exocitosis neuronal contribuyen a relajar la tensión muscular y, consecuentemente, a eliminar las arrugas faciales.

20 Existe, pues, la necesidad de desarrollar nuevos principios activos con eficacia probada para la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para regular la exocitosis neuronal y, por tanto, para tratar la espasticidad de los músculos y reducir y/o eliminar la asimetría facial y/o las arrugas faciales, especialmente las arrugas de expresión.

25 30 Las arrugas de expresión son las arrugas consecuencia del estrés ejercido por las contracciones de los músculos faciales responsables de producir las expresiones faciales sobre la piel del rostro. Las arrugas de expresión se suelen localizar en la frente, en el espacio entre las cejas, alrededor de la boca y/o alrededor de los ojos. Dependiendo de la forma del rostro, la frecuencia de las expresiones y la existencia de tics (movimientos convulsivos, que se repiten con frecuencia, producidos por la contracción involuntaria de uno o varios músculos, en este caso músculos faciales), las arrugas de expresión pueden aparecer incluso durante la adolescencia. Los factores externos como la exposición al sol acentúan su profundidad y su visibilidad.

35 40 Con el objetivo de reducir y/o eliminar las arrugas de expresión se han empleado ampliamente las toxinas botulínicas, en especial el serotipo A (BOTOX® Cosmetic, Allergan Inc.) [Carruthers J.D. y 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]. El tratamiento terapéutico y cosmético con BOTOX® consiste en la inyección localizada de preparados farmacéuticos (complejo botulina A-hematoglutina, 500 kDa) diluidos en las zonas donde se localiza la tensión muscular. Los efectos paralíticos de la toxina son reversibles con una duración media de 6 meses [Jankovic J. y 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].

45 El tratamiento, por tanto, requiere la inyección repetida de toxina botulínica. El problema principal de este tratamiento es la posibilidad de que se desencadene una reacción inmune contra el preparado farmacéutico debido a que por su tamaño molecular puede ser reconocido por el sistema inmunitario del paciente. La aparición de anticuerpos contra la toxina botulínica constituye un grave problema ya que contribuye a una clara pérdida de eficacia del tratamiento [Jankovic J. y 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. y Brin M.F. (1997) "Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications" *Muscle Nerve Suppl.* 6, S129-S145; Davis L.E. (1993) "Botulinum toxin-from poison to medicine" *West J. Med.* 128, 25-28; Hughes A.J. (1994) "Botulinum toxin in clinical practise" *Drugs* 48, 888-893; Hambleton P. (1992) "Clostridium botulinum toxins a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use" *J. Neurol.* 239, 16-20; Borodic G.E.

y Pearces L.B. (1994) "New concepts in botulinum toxin therapy" *Drug Safety* 11, 145-152; Brin M.F., Blitzer A., Stewart C., Pine Z., Borg-Stein J., Miller J., Nagalapura N.S. y Rosenfeld D.B. (1993) "Disorders with excessive muscle contraction: Candidates for treatment with intramuscular botulinum toxin (BoTox®)" *Botulinum and Tetanus Neurotoxins* (Ed. B.R. DasGupta), 559-576]. Esta pérdida de eficacia del tratamiento con BOTOX® conlleva la necesidad de aumentar la concentración del preparado en tratamientos posteriores, lo que a su vez produce una potenciación de la respuesta inmune. Como alternativa al tratamiento con toxina botulínica del serotipo A se ha barajado el uso de serotipos distintos de las toxinas botulínicas, tales como BoTox B, BoTox F y BoTox E. No obstante, la aplicación de preparados farmacéuticos con serotipos distintos no puede considerarse una solución al problema puesto que, tarde o temprano, la reacción inmune se puede volver a producir. Además, el tratamiento con toxinas botulínicas es caro debido, principalmente, a la labilidad e inestabilidad de las preparaciones farmacéuticas que las contienen.

Existe, por tanto, una necesidad imperiosa de desarrollar moléculas que imiten los efectos paráliticos de las toxinas botulínicas pero que estén dotadas de estructuras moleculares mucho más sencillas y estables, que no induzcan reacciones inmunes, y cuyo coste de producción sea económico. Las moléculas con una naturaleza peptídica cumplen estas propiedades.

A nivel molecular, las toxinas botulínicas son proteasas que degradan proteínas neuronales que están involucradas en el mecanismo de exocitosis activada por el ión calcio [Schiavo G., Rossetto O. y Montecucco C. (1996) "Bases Moleculares del tétanos y del botulismo" *Investigación y Ciencia* 234, 46-55; Montecucco C. y Schiavo G. (1994) "Mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins" *Mol. Microbiol.* 13, 1-8; Schiavo G., Rossetto O., Benfenati F., Poulain B. y Montecucco, C. (1994) "Tetanus and botulinum neurotoxins are zinc proteases specific for components of the neuroexocytosis apparatus" *Ann. NY Acad. Sci.* 710, 65-75]. Por ejemplo, la toxina botulínica A, la más comúnmente utilizada en la práctica clínica y en cosmética por sus aplicaciones en la eliminación de las arrugas faciales y de la asimetría facial, y para suavizar la sintomatología de enfermedades espasmódicas, trunca la proteína neuronal SNAP-25. Esta proteína SNAP-25 juega un papel importante en la neurosecreción puesto que está involucrada en la formación de un complejo proteico (conocido como complejo SNARE o de fusión) que dirige y controla la liberación de la acetilcolina acumulada en vesículas. El núcleo de dicho complejo de fusión está formado por las proteínas syntaxina y SNAP-25, localizadas en la membrana plasmática presináptica, y la proteína sinaptobrevina o VAMP, localizada en la membrana plasmática vesicular [Calakos N. y 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. y Brunger A.T. (1998) "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" *Nature* 395, 347-353]. La función principal del complejo de fusión es aproximar y poner en contacto la vesícula cargada de neurotransmisor (acetilcolina) con la membrana plasmática presináptica [Calakos N. y 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. y Brunger A.T. (1998) "Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4Å resolution" *Nature* 395, 347-353]. De esta forma, en respuesta a una elevación de la concentración de calcio, se favorecerá la fusión de ambas membranas plasmáticas, produciendo así la liberación del neurotransmisor. Por tanto, dicho complejo proteico SNARE de fusión y anclaje vesicular constituye una diana clave para controlar la neurosecreción. El truncamiento de cualquiera de las proteínas que forman el complejo de fusión previene su ensamblaje y, por tanto, inhibe la liberación vesicular y regula la exocitosis neuronal.

Es conocido en el estado de la técnica que ciertos péptidos derivados de las secuencias de las proteínas que forman el complejo SNARE son capaces de inhibir la exocitosis neuronal, tales como por ejemplo los péptidos derivados de los dominios amino y carboxilo de la proteína SNAP-25 [Apland J.P., Biser J.A., Adler M., Ferrer-Montiel A.V., Montal M., Canaves J.M. y 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. y Wilson M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca²⁺-dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10471-10476; Ferrer-Montiel A.V., Gutierrez L.M., Apland J.P., Canaves J.M., Gil A., Viniestra S., Biser J.A., Adler M. y Montal M. (1998) "The 26-mer peptide released from cleavage by botulinum neurotoxin E inhibits vesicle docking" *FEBS Lett.* 435, 84-88; Gutierrez L.M., Canaves J.M., Ferrer-Montiel A.V., Reig J.A., Montal M. y Viniestra S. (1995) "A peptide that mimics the carboxy-terminal domain of SNAP-25 blocks Ca²⁺-dependent exocytosis in chromaffin cells" *FEBS Lett.* 372, 39-43; Gutierrez L.M., Viniestra S., Rueda J., Ferrer-Montiel A.V., Canaves J.M. y 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., Viniestra S., Gutierrez L.M., Perez-Payá E. y Ferrer-Montiel A. (2004) "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP-25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" *J. Neurochem.* 88, 124-135], los péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la syntaxina [Martin F., Salinas E., Vazquez J., Soria B. y Reig J.A. (1996) "Inhibition of insulin release by synthetic peptides show that the H3 region at the C-terminal domain of syntaxin-1 is crucial for Ca²⁺-but not for guanosine 5'-[gamma-thio]triphosphate-induced secretion" *Biochem. J.* 320, 201-205], de la sinaptobrevina [Cornille F., Deloye F., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P. y 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], de la sinaptotagmina [Mehta P.P., Batternger E. y

Wilson M. (1996) "SNAP-25 and synaptotagmin involvement in the final Ca^{2+} -dependent triggering of neurotransmitter exocytosis" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10471-10476] y de la proteína snapin [Ildardi J.M., Mochida S. y Sheng Z.H. (1999) "Snapin: A SNARE associated protein implicated in synaptic transmission" *Nat. Neurosci.* 2, 119-124]. Del mismo modo, se han descrito también péptidos sintéticos obtenidos por diseño racional o por rastreo de librerías químicas sintéticas que son capaces de interferir en la formación del complejo SNARE inhibiendo la exocitosis neuronal [Blanes-Mira C., Pastor M.T., Valera E., Fernández-Ballester G., Merino J.M., Gutierrez L.M., Perez-Paya E. y Ferrer-Montiel A. (2003) "Identification of SNARE complex modulators that inhibit exocytosis form an α -helix-constrained combinatorial library" *Biochem J.* 375, 159-166].

La aplicación industrial de este tipo de compuestos ha sido limitada. La industria cosmética ha realizado importantes esfuerzos para desarrollar compuestos que imiten la acción de las toxinas botulínicas con uso exclusivo en el tratamiento y prevención de la formación de las arrugas de expresión [Blanes-Mira C., Clemente J., Jodas G., Gil A., Fernández-Ballester G., Ponsati B., Gutierrez L.M., Pérez-Payá E. y Ferrer-Montiel, A. (2002) "A synthetic hexapeptide (Argireline[®]) with anti-wrinkle activity" *Int. J. Cosmetic Res.* 24, 303-310]. En concreto, la patente EP1.180.524 de Lipotec, S.A. describe péptidos derivados del fragmento amino-terminal de la proteína SNAP-25 que poseen efecto antiarrugas, y la solicitud de patente internacional WO97/34620 describe también péptidos derivados de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, en concreto de su región carboxi-terminal, o de la sinaptobrevina o de la sintaxina capaces de inhibir la exocitosis neuronal.

El documento WO 2006/094193 A2 da a conocer composiciones para liberación transdérmica con una actividad biológica similar a la toxina botulínica, con menor nivel de toxicidad y menor peso molecular para incrementar su penetración de la piel. Las composiciones contienen un oligopéptido que comprende la secuencia de aminoácidos EEMQRR asociada a un portador cargado positivamente. El oligopéptido puede, opcionalmente, estar modificado mediante la adición de grupos funcionales o de una secuencia adyacente de 3-14 aminoácidos neutros o no polares con el fin de incrementar la penetración transdérmica.

El documento WO 2005/105029 A1 da a conocer composiciones para mejorar la firmeza de la piel, que comprenden péptidos modificados con isoleucil-lisil-valil-alanil-valina como secuencia base.

El documento WO 2006/106164 A1 da a conocer una composición dermofarmacéutica o cosmética que comprende péptidos derivados de encefalina para reducir y/o eliminar las arrugas faciales.

El documento WO 2004/099237 A1 da a conocer tripéptidos y derivados de los mismos para aplicación cosmética para mejorar la estructura de la piel.

El documento Veronese *et al.* (2005) "PEGylation, successful approach to drug delivery" *Drug Discovery Today* 10 (21), 1451-1458, da a conocer que la pegilación incrementa el potencial de los péptidos y las proteínas como agentes terapéuticos.

El documento Chicharro C. *et al.* (2001) "N-terminal fatty acid substitution increases the leishmanicidal activity of CA(1-7)M(2-9), a Cecropin-Melittin hybrid peptide" *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45 (9), 2441-2449, da a conocer que la acilación de la lisina N-terminal del péptido híbrido sintético cecropin A-melittin (CA(1-17)M(2-9) (KWKLFFKKIGAVLKVL-NH₂) con ácidos grasos lineales saturados incrementa la actividad leishmanicida del péptido, pero la acilación del residuo N ϵ -7 lisina provoca una reducción drástica en la actividad del péptido.

El documento Tsutsumi Y. *et al.* (2000) "Site-specific chemical modification with polyethylene glycol of recombinant immunotoxin anti-Tac(Fv)PE38 (LMB-2) improves antitumor activity and reduces animal toxicity and immunogenicity" *PNAS* 97 (15), 8548-8553, da a conocer que la pegilación de la inmunotoxina recombinante anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2) incrementa la estabilidad y la actividad antitumoral, acompañada por una disminución en la toxicidad e inmunogeneidad animal.

Ninguna de las patentes descritas anteriormente se refiere a derivados de la proteína SNAP-25 modificados químicamente de manera irreversible como agentes reguladores de la exocitosis neuronal. La patente EP1.180.524 describe potenciales modificaciones químicas reversibles de los péptidos del extremo amino-terminal de la proteína SNAP-25 con el fin de aumentar su biodisponibilidad y su facilidad de paso a través de la barrera hematoencefálica y del tejido epitelial, tales como la esterificación de las cadenas laterales de los residuos de aspártico y glutámico, que posteriormente van a ser degradadas in vivo por esterazas intracelulares, recuperándose el péptido no modificado responsable de la actividad biológica. Sorprendentemente, el solicitante de la presente invención ha descubierto que modificaciones químicamente irreversibles de los extremos amino y/o carboxil de dichos péptidos no sólo les confieren mayor resistencia a la degradación frente a proteasas intracelulares, provocando una mayor duración de su efecto como reguladores de la exocitosis neuronal, sino que sorprendentemente son capaces de incrementar su eficacia in vitro de dos a treinta veces respecto a la del correspondiente péptido no modificado.

La modificación de proteínas con cadenas lipídicas está descrita como modificación irreversible cuando ésta se realiza sobre grupos amino presentes en sus secuencias, bien sea en su extremo amino-terminal, bien sea en las cadenas laterales de los residuos de lisina, mientras que cuando ésta se realiza sobre los grupos tiol de los residuos de cisteína se considera reversible, ya que el péptido o proteína modificados son hidrolizados in vivo por las correspondientes tioesterasas [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]. El estado de la técnica describe ejemplos de modificaciones irreversibles de péptidos con derivados de cadenas de ácidos grasos con el objetivo de mejorar su eficacia in vivo, aumentando su permeación a través de la piel [Lintner K. y Peschard O. (2000) "Biologically active peptides: from a laboratory bench curiosity to a functional skin care product" *Int. J. Cosmet. Sci.* 22, 207-218] o consiguiendo una mejor respuesta inmunológica para su desarrollo como potenciales vacunas [Gahery H., Choppin J., Bourgault I., Fischer E., Maillere B. y Guillet J.G. (2005) "HIV preventive vaccine research at the ANRS: the lipopeptide vaccine approach" *Therapie* 60, 243-248], así como para inducir un mayor efecto citotóxico bien sea en bacterias [Eisenstein B.I. (2004) "Lipopeptides, focusing on daptomycin, for the treatment of Gram-positive infections" *Expert Opin. Investig. Drugs* 13, 1159-1169] o en hongos [Avrahami D. y 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 modificaciones no siempre provoca un cambio en la eficacia in vitro de dichos péptidos; por ejemplo la palmitoilación del tripéptido GHK no modifica su capacidad de inducir la síntesis de colágeno en fibroblastos [Lintner K. y 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 un experto en la materia en el momento de la presente invención no podría predecir si la modificación de un péptido con un grupo hidrocarbonado aumentaría, disminuiría o dejaría inalterada su eficacia in vitro respecto al correspondiente péptido sin modificar.

Es también conocida en el estado de la técnica la modificación química irreversible de péptidos y proteínas mediante la incorporación covalente de unidades repetitivas de polietilenglicol, conocida como "PEGilación", básicamente con el fin de aumentar el tiempo de vida media in vivo, disminuir la toxicidad y reducir la inmunogenicidad y antigenicidad de los péptidos y proteínas [Savoca K.V., Abuchowski A., van Es T., Davis F.F. y 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. y Pastan I. (1993) "Polyethylene glycol-modified chimeric toxin composed of transforming growth factor α and *Pseudomonas* exotoxin" *Cancer Res.* 53, 4588-4594; Clark R., Olson K., Fuh G., Marian M., Mortensen D., Teshima G., Chang S., Chu H., Mukku V., Canova-Davis E., Somers T., Cronin M., Winkler M. y Wells J.A. (1996) "Long-acting growth hormones produced by conjugation with polyethylene glycol" *J. Biol. Chem.* 271, 21969-21977; He X.H., Shaw P.C. y 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. y Chess R.B. (2003) "Effect of PEGylation on pharmaceuticals" *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 214-221]. Los ejemplos existentes en el estado de la técnica describen modificaciones de los péptidos y proteínas con el objetivo de mejorar sus propiedades farmacológicas de distribución y eliminación y así mejorar su actividad biológica in vivo sin alterar su actividad biológica in vitro, pero en ningún caso sugieren que la potencial PEGilación pueda incrementar la actividad biológica de la proteína in vitro, más bien al contrario, existen ejemplos descritos como el caso del interferón PEGilado en que la actividad in vitro se ve reducida comparándola con la del interferón nativo [Rajender Reddy K., Modi M.W. y 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].

Sorprendentemente, la presente invención demuestra que la modificación química de manera irreversible de secuencias peptídicas derivadas de la proteína SNAP-25 es capaz de aumentar la eficacia de dichas secuencias en la inhibición de la exocitosis neuronal. No existe ningún indicio en el estado de la técnica que dichas modificaciones deban incrementar la eficacia inhibitoria de dichos péptidos, por lo que un experto en la materia no podría deducir la naturaleza de las modificaciones requeridas de los péptidos para incrementar su capacidad inhibitoria de la exocitosis neuronal.

Así pues, la presente invención proporciona una solución novedosa a las necesidades existentes que comprende el descubrimiento de unas secuencias peptídicas derivadas de la proteína SNAP-25 modificadas químicamente de manera irreversible capaces de inhibir la exocitosis neuronal de manera más eficaz y prolongada que los correspondientes péptidos no modificados ya conocidos en el estado de la técnica.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una solución sencilla, eficaz y sin riesgos para la regulación de la exocitosis neuronal, que comprende la aplicación en el cuerpo de un mamífero de una composición que contiene, al menos, un

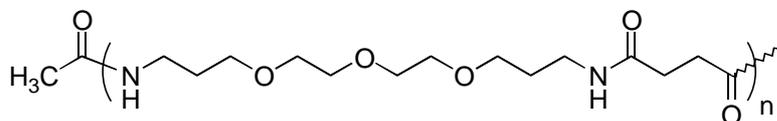
péptido que tiene una secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25 y está modificado químicamente de manera irreversible en sus extremos amino y/o carboxil.

Por lo tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a un péptido capaz de regular la exocitosis neuronal, un péptido con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- 5 CH₃-(CH₂)₄-CO-EEMQRR-NH₂
- CH₃-(CH₂)₆-CO-EEMQRR-NH₂
- CH₃-(CH₂)₈-CO-EEMQRR-NH₂
- CH₃-(CH₂)₁₀-CO-EEMQRR-NH₂
- CH₃-(CH₂)₁₂-CO-EEMQRR-NH₂
- 10 CH₃-(CH₂)₁₄-CO-EEMQRR-NH₂
- CH₃-(CH₂)₁₆-CO-EEMQRR-NH₂
- CH₃-(CH₂)₁₈-CO-EEMQRR-NH₂
- CH₃-(CH₂)₂₀-CO-EEMQRR-NH₂
- 15 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₅-CH₃
- Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₇-CH₃
- Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₉-CH₃
- Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₁-CH₃
- Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₃-CH₃
- Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₅-CH₃
- 20 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₇-CH₃
- Ac-PEG₁-EEMQRR-NH₂
- Ac-PEG₂-EEMQRR-NH₂
- Ac-PEG₃-EEMQRR-NH₂
- Ac-PEG₄-EEMQRR-NH₂
- 25 Ac-PEG₅-EEMQRR-NH₂

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y sus sales cosméticamente y farmacéuticamente aceptables.

La estructura de Ac-PEG_n es



donde n puede variar de 1 a 5.

- 30 Los péptidos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros; por ejemplo, los aminoácidos que los componen pueden tener configuración L-, D-, o ser racémicos independientemente uno de otro. Por tanto, es posible obtener mezclas isoméricas así como racémicos o mezclas diastereoméricas, o diastereómeros puros o enantiómeros, dependiendo del número de carbonos asimétricos y de qué isómeros o mezclas isoméricas estén presentes. Las estructuras preferidas de los péptidos de la invención son isómeros puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros.
- 35

Los términos "grupo" y "bloque" se utilizarán para diferenciar entre especies químicas que permiten sustitución o que pueden ser sustituidas ("grupo"), y aquellas que no permiten sustitución o que no pueden ser sustituidas ("bloque"). De esta forma, cuando el término "grupo" se usa para describir un sustituyente químico, el material químico descrito incluye tanto el grupo no sustituido como aquel que contiene los átomos de O, N o S.

- 40 En el contexto de la presente invención "secuencia de aminoácidos derivada de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25" significa cualquier secuencia de aminoácidos o fragmento contenido en la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25, definida por la SEQ ID No.1, o cualquier secuencia de aminoácidos que difiera de una secuencia contenida en la secuencia SEQ ID No.1 por mutación, inserción, delección o sustitución de al menos un aminoácido, o por degeneración del código genético, siempre y cuando corresponda a un péptido que posea la actividad de la proteína SNAP-25. Las mutaciones, inserciones o sustituciones pueden tener lugar mediante aminoácidos codificados genéticamente o mediante aminoácidos no codificados, naturales o sintéticos, tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, citrulina, ornitina, sarcosina, desmosina, norvalina, ácido 4-aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 6-aminohexanoico, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, 4-clorofenilalanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,4-diaminobutírico, cicloserina, carnitina, cistina, penicilamina, ácido piroglutámico, tienilalanina,
- 50

hidroxiprolina, *allo*-isoleucina, *allo*-treonina, ácido isonipecótico, isoserina, fenilglicina, estatina, β -alanina, norleucina, *N*-metilaminoácidos, β -aminoácidos o γ -aminoácidos entre otros, así como sus derivados. Una lista de los aminoácidos sintéticos se puede encontrar en el artículo "Unusual amino acids in peptide synthesis" de Roberts D.C. y Vellaccio F., en *The Peptides*, Vol. 5 (1983), Chapter VI, Gross E. and Meienhofer J., Eds., Academic Press, New York, USA o bien en los catálogos comerciales de las empresas especializadas del sector, como por ejemplo NeoMPS, Bachem, Novabiochem, Sigma-Aldrich, Peptides International, Advanced ChemTech, Chem-Impex, Maybridge Chemical, Chirotech Technology, Peninsula Laboratories o RSP Amino Acid Analogues, entre otras.

Dentro de los péptidos de la invención derivados de la secuencia de aminoácidos de SNAP-25 definida por la SEQ ID No.1 y modificados químicamente de manera irreversible, las secuencias preferidas son aquellas que poseen una secuencia de aminoácidos contenida en la región comprendida entre los residuos 12 a 17, definida por la SEQ ID No.11.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentran las sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables de los péptidos proporcionados por esta invención. El término "sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables" incluye las sales habitualmente utilizadas para formar sales metálicas o sales de adición de ácidos, bien sean sales de adición de ácido orgánico (tales como por ejemplo acetato, citrato, oleato, trifluoroacetato, oxalato o gluconato, entre otros) o sales de adición de ácido inorgánico (tales como por ejemplo cloruro, sulfato, borato o carbonato, entre otros). La naturaleza de la sal no es crítica, siempre y cuando sea cosméticamente o farmacéuticamente aceptable. Las sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables de los péptidos de la invención pueden obtenerse por métodos convencionales, bien conocidos en el estado de la técnica.

La síntesis de los péptidos de la invención puede realizarse según métodos convencionales, conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo la adaptación de los métodos de síntesis de péptidos en fase sólida [Stewart J.M. y Young J.D. (1984) "Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd edition" Pierce Chemical Company, Rockford, Illinois; Bodanzsky M. y Bodanzsky A. (1984) "The practice of Peptide Synthesis" Springer Verlag, New York; Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralt E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, USA)], la síntesis en solución, una combinación de los métodos de síntesis en fase sólida y en solución o la síntesis enzimática [Kullmann W. (1980) "Proteases as catalysts for enzymic syntheses of opioid peptides" *J.Biol.Chem.* 255, 8234-8238]. Los péptidos se pueden obtener igualmente por fermentación de una cepa bacteriana, que está modificada o no por ingeniería genética con el objetivo de producir las secuencias deseadas, o bien por hidrólisis controlada de proteínas de origen animal o vegetal, preferentemente de origen vegetal, que libere fragmentos peptídicos que contengan, al menos, la secuencia deseada.

Por ejemplo, un método de obtención de los péptidos de la invención es aquel en el cual se hace reaccionar un fragmento del péptido de la invención que posee un grupo carboxilo libre o un derivado reactivo de éste, con un fragmento complementario, que posee un grupo amino, con al menos un átomo de hidrógeno libre, con la consecuente formación de un enlace tipo amida, y donde los grupos funcionales de dichos fragmentos que no participan en la formación del enlace tipo amida, si los hubiera, están convenientemente protegidos, con grupos protectores temporales o permanentes.

Otro ejemplo de método de obtención de los péptidos de la invención es aquel en el cual se hace reaccionar un fragmento del péptido de la invención que posee un grupo saliente, como por ejemplo el grupo tosilo, el grupo mesilo y grupos halógeno entre otros, con un fragmento complementario que posee un grupo amino con al menos un átomo de hidrógeno libre mediante una reacción de sustitución nucleófila, y donde los grupos funcionales de dichos fragmentos que no participan en la formación del enlace N-C, si los hubiera, están convenientemente protegidos, con grupos protectores temporales o permanentes. Ejemplos de grupos protectores, su introducción y su eliminación, están descritos en la literatura [Greene T.W. (1981) "Protective groups in organic synthesis" John Wiley & Sons, New York; Atherton B. y Sheppard R.C. (1989) "Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach" IRL Oxford University Press]. El término "grupos protectores" incluye también a los soportes poliméricos empleados en la síntesis en fase sólida.

Cuando la síntesis se realiza total o parcialmente en fase sólida, se pueden citar como soportes sólidos a utilizar en el método de la invención: los soportes hechos de poliestireno, polietilenglicol injertado en poliestireno y similares, tales como por ejemplo resinas *p*-metilbenzidrilamina (MBHA [Matsueda G.R. y 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., Sotiriou P., Wenqing Y. y Schäfer W. (1989) "Darstellung geschützter peptid-fragmente unter einatz substituierter triphenylmethyl-harze" *Tetrahedron Lett.* 30, 3943-3946;(b) Barlos K., Gatos D., Kopolos S., Papaphotiu G., Schäfer W. y Wenqing Y. (1989) "Veresterung von partiell geschützten peptid-fragmenten mit harzen. Einsatz von 2-chlorotritylchlorid zur synthese von Leu15 -gastrin I" *Tetrahedron Lett.* 30, 3947-3951], resinas TentaGel® (Rapp Polymere GmbH), resinas ChemMatrix® (Matrix Innovation, Inc) y similares, que pueden incluir o no un espaciador lábil, tal como ácido 5-(4-aminometil-3,5-dimetoxifenoxi) valérico (PAL) [Albericio F., Kneib-Cordonier N., Biancalana S., Gera L., Masada

- 5 *R.I., Hudson D. y Barany G. (1990) "Preparation and application of the 5-(4-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)aminomethyl-3,5-dimethoxy-phenoxy)-valeric acid (PAL) handle for the solid-phase synthesis of C-terminal peptide amides under mild conditions" J. Org. Chem. 55, 3730-3743], ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)] fenoxiacético (AM) [Rink H. (1987) "Solid-phase synthesis of protected peptide fragments using a trialkoxy-diphenyl-methylester resin" Tetrahedron Lett. 28, 3787-3790], Wang [Wang S.S. (1973) "p-Alkoxybenzyl Alcohol Resin and p-Alkoxybenzyloxycarbonylhydrazide Resin for Solid Phase Synthesis of Protected Peptide Fragments" J.Am.Chem.Soc. 95, 1328-1333] y similares, que permiten la desprotección y escisión simultánea del compuesto del soporte polimérico.*
- 10 Los péptidos de la invención pueden administrarse para regular la exocitosis neuronal por cualquier medio que produzca el contacto de los compuestos con el sitio de acción del mismo en el cuerpo de un mamífero, preferiblemente el del ser humano, en forma de composición que los contiene. En este sentido, la invención proporciona una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un péptido de fórmula general (I) o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones pueden ser preparadas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
- 15 Los péptidos de la invención se utilizan en la composición cosmética o farmacéutica de la presente invención a unas concentraciones cosméticamente o farmacéuticamente efectivas para conseguir el efecto deseado; preferentemente entre el 0,0000001% (en peso) y el 20% (en peso); preferentemente entre el 0,00001% (en peso) y el 10% (en peso) y más específicamente entre el 0,0001% (en peso) y el 5% (en peso).
- 20 Los péptidos objeto de la presente invención tienen una solubilidad en agua variable, según sea la naturaleza de su secuencia o la modificación en los extremos amino y carboxil que presenten. Aquellos que no sean solubles en agua pueden solubilizarse en solventes convencionales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables tales como por ejemplo etanol, propanol o isopropanol, propilenglicol, glicerina, butilenglicol o polietilenglicol.
- 25 La cantidad farmacéuticamente efectiva de los péptidos y/o composiciones farmacéuticas según la invención, que debe administrarse para tratar una condición patológica, así como su dosificación, dependerá de numerosos factores, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, el método y frecuencia de administración y de los péptidos particulares a utilizar.
- 30 Las composiciones farmacéuticas que contienen los péptidos de la invención pueden presentarse en cualquier forma de administración, por ejemplo, sólida o líquida, y pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, oralmente, nasalmente, parenteralmente, rectalmente, tópicamente o transdérmicamente, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticos necesarios para la formulación de la forma de administración deseada. En el contexto de la presente invención, el término "parenteral" incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares tales como por ejemplo intravenosas, intramusculares, espinales, intracraneales, intraarticulares, intratecales e intraperitoneales, así como cualquier otra inyección similar o técnica de infusión. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.
- 35 Los péptidos de la invención también se pueden incorporar previamente en sistemas de liberación sostenida y/o en sistemas de vehiculización cosméticos o farmacéuticos como liposomas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microsferas y nanoesferas, lipoesferas, milicápsulas, microcápsulas y nanocápsulas, así como en microemulsiones y nanoemulsiones, con el fin de conseguir una mayor penetración del principio activo y/o mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del mismo. Las formulaciones de liberación controlada pueden prepararse mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, y pueden administrarse, por ejemplo, por administración tópica incluyendo los parches adhesivos, u oralmente, rectalmente o implantación subcutánea, o por implantación directa en una parte del cuerpo concreta, y
- 40 45 preferentemente deben liberar una cantidad relativamente constante de los péptidos de la invención. La cantidad de péptido contenida en la formulación de liberación controlada dependerá, por ejemplo, del sitio de administración, la cinética y duración de la liberación del péptido de la invención así como la naturaleza de la condición a ser tratada o prevenida.
- 50 Los péptidos de la presente invención también pueden adsorberse sobre polímeros orgánicos sólidos o soportes minerales como talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina entre otros.
- 55 Las preparaciones cosméticas o farmacéuticas que contienen los péptidos de la presente invención pueden usarse en distintos tipos de formulaciones de aplicación tópica tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, cremas, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, linimentos, sueros, jabones, ungüentos, mousses, pomadas, barras, lápices y vaporizadores, incluyendo las formulaciones de permanencia y las de enjuagado, y también pueden ser

incorporadas mediante técnicas conocidas por expertos en la materia a distintos tipos de accesorios sólidos tales como por ejemplo toallitas, hidrogeles, parches adhesivos (o no adhesivos) o mascarillas faciales, o pueden incorporarse a distintos productos de línea de maquillaje tales como fondos de maquillaje, lociones, leches desmaquillantes, correctores de ojeras, sombras de ojos y barras de labios, entre otros.

5 Los péptidos también pueden incorporarse a tejidos para la confección de prendas que estén en contacto directo con la piel del cuerpo, de modo que liberen los péptidos de la invención bien por biodegradación del sistema de anclaje al tejido o bien por la fricción de la prenda con el cuerpo, por la humedad corporal, por el pH de la piel o por la temperatura corporal. Ejemplos de prendas, tejidos y medios de inmovilización de los péptidos a los tejidos, entre los que se encuentran la microencapsulación, pueden encontrarse descritos en la literatura y son conocidos en el estado de la técnica [Schaab C.K. (1986) "Impregnating Fabrics With Microcapsules", HAPPI May 1986; Nelson G. (2002) "Application of microencapsulation in textiles" Int. J. Pharm. 242, 55-62]. Prendas preferidas son vendas.

10 La composición cosmética o farmacéutica objeto de la presente invención puede aplicarse en las zonas del cuerpo que requieran tratamiento o cuidado mediante inyección subcutánea, inyección intradérmica, cura oclusiva o mediante iontoforesis, con el fin de conseguir una mayor penetración del principio activo. La zona de aplicación vendrá determinada por la naturaleza de la condición a tratar. Una zona preferida para la aplicación es la zona de la frente que presenta arrugas de expresión así como en el espacio entre las cejas, las arrugas y líneas finas alrededor de la boca y/o alrededor de los ojos.

15 La composición cosmética o farmacéutica reivindicada en la presente invención puede contener ingredientes adicionales comúnmente empleados en composiciones para el cuidado, limpieza y tratamiento de la piel, tales como por ejemplo, y sin sentido limitativo, agentes emulsionantes, emolientes, disolventes orgánicos, acondicionadores de la piel tales como por ejemplo humectantes, alfa-hidroxiácidos, hidratantes, vitaminas, pigmentos o colorantes, polímeros gelificantes, espesantes, suavizantes, agentes antiarrugas, agentes capaces de disminuir o tratar las bolsas bajo los ojos, agentes blanqueantes o despigmentantes, agentes exfoliantes, agentes anti-envejecimiento, agentes capturadores de radicales libres y/o anti-contaminación atmosférica, agentes inhibidores de la NO-sintasa, agentes antioxidantes, agentes anti-glicación, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, agentes estimuladores de la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o capaces de inhibir su degradación, tales como por ejemplo agentes estimuladores de la síntesis de colágeno, agentes estimuladores de la síntesis de elastina, agentes estimuladores de la síntesis de decorina, agentes estimuladores de la síntesis de laminina, agentes inhibidores de la degradación de colágeno, agentes inhibidores de la degradación de elastina, agentes estimuladores de la proliferación de fibroblastos, agentes estimuladores de la proliferación de queratinocitos, agentes estimuladores de la diferenciación de queratinocitos, agentes estimuladores de la síntesis de lípidos y componentes del estrato córneo (ceramidas, ácidos grasos, etc.), agentes dermorelajantes, agentes estimuladores de la síntesis de glicosaminoglicanos, agentes reafirmantes, agentes antiestrías, agentes calmantes, agentes antiinflamatorios, agentes que actúen sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, agentes que actúen sobre el metabolismo de las células, agentes estimuladores y/o inhibidores de la síntesis de melanina, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, conservantes, perfumes, agentes quelantes, extractos vegetales, aceites esenciales, extractos marinos, agentes provenientes de la biofermentación, sales minerales, extractos celulares y filtros solares (agentes fotoprotectores de naturaleza orgánica o mineral activos contra los rayos ultravioleta A y B), entre otros, siempre que sean física y químicamente compatibles con el resto de componentes de la composición y en especial con los péptidos de fórmula general (I) contenidos en la composición de la presente invención. La naturaleza de dichos ingredientes adicionales puede ser sintética o de origen natural, como por ejemplo extractos vegetales, o provenir de un proceso de biofermentación.

20 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la invención, y además una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un extracto con actividad antiarrugas y/o anti-envejecimiento tal como por ejemplo y sin sentido limitativo los extractos de *Vitis vinifera*, *Rosa canina*, *Curcuma longa*, *Iris pallida*, *Theobroma cacao*, *Ginkgo biloba*, o *Dunaliella salina* entre otros o bien de además al menos un compuesto sintético, extracto o producto de biofermentación con actividad antiarrugas y/o anti-envejecimiento como por ejemplo y sin sentido limitativo Matrixyl® comercializado por Sederma, Vialox® o Syn-ake® comercializados por Pentapharm, Myoxinol™ comercializado por Cognis, Algisum C® o Hydroxyprolisilane CN®, comercializados por Exsymol, Argireline®, Leuphasyl®, Aldenine®, Decorinyl®, Decorinol® o Lipochroman® comercializados por Lipotec, Kollaren® comercializado por Institut Europeen de Biologie Cellulaire, Collaxyl® o Quintescine® comercializados por Vincience, antagonistas del canal de Ca²⁺ como la alverina, las sales de manganeso o de magnesio, ciertas aminos secundarias o terciarias, retinol y sus derivados, idebenona y sus derivados, Coenzima Q10 y sus derivados, ácido boswélico y sus derivados, ácido gamma-aminobutírico o agonistas de canales de cloruro, entre otros.

25 Asimismo, las composiciones de la presente invención pueden contener o se pueden coadministrar con compuestos analgésicos y/o compuestos antiinflamatorios con el fin de disminuir la hinchazón y la irritación asociadas a pieles sensibles. Compuestos de tipo esteroideo tales como la hidrocortisona, compuestos de tipo no esteroideo tales

como el paracetamol o el ácido acetilsalicílico o extractos naturales o aceites esenciales con actividad analgésica y antiinflamatoria intrínseca.

5 Los péptidos de la invención poseen un mecanismo de acción similar al de la toxina botulínica, inhibiendo la exocitosis neuronal, por lo que se puede considerar que los péptidos mostrarán eficacia en el tratamiento de las arrugas faciales y/o la asimetría facial, así como en el tratamiento de aquellas condiciones que presenten espasticidad muscular, tales como las distonias, estrabismo, blefarospasmo, tortícolis, tics, etc.

10 Por tanto, un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de al menos un péptido de la presente invención en la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de aquellas condiciones de los mamíferos, preferentemente de los humanos, que requieran regular la exocitosis neuronal. Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de al menos un péptido de la presente invención en la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, limpieza o cuidado de la piel. Un aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de al menos un péptido de la presente invención en la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica para reducir y/o eliminar la asimetría facial y las arrugas faciales, preferentemente las arrugas de expresión. Otro aspecto adicional de esta invención se refiere al uso de al menos un péptido de la presente invención en la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica para tratar aquellos desórdenes o patologías neurológicas que cursan con espasticidad muscular, tales como son las distonias, estrabismo, blefarospasmo, tortícolis, tics, etc.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método cosmético o farmacéutico para tratar aquellas condiciones de los mamíferos que requieran una regulación de la exocitosis neuronal, preferentemente de los humanos, que comprende la administración de una cantidad eficaz de al menos un péptido de la presente invención, preferiblemente en forma de una composición cosmética o farmacéutica que lo comprende. La presente invención proporciona, además, un método cosmético o farmacéutico para reducir y/o eliminar las arrugas faciales o para tratar la asimetría facial que comprende la aplicación en la piel del rostro de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un péptido de la invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables. 25 Asimismo, la presente invención proporciona un método cosmético o farmacéutico para tratar aquellos desórdenes o patologías neurológicas que cursan con espasticidad muscular, tales como son las distonias, estrabismo, blefarospasmo, tortícolis, tics, etc. que comprende la aplicación de una composición cosmética o farmacéutica que contiene al menos un péptido de la invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables.

30 La frecuencia de la aplicación puede variar ampliamente, dependiendo de las necesidades de cada sujeto, sugiriéndose un rango de aplicación desde una vez al mes hasta 10 veces al día, preferentemente desde una vez a la semana hasta 4 veces al día, más preferentemente desde tres veces por semana hasta dos veces al día, aún más preferentemente, se sugiere, una vez al día.

35 El método cosmético o farmacéutico preferido es aquel en que la aplicación se realiza en aquellas áreas del rostro o la frente marcadas con arrugas de expresión, preferentemente sobre las arrugas alrededor de la boca y/o los ojos, y/o sobre las arrugas de la frente y/o sobre las arrugas del espacio entre las cejas.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

40 La figura 1 muestra que en presencia de los péptidos de la invención a una concentración 0,1mM, la liberación de [³H]-L-glutamato de cultivos primarios de neuronas de hipocampo de rata se inhibió más de un 40%, indicando que los compuestos son inhibidores de la exocitosis neuronal. La inhibición de la liberación de [³H]-L-glutamato por el péptido no modificado derivado de la secuencia de aminoácidos de la proteína SNAP-25 definido por SEQ ID No.11 a la misma concentración fue de sólo un 5%, requiriéndose concentraciones en un rango de 30 veces superiores (3mM) para alcanzar niveles de inhibición comparables a los de los péptidos modificados irreversiblemente.

REALIZACIONES

45 Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

Metodología General

Síntesis química

50 Todos los procesos sintéticos se llevan a cabo en jeringas de polipropileno equipadas con discos de polietileno poroso. Todos los reactivos y disolventes son de calidad para síntesis y se usan sin ningún tratamiento adicional.

- Los disolventes y los reactivos se eliminan por succión. La eliminación del grupo Fmoc se lleva a cabo con piperidina-DMF (2:8, v/v) (1 x 1min, 1 x 5min; 5mL/g resina) [Lloyd-Williams P., Albericio F. y Giralto, E. (1997) "Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins" CRC, Boca Raton (FL, Ursa)]. Los lavados entre las etapas de desprotección, acoplamiento, y, otra vez, desprotección se han llevado a cabo con DMF (3 x 1min) usando 10mL de disolvente/g de resina. Las reacciones de acoplamiento se han realizado con 3mL de disolvente/g de resina. El control de los acoplamientos se realiza mediante el ensayo de la ninhidrina [Kaiser E., Colescott R.L., Bossinger C.D. y Cook P.I. (1970) "Color test for detection of free terminal amino groups in the solid-phase synthesis of peptides" Anal. Biochem. 34, 595-598]. Todas las transformaciones sintéticas y lavados se han llevado a cabo a 25°C.
- 10 El análisis por espectrometría de masas por electroespray se lleva a cabo en un equipo Shimadzu (Kyoto, Japón) LCMS-QP 8000, empleando una mezcla de MeCN:H₂O 4:1 (+0.1% TFA) como fase móvil y una velocidad flujo de 0.2mL/min.

Abreviaturas:

- 15 Las abreviaturas empleadas para los aminoácidos siguen las reglas de la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB especificadas en Eur. J. Biochem. (1984) 138, 9-37 y en J. Biol. Chem. (1989) 264, 633-673.

- 20 AM, ácido 2-[4-aminometil-(2,4-dimetoxifenil)]-fenoxiacético; BoNT A, toxina botulínica serotipo A; cps, centipoise; DCM, diclorometano; DIEA, *N,N*-diisopropiletilamina; DIPCDI, *N,N'*-diisopropilcarbodiimida; DMF, *N,N*-dimetilformamida; DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina; eq., equivalente; Fmoc, fluorenilmetoxicarbonilo; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; INCI, Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos; MBHA, *p*-metilbenzohidrilamina; MeCN, acetonitrilo; MLV, vesículas multilaminares; MeOH, metanol; NMP, *N*-metilpirrolidona; Pbf, 2,2,4,6,7-pentametilhidrobenzofuran-5-sulfonilo; PEG, polietilenglicol; PEG_n, -[NH-CH₂-(CH₂CH₂O)₃-(CH₂)₃-NH-CO-CH₂CH₂-CO-]_n; rpm, revoluciones por minuto; SNAP-25, proteína asociada al sinaptosoma (25kDa); *t*Bu, *terc*-butilo; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; ULV, vesículas unilaminares.

25 EJEMPLO 1

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

- 30 Se tratan 151.3g de la resina Fmoc-AM-MBHA con una funcionalización de 0.628mmol/g (95mmol, 1eq.) con piperidina-DMF según el protocolo general descrito con el objetivo de eliminar el grupo Fmoc. Sobre la resina desprotegida se incorporan 154.1g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (237mmol, 2.5eq.) en presencia de DIPCDI (36.6mL, 237mmol, 2.5eq.) y HOBt (35.6g, 237mmol, 2.5eq.) utilizando DMF como disolvente durante 1h.

- 35 La resina se lava posteriormente como se describe en los métodos generales y se repite el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplan secuencialmente, 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.) y 105.3g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (237mmol, 2.5eq.) en presencia en cada acoplamiento de 36.5g de HOBt (237mmol, 2.5eq.) y 36.6mL de DIPCDI (237mmol, 2.5eq.), excepto en la etapa de incorporación de Fmoc-L-Gln-OH en el que se emplearon 71.3g de HOBt (474mmol, 5eq.).

La Fmoc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA obtenida se lava con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se seca al vacío.

40 EJEMPLO 2

Obtención de CH₃-(CH₂)_m-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH₂

- 45 Se desprotege el 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 se describe en los métodos generales, y se incorpora CH₃-(CH₂)_m-COOH (5mmol, 10eq.) predisuelto en DMF (10mL) en presencia de 770mg de HOBt (5mmol, 10eq.) y 770μL de DIPCDI (5mmol, 10eq.). Se deja reaccionar durante 15h, pasadas las cuales la resina se lava con 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), y se seca al vacío.

1.00g de la peptidil-resina seca se trata con 15mL de TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (90:5:5) durante 2h a temperatura ambiente. Se recogen los filtrados sobre éter dietílico frío (100mL), se centrifugan 5min a 4000rpm y se decanta la solución de éter. Se repiten los lavados con éter 5 veces. El precipitado final se seca al vacío.

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

5

EJEMPLO 3

Obtención de Ac-PEG_n-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH₂

10 Se desprotege el 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 se describe en los métodos generales, y se incorporan Fmoc-PEG₁-OH (2.5eq.) predisoluto en NMP, en presencia de 36.5mg de HOBt (0.237mmol, 2.5eq.) y 36.6μL de DIPCDI (0.237mmol, 2.5eq.), durante 40-60min. Se desprotege el grupo Fmoc amino-terminal como se describe en los métodos generales, y se lleva a cabo la reacción de incorporación de Fmoc-PEG₁-OH y la desprotección del Fmoc (n-1) veces, donde n = 1-100 para la obtención de los distintos derivados. La acetilación del extremo amino-terminal se lleva a cabo con Ac₂O (2.5eq.) y DIEA (2.5eq.) en DMF durante 30min.

15 La resina Ac-PEG_n-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA se lava con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se seca al vacío.

20 22.4mg de Ac-PEG_n-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-AM-MBHA se tratan con 1,57mL del cóctel TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (95:2.5:2.5) durante 5min a 0°C seguidos de 90min a temperatura ambiente. Se recogen los filtrados sobre éter dietílico frío (10mL), se centrifugan 5min a 4000rpm y se decanta la solución de éter. Se repiten los lavados con éter 5 veces. El residuo aceitoso final se redisuelve en MeCN:H₂O 1:1 y se liofiliza.

n	cantidad obtenida	pureza	PM teórico	PM experimental
1	7.7mg	72%	[M+H] ⁺ = 1191.6	[M+2H ⁺ /2] = 596.4 [M+3H ⁺ /3] = 398.0
2	10.0mg	60%	[M+H] ⁺ = 1494.7	[M+2H ⁺ /2] = 747.6

				[M+3H ⁺ /3] = 498.7
3	10.4mg	64%	[M+H] ⁺ = 1796.1	[M+2H ⁺ /2] = 898.7
				[M+3H ⁺ /3] = 599.6
				[M+4H ⁺ /4] = 449.8
4	13.7mg	65%	[M+H] ⁺ = 2099.5	[[M+2H ⁺ /2] = 1050
				[M+3H ⁺ /3] = 700.4
				[M+4H ⁺ /4] = 525.4
				[M+5H ⁺ /5] = 420.5
5	10.4mg	65%	[M+H] ⁺ = 2400.3	[M+2H ⁺ /2] = 1201.1
				[M+3H ⁺ /3] = 801.1
				[M+4H ⁺ /4] = 601.0
				[M+5H ⁺ /5] = 481.0
				[M+6H ⁺ /6] = 400.9

EJEMPLO 4

Obtención de Ac-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH-(CH₂)_s-CH₃

5 Se incorporan 2.10g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (3.23mmol, 1eq.) disueltos en 20mL de DCM a los que se han añadido 500µL de DIEA (2.9mmol, 0.90eq.) sobre la resina 2-clorotritilo (2.0g, 3.3mmol) seca. Se deja en agitación durante 5min, pasados los cuales se añade 1mL de DIEA (5.9mmol, 1.81eq.). Se deja reaccionar durante 40min. Se protegen los grupos cloruro restantes por tratamiento con 1.6mL de MeOH.

10 Se desprotege el grupo Fmoc amino-terminal como se describe en los métodos generales y se incorporan 3.24g de Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (5mmol, 5eq.) sobre 1mmol de la aminoacil-resina Fmoc-Arg(Pbf)-CITrt-® en presencia de DIPCDI (770µL, 5mmol, 5eq.) y HOBt (770mg, 5mmol, 5eq.) utilizando DMF como disolvente durante 1h. La resina se lava posteriormente como se describe en los métodos generales y se repite el tratamiento de desprotección del grupo Fmoc para incorporar el siguiente aminoácido. Siguiendo los protocolos descritos se acoplan secuencialmente, 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 y 2.12g de Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH (5mmol, 5eq.) se acoplan secuencialmente en presencia
15 en cada acoplamiento de 770mg de HOBt (5mmol, 5eq.) y 770µL de DIPCDI (5mmol, 5eq.), excepto en la etapa de incorporación de Fmoc-L-Gln-OH, etapa en la que se adicionan 1.54g de HOBt (10mmol, 10eq.).

20 Se desprotege el grupo Fmoc amino-terminal como se describe en los métodos generales, se trata la peptidil-resina durante 30min con 2.36mL de anhídrido acético (25mmol, 25eq.) en presencia de 4.28mL de DIEA (25mmol, 25eq.) utilizando DMF como disolvente, se lava con DMF (5 x 1min), DCM (4 x 1min), éter dietílico (4 x 1min) y se seca al vacío.

25 El péptido completamente protegido [Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-OH] se obtiene por tratamiento durante 5min de la peptidil-resina, previamente desecada al vacío en presencia de KOH, con una solución del 3% de TFA en DCM. Los filtrados se recogen sobre éter dietílico frío y se repite el tratamiento tres veces. Se rotavaporan a sequedad y a temperatura ambiente las soluciones de éter, se resuspende el precipitado en 50% de MeCN en H₂O y se liofiliza. Se pesan 279mg del producto en crudo obtenido (367µmol) en un balón, se añaden 3eq. de CH₃-(CH₂)_s-NH₂ y 30mL de DMF anhidra. Se añaden 120µL de DIPCDI (2eq.), y se deja reaccionar con agitación magnética a 47°C. Se controla la reacción mediante HPLC por desaparición del producto inicial, siendo completa tras 24h. Se evapora el disolvente a sequedad y se coevapora dos veces con DCM. El residuo obtenido

[Ac-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-Met-Gln-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-NH-(CH₂)_s-CH₃] se resuspende en 50mL de una mezcla de TFA-ⁱPr₃Si-H₂O (90:5:5) y se deja reaccionar durante 30min a temperatura ambiente. Se añaden 250mL de éter dietílico frío, se rotavapora el disolvente y se realizan dos coevaporaciones adicionales con éter. El residuo se disuelve en una mezcla del 50% de MeCN en H₂O y se liofiliza.

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

5

EJEMPLO 5

Siguiendo los protocolos generales descritos en los ejemplos 1 a 4, variando de manera rutinaria la naturaleza de los reactivos y de las secuencias peptídicas, se obtuvieron adicionalmente los siguientes péptidos modificados químicamente de manera irreversible derivados de la secuencia de la proteína SNAP-25.

	Estructura	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.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-EEMQRRRA-NH ₂	1112,7
13.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-EEMQRRRA-NH ₂	1240,8
14.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1131,3
15.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1159,3
16.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1187,4
17.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1215,4

ES 2 638 286 T3

18.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1243,5
19.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1271,5
20.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1299,6
21.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1227,6
22.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-EEMQRRAD-NH ₂	1355,7
<hr/>		
23.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1685,9
24.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1713,9
25.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1742,0
26.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1770,0
27.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1798,1
28.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1826,1
29.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1854,2
30.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1782,2
31.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1910,3
<hr/>		
32.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2675,0
33.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2703,0
34.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2731,1
35.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2759,1
36.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2787,2
37.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2815,2
38.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2843,3
39.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2771,3
40.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2899,4
<hr/>		
41.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1574,8
42.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1602,8
43.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1630,9
44.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1658,9
45.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1687,0
46.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1715,0

ES 2 638 286 T3

47.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1743,1
48.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1671,1
49.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1799,2
<hr/>		
50.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-EEMORRADQ-NH ₂	1259,4
51.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1287,4
52.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1315,5
53.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1343,5
54.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1371,6
55.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-EEMORRADQ-NH ₂	1399,6
56.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1427,7
57.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1355,7
58.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-EEMQRRADQ-NH ₂	1483,8
<hr/>		
59.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1372,6
60.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1400,6
61.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1428,7
62.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1456,7
63.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1484,8
64.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1512,8
65.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1540,9
66.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1468,9
67.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-EEMQRRADQL-NH ₂	1597,0
<hr/>		
68.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1187,4
69.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1215,4
70.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1243,5
71.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1271,5
72.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1299,6
73.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1327,6
74.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1355,7
75.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1283,7

ES 2 638 286 T3

76.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ELEEMQRR-NH ₂	1411,8
<hr/>		
77.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1258,5
78.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1286,5
79.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1314,6
80.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1342,6
81.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1370,7
82.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1398,7
83.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1426,8
84.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1354,8
85.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ELEEMQRRRA-NH ₂	1482,9
<hr/>		
86.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1373,6
87.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1401,6
88.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1429,7
89.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1457,7
90.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1485,8
91.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1513,8
92.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1541,9
93.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1469,9
94.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ELEEMQRRAD-NH ₂	1598,0
<hr/>		
95.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1501,7
96.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1529,7
97.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1557,8
98.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1585,8
99.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1613,9
100.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1641,9
101.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1670,0
102.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1598,0
103.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ELEEMQRRADQ-NH ₂	1726,1
<hr/>		
104.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1614,9

ES 2 638 286 T3

105.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1642,9
106.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1671,0
107.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1699,0
108.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1727,1
109.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1755,1
110.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1783,2
111.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1711,2
112.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-ELEEMQRRADQL-NH ₂	1839,3
<hr/>		
113.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-KNLTDL-NH ₂	800,0
114.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-KNLTDL-NH ₂	828,0
115.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-KNLTDL-NH ₂	856,1
116.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-KNLTDL-NH ₂	884,1
117.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-KNLTDL-NH ₂	912,2
118.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-KNLTDL-NH ₂	940,2
119.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-KNLTDL-NH ₂	968,3
120.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-KNLTDL-NH ₂	896,3
121.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-KNLTDL-NH ₂	1024,4
<hr/>		
122.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1058,3
123.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1086,3
124.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1114,4
125.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1142,4
126.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1170,5
127.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1198,5
128.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1226,6
129.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1154,6
130.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-LEEMQRR-NH ₂	1282,7
<hr/>		
131.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1129,4
132.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1157,4
133.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1185,5

ES 2 638 286 T3

134.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1213,5
135.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1241,6
136.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1269,6
137.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1297,7
138.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1225,7
139.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-LEEMQRRRA-NH ₂	1353,8
<hr/>		
140.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1326,7
141.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1354,7
142.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1382,8
143.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1410,8
144.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1438,9
145.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1466,9
146.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1495,0
147.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1423,0
148.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-LEEMQRRAD-NH ₂	1551,1
<hr/>		
149.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1372,6
150.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1400,6
151.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1428,7
152.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1456,7
153.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1484,8
154.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1512,8
155.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1540,9
156.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1468,9
157.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-LEEMQRRADQ-NH ₂	1597,0
<hr/>		
158.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1485,8
159.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1513,8
160.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1541,9
161.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1569,9
162.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1598,0

ES 2 638 286 T3

163.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1626,0
164.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1654,1
165.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1582,1
166.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-LEEMQRRADQL-NH ₂	1710,2
<hr/>		
167.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2649,0
168.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2677,0
169.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2705,1
170.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2733,1
171.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2761,2
172.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2789,2
173.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2817,3
174.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2745,3
175.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2873,4
<hr/>		
176.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-NORATKMLGSG-NH ₂	1259,5
177.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-NQRATKMLGSG-NH ₂	1287,5
178.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-NORATKMLGSG-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
<hr/>		
185.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-ORATKMLGSG-NH ₂	1145,4
186.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1173,4
187.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-ORATKMLGSG-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

ES 2 638 286 T3

192.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1241,7
193.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-QRATKMLGSG-NH ₂	1369,8
194.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2274,6
195.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2302,6
196.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2330,7
197.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2358,7
198.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2386,8
199.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2414,8
200.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2442,9
201.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2370,9
202.	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-NH ₂	1729,0
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

ES 2 638 286 T3

221.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1517,8
222.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1545,8
223.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1573,9
224.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1601,9
225.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1630,0
226.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1658,0
227.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1686,1
228.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1614,1
229.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1742,2
230.	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2962,4
231.	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2990,4
232.	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3018,5
233.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3046,5
234.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3074,6
235.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3102,6
236.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3130,7
237.	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3058,7
238.	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -CO-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3186,8
239.	Ac-EEMORR-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	973,1
240.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1001,1
241.	Ac-EEMORR-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1029,2
242.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1085,3
243.	Ac-EEMQRR-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1141,4
244.	Ac-EEMQRRR-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1044,4
245.	Ac-EEMQRRR-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1072,4
246.	Ac-EEMQRRR-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1100,5
247.	Ac-EEMQRRR-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1128,6
248.	Ac-EEMQRRR-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1156,6
249.	Ac-EEMQRRR-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1184,7

ES 2 638 286 T3

250.	Ac-EEMQRRRA-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1212,7
251.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1159,3
252.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1187,3
253.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1215,4
254.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1243,5
255.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1271,5
256.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1299,6
257.	Ac-EEMQRRAD-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1327,6
258.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1713,9
259.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1741,9
260.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1770,0
261.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1798,1
262.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1826,1
263.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1854,2
264.	Ac-ELEEMQRRADQLA-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1882,2
265.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	2660,0
266.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	2688,0
267.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	2716,1
268.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	2744,2
269.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	2772,2
270.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	2800,3
271.	Ac-ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	2828,3
272.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1559,8
273.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1587,8
274.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	1615,9
275.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	1644,0
276.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	1672,0
277.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	1700,1
278.	Ac-DEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	1728,1

ES 2 638 286 T3

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

ES 2 638 286 T3

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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
335.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	1043,3
336.	Ac-LEEMQRR-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	1071,3

ES 2 638 286 T3

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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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

ES 2 638 286 T3

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
<hr/>		
370.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	2634,0
371.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	2662,0
372.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	2690,1
373.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	2718,2
374.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	2746,2
375.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	2774,3
376.	Ac-MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	2802,3
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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

ES 2 638 286 T3

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
<hr/>		
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
<hr/>		
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 -CH ₃	1897,3
<hr/>		
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
<hr/>		
419.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₅ -CH ₃	2990,4
420.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₇ -CH ₃	3018,4
421.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₉ -CH ₃	3046,5
422.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₁ -CH ₃	3074,6
423.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₃ -CH ₃	3102,6

ES 2 638 286 T3

424.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₅ -CH ₃	3130,7
425.	Ac-IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH-(CH ₂) ₁₇ -CH ₃	3158,7
426.	Ac-PEG ₁ -EEMQRRRA-NH ₂	1262,6
427.	Ac-PEG ₂ -EEMQRRRA-NH ₂	1565,0
428.	Ac-PEG ₃ -EEMQRRRA-NH ₂	1867,4
429.	Ac-PEG ₄ -EEMQRRRA-NH ₂	2169,7
430.	Ac-PEG ₅ -EEMQRRRA-NH ₂	2472,1
431.	Ac-PEG ₁ -EEMQRRAD-NH ₂	1377,5
432.	Ac-PEG ₂ -EEMQRRAD-NH ₂	1679,9
433.	Ac-PEG ₃ -EEMQRRAD-NH ₂	1982,3
434.	Ac-PEG ₄ -EEMQRRAD-NH ₂	2284,6
435.	Ac-PEG ₅ -EEMQRRAD-NH ₂	2587,0
436.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	1932,1
437.	Ac-PEG ₂ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	2234,5
438.	Ac-PEG ₃ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	2536,9
439.	Ac-PEG ₄ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	2839,2
440.	Ac-PEG ₅ -ELEEMQRRADQLA-NH ₂	3141,6
441.	Ac-PEG ₁ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	2921,2
442.	Ac-PEG ₂ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3223,6
443.	Ac-PEG ₃ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3526,0
444.	Ac-PEG ₄ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	3828,3
445.	Ac-PEG ₅ -ADESLESTRRMLQLVEESKDAGI-NH ₂	4130,7
446.	Ac-PEG ₁ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	1821,0
447.	Ac-PEG ₂ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	2123,4
448.	Ac-PEG ₃ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	2425,8
449.	Ac-PEG ₄ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	2728,1
450.	Ac-PEG ₅ -DEANQRATKMLGSG-NH ₂	3030,5
451.	Ac-PEG ₁ -EEMQRRADQ-NH ₂	1505,6
452.	Ac-PEG ₂ -EEMQRRADQ-NH ₂	1808,0

ES 2 638 286 T3

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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
481.	Ac-PEG ₁ -ELEEMQRRADQL-NH ₂	1861,1

ES 2 638 286 T3

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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		
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
<hr/>		

ES 2 638 286 T3

511.	Ac-PEG ₁ -LEEMQRRADQL-NH ₂	1732,0
512.	Ac-PEG ₂ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2034,4
513.	Ac-PEG ₃ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2336,8
514.	Ac-PEG ₄ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2639,1
515.	Ac-PEG ₅ -LEEMQRRADQL-NH ₂	2941,5
516.	Ac-PEG ₁ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	2895,2
517.	Ac-PEG ₂ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	3197,6
518.	Ac-PEG ₃ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	3500,0
519.	Ac-PEG ₄ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	3802,3
520.	Ac-PEG ₅ -MAEDADMRNELEEMQRRADQL-NH ₂	4104,7
521.	Ac-PEG ₁ -NQRATKMLGSG-NH ₂	1505,7
522.	Ac-PEG ₂ -NQRATKMLGSG-NH ₂	1808,1
523.	Ac-PEG ₃ -NQRATKMLGSG-NH ₂	2110,5
524.	Ac-PEG ₄ -NQRATKMLGSG-NH ₂	2412,8
525.	Ac-PEG ₅ -NQRATKMLGSG-NH ₂	2715,2
526.	Ac-PEG ₁ -QRATKMLGSG-NH ₂	1391,6
527.	Ac-PEG ₂ -QRATKMLGSG-NH ₂	1694,0
528.	Ac-PEG ₃ -QRATKMLGSG-NH ₂	1996,4
529.	Ac-PEG ₄ -QRATKMLGSG-NH ₂	2298,7
530.	Ac-PEG ₅ -QRATKMLGSG-NH ₂	2601,1
531.	Ac-PEG ₁ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2520,8
532.	Ac-PEG ₂ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2823,2
533.	Ac-PEG ₃ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3125,6
534.	Ac-PEG ₄ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3427,9
535.	Ac-PEG ₅ -SNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3730,3
536.	Ac-PEG ₁ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2191,5
537.	Ac-PEG ₂ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2493,9
538.	Ac-PEG ₃ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	2796,3
539.	Ac-PEG ₄ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3098,6

540.	Ac-PEG ₅ -TRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3401,0
541.	Ac-PEG ₁ -LESTRRMLQLVEE-NH ₂	1947,2
542.	Ac-PEG ₂ -LESTRRMLQLVEE-NH ₂	2249,6
543.	Ac-PEG ₃ -LESTRRMLQLVEE-NH ₂	2552,0
544.	Ac-PEG ₄ -LESTRRMLQLVEE-NH ₂	2854,3
545.	Ac-PEG ₅ -LESTRRMLQLVEE-NH ₂	3156,7
546.	Ac-PEG ₁ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	1764,0
547.	Ac-PEG ₂ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2066,4
548.	Ac-PEG ₃ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2368,8
549.	Ac-PEG ₄ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2671,1
550.	Ac-PEG ₅ -NKDMKEAEKNLT-NH ₂	2973,5
551.	Ac-PEG ₁ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3208,6
552.	Ac-PEG ₂ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3511,0
553.	Ac-PEG ₃ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	3813,4
554.	Ac-PEG ₄ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	4115,7
555.	Ac-PEG ₅ -IMEKADSNKTRIDEANQRATKMLGSG-NH ₂	4418,1

EJEMPLO 6

Ensayo de la actividad de los péptidos derivados de la proteína SNAP-25 modificados químicamente de manera irreversible sobre la exocitosis neuronal de [³H]-L-Glutamato.

- 5 Para determinar si los péptidos de la invención inhiben la exocitosis neuronal de neurotransmisores se siguió su actividad sobre la liberación del neurotransmisor L-glutamato de cultivos primarios de neuronas de hipocampo de rata. La exocitosis de este neurotransmisor en cultivos neuronales puede conseguirse mediante despolarización eléctrica de las células. Los cultivos primarios de hipocampo embrionario de rata se preparan mediante métodos convencionales [Blanes-Mira C., Merino J.M., Valera E., Fernández-Ballester G., Gutiérrez L.M., Viniestra S., Pérez-Payá E. y Ferrer-Montiel A. "Small peptides patterned after the N-terminus domain of SNAP25 inhibit SNARE complex assembly and regulated exocytosis" J. Neurochem. 88, 124-135] y se mantienen en cultivo durante 14 días en incubador a 37°C y 5% CO₂. Los cultivos se incuban con [³H]-L-glutamato para cargarlos de [³H]-L-glutamato durante 3h a 37°C. Posteriormente, se lava el exceso de [³H]-L-glutamato, y se incuban con 0,1mM de los péptidos a estudiar durante 1h a 37°C. La liberación de [³H]-L-glutamato se realiza mediante despolarización con 75mM KCl y 15 2mM CaCl₂ tamponado en tampón fisiológico durante 10min a 37°C. Se recoge el medio de cultivo y se cuantifica la cantidad de [³H]-L-glutamato en un contador de radioactividad beta. Los resultados se normalizan con respecto a la liberación de [³H]-L-glutamato en ausencia del péptido y se corrige de la liberación basal en ausencia de calcio.

EJEMPLO 7

Preparación de una composición cosmética que contiene CH₃-(CH₂)₁₄-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-CONH₂

- 20 La siguiente formulación fue preparada según se describe en la presente invención:

5 En un reactor suficientemente grande se pesan los componentes de la Fase A y se calienta la mezcla a 80°C para fundir las ceras. En un recipiente adecuado para todo el contenido se pesan los componentes de la Fase B y se calientan a 70°C. Se adiciona la Fase A sobre la Fase B lentamente y bajo intensa agitación, y posteriormente se adiciona la Fase C a la mezcla anterior bajo agitación. Acabada la adición, se deja enfriar con agitación suave y cuando la mezcla se encuentra a temperatura ambiente se añade una solución acuosa de CH₃-(CH₂)₁₄-CO-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-CONH₂ y lecitina, se homogeneiza y corrige el pH con trietanolamina si es necesario.

La crema que se obtiene tiene un pH entre 6 y 7 y una viscosidad de 10.000-15.000 cps (6/50).

	INGREDIENTE (Nomenclatura INCI)	% EN PESO
	<i>FASE A</i>	
10	MINERAL OIL	8.0
	STEARIC ACID	2.4
	CETEARYL ALCOHOL	1.6
	BEESWAX	0.8
	<i>FASE B</i>	
15	GLYCERIN	2.4
	AQUA (WATER)	63.4
	<i>FASE C</i>	
	CARBOMER	0.3
	TRIETHANOLAMINE	0.9
20	<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

25

EJEMPLO 8

Preparación de liposomas que contiene CH₃-(CH₂)₁₄-CO-ELEEMQRRADQLA-NH₂

30 Este compuesto no está de acuerdo a la invención. Este ejemplo es útil para entender la invención. Se pesa dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y se disuelve en cloroformo. El disolvente se evapora al vacío hasta obtener una fina capa de fosfolípido, y esta capa se hidrata por tratamiento a 55°C con una solución acuosa que contiene el péptido a la concentración deseada (conteniendo Phenonip[®]), obteniendo los liposomas MLV. Los liposomas ULV se obtienen sumergiendo los liposomas MLV en un baño de ultrasonidos a 55°C durante 8 ciclos de 2min en intervalos de 5min.

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

5 Según un primer aspecto, la presente invención se refiere a un péptido con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

- $CH_3-(CH_2)_4-CO-EEMQRR-NH_2$
 $CH_3-(CH_2)_6-CO-EEMQRR-NH_2$
 $CH_3-(CH_2)_8-CO-EEMQRR-NH_2$
 10 $CH_3-(CH_2)_{10}-CO-EEMQRR-NH_2$
 $CH_3-(CH_2)_{12}-CO-EEMQRR-NH_2$
 $CH_3-(CH_2)_{14}-CO-EEMQRR-NH_2$
 $CH_3-(CH_2)_{16}-CO-EEMQRR-NH_2$
 $CH_3-(CH_2)_{18}-CO-EEMQRR-NH_2$
 15 $CH_3-(CH_2)_{20}-CO-EEMQRR-NH_2$
 $Ac-EEMQRR-NH-(CH_2)_5-CH_3$
 $Ac-EEMQRR-NH-(CH_2)_7-CH_3$
 $Ac-EEMQRR-NH-(CH_2)_9-CH_3$
 $Ac-EEMQRR-NH-(CH_2)_{11}-CH_3$
 20 $Ac-EEMQRR-NH-(CH_2)_{13}-CH_3$
 $Ac-EEMQRR-NH-(CH_2)_{15}-CH_3$
 $Ac-EEMQRR-NH-(CH_2)_{17}-CH_3$
 $Ac-PEG_1-EEMQRR-NH_2$
 $Ac-PEG_2-EEMQRR-NH_2$
 25 $Ac-PEG_3-EEMQRR-NH_2$
 $Ac-PEG_4-EEMQRR-NH_2$
 $Ac-PEG_5-EEMQRR-NH_2$

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y sus sales cosméticamente y farmacéuticamente aceptables.

30 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un péptido de la presente invención, que se basa en síntesis de péptidos en fase sólida.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un péptido de la presente invención, que emplea grupos protectores seleccionados del grupo formado por Fmoc/tButilo, Fmoc/tritilo y Fmoc/alilo.

35 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosmética o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido de la presente invención y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.

40 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un péptido de la presente invención incorporado a un sistema de liberación sostenida y/o vehículo cosméticamente o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.

Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende al menos un péptido de la presente invención adsorbido sobre un polímero orgánico sólido o soporte mineral seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón y maltodextrina.

45 Según otro aspecto importante la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica en la que el péptido de la presente invención se presenta en una formulación seleccionada del grupo que consiste en cremas, emulsiones de aceite y/o silicona en agua, emulsiones de agua en aceite y/o silicona, aceites, leches, bálsamos, espumas, lociones, geles, linimentos, sueros, jabones, ungüentos, mousses, pomadas, barras, lápices y vaporizadores.

- Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica en la que el péptido de la presente invención se encuentra incorporado en soportes sólidos seleccionados del grupo que consiste en toallitas, hidrogeles, parches adhesivos, parches no adhesivos y mascarillas faciales.
- 5 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica en la que el péptido de la presente invención se encuentra incorporado en tejidos, preferentemente en forma de vendas.
- Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene un péptido de la presente invención incorporado en productos de línea de maquillaje seleccionados del grupo formado por correctores de ojeras, fondos de maquillaje, lociones y leches desmaquillantes, sombras de ojos y barras de labios.
- 10 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que contiene un péptido de la presente invención en una concentración entre el 0,00000001% (en peso) y el 20% (en peso).
- Según otro aspecto importante la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica en la que el péptido la presente invención de forma preferente se encuentra a una concentración entre el 0,0001% y el 5% en peso.
- 15 Según otro aspecto importante la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad adicional cosmética o farmacéuticamente eficaz de un agente activo seleccionado del grupo que consiste de un agente exfoliante, un agente hidratante, un agente despigmentante o blanqueante, un agente propigmentante, un agente antiarrugas, un agente capaz de reducir o eliminar las bolsas bajo los ojos, un agente antioxidante, un agente antiglicación, un inhibidor de la NO-sintasa, un agente anti-envejecimiento, un agente estimulador de la síntesis de moléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación, un agente estimulador de la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o para estimular la diferenciación de queratinocitos, un agente dermorelajante, un agente reafirmante, un agente anti-contaminación atmosférica y/o anti-radicales libres, un agente que actúe sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, un agente calmante, un agente antiinflamatorio, un agente que actúe sobre el metabolismo de las células, un agente fotoprotector orgánico o mineral activo contra los rayos ultravioleta A y/o B, y mezclas de ellos. De forma preferente el agente activo es sintético o un extracto vegetal o proviene de biofermentación.
- 20 Según otro aspecto importante la presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica en la que el agente antiarrugas y/o anti-envejecimiento se selecciona del grupo que consiste en Argireline®, Leuphasyl®, Decorinyl®, Decorinol®, Lipochroman® y Aldenine®, comercializados por Lipotec.
- 25 Según un aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de un péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica que regula la excitosis neuronal.
- 30 Según otro aspecto importante, la presente invención se refiere al uso de un péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la elaboración de una una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, limpieza y cuidado de la piel.
- 35 Según un aspecto importante la presente invención se refiere al uso del péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina las arrugas faciales y/o la asimetría facial.
- 40 Según otro aspecto importante la presente invención se refiere al uso del péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina las arrugas faciales de expresión.
- Según otro aspecto importante la presente invención se refiere al uso del péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina las arrugas faciales de expresión mediante aplicación tópica en la frente, en el espacio entre las cejas y/o en las arrugas y líneas finas alrededor de la boca y/o alrededor de los ojos.
- 45 Según otro aspecto importante la presente invención se refiere al uso del péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina las arrugas faciales de expresión mediante aplicación por iontoforesis en la frente, en el espacio entre las cejas y/o en las arrugas y líneas finas alrededor de la boca y/o alrededor de los ojos.
- 50

Según otro aspecto importante la presente invención se refiere al uso del péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina las arrugas faciales de expresión mediante aplicación por inyección subcutánea o intradérmica en la frente, en el espacio entre las cejas y/o en las arrugas y líneas finas alrededor de la boca y/o alrededor de los ojos.

5

Según otro aspecto importante la presente invención se refiere al uso del péptido de la presente invención o sus sales cosméticamente o farmacéuticamente aceptables en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina la espasticidad muscular.

<110> LIPOTEC S.A.

10 <120> PÉPTIDOS INHIBIDORES DE LA EXOCITOSIS NEURONAL

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

<160> 11

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

15 <211> 206

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

20 Met Ala Glu Asp Ala Asp Met Arg Asn Glu Leu Glu Glu Met Gln Arg
 1 5 10 15
 Arg Ala Asp Gln Leu Ala Asp Glu Ser Leu Glu Ser Thr Arg Arg Met
 20 25 30
 25 Leu Gln Leu Val Glu Glu Ser Lys Asp Ala Gly Ile Arg Thr Leu Val
 35 40 45
 Met Leu Asp Glu Gln Gly Glu Gln Leu Glu Arg Ile Glu Glu Gly Met
 50 55 60
 30 Asp Gln Ile Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr Asp
 65 70 75 80
 35 Leu Gly Lys Phe Cys Gly Leu Cys Val Cys Pro Cys Asn Lys Leu Lys
 85 90 95
 Ser Ser Asp Ala Tyr Lys Lys Ala Trp Gly Asn Asn Gln Asp Gly Val
 100 105 110

ES 2 638 286 T3

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

5 Ile Ser Gly Gly Phe Ile Arg Arg Val Thr Asn Asp Ala Arg Glu Asn
 130 135 140

Glu Met Asp Glu Asn Leu Glu Gln Val Ser Gly Ile Ile Gly Asn Leu
 145 150 155

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

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

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

20 <210> 2
 <211> 84
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 2

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

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

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

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

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

40 Leu Gly Lys Phe
 <210> 3
 <211> 37
 <212> PRT

45 <213> Homo sapiens
 <400> 3

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

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

ES 2 638 286 T3

Met Leu Gly Ser Gly
35

5 <210> 4
<211> 13
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4

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

<210> 5
<211> 16

15 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5

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

20 <210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 6

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

Leu

30 <210> 7
<211> 26
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 7

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

ES 2 638 286 T3

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

5 <210> 8
<211> 8
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 8

10 Glu Glu Met Gln Arg Arg Ala Asp
1 5

<210> 9
<211> 13

15 <212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9

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

20 <210> 10
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

25 <400> 10
Asn Lys Asp Met Lys Glu Ala Glu Lys Asn Leu Thr
1 5 10

<210> 11

30 <211> 6
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 11

35 Glu Glu Met Gln Arg Arg
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un péptido con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en

- 5 CH₃-(CH₂)₄-CO-EEMQRR-NH₂
 CH₃-(CH₂)₆-CO-EEMQRR-NH₂
 CH₃-(CH₂)₈-CO-EEMQRR-NH₂
 CH₃-(CH₂)₁₀-CO-EEMQRR-NH₂
 CH₃-(CH₂)₁₂-CO-EEMQRR-NH₂
 CH₃-(CH₂)₁₄-CO-EEMQRR-NH₂
 10 CH₃-(CH₂)₁₆-CO-EEMQRR-NH₂
 CH₃-(CH₂)₁₈-CO-EEMQRR-NH₂
 CH₃-(CH₂)₂₀-CO-EEMQRR-NH₂
 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₅-CH₃
 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₇-CH₃
 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₉-CH₃
 15 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₁-CH₃
 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₃-CH₃
 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₅-CH₃
 Ac-EEMQRR-NH-(CH₂)₁₇-CH₃
 Ac-PEG₁-EEMQRR-NH₂
 20 Ac-PEG₂-EEMQRR-NH₂
 Ac-PEG₃-EEMQRR-NH₂
 Ac-PEG₄-EEMQRR-NH₂
 Ac-PEG₅-EEMQRR-NH₂

sus estereoisómeros, mezclas de los mismos, y sus sales cosméticamente y farmacéuticamente aceptables.

- 25 2. Procedimiento de obtención de un péptido según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho procedimiento se realiza en fase sólida.
3. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la reivindicación 1 y al menos un excipiente o adyuvante cosméticamente o farmacéuticamente aceptable.
- 30 4. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque el péptido según la reivindicación 1 se encuentra incorporado a un sistema de liberación sostenida o un vehículo cosméticamente o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de liposomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, vesículas, micelas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, lipoesferas, microemulsiones, nanoemulsiones, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.
- 35 5. Composición cosmética o farmacéutica según la reivindicación 3, caracterizada porque el péptido según la reivindicación 1 se encuentra adsorbido sobre un polímero orgánico o soporte sólido mineral cosméticamente o farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en talco, bentonita, sílice, almidón o maltodextrina.
- 40 6. Composición cosmética o farmacéutica que comprende una cantidad cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de al menos un péptido según la reivindicación 1 y una cantidad adicional cosméticamente o farmacéuticamente eficaz de un agente activo seleccionado del grupo que consiste en un agente exfoliante, un agente hidratante, un agente despigmentante o blanqueante, un agente propigmentante, un agente anti-estrías, un agente antiarrugas, un agente antioxidante, un agente antiglicación, un inhibidor de la NO-sintasa, un agente anti-envejecimiento, un agente capaz de reducir y/o eliminar las bolsas bajo los ojos, un agente estimulador de la síntesis de moléculas dérmicas o epidérmicas y/o para prevenir su degradación, un agente estimulador de la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos y para estimular la diferenciación de queratinocitos, agentes destinados a mejorar la unión dermis-epidermis, un agente dermorelajante, un agente reafirmante, un agente anti-contaminación atmosférica y/o anti-radicales libres, un agente que actúe sobre la circulación capilar y/o la microcirculación, un agente calmante, un agente antiinflamatorio, un agente antimicrobiano, un agente antifúngico, un agente que actúe sobre el metabolismo de las células, vitaminas, un agente quelante, un agente fotoprotector orgánico o mineral, activo contra los rayos ultravioleta A y/o B, y mezclas de los mismo.
- 45 7. Uso de un péptido según la reivindicación 1 en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de aquellas condiciones de los mamíferos que requieran regulación de la exocitosis neuronal.

8. Uso de un péptido según la reivindicación 1 en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento, limpieza o cuidado de la piel.
9. Uso de un péptido según la reivindicación 1 en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina las arrugas faciales y/o la asimetría facial.
- 5 10. Uso de un péptido según la reivindicación 9 en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina las arrugas faciales de expresión.
11. Uso de un péptido según la reivindicación 1 en la preparación de una composición cosmética o farmacéutica que reduce y/o elimina la espasticidad muscular.

