(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월11일
(11) 등록번호 10-2713813
(24) 등록일자 2024년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/00 (2006.01) *A01N 37/46* (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/001 (2013.01)
A01N 37/46 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7023202(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년12월05일
심사청구일자 2023년07월07일
(85) 번역문제출일자 2023년07월07일
(65) 공개번호 10-2023-0110822
(43) 공개일자 2023년07월25일
(62) 원출원 특허 10-2020-7015602
원출원일자(국제) 2018년12월05일
심사청구일자 2020년06월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/064029
(87) 국제공개번호 WO 2019/113181
국제공개일자 2019년06월13일
(30) 우선권주장
62/595,725 2017년12월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
CN104988170 A*
WO2016026354 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
조에티스 서비시즈 엘엘씨
미국 뉴저지 (우편번호 07054) 파시파니 실반 웨이 10
(72) 발명자
쿤 마이클
미국 미시간주 49007 캘러머주 포티지 스트리트 333 조에티스서비시즈 엘엘씨
에윈 리처드 앤드루
미국 미시간주 49007 캘러머주 포티지 스트리트 333 조에티스서비시즈 엘엘씨
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

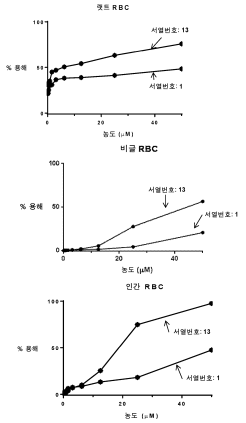
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 **항균 펩타이드 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

일반식 $X_0X_1X_2C$ $X_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$의 항균 펩타이드가 제공된다. 상기 펩타이드를 함유하는 특정 제형, 및 필요로 하는 동물에서 피부 감염의 치료를 위한 상기 펩타이드의 사용 방법이 또한 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 38/00 (2013.01)
A61P 31/00 (2018.01)
(72) 발명자
시한 데렉 제임스
미국 미시간주 49007 캘러머주 포티지 스트리트 333 조에티스서비시즈 엘엘씨
바이마 에릭
미국 미시간주 49007 캘러머주 포티지 스트리트 333 조에티스서비시즈 엘엘씨
주크 크리스토퍼 에이
미국 미시간주 49007 캘러머주 포티지 스트리트 333 조에티스서비시즈 엘엘씨
펠프스 힐러리
미국 미시간주 49007 캘러머주 포티지 스트리트 333 조에티스서비시즈 엘엘씨

명 세 서

청구범위

청구항 1

세균 감염에 의한 급성 중이염을 치료하기 위한 조성물로서,

상기 조성물이

18 내지 21개 아미노산 길이의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드로서,

N-말단에서 서열번호 1(KWCFRVCYRGICYRRCRD) 또는 서열번호 29(PKWCFRVCYRGICYRRCRD), 또는 1개 또는 2개 아미노산만큼 서열번호 1 또는 서열번호 29와 상이한 아미노산 서열을 포함하고,

상기 서열번호 1 또는 서열번호 29의 아미노산과 상이한 아미노산이 하기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는, 펩타이드, 및

약학적으로 허용가능한 담체

를 포함하는 조성물:

서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌 또는 글리신;

서열번호 1의 2번 위치에 상응하는 위치에서 페닐알라닌 또는 아르기닌;

서열번호 1의 4번 위치에 상응하는 위치에서 발린 또는 트립토판;

서열번호 1의 5번 위치에 상응하는 위치에서 티로신;

서열번호 1의 8번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌;

서열번호 1의 9번 위치에 상응하는 위치에서 글리신;

서열번호 1의 10번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌;

서열번호 1의 11번 위치에 상응하는 위치에서 알라닌, 페닐알라닌 또는 발린;

서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치에서 히스티딘;

서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치에서 라이신;

서열번호 1의 17번 위치에 상응하는 위치에서 아스파라긴.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 1의 18번 위치에 상응하는 위치에서 아스파르트산을 포함하는, 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 1의 17번 위치에 상응하는 위치에서 아스파라긴을 포함하는, 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 글리신을 포함하는, 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 1의 11번 위치에 상응하는 위치에서 알라닌을 포함하는, 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치에, 서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치에, 또는 서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치 및 서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치 둘다에 아르기닌이 존재하는, 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치 및 서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌을 포함하는, 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 18개 아미노산 길이를 갖는, 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 1이거나, 1개 아미노산만큼 서열번호 1과 상이한, 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 아미노산 서열이 19개 아미노산 길이를 갖는, 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 29이거나, 1개 아미노산만큼 서열번호 29와 상이한, 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 서열이 서열번호 1 또는 서열번호 29로 이루어진, 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 N-말단에서 서열번호 1, 서열번호 2(RWCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 3(GWCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 4(KFCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 5(KWCFYVCYRGICYRRCRD), 서열번호 6(KWCFRVCRRGICYRRCRD), 서열번호 7(KWCFRVCYRGVCYRRCRD), 서열번호 8(KWCFRVCYRGACYRRCRD), 서열번호 9(KWCFRVCYRGFCYRRCRD), 서열번호 10(KWCFRVCYRGICYHRCRD), 또는 서열번호 11(KWCFRVCYRGICYRRCND)을 포함하는, 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 1, 서열번호 3 또는 서열번호 11을 포함하는, 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 펩타이드가 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6 또는 서열번호 8을 포함하는, 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 항균 펩타이드 및 감염의 치료를 위한 상기 펩타이드의 사용 분야이다.

배 경 기 술

[0002] 항생제는, 희석제 용액에서, 미생물의 성장을 사멸 또는 억제시키기 위한 능력을 가지고 있는 화학 서브스턴스이다. 숙주에 충분히 비독성인 항생제는 인간, 동물, 및 식물의 감염성 질환을 치료하기 위한 화학치료제로서 사용된다. 상기 용어는 미생물에 의해 생산된 서브스턴스로 본래 제한되었지만, 유사한 화학 활성의 합성 및 세미-합성 화합물을 포함하도록 확장되어 왔다.

[0003] 항균 약물의 광범위한 및 널리 퍼진 사용은 미생물의 저항성 균주의 출현으로 이어졌다. 이들 미생물은 현재 이용가능한 항균 약물에 더 이상 영향을 받지 않는다. 치명적인 감염성 질환을 저하 또는 예방하기 위해 그리고 공중 건강을 유지하기 위해, 신규한 항균 제제는 필요하다.

[0004] 항균 펩타이드(AMP)는 자연 도처에 유기체의 숙주 방어 시스템의 필수적인 성분이고 침입 병원체로부터 보호를 제공한다. 이들은 그램-양성 및 그램-음성 박테리아, 진균, 기생충 및 바이러스에 대해 강력한 항균 활성을 보여준다. 더 작은 AMP(일반적으로 약 15 내지 40개 아미노산)는 미생물 세포 막의 구조 또는 기능을 방해함으로써 크게 작용하고, 이들은 단일 정의된 분자 구조를 표적하지 않는다. 따라서, 종래의 항생제와는 대조적으로, 이들은 박테리아의 대사 활성과 무관하게 효과적이다. 인간 AMP, 예컨대 데펜신 및 카텔리시딘(LL-37)은 백혈구에서 존재하고 피부 및 점막 표면내 다양한 상피로 분비된다. 그것의 항균 활성 외에, AMP는 염증, 면역 활성화, 및 상처 치유에서 중요한 효과기 분자이다. AMP는 서열 및 이차 구조에서 상당히 다양하지만, 일부 공통 특성을 공유한다. 이들은 일반적으로 양이온성, 양친매성이고 박테리아 막 완전성을 손상시킴으로써 그것의 살균 효과를 발휘한다. 상기 표적 미생물의 음이온성 막 표면과 AMP의 상호작용은 막 투과화, 세포 용해 및 사망으로 이어진다.

[0005] WO 2016/026354 A1;

[0006] CN 104988170 A; 및

[0007] Takanori Nakamura et al., "Tachyplesin, a Class of Antimicrobial Peptide from the Hemocytes of the Horseshoe Crab (Tachypleus tridentatus)", *The Journal of Biological Chemistry by the American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.*, 1 January 1988, pages 16709-16713, Retrieved from the Internet: URL:http://www.jbc.org/content/263/32/16709.full.pdf

발명의 내용

[0008] 제 1 양태에서, 본 발명은 17 내지 22개 아미노산 길이를 갖고 N-말단에서 $X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$(서열번호 12)을 포함하는 아미노산 서열을 제공하되 여기서 X_0은 부재하거나 프롤린이고; X_1은 라이신, 아르기닌, 글리신 또는 프롤린이고; X_2는 페닐알라닌, 트립토판 또는 아르기닌이고; X_3은 페닐알라닌, 발린 또는 트립토판이고; X_4는 아르기닌, 티로신 또는 페닐알라닌이고; X_5는 발린 또는 알라닌이고; X_6은 티로신 또는 아르기닌 또는 라이신 또는 트립토판이고; X_7은 아르기닌, 페닐알라닌 또는 글리신이고; X_8은 아르기닌, 페닐알라닌 또는 글리신이고; X_9는 이소류신, 알라닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 발린이고; X_{10}은 아르기닌 또는 히스티딘이고; X_{11}은 아르기닌 또는 라이신이고; X_{12}는 아르기닌, 라이신 또는 아스파라긴이고; X_{13}은 0 내지 4개 아미노산 길이를 갖는 폴리펩타이드이며; 단 X_0이 프롤린이면, X_1은 프롤린이 아니고; 상기 아미노산 서열이 KWCFRVCYRGICYRRCR(서열번호 13) 또는 KWCFRVCYRGICYRKCR(서열번호 28)을 포함하면 X_{13}은 1 내지 4개 아미노산 길이이고; X_{13}이 1개 이상의 아미노산 길이이면, X_{13}내 N-말단 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이고; 서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 아미노산이 글리신이면, 상기 글리신은 아실- 또는 팔미트산-변형되지 않고; 아미노산이 X_{11} 라이신이면, $X_6X_7X_8X_9$(서열번호 14)는 RRRF(서열번호 15)가 아니고; 아미노산이 GFCWYVCYRGICYRRCN(서열번호 16)이면, C-말단 아스파라긴은 아미드화된다.

[0009] 특정 구현예에서, X_0은 부재하고 X_6은 아르기닌 또는 라이신이고/이거나; X_7은 아르기닌 또는 라이신이고; $X_6X_7X_8X_9$(서열번호 14)는 YRGI(서열번호 17), YRGV(서열번호 18), YRGF(서열번호 19)로 이루어지는 군으로부터 선택되고/되거나; X_{10}은 아르기닌이고/이거나; $X_3X_4X_5$(서열번호 20)은 FRV(서열번호 21), WYV(서열번호 22)이고/이거나; X_{13}은 1개 이상의 아미노산 길이이고, X_{13}내 N-말단 아미노산은 아스파르트산이다.

[0010] 구현예의 특정 세트에서, 아미노산 서열은 17 내지 21개 아미노산 길이를 갖고 N-말단에서 $X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$(서열번호 12)을 포함하되 여기서 X_0은 부재하고; X_1은 라이신, 아르기닌 또는 글리신이고; X_2는 페닐알라닌, 트립토판 또는 아르그니닌(argninine)이고; X_3은 페닐알라닌, 발린 또는 트립토판이고; X_4는 티로신 또는 페닐알라닌이고; X_5는 발린 또는 알라닌이고; X_6은 티로신 또는 아르기닌이고; X_7은 아르기닌 또는 글리신이고; X_8은 아르기닌, 페닐알라닌 또는 글리신이고; X_9는 알라닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 발린이고; X_{10}은 아르기닌 또는 히스티딘이고; X_{11}은 아르기닌 또는 라이신이고 X_{12}는 아르기닌, 라이신 또는 아스파라긴이고; X_{13}은 0 내지 4개 아미노산 길이를 갖는 폴리펩타이드이다.

[0011] 제 1 양태에 따른 구현예의 또 다른 세트에서, 아미노산 서열은 18 내지 21개 아미노산 길이를 갖고 N-말단에서 KWCFRVCYRGICYRRCRD(서열번호 1) 또는 1, 2, 3 또는 4개 아미노산만큼 서열번호 1과 상이한 펩타이드를 포함하되, 여기서 서열번호 1의 아미노산과 상이한 아미노산은 서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌 또는 글리신; 서열번호 1의 2번 위치에 상응하는 위치에서 페닐알라닌 또는 아르기닌; 서열번호 1의 4번 위치에 상응하는 위치에서 발린 또는 트립토판; 서열번호 1의 5번 위치에 상응하는 위치에서 티로신; 서열번호 1의 8번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌; 서열번호 1의 9번 위치에 상응하는 위치에서 글리신; 서열번호 1의 10번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌; 서열번호 1의 11번 위치에 상응하는 위치에서 알라닌, 페닐알라닌 또는 발린; 서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치에서 히스티딘; 서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치에서 라이신; 서열번호 1의 17번 위치에 상응하는 위치에서 아스파라긴으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0012] 더욱 구체적으로, 아미노산 서열은 서열번호 1의 18번 위치에 상응하는 위치에서 아스파르트산; 및/또는 서열번호 1의 17번 위치에 상응하는 위치에서 아스파라긴; 및/또는 서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 글리신; 서열번호 1의 11번 위치에 상응하는 위치에서 알라닌; 및/또는 서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치에서, 서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치에서, 또는 양쪽에서 아르기닌을 포함한다.

[0013] 구현예의 세트에서, 아미노산 서열은, 각각의 N-말단에서, 서열번호 1, 서열번호 2(RWCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 3(GWCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 4(KFCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 5(KWCFYVCYRGICYRRCRD), 서열번호 6(KWCFRVCRRGICYRRCRD), 서열번호 7(KWCFRVCYRGVCYRRCRD), 서열번호 8(KWCFRVCYRGACYRRCRD), 서열번호 9(KWCFRVCYRGFCYRRCRD), 서열번호 10(KWCFRVCYRGICYHRCRD) 또는 서열번호 11(KWCFRVCYRGICYRRCND)을 포함하는 아미노산 서열로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0014] 추가의 구현예에서, 아미노산 서열은 서열번호 97(KRCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 98(KWCVRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 99(KWCFFVCYRGICYRRCRD), 서열번호 100(KWCFWVCYRGICYRRCRD), 서열번호 102(KWCFRACYRGICYRRCRD), 서열번호 104(KWCFRVCYFGICYRRCRD), 서열번호 105(KWCFRVCYRGICYRRCRN), 서열번호 106(KWCWRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 107(KWCFRVCWRGICYRRCRD), 서열번호 108(KWCFRVCYGGICYRRCRD), 서열번호 109(KWCFRVCYRRICYRRCRD), 서열번호 110(KWCFRVCYRGYCYRRCRD), 서열번호 112(KWCFRVCYRGICYRRCKD), 서열번호 113(KWCFRVCYRGICYRRCAD), 서열번호 114(KWCFRVCYRGICYRRCRR), 서열번호 115(GWCFRVCYRGICYRRCND), 서열번호 116(KWCFYVCYRGICYRRCND), 서열번호 117(GWCFYVCYRGICYRRCRD) 또는 서열번호 118(GWCFYVCYRGICYRRCND)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0015] 더욱 추가의 구현예에서, 아미노산 서열은 서열번호 28, 29, 30 및 31로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0016] 제 2 양태에서, 본 발명은 본 발명의 이전의 양태에 따른 아미노산 서열의 복수의 반복부를 포함하는 다량체를 제공하되, 여기서 또한, 상기 서열의 N-말단 아미노산은 프롤린이고, 상기 서열의 C-말단 아미노산은 아스파르트산이다. 유익하게는, 아미노산 서열의 반복부는 직접적으로 서로 연결되어, 이에 의해 D-P 결합을 형성한다. 특정 구현예에서, 복수는 2 내지 20이다.

[0017] 본 발명은 또한 본 발명의 제 2 양태에서 기재된 바와 같이 다량체 제조에 적당한 아미노산 서열의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 다량체를 합성시키는 단계 및 다량체를 약산(예를 들면, 포름산)과 접촉시켜 그것에 의하여 D-P 결합이 파손되는 단계를 포함한다.

[0018] 제 3 양태에서, 본 발명은 필요로 하는 동물에서 감염의 치료 방법으로서, 본 발명의 제 1 양태에 따른 아미노산 서열을 포함하는 제형을 상기 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 감염은 피부 감염이다. 다른 구현예에서, 감염은 유선염, 호흡기 감염, 귀 감염, 요로 감염 또는 생식관 감염이다.

[0019] 특정 구현예에서, 동물은 동반 동물, 예를 들면, 개, 고양이 또는 말이다. 특정 구현예에서, 동물은 개이다. 특정 구현예에서, 제형은 국소 적용을 위하여 제형화된다. 일부 구현예에서, 제형은 겔, 크림, 에멀션 또는 스프레이이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 인간, 비글 및 랫트 적혈구에서 서열번호 1 및 13의 독성을 설명한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] **정의**

[0022] 본 발명의 더 나은 이해를 위하여, 하기 비제한적인 정의는 제공된다:

[0023] "약" 또는 "대략"은, 측정가능한 수치적 변수와 연결하여 사용될 때, "약 3 주"가 17 내지 25 일이고, 약 2 내지 약 4 주가 10 내지 40 일인 주의 시간 간격과 관련하여 약이 사용되지 않는 한, 어느 것이 더 크든, 지시 값의 10 퍼센트 이내 또는 지시 값의 실험 오차 이내(예를 들면, 평균에 대하여 95% 신뢰 구간 이내)인 변수의 모든 값 그리고 변수의 지시 값을 지칭한다.

[0024] "에멀션"은 한가지 액체의 작은 액적이 다른 액체의 연속상에 현탁되는 두가지 불혼화성 액체의 조성물을 의미한다.

[0025] "비경구 투여"는 소화관을 포함하지 않는 경로의 방식으로 또는 경로를 통해 대상체의 바디 속에 서브스턴스, 예컨대 백신의 도입을 지칭한다. 비경구 투여는 피하, 근육내, 경피, 진피내, 복강내, 안구내, 및 정맥내 투여를 포함한다.

[0026] 기준 서열의 특정 위치"에 상응하는 [관심의 서열에서] 위치"는 관심의 서열 및 기준 서열의 시스테인 잔기가 서로에 매칭되는 그와 같은 방식으로 관심의 서열 및 기준 서열을 정렬함 그리고, 그 다음 기준 서열에서 원하는 위치를 맞추는 관심의 서열에서 위치를 결정함으로써 결정된다.

[0027] "약제학적으로 허용가능한"은, 건전한 의료 판단의 범위 내인, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 및 기타 동종 없이 대상체의 조직과 접촉하여 사용에 적당한, 합리적인 손익 비에 비례한, 그리고 그것의 의도한 용도에 효과적인 서브스턴스를 지칭한다.

[0028] "치료적 유효량"은 감염의 징후 또는 증상을 예방 또는 감소시키기에 적절한 아미노산 또는 제형을 받고 있는 대상체에서 반응을 유도할 아미노산 서열 및/또는 동종을 함유하는 제형의 양을 지칭한다.

[0029] "치료하는"은, 그와 같은 용어가 적용하는, 제한 없이, 감염을 포함하는, 장애, 병태 또는 질환의 예방, 또는 그와 같은 장애, 병태 또는 질환의 하나 이상의 증상의 예방 또는 감소를 지칭한다.

[0030] "치료"는 상기에서 정의된 바와 같이 "치료하는"의 행위를 지칭한다.

[0031] **펩타이드**

[0032] 일반적으로, 본 발명은 17 내지 22개 아미노산 길이를 갖고 N-말단에서 서열번호 12($X_0X_1X_2CX_3X_4X_5CX_6X_7X_8X_9CYX_{10}X_{11}CX_{12}X_{13}$)를 포함하는 아미노산 서열을 제공하되, 여기서

[0033] X_0은 부재하거나 프롤린이고;

[0034] X_1은 라이신, 아르기닌, 글리신 또는 프롤린이고;

[0035] X_2는 페닐알라닌, 트립토판 또는 아르기닌이고;

[0036] X_3은 페닐알라닌, 발린 또는 트립토판이고;

[0037] X_4는 아르기닌, 티로신 또는 페닐알라닌이고;

[0038] X_5는 발린 또는 알라닌이고;

[0039] X_6은 티로신 또는 아르기닌이고;

[0040] X_7은 아르기닌, 페닐알라닌 또는 글리신이고;

[0041] X_8은 아르기닌, 페닐알라닌 또는 글리신이고;

[0042] X_9는 이소류신, 알라닌, 페닐알라닌, 티로신 또는 발린이고;

[0043] X_{10}은 아르기닌 또는 히스티딘이고;

[0044] X_{11}은 아르기닌 또는 라이신이고;

[0045] X_{12}는 아르기닌, 라이신 또는 아스파라긴이고;

[0046] X_{13}은 0 내지 4개 아미노산 길이를 갖는 폴리펩타이드이고;

[0047] 단 X_0이 프롤린이면, X_1은 프롤린이 아니고; 상기 아미노산 서열이 서열번호 13(KWCFRVCYRGICYRRCR) 또는 서열번호 28(KWCFRVCYRGICYRKCR)을 포함하면, X_{13}은 1 내지 4개 아미노산 길이이고; X_{13}이 1개 이상의 아미노산 길이이면, X_{13}내 N-말단 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이고; 서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 아미노산이 글리신이면, 상기 글리신은 아실- 또는 팔미트산-변형되지 않고; 아미노산이 X_{11} 라이신이면, $X_6X_7X_8X_9$(서열번호 14)는 RRRF(서열번호 15)가 아니고; 아미노산이 GFCWYVCYRGICYRRCN(서열번호 16)이면, C-말단 아스파라긴은 아미드화된다.

[0048] 특정 구현예에서, X_0은 부재하고 X_6은 아르기닌 또는 라이신이고/이거나; X_7은 아르기닌 또는 라이신이고; $X_6X_7X_8X_9$(서열번호 14)는 YRGI(서열번호 17), YRGV(서열번호 18), YRGF(서열번호 19)로 이루어지는 군으로부터 선택되고/되거나; X_{10}은 아르기닌이고/이거나; $X_3X_4X_5$(서열번호 20)은 FRV(서열번호 21), WYV(서열번호 22)이고/이거나; X_{13}은 1개 이상의 아미노산 길이이고(예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개 아미노산 길이)이고, X_{13}내 N-말단 아미노산은 아스파르트산이다.

[0049] 제 1 양태에 따른 구현예의 특정 세트에서, 아미노산 서열은 18 내지 21개 아미노산 길이를 갖고 N-말단에서 서열번호 1(KWCFRVCYRGICYRRCRD) 또는 1, 2, 3 또는 4개 아미노산만큼 서열번호 1과 상이한 펩타이드를 포함하되, 여기서 서열번호 1의 아미노산과 상이한 아미노산은 서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌 또는 글리신; 서열번호 1의 2번 위치에 상응하는 위치에서 페닐알라닌 또는 아르그니닌(argninine); 서열번호 1의 4번 위치에 상응하는 위치에서 발린 또는 트립토판; 서열번호 1의 5번 위치에 상응하는 위치에서 티로신; 서열번호 1의 8번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌; 서열번호 1의 9번 위치에 상응하는 위치에서 글리신; 서열번호 1의 10번 위치에 상응하는 위치에서 아르기닌; 서열번호 1의 11번 위치에 상응하는 위치에서 알라닌, 페닐알라닌 또는 발린; 서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치에서 히스티딘; 서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치에서 라이신; 서열번호 1의 17번 위치에 상응하는 위치에서 아스파라긴으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0050] 상이한 구현예에서, 아미노산 서열은 1, 2 또는 3개 아미노산만큼 서열번호 1과 상이하다.

[0051] 특정 구현예에서, 아미노산 서열은 서열번호 1의 18번 위치에 상응하는 위치에서 아스파르트산; 및/또는 서열번호 1의 17번 위치에 상응하는 위치에서 아스파라긴; 및/또는 서열번호 1의 1번 위치에 상응하는 위치에서 글리신; 서열번호 1의 11번 위치에 상응하는 위치에서 알라닌; 및/또는 서열번호 1의 14번 위치에 상응하는 위치에서, 서열번호 1의 15번 위치에 상응하는 위치에서, 또는 양쪽에서 아르기닌을 포함한다.

[0052] 구현예의 세트에서, 아미노산 서열은, 각각의 N-말단에서, 서열번호 1, 서열번호 2(RWCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 3(GWCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 4(KFCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 5(KWCFYVCYRGICYRRCRD), 서열번호 6(KWCFRVCRRGICYRRCRD), 서열번호 7(KWCFRVCYRGVCYRRCRD), 서열번호 8(KWCFRVCYRGACYRRCRD), 서열번호 9(KWCFRVCYRGFCYRRCRD), 서열번호 10(KWCFRVCYRGICYHRCRD) 또는 서열번호 11(KWCFRVCYRGICYRRCND)를 포함하는 아미노산 서열로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0053] 추가의 아미노산 서열은 서열번호 97(KRCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 98(KWCVRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 99(KWCFFVCYRGICYRRCRD), 서열번호 100(KWCFWVCYRGICYRRCRD), 서열번호 101(KWCFRVYCYRGICYRRCRD), 서열번호 102(KWCFRACYRGICYRRCRD), 서열번호 103(KWCFRVCKRGICYRRCRD), 서열번호 104(KWCFRVCYFGICYRRCRD), 서열번호 105(KWCFRVCYRGICYRRCRN), 서열번호 106(KWCWRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 107(KWCFRVCWRGICYRRCRD), 서열번호 108(KWCFRVCYGGICYRRCRD), 서열번호 109(KWCFRVCYRRICYRRCRD), 서열번호 110(KWCFRVCYRGYCYRRCRD), 서열번호 111(KWCFRVCYRGICRYRRCRD), 서열번호 112(KWCFRVCYRGICYRRCKD), 서열번호 113(KWCFRVCYRGICYRRCAD), 서열번호 114(KWCFRVCYRGICYRRCRR), 서열번호 115(GWCFRVCYRGICYRRCND), 서열번호 116(KWCFYVCYRGICYRRCND), 서열번호 117(GWCFYVCYRGICYRRCRD), 서열번호 118(GWCFYVCYRGICYRRCND) 중에서 발견될 수 있다.

[0054] 따라서, 아미노산 서열은 서열번호 97(KRCFRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 98(KWCVRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 99(KWCFFVCYRGICYRRCRD), 서열번호 100(KWCFWVCYRGICYRRCRD), 서열번호 102(KWCFRACYRGICYRRCRD), 서열번호 104(KWCFRVCYFGICYRRCRD), 서열번호 105(KWCFRVCYRGICYRRCRN), 서열번호 106(KWCWRVCYRGICYRRCRD), 서열번호 107(KWCFRVCWRGICYRRCRD), 서열번호 108(KWCFRVCYGGICYRRCRD), 서열번호 109(KWCFRVCYRRICYRRCRD), 서열번호 110(KWCFRVCYRGYCYRRCRD), 서열번호 112(KWCFRVCYRGICYRRCKD), 서열번호 113(KWCFRVCYRGICYRRCAD), 서열번호

114(KWCFRVCYRGICYRRCRR), 서열번호 115(GWCFRVCYRGICYRRCND), 서열번호 116(KWCFYVCYRGICYRRCND), 서열번호 117(GWCFYVCYRGICYRRCRD) 또는 서열번호 118(GWCFYVCYRGICYRRCND)로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0055] 본 발명에 따른 펩타이드는, 제한 없이, 고상 펩타이드 합성을 포함하는, 당업계에서 널리 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 펩타이드는 또한 진균, 박테리아 또는 진핵 시스템에서 생물공학 기술(예를 들면, 발효)를 사용하여 합성될 수 있다.

[0056] 특정 구현예에서, 항균 펩타이드의 N-말단 아미노산이 프롤린이고, C-말단 아미노산이 아스파르트산인 경우, 항-미생물 펩타이드의 제조 방법은 항균 펩타이드의 다량체를 합성하는 단계를 수반할 수 있다. 상이한 구현예에서, 다량체에서 단량체의 수는 1 내지 약 20, 예를 들면, 약 5, 약 10 또는 약 15일 수 있다. 편리하게, 항균 펩타이드의 단량체는 업스트림 단량체의 C-말단 아스파르트산과 다운스트림 단량체의 N-말단 프롤린 사이 펩타이드 결합(D-P 결합)을 통해 연결될 것이다. 이러한 D-P 결합은 약산(예를 들면, 포름산 또는 시트르산) 가수분해를 통해 편리하게 절단될 수 있다. 따라서, n이 1 내지 20의 정수인, 예를 들어, (서열번호 29)$_n$ 또는 (서열번호 31)$_n$과 같은 그러한 설명에 의해 포괄된 분자는 본 발명의 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다.

[0057] **제형**

[0058] 상기 구현예에 따른 펩타이드는 표적 부위(즉, 감염되는 부위 또는 상처, 자극, 기타 동종으로 인해 감염될 위험에 처한 부위)에 전달용으로 제형화될 수 있다. 제한 없이, 부위는 피부, 눈, 귀, 유선, 생식관, 비뇨기 방광, 비강 및 경구 공동을 포함한다. 본 발명의 펩타이드를 포함하는 조성물은 관심의 부위에 의존하여 제형화된다.

[0059] 다양한 박테리아 감염을 치료 또는 개선하기 위해, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 항균 펩타이드를, 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 부형제, 결합제, 희석제 또는 기타 동종을 혼합시킴으로써 제조될 수 있는 조성물이 또한 제공된다. 치료적으로 유효 용량 또는 양은 감염의 증상의 개선을 초래하기에 충분한 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물의 양을 지칭한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 분야에서 잘 알려진 방법, 예컨대, 그 중에서도, 종래의 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조 또는 에멀션화 공정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은, 예를 들어, 과립, 분말, 정제, 캡슐 시럽, 좌약, 주입, 에멀션, 엘릭시르, 현탁액 또는 용액의 형태일 수 있다. 본 조성물은 다양한 투여 경로, 예를 들어, 경구 투여, 국소 투여, 경점막 투여, 직장 투여 또는 피하 투여 뿐만 아니라 척추강내, 정맥내, 유선내, 근육내, 복강내, 비강내, 안구내 또는 심실내 주입으로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 화합물들은 또한 국소 방식, 예컨대 지속 방출 제형으로서 주입으로 투여될 수 있다. 하기 투약 형태는 예로써 주어지고 본 발명 제한으로서 해석되지 않아야 한다.

[0060] 경구, 볼, 및 설하 투여용으로, 분말, 현탁액, 과립, 정제, 알약, 캡슐, 젤라틴캡슐, 및 타원형 당의정은 고형 투약 형태로서 허용가능하다. 이들은, 예를 들어, 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 호변이성질체를, 적어도 하나의 첨가제 또는 부형제, 예컨대 전분 또는 다른 첨가제와 혼합시킴으로써 제조될 수 있다. 적당한 첨가제 또는 부형제는 수크로스, 락토스, 셀룰로스 당, 만니톨, 말티톨, 덱스트란, 소르비톨, 전분, 한천, 알기네이트, 키틴, 키토산, 펙틴, 트라가칸쓰 검, 아라비아검, 젤라틴, 콜라겐, 카세인, 알부민, 합성 또는 세미-합성 폴리머 또는 글리세라이드, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈이다. 선택적으로, 경구 투약 형태는 투여를 돕기 위해 다른 성분,, 예컨대 불활성 희석제, 또는 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 또는 보존제, 예컨대 파라벤 또는 소르브산, 또는 산화방지제, 예컨대 아스코르브산, 토코페롤 또는 시스테인, 붕해제, 결합제, 증점제, 완충액, 감미제, 풍미제 또는 방향제를 함유할 수 있다. 추가적으로, 염료 또는 안료는 확인을 위하여 첨가될 수 있다. 정제 및 알약은 추가로 당업계에서 알려진 적당한 코팅 재료로 처리될 수 있다.

[0061] 경구 투여용 액체 투약 형태는, 불활성 희석제, 예컨대 물을 함유할 수 있는, 약제학적으로 허용가능한 에멀션, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 슬러리 및 용액의 형태일 수 있다. 약제학적 제형은 멸균 액체, 예컨대, 비제한적으로, 오일, 물, 알코올, 및 이들의 조합을 사용하는 액체 현탁액 또는 용액으로서 제조될 수 있다. 약제학적으로 적당한 계면활성제, 현탁화제, 유화제는 경구 또는 비경구 투여용으로 첨가될 수 있다.

[0062] 전술한 바와 같이, 현탁액은 오일을 포함할 수 있다. 그와 같은 오일은 땅콩 오일, 참깨 오일, 목화씨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일 및 오일의 혼합물을 포함한다. 현탁액 제제는 또한 지방산의 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세라이드 및 아세틸화된 지방산 글리세라이드를 함유할 수 있다. 현탁액 제형은 알코올, 예컨대, 비제한적으로, 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 에테르, 예컨대 비제한적으로, 폴리(에틸렌글리콜), 석유 탄화수소, 예컨대

광유 및 바셀린; 그리고 물은 또한 현탁액 제형에서 사용될 수 있다.

[0063] 특정 투여 경로로, 약제학적 제형은 및 적절한 용매 및 선택적으로 다른 화합물, 예컨대, 비제한적으로, 안정화제, 항균 제제, 산화방지제, pH 조절제, 계면활성제, 생체이용률 개질제 및 이들의 조합을 함유하는 스프레이 또는 에어로졸일 수 있다. 에어로졸 제형용 추진제는 압축된 공기, 질소, 이산화탄소, 또는 탄화수소계 저비등 용매를 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 화합물들은 분무기 또는 기타 동종으로부터 에어로졸 스프레이 방식의 형태로 편리하게 전달된다.

[0064] 주입가능 투약 형태는 일반적으로 적당한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제조될 수 있는 수성 현탁액 또는 오일 현탁액을 포함한다. 주입가능 형태는, 용매 또는 희석제로 제조되는, 현탁액의 형태 또는 용액상일 수 있다. 허용가능한 용매 또는 비히클은 멸균수, 링거액, 또는 등장성 수성 염수 용액을 포함한다. 대안적으로, 멸균 오일은 용매 또는 현탁화제로서 이용될 수 있다. 일반적으로, 천연 또는 합성 오일, 지방산, 모노-, 디- 또는 트리-글리세라이드를 포함하는, 오일 또는 지방산은 비-휘발성이다.

[0065] 주입용으로, 약제학적 제형은 상기 기재된 바와 같이 적절한 용액과 재구성에 적당한 분말일 수 있다. 이들의 예는 냉동 건조된, 회전식 건조된 또는 분무 건조된 분말, 비정질 분말, 과립, 침전물 또는 미립자를 포함한다. 주입용으로, 제형은 선택적으로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체이용률 개질제 및 이들의 조합을 함유할 수 있다. 화합물은 비경구 투여를 위하여 주입으로, 예컨대 볼러스 주입 또는 연속적 주입으로 제형화될 수 있다. 주입용 단위 투약 형태는 앰풀 또는 다중-용량 컨테이너일 수 있다.

[0066] 직장 투여용으로, 약제학적 제형은 창자, S자형 결장 및/또는 직장에서 화합물의 방출용 좌약, 연고, 관장, 정제 또는 크림의 형태일 수 있다. 직장 좌약은 본 발명의 하나 이상의 화합물, 또는 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 호변이성질체를, 정상 보관 온도에서 고상으로 존재하는, 그리고 바디 내부에서, 예컨대 직장에서 약물을 방출시키는데 적당한 그 온도에서 액상으로 존재하는, 허용가능한 비히클, 예를 들어, 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 혼합시킴으로써 제조된다. 오일은 또한 연질 젤라틴 유형의 제형 및 좌약의 제조에서 이용될 수 있다. 물, 염수, 수성 덱스트로스 및 관련된 당 용액, 및 글리세롤은 현탁화제, 예컨대 펙틴, 카보머, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 카복시메틸 셀룰로스, 뿐만 아니라 완충액 및 보존제를 또한 함유할 수 있는 현탁액 제형의 제조에서 이용될 수 있다.

[0067] 상기 기재된 그들 대표적인 투약 형태 외에, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 캐리는 당해 분야의 숙련가에게 일반적으로 알려지고 따라서 본 발명에서 포함된다. 그와 같은 부형제 및 캐리어는, 예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991)에서 기재된다.

[0068] 본 발명의 제형은 단기 작용성, 빠른-방출성, 지속 작용성, 및 지속된-방출성이도록 설계될 수 있다. 따라서, 약제학적 제형은 또한 조절 방출용으로 또는 서방형으로 제형화될 수 있다.

[0069] 본 조성물은 또한, 예를 들어, 교질입자 또는 리포좀, 또는 일부 다른 캡슐화된 형태를 포함할 수 있거나, 장기적인 보관 및/또는 전달 효과를 제공하기 위한 연장 방출 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 약제학적 제형은 펠릿 또는 실린더로 압축될 수 있고 데포 주사로서 또는 이식물, 예컨대 스텐트로서 근육내로 또는 피하로 이식될 수 있다. 그와 같은 이식물은 알려진 물질, 예컨대 실리콘 및 생분해성 폴리머를 이용할 수 있다.

[0070] 조성물은 또한, 제한 없이, 오클라티닙 및 이의 염(예를 들면, APOQUEL® 및 항-IL-31 항체(예를 들면, CYTOPOINT™)를 포함하는, 항-소양증 약물을 함유할 수 있다.

[0071] 조성물은 또한 스테로이드 또는 항진균 의약을 포함할 수 있다. 적당한 스테로이드는, 제한 없이, 베타메타손, 트리암시놀론 아세토나이드, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 및 기타 동종을 포함한다. 적당한 항진균 의약은, 제한 없이 클로트리마졸, 에코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸을 포함한다.

[0072] 조성물은, 예를 들어, 투여의 방법에 의존하여, 항균 펩타이드의 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량% 또는 초과를 함유할 수 있다. 조성물이 투약량 단위를 포함하는 경우, 각각의 단위는, 예를 들어, 항균 펩타이드의 용량 당 약 0.5 mg 내지 약 10 mg을 함유할 수 있다. 예를 들어, 조성물의 1개 용량은 약 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 2.5 mg, 3 mg, 3.5 mg, 4 mg, 4.5 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 9.5 mg을 함유할 수 있다. 조성물은, 상처의 중증도 및 동물의 크기에 의존하여, 용량 당 항균 펩타이드의 약 1 내지 약 5 mg, 또는 용량 당 항균 펩타이드의 약 1.5 내지 약 5 mg, 또는 용량 당 약 2.5 mg 내지 약 7.5 mg, 또는 용량 당 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg을 함유할 수 있다.

[0073] **방법**

[0074] 더욱 또 다른 양태에서, 본 발명은 또한 대상체에서 박테리아 감염의 치료 또는 예방 방법으로서, 상기 대상체에게 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 치료될 수 있는 적당한 대상체는 개, 고양이, 말, 소, 양, 돼지, 가금, 영장류(예를 들면, 붉은털원숭이 및 사이노몰구스(또한 일명 게잡이 또는 긴꼬리) 원숭이, 마모셋, 타마린드, 침팬지, 마카크), 토끼, 및 설치류(랫트, 마우스, 기니아 피그 및 기타 동종)을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 대상체는 개이고, 본 발명의 항균 펩타이드는 국소적으로, 비강내로, 안구내로 또는 귀내로 전달된다. 항균 펩타이드는 드롭스, 스프레이, 크림, 겔, 연고 및 기타 동종의 형태로 전달될 수 있다.

[0075] 기재된 화합물로 치료될 수 있는 감염은 외이 감염, 중이의 감염, 예컨대 급성 중이염, 두개 부비강의 감염, 눈 감염, 구강의 감염, 예컨대 치아, 검 및 점막의 감염, 상기도 감염, 하기도 감염, 비뇨생식 감염, 위장 감염, 부인과 감염, 패혈증, 뼈 및 관절 감염, 피부 및 피부 구조 감염, 화상, 수술의 항균 예방, 및 면역억제된 대상체, 예컨대 암 화학요법을 받는 환자, 또는 장기 이식 환자에서의 항균 예방을 포함한다. 이들 감염은 본 명세서에 기재된 바와 같은 다양한 투여의 경로를 통해 병원 또는 공동체 환경에서 치료될 수 있다.

[0076] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 또한 예방적으로 사용될 수 있다. 따라서, 하나 이상의 본 화합물 또는 조성물은 미생물 감염 발생에 대한 위험에 처한 것으로 간주된 대상체에게 투여될 수 있다. 미생물 감염 발생에 대한 위험에 처한 대상체는 특정 미생물, 예컨대 병원성 박테리아 종에 노출된 개체; 손상된 면역계를 가지고 있는 개체, 또는 (예를 들면, 피부가 화상 또는 창상으로 인해 손상되는 경우) 손상된 자연 방어로 인한 감염에 특히 취약한 대상체를 포함한다.

[0077] 본 명세서에 기재된 항균 펩타이드는, 병원성 박테리아 종에 의한 감염을 포함하는, 다양한 박테리아 유기체에 의해 야기된 감염성 장애의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 박테리아 감염의 비-제한적인 예는 그람 양성 및 그람 음성 호기성 및 혐기성 박테리아, 예컨대 스타필로코쿠스, 예를 들면, *S. 아우레스*; 엔테로코카이, 예를 들면, *E. 파에칼리스*; 연쇄상구균, 예를 들면, *S. 파이오제네스* 및 *S. 뉴모니아에*; 에스케리치아 종, 예를 들면, *E. 콜리*, 장독소생성, 장병원성, 장침입성, 장출혈성 및 장응집성 *E. 콜리* 균주 포함; 프로피오니박테리움 균주, 예를 들면, *P. 아크네스*; 헤모필루스, 예를 들면, *H. 인플루엔자*; 모락셀라, 예를 들면, *M. 카타르할리스*를 포함한다. 다른 예는 마이코박테리아, 예를 들면, *M. 튜버큘로시스*, *M. 조류-인트라셀룰라레*, *M. 칸사시*, *M. 보비스*, *M. 아프리카늄*, *M. 게나벤세*, *M. 레프라에*, *M. 크세노피*, *M. 시미아에*, *M. 스크로풀라세움*, *M. 말모엔스*, *M. 셀라툼*, *M. 아브스세스수스*, *M. 첼로나에*, *M. 스줄가이*, *M. 고르도나에*, *M. 헤모필룸*, *M. 포투니* 및 *M. 마리눔*; 코리네박테리아, 예를 들면, *C. 디프테리아에*; 슈도모나스 종, 예를 들면, *P. 에어루기노사*; 보렐리아 종, 예를 들면, *B. 부르그도르페리*; 리스테리아 종, 예를 들면, *L. 모노사이토게네스*; 바실러스 종, 예를 들면, *B. 세레우스*; 보데텔라 종, 예를 들면, *B. 브론치셉티카*; 클렙시엘라 종, 클로스트리듐 종, 예를 들면, *C. 페르프린겐스*, *C. 테타니*; 클라마이디아 종, 예를 들면, *C. 프시타치*,; 리케차 종, 예를 들면, *R. 리케트시* 및 *R. 리케트시아*; 살모넬라 종, 예를 들면, *S. 타이피뮤리움*; 예르시니아 종, 예를 들면, *Y. 엔테로콜리티카* 및 *Y. 슈도투베르큘로시스*; 클렙시엘라 종, 예를 들면, *K. 뉴모니아에*; 및 마이코플라스마, 예를 들면, *M. 뉴모니아*, 악티노바실러스 종, *H. 파라수이스*; 및 *트루에페렐라 파이오제네스*를 포함한다.

[0078] 특정 양태에서 박테리아는 *스타필로코쿠스, 예를 들어, S. 슈딘테르메디우스, S. 아우레스, S. 쉴레이페리, S. 크로모게네스, S. 시뮬란스, S. 크실로서스*로부터 선택된다. 박테리아는 또한 연쇄상구균, 예를 들면, *S. 우베리스, S. 아갈락티아에, S. 디스갈락티아에, S. 수이스*로부터 선택될 수 있다. 또한, 파스튜렐라세아에 과의 박테리아는 본 명세서에 기재된 조성물을 이용한 치료에 적당하다. 적당한 파스튜렐라세아에 박테리아는 *M. 하에몰리티카, P. 멀토시다, H. 솜니*, 에스케리치아 종, 예를 들면, *E. 콜리*, 및 클렙시엘라 종을 포함한다.

[0079] 특정 구현예에서, 박테리아는 *S. 슈딘테르메디우스* 및/또는 *P. 에어루기노사*이다.

[0080] 본 명세서에 기재된 조성물은 상이한 빈도 레지멘트로 투여될 수 있다. 예를 들어, 적당한 레지멘은 1일 4회 내지 1주 1회, 예를 들면, 매일 3회, 매일 2회, 매일 1회, 2일 1회, 3일 1회, 1주 2회, 매 5일 2회 및 기타 등등을 포함한다. 유사하게, 본 명세서에 기재된 본 발명은 상이한 기간 레지멘으로, 예를 들면, 단일 투여로, 2일 동안, 3일 동안, 4일 동안, 1주 동안, 2주 동안, 1개월 동안, 6주 동안, 및 기타 등등으로 투여될 수 있다. 용량 당 항균 펩타이드의 지속기간, 빈도 및 양, 뿐만 아니라 상처의 종류 및 상태 및/또는 감염의 상태는 본 명세서에 청구된 항균 조성물의 투여를 위하여 적합한 용량-시간-빈도 레지멘 결정에서 함께 고려될 수 있다.

[0081] 하기 실시예는 설명적인 구현예로서 제시되지만, 본 발명의 범위 제한으로서 고려되지 않아야 한다. 본 발명의

많은 변화, 변형, 수정, 및 기타 용도 그리고 적용은 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

[0082] **실시예**

[0083] **실시예 1. 항균 활성 및 안전성 *시험관내***

[0084] 표 1에서 열거된 바와 같은 서열번호에 따른 펩타이드는 고상 합성을 사용하는 상업적 제조자(CS Bio, Menlo Park, California)에 의해 제조되었다. 항균 활성은 *S. 아우레스* 및 *E. 콜리*에 대한 최소 억제성 농도(MIC)를 결정함으로써 평가되었다. 간단히, 마이크로브로쓰 MICs는 CLSI 방법론(VET01-S2)를 사용하여 수행되었다. *S. 아우레스* 및 *E. 콜리* ATCC 균주에 대하여, 5% 용해된 말 혈액 한천을 이용한 TSA는 37℃ 주위 공기에서 밤새 배양에 사용되었다. 각 펩타이드용 0.5 mM 원액은 세포 배양 물, 0.01% 아세트산으로 만들어졌고 연속으로 희석되었고 50 μM 내지 0.05 μM의 검정 용량 적정 농도용 96-웰 플레이트에서 스팟팅되었다(10 μL). 각 균주의 0.5 맥파랜드 스탠다드(McFarland Standard)는 뮐러-힌톤(Mueller-Hinton) 액체배지(MHB)에서 1:250 희석되었다. 90 μL의 배양 현탁액은 그 다음 18 내지 20 시간 동안 밤새 인큐베이션용 96-웰 플레이트에서 약물에 첨가되었다. MIC는 해당하는 농도에서 가시적인 성장 없음의 제 1 웰에서 시각적으로 결정되었다.

[0085] 이들 실험의 결과는 표 1에서 제공된다.

표 1

서열	구조	S.아우레우스 ATCC 29213 μM	E.콜리 ATCC 25922 μM
서열번호: 23	KFCVYVCYRGICYRRCK	1.6	0.4
서열번호: 24	KWCFRVCYRGVCYRRCR	1.6	0.4
서열번호: 1	KWCFRVCYRGICYRRCRD	1.6	0.4
서열번호: 13	KWCFRVCYRGICYRRCR	3.1	0.8
서열번호: 91	GFCWYVCYRGFCYRRCN	3.1	0.8
서열번호: 92	RGGRLCYCRRRFCVCVGR	3.1	3.1
서열번호: 93	RRWCFRVCYRGFCYRKCR	3.1	1.6
서열번호: 28	KWCFRVCYRGICYRKCR	3.1	1.6
서열번호: 94	GFCWYVCRRRFCYRRCN	3.1	0.4
서열번호: 25	KWCFRVCRRRFCYRRCR	3.1	0.8
서열번호: 26	GFCWYVCYRGICYRRCN-NH2	3.1	0.8
서열번호: 27	GFCWYVCYRGFCYRRCN-NH2	3.1	0.8
서열번호: 95	GFCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
서열번호: 33	PGFCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
서열번호: 34	PFCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
서열번호: 35	GFCWYVCRRRFCHRRCN	6.2	0.4
서열번호: 36	GVCVYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
서열번호: 37	GVCVYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
서열번호: 38	GFCWYVCRRRFCYRRCN-NH2	6.2	0.4
서열번호: 39	PGFCWYVCRRRFCYRRCND	6.2	0.4
서열번호: 40	GFCWYVCRRRHCYRRCN	6.2	0.8
서열번호: 41	KFCVYVCRRRFCYRRCK	6.2	0.8
서열번호: 42	GHCWYVCRRRFCYRRCN	6.2	0.4
서열번호: 43	GFCWYVCRRRFCYRRCS	6.2	0.4
서열번호: 44	*GFCWYVCYRGICYRRCN-NH2	6.2	0.4
서열번호: 45	*GFCWYVCYRGFCYRRCN-NH2	6.2	0.8
서열번호: 16	GFCWYVCYRGICYRRCN	6.25	0.4

[0086]

[0087]

서열번호: 46	GFCWYVCYRGFCYRRCN	6.25	0.4
서열번호: 47	KFCWRVCRRRFCRRRCN	12.5	0.8
서열번호: 48	GFCWYVCRRGFCYRRCN	12.5	0.4
서열번호: 49	KWCFRVCRNGVCYRRCR	12.5	0.2
서열번호: 50	GFCWYTCRRRFCYRRCN	12.5	0.4
서열번호: 51	GFCWYVCYRGFCHRRCN	25	6.2
서열번호: 52	GFCWYVCRRRFCHRRCN	25	0.8
서열번호: 53	**GFCWYVCRRRFCYRRCN	25	50
서열번호: 54	KFCWNVCRRRFCHRRCK	25	0.4
서열번호: 55	GFCWYVCRRGICYRRCN	25	0.8
서열번호: 56	GFCWYVCRRGICYRRCN	25	0.8
서열번호: 57	GFCWNVCRRRFCRRRCN	25	0.4
서열번호: 58	KFCVNVCYRGICHRRCK	25	0.2
서열번호: 59	KFCVNVCRRRFCHRRCK	25	0.8
서열번호: 60	KFCVNVCRRRFCRRRCK	25	0.4
서열번호: 61	GFCWYVCYRGFCYQQCN	25	6.2
서열번호: 62	GFCWYVCYRGFCYDDCN	25	50
서열번호: 63	GFCWYVCPKGYCYRRCN	50	50
서열번호: 64	GFCWYVCKNGFCYRRCN	50	3.1
서열번호: 65	RKGCKCKNGFCVCR-NH2	50	6.25
서열번호: 66	GFCWNVCRRRFCHRRCN	50	3.1
서열번호: 67	GFCWNVCRRRFCHRRCN	50	1.6
서열번호: 68	GFCWNVCYRGICHRRCN	50	1.6
서열번호: 69	KVCVNVCKQGICRKRCK	50	50
서열번호: 70	GCWYVCRNGVCYRRCN	50	25
서열번호: 71	GFCWYVCRNGVCYRRCN	50	3.1
서열번호: 72	GFCWNVCYRGFCHRRCN	50	3.1
서열번호: 73	GFCWYVCYRGFCYHHCN	50	3.1
서열번호: 74	NVCVVRCRRGFCNRRCK	50	12.5
서열번호: 75	KCVRVCRRRACRRRCK	50	50
서열번호: 76	KCVRVCRRGFCNRRCK	50	50
서열번호: 77	GFCWYVCKNGYCYRRCN	50	3.1
서열번호: 78	GFCWYVCRNGYCYRRCN	50	3.1
서열번호: 79	GFCWYVCRNGYCHRRCN	50	6.2
서열번호: 80	GFCWYVCYRGICHRRCN	50	1.6
서열번호: 81	KCVRVCRRGFCNRRCK	50	50
서열번호: 82	GFCRYVCYRGICRRRCN	50	6.2
서열번호: 83	KFCVNVCRNGICRRRCK	50	1.6
서열번호: 84	GVCVNVCRRRFCHRRCN	50	3.1
서열번호: 85	KKVCVNVCKQGICHKRCK	50	50
서열번호: 86	KKVCVNVCRQGICHRRCK	50	50
서열번호: 87	GFCRYVCRRGICRRRCN	50	12.5
서열번호: 88	KFCVNVCYRGICRRRCK	50	0.4
서열번호: 89	KCRRVCRRGFCYVVCN	50	25
서열번호: 90	GHCHHVCRRRHCHRRCN	50	50

[0088]

* N-아세틸화를 지칭한다

** N-팔미트산 변형을 지칭한다

[0089] 서열번호 1은 추가 연구를 위하여 선택되었다. 진핵 혈액 세포에 대한 서열번호 1의 독성은 타치플레신(tachyplesin)(서열번호 13)의 것과 비교되었다. 표준, 널리 언급된 적혈구 용혈 검정은 펩타이드의 용해 잠재력을 시험하기 위해 다중 종에 대해 이용되었다. 적혈구(RBC)는 제조되었고 몇 개의 원심분리기에 의해 단리되

었고 세정 단계들을 거쳐 혈장 분획을 제거하였다. 시험 펩타이드 및 대조 펩타이드 멜리틴의 용량 적정(50 μM 내지 0.05 μM)은 384 웰 플레이트에서 50 mM 원액으로부터 스팟팅되었다. 제조된 RBCs는 37℃에서 1시간 동안 펩타이드로 인큐베이션되었다. 퍼센트 용혈은 405nm에서 광학 밀도에 의해 그리고 100 퍼센트 효과(HPE)로서 1% TritonX100 및 0 퍼센트 효과(ZPE)로서 인산염 완충액 단독을 이용하여 측정되었다.

[0090] 본 발명자들은 서열번호 1이 적혈구에 대한 줄어든 독성 뿐만 아니라 개선된 항-미생물 활성을 가졌다는 것을 놀랍게도 발견하였다. 인간, 비글 및 랫트 적혈구를 사용하는 실험의 결과는 도 1에서 설명된다. 간단히, 서열번호 1은 서열번호 13보다 인간, 비글 또는 랫트 적혈구에 2 내지 4 배 덜한 독성이었다. 마우스 또는 소과 적혈구에서, 차이는 무시할만하였다.

[0091] 서열번호 1의 추가의 유도체는 상기 기재된 바와 같이 고상 합성에 의해 합성되어 왔다. 항균 활성은, 상기 기재된 바와 같이, *S. 아우레스* 및 *E. 콜리*에 대해 MIC를 결정함으로써 평가되었다. 이들 실험의 결과는 표 2에서 제공된다.

표 2

[0092]

서열 ID	서열	S.아우레우스 ATCC 29213 μM	E.콜리 2 ATCC 5922 μM
서열번호:3	GWCFRVCYRGICYRRCRD	6.2	3.1
서열번호:4	KFCFRVCYRGICYRRCRD	3.1	1.6
서열번호:5	KWCFYVCYRGICYRRCRD	6.2	1.6
서열번호:2	RWCFRVCYRGICYRRCRD	12.5	0.8
서열번호:6	KWCFRVCRRGICYRRCRD	12.5	3.1
서열번호:96	KWCFRVCYGRICYRRCRD	3.1	1.6
서열번호:7	KWCFRVCYRGVCYRRCRD	6.2	1.6
서열번호:8	KWCFRVCYRGACYRRCRD	3.1	1.6
서열번호:9	KWCFRVCYRGFCYRRCRD	6.2	3.1
서열번호:10	KWCFRVCYRGICYHRCRD	6.2	1.6
서열번호:11	KWCFRVCYRGICYRRCND	6.2	0.8
서열번호:1	KWCFRVCYRGICYRRCRD	3.1	0.8

[0093] MSSP(메티실린-감수성 *스타필로코쿠스 슈딘테르메디우스*) 및 MRSP(메티실린-저항성 *스타필로코쿠스 슈딘테르메디우스*)의 상이한 균주에 대해 표 2에서 열거된 펩타이드의 항균 활성은 추가로 평가되었다. 결과는 표 3 및 4, 각각에 있다.

표 3. MSSP 의 선택된 균주에 대한 MIC

서열 ID	49051	71990	72036	72191	76986	77378	78032	81923	84250	84658	86000	86001
3	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.4	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8
4	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8
5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
2	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6
6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
96	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
7	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6
9	1.6	1.6	0.8	1.6	0.8	0.4	0.8	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8
10	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
11	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4	0.8	1.6	0.8	0.8	0.4	0.8
1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6

[0094]

표 4. MRSP 의 선택된 균주에 대한 MIC

서열 ID	71994	72035	72192	76923	79862	80729	81926	86002	87655	88493
3	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
4	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6
5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
2	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
96	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
7	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
9	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
10	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
11	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6
1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6

[0095]

[0096] 추가의 펩타이드는 상기 기재된 바와 같이 합성되었다. 이들 펩타이드의 항균 특성은 결정되었고 아래 요약된다.

표 5. MSSP 의 균주에 관한 선택된 항균 서열의 효과

[0097]

서열 ID	71990	72036	72191	76986	77378	78032	81923	84250	84658	86000	86001
97	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6
98	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
99	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	1.6
100	1.6	1.6	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
102	1.6	1.6	3.1	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
103	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	6.2	3.1	3.1	3.1
104	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6	3.1	1.6
105	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
106	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
107	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
108	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
109	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
110	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
112	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
113	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
114	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6
115	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
116	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6

[0098]

117	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
118	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6
28	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
29	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6
30	0.8	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6
31	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6

표 6

상이한 박테리아에 관한 항균 펩타이드의 효과. MR = MRSP, SA = *S. 아우레우스*, EC = *E. 콜리*

SP = *S. 슈딘테르메디우스*

[0099]

서열 ID	MR 71994	MR 72035	MR 72192	MR 76923	MR 79882	MR 80279	MR 81926	MR 86002	MR 87665	MR 88493	SA 29213	EC 25922	SP 49051
97	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	1.6	3.1	3.1	3.1	6.2	3.1	3.1
98	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
99	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6	1.6	6.2	1.6	3.1
100	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	6.2	0.8	1.6
102	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	6.2	1.6	1.6
103	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	25	6.2	3.1
104	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	6.2	3.1	1.6
105	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	6.2	3.1	1.6
106	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	1.6
107	1.6	3.1	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6
108	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	12.5	0.8	3.1
109	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
110	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	6.2	1.6	3.1
112	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
113	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	6.2	1.6	1.6

[0100]

114	3.1	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	3.1	3.1	6.2	1.6	3.1
115	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	0.8	1.6
116	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	6.2	0.8	1.6
117	1.6	1.6	0.8	1.6	0.8	1.6	1.6	0.8	1.6	1.6	6.2	0.8	1.6
118	3.1	3.1	1.6	3.1	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	1.6	12.5	1.6	3.1
28	1.6	3.1	3.1	1.6	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	6.2	0.8	1.6
29	1.6	1.6	0.8	1.6	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
30	1.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6
31	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6

[0101] 표 2에서 열거된 펩타이드의 안전성은 세포 생존력을 측정함으로써 결정되었다. 개과-유래된 상피 각질형성세포(CPEK) 세포는 펩타이드의 존재 하에서 세포 생존력을 결정하기 위해 번식되었다. 세포는 T75 플라스크에서 CnT-09-5(보충물 있음) 사전-가온된 배지에서 냉동된 원액으로부터 성장되었고 37℃, 5% CO_2에서 밤새 인큐베이

션되었다. 세포는 인산염 완충액으로 세정되었고 사전-가온된 CnT-05-9 배지로 보충되었고 세포가 6.6 x 10^4 세포/mL의 밀도를 달성한 때까지 며칠 동안 반복되었다. 세포는 그 다음 384 웰 플레이트로 이전되었고, 침강하게 되었고 펩타이드 및 멜리틴 대조 펩타이드(50 μM 내지 0.05 μM)로 투약되었고 37℃, 5% CO_2에서 밤새 인큐베이션되었다. (HPE)로서 0.1% TritonX100 및 (ZPE)로서 인산염 완충액 단독은 플레이트에 첨가되어 검정이 발광성 판독용 10 μL CELLTITER-GLO® 검정 시약으로 종결되면 퍼센트 효과를 계산하였다. 결과는 표 7에서 제공된다.

표 7

서열번호:	CPEK (50 μM)	cRBC (50 μM)
3	42.1	67.1
4	16.6	67.1
5	28.6	3.1
2	-1.7	64.0
6	4.1	1.1
96	51.9	101.4
7	11.3	84.1
8	24.6	30.2
9	52.3	101.3
10	31.5	101.1
11	22.0	57.8
1	21.5	20.5

[0102]

[0103] 표 6에서 열거된 펩타이드의 안전성은 상기 기재된 바와 같이 세포 생존력을 측정함으로써 결정되었다. 결과는 표 8에서 제공된다.

표 8

[0104]

서열 ID	cRBC (50 μM)	CPEK (50 μM)
97	31.2	12.9
98	35.0	9.3
99	100.0	19.9
100	100.0	29.5
102	23.9	-2.1
103	7.9	-0.5
104	100.6	6.0
105	97.9	8.6
106	101.5	25.2
107	101.8	26.3
108	27.7	9.6
109	99.8	19.2
110	46.3	10.7
112	61.0	14.2
113	86.3	15.7
114	97.9	11.9
115	94.6	5.1
116	87.0	16.0
117	97.8	14.7

[0105]

118	98.3	9.1
28	94.4	19.4
29	68.2	17.5
30	63.5	17.0
31	43.5	11.0

[0106] 이들 데이터는 본 발명의 항균 펩타이드가 박테리아의 시험된 균주에 대해 효과적이고 뿐만 아니라 특히 비-전신, 예를 들면, 국소, 투여에 대하여 안전하다는 것을 입증한다.

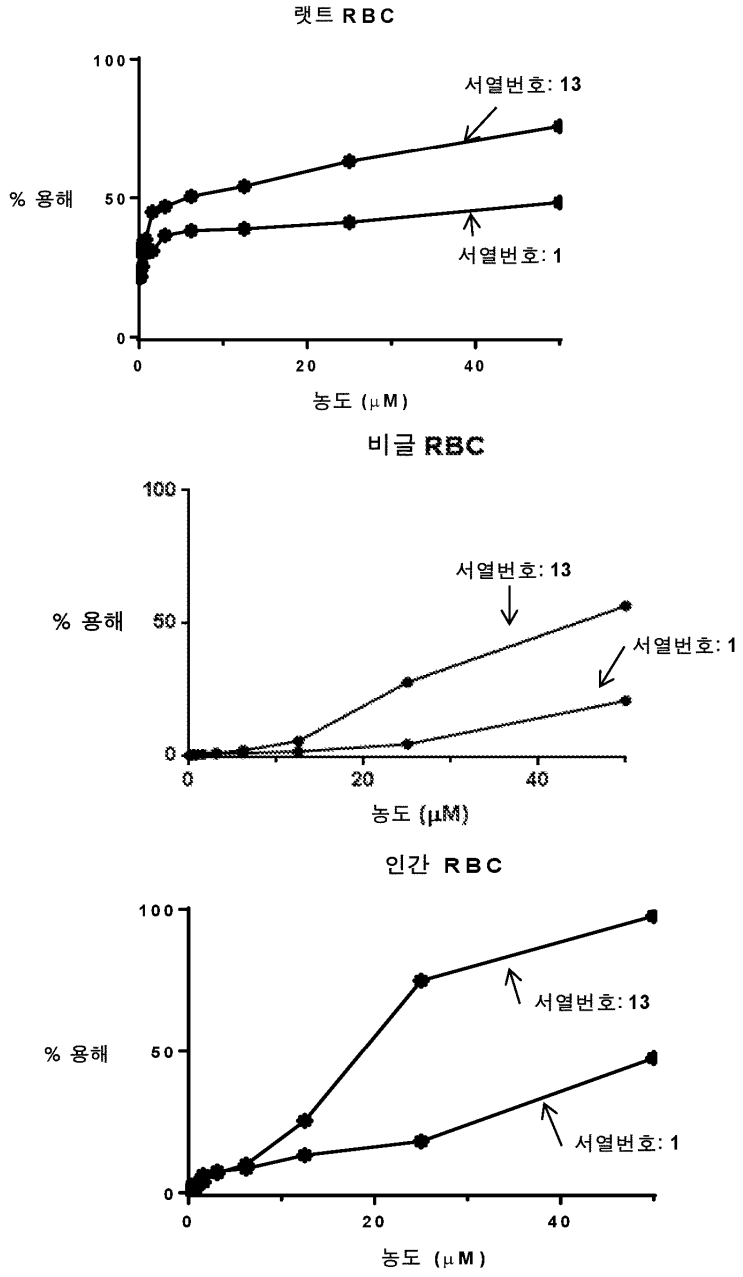
[0107] 명세서에서 인용된 모든 공보, 특허 공보 및 비-특허 공보 둘 모두는 본 발명이 속하는 당해 분야의 숙련가의 기술 수준을 나타낸다. 모든 이들 공보는 각각의 개별 공보가 참고로 편입되는 경우 구체적으로 및 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로 참고로 본 명세서에 완전하게 편입된다.

[0108] 본 명세서에 본 발명이 특정 구현예와 관련하여 기재되어 왔어도, 이들 구현예가 본 발명의 원리 및 적용을 단지 설명한다는 것이 이해되어야 한다. 따라서 수많은 수정이 설명적인 구현예에 실시될 수 있음 그리고 다른 배열이 하기 청구항에 의해 정의된 바와 같이 본 발명의 사상 및 범위에서 이탈 없이 고안될 수 있음이 이해되어

야 한다.

도면

도면1



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ZOETIS SERVICES LLC

<120> ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND METHODS OF USING SAME

<130> ZP000218A

<140> PCT/US2018/064029

<141> 2018-12-05

<150> US 62/595,725

<151> 2017-12-07

<160> 118

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antimicrobial peptide

<400> 1

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial antimicrobial peptide

<400> 2

Arg Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 3

Gly Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial antimicrobial peptide

<400> 4

Lys Phe Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 5

Lys Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 6

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 6

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 7

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 7

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 8

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 8

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ala Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 9

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 9

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 10

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr His Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 11

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 11

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn Asp

<210> 12

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Absent or Proline

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Lysine, Arginine, Glycine, or Proline

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Phenylalanine, Tryptophan or Arginine

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> phenylalanine, valine or tryptophan

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> arginine, tyrosine or phenylalanine

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(7)

<223> valine or alanine

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> tyrosine, arginine, lysine or tryptophan

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> arginine, phenylalanine, or glycine

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> arginine or glycine

<220><221> misc_feature

<222> (12)..(12)

<223> isoleucine, alanine, phenylalanine, tyrosine or valine

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> arginine or histidine

<220><221> misc_feature

<222> (16)..(16)

<223> arginine or lysine

<220><221> misc_feature

<222> (18)..(18)

<223> arginine, lysine, alanine, or asparagine

<220><221> misc_feature

<222> (19)..(19)

<223> Any amino acid, may be 0-4 amino acids long

<400> 12

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Tyr Xaa Xaa

1 5 10 15

Cys Xaa Xaa

<210> 13

<211

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 13

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg

<210> 14

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(4)

<223> Not Arg Arg Arg Phe

<400> 14

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 15

<211> 4

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 15

Arg Arg Arg Phe

1

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 16

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 17

Tyr Arg Gly Ile

1

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide fragment

<400> 18

Tyr Arg Gly Val

1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide fragment

<400> 19

Tyr Arg Gly Phe

1

<210> 20

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide fragment

<220

><221> peptide

<222> (1)..(3)

<223> Phe Arg Val or Trp Tyr Val

<400> 20

Xaa Xaa Xaa

1

<210> 21

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide fragment

<400> 21

Phe Arg Val

1

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide fragment

<400> 22

Trp Tyr Val

1

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Artificial Antimicrobial peptide

<400> 23

Lys Phe Cys Val Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 24

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 25

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> Mod_res

<222> (17)..(17)

<223> Amidated

<400> 26

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Amidated

<400> 27

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 28

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 28

Pro Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg

1 5 10 15

Cys Arg

<210> 29

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 29

Pro Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg

1 5 10 15

Cys Arg Asp

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 30

Pro Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg

<210> 31

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 31

Pro Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 32

<400> 32

000

<210> 33

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 33

Pro Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg

1 5 10 15

Cys Asn

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 34

Pro Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 35

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 36

Gly Val Cys Val Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 37

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 37

Gly Val Cys Val Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Amidation

<400> 38

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 39

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 39

Pro Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg

1 5 10 15

Cys Asn Asp

<210> 40

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 40

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg His Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 41

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 41

Lys Phe Cys Val Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 42

Gly His Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 43

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 43

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Ser

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Acetylated

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Amidated

<400> 44

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> Mod-res

<222> (1)..(1)

<223> N-Acetylated

<220><221> Mod-res

<222> (17)..(17)

<223> Amidated

<400> 45

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 46

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 46

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 47

Lys Phe Cys Trp Arg Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Arg Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 48

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 49

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Arg Asn Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 50

Gly Phe Cys Trp Tyr Thr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 51

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 52

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> mod-res

<222> (1)..(1)

<223> N-Palmitoylated

<400> 53

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 54

Lys Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 55

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 56

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 57

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Arg Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 58

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 59

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 60

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Arg Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 61

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Gln Gln Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 62

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 62

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Asp Asp Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 63

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 63

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Pro Lys Gly Tyr Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 64

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Lys Asn Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<220><221> mod_res

<222> (14)..(14)

<223> Amidated

<400> 65

Arg Lys Gly Cys Lys Cys Lys Asn Gly Phe Cys Val Cys Arg

1 5 10

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 66

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 67

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 68

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 69

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 69

Lys Val Cys Val Asn Val Cys Lys Gln Gly Ile Cys Arg Lys Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 70

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 70

Gly Cys Trp Tyr Val Cys Arg Asn Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys Asn

1 5 10 15

<210> 71

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 71

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Asn Gly Val Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 72

Gly Phe Cys Trp Asn Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 73

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr His His Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 74

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 74

Asn Val Cys Val Val Arg Cys Arg Arg Gly Phe Cys Asn Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 75

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 75

Lys Cys Val Arg Val Cys Arg Arg Arg Ala Cys Arg Arg Arg Cys Lys
1 5 10 15

<210> 76

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 76

Lys Cys Val Arg Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Asn Arg Arg Cys Lys
1 5 10 15

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 77

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Lys Asn Gly Tyr Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15
Asn

<210> 78

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 78

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Asn Gly Tyr Cys Tyr Arg Arg Cys
1 5 10 15
Asn

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 79

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Asn Gly Tyr Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 80

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 81

Lys Cys Val Arg Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Asn Arg Arg Cys Lys

1 5 10 15

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 82

Gly Phe Cys Arg Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 83

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Arg Asn Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 84

Gly Val Cys Val Asn Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 85

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 85

Lys Lys Val Cys Val Asn Val Cys Lys Gln Gly Ile Cys His Lys Arg

1 5 10 15

Cys Lys

<210> 86

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 86

Lys Lys Val Cys Val Asn Val Cys Arg Gln Gly Ile Cys His Arg Arg

1 5 10 15

Cys Lys

<210> 87

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 87

Gly Phe Cys Arg Tyr Val Cys Arg Arg Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 88

Lys Phe Cys Val Asn Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Arg Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys

<210> 89

<211> 16

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 89

Lys Cys Arg Arg Val Cys Arg Arg Gly Phe Cys Tyr Val Val Cys Asn

1 5 10 15

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 90

Gly His Cys His His Val Cys Arg Arg Arg His Cys His Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 91

<211> 17

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 91

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 92

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 92

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Val Cys Val

1 5 10 15

Gly Arg

<210> 93

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 93

Arg Arg Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Phe Cys Tyr Arg Lys

1 5 10 15

Cys Arg

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 94

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 95

Gly Phe Cys Trp Tyr Val Cys Arg Arg Arg Phe Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn

<210> 96

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 96

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Gly Arg Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 97

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 97

Lys Arg Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 98

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 98

Lys Trp Cys Val Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 99

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 99

Lys Trp Cys Phe Phe Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 100

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 100

Lys Trp Cys Phe Trp Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 101

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 101

Lys Trp Cys Phe Arg Val Tyr Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg

1 5 10 15

Cys Arg Asp

<210> 102

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 102

Lys Trp Cys Phe Arg Ala Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 103

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 103

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Lys Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 104

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 104

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Phe Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 105

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 105

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asn

<210> 106

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 106

Lys Trp Cys Trp Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 107

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 107

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Trp Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 108

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 108

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Gly Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 109

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 109

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Arg Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 110

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 110

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Tyr Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 111

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 111

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Arg Tyr Arg Arg

1 5 10 15

Cys Arg Asp

<210> 112

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 112

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Lys Asp

<210> 113

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 113

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Ala Asp

<210> 114

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 114

Lys Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Arg

<210> 115

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 115

Gly Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn Asp

<210> 116

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 116

Lys Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn Asp

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 117

Gly Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Arg Asp

<210> 118

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Antimicrobial peptide

<400> 118

Gly Trp Cys Phe Tyr Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Arg Cys

1 5 10 15

Asn Asp