



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월24일

(11) 등록번호 10-1606248

(24) 등록일자 2016년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 7/06 (2006.01) A61K 38/08 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7024826 (분할)

(22) 출원일자(국제) 2009년04월16일

심사청구일자 2014년04월11일

(85) 번역문제출일자 2013년09월17일

(65) 공개번호 10-2013-0112959

(43) 공개일자 2013년10월14일

(62) 원출원 특허 10-2010-7025687

원출원일자(국제) 2009년04월16일

심사청구일자 2011년12월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/040857

(87) 국제공개번호 WO 2009/137256

국제공개일자 2009년11월12일

(30) 우선권주장

61/009,326 2008년04월17일 미국(US)

61/113,055 2008년11월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20050124544 A1

WO2007065691 A1

(73) 특허권자

백스터 인터내셔널 인코포레이티드

미국 일리노이주 60015 디어필드 원 백스터 파크웨이

백스터 헬쓰케어 에스에이

스위스 8152 글라트파르크 (오프피콘) 투르가우 에르슈트라쎄 130

(72) 발명자

슈에이플린거 프레드리히

오스트리아 에이-1090 비엔나 미셀부예른가쎄 4/17

독칼 미셸

오스트리아 에이-1150 비엔나 마리아힐페르스트라쎄 173-175/2/54

(74) 대리인

장수길, 김영

전체 청구항 수 : 총 29 항

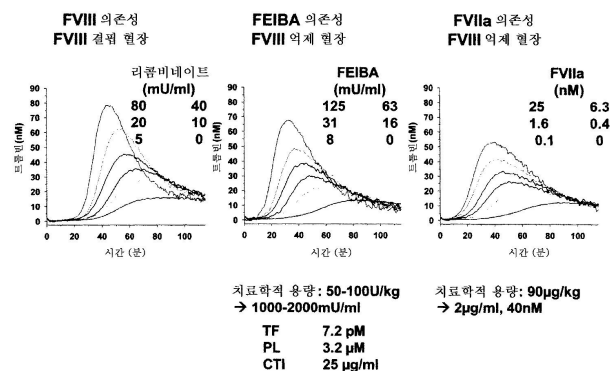
심사관 : 박정웅

(54) 발명의 명칭 생물학적 활성 펩티드

(57) 요약

(i) WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1); 또는 (ii) WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1) 내의 1, 2, 3 또는 4 L-아미노산 치환을 포함하는 변이체 아미노산 서열; 또는 (iii) (i) 및 (ii) 부분 중 하나의 펩티드 또는 펩티드 유도체의 레트로-인verso 변이체를 포함하고, 상기 펩티드 또는 펩티드 유도체가 응고촉진 활성을 갖는 펩티드 또는 펩티드 유도체. (i) imfwydcye를 포함하는 아미노산 서열; 또는 (ii) imfwydcye 내에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 아미노산 치환을 포함하는 변이체 아미노산 서열을 포함하고, 여기에서 상기 펩티드 또는 펩티드 유도체가 응고촉진 활성을 가지는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

대표도



명세서

청구범위

청구항 1

(i) imfwydcye로 이루어지는 아미노산 서열; 또는

(ii) imfwydcye 내에 1개의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 아미노산 서열로서, 서열 $X_1X_2X_3X_4wydX_8ye$ (여기에서 X_1 은 존재하는 경우, c, s, D-Pen, C, t, D-Nva, D-Nle 또는 k이고, X_2 는 i, y 또는 w이고, X_3 는 c 또는 m이고, X_4 는 f, t 또는 v이고, X_8 은 c, e 또는 d임)로 이루어지는 변이체 아미노산 서열

로 이루어지고, 응고촉진 활성을 가지는 펩티드 또는 그의 유도체이고,

상기 유도체는 하나 이상의 아미노산 잔기의 변형물 또는 링커기(linker group) 또는 다른 공유적으로 연결된 기를 함유하는 것인,

펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 2

제1항에 있어서, cimfwydcye로 이루어지는 아미노산 서열로 이루어지는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, X_1 은 c, C, D-Pen 또는 s이고, X_8 은 c 또는 e인 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서, N-말단에서 아세틸화되거나, C-말단에서 아미드화되거나 두 말단 중 하나에서 폐쇄화된 펩티드 유도체.

청구항 5

제2항에 있어서, N-말단에서 아세틸화되거나, C-말단에서 아미드화되거나 두 말단 중 하나에서 폐쇄화된 펩티드 유도체.

청구항 6

제1항에 있어서, 환형인 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 7

Ac-cimfwydeye-NH₂, 디술피이드 - 이량체(Ac-cimfwydeye-NH₂)₂, Ac-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH₂, K-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH₂, Ac-cimtwydcye-NH₂, Ac-cimvwycye-NH₂, cymfwydcye, Ac-(cymfwydc)-yeG-NH₂, Ac-(D-Pen)imfwydeye-NH₂, O(CH₂-CH₂-O-CH₂-CO-imfwydeye-NH₂)₂, Pyridine-3,5-(CO-imfwydeye-NH₂)₂, H₂N-E-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH₂, Ac-(cymfwydc)-yeK, Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-K, Ac-simfwydeye-NH₂, Ac-simfwydeye-NH₂, Ac-cimfwyddye-NH₂, Ac-(cymfwydc)-ye, Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-NH₂, Ac-TTDS-(cymfwydc)-ye-TTDS-NH₂, K-(cymfwydc)-ye-NH₂, Ac-K-(cymfwydc)-ye-NH₂, E-(cymfwydc)-ye-NH₂, Ac-K-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH₂, Ac-(cymfwydc)-yeK-NH₂, Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-K-NH₂, Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-E-NH₂, Ac-timfwydeye-NH₂, Ac-(cimfwydc)-ye-NH₂, Ac-(cymfwydc)-ye-NH₂, Ac-(cwmfwydc)-ye-NH₂, Ac-cicfwydcye-NH₂, Ac-(D-Nva)imfwydeye-NH₂, Ac-(D-Nle)imfwydeye-NH₂, Ac-(Cys)imfwydeye-NH₂, (cymfwydc)-ye-NH₂, TTDS-(cymfwydc)-ye-TTDS-NH₂, 또는 Ac-kimfwydeye-NH₂

(여기에서, -TTDS는 4,7,10-트리옥사-1,13-트리데칸디아민, (D-Pen)은 D-페니실아민, (D-Nva)은 D-노르발린, (D-Nle)는 D-노르류신임)로 이루어지거나, 이것으로 구성된 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 8

제1항에 따른 펩티드 또는 펩티드 유도체가, 자신과 동일하거나 상이할 수 있는 제1항에 규정된 추가의 펩티드 또는 펩티드 유도체에 접합되어 응고촉진 활성을 갖는 이중 펩티드를 형성하는, 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 9

제1항에 있어서, 0.5 내지 3.5 kD의 분자량을 가지는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 10

제1항에 있어서, 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법(Defined Intrinsic Thrombin Generation Assay)에 의해 25, 50 또는 100 μM의 농도로 분석하였을 때, 100 mU/mL 이상의 인자 8 억제 바이패싱 활성(FEIBA:Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity)과 등가인 트롬빈 발생 시간을 갖는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 11

제10항에 있어서, 900 mU/mL 이상의 FEIBA와 등가인 트롬빈 발생 시간을 갖는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 12

제1항에 있어서, 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법에 의해 25, 50 또는 100 μM의 농도로 분석하였을 때, 30분 이내에서 정점인 트롬빈 발생 시간을 갖는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 13

제12항에 있어서, 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법에 의해 25, 50 또는 100 μM의 농도로 분석하였을 때, 10분 이내에서 정점인 트롬빈 발생 시간을 갖는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 14

제1항에 있어서, 중증 인간 혈우병 A의 동물 모델에 투여된 경우 생물학적 활성 FVIII의 부재를 보상할 수 있는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 15

제1항에 있어서, 인간 혈장 내에서 30 분에서의 안정성이 50 % 이상인 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 16

제15항에 있어서, 인간 혈장 내에서 30 분에서의 안정성이 80 % 이상인 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 17

제1항에 있어서, 포스페이트 완충 염수 pH 7.4 내에서의 수용해도가 25 μ M 이상인 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 18

제17항에 있어서, 포스페이트 완충 염수 pH 7.4 내에서의 수용해도가 100 μ M 이상인 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 19

하나 이상의 제약학적으로 수용가능한 부형제, 운반제, 희석제 또는 이들의 조합, 및 제1항의 펩티드 또는 펩티드 유도체를 포함하는, FV, FVII, FVIII, FX, FXI 또는 이들의 조합의 결핍증을 갖는 환자를 치료하기 위한 제약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 피하, 비강, 협측, 경구 또는 폐에의 투여에 적합한 제약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 정맥 내 투여에 적합한 제약학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 의약품인 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 23

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, FV, FVII, FVIII, FX, FXI 또는 이들의 조합의 결핍증을 갖는 환자의 치료용 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 24

FV, FVII, FVIII, FX, FXI 또는 이들의 조합의 결핍증을 갖는 환자의 치료용 약을 제조하기 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 25

FV, FVII, FVIII, FX, FXI 또는 이들의 조합의 결핍증을 갖는 환자를 치료하기 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 펩티드 또는 펩티드 유도체를 포함하는 제약학적 조성물.

청구항 26

제23항에 있어서, 상기 환자가 FV, FVII, FVIII, FX, FXI 또는 이들의 조합에 대항하는 억제제 항체를 가지는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 환자가 FV, FVII, FVIII, FX, FXI 또는 이들의 조합에 대항하는 억제제 항체를 가지는 펩티드 또는 펩티드 유도체.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 환자가 FV, FVII, FVIII, FX, FXI 또는 이들의 조합에 대항하는 억제제 항체를 가지는 제약학적 조성물.

청구항 29

고체상 합성에 의해 제1항의 펩티드 또는 펩티드 유도체를 만드는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 각각이 본원에 그 전체로서 참고문헌으로 도입된 2008.4.17에 출원된 미국 가특허출원 제61/009,326호 및 2008.11.10에 출원된 미국 가특허출원 제61/113,055호의 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI 결핍증을 갖는 환자의 치료를 위한 응고촉진 활성(procoagulant activity)을 갖는 저분자량 펩티드에 관한다.

배경 기술

[0003] 혈액 응고 캐스케이드(coagulation cascade)는 일련의 세린 프로테아제 효소(효소원) 및 단백질 보조인자를 포함한다. 필요한 경우, 불활성 효소원 전구체는 활성 형태로 전환되고, 결과적으로 다음 효소를 캐스케이드로 전환한다. 이는 3 개의 분별가능한 단편으로 나누어진다; 내생적(접촉 활성화), 외인성(조직 인자), 및 공통의 경로.

[0004] 캐스케이드의 내생적 경로에서, 혈우병은 가장 현저한 출혈 질환이고, 이는 불충분한 혈전의 형성을 야기하는 인자 FIX (FIXa)/인자 VIIa (FVIIa) 복합체(내생적 점성 복합체)에 의한 인자 Xa의 불충분한 발생을 야기한다. 출혈은 그 후 자동적으로 또는 부상 후에 일어날 수 있다.

[0005] 혈우병은 유전된 출혈 질환이고 두 가지 형태의 혈우병, 혈우병 A 및 B가 공지되어 있다. 혈우병 A는 FVIII의 결핍증의 결과이고 관절 및 근육 내부로의 대출혈에 의해 특징지어진다. FVIII는 매우 저농도로 혈장 내에서 순환하고, 비-공유적으로 폰 빌레브란트 인자(vWF)에 결합된다. 지혈 동안, FVIII는 트롬빈에 의해 활성화되고, vWF로부터 분리되고, 활성화 속도를 증가시킴에 의해 활성화된 FIXa-매개된 FX 활성화를 위한 보조 인자로서 작용한다.

[0006] 정상 FVIII 1 % 미만을 갖는 환자들은 중증 혈우병을, 1-5 %를 갖는 경우 약한 중증 혈우병, 5 % 초과이나 40 % 미만을 갖는 경우 경미한 혈우병을 갖는다고 여겨진다.

[0007] 요즘은 혈우병 A의 관리를 위한 치료의 선택이 각종 혈장 유래 또는 재조합 FVIII 농축액을 사용한 대체 요법이다. 비록 용매-제제 처리 또는 액상 가열 처리를 포함하는 특이적 바이러스성-불활성화 단계가 바이러스를 불활성화시키는데 사용가능하지만, 혈장 유래된 농축액 내의 잘 특성화되지 않은 제제(예컨대, 프리온)의 가능한 전파가 여전히 당 업계에서 논의되는 논점이다.

[0008] FVIII는 출혈 질환에서 치료적 용도를 위한 재조합 단백질로서 또한 합성된다. 이러한 제품은 바이러스성 오염의 위험을 저하시킨다. 혈우병 A의 치료를 위한 많은 재조합 제품들이 시장에 나와있다. 이들 농축액 중의 하나는 애드베이트(Advate)[®] FVIII 조성물이며, 이는 CHO-세포 내에서 생산되고 박스터 헬스케어 코포레이션(Baxter Healthcare Corporation)에 의해 제조된다. 인간 또는 동물 혈장 단백질은 세포 배양 과정, 정제 또는 이러한 생성물의 최종 제형에 첨가되지 않는다.

[0009] 비록 FVIII의 생산 과정에서, 순도, 효능 및 바이러스성 안전을 보장하기 위한 진전이 지난 수십년간 이루어져 왔지만, 일부 제한이 남아있다. 먼저, 중증 혈우병 A 환자들은 종종 항-FVIII 억제제 항체 형성에 의해 영향을 받아, 치료를 무효화시킨다.

[0010] 중증 HA를 갖는 약 30 %의 환자들이 FVIII를 중성화시킬 수 있는 동중항체 억제제를 발달시킨다. (문헌[Hay, Haemophilia 2006;12 Suppl 6:23-9; Peerlinck and Hermans, Haemophilia 2006; 12:579-90]). 이들 억제제들은 통상적으로 보체를 고정하지 않고, 순환 면역 복합체와 함께 관찰되는 말단-기관 손상을 야기하지 않는, 우세하게는 IgG4 하위집단의 면역글로불린 G(IgG)이다. 이들 억제제들은 어린 나이(10 살에 약 50 %)에, 주로 1 % 미만의 FVIII를 갖는 환자에서 발생한다. 또한, 후천성 혈우병이 발생할 수 있고, 이는 FVIII 결핍증의 병력이 없는 사람에서의 FVIII 항체 억제제의 발달이다. 이러한 질병은 특발성(50 세 초과와 사람에서 발병)이고, 콜라겐 혈관 질병 또는 출산 주기와 관련될 수 있거나, 또는 이는 약물 반응(예컨대, 페니실린에 대한)을 나타낼 수 있다. 임상적인 목적을 위해서, 항체 반응의 크기는 베데스다 유닛(Bethesda unit)(BU) 억제제 역가가

획득될 수 있는 관능적인 억제제 분석법의 수행을 통해 정량화될 수 있다. 혈전증 및 지혈의 국제 사회(ISTH:The International Society of Thrombosis and Haemostasis)의 높은 역가 반응의 정의는 5 BU 초과이고, 이의 낮은 역가 반응의 정의는 0.5 내지 5 BU 사이이다.

- [0011] 많은 용량의 인간 FVIII을 사용하여 억제제를 압도하기 위한 시도가 시도되어왔다. 인간 FVIII 항체와 낮은 교차-반응성을 갖는 돼지의 FVIII 또한 투여되어왔다. 더욱 빈번하게는, 활성화된 프로트롬빈 복합체 농축액(예컨대, FEIBA(인자 8 억제제 바이패싱제))을 포함하는 FVIII-바이패싱제(bypassing agent) 및 재조합 활성 인자 FVII (FVIIa) 또한 사용되었다.
- [0012] 억제제 발달의 결점에 더하여 치료학적 폴리펩티드 약물, 예컨대, FVIII는 또한 단백질 분해 효소에 의해 신속하게 분해되기 때문에, FVIII는 빈번하게 정맥으로 투여되어야 했다. 순환에서의 각종 FVIII 생성물의 평균 반감기를 고려하면, 이는 일주일에 2 내지 3 번의 FVIII를 줌으로써 일반적으로 달성될 수 있었다. 따라서 이러한 치료는 오히려 외래 환자 집단, 특히 어린 아이들에게 복잡했다.
- [0013] 따라서 현재 FVIII의 많은 제조업자들의 목적은 증가된 약역학적 및 약물동력학적 성질을 가지면서 모든 다른 생성물 특징들을 유지하는 다음 세대 생성물을 개발하는 것이다. 더 긴 순환 반감기를 갖는 개선된 폴리펩티드 약물이 필요한 투여의 수를 감소시킬 것이고, 폴리펩티드 약물의 화학적 또는 효소적 변형은 이러한 목표를 달성하기 위한 바람직한 접근법 중의 하나이다.
- [0014] 이러한 하나의 예는 그들의 약역학적 및 약물동력학적 프로파일을 보호하고 개선시키는 폴리펩티드 약물의 폐길화이다.(문헌[Harris and Chess, Nat Rev Drug Discov. 2003;2:214-21]) 미국 제6,037,452호는 폴리(알킬렌옥시드)-FVIII 또는 FIX 접합체를 설명하고, 여기에서 단백질은 폴리(알킬렌 옥시드)에 상기 FVIII의 카르보닐기를 통해 공유적으로 결합한다.
- [0015] 이들 방법들이 억제제 발달을 감소시키지만, 이들은 여전히 정맥으로의 투여에 대한 필요를 없애지 못한다. 상술한 혈우병 치료의 결점의 대부분을 구식으로 만드는 가장 품격있는 선택사항은, 저분자량 화합물, 예컨대, 응고를 개선할 수 있는 역량을 가지고, 비-정맥내 경로에 의해 투여될 수 있는 펩티드(펩티드-모방체)의 개발일 것이다. 비록 다년간 논의되었지만(예컨대, 문헌[Kaufman and Pipe, Haemophilia 1998;4:370-9; Llung, Thromb Haemost. 1999;82:525-30]), 현재 입수가능하거나, 임상적으로 개발된 이러한 제제는 없다.
- [0016] 혈액 응고에서의 작은 펩티드의 사용을 위한 당 업계의 현재 상태는 하기의 문헌에 의해 예시로서 기록된다:
- [0017] 문헌[DK Liles, DM Monroe and HR Roberts (1997) Blood Vol 90 No 10 Supplement 1, 463a]은 인지질 표면 위의 FIXa 중재된 FX의 활성화를 촉진시킬 수 있는 FVIII로부터의 펩티드 698-712를 개시하는 포스터 초록이다. 그러나, FVIIIa의 존재 하에, 펩티드는 인지질 표면 위의 FIXa 중재된 FX의 활성화를 억제한다. 지금까지, 이 포스터 초록에 개시된 결과를 확인시켜주는 이들 작가들에 의한 동업자가 평가한 발행물은 없었다.
- [0018] 문헌[Blostein et al (2000) Biochemistry 39:12000-12006]은 양친매성 알파 헬릭스들이 FIXa GIa 영역과 상호작용할 수 있고, 인지질의 부재 하에서 FX의 활성화를 증가시킬 수 있다는 것을 개시한다. 펩티드는 인지질을 모방함에 의해 아미노산 서열과 독립적으로 작용하는 것으로 나타났다. 치료에 이러한 펩티드를 사용하는 것에 대한 시사는 없다. 정상 조건 하에서, 활성화된 혈소판은 응고를 지지하는 지질 [O]표면을 제공한다. 혈소판들이 혈관성 부상의 지점에서 형성된 트롬빈에 의해서 활성화되기 때문에, 응고 과정은 부상 지점에 한정된다. 신체에 응고촉진 지질의 일반적인 대체물인 펩티드를 제공하는 것은 이것이 전신적인 응고 를 야기하고 궁극적으로 파종성 혈관내 응고(DIC)를 야기할 수 있기 때문에 매우 적절하지 않다. 따라서, 블로스테인(Blostein)에 의해 설명된 펩티드는 치료에서 유용하지 않을 수 있다.
- [0019] 미국 특허 제7,109,170호 및 제6,624,289호는 FVIIIa과 상호작용하는 FIXa 프로테아제 영역의 부위를 개시한다. 펩티드는 FIXa의 FVIIIa 결합 지점을 포함하고 FVIIIa에 대한 FIXa의 결합을 억제한다. 그러나, 이들은 혈전증을 예방 또는 치료하기 위한 항응고제로서만 유용하다.
- [0020] US20010014456A1는 인간 FVIII 및 FVIII-유사 단백질을 위한 결합 분자를 개시한다. 이들 폴리펩티드는 FVIII 및/또는 FVIII-유사 폴리펩티드를 결합하고, 혈액 또는 컨니서닝된 매질과 같은 용액으로부터의 인간 FVIII 및/또는 FVIII-유사 폴리펩티드의 검출 및 정제에 유용하다.
- [0021] 미국 특허 제7,033,590호에서 FIX/FIXa 활성 항체 및 항체 유도체들은 FIXa의 아미도리틱(amidolytic) 활성은 증가시키는데 및 혈우병 A 및 출혈 소질과 같은 혈액 응고 장애를 치료하는데 사용된다.
- [0022] 미국 특허 제7,084,109호에서 FVIIa 길항제가 개시된다. 이들 길항제는 FVIIa 활성을 억제하는 펩티드이고 혈

전용해제 치료와 함께 동맥 혈전증의 예방에 유용하다고 말해진다.

[0023] 본 명세서 내의 선행-공개 문헌의 나열 또는 논의가 반드시 문헌이 당 업계의 상태 또는 일반적인 지식의 일부라는 것에 대한 확인으로서 받아들여지는 것은 아니다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0024] 당업계에는 혈우병 A(FVIII 결핍증)을 가진 환자의 치료를 위한 응고촉진 활성을 가진 저분자량 펩티드에 대한 거대한 수요가 남아있다.

과제의 해결 수단

[0025] 본 발명의 제1 측면은 (i) WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1); 또는

[0026] (ii) WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1) 내의 1, 2, 3 또는 4 L-아미노산 치환을 포함하는 변이체 아미노산 서열; 또는

[0027] (iii) (i) 및 (ii) 부분 중 하나의 펩티드 또는 펩티드 유도체의 레트로-인버소(retro-inverso) 변이체를 포함하고, 상기 펩티드 또는 펩티드 유도체가 응고촉진 활성을 갖는 펩티드 또는 펩티드 유도체를 제공한다.

[0028] 확실히 하기 위해, 서열 WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1)은 아미노산에 대한 세 글자 코드를 사용하여 L-아미노산 Trp-Asp-Leu-Tyr-Phe-Glu-Ile-Val-Trp으로 나타내어질 수 있다. WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1)의 레트로-인버소 변이체는 wviefyldw이고 D-아미노산을 포함한다.

[0029] 본 발명의 제2 측면은 (i) imfwydcye을 포함하는 아미노산 서열; 또는

[0030] (ii) imfwydcye 내에 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 아미노산 치환을 포함하는 변이체 아미노산 서열을 포함하고, 여기에서 상기 펩티드 또는 펩티드 유도체가 응고촉진 활성을 가지는 펩티드 또는 펩티드 유도체를 제공한다.

[0031] 확실히 하기 위해, 서열 cimfwydcye은 아미노산에 대한 세 글자 코드를 사용하여 D-아미노산 ile-met-phe-trp-tyr-asp-cys-tyr-glu로 나타내어질 수 있다.

[0032] 본 발명의 제3 측면은 본 발명의 제1 또는 제2 측면에 규정된 추가적인 펩티드 또는 펩티드 유도체에 접합된 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체를 포함하고, 여기에서 두 개의 펩티드/유도체는 서로에 대해 동일하거나 상이할 수 있는, 응고촉진 활성을 가진 이중 펩티드를 제공한다.

[0033] 본 발명의 제4 측면은 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체 또는 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

[0034] 본 발명의 제5 측면은 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI의 결핍증을 가진 환자를 치료하기 위한 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드 또는 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체를 제공한다.

[0035] 본 발명의 제6 측면은 환자에서 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI의 결핍증의 치료를 위한 약의 제조에 있어서 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드 또는 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체의 용도를 제공한다.

[0036] 본 발명의 제7 측면은 제4 측면의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI의 결핍증을 가진 환자의 치료 방법을 제공한다.

[0037] 본 발명의 제8 측면은 응고촉진 활성을 가지고, 펩티드 또는 펩티드 유도체가 FVIII 또는 그의 단편이 아니고, 상기 응고촉진 활성이 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법(Defined Intrinsic Thrombin Generation Assay)에서 100 mU/mL 인자 8 억제 바이패싱 활성(FEIBA:Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity) 이상, 바람직하게는 300 mU/mL FEIBA 이상, 더욱 바람직하게는 900 mU/mL FEIBA 이상, 가장 바람직하게는 1200 mU/ml FEIBA 이상의 그것과 등가인 25, 50 또는 100 μ M의 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드의 트롬빈 발생 시간인 펩티드 또는 펩티드 유도체를 제공한다.

[0038] 본 발명의 제9 측면은 응고촉진 활성을 가지고, 펩티드 또는 펩티드 유도체가 FVIII 또는 그의 단편이 아니고, 상기 응고촉진 활성이 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법에서 30 분 이내, 바람직하게는 15 분 이내 및 가장 바람직하게는 10 분 이내에서 정점인 25, 50 또는 100 μ M의 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드의 트롬빈 발생 시간인 펩티드 또는 펩티드 유도체를 제공한다.

[0039] 본 발명의 제10 측면은 응고촉진 활성을 가지고, 펩티드 또는 펩티드 유도체가 FVIII 또는 그의 단편이 아니고, 중증 인간 혈우병 A의 동물 모델에 투여된 경우 생물학적 활성 FVIII의 부재를 적어도 부분적으로 보상할 수 있는 펩티드 또는 펩티드 유도체를 제공한다.

발명의 효과

[0040] 본 발명은 혈우병 A의 비-정맥내 치료에 사용될 수 있는 응고촉진 활성을 갖는 신규한 저분자량 펩티드를 제공한다. 본 예방법은 또한 FV, FVII, FX 및/또는 FXI의 결핍증의 치료를 위한 신규한 펩티드를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1: 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법에서의 트롬빈 피크 시간 및 피크 트롬빈 발생에 미치는 혈우병의 치료를 위해 허가된 치료제의 효과.

도 2: FVIII +/- 생쥐 출혈 모델에 미치는 A01 효과-혈액 손실.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명의 범위 내의 용어 "아미노산"은 모든 자연발생적인 L α -아미노산을 포함하도록 의도된다. 자연발생적인 아미노산에 대한 하나 및 세 글자 약어가 본원에서 사용된다.(문헌[Lehninger, Biochemistry, 2d ed., Worth Publishers, New York, 1995: 71-92] 참고) 용어 "아미노산"은 또한 입체이성질체(예컨대, D-아미노산) 및 자연발생적인 아미노산의 변형물, 비-단백질성 아미노산 및 아미노산을 모방하게 설계된 구조물을 포함한다.

[0043] 변형되고 비-단백질성인 아미노산은 일반적으로 문헌[Grant, Synthetic Peptides: A User's Guide, Oxford University Press, 1992]에 설명된다.

[0044] 예컨대, 자연발생하지 않는 각종 아미노산의 도입 또는 본원에서 설명된 아미노산의 변형에 의한 향상된 안정성 및 가용성, 프로테아제 분해에 대한 저항성 및 펩티드의 활성을 제공하는 것이 가능하다.

[0045] 비-단백질성 아미노산은 β -알라닌 (β -Ala), 노르발린 (Nva), 노르류신 (Nle), 4-아미노부티르산 (γ -Abu), 2-아미노이소부티르산 (Aib), 6-아미노헥산산 (ϵ -Ahx), 오르니틴 (orn), 히드록시프롤린 (Hyp), 사르코신, 시트룰린, 시스테인산 (Coh) 및 시클로헥실알라닌, 메티오닌술폰 (Meo), 메티오닌술폰 (Moo), 호모세린메틸에스테르 (Hsm), 프로파르길글리신 (Eag), 5-플루오로트립토판 (5Fw), 6-플루오로트립토판 (6Fw), 3',4'-디메톡시페닐-알라닌 (Ear), 3',4'-디플루오로페닐알라닌 (Dff), 4'-플루오로페닐-알라닌 (Pff), 1-나프틸-알라닌 (1Ni), 1-메틸트립토판 (1 Mw), 페니실아민 (Pen), 호모세린 (HSe)을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 또한, 이러한 아미노산은 α -아미노 이소부티르산, t-부틸글리신, t-부틸알라닌, 페닐글리신 (Phg), 벤조티에닐알라닌 (Bta), L-호모-시스테인 (L-Hcys), N-메틸-페닐알라닌 (NMF), 2-티에닐알라닌 (Thi), 3,3-디페닐알라닌 (Ebw), 호모페닐알라닌 (Hfe), s-벤질-L-시스테인 (Ece) 또는 시클로헥실알라닌 (Cha)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이들 및 기타 비-단백질성 아미노산은 D- 또는 L-이성질체로서 존재할 수 있다. 이성질체의 표시가 주어지지 않은 경우, L-이성질체를 의도한다.

[0046] 아미노산을 모방하도록 설계된 구조물은 아미노산의 아미노 및/또는 카르복실기가 다른 기에 의해 대체된 화합물이다. 비제한적인 예시는 티오아미드, 요소, 티오우레아, 아실히드라이드, 에스테르, 올레핀, 술폰아미드, 인산 아미드, 케톤, 알콜, 보론산 아미드, 벤조디아제핀 및 기타 방향족 또는 비-방향족 헤테로사이클(검토를 위해, 문헌[M. A. Estiarte, D. H. Rich in Burgers Medicinal Chemistry, 6th edition, volume 1, part 4, John Wiley & Sons, New York, 2002] 참고)이다. 이들 구조물이 펩티드 유도체에 포함된다면, 이들은 일반적으로 아미드 결합 대신에 하나 이상의 상술한 관능기로 나머지 펩티드 유도체에 연결된다.

[0047] "펩티드"란, 아미노산 잔기가 펩티드(-CO-NH-) 연결에 의해 연결된 분자 뿐만 아니라, 펩티드 결합이 역전된 분자도 포함한다. "레트로 변형된" 펩티드는 아미노산 잔기가 레트로 변형된 원생 펩티드에 대하여 대향하는 방향으로 결합된 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 원생 펩티드가 L-아미노산을 포함하는 경우, "레트로 변형된" 펩티드는 또한 L-아미노산을 포함할 것이다. 그러나, 원생 펩티드가 D-아미노산을 포함하는 경우, "레트로 변형된" 펩티드는 D-아미노산을 포함할 것이다. 레트로 펩티드는 CO-NH 펩티드 결합 대신에 NH-CO 결합을 함유한다. "인버소 변형된" 펩티드는 아미노산 잔기가 인버소 변형된 것에 대하여 원생 펩티드와 같은 방향으로 결합되었으나, 아미노산의 키랄성은 도치된 펩티드이다. 따라서, 원생 펩티드가 L-아미노산을 포함하는 경우, "인버소 변형된" 펩티드는 D-아미노산을 포함할 것이다. 원생 펩티드가 D-아미노산을 포함하는 경우, "인버소 변형된" 펩티드는 L-아미노산을 포함할 것이다. 인버소 펩티드는 여전히 CO-NH 펩티드 결합을 가진다. "레트

로-인버소 변형된" 펩티드는 레트로-인버소 변형된 원생 펩티드에 대하여 도치된 키랄성을 가지고 대향된 방향으로 결집된 아미노산 잔기로 이루어진 펩티드를 지칭한다. 레트로-인버소 유사체는 역전된 종단부 및 펩티드 결합의 역전된 방향(즉, NH-CO)을 가지며, 대략적으로 원생 펩티드 서열과 같은 측쇄의 위상을 유지한다. 문헌 [Guichard et al (1994) Proc. Natl. Acad. Sci USA 91:9765-9769]은 천연 L-펩티드 IRGERA의 구조 및 항원 활성을 모방하나 D- 및 레트로 펩티드의 그것을 모방하지 않는 레트로-인버소 펩티드를 설명한다. 이러한 레트로-인버소 펩티드유사체(peptidomimetic)는 당업계에서 알려진 방법, 예컨대, 이를테면 본원에 참고문헌으로 도입된 문헌[Meziere et al (1997) J. Immunol. 159, 3230-3237]에 설명된 방법을 사용하여 만들어질 수 있다. 부분적인 레트로-인버소 펩티드 유사체는 서열의 일부만이 역전되고 거울상이성질체성 아미노산 잔기로 대체된 폴리펩티드이다. 이러한 유사체를 만드는 과정은 문헌[Pessi, A., Pinori, M., Verdini, A. S. & Viscomi, G. C. (1987) "Totally solid phase synthesis of peptide(s)- containing retro-inverted peptide bond, using crosslinked sarcosinyl copolymer as support", European Patent 97994-B]에 설명된다.

[0048] 종래에는, L-아미노산은 대문자를 사용하여 표시되었고, D-아미노산은 소문자로 표시되었다. 본 발명의 펩티드 및 펩티드 유도체는 그들의 바람직한 형태로 표시되지만, 그들을 바람직한 형태로 제한하지는 않는다. 본 발명의 제1 측면의 펩티드는 WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1) 또는 그의 변이체를 포함하는 것으로 표시된다. 본 발명의 제1 측면의 펩티드는 또한 WDLYFEIVW (SEQ ID NO: 1)의 레트로-인버소 변이체 또는 그의 변이체, 즉, wwiefyldw 또는 그의 변이체일 수 있다. 본 발명의 제2 측면의 펩티드는 cimfwydcye 또는 그의 변이체를 포함하는 것으로 표시된다.

[0049] 종래에는, 아미노산이 펩티드 결합에 의해 연결되는 경우, 펩티드는 N-말단부에서의 아미노산이 왼쪽에 그리고 C-말단부에서의 카르복실기가 오른쪽에 나타나도록 나타내졌다. 본 발명에 따른 펩티드 및 펩티드 유도체는 이러한 방식으로 나타내어진다.

[0050] "펩티드 유도체"는 하나 이상의 아미노산 잔기의 변형물 또는 링커 기(linker group) 또는 다른 공유적으로 연결된 기를 함유한다.

[0051] 유도체의 예시가 아미노 말단 또는 다른 자유 아미노기의 N-아실 유도체, 카르복실 말단 또는 다른 자유 카르복실 또는 히드록실기의 에스테르, 암모니아와 또는 적절한 아민과 반응하여 생성된 카르복실 말단 또는 다른 자유 카르복실기의 아미드, 글리코실화 유도체, 히드록실화 유도체, 뉴클레오티딜화 유도체, ADP-리보실화 유도체, 페길화 유도체, 포스포릴화 유도체, 친유기성 부분에 접합된 유도체, 및 항체 또는 기타 생물학적 리간드에 접합된 유도체를 포함한다. 또한 화학적 유도체를 중에서 포함되는 것은 펩티드 결합 -CO-NH-의 변형에 의해, 예컨대, -CH₂-NH-로의 환원 또는 -CO-N(알킬)-로의 알킬화에 의해 획득된 것들이다.

[0052] 바람직한 유도체화(derivatisation)는 C-말단 아미드화이다. 펩티드의 C-말단 아미드화는 C-말단의 음성 전하를 제거한다. C-말단 아미드를 갖는 펩티드 유도체는 C-말단에서 "NH₂"로, 예컨대, Ac-WDLYFEIVW-NH₂ (SEQ ID NO: 1)로 나타내어진다. 다른 바람직한 유도체화는 N-말단 아세틸화이다. 이는 N-말단에서 양성 전하를 제거한다. 예컨대, C-말단 아미드화 또는 N-말단 아세틸화에 의한 C- 또는 N- 말단의 차단은 외부단백분해성(exoproteolytic) 소화에 대한 감소된 감수성에 기인하여 단백질분해 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0053] 적절한 링커는 가요성 링커 4,7,10-트리옥사-1,13-트리데칸디아민(Ttds), 글리신, 6-아미노헥산산, 베타-알라닌, 또는 Ttd, 글리신, 6-아미노헥산산 및 베타-알라닌의 조합을 포함한다.

[0054] 본 발명의 펩티드는 화학적 합성법, 재조합 DNA 기술, 거대 분자의 생화학적 또는 효소적 단편화, 상술한 것의 조합에 의해 또는 임의의 기타 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0055] 펩티드(적어도 아미노산 잔기 간의 펩티드 연결을 함유하는 것들)는 문헌["Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach", edited by W.C.Chan, P. D. White, Oxford University Press, New York 2000] 및 그의 참고문헌에 설명된 고체상 펩티드 합성의 Fmoc 전략에 의해 합성될 수 있다. 일시적인 N-아미노기 보호는 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc) 기에 의해 제공된다. 이 고도의 염기-불안정성 보호기의 반복적인 절단은 N,N-디메틸포름아미드 내의 20 % 피페리딘을 사용하여 결과된다. 측쇄 관능기들은 그들의 부틸 에테르(세린, 트레오닌 및 티로신의 경우), 부틸 에스테르(글루탐산 및 아스파르트산의 경우), 부틸옥시카르보닐 유도체(리신 및 히스티딘의 경우), 트리틸 유도체(시스테인, 아스파라진 및 글루타민의 경우) 및 4-메톡시-2,3,6-트리메틸벤젠술포닐 유도체(알라닌의 경우)로서 보호될 수 있다. 고체상 지지체는 3 개의 단량체 디메틸아크릴아미드(골격-단량체), 비스아크릴로일에틸렌 디아민(교차 링커) 및 아크릴로일사르코신 메틸 에스테르(관능화제)로 구성된 폴리디메틸-아크릴아미드 중합체에 기반한다. 사용된 펩티드-에서-수지 절단가능하게 연결된

제제(cleavable linked agent)는 산-불안정성 4-히드록시메틸-페녹시아세트산 유도체인거나, C-말단 아미드의 경우 링크-아미드 링커(Rink-amide linker)이다. 역전된 N,N-디시클로헥실-카르보디이미드/1-히드록시벤조트리 아졸 매개된 커플링 과정을 사용하여 첨가되는 아스파라긴 및 글루타민을 예외로 한 모든 아미노산 유도체는 그들의 사전형성된 대칭성 무수물 유도체로서 첨가된다. 모든 커플링 및 탈보호 반응은 닌히드린, 트리니트로벤젠 술폰산 또는 이소틴 시험 과정을 사용하여 모니터링된다. 합성이 완결되면, 펩티드는 50 % 스캐빈저 혼합물을 함유한 95 % 트리플루오로아세트산으로 처리하여 측쇄-보호기의 수반되는 제거와 함께 수지 지지체로부터 절단된다. 통상적으로 사용되는 스캐빈저는 에탄디티올, 페놀, 아니올 및 물이고, 정확한 선택은 합성되는 펩티드의 구성성분 아미노산에 의존한다. 트리플루오로아세트산은 진공 하에서의 증발에 의해 제거되고 후속적인 디에틸 에테르에 의한 분쇄로 조 펩티드를 제공한다. 현존하는 임의의 스캐빈저는 수성 상의 동결건조시에 스캐빈저가 없는 조 펩티드를 제공하는 간단한 추출과정에 의해 제거된다. 펩티드 합성을 위한 시약은 일반적으로 칼바이오켄-노바바이오켄 (UK) 엘티디(Calbiochem-Novabiochem (UK) Ltd, Nottingham NG7 2QJ, UK)로부터 입수가능하다. 정제는 크기 배제 크로마토그래피, 이온-교환 크로마토그래피, 친화력 크로마토그래피, 용해도 차이 및 (주로) 역상 고성능 액체 크로마토그래피와 같은 기술의 임의의 하나 또는 조합에 의해 가능할 수 있다. 펩티드의 분석은 박막 크로마토그래피, 역상 고성능 액상 크로마토그래피, 산 가수분해 후의 아미노산 분석 및 고속 원자 충격(FAB:fast atom bombardment) 질량 분광 분석을 사용하여 수행될 수 있다.

[0056] 잠재적으로 고심해볼 수 있는, SPOT-합성, 연속적 셀룰로스 막 상의 펩티드의 화학적 합성 또한 사용될 수 있다.(문헌[R Frank Tetrahedron (1992) 48, 9217])

[0057] 고체상 펩티드 합성 기술에 대한 대안으로서, 펩티드는 또한 재조합 단백질 발현 또는 시험관 내 번역 시스템 (문헌[Sambrook et al, "Molecular cloning: A laboratory manual", 2001, 3rd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY])에 의해 생산될 수 있다. 물론, 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩가능한 자연-발생하는 펩티드 결합에 의해 연결된 자연 발생하는 아미노산 잔기를 함유한 펩티드만이다. 이러한 방법은 펩티드가 특히 거대한 경우, 예컨대, 50 아미노산보다 큰 경우, 또는 100 아미노산보다 큰 경우, 고체상 펩티드 합성 기술보다 바람직하다.

[0058] 본 발명의 제1 측면에 대하여 규정된 "변이체" 아미노산 서열은 WDLVFEIVW (SEQ ID NO: 1) 안에 하나, 둘, 셋 또는 네 개의 L-아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0059] 바람직하게는, 변이체 아미노산 서열은 $X_1X_2X_3YX_4EX_5X_6X_7$ (식 중, X_1 은 W, L 또는 P, X_2 는 D 또는 S, X_3 는 L 또는 F, X_4 는 F, Phg, L, Ebw, Pff, Thi, 1Ni, Hfe, Ece 또는 Cha, X_5 는 I 또는 F, X_6 는 S, V 또는 G 및 X_7 은 W 또는 L)(SEQ ID NO: 1)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0060] 더욱 바람직하게는, 변이체 아미노산 서열은 $X_1X_2X_3YX_4EX_5X_6X_7$ (식 중, X_1 은 W 또는 L, X_2 는 D 또는 S, X_3 는 L 또는 F, X_4 는 F, Phg 또는 L, X_5 는 I 또는 F, X_6 는 S, V 또는 G 및 X_7 은 W 또는 L)(SEQ ID NO: 1)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0061] 본 발명의 제2 측면에 대하여 규정된 "변이체" 아미노산 서열은 imfwydcye 안에 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯 또는 여섯 개의 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0062] 바람직하게는, imfwydcye 안의 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯 또는 여섯 이상의 상기 치환은 D-아미노산이다.

[0063] 변이체 내부의 임의의 치환은 비보존성 또는 보존성일 수 있다.

[0064] "보존성 치환"이란, 다음의 기 내부의 치환을 의미한다: Val, Ile, Leu, Ala, Met; Asp, Glu; Asn, Gln; Ser, Thr, Gly, Ala; Lys, Arg, His; 및 Phe, Tyr, Trp.

[0065] 바람직하게는, 본 발명의 제1 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 RMEFDVWDLVFEIVW (SEQ ID NO: 325) 또는 RMKFDVWDLVFEIVW (SEQ ID NO: 326); 또는 RMEFDVWDLVFEIVW (SEQ ID NO: 325) 또는 RMKFDVWDLVFEIVW (SEQ ID NO: 326)에서 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯 또는 여섯 개의 아미노산 치환을 포함하는 변이체 아미노산 서열을 포함한다.

[0066] 확실히 하기 위해서, 서열 RMEFDVWDLVFEIVW (SEQ ID NO: 325)은 아미노산을 위한 세 글자 코드를 사용하여 Arg-Met-Glu-Phe-Asp-Val-Trp-Asp-Leu-Tyr-Phe-Glu- Ile-Val-Trp (SEQ ID NO: 325)으로 나타내어질 수 있다. RMKFDVWDLVFEIVW (SEQ ID NO: 326)는 아미노산을 위한 세 글자 코드를 사용하여 Arg-Met-Lys-Phe-Asp-Val-Trp-Asp-Leu-Tyr-Phe-Glu-Ile-Val-Trp(SEQ ID NO: 326)으로 나타내어질 수 있다.

[0067] 더욱 바람직하게는, 변이체 아미노산 서열은 $X_8X_9X_{10}FDVX_1X_2X_3YX_4EX_5X_6X_7$ (식 중, X_8 은 R 또는 P, X_9 는 M, Nva, Moo, N, Nle, Meo, Q, Eag, X_{10} 는 E, K 또는 D, X_1 은 W, L 또는 P, X_2 는 D 또는 S, X_3 는 L 또는 F, X_4 는 F, Phg, L, Ebw, Pff, Thi, 1Ni, Hfe, Ece, Cha, X_5 는 I 또는 F, X_6 는 S, V 또는 G 및 X_7 은 W 또는 L (SEQ ID NO: 2)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0068] 더욱 바람직하게는, 변이체 아미노산 서열은 $X_8X_9X_{10}FDVX_1X_2X_3YX_4EX_5X_6X_7$ (식 중, X_8 은 R 또는 P, X_9 는 M 또는 Nva, X_{10} 은 E, K 또는 D, X_1 은 W 또는 L, X_2 는 D 또는 S, X_3 는 L 또는 F, X_4 는 F, Phg 또는 L, X_5 는 I 또는 F, X_6 은 S, V 또는 G 및 X_7 은 W 또는 L (SEQ ID NO: 2)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0069] 적절하게는, 본 발명의 제1 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 하기의 표에 나타내어지는 바와 같은 펩티드 또는 펩티드 유도체이거나, 하기의 표 1 내지 3에 나타내어지는 바와 같은 펩티드 또는 펩티드 유도체의 아미노산 서열을 포함하거나 그것으로 이루어진다.

표 1

가장 바람직한 펩티드

[0070]

	펩티드	서열
SEQ ID NO: 329	A01	Ac-RMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 330	A02	Ac-PMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 331	A03	Ac-RMDFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 332	A04	Ac-RMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 333	A05	Ac-WDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 334	A06	Ac-WDLYFEIVWE
SEQ ID NO: 335	A07	Ac-WDLYFEIVW-ttds-E
SEQ ID NO: 336	A08	ttds-RMEFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 337	A09	ERMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 338	A12	ERXEFDVWDLYFEIVW-NH ₂ X는 Nva
SEQ ID NO: 339	A13	ttds-RMEFDVWDLYXEIVW-ttds-NH ₂ X는 Phg
SEQ ID NO: 340	A14	Ac-WSLYFEIVWE
SEQ ID NO: 341	A15	Ac-WDLYFEISW-ttds-E
SEQ ID NO: 342	A16	PEG5000-RMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 343	A17	PEG5000-WSLYFEIVWE
SEQ ID NO: 344	A18	PEG5000-ERMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 345	A19	Ac-VWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 346	A21	Ac-FDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 347	A24	EWDLFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 348	A25	E-ttds-WDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 349	A26	Ac-WDLYFEIVW-ttds-E-NH ₂
SEQ ID NO: 350	A27	Ac-RMEFDVWDLYFEIVW
SEQ ID NO: 325	A28	RMEFDVWDLYFEIVW
SEQ ID NO: 351	A29	Ac-K-ttds-RMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 352	A30	Ac-RMEFDVWDLYFEIVWK
SEQ ID NO: 353	A31	Ac-RMEFDVWDLYFEIVWK-NH ₂
SEQ ID NO: 354	A32	Ac-RMEFDVWDLYFEIVW-ttds-K-NH ₂
SEQ ID NO: 355	A33	Ac-WDLYFEISWE
SEQ ID NO: 356	A34	Ac-WDLYFEIVWE
SEQ ID NO: 357	A35	Ac-WDLYFEIVLE

SEQ ID NO: 322	A38	WDLYFEIVW
SEQ ID NO: 358	A49	RMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 359	A50	Ac-RMEFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 360	A52	Ac-KRMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 361	A53	K-ttds-RMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 362	A54	Ac-RMEFDVWDLYFEIVW-ttds-K
SEQ ID NO: 363	A55	Ac-LDLYFEIVW-ttds-E
SEQ ID NO: 364	A56	Ac-WDLYFEIVL-ttds-E
SEQ ID NO: 365	A57	E-RMEFDVLDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 366	A58	E-RMEFDVWDLYFEIVL-NH ₂
SEQ ID NO: 367	A84	Ac-WDFYFEIVWE
SEQ ID NO: 368	A85	Ac-WDLYFEFVWE
SEQ ID NO: 369	A86	Ac-LDLYFEIVWE
SEQ ID NO: 370	A87	Ac-WDLYFEIGWE
SEQ ID NO: 371	A89	Ac-WDLYFEISLE
SEQ ID NO: 372	A90	Ac-WDLYXEIVLE X는 Phg
SEQ ID NO: 373	A91	Ac-WSLYXEIVWE X는 Phg
SEQ ID NO: 374	A92	Ac-LDLYFEIVLE
SEQ ID NO: 375	A93	Ac-LDLYFEISLE
SEQ ID NO: 376	A94	Ac-LDLYXEISWE X는 Phg
SEQ ID NO: 377	A95	Ac-LSLYFEIVWE
SEQ ID NO: 378	A96	Ac-LSLYFEIVLE
SEQ ID NO: 379	A97	Ac-LSLYFEISLE

표 2

바람직한 펩티드

	펩티드	서열
SEQ ID NO: 380	A20	Ac-WDLYFEIVW-ttds-K
SEQ ID NO: 381	A22	Ac-DVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 382	A23	Ac-wviefyldwvdfkmr-NH ₂
SEQ ID NO: 383	A37	Ac-WDLYFEIVW
SEQ ID NO: 384	A39	Ac-ttds-WDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 385	A40	ttds-WDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 386	A41	Ac-WDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 387	A42	Ac-ttds-WDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 388	A43	ttds-WDLYFEIVW-ttds
SEQ ID NO: 389	A44	ttds-WDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 390	A45	Ac-KWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 391	A46	Ac-K-ttds-WDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 392	A47	Ac-WDLYFEIVWK
SEQ ID NO: 393	A48	Ac-WDLYFEIVWK-NH ₂
SEQ ID NO: 394	A71	E-R(Moo)EFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 395	A73	E-RNEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 396	A78	ttds-RMEFDVWDLY(Ebw)EIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 397	A83	ttds-RMEFDVWDLY(Pff)EIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 398	A88	Ac-PDLYFEIVWE

SEQ ID NO: 399	A98	Ac-LSLYLEIVLE
SEQ ID NO: 400	A99	Ac-LSLYLEISLE
SEQ ID NO: 401	A100	Ac-LSLYXEIVLE X는 Phg
SEQ ID NO: 402	A101	Ac-WDLYFEIVW-ttds-K-NH ₂

표 3

활성 펩티드

	펩티드	서열
SEQ ID NO: 403	A10	E-PMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 404	A11	ttds-RMDFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 405	A16	PEG5000-RMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 406	A36	WDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 407	A51	KRMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 408	A59	ttds-PMKFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 409	A60	E-RMDFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 410	A61	(Coh)-ttds-RMEFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 411	A62	글루코실-아미노옥시아세틸-ttds-RMEFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 412	A63	Ac-P(Moo)KFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 413	A64	Ac-P(Nle)KFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 414	A65	Ac-PNKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 415	A66	Ac-R(Moo)DFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 416	A67	Ac-R(Nle)DFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 417	A68	Ac-RNDFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 418	A69	ttds-R(Nle)EFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 419	A70	ttds-RNEFDVWDLYFEIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 420	A72	E-R(Nle)EFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 421	A74	E-R(Meo)EFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 422	A75	E-R(Gln)EFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 423	A76	E-R(Eag)EFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 424	A77	ttds-RMEFDVWDLY(Thi)EIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 425	A79	ttds-RMEFDVWDLY(Ini)EIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 426	A80	ttds-RMEFDVWDLY(Hfe)EIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 427	A81	ttds-RMEFDVWDLY(Ece)EIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 428	A82	ttds-RMEFDVWDLY(Cha)EIVW-ttds-NH ₂
SEQ ID NO: 429	A102	KWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 430	A103	K-ttds-WDLYFEIVW-NH ₂

상술한 표에서, -ttds-는 4,7,10-트리옥사-1,13-트리테칸디아민이다. "N"은 아스파라진이다. "NH₂"는 C-말단 아미드기이다.

바람직하게는, 본 발명의 제1 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 하기 목록에 나타내어진 펩티드를 포함하지

않거나 그로 구성되지 않는다.

AMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 37), CMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 38), DMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 39), EMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 40), FMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 41), GMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 42), HMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 43), IMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 44), KMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 45), LMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 46), MMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 47), NMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 48), QMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 49), SMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 50), TMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 51), VMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 52), WMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 53), YMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 54), RAKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 55), RCKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 56), RDKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 57), REKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 58),

RFKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 59), RGKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 60), RHKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 61), RIKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 62), RKKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 63), RLKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 64), RNKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 65), RPKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 66), RQKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 67), RRKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 68), RSKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 69), RTKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 70), RVKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 71), RWKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 72), RYKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 73), RMAFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 74), RMCFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 75), RMFFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 76), RMGFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 77), RMHFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 78), RMIFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 79), RMLFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 80), RMMFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 81), RMNFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 82), RMPFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 83), RMQFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 84), RMRFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 85), RMSFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 86), RMTFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 87), RMVFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 88), RMWFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 89), RMYFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 90), RMKADVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 91), RMKCDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 92), RMKDDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 93), RMKEDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 94), RMKGDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 95), RMKHDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 96), RMKIDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 97), RMKKDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 98), RMKLDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 99), RMKMDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 100), RMKNDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 101), RMKPDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 102), RMKQDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 103), RMKRDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 104), RMKSDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 105), RMKTDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 106), RMKYDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 107), RMKWDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 108), RMKYDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 109), RMKFAVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 110), RMKFCVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 111), RMKFEVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 112), RMKFFVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 113), RMKFGVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 114), RMKFHVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 115), RMKFIVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 116), RMKFKVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 117), RMKFLVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 118), RMKFMVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 119), RMKFNVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 120), RMKFPVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 121), RMKFQVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 122), RMKFRVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 123), RMKFSVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 124), RMKFTVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 125), RMKFVVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 126), RMKFWVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 127), RMKFYVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 128), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 129), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 130), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 131), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 132), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 133), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 134), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 135), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 136), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 137), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 138), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 139), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 140), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 141), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 142), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 143), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 144), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 145), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 146), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 147), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 148), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 149), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 150), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 151), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 152), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 153), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 154), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 155), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 156), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 157), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 158),

RMKFDVNDLYFEIVW (SEQ ID NO: 159), RMKFDVPDLYFEIVW (SEQ ID NO: 160), RMKFDVQDLYFEIVW (SEQ ID NO: 161), RMKFDVRDLYFEIVW (SEQ ID NO: 162), RMKFDVSDLYFEIVW (SEQ ID NO: 163), RMKFDVTDLYFEIVW (SEQ ID NO: 164), RMKFDVVDLYFEIVW (SEQ ID NO: 165), RMKFDVYDLYFEIVW (SEQ ID NO: 166), RMKFDVWALYFEIVW (SEQ ID NO: 167), RMKFDVWCLYFEIVW (SEQ ID NO: 168), RMKFDVWELYFEIVW (SEQ ID NO: 169), RMKFDVWFLYFEIVW (SEQ ID NO: 170), RMKFDVWGLYFEIVW (SEQ ID NO: 171), RMKFDVWHLYFEIVW (SEQ ID NO: 172), RMKFDVWILYFEIVW (SEQ ID NO: 173), RMKFDVWKLYFEIVW (SEQ ID NO: 174), RMKFDVWLLYFEIVW (SEQ ID NO: 175), RMKFDVWMLYFEIVW (SEQ ID NO: 176), RMKFDVWNLYFEIVW (SEQ ID NO: 177), RMKFDVWPLYFEIVW (SEQ ID NO: 178), RMKFDVWQLYFEIVW (SEQ ID NO: 179), RMKFDVWRLYFEIVW (SEQ ID NO: 180), RMKFDVWSLYFEIVW (SEQ ID NO: 181), RMKFDVWTLYFEIVW (SEQ ID NO: 182), RMKFDVWVLYFEIVW (SEQ ID NO: 183), RMKFDVWWLYFEIVW (SEQ ID NO: 184), RMKFDVWYLYFEIVW (SEQ ID NO: 185), RMKFDVWDAYFEIVW (SEQ ID NO: 186), RMKFDVWDCYFEIVW (SEQ ID NO: 187), RMKFDVWDDYFEIVW (SEQ ID NO: 188), RMKFDVWDEYFEIVW (SEQ ID NO: 189), RMKFDVWDFYFEIVW (SEQ ID NO: 190), RMKFDVWDGYFEIVW (SEQ ID NO: 191), RMKFDVWDHYFEIVW (SEQ ID NO: 192), RMKFDVWDIYFEIVW (SEQ ID NO: 193), RMKFDVWDKYFEIVW (SEQ ID NO: 194), RMKFDVWDMYFEIVW (SEQ ID NO: 195), RMKFDVWDNYFEIVW (SEQ ID NO: 196), RMKFDVWDPYFEIVW (SEQ ID NO: 197), RMKFDVWDQYFEIVW (SEQ ID NO: 198), RMKFDVWDRYFEIVW (SEQ ID NO: 199), RMKFDVWDSYFEIVW (SEQ ID NO: 200), RMKFDVWDTYFEIVW (SEQ ID NO: 201), RMKFDVWDVYFEIVW (SEQ ID NO: 202), RMKFDVWDWYFEIVW (SEQ ID NO: 203), RMKFDVWDYLYFEIVW (SEQ ID NO: 204), RMKFDVWDLAFYFEIVW (SEQ ID NO: 205), RMKFDVWDLCFYFEIVW (SEQ ID NO: 206), RMKFDVWDLDFYFEIVW (SEQ ID NO: 207), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 208), RMKFDVWDLFFYFEIVW (SEQ ID NO: 209), RMKFDVWDLGFYFEIVW (SEQ ID NO: 210), RMKFDVWDLHYFEIVW (SEQ ID NO: 211), RMKFDVWDLIFYFEIVW (SEQ ID NO: 212), RMKFDVWDLKFYFEIVW (SEQ ID NO: 213), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 214), RMKFDVWDLMEYFEIVW (SEQ ID NO: 215), RMKFDVWDLNFEIVW (SEQ ID NO: 216), RMKFDVWDLPEYFEIVW (SEQ ID NO: 217), RMKFDVWDLQFEIVW (SEQ ID NO: 218), RMKFDVWDLRFYFEIVW (SEQ ID NO: 219), RMKFDVWDLSEYFEIVW (SEQ ID NO: 220), RMKFDVWDLTFYFEIVW (SEQ ID NO: 221), RMKFDVWDLVFEIVW (SEQ ID NO: 222), RMKFDVWDLWFEIVW (SEQ ID NO: 223), RMKFDVWDLXYFEIVW (SEQ ID NO: 224), RMKFDVWDLZYFEIVW (SEQ ID NO: 225), RMKFDVWDLDEYFEIVW (SEQ ID NO: 226), RMKFDVWDLDEYFEIVW (SEQ ID NO: 227), RMKFDVWDLGEYFEIVW (SEQ ID NO: 228), RMKFDVWDLHEYFEIVW (SEQ ID NO: 229), RMKFDVWDLIEYFEIVW (SEQ ID NO: 230), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 231), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 232), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 233), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 234), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 235), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 236), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 237), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 238), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 239), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 240), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 241), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 242), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 243), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 244), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 245), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 246), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 247), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 248), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 249), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 250), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 251), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 252), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 253), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 254), RMKFDVWDLLEYFEIVW (SEQ ID NO: 255), RMKFDVWDLLEYFEIVW

[0077]

(SEQ ID NO: 256), RMKFDVWDLYFSIVW (SEQ ID NO: 257), RMKFDVWDLYFTIVW (SEQ ID NO: 258), RMKFDVWDLYFVIW (SEQ ID NO: 259), RMKFDVWDLYFWIVW (SEQ ID NO: 260), RMKFDVWDLYFYIVW (SEQ ID NO: 261), RMKFDVWDLYFEAVW (SEQ ID NO: 262), RMKFDVWDLYFECVW (SEQ ID NO: 263), RMKFDVWDLYFEDVW (SEQ ID NO: 264), RMKFDVWDLYFEEVW (SEQ ID NO: 265), RMKFDVWDLYFEFVW (SEQ ID NO: 266), RMKFDVWDLYFEGVW (SEQ ID NO: 267), RMKFDVWDLYFEHVW (SEQ ID NO: 268), RMKFDVWDLYFEKVW (SEQ ID NO: 269), RMKFDVWDLYFELVW (SEQ ID NO: 270), RMKFDVWDLYFEMVW (SEQ ID NO: 271), RMKFDVWDLYFENVW (SEQ ID NO: 272), RMKFDVWDLYFEPVW (SEQ ID NO: 273), RMKFDVWDLYFEQVW (SEQ ID NO: 274), RMKFDVWDLYFERVW (SEQ ID NO: 275), RMKFDVWDLYFESVW (SEQ ID NO: 276), RMKFDVWDLYFETVW (SEQ ID NO: 277), RMKFDVWDLYFEVVW (SEQ ID NO: 278), RMKFDVWDLYFEVW (SEQ ID NO: 279), RMKFDVWDLYFEYVW (SEQ ID NO: 280), RMKFDVWDLYFEIAW (SEQ ID NO: 281), RMKFDVWDLYFEICW (SEQ ID NO: 282), RMKFDVWDLYFEIDW (SEQ ID NO: 283), RMKFDVWDLYFEIEW (SEQ ID NO: 284), RMKFDVWDLYFEIFW (SEQ ID NO: 285), RMKFDVWDLYFEIGW (SEQ ID NO: 286), RMKFDVWDLYFEIHW (SEQ ID NO: 287), RMKFDVWDLYFEIHW (SEQ ID NO: 288), RMKFDVWDLYFEIKW (SEQ ID NO: 289), RMKFDVWDLYFEILW (SEQ ID NO: 290), RMKFDVWDLYFEIMW (SEQ ID NO: 291), RMKFDVWDLYFEINW (SEQ ID NO: 292), RMKFDVWDLYFEIPW (SEQ ID NO: 293), RMKFDVWDLYFEIQW (SEQ ID NO: 294), RMKFDVWDLYFEIRW (SEQ ID NO: 295), RMKFDVWDLYFEISW (SEQ ID NO: 296), RMKFDVWDLYFEITW (SEQ ID NO: 297), RMKFDVWDLYFEIWW (SEQ ID NO: 298), RMKFDVWDLYFEIYW (SEQ ID NO: 299), RMKFDVWDLYFEIVA (SEQ ID NO: 300), RMKFDVWDLYFEIVC (SEQ ID NO: 301), RMKFDVWDLYFEIVD (SEQ ID NO: 302), RMKFDVWDLYFEIVE (SEQ ID NO: 303), RMKFDVWDLYFEIVF (SEQ ID NO: 304), RMKFDVWDLYFEIVG (SEQ ID NO: 305), RMKFDVWDLYFEIVH (SEQ ID NO: 306), RMKFDVWDLYFEIVI (SEQ ID NO: 307), RMKFDVWDLYFEIVK (SEQ ID NO: 308), RMKFDVWDLYFEIVL (SEQ ID NO: 309), RMKFDVWDLYFEIVM (SEQ ID NO: 310), RMKFDVWDLYFEIVN (SEQ ID NO: 311), RMKFDVWDLYFEIVP (SEQ ID NO: 312), RMKFDVWDLYFEIVQ (SEQ ID NO: 313), RMKFDVWDLYFEIVR (SEQ ID NO: 314), RMKFDVWDLYFEIVS (SEQ ID NO: 315), RMKFDVWDLYFEIVT (SEQ ID NO: 316), RMKFDVWDLYFEIVV (SEQ ID NO: 317), RMKFDVWDLYFEIVY (SEQ ID NO: 318), RMKFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 319), KFDVWDLYFEIVW (SEQ ID NO: 320).

[0078]

[0079]

바람직하게는, 본 발명의 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 다음을 포함한다:

[0080]

(i) cimfwydcye을 포함하는 아미노산 서열; 또는

[0081]

(ii) cimfwydcye 내의 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯 또는 일곱 아미노산 치환을 포함하는 변이체 아미노산 서열.

[0082]

바람직하게는, cimfwydcye 내의 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯 또는 일곱 이상의 상기 치환이 D-아미노산이다.

[0083]

바람직하게는, 본 발명의 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 cimfwydcye에 비교하여 7 이하의 아미노산 치환을 갖는 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$ (식 중, 존재하는 경우, X_1 은 c, s, y, i, D-Pen, C, t, D-Nva, D-Nle 또는 k, X_2 는 i, y, w 또는 d, X_3 는 c 또는 m, X_4 는 f, t, v 또는 c, X_5 는 w 또는 c, X_6 은 y 또는 c, X_7 은 d, e 또는 f, X_8 은 c, e, f, y 또는 d, X_9 는 y 또는 w 및 X_{10} 은 e 또는 i)을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0084]

바람직하게는, 펩티드 또는 펩티드 유도체는 $X_1X_2X_3X_4wydX_8ye$ (식 중, X_1 은 c, C, D-Pen 또는 s, X_2 는 l, y 또는 w, X_3 는 c 또는 m, X_4 는 f, t 또는 v 및 X_8 은 c 또는 e)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0085]

바람직하게는, 펩티드 또는 펩티드 유도체는 $X_1X_2mX_4wydX_8ye$ (식 중, X_1 은 c, C 또는 D-Pen, X_2 는 i 또는 y, X_4 는 f, t 또는 v 및 X_8 은 c 또는 e)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0086]

적절하게는, 본 발명의 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 하기의 표에 나타내어지는 바와 같은 펩티드 또는 펩티드 유도체이거나, 하기의 표 4 내지 6에 나타내어지는 바와 같은 펩티드 또는 펩티드 유도체의 아미노산 서열을 포함하거나 그로 구성된다.

[0087]

[표 4]

[0088]

가장 바람직한 펩티드

펩티드	서열
B03	Ac-cimfwydeye-NH ₂
B04	디설파이드 - 이량체(Ac-cimfwydeye-NH ₂) ₂
B05	Ac-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B06	K-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B14	Ac-(cimtwydc)-ye-NH ₂
B15	Ac-(cimvwydc)-ye-NH ₂
B17	(cymfwydc)-ye
B18	Ac-(cymfwydc)-yeG-NH ₂
B19	Ac-(D-Pen)imfwydeye-NH ₂
B23	O(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CO-imfwydeye-NH ₂) ₂
B24	Pyridine-3 (SEQ ID NO: 1),5-(CO-imfwydeye-NH ₂) ₂
B34	H ₂ N-E-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B35	Ac-(cymfwydc)-yeK
B37	Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-K

[0089]

[0090]

바람직한 실시태양에서, 펩티드 B05, B06, B14, B15, B17, B18, B34, B35 및 B37은 환형이다.

[0091]

[표 5]

[0092]

바람직한 펩티드

펩티드	서열
B07	Ac-simfwydeye-NH ₂
B07	Ac-simfwydeye-NH ₂
B09	Ac-ydmcwcefyi-NH ₂
B10	Ac-idmccyfywe-NH ₂
B16	Ac-cimfwyddye-NH ₂
B26	Ac-(cymfwydc)-ye
B27	Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-NH ₂
B28	Ac-TTDS-(cymfwydc)-ye-TTDS-NH ₂
B30	K-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B31	Ac-K-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B32	E-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B33	Ac-K-TTDS-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B36	Ac-(cymfwydc)-yeK-NH ₂
B38	Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-K-NH ₂
B39	Ac-(cymfwydc)-ye-TTDS-E-NH ₂
B41	Ac-timfwydeye-NH ₂

[0093]

[0094]

바람직한 실시태양에서, 펩티드 B26, B27, B28, B30, B31, B32, B33, B36, B38 및 B39은 환형이다.

[0095]

[표 6]

또는 그 초과이고, 바람직하게는, 6 이하)를 함유할 수 있다. 고리화는 또한 문헌[Scharn, D. et al. (2001) J. Org. Chem 66:507]에 예시된 바와 같이 트리아진 화학에 의해 수행될 수도 있다. 환형 펩티드 서열은 펩티드 서열 앞의 접두사 "시클로"로 나타내어지고, 서열의 환형 부분은 괄호안에 도입되고, 추가적으로 하이픈에 의해 나머지 서열로부터 분리된다.

[0105] 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 대한 접합에 의해 변형될 수 있다. 폐길화의 적절한 방법은 모두 폐길화 방법이 본원에 참고문헌으로 도입된 미국 특허 제5,122,614호 (Zalipsky; Enzon, Inc.) 및 제5,539,063호 (Hakimi et al; Hoffmann-La Roche Inc.)에 개시된다. PEG의 각종 분자량, 적절하게는 5000 내지 40000 kD가 사용될 수 있다. 바람직한 분자량은 5000 kD이다. 바람직하게는, PEG는 단분산이고, 이는 PEG 분자들 간의 분자량의 변화가 거의 없다는 것을 의미한다. 폐길화는 펩티드의 가용성 및 혈장 반감기를 향상시킬 수 있다.

[0106] 본 발명의 제3 측면은 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 추가적인 펩티드 또는 펩티드 유도체에 접합된 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체를 포함하고, 여기에서 펩티드 또는 펩티드 유도체는 추가적인 펩티드 또는 펩티드 유도체와 동일하거나 상이할 수 있고, 여기에서 이중 펩티드는 응고촉진 활성을 갖는 이중 펩티드를 제공한다.

[0107] 이중 펩티드는 본 발명의 펩티드성, 펩티드유사성 또는 비펩티드성일 수 있는 가요성 링커에 의해 또는 입체형태적으로 속박된 펩티드성, 펩티드유사성 또는 비-펩티드성 빌딩 블록(building block), 예컨대, 트리아진 잔기를 포함할 수 있는 입체형태적으로 속박된 링커에 의해, 또는 당 업계에 알려진 임의의 기타 가능한 방법에 의해 서로에 대해 공유적으로 연결된 제1 또는 제2 측면의 동일한 둘의, 또는 상이한 둘의 펩티드 또는 펩티드 유도체를 포함할 수 있다.

[0108] 바람직하게는, 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체 및 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드는 0.5 내지 3.5 kD의 분자량을 가진다. "분자량"이란, 임의의 상대 이온 또는 첨가물을 배제한 펩티드 또는 펩티드 유도체의 단량체의 이론적 질량을 의미한다. 폐길화된 펩티드에 대해, 분자량은 임의의 상대 이온 또는 첨가물을 배제하고 PEG 부분 또는 부분들을 배제한 단량체성 분자의 질량으로 규정된다. 0.5 kD 내지 3.5 kD의 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드는 거대한 펩티드에 비해서 용이하게 합성되고, 면역원성이 될 위험이 감소되고, 환자에 일반적으로 쉽게 투여된다. 0.5 kD 미만의 펩티드는 용이하게 합성되고 투여될 수 있고, 면역원성일 가능성이 더 적지만, 요구되는 응고촉진 활성을 가지지 않을 수 있다. 그럼에도 불구하고, 0.5 kD 미만이고 3.5 kD 초과인 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드는 그들이 적절한 활성을 가진다면 본 발명에 포함된다.

[0109] 본 발명의 제1 및 제2 측면의 펩티드 및 펩티드 유도체 및 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드는 응고촉진 활성을 갖는다.

[0110] "응고촉진 활성"이란, 적절한 시험 시스템 내에서 트롬빈 발생 및/또는 피브리린 침착을 촉진할 수 있는 능력을 의미한다.

[0111] 상이한 분석법들이 응고촉진 활성을 측정하기 위해 사용가능하다는 것이 이해될 것이다. 사실, 응고촉진 활성에는 상이한 타입이 있다. 펩티드 및 펩티드 유도체들은 FV, FVII, FVIII, FX 또는 FXI가 파괴된 혈장 내의 응고를 촉진할 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 펩티드 또는 펩티드 유도체는 FVIII가 파괴되거나 부재하는 혈장 내에서 트롬빈 발생 및/또는 피브리린 침착을 촉진한다. 이러한 타입의 활성은 응집 FVIII 활성으로 지칭된다. FVIII가 결핍된 개인으로부터의 혈장인 경우, 활성은 통상적으로 FVIII 증가 활성으로 지칭된다. 혈장이 FVIII에 대항하는 억제제를 함유하는 경우, 활성은 통상적으로 FVIII 억제제 바이패싱 증가 활성으로 지칭된다. 기타 응고촉진 활성은 FV 활성, FVII 활성, FX 활성 및 FXI 활성을 포함한다.

[0112] 상이한 종류의 분석법 사이에 개별적인 펩티드 및 펩티드 유도체는 그들의 상대적인 효능이 변화할 수 있다. 따라서, 펩티드 또는 펩티드 유도체가 특정 분석법에서 낮은 효능을 가지는 것으로 보이더라도, 그럼에도 불구하고, 이는 다른 분석법에서 적당하게 높은 수준의 응고촉진 활성을 가질 수 있다.

[0113] 응고촉진 활성을 결정하기 위한 적절한 분석법은 하기에 설명된 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법(Defined Intrinsic Thrombin Generation Assay)이다. 본 분석법에서, 화합물은 25, 50 또는 100 μ M의 농도에서 60 분 안에, 바람직하게는 50, 40, 30, 20 또는 10 분 안에 5 nM 트롬빈의 생성을 자극할 수 있다면, 응고촉진 활성을 가지는 것으로 여겨진다. 바람직하게는, 이는 60 분, 더욱 바람직하게는 50, 40, 30, 20 또는 10 분 안에 10 nM 트롬빈의 발생을 자극할 수 있다. 대안적인 분석법은 하기에 설명되는 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석

법(Defined Dual-Pathway Thrombin Generation Assay)이다. 본 분석법에서, 25, 50 또는 100 μM 의 농도에서 70 분 안에, 바람직하게는 60, 50, 40, 30 또는 20 분 안에 5 nM 트롬빈의 생성을 자극할 수 있다면, 응고촉진 활성을 가지는 것으로 여겨진다. 바람직하게는, 이는 70 분, 더욱 바람직하게는 60, 50, 40, 30 또는 20 분 안에 10 nM 트롬빈의 발생을 자극할 수 있다. 상기 분석법은 그들이 FVIII-파괴된 또는 억제된 혈장의 존재 하에 수행되기 때문에 응고 FVIII 활성을 측정하는데 특히 유용하다. 그러나, 이들은 적절한 파괴된 또는 억제된 혈장으로 FVIII-파괴된 또는 억제된 혈장을 치환하여 다른 종류의 응고촉진 활성을 시험하는데 용이하게 채용될 수 있다.

[0114] 적절하게는, 응고촉진 활성은 100 mU/mL 이상의 인자 8 억제제 바이패싱 활성(FEIBA), 바람직하게는 300 mU/mL 이상 FEIBA, 더욱 바람직하게는 600 mU/mL 이상 FEIBA 및 가장 바람직하게는 1200 mU/mL 이상 FEIBA의 그것에 등가인 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법 내에서 25, 50 또는 100 μM 의 화합물의 트롬빈 발생 시간이다. 트롬빈 발생 시간 또는 피크 시간은 하기에 설명되는 분석법 내에서의 다른 성분들의 사전-가온된 혈장의 첨가로부터 트롬빈 최대 피크의 시간까지의 시간 간격이다.

[0115] 다르게는, 응고촉진 활성은 1 mU/mL 이상의 인자 8 억제제 바이패싱 활성(FEIBA), 바람직하게는 5 mU/mL 이상 FEIBA, 가장 바람직하게는 10 mU/mL 이상 FEIBA에 등가인 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법(DDPTGA) 내에서 25, 50 또는 100 μM 의 화합물의 트롬빈 최대 피크이다. 피크 IIa로도 칭해지는 트롬빈 최대 피크는 분석 동안 발생된 최대 트롬빈 농도이다. 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법은 적절한 인자 파괴된 혈장이 FVIII 결핍 또는 억제된 혈장에 대체되기만 한다면, FVIII 활성 이외의 응고 활성을 측정하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드는 25, 50 또는 100 μM 의 농도에서, 펩티드가 부재하는 경우에 자극되는 것보다 FV, FVII, FX 또는 FXI 결핍 혈장을 각각 120 분을 초과하여 사용한 DDPTGA 내의 더 많은 트롬빈의 발생을 자극할 수 있다면, FV, FVII, FX 또는 FXI 활성을 가지는 것으로 여겨진다.

[0116] 적절하게는, 응고촉진 활성은 30 분 내에, 바람직하게는 15 분 내에, 그리고 가장 바람직하게는 10 분 내에 최대인 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법 내의 25, 50 또는 100 μM 의 화합물의 트롬빈 발생 시간이다. [0]다르게는, 응고촉진 활성은 50 분 안에, 바람직하게는 45 분 안에, 그리고 가장 바람직하게는 30 분 안에 최대인 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법 내의 25, 50 또는 100 μM 의 화합물의 트롬빈 발생 시간이다.

[0117] 트롬빈 발생 상의 펩티드 또는 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드의 효과는 FVIII 면역 억제된, FVIII 면역 파괴된, FVIII 억제제 환자 또는 혈우병 A 환자 혈장 또는 응고 인자 결핍 혈장의 기타 종류 내에서, 예컨대, 흑색 96-웰 마이크로플레이트(클리니플레이트(Cliniplate), 써모 랩시스템즈(Thermo Labsystems)) 내에서 트롬빈-특이적 형광 기관 I-1140(바켄)의 느린 절단을 연속적으로 모니터링해서 결정될 수 있다. 펩티드 또는 펩티드 유도체의 효과를 측정하는데 사용되는 트롬빈 발생 분석법에서 유용하게 측정될 수 있는 변수들은 피크 시간에서의 트롬빈 농도; 피크 트롬빈에서의 트롬빈 발생 시간; 트롬빈 발생 곡선의 전파 상의 기울기 및 트롬빈 발생(개시 상태)의 지연 시간이다.

[0118] 트롬빈 발생의 내생적 경로는 FXIa 및 인지질을 포함함으로써 트롬빈 발생 분석법에서 분석될 수 있다. 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 시험에 유사한 이러한 분석법에서, 트롬빈 발생은 단지 내생적 경로만을 통해 지시되었고, FVIII 의존적이다. 적절한 분석법은 하기에 설명되는 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법이다. 다르게는, FXIa 및 인지질 대신에 낮은 농도의 TF 및 인지질을 사용함으로써, 트롬빈은 외인성(조직 인자) 및 내생적 경로 모두에 의해서 발생된다. 이러한 트롬빈 발생 분석법의 형태는 두 가지 트롬빈 발생 경로가 연관되기 때문에 더 생리적인 것이다; 이는 부분적으로 FVIII 의존적이다. 적절한 분석법은 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법이다.

[0119] 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법은 다음과 같이 수행된다. 인간 혈장의 FVIII 활성은 40 μL 의 인간 정상 혈장을 염소에서 길러진(600 BU/mL, 56 °C에서 6시간 배양됨) 10 μL 의 열 불활성화 항-인간 FVIII 혈장과 배양(2 시간, 37 °C)하여 억제한다. FXIa (16.67 nM) (효소 연구 실험실(Enzyme Research Laboratories)) 및 인지질(포스파티딜콜린/포스파티딜-세린 60 %/40 %, 120 μM) (아반티 폴라 리피드(Avanti Polar Lipids))의 15 μL 의 혼합물, 3.33 mM I-1140 및 50 mM CaCl_2 의 15 μL 의 혼합물, 10 μL 펩티드 용액(상기한 농도)를 10 μL 2x HNa/HSA5 (50 mM Hepes, 350 mM NaCl, pH 7.35, 10 mg/mL HSA)를 첨가한다. 37 °C에서의 배양 6 분 후에, 트롬빈 발생은 50 μL 사전-가온된(37 °C) FVIII-억제된 혈장의 첨가에 의해 시작되었다. FVIII-억제된 혈장 대신에, FVIII 억제제 환자 혈장 또는 수 개의 파손된 혈장이 사용될 수 있다. 마이크로-플레이트를 즉시 제니오스 플러스(GENios Plus)(테칸(Tecan)) 또는 사파이어 2 (테칸) 형광 판독기에 넣었고, 이어서 플레이트를 매 21 초마다 판독하여 역학적으로 형광 신호(ex 340 nm/em 440 nm)가 있었다. 원래의 형광 자료를 편차법에 따라, 발

생된 트롬빈의 양을 트롬빈의 농도 범위를 사용하여 구성된 표준 곡선으로부터 계산하였다.

- [0120] 활성의 계산을 위해, 등가 단위 실험을 인자 8 억제제 바이패시제(FEIBA, 벅스터(Baxter) AG), 이뮤네이트(인간 FVIII, 정제된 혈장 유래) 기준 표준(벅스터 AG) 또는 리콤비네이트 표준(인간 FVIII, 정제된 재조합, 벅스터 AG)의 희석액으로 수행하였다. 피크 트롬빈에서의 트롬빈 발생 시간에 대해서 도시된 FEIBA (FVIII) 농도의 로그함수의 선형 피트(linear fit)는 표준 곡선을 생성하였다. 이 곡선으로, FEIBA (FVIII) 등가 활성이 규정된 펩티드 농도에 대해 계산된다.
- [0121] 펩티드 농도가 본원에 제시된 경우, 이는 최종 분석 부피(assay volume) 내의 펩티드의 농도가 아니고, 혈장 부피에 대해 보정된 농도라는 것이 이해될 것이다. 최종 분석 부피 내의 농도는 2.5로 나누어진 보정된 농도이다. 따라서, 100 μM 의 농도가 주어지면, 최종 분석 부피 내의 실제 농도는 40 μM 이다. 유사하게, FEIBA 등가 활성도 또한 혈장 부피에 대해 보정된다. 따라서, 만약 100 μM 에서 펩티드가 DITGA 내에서 100 mU/ml FEIBA에 등가인 활성을 가진다고 제시되면, 최종 분석 부피 내의 펩티드의 농도는 40 μM 이고, 대조군 분석 내의 FEIBA의 등가 농도는 40 mU/ml FEIBA이다.
- [0122] 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법은 상업적인 시험 키트(테크노트롬빈(Technothrombin) TGA, 테크노클론(Technoclon) 게엠베하, 비엔나, 오스트리아)를 사용하여 하기에 설명되는 바와 같이 수행된다. 간략히, 1.25 mM 형광발생 기질(Z-GGR-AMC) 18.75 mM CaCl_2 의 40 μl 혼합물, 10 μl TGA 시약 B(17.9 pM 재조합 인간 조직 인자를 함유하는 인지질 소포체 포스파티딜콜린/포스파티딜세린 80 %/20 % (3.2 μM); 테크노클론 게엠베하) 또는 10 μl TGA 제제 C 하이(High)(71.6 pM 재조합 인간 조직 인자를 함유하는 인지질 소포체 포스파티딜콜린/포스파티딜세린 80 %/20 % (32 μM); 테크노클론 게엠베하) 및 10 μl 펩티드 희석액, FEIBA 기준 표준 또는 FVIIa 표준 희석액(효소 연구 실험실, 사우스 밴드, 인디애나 미국)을 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 분간 배양하였다. 바람직하게는, 시약 C 하이가 사용된다. 트롬빈 발생이 수 종류의 인간 혈장(37 $^{\circ}\text{C}$) 중의 하나의 40 μl 의 첨가에 의해 시작된다. 트롬빈에 의한 형광발생 기질의 전환에 이어 즉시 플레이트를 사전가열된(37 $^{\circ}\text{C}$) 마이크로플레이트 형광물질 판독기(테칸 사파이어 2, ex 360 nm/em 460 nm) 내로 넣고, 플레이트를 매 30 초마다 역학적으로 판독하였다. 원래의 형광 자료를 편차법에 따라, 발생된 트롬빈의 양을 트롬빈의 농도 범위를 사용하여 구성된 표준 곡선으로부터 계산하였다. 트롬빈 발생 곡선의 피크 트롬빈 또는 피크 트롬빈까지의 시간에 대해 도시된 인자 VIIa 또는 FEIBA 농도의 비선형 회귀 분석이 표준 곡선을 생성하였다. 이들 곡선들로, 인자 VIIa 또는 FEIBA 등가 활성이 규정된 펩티드 농도에 대해 계산될 수 있었다. DITGA에 대해 설명된 바와 같이, 본원에서 DDPTGA에 대하여 본원에서 펩티드 농도가 제시된 경우, 이는 최종 분석 부피의 펩티드의 농도가 아니고, 혈장 부피에 대해 보정된 농도라는 것이 이해될 것이다. 최종 분석 부피 내에서의 농도는 2.5에 의해 나누어진 보정된 농도이다. FEIBA 등가 활성은 또한 동일한 보정 인자를 적용함에 따라 혈장 부피에 대해 보정된다.
- [0123] 응고촉진 활성, 및 특히 FVIII 등가 활성 또는 FVIII 억제제 바이패시 활성을 측정하기 위한 또 다른 적합한 분석법은 하기에 설명되는 규정된 피브리린 침착 분석법이다. 적절하게는, 규정된 피브리린 침착 분석법 내의 25 μM 시험 화합물의 샘플의 응고촉진 활성은 30 mU/mL 이상 인자 8 억제제 바이패시 활성(FEIBA), 바람직하게는, 80 mU/mL 이상 FEIBA, 가장 바람직하게는 200 mU/mL 이상 FEIBA에 등가이다. 본 분석법은 이것이 FVIII-파괴된 또는 억제된 혈장의 존재 하에 수행되기 때문에 응고 FVIII 활성을 측정하는데 특히 유용하다.
- [0124] 규정된 피브리린 침착 분석법은 다음과 같이 수행된다. 구연산화된(citrated) 인간 혈장(벅스터 AG)의 FVIII 활성이 염소에서 길러진 25 μl 의 열 불활성화된 항-인간 FVIII 혈장(300 BU/ml, 56 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 시간 배양)과 함께 100 μl 의 인간 정상 혈장을 배양하여(37 $^{\circ}\text{C}$, 2 시간) 먼저 억제된다. 시험되는 각각의 샘플에 대해서, 125 μl 의 이 FVIII-억제된 인간 정상 혈장을 사전-가온된 큐벳트로 이전하고, 75 μl 의 시험 화합물의 희석액 또는 FEIBA 기준 표준(벅스터 AG)를 첨가했다. 시험 화합물의 희석액 또는 FEIBA 기준 표준은 50 mM 이미다졸, 100 mM NaCl 및 10 mg/ml 인간 혈청 알부민(시그마) pH 7.4를 함유한다. 촉발제로서, 그리고 응고촉진 표면을 제공하기 위해서, 인간 인자 XIa (3.13 nM, 효소 연구 실험실) 및 인지질(PL) 소포체 (포스파티딜콜린/포스파티딜세린 60 %/40 %, 30 μM ; 아반티 폴라 리피드(Avanti Polar Lipids))의 50 mM 이미다졸 내의 혼합물의 100 μl , 100 mM NaCl, 10 mg/ml 인간 혈청 알부민(시그마) pH 7.4가 포함되었다. 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 3 분간 배양한 후에, 응고 반응을 100 μl 의 25 mM CaCl_2 를 첨가함으로써 시작하였다. 혈전 형성을 응고미터기(coagulometer)(KC10A, 아멜룽, 독일)에 의해 모니터링하였다. 간략히, 각각의 큐벳트가 자성 검출 장치 위에서 천천히 회전하고, 작은 자성 금속 볼을 포함한다. 혈장 성분이 용액에 남아있는 동안, 볼은 큐벳트의 바닥에 있다. 시간이 지나, 혈전이 형성되기 시작하고, 볼은 회전하는 큐벳트 안에서 발달되는 혈전과 함께 회전하기 시작한다. "응고 시간"이 기록되고, CaCl_2 의 첨가로부터 발달하는 혈전이 금속성 볼을 회전시키는 시간까지의 시간으로서 규정된다.

FEIBA 기준 참고 희석액에 대한 표준 곡선은 응고 시간(y-축)에 대한 로그함수인 FEIBA 농도(x-축)의 선형 회귀로서 계산된다. 각각의 화합물 농도의 응고 시간을 기준으로, FEIBA 등가 활성은 이 표준 곡선에 따라 계산된다.

[0125] 규정된 피브리린 침착 분석법에 대하여 본원에서 펩티드 농도가 제시된 경우, 이는 최종 분석 부피의 펩티드의 농도가 아니고, 혈장 부피에 대해 보정된 농도라는 것이 이해될 것이다. 최종 분석 부피 내에서의 농도는 4에 의해 나누어진 보정된 농도이다. 따라서, 100 μ M의 농도가 제시된 경우, 최종 분석 부피 내의 실제 농도는 25 μ M이다. 유사하게, FEIBA 등가 활성 또한 혈장 부피에 대해 보정된다. 따라서, 만약 100 μ M에서 펩티드가 규정된 피브리린 침착 분석법 내에서 100 mU/ml FEIBA에 등가인 활성을 가진다고 제시되면, 최종 분석 부피 내의 펩티드의 농도는 25 μ M이고, 대조군 분석 내의 FEIBA의 등가 농도는 25 mU/ml FEIBA이다.

[0126] 바람직하게는, 본 발명의 제1 및 제2 측면의 펩티드 및 펩티드 유도체 및 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드는 중증 인간 혈우병 A의 동물 모델 내에 투여된 경우, 생물학적 활성 FVIII의 부재를 적어도 부분적으로 보상할 수 있다. 예컨대, FVIII 결핍 생쥐, 예컨대, FVIII의 엑손 17 또는 엑손 16이 파괴된, 비 등(Bi et al)(문헌 [Nat Genet. 1995;10: 119-21])에 의해 상세하게 설명된 군주 내에서의 출혈을 조절하는데 이들이 활성일 수 있다. 엑손 16 FVIII-/- 생쥐들은 미국 04609 메인주 바 하버 메인 스트리트 600 잭슨 실험실(Jackson Laboratory, 600 Main Street, Bar Harbor, Maine 04609 USA)에서 입수가 가능하다(군주 명: B6;129S4-F8^{tm1Kaz}/J).

[0127] 출혈을 조절하는 화합물의 능력을 시험하기에 적합한 분석법은 꼬리 클립 분석법(tail clip assay)이다. 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드가 적합한 비히클 내에서 생쥐에 투여되며, 통상적으로는 i.v., i.p. 또는 s.c.이다. 각각의 펩티드 또는 펩티드 유도체의 상이한 용량이 용량-의존성을 결정하기 위해 상이한 군의 생쥐들에 투여될 수 있다. 생쥐의 군, 통상적으로는 중증의 출혈성 질환을 갖는 8-16 주컷 및 암컷 엑손 17 FVIII 결여된 생쥐에 단일 i.v. (꼬리 정맥), i.p. 또는 s.c. 일시 주사 (10 ml/kg 체중)를 준다. 꼬리 클립의 2 분 전에, 동물들을 100 mg/kg 케타민 및 5 mg/kg 크실라진의 i.p. 적용에 의해 마취시킨다. i.v. 펩티드 또는 펩티드 유도체 투여의 5 분 후, 및 i.p. 또는 s.c. 펩티드 또는 펩티드 유도체 투여의 60 분 후에, 0.5 cm의 꼬리 끝을 제거하였다. 상처에서 떨어지는 혈액을 5.0 ml 0.04 % NH₃을 포함하는 튜브에 규정된 시간 기간, 예컨대, 0-2 분, 2-4 분, 4-6 분, 6-8, 8-10, 10-12, 12-14, 14-16, 16-20, 20-24, 24-28, 28-32, 32-42, 42-52 및 52-62 분 동안 수집하였다. 각각의 튜브 내의 혈액 세포들이 파괴되었고, 헤모글로빈을 실온에서 3 시간 배양 기간에 이어서 초음파 처리에 의해 추출하였다. 추출물의 414 nm 및 620 nm에서의 흡수율은 마이크로 타이터 플레이트에서 결정되었다. 620 nm는 기준 파장이고, A₆₂₀ 판독치는 A₄₁₄ 판독치로부터 뺀다. 뺀 판독치에 해당하는 추출물 내의 혈액의 양은 야생형 대조용 생쥐, 예컨대, C57/BI6 생쥐로부터의 혈액의 공지된 양에 의해 생성된 표준 곡선으로부터 계산되었다. 기록될 생쥐의 출혈 특징의 변수들은 총 혈액 손실량, 출혈 속도, 출혈 시간, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 24 시간 및 48 시간 생존율이었다. 축적 혈액 손실량은 각각의 시간 기간 동안의 혈액의 양을 합해서 계산되었다. 한 군의 동물들에 대한 자료를 평균하고 출혈 시간에 대하여 플롯팅하였다. 각각의 시점에서, 처리 및 비히클 대조군을 위해 설정된 자료들은 스튜던트의 t-시험에 의해 통계학적 유의성에 대해 분석되었다.

[0128] 바람직하게는, 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드가 투여된 생쥐는 꼬리 클립 분석에서 꼬리 클립으로부터 62 분에, 비히클만이 투여된 생쥐의 혈액 손실량의 70 % 이하, 더욱 바람직하게는 60 % 이하, 및 가장 바람직하게는 비히클만이 투여된 생쥐의 혈액 손실량의 50 % 이하의 혈액 손실량을 가졌다.

[0129] 바람직하게는, 상술한 분석법 내의 꼬리 클립 후 2 시간에 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드가 투여된 생쥐의 생존율은 40 % 이상, 더욱 바람직하게는 60 % 이상, 및 가장 바람직하게는 80 % 이상이다. 바람직하게는, 꼬리 클립 분석법에서 꼬리 클립 후 24 시간에서 펩티드 또는 펩티드 유도체가 투여된 생쥐의 생존율은 20 % 이상, 더욱 바람직하게는 30 % 이상, 및 가장 바람직하게는 40 % 이상이었다.

[0130] 바람직하게는, 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체 또는 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드는 인간 혈장에서 30 분에 50 % 이상, 바람직하게는 70 % 이상, 더욱 바람직하게는 80 % 이상, 및 가장 바람직하게는 90 % 이상의 안정성을 가진다. 인간 혈장 내에서의 안정성을 측정하기 위한 적절한 분석법은 실시예에 기술된다.

[0131] 바람직하게는, 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체 또는 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드는 25 °C에서 포스페이트 완충된 염수 pH 7.4에서 25 μ M 이상, 바람직하게는 60 μ M 이상, 및 가장 바람직

하계는 100 μ M 이상의 수용해도를 가진다. 25 $^{\circ}$ C에서 포스페이트 완충된 염수 pH 7.4에서 수용해도를 측정하기 위한 적절한 분석법은 실시예에 기술된다.

[0132] 본원에서, 용어 "인자 VIII" 또는 "FVIII"는 원생 FVIII에 관계된 생물학적 활성을 나타내는 임의의 FVIII 부분을 지칭한다. FVIII의 서열은 NCBI 기탁 번호 NP_000123 또는 UniProtKB/Swiss-Prot entry P00451로서 찾아질 수 있다.

[0133] 본원에서 사용되는 경우, "혈장-유래 FVIII"는 응고 경로를 활성화시키는 성질을 갖는 포유동물로부터 얻어진 혈액 내에서 발견되는 모든 형태의 단백질을 포함한다.

[0134] 본원에서 사용되는 경우 "rFVIII"는 재조합 DNA 기술을 통해 얻어진 FVIII를 지시한다.

[0135] 본 발명의 제4 측면은 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체 또는 본 발명의 제3 측면의 이중 펩티드를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드는 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 형태일 수 있다. 적절한하계는, 제약학적 조성물은 제약학적으로 수용가능한 운반제를 포함한다. 운반제는 바람직하계는, 액체 제형일 수 있고, 바람직하계는, 완충, 등장성, 수성 용액이다. 적절하계는 제약학적 조성물은 생리학적인 또는 거의 생리학적인 pH를 가진다. 적절하계는, 이는 생리학적인 또는 거의 생리학적인 삼투질 농도 및 염분도를 갖는다. 이는 염화나트륨 및/또는 아세트산나트륨을 함유할 수 있다. 본 발명의 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드는 생물학적 치료제의 생산에서 일어날 수 있는 현저한 발열원성 없이 만들어질 수 있다. 이는 낮은 수준의 내독소만이 관용될 수 있는 정맥 내 제형에서 특히 중요할 수 있다. 피하, 복막 내, 불의, 정맥 내 또는 기타 비경구 제형들이 무균성이고, 내독소가 없는 것이 바람직하다.

[0136] 제약학적으로 수용가능한 운반제는 또한 부형제, 예컨대, 희석제 등 및 첨가제, 예컨대, 안정화제, 보존제, 가용화제 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 펩티드는 또한 임의의 제약학적으로 수용가능한 염의 형태로 있을 수 있다.

[0137] 본원에서 사용되는 경우, 용어 "제약학적으로 수용가능한"은 인간에서 사용하기 위해 미국 또는 유럽 또는 기타 정부로부터 허가되거나 미국 약전(Pharmacopeia) 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 나열되었음을 의미한다.

[0138] 조성물은 예컨대, 현탁액, 에멀전, 서방형 제형, 크림, 젤 또는 분체일 수 있다. 조성물은 전통적인 결합제 및 운반제, 예컨대, 트리글리세라이드를 갖는 좌약으로 제형화될 수 있다.

[0139] 본 발명의 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드의 정맥 내 전달이 가능하지만 비-정맥내 경로, 특히, 피하, 비강, 불, 구강 또는 폐 전달이 바람직하다. 복강(i.p.) 전달 또한 사용될 수 있다.

[0140] 제약학적 조성물은 예컨대, 하나 이상의 물, 완충액(예컨대, 중성 완충된 염수 또는 포스페이트 완충된 염수), 에탄올, 광유, 식물유, 디메틸술폭사이드, 탄수화물(예컨대, 글루코즈, 만노오즈, 수크로즈 또는 덱스트란), 만니톨, 단백질, 보조제, 폴리펩티드 또는 아미노산, 예컨대, 글리신, 항산화제, 킬레이트약, 예컨대, EDTA 또는 글루타티온 및/또는 보존제를 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 하나 이상의 기타 활성 성분이 본원에서 제공되는 제약학적 조성물에 포함될 수 있다(반드시 그런 것은 아니다.).

[0141] 제약학적 조성물은 임의의 적절한 투여의 방법, 예컨대, 국소(예컨대, 경피 또는 안구 내), 구강, 불, 비강, 질, 직장 또는 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 경우 용어 비경구는 피하, 피내, 혈관 내(예컨대, 정맥 내), 근육 내, 척수, 두개 내, 척추강 내, 안구 내, 안구 주위의, 안와 내, 활액낭 내 및 복강 내 주입과 임의의 유사한 주입 또는 투입 기술을 포함한다. 구강용을 위해 적절한 형태는 예컨대, 정제, 트로키징, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분체 또는 과립제, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐 또는 시럽 또는 엘릭시르를 포함한다. 본원에서 제공되는 조성물은 동결건조물(lyophilizate)로 제형화될 수 있다.

[0142] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적절한 부형제와의 혼합물로 활성 성분(들)을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제(예컨대, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알지네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 고무 및 아카시아 고무); 및 분산화제 또는 습윤제(예컨대, 자연발생적인 포스포티드, 예컨대, 레시틴, 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 폴리에틸렌 소

르비탄 모노올레에이트)를 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예컨대, 에틸, 또는 n-프로필 p-히드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제, 및 하나 이상의 감미제, 예컨대, 수크로즈 또는 사카린을 포함할 수 있다.

[0143] 펩티드 또는 펩티드 유도체는 국부 또는 국소 투여, 예컨대, 피부, 상처 또는 점막, 예컨대, 눈 안을 위한 국소 투여를 위해 제형화될 수 있다. 국소 투여를 위한 제형은 통상적으로 추가적인 임의의 성분과 함께 또는 그것 없이 활성화제(들)과 혼합된 국소 비히클을 포함한다. 적절한 국소 비히클 및 추가적인 성분들은 당업계에 공지되어 있으며, 비히클의 선택이 특정한 물리적 형태 및 전달의 방법에 의존될 것이라는 것이 명백할 것이다. 국소 비히클은 물; 유기 용매, 예컨대, 알콜(예컨대, 에탄올 또는 이소프로필 알콜) 또는 글리세린; 글리콜(예컨대, 부틸렌, 이소프렌 또는 프로필렌 글리콜); 지방족 알콜(예컨대, 라놀린); 물 및 유기 용매의 혼합물 및 유기 용매, 예컨대, 알콜 및 글리세린의 혼합물; 지질계 물질, 예컨대, 지방산, 아실글리세롤(오일, 예컨대, 팜유 및 천연 또는 합성 기원의 지방을 포함), 포스포글리세리드, 스펙고리피드 및 왁스; 단백질계 물질, 예컨대, 콜라겐 및 젤라틴, 실리콘계 물질(비휘발성 및 휘발성 모두); 및 탄화수소계 물질, 예컨대, 마이크로스포지 및 중합체 매트릭스를 포함한다. 조성물은 또한 적용되는 제형의 안정성 또는 효과를 개선하기 위해 채용된 하나 이상의 성분, 예컨대, 안정화제, 현탁화제, 에멀전화제, 점도 조절제, 겔화제, 보존제, 향산화제, 피부 침투 증진제, 보습제 및 서방형 물질을 포함할 수 있다. 이러한 성분들의 예는 문헌[Martindale - The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) and Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences]에 설명된다. 제형은 마이크로캡슐, 예컨대, 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐, 리포솜, 알부민 미립구, 마이크로에멀전, 나노입자 또는 나노캡슐을 포함할 수 있다.

[0144] 제약학적 조성물은 스프레이, 미스트 또는 에어로졸을 포함하는 흡입 제형으로 제형화될 수 있다. 흡입 제형의 경우, 본원에서 제공되는 화합물은 당업계에 공지된 임의의 흡입 방법을 통해 전달될 수 있다. 이러한 흡입 방법 및 장치는 포사제, 예컨대, CFC 또는 HFA 또는 생리학적으로 및 환경적으로 허용가능한 포사제를 갖는 정량 흡입기(metered dose inhaler)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 기타 적절한 장치는 호흡 작동 흡입기(breath operated inhaler), 다중투여 건조 분체 흡입기(multidose dry powder inhaler) 및 에어로졸 분무기이다. 대상 방법에서 사용하기 위한 에어로졸 제형은 통상적으로 포사제, 계면활성제 및 공동-용매(co-solvent)를 포함하고, 적절한 계량 밸브에 의해 폐쇄되는 종래의 에어로졸 용기에 채워질 수 있다.

[0145] 흡입제 조성물은 분사 및 기관지내용으로 적절한 활성 성분을 함유하는 액체 또는 분체형 조성물 또는 정량이 분배된 에어로졸 단위를 통해 투여되는 에어로졸 조성물을 포함할 수 있다. 적절한 액체 조성물은 수성, 제약학적 수용가능한 흡입 용매, 예컨대, 등장성 염수 또는 정균수 내의 활성 성분을 포함한다. 용액은 펌프 또는 스퀴즈-구동된 분사형 스프레이 분배기를 사용하여 또는 필요한 용량의 액체 조성물이 환자의 폐로 흡입될 수 있도록 유발하거나 가능케 하는 임의의 기타 종래의 수단에 의해 투여된다. 투여를 위해 운반체가 액체인, 적절한 제형, 예컨대, 비강 내 스프레이 또는 비강 내 점적제는 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다.

[0146] 운반체가 고체인 경우, 비강 내 투여에 적절한 제형 또는 조성물은 냄새가 투여되는 방법(즉, 코에 근접하게 들린 분체의 용기로부터 비강 경로를 통한 빠른 흡입)으로 투여되는 예컨대, 20 내지 500 미크론 범위에 있는 입자 크기를 갖는 조분(coarse powder)을 포함한다. 적절한 분체 조성물은 예시적으로, 락토오스 또는 기관지내 투여에 허용가능한 기타 불활성 분체와 고르게 상호혼합된 활성 성분의 분체형 제제를 포함한다. 분체 조성물은 에어로졸 분배기를 통해 투여되거나 또는 환자에 의해 캡슐을 천공하고 분체를 흡입에 적절한 정상 상태 스크림으로 불어 나가게 하는 장치에 삽입될 수 있는 파손 가능한 캡슐에 수용될 수 있다.

[0147] 제약학적 조성물은 서방출형 제형(즉, 투여 후에 조절제의 서방출을 이행하는 캡슐과 같은 제형)으로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 일반적으로 공지된 기술에 의해 제조될 수 있고, 예컨대, 구강, 직장 또는 피하 이식에 의해 또는 원하는 표적 부위에의 이식에 의해 투여될 수 있다. 이러한 제형 내에 사용하기 위한 운반체는 생체적합성이고, 생분해성일 수도 있다; 바람직하게는 제형은 상대적으로 일정한 수준의 조절제 방출을 제공한다. 서방출형 제형에 함유된 조절제의 양은 예컨대, 이식의 부위, 속도 및 방출의 예상 지속시간 및 치료되거나 예방되어야 하는 상태의 성질에 의존한다.

[0148] 제약학적 조성물은 생물학적 이용가능성을 개선하기 위한 약제, 예컨대, 유기 용매와 함께 제형화될 수 있다. 예컨대, 크레모포어(Cremophor) EL[®] (제품 번호. 00647/1/63; BASF Aktiengesellschaft, 독일)는 35 몰의 에틸렌 옥시드와 각 몰의 피마자유를 반응시켜 제조된 폴리에톡실화된 피마자유이다. 이는 수성 시스템 내에서 비극성 물질의 에멀전을 안정화시키는데 사용될 수 있다. 다르게는, 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드는 향상된 생물학적 이용가능성을 위해 단백질성(proteinaceous) 마이크로 또는 나노 입자에 결합되거나 그에 혼입

될 수 있다. 적절한 마이크로- 및 나노-입자는 미국 제5,439,686호 (Desai 등; Vivorx Pharmaceuticals, Inc., CA) 및 US 제5,498,421호 (Grinstaff 등; Vivorx Pharmaceuticals, Inc., CA)에 설명된다. 적절하게는, 단백질성 나노-입자는 인간 혈청 알부민, 특히, 인간 혈청 알부민 또는 그의 재조합 형태를 포함한다. WO 2007/077561 (Gabbai; Do-Coop Technologies Ltd., Israel)는 나노구조 및 액체를 포함하는 다른 적절한 운반제를 설명하며, 본원에서 네오워터™(Neowater™)으로 지칭된다.

[0149] 인간 환자를 포함한 환자에서의 구강 및 비경구 투여를 위해, 본 발명의 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드의 일일 용량 수준은 일반적으로 성인 당 2 내지 2000 mg (즉, 약 0.03 내지 30 mg/kg)이고, 단일 또는 분할된 용량으로 투여된다.

[0150] 따라서, 예컨대, 본 발명의 펩티드, 펩티드 유도체 또는 이중 펩티드의 정제 또는 캡슐은 적절하게는 한번에 단일 또는 2 이상의 투여를 위해 2 mg 내지 2000 mg의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 임상적은 임의의 경우에 임의의 개개의 환자에게 가장 적절한 실제 용량을 결정할 것이고, 이는 특정 환자의 나이, 체중 및 반응에 따라 변화할 것이다. 상술한 용량은 평균적인 경우의 예시이다. 물론, 더 높은 또는 더 낮은 용량 범위가 가치있는 개개의 경우가 있을 수 있으며, 본 발명의 범위 내에 있다.

[0151] 수의학적인 용도로, 본 발명의 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드는 정상 수의학적 실습에 따라 적절하게 허용가능한 제형으로 투여되고 수의학적 외과적은 특정 동물에게 가장 적절한 투여 요법 및 투여의 경로를 결정할 것이다.

[0152] 본원에 개시된 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드는 의학적 적용 및 축산업 또는 수의학적 적용분야에 사용될 수 있다. 통상적으로, 생성물은 인간에서 사용된다. 용어 "환자"는 개개의 포유동물을 지시하도록 의도되고, 본 명세서 및 청구항에 걸쳐서 그렇게 사용된다.

[0153] 본 발명의 제5 측면은 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI의 결핍증을 갖는 환자의 치료를 위한 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체 또는 제3 측면의 이중 펩티드를 제공한다.

[0154] 본 발명의 제6 측면은 환자 내의 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI의 결핍증의 치료를 위한 약제의 제조에서의 본 발명의 제1 또는 제2 측면의 펩티드 또는 펩티드 유도체 또는 제3 측면의 이중 펩티드의 용도를 제공한다

[0155] 본 발명의 제7 측면은 제4 측면의 제약학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI의 결핍증을 갖는 환자의 치료 방법을 제공한다.

[0156] 본 발명의 펩티드, 펩티드 유도체 및 이중 펩티드는 FV, FVII, FVIII, FX 및/또는 FXI의 결핍증의 치료에서 예방 및 급성 출혈의 치료에서 모두 사용될 수 있다. FVIII 결핍증(혈우병 A)을 갖는 환자는 종종 FVIII에 대한 억제제 항체를 발생시킨다. (FIX에 대한) 억제제 발생은 FIX 결핍증(혈우병 B)로도 공지되어 있다. FV, FVII, FXI 및 FX 결핍증이 매우 희귀한 선천성 질병이기 때문에, 이러한 질병을 가진 환자가 억제제를 발생시킬 수 있음에도 불구하고 억제제 발생에 대해서는 거의 알려져 있지 않다. 억제제 환자의 치료는 제5, 제6 및 제7 측면의 바람직한 실시태양이다. 이러한 억제제 환자는 5 BU 초과와 높은 역가 반응 또는 0.5 내지 5 BU 사이의 낮은 역가 반응을 가질 수 있다. 통상적으로, 억제제들은 FVIII에 대항하게 되고 환자는 혈우병 A를 갖는다.

[0157] FVIII에 대한 항체 반응의 크기는 기능적인 억제제 분석법, 예컨대, 문헌[[0]Kasper CK et al (1975) Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. Thromb Diath Haemorrh. 34(2):612]에 설명된 것을 사용하여 정량화될 수 있다. FXI 억제제는 캐스퍼(Kasper)에 의해 설명된 바와 같은 aPTT 분석법에 의해 정량화될 수 있다. FV, FVII 및 FX의 억제제는 캐스퍼의 과정을 따른 PT 기준 분석법에 의해 정량화될 수 있다.

[0158] 본 발명의 제8, 제9 또는 제10 측면에 따른 펩티드 또는 펩티드 유도체는 FVIII 또는 그의 단편이 아니다. 통상적으로, 이는 인간, 포유동물 또는 척추동물 기원이든지 간에 임의의 FVIII 단백질의 아미노산 서열로 구성되거나 이를 포함하지 않는다. 이는 FVIII 단백질의 단편으로도 구성되지 않는다. 통상적으로, 이는 FVIII 단백질, 예컨대, 인간 FVIII 단백질의 50 미만, 20 미만, 10 미만, 5 미만의 인접 아미노산을 포함한다. 바람직한 펩티드 및 펩티드 유도체는 본 발명의 제1 및 제2 측면의 펩티드 및 펩티드 유도체 또는 본 발명의 제3 측면의 펩티드 유도체이다. 대체 펩티드 및 펩티드 유도체는 예시된 펩티드 및 펩티드 유도체에 관해서 설명된 바와 같이 합성되고 응고촉진 활성에 대해 시험될 수 있다.

[0159] 본 발명의 제8, 제9 및 제 10 측면의 펩티드 및 펩티드 유도체는 상술한 바와 같은 제약학적 조성물로서 제형화될 수 있고, 상술한 바와 같이 약제에서 사용될 수 있다.

[0160] 본 발명은 하기의 실시예에서 그에 제한됨이 없이 추가적으로 설명될 것이다.

실시예 1

[0161] 트롬빈 발생 활성을 갖는 화합물의 합성 및 식별

[0162] 트롬빈 발생이 시험관 내에서 인자 XIa 및 인지질 소포체의 존재 하에서 FVIII-억제된 인간 혈장 내에서 정량화된 "규정된 내생 트롬빈 발생 분석법"을 사용하여 화합물을 스크리닝하였다. 또한 구체적인 설명에 설명된 바와 같이 상술한 분석법 및 "규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법"에서 인자 XIa 및 인지질 대신에 조직 인자 및 인지질을 사용하여 화합물을 스크리닝했다.

[0163] 펩티드 및 펩티드 유도체인 화합물을 종래 고체상 펩티드 합성 또는 위치적으로 고심할만한, 연속상 셀룰로스막 상의 펩티드의 화학적 합성을 가능하게 하는, 스폿 당 50-100 nmol 펩티드에서의 SPOT-합성에 의해 합성하였다. 펩티드는 물 안의 10 % 또는 50 % DMSO에서 용해된다.

[0164] 펩티드 및 펩티드 유도체의 폐길화는 다음과 같이 수행하였다. PEG5000 NHS-에스테르를 용액 내에서 HPLC-정제된 펩티드의 N-말단에 커플링시켰다. 리신이 펩티드 서열에 존재하면, 이 아미노산은 ε-아미노기에서의 폐길화를 회피하기 위해 ivDde 보호기로 보호된다. N-말단으로의 PEG5000의 커플링 후에, ivDde 보호기를 디메틸포름아미드 내의 3 % 히드라진 수화물에 의해 절단하고, 이어서 HPLC에 의해 최종 생성물의 재정제를 하였다.

[0165] 하기 표 7 및 8에 표시한 바와 같이, 트롬빈 발생을 촉진할 것이라 여겨지는 화합물을 식별하였다.

[0166] [표 7]

[0167] A01에 기초한 화합물

	펩티드	서열
SEQ ID NO: 329	A01	Ac-RMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 330	A02	Ac-PMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 331	A03	Ac-RMDFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 332	A04	Ac-RMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 333	A05	Ac-WDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 334	A06	Ac-WDLYFEIVWE

	펩티드	서열
SEQ ID NO: 335	A07	Ac-WDLYFEIVW-O-E
SEQ ID NO: 336	A08	O-RMEFDVWDLYFEIVW-O-NH ₂
SEQ ID NO: 337	A09	ERMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 34	A10	EPMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 404	A11	O-RMDFDVWDLYFEIVW-O-NH ₂
SEQ ID NO: 338	A12	ERXEFDVWDLYFEIVW-NH ₂ X는 Nva
SEQ ID NO: 339	A13	O-RMEFDVWDLYXEIVW-O-NH ₂ X는 Phg
SEQ ID NO: 340	A14	Ac-WSLYFEIVWE
SEQ ID NO: 341	A15	Ac-WDLYFEISW-O-E
SEQ ID NO: 342	A16	PEG5000-RMKFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 343	A17	PEG5000-WSLYFEIVWE
SEQ ID NO: 344	A18	PEG5000-ERMEFDVWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 345	A19	Ac-VWDLYFEIVW-NH ₂
SEQ ID NO: 380	A20	Ac-WDLYFEIVW-O-K

[0168]

[0169] 상술한 표에서, O-는 4,7,10-트리옥사-1,13-트리테칸디아민(ttds)이다.

[0170] [표 8]

[0171] B01에 기초한 화합물

펩티드	서열
B01	Ac-(cimfwydc)-ye-NH ₂
B02	Ac-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B03	Ac-cimfwydeye-NH ₂
B04	디설파이드 - 이량체 (Ac-cimfwydeye-NH ₂) ₂
B05	Ac-O-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B06	K-O-(cymfwydc)-ye-NH ₂
B07	Ac-simfwydeye-NH ₂

[0172]

[0173] 상술한 표에서, -O-는 4,7,10-트리옥사-1,13-트리데칸디아민(ttds)이다. B01, B02, B05 및 B06으로 지정된, 본 연구에서 사용된 실제 펩티드는 환형이다.

실시예 2

[0174] 내생적 및 이중-경로 트롬빈 발생 분석법에서의 화합물의 시험

[0175] 각각의 펩티드의 각종 농도를 인간 FVIII 억제된 혈장을 사용하여 규정한 내생 트롬빈 발생 분석법에서 시험하였다. 결과를 하기 표에 나타내었다.

[0176] [표 9]

[0177] 규정한 내생 트롬빈 발생 분석법(FXIa에 의해 촉발)에서의 펩티드 화합물의 활성. 트롬빈 피크 시간은 FEIBA 표준 보정 곡선을 기준으로 계산한 FEIBA 등가 활성(mU/ml)으로 주어진다.

화합물	농도 (μM)					
	200	100	50	25	12.5	6.25
A01		338	227	160	138	97
A03		1396	1069	762	639	477
A05		816	631	562	487	390
A19		826	663	525	495	383
B01		103	89	62	35	
A02		1305	1018	780	674	577
B03		1394	1030	738	602	454
B05	1089	649	270	152	126	
B06	902	378	172	157	95	
A06		879	919	843	750	571
A20		1101	873	597	501	391
A07		1129	965	750	585	415
A08		1213	958	764	656	563
A09		1365	1170	896	742	600

[0178]

[0179] 형광단 AMC를 방출하기 위한 Z-GGR-AMC의 절단에 기초한 시험관 내 트롬빈 발생 분석법을 정상 인간 혈장을 사용하여, 즉, 규정한 이중-경로 트롬빈 발생 분석법으로 전개하였다. 피크 트롬빈 발생 및 트롬빈 피크 시간의 조직 인자 의존성은 인지질의 고정 농도(즉, 3.2 μM)를 함유한 조성물 내에서 특성화되었다. 인지질 의존성은 조직 인자의 고정 농도(즉, 7.2 pM)를 함유한 조성물 내에서 특성화되었다. 피크 시간(피크 트롬빈 발생의 시간)은 인지질 또는 조직 인자의 농도에 의존했다. 본 분석법의 최종 형태는, (32 μM 인지질 및 71.6 pM 조직 인자) 함유 10 μl 시약 C 하이가 100 μl 총 부피로 사용된, 구체적인 설명에 설명된 바와 같다.

[0180] 추가적인 연구를 FVIII 결핍 또는 억제된 혈장 내에서 3.2 μM 인지질 및 7.2 pM 조직 인자를 사용하여 수행하여 각종 응고 인자 체계의 트롬빈 피크 시간 및 피크 트롬빈 발생에 미치는 효과를 특성화하였다. 이들 연구는 분석법 내에서 화합물의 효능을 비교하기 위한 토대를 제공하였다. 간략히, rFVIII (백스터로부터의 리콤비네이트® (Recombinate®) FVIII)를 FVIII 결핍 혈장 내에서 0, 5, 10, 20, 40 및 80 mU/ml에서 시험하였다.

FEIBA를 FVIII 억제된 혈장 내에서 0, 8, 16, 31, 63 및 125 mU/ml에서 시험하였다. FVIIa를 FVIII 억제된 혈장 내에서 0, 0.1, 0.4, 1.6, 6.3 및 25 nM에서 시험하였다. 결과를 도 1에 나타내었다. FVIII 결핍 혈장 내의 재조합 FVIII (리콤비네이트®) 및 FVIII-면역 억제된 혈장 내의 FEIBA 및 FVIIa 모두에 대해서, 트롬빈 발생 변수의 농도 의존 향상이 관찰되었다. 피크 트롬빈은 증가하였고 지체 시간 및 트롬빈 피크 시간은 모두 감소하였다.

트롬빈 발생을 촉발하기 위한 시약 C 하이(테크노클론)을 사용한 본 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법 (DDPTGA)으로 화합물을 시험하였다. 결과는 하기 표에 제시된다. 본 분석법이 FVIII-유사 활성화에 대해 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법(DITGA)보다 덜 민감함에도 불구하고, 수개의 화합물이 검출가능한 활성을 가졌다.

[표 10]

요약 결과

펩티드	농도 [μM]	DDPTGA FVIII 억제된 혈장				DDPTGA FVIII 결핍 혈장	
		피크 시간 FEIBA EU (mU/ml)	피크 IIa FEIBA EU (mU/ml)	피크 시간 FVIIa EU (nM)	피크 IIa FVIIa EU (nM)	피크 시간 FVIII EU (mU/ml)	피크 IIa FVIII EU (mU/ml)
A02	50	10.2	BLS	0.4	BLS	BLS	BLS
A03	100	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A03	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A05	100	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A05	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A08	50	9.1	BLS	0.4	BLS	BLS	BLS
A09	50	BLS	8.6	BLS	BLS	27.2	BLS

펩티드	농도 [μM]	DDPTGA FVIII 억제된 혈장				DDPTGA FVIII 결핍 혈장	
		피크 시간 FEIBA EU (mU/ml)	피크 IIa FEIBA EU (mU/ml)	피크 시간 FVIIa EU (nM)	피크 IIa FVIIa EU (nM)	피크 시간 FVIII EU (mU/ml)	피크 IIa FVIII EU (mU/ml)
A09	25	7.9	BLS	0.2	BLS	15.6	BLS
A18	100	BLS	BLS	BLS	BLS	17.1	BLS
A18	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A01	90	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A01	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A16	100	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A16	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
B03	100	BLS	12.3	BLS	0.6	7.5	5.3
B03	40	BLS	7.2	BLS	0.2	8.7	4.8
B04	100	BLS	13.3	BLS	0.7	1.6	5.0
B04	40	BLS	12.8	BLS	0.6	7.3	4.8
B04	16	BLS	BLS	BLS	0.1	4.1	4.4
A07	100	BLS	BLS	BLS	0.1	BLS	BLS
A07	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A15	100	BLS	13.6	BLS	0.7	12.7	5.0
A15	50	BLS	BLS	BLS	BLS	14.4	4.3
A06	100	BLS	BLS	0.4	BLS	BLS	BLS
A06	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A14	100	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A14	50	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS	BLS
A17	100	BLS	BLS	0.1	BLS	5.9	BLS
A17	50	BLS	BLS	BLS	BLS	5.1	BLS

[0186] "피크 IIa"는 트롬빈 발생 곡선의 피크에서 발생한 트롬빈의 양이다. "피크 시간"은 트롬빈 발생 반응의 시작으로부터 최대양이 발생된 때까지의 시간이다. BLS=최저 표준 미만.

[0187] 트롬빈은 첨가된 펩티드의 부재 하에서도 본 분석법에서 여전히 발생되었다. 따라서, 피크 IIa가 특정 펩티드 농도에서 "BLS"인 경우, 여전히 트롬빈 피크가 있었으나, 5 mU/ml FVIII, 8 mU/ml FEIBA 또는 0.1 nM FVII인 표준 최저 농도에 의해 달성된 것보다 낮았다. 유사하게, 피크 시간이 "BLS"인 때, 피크 트롬빈 발생까지의 시간은 표준 최저 농도에 의해 달성된 피크 시간보다 컸다. 펩티드는 피크 시간 상에 현저한 효과를 가질 수 있으나, 피크 IIa에는 그렇지 않으며, 또는 그 역도 그러하다. 그러나, 펩티드가 피크 시간 및 피크 IIa 모두에 효과를 가지는 것이 바람직하다. B03, B04 및 A15는 트롬빈 발생의 양 측면에 모두 긍정적으로 영향을 미쳤다. 일부 펩티드의 경우에, 트롬빈 발생에 미치는 효과의 농도 의존성은 높은 펩티드 농도에서 보이지 않았으며, 이는 비특이적 상호작용에 의해 설명될 수 있다.

실시예 3

[0188] 몇몇 결핍된 혈장을 사용한 트롬빈 발생 분석법 내에서의 화합물의 시험

[0189] 구체적인 설명에서 설명된 형광단 AMC를 방출하기 위한 Z-GGR-AMC의 절단에 기반한 시험관 내 트롬빈 발생 분석법, 즉, 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법은 몇몇 결핍된 인간 혈장 내에서의 화합물의 효과를 특성화하는데 사용되었다. 이들 실험에서, 각각의 100 μ l 반응은 인지질 소포체 포스파티딜콜린/포스파티딜세린 80 %/20 % (3.2 μ M) 및 17.9 pM 재조합 인간 조직 인자를 포함하는 10 μ l 시약 B를 함유했다. 10 μ l 펩티드 희석액, 40 μ l TGA 기질 및 40 μ l 혈장을 구체적인 설명에 설명한 바와 같이 사용했다.

[0190] 실험에서 사용된 혈장은 신선하게 냉동되었고 인자 V, 인자 VII/VIIa, 인자 VIII, 인자 X 또는 인자 XI (조지 킹 바이오-메디칼, 인크.(George King Bio-Medical, Inc.))가 결핍되었다. 결핍 혈장의 잔여 응고 인자 수준은 1 % 미만으로 구체화되었다.

[0191] 본 실험에서 사용된 각각의 결핍된 혈장에 대해서, 화합물들은 두 농도, 즉, 50 μ M 및 80, 90 또는 100 μ M에서 시험되었다. 시험 화합물이 포함되지 않은, 음성 대조군을 사용하였다. 결과를 하기 표에 요약한다.

[0192] [표 11]

[0193] 각종 격감된 혈장 내의 트롬빈 발생에 미치는 화합물의 효과의 요약 결과

격감된 혈장	화합물								
	대조군	A01	A02	A05	B03	A06	A07	A08	A09
FV	-	-	-	-	-	+	-	-	-
FVII	-	+	+	+	+	+	+	-	+
FVIII	-	+	+	+	+	+	+	+	+
FX	-	-	+	+	+	+	+	-	+
FXI	-	+	+	+	+	+	+	-	+

[0194]

[0195] 트롬빈 발생의 자극: "+"는 자극됨을 의미; "-"는 자극되지 않음을 의미. 대조군 실험에서, 펩티드는 포함되지 않았다.

[0196] 시험된 모든 격감된 혈장은 펩티드의 부재 하에 트롬빈 발생이 보이지 않거나 매우 낮았으며, 사용된 조직 인자 농도에서 모든 응고 인자의 상호작용이 트롬빈 발생에 중요하다는 것을 나타내었다. 수개의 펩티드는 모든 자이모겐(zymogen) 격감된 혈장(FVII, FX 또는 FXI)에서 트롬빈 발생을 자극했으며, FV 격감된 혈장 내의 트롬빈 발생은 낮았고, 공통적인 경로가 펩티드 자극된 트롬빈 발생에 중요하다는 것을 나타내었다.

실시예 4

[0197] 규정된 피브리린 침착 분석법 내의 화합물의 활성

[0198] 구체적인 설명에 설명된 바와 같이 규정된 피브리린 침착 분석법 내에서 피브리린 침착을 자극하기 위한 능력에 대해 각종 펩티드를 시험하였다. 결과를 하기 표에 나타낸다.

[0199] [표 12]

[0200] 규정된 피브리린 침착 분석법 내의 화합물 특성화

화합물	농도 (μM)	FEIBA EU (mU/ml)
A01	100	145
A01	50	127
A01	25	80
B01	100	94
B01	50	47
B01	25	31

[0201]

화합물	농도 (μM)	FEIBA EU (mU/ml)
A05	50	219
A05	25	193
A05	10	119
B03	25	325
B03	12.5	291
B03	6.3	264
A06	25	168
A06	12.5	232
A06	6.3	251
A07	50	199
A07	25	246
A07	12.5	268

[0202]

[0203] 모든 시험 화합물이 FVIII 억제된 혈장의 응고 시간 및 피브리린 형성을 단축하였다. 트롬빈 발생 실험과 함께, 이것은 시험 화합물의 응고촉진 활성을 확인시켜준다. 비록 소수는 비특이적 상호작용에 기인할 수 있는 높은 농도에서의 감소된 활성을 가졌으나, 대부분의 화합물들이 농도 의존적인 방식으로 작용하였다.

실시예 5

[0204] 화합물의 특성화를 위한 시험관 내 분석법

[0205] 화합물들은 트롬빈 발생 분석법 내에서의 활성뿐만 아니라 약물동태학, 가용성, HERG 억제 및 분자량에 대해서도 특성화되었다.

[0206] 약물동태학 (PK) 연구

[0207] PK 연구는 생체 내 효능 연구의 해석 및 설계를 위해 요구된다. 혈장 단백질 결합, 혈장 안정성 및 마이크로솜성(microsomal) 안정성은 모두 본 카테고리에 포함된다.

[0208] 1. 혈장 단백질 결합

[0209] 매트릭스로 지칭되는, 인간 혈장(바이오클라메이션(Bioreclamation), Hicksville, NY), 생쥐 혈장(램파이어 실험실(Lampire Laboratory), Pipersville, PA) 또는 생쥐 혈청 알부민(시그마, St. Louis, MO)에의 화합물 결합의 범위는 96-웰 마이크로-평형 투석 블록 시스템(HDT-96; HT다이알리시스, 엘엘씨(HTDialysis, LLC), Gales Ferry, CT)에서 결정되었다. 간략히, 시스템의 각각의 단위는 반-투과성 막에 의해 분리되는 공여체 챔버 및 수용체 챔버를 포함한다. 실험의 원칙은 단백질(및 단백질에 결합한 화합물)들이 공여체 챔버에 보유되고 막을 지나갈 수 없다는 것이다. 자유 화합물들은 두 챔버 사이에서 막을 통해 확산될 수 있고 실험 동안에 평형에 도달한다. 이들 실험에서, 반투과성 막은 재생 셀룰로오스로 만들어지고 12-14 kD의 분자량 한계를 가진다(cat. no 1101, HT다이알리시스, 엘엘씨).

[0210] 시그마로부터 구입한 프로테아제 억제제 각테일(P2714-1BTL)은 시험 화합물의 단백질 분해를 억제하기 위해 분석법 내에 포함되었다. 이는 증류수 내의 50x 저장 용액에서 신선하게 제조되었다. 생쥐 혈청 알부민은 40 g/L에서 포스페이트 완충된 염수(PBS)에서 신선하게 제조되었다. PBS는 인비트로겐(Invitrogen) (Carlsbad, CA)로부터 구매했으며, 사용에 앞서 pH 7.4로 조정되었다. 혈장들은 희석하지 않고 사용하였다. 프로테아제 억제제 저장 용액을 최종 1x 농도에서 각각의 매트릭스(즉, PBS 내의 생쥐 혈청 알부민)에 첨가하였다. 각각의 시험 화합물의 저장 용액을 DMSO 내에서 대조군 화합물, 와파린과 함께 제조하였다. 고단백질-결합 화합물인 와파린은 각각의 저장 용액에 포함되어서 실험 동안 막의 보전성을 확실히 하였다. 저장 용액의 분취량을 각각

의 매트릭스에 첨가하여 5 μM 의 시험 화합물 및 10 μM 의 와파린의 최종 농도를 수득했다. DMSO의 최종 농도는 0.72 % (v/v)였다. 다른 성분들의 첨가에 의한 매트릭스의 희석은 무시할만큼 작았다(4 % 미만). 막 스트립을 증류수에서 1 시간 동안 수화시켰다; 막을 30 % 에탄올 수용액에 20 분 동안 적신 후에, 막을 증류수로 두 번 행겼다. 행굼 후에, 막을 PBS 내에 위치하고 사용하기 위해 준비했다. 투석 블록의 조립은 제조업자의 프로토콜을 따랐다. 조립 후에, 각각의 매트릭스/시험 화합물의 150 μL 의 분취량을 분리된 공여체 챔버에 첨가하고, 150 μL 의 PBS를 막의 다른 쪽에 있는 대응하는 수용체 챔버에 첨가하였다. 각각의 매트릭스/시험 화합물의 나머지를 -80 $^{\circ}\text{C}$ 에 추가적인 분석을 위해서 저장했다. 이들 매트릭스 내의 시험 화합물 및 와파린의 농도를 측정하고 값들을 회수율 계산에서 사용하였다. 96-웰 투석 블록을 그 후 37 $^{\circ}\text{C}$ 로 사전-가온된 밀폐된, 가열된 로커(rocker)에 위치시키고, 6 시간 동안 배양시켰다. 배양 후에, 양 쪽을 샘플링했다. 시험 화합물과 와파린의 농도는 LC/MS/MS 분석법에 의해 측정되었다.

회수율 및 단백질 결합 값은 다음과 같이 계산되었다.

$$\% \text{ 회수율} = [(\text{공여체 쪽, 농도} + \text{수용체 쪽, 농도}) / (\text{매트릭스 내, 측정 농도})] \times 100 \% \quad (1)$$

$$\% \text{ 결합} = [(\text{공여체 쪽, 농도} - \text{수용체 쪽, 농도}) / (\text{공여체 쪽, 농도})] \times 100 \% \quad (2)$$

"% 회수율"은 매트릭스에 첨가된 화합물의 얼마의 양이 공여체 및 수용체 챔버로부터 회수될 수 있는지의 척도이다. 회수율이 100 % 미만인 경우, 화합물의 일정 부분은 막 또는 챔버의 플라스틱 표면에 결합되었을 수 있거나, 또는 분해되었을 수 있다. "% 결합"은 화합물의 얼마의 양이 매트릭스에 결합되었는지 및 따라서 공여체 및 수용체 챔버 사이에서 평형을 이룰 수 없는지의 척도이다.

결과는 하기 표에서 A01 및 와파린(대조군)에 대해서 나타난다.

[표 13]

시험된 매트릭스 내에서의 A01의 단백질 결합

매트릭스	매트릭스 내의 A01 농도 (μM)	수증자 농도 (μM)			기증자 농도 (μM)			평균 % 결합	평균 % 회수율
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3		
인간 혈장	1.69	<0.025	<0.025	<0.025	1.47	1.57	1.45	>98.3	>88.6
생쥐 혈장	4.48	<0.025	<0.025	<0.025	3.18	3.43	3.24	>99.2	>73.3
생쥐 혈청 알부민	1.42	<0.005	<0.005	<0.005	1.50	1.43	1.47	>99.7	>103

[표 14]

시험된 매트릭스 내에서의 와파린의 단백질 결합

매트릭스	매트릭스 내의 와파린 농도 (μM)	수증자 농도 (μM)			기증자 농도 (μM)			평균 % 결합 (StDev)	평균 % 회수율 (StDev)
		Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 1	Rep 2	Rep 3		
인간 혈장	9.88	0.0749	0.0765	0.0791	9.86	9.43	9.91	99.2 (0.03)	99.3 (2.68)
생쥐 혈장	10.1	0.457	0.403	0.400	8.37	8.72	8.50	95.1 (0.462)	88.6 (1.53)
생쥐 혈청 알부민	9.61	0.365	0.354	0.347	9.78	9.14	8.34	96.1 (0.218)	98.3 (7.60)

2. 혈장 안정성

인간 또는 생쥐 혈장 내의 화합물의 반감기 또는 인간 또는 생쥐 혈장 내에서의 배양 후에 남아있는 화합물의 퍼센트는 다음과 같이 결정된다. 실험 절차에서, 시험 화합물 농도는 5 μM 이며 DMSO 내의 10 mM의 시험 화합물 저장 용액으로부터 제조된다. 프로판테린은 표준으로서 사용된다. 시험 샘플을 제조하기 위해서, DMSO 내

의 시험 화합물 저장 용액의 1/20 희석액을 50 % 아세트니트릴/50 % H₂O에서 제조하고, 그 후 1.5 ml 에펜도르프-관에서 사전-가온된(37 °C) 혈장(5 µl 화합물[1/20 희석액] + 495 µl 혈장)에서 1/100으로 희석된다. 표준 화합물 2 mM 프로판텔린은 DMSO 내에서 1/4 희석되고 후속적으로 1.5 ml 에펜도르프-관에서 사전-가온된 혈장(5 µl 화합물[1/4 희석액] + 495 µl 혈장)에서 1/100으로 희석된다. 모든 샘플들을 37 °C에서 수욕 내에서 배양하였다. 화합물, 또는 프로판텔린 표준과 혈장을 혼합(t= 0 분으로 지정)한 후에, 500 µl 아세트니트릴을 즉시 첨가하였다. 선택된 배양의 지속기간(일반적으로 t= 60 분) 후 각각의 샘플을 추가적으로 500 µl 아세트니트릴과 혼합하였다. 샘플들을 소용돌이 혼합기 위에서 30 초 동안 혼합하고 얼음 위에 10 분간 거치시키고 원심분리를 위해 수집하였다. 샘플들을 4 °C에서 10 분간 20 000 g에서 원심분리하였다. 500 µl 상청액을 새로운 1.5 ml 에펜도르프 관으로 이전하고 동일한 부피의 아세트니트릴을 첨가하였다. 샘플을 소용돌이 혼합기를 사용하여 다시 30 초간 혼합하였다. 2 번째 원심분리 단계 (20 000 g, 10 분, 4 °C) 후에, 250 µl의 상청액을 HPLC 유리 바이알 내로 이전하여 HPLC-MS 분석을 하였다. HPLC를 수행하는 조건은 다음과 같았다: 주입-부피는 20 µl로 설정하였다. 온도는 25 °C로 설정하였다. 모두 0.05 % 트리플루오로아세트산(TFA)(v/v)를 함유하는 물:아세트니트릴 95:5 내지 5:95의 선형 구배가 10 분간 0.3 ml/분의 유속으로 가해졌다. PDA-검출기는 210-400 nm에서 스캐닝한다. 이온 트랩은 280 °C의 온도에서 ESI-공급원이 구비되었고, 질량 스캐닝은 풀 스캔 모드로 50-2000 amu로부터 행해졌고 이어서 1.5 V 충돌 에너지(105 as 분. 어미 이온 수)를 사용하여 동적 배제(dynamic exclusion) MS²-실험을 했다. 퍼센트-안정성은 60 분 배양 시간(또는 선택된 시간) 대 0 분 배양 시간에서 풀 스캔 모드로 전체-이온-전류(tic) 내의 표적 화합물의 양성자화된 분자-질량 이온을 모니터링하는 곡선-아래-면적(AUC) 비로부터 계산하였다.

[0224] 결과의 하기 표에 나타낸다. 시간에 따른 화합물 농도의 감소는 단백질분해성 분해 및/또는 화학적 변형에 기인한 것일 수 있다.

[0225] [표 15]

[0226] 화합물의 혈장 안정성

펩티드	인간 혈장내에서의 % 잔여 (30분)
A01	58
A19	99
A07	117
A20	95
A06	98
A02	84
A03	92
A08	70
A09	67
B07	89
B06	93
B05	112
A05	93

[0227]

[0228] 3. 마이크로솜성 안정성

[0229] 인간 또는 동물 기원의 마이크로솜성 제제 내의 화합물의 안정성을 결정하기 위해 시험을 사용하였다. 마이크로솜성 안정성은 세렙(Cerep)(프랑스, 카탈로그 참조. 900-8h)에 의해 제공되는 분석법으로 또는 하기에 설명되는 프로토콜에 의해 측정된다. 10 mM/5 mM의 화합물 용액(시험 화합물, 표준 베라파밀, 이미프라민 및 테르페나딘)을 100 % DMSO 내에서 제조하였다. 이들을 증류된 H₂O/MeOH에 의해 희석하고 최종 혼합물 내의 0.4 % DMSO (v/v) 미만으로 분석법 내에서 1 µM의 최종 농도를 얻었다. 안정성 분석법을 위한 마스터믹스(mastermix)를 10 ml 팔콘튜브(총 부피 4.4 ml): 3414 µl 증류수, 440 µl 500 mM NaPO₄-완충액 pH 7.4, 440 µl NADP (10 mM), 22 µl Glc-6-P (1 M), 17.6 µl Glc-6-P-DH의 1 U/ml 용액, 66 µl 간 마이크로솜(쥐 또는 생쥐, 분석법 내에서 최종 농도 300 µg/ml) 내에서 제조하였다. 마스터믹스를 수욕 내에서 10 분 간 37 °C에서 사전 배양하였다. 5 µl의 60 µM 화합물 용액을 300 µl의 반응 혼합물(사전-배양된 마스터믹스)와 함께 96-웰-U-플레이트(PP-Nunc) 내에 웰 당 첨가하였다. 다음 단계 이전에 균일한 현탁을 확실히 하기 위해 모든 웰들은 조심스럽게 혼합되어야 한다. t = 0 분에서의 75 µl 샘플(이중)을 각각의 화합물에 대해 취하였다. 플레이트를

밀봉하고 수욕/써모믹서(thermomixer)로 30 분 동안 반응하였다. 시험 화합물/표준은 200 μ l 메탄올의 첨가에 의해 추출되었고, 또한 내부 표준을 포함하였다. 내부 표준은 "Pep770"(제리니 AG(Jerini AG), 베를린, 독일)이고, 6.25 ng/ml의 최종 농도에서 사용되었다. 샘플들을 4 $^{\circ}$ C에서 10 분 간 1300 g에서 원심분리하였다. 200 μ l의 상청액을 웰 당 10 μ l DMSO와 함께 96-웰 플레이트로 이전하였다. 화합물 안정성을 HPLC-MS 분석법(삼중)에 의해 측정하였다. 동일한 절차를 30 분 후에 반복하였다. 평균 "AUC t=0 분" 및 "AUC t=30 분"의 비를 계산하고 30 분 후의 남은 화합물의 양의 퍼센트를 결정했다. 모든 피크에 대한 신호 대 노이즈 비는 5:1 이상이어야 한다. 상이한 시점에서의 비 AUC_{분석물}: AUC_{표준}이 사용되어야 한다. 분석법이 유효하기 위해서는 대조군 화합물에 대한 계산된 안정성은 특정 범위 내에 들어야 한다.

결과는 하기 표에 나타난다.

[표 16]

생쥐 마이크로솜 내의 화합물의 안정성

펩티드	30분 후의 안정성[%], 이중
A01	27 / 32
A02	44 / 45
A06	51 / 47
A07	39 / 28
A09	22 / 23
테르페나딘	63 / 68

용해도

수용해도를 세랩(프랑스, 카탈로그 참조. 900-11a)에 의해 제공되는 분석법으로 또는 하기의 프로토콜에 의해 pH 7.4에서 PBS 내에서 측정하였다. 이 절차의 목적은 HPLC를 사용하여 완충액 내의 후보물의 포화 농도를 측정함으로써 완충액 내의 약물 후보물(분석물)의 가용성을 결정하는 것이다. 유기 용매 내의 후보물의 공지된 농도가 표준으로 사용된다. DMSO 내의 시험 화합물의 저장 용액이 최초 단계로서 준비되어야 한다. 화합물의 최대 가용성에 따라, DMSO 내의 50 mM의 농도가 달성되어야 한다. DMSO 저장-용액이 DMSO (100 % 기준 용액) 및 완충액(시험 용액)으로 50 μ M의 최종 농도로 희석되어 각각 500 μ l의 최소 부피를 제공한다. 두 용액은 모두 에펜도르프 "써모믹서 콤포트(thermomixer comfort)"에서 950 rpm에서 25 $^{\circ}$ C에서 60 분 이상 섞인다. 현탁액은 2 분 이상 동안 22 330 g에서 원심분리되고 100 μ l의 상청액은 유리 바이알 내의 폴리프로필렌-삽입물 내로 이전되고, 스냅-링 캡에 의해 폐쇄된다. 다르게는, 용액은 마이크로타이터 플레이트 내에서 상술한 시작 용매 부피의 반으로 제조될 수 있다. 용해도의 결정을 위해 모든 샘플들을 삼중으로 HPLC에 의해 분석하였다. 주입 부피는 10 μ L 이상이다. 획득한 자료를 "케미스테이션(Chemstation)-소프트웨어"(아질런트(Agilent), 왓드브론, 독일)에 의해 분석한다. 유기 용매의 분석으로부터의 피크를 적분하고 산술 평균을 "AUC 1"(HPLC에 주입된 공지된 양의 기준 면적)으로 보고한다. 동일한 절차를 완충 용액의 분석으로부터 얻은 스펙트럼에 적용하여 "AUC 2"(완충액 내에 용해된 화합물의 미공지된 양의 면적)를 얻는다. 일반적으로 AUC는 20 면적 단위 초과이어야 하고, 신호 대 노이즈(피크의 높이)는 3 보다 커야 한다. 평균 "AUC 2" 및 "AUC 1"의 비를 계산하였고 따라서 완충액 내에 용해된 화합물의 양의 퍼센트를 획득하고 가용성을 μ M 단위로 보고할 수 있었다.

하기 표에 결과를 나타내었다.

[표 17]

[0238] PBS 내의 화합물의 용해도

화합물	PBS 내의 용해도 [μM]
A09	63
B03	114
B07	195
B06	48
B05	174

[0239]

화합물	PBS 내의 용해도 [μM]
A01	9
A08	11
A05	6
A19	14
A07	165
A20	166
A06	164
A02	35
A03	110
A16	> 200

[0240]

[0241] HERG 억제

[0242] QT 연장을 패치-클램프 기술에 의해 측정된 HERG 억제 또는 Rb+ 유출에 의해 평가하였다.

[0243] Rb+ 유출 방법(세렙, 프랑스, 카탈로그 참조. 900-36rb)는 초기 스크리닝에 사용된다. Rb+ 유출 분석법에서, 분석 적합성을 평가하기 위해 기준 화합물(아스테미줄)을 시험 화합물과 동시에 시험하였다. 이는 10 μM 에서 시험되었고 자료를 세렙에서 결정된 역사적 값과 비교하였다.

[0244] HERG 억제의 엄격한 특성화를 위해 패치 클램프 분석법(세렙, 프랑스, 카탈로그 참조 900-36)을 적용하였다. 일반적 효력 순위 시스템은 문헌[Roche et al., 2002, Chem Bio Chem 3:455-459]으로부터 채용했다. 분석법의 감도에서 변화가 일어나지 않았음을 확실히 하기 위해, 10 nM E-4031 (Wako, cat. no.052-06523)을 사용한 세포의 동일한(클론) 배치에서 수행된 별개의 실험은 세렙에서 역사적으로 획득된 자료(58.4 ± 2.0 % 억제, 평균 $\pm$ SEM, n=3)에 견줄만한 결과(56.7 ± 1.8 % 억제, 평균 $\pm$ SEM, n=3)를 수득했다. 시험 화합물(10 mM 저장 용액)을 디메틸설폭시드(DMSO) 내에 용해하였다. 1 μM 의 용액은 0.01 % DMSO를 함유했다. 1 % 이하의 DMSO를 함유하는 배스 용액(Bath solution)은 HERG-코딩된 테일 전류에 미치는 현저한 효과가 없었다.

[0245] 10 μM 에서의 Rb+ 유출 방법에 의한 몇몇 화합물의 스크리닝은 HERG 채널 활성의 억제를 나타내지 않았다. 더욱 감응성인 패치 클램프 분석에서 화합물 A01, A05 및 A16은 저-효능 HERG-채널 차단제로 분류될 수 있으며, B03은 고-효능 HERG 채널 차단제로 식별된다. 결과는 하기 표에 제공된다.

[0246] [표 18]

[0247] HERG 억제 결과

화합물	HERG 억제 패치-클램프 (1 μ M에서의 테일 전류의 % 억제)	HERG 억제 Rb+ 유출 (10 μ M에서의 % 억제)
A01	16.5	
A02		-3.3
A05	14.5	
B03	84.5	-2.1
A06		-6.4
A07		-3.4
A09		-1.6
A16	22.2	
아스테미졸		73.5

[0248]

[0249] 분자량

[0250] 분자량은 임의의 상대 이온 또는 첨가물을 배제한 단량체성 분자의 이론적인 질량으로 규정된다. 화합물의 분자량은 하기 표에 나타난다.

[0251] [표 19]

[0252] 화합물의 분자량

화합물	분자량 (g/mol)
A09	2175
B03	1439
B07	1423
B06	1849
B05	1763
A01	2087
A08	2175
A05	1311
A19	1410
A07	1743
A20	1742
A06	1741

[0253]

화합물	분자량 (g/mol)
A02	2028
A03	2074
A16	2087

[0254]

실시예 6

[0255] ADME-Tox

[0256] 각종 화합물의 ADME-Tox 분석법은 실시예 5에 나타난 바와 같이 수행되었다. 요약 결과를 하기 표에 나타낸다.

[0257] [표 20]

[0258] 요약 ADME-Tox 자료

	A01	A02	A05	B03	A06	A07	A09	A16	A17
수용해도	9	35	6	114	164	165	63	220	2000
단백질 분해성 안정성 (인간)	58	84	94		98	117	67		
마이크로솜성 안정성	30	45			49	34	23		
HERG 채널	17		15	85				22	

[0259]

[0260] 간략히, 수용해도를 PBS pH 7.4에서 시험하였다. 결과를 μM 단위로 제시한다. 단백질분해성 안정성을 인간 혈장 내에서 30 분 간 시험하였다. 각각에 대한 결과는 % 안정성으로 제시한다. 마이크로솜성 안정성을 생쥐 마이크로솜성 제제 내에서 30 분 간 시험하였다. 결과를 % 안정성으로 제시한다. HERG 채널 억제를 펩티드 또는 펩티드 유도체가 $1 \mu\text{M}$ 인 패치 클램프 방법을 사용하여 시험하였고 % 억제로 제시하였다.

실시예 7

[0261] 동물 모델

[0262] 하기 분석법은 동물 내에서 수행된다.

[0263] 1. 급성 독성학

[0264] 독성학 연구는 하루에 2 번이며, 적용 후의 즉각적인 독성 효과에 기인한 태도 변화의 모니터링에 관련된다; 체중의 모니터링; 뇌, 심장, 신장, 간, 폐의 조직병리학. 실험을 C57BI/6 생쥐 내에서 수행하였다.

[0265] 2. 약물동태학

[0266] 화합물의 약물동태학을 1 - 30 mg/kg인 위스타(Wistar) 쥐 또는 C57BI/6 생쥐에서 시험하였다. 혈류 내의 화합물 농도를 LC-MS를 사용하여 적절한 간격으로 모니터링하였다.

[0267] 3. 순환 분석

[0268] 혈압 및 심박을 모니터링하고 심전도를 C57BI/6 생쥐 내에서 취하였다.

[0269] 4. 동물 질병 모델

[0270] 꼬리 클립 모델을 FVIII -/- (E17) 생쥐, FIX -/- 생쥐 및 C57BI/6 대조군 생쥐에서 사용하였다. 정량화된 변수는 총 혈액 손실, 출혈 시간, 출혈 속도 및 생존율이다.

실시예 8

[0271] 급성 독성학

[0272] 18-20 g 무게의 C57BI/6 생쥐에 10 ml/kg으로 적절한 비히클 내의 화합물을 꼬리 정맥내로 i.v. 또는 i.p. 또는 s.c 투여하였다. 투여된 화합물의 양은 0.075 내지 125 mg/kg (i.v.), 15-125 mg/kg (i.p.) 및 125 mg/kg (s.c)의 범위에 있었다. 일 군 당 4 마리 생쥐가 있었다. 독성 효과에 기인한 태도 변화는 화합물의 투여 후 즉시 및 그 후 60 분 후에 모니터링하였다. 체중을 투여 후 5 일간 모니터링하였다. 투여 후 5 일에, 생쥐들을 추려내서 해부를 했다. 뇌, 심장, 신장, 간, 폐 및 비장을 생체조직검사를 하였다. 결과는 하기에 설명된다.

[0273] [표 21]

[0274] 상이한 화합물 용량에서 독성 효과에 기인한 태도 변화

화합물	경로	독성 분류 내의 최대 용량 (mg/kg)		
		검출된 독성 없음	일부 독성	중증 독성
A01	i.v.	20		
	i.p.	20		
A02	i.v.	25		
	i.p.	25		

[0275]

화합물	경로	독성 분류 내의 최대 용량 (mg/kg)		
		검출된 독성 없음	일부 독성	중증 독성
A05	i.v.		1.5	15
	i.p.	15		
B03	i.v.	1.5		15
	i.p.	15		
A06	i.v.	1	5	25
	i.p.	25		
A07	i.v.	1	5	25
	i.p.	25		
A09	i.v.	15		
	i.p.	15		
A16	i.v.	82		
	i.p.	82		
A17	i.v.	125		
	i.p.	125		
	s.c.	125		

[0276]

[0277] 상술한 표에서, 투여 후의 60 분의 기간에 걸쳐 검출된 독성이 없거나, 일부 독성 또는 중증 독성을 나타낸 시험된 최대 용량이 보고되었다. "검출된 독성 없음"은 급성 독성 관찰이 없었음을 나타낸다. "일부 독성"은 실조 또는 강경증이 보고되었음을 나타내나, 동물이 사망하지 않았다. "중증 독성"은 화합물 적용의 1 시간 이내에 동물 중의 하나가 죽었음을 나타낸다.

[0278] 요약하면, 대부분의 화합물이 잘 관용되었다. 특정 경로에 의해 투여된 경우 중증 독성을 야기한 화합물의 용량은 그 경로에 의해 약물동태학, 순환 분석 또는 동물 질병 모델에서 시험되지 않았다.

[0279] 대부분의 화합물에 대해, 최고 용량에서조차, 육안에 의한 병리학적 소견이 생존한 생쥐로부터의 5 일째에 수집된 생체조직검사 샘플에서 관찰되지 않았으며, 화합물들이 잘 관용되었다는 것을 나타내었다. 임의의 동물에서 식별된 병리학적 변화는 오직 간, 신장, 폐 또는 심장 내의 가벼운 기형이었다. 이들은 아마도 추려냄 또는 비화합물-관련된 가벼운 감염에 기인한 단일 동물 내의 자발적인 관찰이었다.

[0280] 시험된 각각의 화합물에 대해, 생존 생쥐의 평균 체중 상의 효과, 음성 반응의 표시는 인식되지 않았다.

실시예 9

[0281] 화합물의 약물동태학

[0282] 약물동태학 연구는 i.v., i.p. 또는 s.c. 투여에 이은 혈장 내의 화합물 농도를 모니터링하기 위해 수행되었다. 연구는 약 20 g의 무게가 나가는 C57Bl/6 생쥐 내에서 수행되었다.

[0283] 각각의 펩티드에 대해, 모든 투여 경로에 대해 동일한 제형을 사용하였고 다음과 같았다: A01을 5 % DMSO, 5 % 크레모포어 EL(시그마-알드리치), 0.5 % 트윈 80에서 제형화하고; A02 및 A09를 각각 5% DMSO, 30% PEG 400 (폴리에틸렌 글리콜) 50 mM 소듐 포스페이트 pH 7.4에서 제형화하고; A05를 5% DMSO, 20 mM 글리신 pH 9.0에서 제형화하고; A06 및 A07을 각각 5% DMSO, 0.9 % NaCl, 50 mM 소듐 포스페이트 pH 7.4에서 제형화하였다.

[0284] 혈장 내의 펩티드 농도를 질량 분석계 LCQ 클래식이 결합된 서베이어(Surveyor) HPLC 또는 ESI-공급원이 구비된 어드밴티지(Advantage)(모두 써모일렉트론(Thermo Electron), 미국) 위에서 HPLC-MS에 의해 분석하였다. 모든 HPLC 실험을 페노믹스(Phenomenex) C-18 루나(Luna) 칼럼(50 mm x 2.0 mm, 5 μ l 주입 부피) 위에서 선형 구배를 사용하여 수행하였다: 용리액 A 물 중의 0.05 % 트리플루오로아세트산(TFA); 용리액 B 아세토니트릴 중의 0.05 % TFA; 10 분 안에 유속 0.3 mL/분. UV 스펙트럼을 220 내지 400 nm PDA에 의해 기록하였다. 내부 표준이 100 % 메탄올 내의 0.1 μ g/ml 용액으로 제조되었다. 100 μ l 메탄올을 첨가하고 균일하게 혼합하였다. 얼음 위에서 30 분 배양 후 바이알을 4 °C에서 15 분 동안 원심분리한다(20820 g). 150 μ l의 상청액을 HPLC 바이알 안으로 이전하였다.

[0285] i.v. 또는 i.p 투여 후의 결과는 하기의 표에 나타난다. 간략히, i.v. 투여 후의 혈장으로부터의 펩티드 간극 (clearance)은 대략 로그함수적인 코스를 따랐다. i.p. 투여 후에, $C_{최대}$ 가 40 내지 60 분 사이에 도달되었다. 그 후 화합물 농도에서의 감소가 뒤따랐다. 이 프로파일은 i.p. 또는 s.c. 투여에서 전형적이다.

[0286] [표 22]

[0287] 약물동태학 분석법에서 획득한 자료

	투여 후의 시간 간격에서의 혈장 내의 펩티드 농도 (μg/ml)					
[분] i.v.	5	10	15	20	25	30
A01	0.673	0.352	0.454	0.145	0.282	0.115
A02	11.625	7.260	3.182	2.738	1.436	1.308
A05	2.605	2.039	0.173	0.101	0.023	-
A06	49.963	32.610	20.981	15.593	11.267	7.787
A07	12.512	7.796	5.482	2.132	3.309	2.218
A09	0.350	0.184	0.109	0.119	0.064	0.080

[분] i.p.	5	20	40	60	80	100
A02	0.273	0.315	0.289	0.612	0.099	0.176
A05	0.119	0.165	0.185	0.130	0.049	0.050
A06	6.442	7.773	0.547	5.800	4.057	3.024
A07	2.444	2.627	3.180	3.869	2.202	1.678
A09	0.034	0.067	0.060	0.129	0.074	0.068

[0288]

실시예 10

[0289] A01의 투여에 이은 순환 분석법

[0290] 각각이 약 20 g 무게인 세 마리 수컷 및 세 마리 암컷 C57BI/6 생쥐의 3 군 내에서 평균 동맥상 혈압 및 심박을 모니터링하고 심전도를 취했다. 군들을 10 ml/kg NaCl을 i.v. 수용하는 "대조군"; 10 ml/kg을 i.v. 수용하는 "비히클"; 또는 20 mg/kg i.v.으로 비히클 내의 A01을 수용하는 "화합물"로 지명하였다. "비히클"은 주입을 위해 물 내의 트윈(Tween) 80 0.05 %, 크레모포어 EL (시그마-알드리치) 5 %, DMSO 5 %였다.

[0291] 각각의 생쥐에 대해서, 염수/해파린으로 충전된 카테터를 대동맥(aorta carotis)에 고정시켰다. 카테터를 혈압 플러그시스-모듈(Plugsys-module)(휴고 삭스 일렉트로닉스-하버드 아파라투스 게엠베하(Hugo Sachs Elektronik-Harvard Apparatus GmbH), 독일(HSE))에 탐촉자를 거쳐 연결하였다. ECG 전극을 s.c. 이식하였고, ECG 플러그시스-모듈(HSE)를 거쳐 PC에 연결하였다. 심박을 ECG로부터 계산하였다. 순환 변수를 안정화시키기 위한 10 분 이상의 기간 후에, 염수, 비히클 또는 화합물을 경정맥에 연결된 카테터를 거쳐 적절하게 투여하였다. 투여 후 60 분 동안 순환 변수들을 모니터링하고, 기록하였다. 각각의 동물에 대해, 연구 약물 투여 후의 관찰 기간 동안의 평균 동맥성 혈압 및 심박에서의 타임 코스(time course)를 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 곡선 아래의 면적(AUC)을 사용하여 추정하였다. 각각의 AUC(A01 20 mg/kg i.v.)를 비히클(10 mL/kg i.v.) 및 염수(10 mL/kg i.v.)의 그것과 비교하였다. 가치없는 추정(화합물과 비히클 또는 염수와 차이가 없음)은 정확한 윌콕슨 랭크 합계 시스템(Wilcoxon rank sum test)를 사용하여 평가하였다. 다중 비교를 위한 미조정된 및 조정된 2-측 p-값을 계산하였다. 다중성을 위한 조정을 본페로니-홀름(Bonferroni-Holm) 방법을 사용하여 수행하였다. 유의성의 수준은 5 %로 설정하였다. 모든 통계학적인 분석들을 R 버전 2.4.0.으로 수행하였다. 차이가 없다는 가치없는 추정을 2-측 대체물에 대하여 시험하였다. 결과를 하기 표에 나타낸다.

[0292] [표 23]

[0293] 순환 분석의 통계학적 결과

변수	비교	조정되지 않은 2-측 P-값	조정된 2-측 P-값
평균 동맥성 BP	A01 vs. 염수	0.5887	1.0000
	A01 vs. 비히클	1.0000	1.0000
심박수	A01 vs. 염수	0.6991	0.6991
	A01 vs. 비히클	0.2403	0.4805

[0294]

[0295] A01 01 20 mg/kg i.v. 및 염수 10 ml/kg i.v. 사이와 A01 20 mg/kg i.v. 및 비히클 10 ml/kg i.v. 사이의 연구 약물의 투여 후 60 분 이내에 평균 동맥의 혈압에서 AUC의 통계학적으로 유의한(5 % 수준에서의) 차이는 없었다. A01 20 mg/kg i.v. 및 염수 10 ml/kg i.v. 사이와 A01 20 mg/kg i.v. 및 비히클 10 ml/kg i.v. 사이의 연구 약물의 투여 후 60 분 이내에 심박에서 AUC의 통계학적으로 유의한(5 % 수준에서의) 차이는 없었다.

실시예 11

[0296] 동물 질병 모델-대조군 실험

[0297] 생쥐 꼬리 클립 분석법을 하기 위해 실험을 수행하여 FVIII (E17)-/-, FIX-/- (문헌[Lin HF Blood 1997; 90: 3962-6]) 및 야생형 C57BI/6 생쥐 내의 출혈 변수 및 그들의 응고 인자 제제에 대한 반응을 특성화하였다.

[0298] 시험된 응고 인자 제제는 애드베이트®(Advate®) 및 이뮤닌®(Immunine®)이었다. 애드베이트®는 rFVIII 제제(백스터 AG, 오스트리아)이다. 이뮤닌®은 정제된 혈장 FIX 제제(백스터 AG, 오스트리아)이다.

[0299] 혈액 손실을 꼬리 클립 분석법에서 꼬리 클립 후 62 분 동안 구체적인 설명에 설명된 바와 같이 모니터링하였다. FVIII -/- 생쥐에 25, 50 또는 100 U/kg i.v.의 rFVIII(애드베이트®) 또는 비히클만을 투여하였다. 비히클은 38 mg/ml 만니톨, 10 mg/ml 트레할로오스, 108 mEq/l 소듐, 12 mM 히스티딘, 12 mM 트리스, 1.9 mM 칼슘, 0.17 mg/ml 폴리소르베이트-80, 0.1 mg/ml 글루타티온인 애드베이트 제제 완충액이었다. 대조군으로서, C57BI/6 생쥐에 비히클만을 투여하였다. rFVIII의 투여는 62 분에 걸쳐 혈액 손실의 용량 의존적 감소를 야기했다. 실험에 대한 생존율 자료가 하기 표에 나타난다.

[0300] [표 24]

[0301] 꼬리 클립 실험에서의 애드베이트® FVIII으로 처리된 FVIII -/- 생쥐의 생존율

	용량 (U/kg) (n)	동물	생존율 (%) 2시간	생존율 (%) 4시간	생존율 (%) 24시간	생존율 (%) 48시간
애드베이트	100	10	100	90	90	90
애드베이트	50	10	100	100	90	90
애드베이트	25	10	100	100	90	90
비히클	-	10	70	50	50	50
C57BI/6	-	16	100	100	100	100

[0302]

[0303] 50, 100 또는 200 U/kg i.v.의 이뮤닌® FIX 또는 비히클만을 투여한 FIX -/- 생쥐의 꼬리 클립 후 62 분 동안 혈액 손실을 모니터링하였다. 대조군으로서, C57BI/6 생쥐에 비히클만을 투여하였다. FIX의 투여는 62 분에 걸친 혈액 손실의 용량-의존성 감소를 야기했다. 실험에 대한 생존율 자료가 하기 표에 나타난다.

[0304] [표 25]

[0305] 꼬리 클립 실험에서의 이뮤닌[®] FIX로 처리된 FIX -/- 생쥐의 생존율

	용량 (U/kg)	동물 (n)	생존율 (%) 2 시간	생존율 (%) 4 시간	생존율 (%) 24 시간	생존율 (%) 48 시간
이뮤닌	200	16	100	100	100	100
이뮤닌	100	16	100	100	94	94
이뮤닌	50	16	94	69	63	63
비히클	-	16	44	19	6	0
C57Bl/6	-	16	100	100	100	100

[0306]

[0307]

본 자료는 FVIII -/- 모델에서, 25-100 U/kg 용량에서의 애드베이트[®] FVIII가 의존적으로 출혈 변수 및 생존율을 개선시키는 것을 보인다. FIX -/- 모델에서, 50-200 U/kg 용량의 이뮤닌[®] FIX는 의존적으로 출혈 변수 및 생존율을 개선시킨다. 따라서, FVIII -/- 모델은 리드 화합물(lead compound)의 응고 FVIII 활성을 시험하기에 적절한 모델이다. FIX -/- 모델은 화합물의 응고 FIX 활성을 시험하기에 적절한 모델이다.

실시예 12

[0308]

동물 질병 모델-A01의 효능

[0309]

FVIII -/- 생쥐의 생존율 및 출혈 변수에 미치는 투여된 A01의 효과를 구체적인 설명에 설명된 꼬리 클립 모델에서 시험하였다. FIX -/- 생쥐에서 유사한 실험을 수행하였다.

[0310]

비히클만이 투여된 생쥐의 대조군에 의한 혈액 손실의 평균 부피에 비교하여, 꼬리 클립 5 분 전에 20 mg/kg of A01 i.v. 투여된 8 수컷 및 8 암컷 FVIII -/- 생쥐의 군에서 꼬리 클립 후의 혈액 손실의 평균 부피가 대부분의 시점에서 현저히 상이했다($p < 0.05$). 비히클은 주입을 위해 물 중 0.05 % 트윈 80, 5 % 크레모포어 EL, 5 % DMSO였다. 꼬리 클립 52 및 62 분 후에, $p < 0.01$ 에서 차이는 현저했다. 자료는 도 2 및 하기 표에 나타내었다. 본 실험에서 생쥐의 생존율 곡선을 비교하기 위해 사용된 로그-랭크(log-rank) 시험은 비히클 대조군에서보다 A01 20 mg/kg i.v.에서 통계학적으로 유의한 더 긴 생존을 보였다(p -값 = 0.0028).

[0311]

[표 26]

[0312]

꼬리 클립 실험에서의 A01 처리된 FVIII -/- 생쥐의 생존율

처리	동물 (n)	생존율 (%) 2 시간	생존율 (%) 4 시간	생존율 (%) 24 시간	생존율 (%) 48 시간
A01	16	56	25	6	0
비히클	16	6	6	0	0

[0313]

[0314]

상술한 실험을 반복하여 이의 재현성의 지표를 제공하였다. 결과는 하기 표에 나타내었다. 이들 두 개의 독립적으로 수행된 실험에서 변동성이 관찰되기는 했지만, A01으로 처리된 동물이 덜 출혈하고 더 길게 생존했다.

[0315]

[표 27]

[0316]

꼬리 클립 실험에서의 A01으로 처리된 FVIII -/- 생쥐의 생존율

실험		동물 (n)	생존율 (%) 2 시간	생존율 (%) 3 시간	생존율 (%) 4 시간	생존율 (%) 24 시간
A01	1	16	56	44	25	6
비히클	1	16	6	6	6	0
A01	2	16	63	38	31	13
비히클	2	16	44	25	25	0

[0317]

[0318]

꼬리 클립을 0.5 cm가 아닌 1 cm로 한 것과 생쥐들을 성별에 따라 분류한 것 이외는 동일한 모델을 사용하여 추가적인 자료가 얻어졌다. 체제를 i.v. 투여하였다. 본 실험에서, A01은 암컷에서 수컷 생쥐보다 더 효과적인 것으로 나타났다. 결과는 하기 표에 나타낸다.

[0319]

[표 28]

[0320] 꼬리 자름 실험에서의 FVIII -/- 생쥐에서의 A01의 성별 효과

화합물	동물의 수 (n)	생존율 2시간 (%)	생존율 24시간 (%)
A01 제제 완충액	20	30	0
A01 제제 완충액	10 암컷	50	0
A01 제제 완충액	10 수컷	10	0
A01 20 mg/kg	10 암컷	80	10
A01 20 mg/kg	10 수컷	20	0

[0321]

화합물	동물의 수 (n)	생존율 2시간 (%)	생존율 24시간 (%)
에드베이트 제제 완충액	10	10	0
에드베이트 200 IU/kg	10	90	90
에드베이트 100 IU/kg	10	70	50

[0322]

[0323] 다르게 지시되지 않는 한, 군은 동일한 수의 수컷 및 암컷 생쥐를 포함했다.

[0324] 비히클만이 투여된 생쥐의 대조군에 의한 혈액 손실의 평균 부피에 비교하여, 꼬리 클립 5 분 전에 20 mg/kg의 A01이 i.v. 투여된 16 FIX -/- 생쥐의 군에서 꼬리 클립 후의 혈액 손실의 평균 부피가 임의의 시점에서 현저히 상이하지 않았다($p < 0.05$). A01 투여된 생쥐 및 비히클만이 투여된 생쥐의 생존율 사이에는 현저한 차이가 없었다.

[0325] 이들 결과는 꼬리 클립 후의 증가하는 생존율 및 혈액 손실의 감소에 의해 A01이 FVIII-/- 생쥐 내의 FVIII의 부족을 적어도 부분적으로 보상할 수 있지만 FIX-/- 생쥐에서는 효과가 없음을 입증한다. A01은 가장 바람직한 펩티드로 여겨지며 이는 혈우병 모델에서 효능을 입증했기 때문이다.

실시예 13

[0326] FVIII-/- 생쥐 꼬리 클립 모델에서의 화합물 시험의 결과

[0327] A01을 i.p. 투여에 의해 0.5 cm 꼬리 클립을 사용한 FVIII -/- 꼬리 클립 모델 내에서 추가적으로 시험하였다. 자료는 하기의 표에 요약된다.

[0328] [표 29]

[0329] 꼬리 클립 실험에서의 A01으로 처리된 FVIII -/- 생쥐의 생존율

화합물	처리 용량	동물들 (n)	총 혈액 손실 (비히클의 %)	생존율 2시간 (%)	생존율 4시간 (%)	생존율 24시간 (%)
A01	20 mg/kg i.p. 암컷	8	72	75	25	25
A01	20 mg/kg i.p. 수컷	8	83	38	25	25

[0330]

화합물	처리 용량	동물들 (n)	총 혈액 손실 (비히클의 %)	생존율 2시간 (%)	생존율 4시간 (%)	생존율 24시간 (%)
비히클 대조군	10 ml/kg i.p. 암컷	8		13	0	0
비히클 대조군	10 ml/kg i.p. 수컷	8		13	13	13

[0331]

- [0332] A01 20 mg/kg이 투여된 암컷 생쥐는 비히클 10 ml/kg i.p.이 투여된 암컷 생쥐보다 통계학적으로 유의한 (5 % 수준에서) 더 긴 생존율을 가졌다(이-측면 p-값 $p=0.0073$; 로그-랭크 시험). A01 20 mg/kg i.p.이 투여된 수컷 생쥐와 비히클 10 ml/kg i.p.이 투여된 수컷 생쥐 간의 생존율 곡선에서 통계학적으로 유의한 차이(5 % 수준에서)는 없었다. 본 실험에서, 대조군의 수컷은 대조군의 암컷보다 더 잘 생존하는 것으로 보였다.

실시예 14

- [0333] **리드 화합물의 특성화를 위한 실험의 요약**

- [0334] 하기의 화합물들은 규정된 내생 트롬빈 발생 분석법에서 활성을 가졌다: A01, A03, A05, A19, B01, A02, B03, B05, B06, A06, A20, A07, A08, A09 및 B07. 이들 중에서, A03, A02, B03, A08 및 A09는 100 μM 의 1200 mU/mL 이상 FEIBA에서 트롬빈 발생 활성을 가졌다.

- [0335] 하기의 화합물들은 규정된 이중-경로 트롬빈 발생 분석법에서 활성을 가졌다: A02, A03, A08, A09, A18, B03, B04, A07, A15, A06 및 A17. 이들 중에서, A09는 50 μM 의 10 mU/mL 이상 FEIBA에서 피크 IIa 활성을 가졌다. B03, B04 및 A15는 50 또는 100 μM 의 10 mU/mL 이상 FEIBA에서 피크 IIa 활성을 가졌다.

- [0336] 하기의 화합물들은 규정된 피브리린 침착 분석법에서 활성을 가진다: A01, B01, A05, B03, A06 및 A07.

- [0337] 하기의 화합물들은 인간 혈장 내에서 30 분 동안의 배양 후 50 % 이상의 안정성을 가진다: A01, A19, A07, A20, A06, A02, A03, A08, A09, B07, B06, B05 및 A05.

- [0338] 하기의 화합물은 PBS pH 7.4에서 25 μM 이상의 가용성을 가진다: A09, B03, B07, B06, B05, A07, A20, A06, A02, A03 및 A16. 이들 중에서, B03, B07, B05, A07, A20, A06, A03 및 A16은 PBS pH 7.4 내에서 100 μM 이상의 가용성을 가진다.

- [0339] A01, A05 및 A16은 저-효능 HERG-채널 차단제로서 식별된다.

- [0340] A01은 FVIII-/- 생쥐 내에서 꼬리 클립 분석법에서 활성을 갖는 것으로 식별된다.

실시예 15

- [0341] **성인 인간 대상물 내의 혈우병 A의 치료**

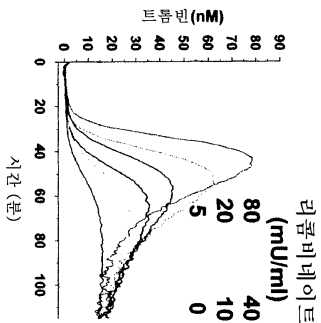
- [0342] 높은 용량 FVIII 요법 후에 FVIII에 대한 동종항체 억제제가 발달되는 것이 혈우병 A 환자에 있어 통상적이다. 통상적인 시나리오에서, 환자의 혈액 혈장으로부터 준비된 혈청 중의 이러한 항체의 존재는 임상 의에 의해 모니터링된다. 항체 반응의 역가가 허용불가하게 높아질 때, 예를 들어 약 5 BU일 때, 임상 의는 환자에 FVIII를 주입하는 것을 중지하고 본 발명의 펩티드, 예컨대, 펩티드 A01의 투여를 시작하기로 결정할 수 있다.

- [0343] 펩티드는 알부민 쉘(albumin shell)에서 US 5,439,686에 설명된 바와 같이 약 10 μm 직경을 갖는 마이크로입자로 제형화될 수 있고, 수성 매체에 현탁될 수 있다. 환자는 스스로 분무기를 사용하여 흡입에 의해 제형을 투여할 수 있다. 5 또는 10 mg의 일일 또는 일일 2회 용량이 흡입될 수 있다. 임상 의는 효능을 확인하기 위해, 펩티드 요법의 시작 후에 곧 부분적인 트롬보플라스틴 시간을 시험할 수 있다. 결과에 따라서, 용량은 따라서 변화될 수 있다. 실질적으로 용량을 증가시키는 것이 필요하다면, 더 작은 마이크로입자, 통상적으로 약 5 μm 직경이 사용될 수 있고, 이들은 정맥 내로 투여될 수 있다.

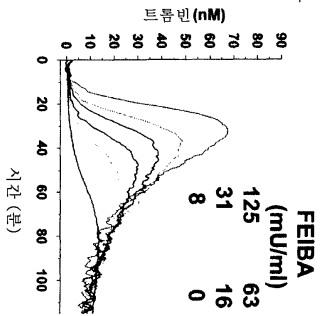
부호의 설명

- [0344] 부호 없음

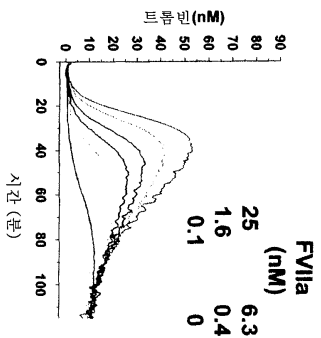
FVIII 의존성
FVIII 결핍 혈장



FEIBA 의존성
FVIII 억제 혈장



FVIIa 의존성
FVIII 억제 혈장



치료학적 용량: 50-100U/kg
→ 1000-2000mU/ml

TF 7.2 pM
PL 3.2 μM
CTI 25 μg/ml

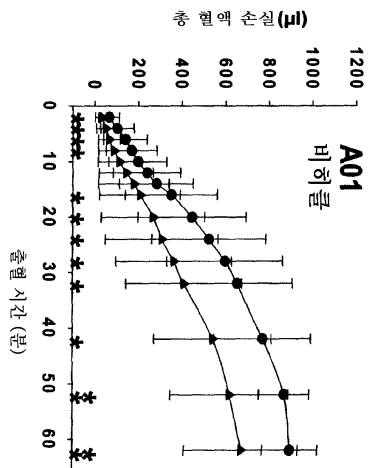
치료학적 용량: 90μg/kg
→ 2μg/ml, 40nM

도면

도면1

도면2

용량: 20 mg/kg i.v.
투여: 꼬리 클립 5분전
꼬리 클립: 0.5 cm
동물: FVIII ko 생쥐



동물 질병 모델 - A01

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$

서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Baxter International Inc.
Baxter Healthcare S.A.
- <120> Biologically active peptides
- <130> 31315/44907
- <140> US 12/425,277
- <141> 2009-04-16
- <150> US 61/009,326
- <151> 2008-04-17
- <150> US 61/113,055
- <151> 2008-11-10
- <160> 434
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Trp, Leu or Pro

 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Asp or Ser
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe or Leu
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ile or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Val, Ser or Gly
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Trp or Leu
 <400> 1
 Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 2
 <211> 15

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide

<220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Arg or Pro
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Met, Nva, Asn, Nle, or Gln
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Glu, Lys or Asp
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Trp, Leu or Pro
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Asp or Ser
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Leu or Phe
 <220><221> VARIANT

 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Phe or Leu
 <220><221> VARIANT
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is Ile or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is Val, Ser or Gly
 <220><221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa is Trp or Leu
 <400> 2
 Xaa Xaa Xaa Phe Asp Val Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 <210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A06

<400> 3

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A09

<400> 4

Glu Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Nva

<400> 5

Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A14

<400> 6

Trp Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A19

<400> 7

Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 8

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 8

Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A24

<400> 9

Glu Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A30

<400> 10

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys

1 5 10 15

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A33

<400> 11

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Trp Glu

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A34

<400> 12

Trp Asp Leu Tyr Leu Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A35

<400> 13

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic Peptide A52

<400> 14

Lys Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A57

<400> 15

Glu Arg Met Glu Phe Asp Val Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A58

<400> 16

Glu Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu

1 5 10 15

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A84

<400> 17

Trp Asp Phe Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A85

<400> 18

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Phe Val Trp Glu

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A86

<400> 19

Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A87

<400> 20

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Gly Trp Glu

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A89

<400> 21

Trp Asp Leu Tyr Leu Glu Ile Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A92

<400> 22

Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence A93

<220

<223> Synthetic Peptide A93

<400> 23

Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A95

<400> 24

Leu Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A96

<400> 25

Leu Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A97

<400> 26

Leu Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A22

<400> 27

Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A45

<400>

28

Lys Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A47

<400> 29

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys

1 5 10

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A73

<400> 30

Glu Arg Asn Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A88

<400> 31

Pro Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A98

<400> 32

Leu Ser Leu Tyr Leu Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A99

<400> 33

Leu Ser Leu Tyr Leu Glu Ile Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 34

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A10

<400> 34

Glu Pro Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 35

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A60

<400> 35

Glu Arg Met Asp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A75

<400> 36

Glu Arg Gly Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 37

Ala Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 38

Cys Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 39

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 39

Asp Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 40

Glu Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 41

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 41

Phe Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 42

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 42

Gly Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 43

His Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 44

Ile Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 45

Lys Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 46

Leu Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 47

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 47

Met Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 48

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 48

Asn Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 49

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 49

Gln Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 50

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 50

Ser Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 51

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 51

Thr Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 52

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 52

Val Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 53

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 53

Trp Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 54

Tyr Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 55

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 55

Arg Ala Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 56

Arg Cys Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 57

Arg Asp Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 58

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 58

Arg Glu Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 59

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 59

Arg Phe Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 60

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 60

Arg Gly Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 61

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 61

Arg His Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 62

Arg Ile Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 63

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 63

Arg Lys Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 64

Arg Leu Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 65

Arg Asn Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 66

Arg Pro Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 67

Arg Gln Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 68

Arg Arg Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 69

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 69

Arg Ser Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 70

Arg Thr Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 71

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 71

Arg Val Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 72

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 72

Arg Trp Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 73

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 73

Arg Tyr Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 74

Arg Met Ala Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 75

Arg Met Cys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 76

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 76

Arg Met Phe Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 77

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 77

Arg Met Gly Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 78

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 78

Arg Met His Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 79

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 79

Arg Met Ile Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 80

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 80

Arg Met Leu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 81

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 81
 Arg Met Met Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 82

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 82
 Arg Met Asn Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 83

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 83
 Arg Met Pro Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 84

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 84
 Arg Met Gln Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 85

Arg Met Arg Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 86

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 86

Arg Met Ser Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 87

Arg Met Thr Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 88

Arg Met Val Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 89

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 89

Arg Met Trp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 90

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 90

Arg Met Tyr Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 91

Arg Met Lys Ala Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 92

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 92

Arg Met Lys Cys Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 93

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 93

Arg Met Lys Asp Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 94

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 94

Arg Met Lys Glu Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 95

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 95

Arg Met Lys Gly Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 96

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 96

Arg Met Lys His Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 97

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 97

Arg Met Lys Ile Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 98

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 98
 Arg Met Lys Lys Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 99
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 99
 Arg Met Lys Leu Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 100
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 100
 Arg Met Lys Met Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 101
 <211> 15
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 101
 Arg Met Lys Asn Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 102
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 102

Arg Met Lys Pro Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 103

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 103

Arg Met Lys Gln Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 104

Arg Met Lys Arg Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 105

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 105

Arg Met Lys Ser Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 106

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 106

Arg Met Lys Thr Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 107

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 107

Arg Met Lys Val Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 108

Arg Met Lys Trp Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 109

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 109

Arg Met Lys Tyr Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 110

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 110

Arg Met Lys Phe Ala Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 111

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 111

Arg Met Lys Phe Cys Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 112

Arg Met Lys Phe Glu Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 113

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 113

Arg Met Lys Phe Phe Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 114

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 114

Arg Met Lys Phe Gly Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 115

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 115

Arg Met Lys Phe His Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 116

Arg Met Lys Phe Ile Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 117

Arg Met Lys Phe Lys Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 118

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 118

Arg Met Lys Phe Leu Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 119

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 119

Arg Met Lys Phe Met Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 120

Arg Met Lys Phe Asn Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 121

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 121

Arg Met Lys Phe Pro Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 122

Arg Met Lys Phe Gln Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 123

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 123

Arg Met Lys Phe Arg Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 124

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 124

Arg Met Lys Phe Ser Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 125

Arg Met Lys Phe Thr Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 126

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 126

Arg Met Lys Phe Val Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 127

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 127
 Arg Met Lys Phe Trp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 128
 <211> 15
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 128
 Arg Met Lys Phe Tyr Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 129
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 129
 Arg Met Lys Phe Asp Ala Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 130
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 130
 Arg Met Lys Phe Asp Cys Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 131
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 131

Arg Met Lys Phe Asp Asp Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 132

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 132

Arg Met Lys Phe Asp Glu Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 133

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 133

Arg Met Lys Phe Asp Phe Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 134

Arg Met Lys Phe Asp Gly Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 135

Arg Met Lys Phe Asp His Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 136

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 136

Arg Met Lys Phe Asp Ile Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 137

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 137

Arg Met Lys Phe Asp Lys Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 138

Arg Met Lys Phe Asp Leu Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 139

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 139

Arg Met Lys Phe Asp Met Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 140

Arg Met Lys Phe Asp Asn Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 141

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 141

Arg Met Lys Phe Asp Pro Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 142

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 142

Arg Met Lys Phe Asp Gln Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 143

Arg Met Lys Phe Asp Arg Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 144

Arg Met Lys Phe Asp Ser Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 145

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 145

Arg Met Lys Phe Asp Thr Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 146

Arg Met Lys Phe Asp Trp Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 147

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 147

Arg Met Lys Phe Asp Tyr Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 148

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 148

Arg Met Lys Phe Asp Val Ala Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 149

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 149

Arg Met Lys Phe Asp Val Cys Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 150

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 150

Arg Met Lys Phe Asp Val Asp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 151

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 151

Arg Met Lys Phe Asp Val Glu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 152

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 152

Arg Met Lys Phe Asp Val Phe Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 153

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 153

Arg Met Lys Phe Asp Val Gly Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 154

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 154

Arg Met Lys Phe Asp Val His Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 155

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 155

Arg Met Lys Phe Asp Val Ile Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 156

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 156

Arg Met Lys Phe Asp Val Lys Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 157

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 157

Arg Met Lys Phe Asp Val Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 158

Arg Met Lys Phe Asp Val Met Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 159

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 159

Arg Met Lys Phe Asp Val Asn Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 160

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 160
 Arg Met Lys Phe Asp Val Pro Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 161
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 161
 Arg Met Lys Phe Asp Val Gln Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 162
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 162
 Arg Met Lys Phe Asp Val Arg Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 163
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 163
 Arg Met Lys Phe Asp Val Ser Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 164
 <211> 15
 <212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 164

Arg Met Lys Phe Asp Val Thr Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 165

Arg Met Lys Phe Asp Val Val Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 166

Arg Met Lys Phe Asp Val Tyr Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 167

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 167

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Ala Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 168

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 168

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Cys Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 169

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 169

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Glu Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 170

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 170

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Phe Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 171

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 171

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Gly Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 172

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 172

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp His Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 173

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 173

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Ile Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 174

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 174

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Lys Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 175

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 175

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Leu Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 176

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 176

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Met Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 177

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 177

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asn Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 178

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 178

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Pro Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 179

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 179

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Gln Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 180

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 180

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Arg Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 181

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 181

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 182

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 182

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Thr Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 183

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 183

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Val Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 184

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 184

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Trp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 185
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 185

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Tyr Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 186
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 186

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Ala Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 187
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 187

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Cys Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 188
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 188

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Asp Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 189

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 189
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Glu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 190
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 190
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Phe Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 191
 <211> 15
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 191
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Gly Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 192
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 192
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp His Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 193
 <211> 15
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 193

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Ile Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 194

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 194

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Lys Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 195

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Met Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 196

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 196

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Asn Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 197

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 197

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Pro Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 198

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 198

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Gln Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 199

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Arg Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 200

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 200

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Ser Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 201

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 201
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Thr Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 202

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 202

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Val Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 203

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 203

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Trp Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 204

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 204

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Tyr Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 205

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 205

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Ala Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 206

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 206

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Cys Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 207

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Asp Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 208

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 208

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Glu Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 209

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 209

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Phe Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 210

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 210

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Gly Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 211

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 211

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu His Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 212

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Ile Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 213

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Lys Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 214
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 214

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Leu Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 215
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 215

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Met Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 216
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 216

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Asn Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 217
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 217

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Pro Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 218
 <211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 218

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Gln Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 219

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Arg Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 220

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Ser Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 221

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Thr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 222

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 222

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Val Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 223

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 223

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Trp Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 224

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Ala Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 225

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Cys Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 226

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 226

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Asp Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 227

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 227

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Glu Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 228

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 228

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Gly Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 229

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 229

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr His Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 230

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Ile Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 231

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 231

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Lys Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 232

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 232

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Leu Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 233

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 233

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Met Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 234

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 234

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Asn Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 235

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 235

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Pro Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 236

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 236

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Gln Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 237

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 237

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Arg Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 238

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 238

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Ser Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 239

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 239

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Thr Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 240

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 240

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Val Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 241

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 241

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Trp Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 242

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 242

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Tyr Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 243

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Ala Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 244

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Cys Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 245

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 245

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Asp Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 246

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 246

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Phe Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 247

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 247

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Gly Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 248

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 248

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe His Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 249

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Ile Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 250

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 250

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Lys Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 251

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 251

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Leu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 252

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 252

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Met Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 253

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 253

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Asn Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 254

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 254

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Pro Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 255

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Gln Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 256

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Arg Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 257

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Ser Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 258

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 258

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Thr Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 259
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Val Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 260

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Trp Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 261

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Tyr Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 262

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ala Val Trp
 1 5 10 15

<210> 263

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 263

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Cys Val Trp

1 5 10 15

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 264

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Asp Val Trp

1 5 10 15

<210> 265

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 265

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Glu Val Trp

1 5 10 15

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 266

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Phe Val Trp

1 5 10 15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 267

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Gly Val Trp

1 5 10 15

<210> 268

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 268

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu His Val Trp

1 5 10 15

<210> 269

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 269

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Lys Val Trp

1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 270

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Leu Val Trp

1 5 10 15

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 271

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Met Val Trp

1 5 10 15

<210> 272

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 272

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Asn Val Trp

1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 273

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Pro Val Trp

1 5 10 15

<210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 274

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Gln Val Trp

1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 275

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Arg Val Trp

1 5 10 15

<210> 276

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 276

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ser Val Trp

1 5 10 15

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 277

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Thr Val Trp

1 5 10 15

<210> 278

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 278

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Val Val Trp

1 5 10 15

<210> 279

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 279

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Trp Val Trp

1 5 10 15

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 280

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Tyr Val Trp

1 5 10 15

<210> 281

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 281

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ala Trp

1 5 10 15

<210> 282

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 282

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Cys Trp

1 5 10 15

<210> 283

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 283

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Asp Trp

1 5 10 15

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 284

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Glu Trp

1 5 10 15

<210> 285

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 285

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Phe Trp

1 5 10 15

<210> 286

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 286

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Gly Trp

1 5 10 15

<210> 287

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 287

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile His Trp

1 5 10 15

<210> 288

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 288
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ile Trp
 1 5 10 15

<210> 289

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 289

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Lys Trp
 1 5 10 15

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 290

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Leu Trp
 1 5 10 15

<210> 291

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 291

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Met Trp
 1 5 10 15

<210> 292

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 292

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Asn Trp

1 5 10 15

<210> 293

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 293

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Pro Trp

1 5 10 15

<210> 294

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 294

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Gln Trp

1 5 10 15

<210> 295

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 295

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Arg Trp

1 5 10 15

<210> 296

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 296

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Trp

1 5 10 15

<210> 297

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 297

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Thr Trp

1 5 10 15

<210> 298

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 298

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Trp Trp

1 5 10 15

<210> 299

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 299

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Tyr Trp

1 5 10 15

<210> 300

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 300

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Ala

1 5 10 15

<210> 301

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 301

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Cys

1 5 10 15

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 302

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Asp

1 5 10 15

<210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 303

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Glu

1 5 10 15

<210> 304

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 304

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Phe

1 5 10 15

<210> 305

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 305
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Gly
 1 5 10 15

<210> 306
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 306
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val His
 1 5 10 15

<210> 307
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 307
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Ile
 1 5 10 15

<210> 308
 <211> 15
 <212> PRT

<
 213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Peptide
 <400> 308
 Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Lys
 1 5 10 15
 <210> 309
 <211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 309

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu

1 5 10 15

<210> 310

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 310

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Met

1 5 10 15

<210> 311

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 311

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Asn

1 5 10 15

<210> 312

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 312

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Pro

1 5 10 15

<210> 313

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 313

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Gln

1 5 10 15

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 314

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Arg

1 5 10 15

<210> 315

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 315

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Ser

1 5 10 15

<210> 316

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 316

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Thr

1 5 10 15

<210> 317

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 317

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Val

1 5 10 15

<210> 318

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 318

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Tyr

1 5 10 15

<210> 319

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 319

Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 320

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide

<400> 320

Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 321

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Peptide A72

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Nle

<400> 321

Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 322

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Trp, Leu or Pro

<220><221>

> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Asp or Ser

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Leu or Phe

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Phe, Phg, Leu, Ebw, Pff, Thi, 1Ni, Hfe, Ece or Cha

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Ile or Phe

<220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ser, Val or Gly
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Trp or Leu
 <400> 323
 Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 324
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Trp or Leu
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Asp or Ser
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Leu or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Phe, Phg or Leu
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Ile or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Ser, Val or Gly
 <220>
 ><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Trp or Leu

<400> 324

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 325

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 325

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 326

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Arg or Pro

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Met, Nva, Moo, Asn, Nle, Meo, Gln or Eag

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Glu, Lys or Asp
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Trp, Leu or Pro
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223>
 > Xaa is Asp or Ser
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Leu or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Phe, Phg, Leu, Ebu, Pff, Thi, 1Ni, Hfe, Ece, Cha
 <220><221> VARIANT
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is Ile or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is Ser, Val or Gly
 <220><221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa is Trp or Leu
 <400> 327

Xaa Xaa Xaa Phe Asp Val Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

<210> 328
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Arg or Pro

<220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Met or Nva
 <220><221> VARIANT
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Glu, Lys or Asp
 <220><221> VARIANT
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Trp or Leu
 <220><221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa is Asp or Ser
 <220><221> VARIANT
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa is Leu or Phe
 <220><221>
 > VARIANT
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Phe, Phg or Leu
 <220><221> VARIANT
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa is Ile or Phe
 <220><221> VARIANT
 <222> (14)..(14)
 <223> Xaa is Ser, Val or Gly
 <220><221> VARIANT
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa is Trp or Leu
 <400> 328
 Xaa Xaa Xaa Phe Asp Val Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 <210> 329
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> C-terminal amidation

<400> 329

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 330

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> C-terminal amidation

<400> 330

Pro Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 331

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 331
 Arg Met Asp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 332
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 332
 Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 333
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 333
 Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5

<210> 334
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <400> 334
 Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu
 1 5 10
 <210> 335
 <211> 10

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(10)
 <223> Trp linked to Glu via ttds linker
 <400> 335
 Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu
 1 5 10
 <210> 336
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Linked to ttds
 <220><221>

```

> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Linked to ttds, which terminates in an amide
<400> 336
Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1           5           10           15
<210> 337
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> C-terminal amidation
<400> 337
Glu Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1           5           10           15

<210> 338
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is norvaline
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> C-terminal amidation
<400> 338
Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1           5           10           15
<210> 339
<211> 15
<212> PRT

```

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Linked to ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is phenylglycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 339

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 340

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> N-terminal acetylation

<400> 340

Trp Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 341

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> Trp linked to Glu via ttds linker

<400> 341

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Trp Glu

1 5 10

<210> 342

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Covalently bound to PEG5000

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> C-terminal amidation

<400> 342

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 343

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Covalently bound to PEG5000

<400>

> 343

Trp Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 344

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Covalently bound to PEG5000

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 344

Glu Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 345

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> C-terminal amidation

<400> 345

Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10

<210> 346

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amidation

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 346
 Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210> 347
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 347
 Glu Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210> 348
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Glu linked to Trp via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 348
 Glu Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210> 349
 <211> 10
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(10)

 <223> Trp linked to Glu via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 349
 Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu
 1 5 10
 <210> 350
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <400> 350
 Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

 <210> 351
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Lys linked to Arg via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 351
 Lys Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 352
 <211> 16
 <
 212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> N-terminal acetylation
 <400> 352
 Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys
 1 5 10 15
 <210> 353
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 353
 Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys
 1 5 10 15

<210> 354
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(16)
 <223> Trp linked to Lys via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 354
 Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys

1 5 10 15

<210> 355
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <400> 355
 Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Trp Glu

1 5 10

<210> 356
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 356

Trp Asp Leu Tyr Leu Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 357

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 358

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> C-terminal amidation

<400> 358

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 359

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Linked to ttds, which terminates in an amide
 <400> 359
 Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 360
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 360

Lys Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 361
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Lys linked to Arg via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> C-terminal amidation

<400> 361

Lys Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 362

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(16)

<223> Trp linked to Lys via ttds linker

<400> 362

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys

1 5 10 15

<210> 363

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> Trp linked to Glu via ttds linker

<400> 363

Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 364

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 364

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 365

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 365

Glu Arg Met Glu Phe Asp Val Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 366

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 366

Glu Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu

1 5 10 15

<210> 367

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 367

Trp Asp Phe Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 368

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Phe Val Trp Glu

1 5 10

<210> 369

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 369

Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 370

<211> 10

<212> PRT

```

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal acetylation
<400> 370
Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Gly Trp Glu
1          5          10

<210
> 371
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal acetylation
<400> 371
Trp Asp Leu Tyr Leu Glu Ile Ser Leu Glu
1          5          10

<210> 372
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal acetylation
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 372
Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Leu Glu
1          5          10

```

<210> 373
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 373

Trp Ser Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 374

<211> 10

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 374

Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 375

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 375

Leu Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 376

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 376

Leu Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Ser Trp Glu

1 5 10

<210> 377

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 377

Leu Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu

1 5 10

<210> 378

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 378

Leu Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 379

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 379

Leu Ser Leu Tyr Phe Glu Ile Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 380

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(10)

<223> Trp linked to Lys via ttds linker

<400> 380

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys

1 5 10

<210> 381

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 381
 Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210> 382
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220>
 ><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Trp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Ile
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Glu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> D-Phe

<220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> D-Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> D-Leu
 <220><221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> D-Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> D-Trp
 <220><221> MOD_RES

 <222> (10)..(10)
 <223> D-Val
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> D-Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> D-Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> D-Lys
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> D-Met
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> D-Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 382

Trp Val Ile Glu Phe Tyr Leu Asp Trp Val Asp Phe Lys Met Arg
 1 5 10 15

<210> 383

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 383

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetyl group linked to Trp via ttds linker

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> C-terminal amidation

<400> 384

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5

<210> 385

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

```

<222> (1)..(1)
<223> N-terminal ttds
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> C-terminal amidation
<400> 385
Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1          5
<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal acetylation
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Linked to ttds, which terminates in an amide
<400> 386
Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1          5
<210> 387
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal acetyl group linked to Trp via ttds linker
<220><221>
> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

```

```

<400> 387
Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1          5
<210> 388
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal ttds
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> C-terminal ttds
<400> 388
Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1          5
<210>
389
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal ttds
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Linked to ttds, which terminates in an amide
<400> 389
Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
1          5
<210> 390
<211> 10
<212> PRT

```

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 390
 Lys Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210> 391
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Lys linked to Trp via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation

 <400> 391
 Lys Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210> 392
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 392

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys

1 5 10

<210> 393

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> C-terminal amidation

<400> 393

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys

1 5 10

<210> 394

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is methioninesulfone

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 394

Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 395

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 395

Glu Arg Asn Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 396

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 3,3-diphenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 396

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 397

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

```

<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223>
> N-terminal ttds
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is 4-fluorophenyl-alanine
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Linked to ttds, which terminates in an amide
<400> 397
Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp
1           5           10           15
<210> 398
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal acetylation

<400> 398
Pro Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Glu
1           5           10
<210> 399
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal acetylation
<400> 399
Leu Ser Leu Tyr Leu Glu Ile Val Leu Glu

```

1 5 10

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<400> 400

Leu Ser Leu Tyr Leu Glu Ile Ser Leu Glu

1 5 10

<210> 401

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 401

Leu Ser Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Leu Glu

1 5 10

<210> 402

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(10)
 <223> Trp linked to Lys via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 402
 Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp Lys
 1 5 10
 <210> 403
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 403
 Glu Pro Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 404
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal ttds
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Linked to ttds, which terminates in an amide
 <400> 404

Arg Met Asp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 405

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Covalently bound to PEG5000

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> C-terminal amidation

<400> 405

Arg Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 406

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> N-terminal amidation

<400> 406

Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5

<210> 407

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 407

Lys Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 408

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 408

Pro Met Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 409

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 409

Glu Arg Met Asp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 410

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Cysteic Acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Cystic Acid linked to Arg via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (16)..(16)
 <223> Linked to ttds, which terminates in an amide
 <400> 410
 Xaa Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 411
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is Glucosyl-aminoxyacetyl
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Glucosyl-aminoxyacetyl linked to Arg via ttds linker
 <
 220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Linked to ttds, which terminates in an amide
 <400> 411
 Xaa Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 412
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is methioninesulfone
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (15)..(15)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 412
 Pro Xaa Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 413
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is norleucine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> C-terminal amidation

 <400> 413
 Pro Xaa Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 414

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 414
 Pro Asn Lys Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 415
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal acetylation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is methioninesulfone
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 415
 Arg Xaa Asp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15

<210> 416
 <211> 15
 <212> PRT
 <213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is norleucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> C-terminal amidation

<400> 416

Arg Xaa Asp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 417

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal acetylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> C-terminal amidation

<400> 417

Arg Asn Asp Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 418

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> N-terminal ttds
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is norleucine

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Linked to ttds, which terminates in an amide
 <400> 418
 Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 419
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal ttds
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Linked to ttds, which terminates in an amide
 <400>
 > 419
 Arg Asn Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15
 <210> 420
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Norleucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 420

Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 421

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is methioninesulfoxide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 421

Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 422

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 422

Glu Arg Gln Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 423

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is propargylglycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> C-terminal amidation

<400> 423

Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 424

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 2-thienylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 424

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is 1-naphthyl-alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 425

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 426

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is homophenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 426

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 427

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is s-benzyl-L-cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 427

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 428

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal ttds

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is cyclohexylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to ttds, which terminates in an amide

<400> 428

Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 429

<211> 10

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 429
 Lys Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210> 430
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(2)
 <223> Lys linked to Trp via ttds linker
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 430
 Lys Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp
 1 5 10
 <210
 > 431
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(3)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 431

Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 432

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (7)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 432

Xaa Xaa Leu Tyr Ile Glu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 433

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 433

Glu Arg Xaa Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Phe Glu Ile Val Trp

1 5 10 15

<210> 434

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <400> 434
 Arg Met Glu Phe Asp Val Trp Asp Leu Tyr Xaa Glu Ile Val Trp
 1 5 10 15