



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월15일  
(11) 등록번호 10-2657418  
(24) 등록일자 2024년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/17 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 27/06 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 38/1709 (2020.05)  
A61P 25/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7009422  
(22) 출원일자(국제) 2017년08월30일  
심사청구일자 2020년08월25일  
(85) 번역문제출일자 2019년04월02일  
(65) 공개번호 10-2019-0044665  
(43) 공개일자 2019년04월30일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/049460  
(87) 국제공개번호 WO 2018/045083  
국제공개일자 2018년03월08일  
(30) 우선권주장  
62/383,334 2016년09월02일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020140132342 A\*  
WO2013112912 A1  
JOURNAL OF NEUROSCI ENCE, Vol. 25, No. 25,  
pp. 5877-5883 (2005)  
WO1997041223 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
소레스, 크리스토퍼 제이  
미국, 캘리포니아주 92037, 라호야, 로다 드라이브 1330  
(72) 발명자  
소레스, 크리스토퍼 제이  
미국, 캘리포니아주 92037, 라호야, 로다 드라이브 1330  
(74) 대리인  
박중환

전체 청구항 수 : 총 32 항

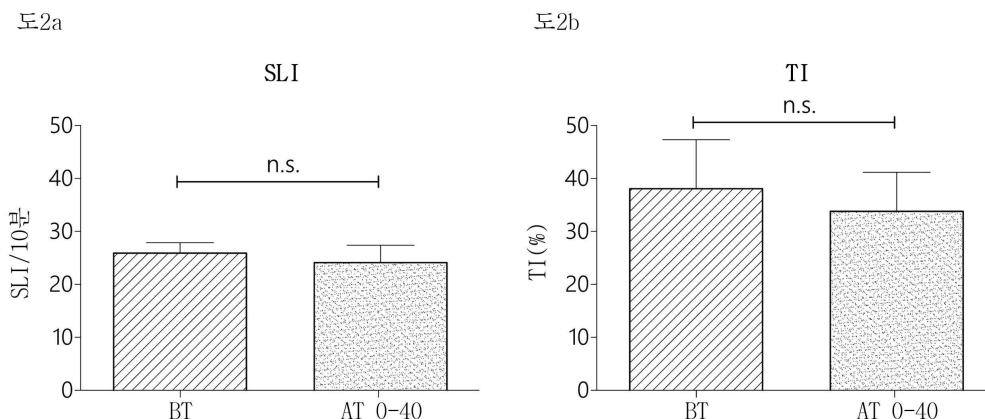
심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 **신경 보호 및 신경 질환에서의 CGRP 수용체 길항제의 용도**

(57) 요약

본원에서는 신경 손상의 치료 방법, 신경 보호 방법, 녹내장의 치료 방법 및 LDL 수준의 저하 방법을 포함하는 치료 방법이 제공된다. 상기 방법은 일반적으로 이를 필요로 하는 개인에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제 펩티드 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61P 27/06* (2018.01)

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 서열번호 1 내지 15, 57 및 58 중의 하나로 구성되는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 녹내장 치료용 약학 조성물:

서열번호 1

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 2

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 3

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 4

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 5

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 6

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 7

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 8

(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 9

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 10

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-

Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 11

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 12

(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 13

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>),

서열번호 14

(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>),

서열번호 15

(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 57

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는

서열번호 58

(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>)

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

제1항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 6**

제4항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측,

정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 상술한 값 중 2개의 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 양을 차지하는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 8**

제4항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 상술한 값 중 2개의 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 양을 차지하는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 9**

제5항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 상술한 값 중 2개의 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 양을 차지하는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 10**

제6항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 상술한 값 중 2개의 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 양을 차지하는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 12**

제4항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 13**

제5항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 14**

제6항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 15**

제7항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회

또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 16**

제8항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 17**

제9항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 18**

제10항에 있어서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 20**

제4항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 21**

제5항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 22**

제6항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 23**

제7항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 24**

제8항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 25**

제9항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 26**

제10항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 27**

제11항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 28**

제12항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 29**

제13항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 30**

제14항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 31**

제15항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 32**

제16항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 33**

제17항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**청구항 34**

제18항에 있어서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여되는 것인 녹내장 치료용 약학 조성물.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 모든 우선권 출원에 대한 문헌의 인용

[0002] 본 출원은 2016년 9월 2일자로 출원된 미국 가출원 제62/383,334호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전문은 본원에서 참고로 인용된다.

[0003] 서열목록, 표 또는 컴퓨터 프로그램 목록에 대한 인용

[0004] 본 특허 출원은 전자 형식의 서열목록과 함께 출원 중이다. 상기 서열목록은 2017년 8월 30일자로 생성된 15.9kb 크기의 CSOAR.003WO.TXT란 표제의 파일로서 제공된다. 정보는 서열목록의 전자 형식이며, 그 전체가 본원에서 참고로 인용된다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명의 실시형태는 신경 보호를 위한, 그리고 신경변성과 연관이 있는 급성 및 만성 질병 및 질환의 치료(예를 들어, 녹내장의 치료를 포함함)에서의 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체의 길항제의 치료 용도에 관한 것이다. 또한 본원에서는 길항제를 사용하여 높은 LDL 수준과 관련된 질병을 치료하는 방법이 제공된다.

**배경기술**

[0007] 펩티드의 칼시토닌 패밀리 멤버인 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP)는 강력한 37-아미노산 펩티드 혈관 확장제로서, 편두통, 및 열 상해와 같은 몇몇 통증 증후군의 발병에 중요한 역할을 한다. 혈관 확장에서의 이의 역할 이외에도, CGRP는 광범위한 생물학적 효과를 발휘할 수 있다.

- [0008] CGRP(칼시토닌 유전자 관련 펩티드)는 에번스(Evans) 등에게 허여된 미국 특허 제4,530,838호에 기술된 바와 같이 강력한 혈관 확장 및 강심 작용과 함께 감각 신경 펩티드로서 작용할 수 있는 펩티드 호르몬의 칼시토닌/칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CT/CGRP) 패밀리에서 연구가 많이 된 펩티드이다. CGRP는 중추 및 말초 신경계 둘 모두에서 존재하며, 자율 입력과 연관이 있는 제한된 양으로 배면각(dorsal horn)으로부터 감각의 입력을 수신하는 몸체 영역에 집중되어 있다. 뇌에서, 상기 펩티드는 감각 및 운동 뇌신경의 핵에 존재하고, 시상하부, 전 시각 영역(preoptic area), 복내측 시상(ventromedial thalamus), 해마(hippocampus) 등에 존재한다(문헌 [Poyner *et al.* 1992]).
- [0009] CT/CGRP 펩티드 패밀리는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP), 아드레노메둘린(adrenomedullin; ADM), 인터메딘(intermedin; IM), 칼시토닌(CT) 및 아밀린(amylin)을 포함한다. 이들 펩티드의 생물학적 작용은 밀접한 관계가 있는 2개의 II형 G 단백질 결합 수용체(GPCR)인 칼시토닌 수용체(CTR) 및 칼시토닌 유사 수용체(CRLR)에 결합함으로써 매개된다(문헌[Christopoulos, *et al.* 1999]; 문헌[Poyner *et al.* 2002]). 칼시토닌 수용체는 칼시토닌 작용을 위한 주요 매개인자이다. 그러나 이는, 상기 수용체가 수용체 활성 개질용 단백질(RAMP)과 결합되어 있는 경우에 우선적으로 아밀린과 결합한다(예를 들어, 문헌[Tilikaratne, *et al.* 2000] 참조). 클로닝 및 기능적 연구에 따르면 CGRP, ADM, IM, 및 보다 낮은 수준에서 아밀린이 CRLR과 3개의 수용체 활성 개질용 단백질(RAMP-1, RAMP-2 및 RAMP-3)의 다양한 조합과 유사하게 상호 작용하는 것으로 나타났다(예를 들어, 문헌[McLatchie *et al.* 1998] 및 문헌[Roh *et al.* 2004] 참조). 칼시토닌 유사 수용체(CRLR) 및 수용체 활성 개질용 단백질(RAMP)의 동시 발현은 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP), 아드레노메둘린(ADM) 및 인터메딘(IM)에 대한 기능성 이형 이량체 수용체를 생성하기 위해 필요로 한다. CRLR과 함께 RAMP-1의 동시 발현으로 인해 CGRP 수용체의 형성이 야기되는 반면, CRLR과 함께 RAMP-2 및 RAMP-3의 동시 발현으로 인해 ADM 및 IM 수용체가 각각 형성된다(문헌[Miret, *et al.* 2002]). IM은 3개의 AMP/CRLR 공수용체 모두에 대한 비선택적 작용제인 것으로 나타나 있다.
- [0010] CGRP는 CGRP 수용체에 결합함으로써 생물학적 반응을 개시한다. CGRP 수용체는 3개의 하위단위, 즉 칼시토닌 유사 수용체(CLR)로 지칭되는 7-막관통 단백질, 수용체 활성 개질용 단백질 1(RAMP1)로 지칭되는, 리간드 특이성을 결정하는 단일 막관통 단백질, 및 수용체 구성 단백질(RCP)로 지칭되는 세포 내 단백질로 구성되어 있다. CGRP 수용체는 세포 내 cAMP의 증가 및 단백질 키나아제 A(PKA)의 활성화를 야기하는 Gas 신호전달 경로와 결부되어 있다(문헌[Poyner *et al.*, 2002]).
- [0011] CGRP 수용체는, 예를 들어 1) 이들이 혈관의 이완을 유발할 수 있는 뇌혈관 평활근(문헌[Poyner *et al.*, 2002]); 2) CGRP이 신경성 염증 동안에 전염증성 사이토카인 및 염증성 물질을 방출하는 것으로 나타나 있는 경질막 비만 세포(문헌[Marquest *et al.*, 2006]); 3) 통각 전달을 담당하는 꼬리 뇌간(caudal brainstem) 내의 3차 핵 내에 있는 이차 감각 뉴런(문헌[Russo *et al.*, 2015]) 및 3차 신경절 뉴런(문헌[Zhang *et al.*, 2007])을 포함하는 다양한 영역에서 발견되고 있다.
- [0012] CGRP 수용체는 중추 및 말초 신경계에서 발현된다(문헌[Cumberbatch *et al.*, 1999]; 문헌[Marquez de Prado *et al.*, 2006]). CGRP에 대한 수용체 수준의 억제제는 CGRP 수용체의 과도한 활성화가 나타나는 병리 생리학 조건에서 유용한 것으로 추정된다. 이들 중 일부로는 신경성 혈관 확장, 신경성 염증, 편두통, 군발성 두통 및 기타 두통, 열 상해, 순환 쇼크, 폐경기 홍조 및 친식을 들 수 있다. CGRP 수용체 활성화는 특히 편두통의 발병에 연관되어 있다(문헌[Edvinsson *et al.* 2001]; 문헌[Grant *et al.*, 2002]). 편두통은 이의 병리와 함께 나타나는 두통의 세기로 유명하다. 편두통과 연관이 있는 두통은 편두통 사건(migraine event)과 연관이 있는 극심한 대뇌 혈관 확장에서 기인하는 것으로 추정된다. CGRP 함유 신경 섬유는 대뇌 및 경질막 혈관을 자극하며, 이때 CGRP는 혈관 확장을 연장키는 것으로 여겨진다(문헌[Moskowitz *et al.* 1992]). 게다가, CGRP의 혈청 수준은 편두통 동안에 증가하고(문헌[Goadsby, *et al.* 1990]), 항편두통 약물에 의한 치료로 인해 CGRP 수준이 두통의 완화와 일치하는 정상 수준으로 되돌아간다(문헌[Gallai, *et al.* 1995]). 편두통 환자는 대조군과 비교하여 증가된 CGRP 기저 수준을 나타낸다(문헌[Ashina, *et al.*, 2000]). 정맥 내 CGRP 주입은 편두통 환자에서 지속적인 두통을 유발한다(문헌[Lassen, *et al.* 2002]). CGRP 길항제 펩티드 및 편두통 치료에서의 이들의 용도는 2013년 3월 8일자로 출원된 미국 특허 출원 제13/821,936호(문헌[Soares *et al.*])에 개시되어 있으며, 이의 전문은 본원에서 참고로 인용된다.
- [0013] 또한 신경 상해는 신경 및 척수에서의 높은 수준의 CGRP를 초래할 수 있다. 엠디 바이오사이언시스(MD Biosciences)가 수행한 연구에서, CGRP mRNA의 수준은 좌골 신경 상해로 인해 신경염 신경병증이 지속된 돼지에서 현저하게 증가하였다(문헌[Castel *et al.* 2016]).

- [0014] 소분자, 펩티드 및 항체 길항제를 포함한, CGRP 수용체의 길항제가 공지되어 있다. CGRP 수용체의 소분자 길항제로는, 예를 들어 올세제판트(olcegepant), 텔카제판트(telcagepant) 및 유브로제판트(ubrogepant)과 같은 제판트(gepant)의 분자 부류를 들 수 있다. 펩티드 길항제로는, 예를 들어 CGRP(8-37), CGRP(28-37), [Tyr<sup>o</sup>]CGRP(28-37) 및 CGRP(12-37); h-α-CGRP(9-37), h-α-CGRP(10-37), h-α-CGRP(11-37)(문헌[Mimeault, M. *et al.*, 1992]); [Ala<sup>9</sup>]-h-α-CGRP(8-37), [Ala<sup>10</sup>]-h-α-CGRP(8-37), [Ala<sup>11</sup>]-h-α-CGRP(8-37) 및 [Ala<sup>12</sup>]-h-α-CGRP(8-37)(상기와 동일); 및 h-α-CGRP(19-37), h-α-CGRP(23-37) 및 아세틸-h-α-CGRP(19-37)(문헌[Rovero, P. *et al.* 1992])와 같은 절단형 CGRP 펩티드를 들 수 있다.
- [0015] CGRP 수용체의 비절단형 펩티드 길항제는, 예를 들어 본원에 개시되어 있으며, 2013년 8월 1일자로 공개된 소아레스(Soares, CJ)에게 허여된 PCT 특허 공개공보 제2013/112912호에 개시되어 있다. 이 같은 CGRP 수용체의 비절단형 또는 전장 펩티드 길항제는, 다수의 소분자 길항제에서 볼 수 있는 바와 같이, 탈표적 효과(off-target effect)를 갖는 것으로 예상되지 않는 고도로 강력한 길항제인 것으로 나타나 있다. 더욱이, AMG 334와 같은 CGRP 수용체에 결합하는 항체가 공지되어 있으며, LY2951742, ALD403 및 TEV-48125와 같은 CGRP 리간드에 대한 항체도 공지되어 있다. 지금까지, 이 같은 CGRP 수용체 및 리간드 항체는 편두통 및 골관절염 통증과 같은 통증 관련 질환의 치료에 사용하기 위해 연구되어 왔다.
- [0016] 매년, 전 세계의 수백만 명의 사람들이 상해 또는 질병에 의해 유발되는 신경변성의 피해를 보고 있다. 신경변성 질환이란 포괄적 용어는 뉴런의 사멸을 포함하는, 뉴런의 구조 및/또는 기능의 점진적인 손실을 지칭한다. 신경변성 질환의 예로는 녹내장, 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease), 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 당뇨병성 신경병증 및 헌팅턴병을 들 수 있다(문헌[Gupta, *et al.*, 2007]; 문헌[Song *et al.*, 2016]; 문헌[Mufson *et al.*]). 지금까지, 전형적으로 진행성 변성 및/또는 뉴런 세포의 사멸을 초래하고 환자의 사망을 초래할 수 있는 이 같은 질병에 대한 치료법이 존재하지 않는다. 신경변성은 분자 수준에서 전신 수준에 이르는 다수의 다양한 수준의 뉴런 회로에서 발견될 수 있다.
- [0017] 녹내장은 가장 흔한 실명 원인들 중 하나인 신경변성 질환으로, 전 세계적으로 7,000만 명 초과的人们에게 영향을 미친다. 시신경, 망막 및 뇌의 나이-관련 만성 변성 질환인 녹내장은 근위축성 측색 경화증을 포함하는, 신경계의 기타 만성 변성의 분자 및 세포 특징에 대해 유사성을 나타낸다. 녹내장을 야기하는 근본적인 기작은 여전히 연구 중에 있지만, 하나의 확립된 녹내장 원인은 섬유주대(trabecular meshwork)의 붕괴로 인해 야기된 안구 내 압력에서 유래하는 기계적 상해의 결과로 인한 망막 신경절 세포에 대한 손상이다(문헌[Nafissi *et al.* 2015]). 녹내장은 시신경에 대한 손상, 및 빈번하게 시력 상실을 초래하는 일군의 몇몇 눈병을 포함한다. 일반적으로 녹내장이 안구 내 압력(IOP)의 증가를 특징으로 할지라도, IOP의 부수적인 증가 없는 망막의 신경절 세포 및 시신경에 대한 손상 역시도 알려져 있는 녹내장의 형태(정상 안압 녹내장)이다. 유사하게, 유전적 돌연변이 및 산화적 손상은 신경절 세포의 세포사멸을 초래할 수 있다. 이 같이, 망막의 신경절 세포 및 시신경을 보호하기 위한 전략을 개발할 필요성이 존재한다.
- [0018] 녹내장에 대한 최근 검토에서, 주로 뇌에서 말초 신경 섬유에 축색돌기의 정상 기능에 영향을 미치는 질환인 축삭병증이 또한 녹내장을 초래할 수 있다는 것이 제안되었다(문헌[Chader *et al.*, 2016]). 시신경 및 시신경 유두(optic nerve head)에서의 변화는 환자가 점점 늙어감에 따라 녹내장 손상의 축적을 유발하는 시신경 섬유에서의 분자의 수송 장애를 포함할 수 있다. 특수한 뇌 구조의 상해가 녹내장의 초기 단계에서 또한 관찰된다. 또한 녹내장은 당뇨병성 눈병으로 인한 합병증에서 유래할 수 있다. 당뇨병에 걸린 사람들은 이들이 나이가 들어감에 따라 비당뇨병과 비교하여 녹내장에 걸릴 가능성이 2배이다.
- [0019] 따라서 신경변성은 몇몇 그룹의 사람들이 신경 섬유에 영향을 미치는 질병에 걸릴 위험성이 일반 모집단보다 실질적으로 높은 복합 질환이다. 신경변성 질환에 대한 가장 큰 위험 인자들 중 하나는 노화이다. 예를 들어, 산화적 스트레스뿐만 아니라 미토콘드리아 DNA 돌연변이는 노화 및 기타 신경변성 둘 모두와 연관되어 있다.
- [0020] 노화는 녹내장을 초래할 수 있는 다른 인자이다. 예를 들어, 노화는 원발성 개방각 녹내장(POAG)의 발생에서 역할을 할 수 있다. 이와 같이, 기타 나이 관련 질병에서의 진전은 다양한 치료의 개발에 유용할 수 있다. 예를 들어, 시각로(optic tract)의 뉴런을 보호하기 위해 개발되는 방법은, 예를 들어 알츠하이머 병 및 AMD와 같은, 뉴런 보호의 필요성이 있는 경우인 기타 신경계 질병에도 적용할 수 있다.
- [0021] 지금까지, FDA 승인된 프로스타글란딘(즉, 잘라탄(Xalatan), 루미간(Lumigan), 트라바탄 Z(Travatan Z) 및 레스쿨라(Rescula)), 베타-차단제(즉, 티모프틱 XE(Timoptic XE), 이스탈롤(Istalol) 및 베토프틱(Betopic)) 및 알파-아드레날린성 작용제(즉, 아이오피딘(iopidine), 알파간(Alphagan) 및 알파간-P)와 같은 치료제는 안구 내

압력을 낮추는데 초점을 맞추어 왔다. 이들 약물들 중 일부는 다른 목적으로 처음 사용되었지만, 나중에는 녹내장을 치료하는데 있어 안전하고 유용한 것으로 밝혀졌다. 이들 약물이 눈 표면에 도포되는 점안액(drop)이므로 이들은 위험성이 비교적 낮다. 그러나 이들 약물은 모든 녹내장의 사례에 효과적인 것은 아니며, 치료책으로 여겨지지 않지만, 이들은 치료 받은 환자에서 기능적 시력을 연장하기 위해 사용될 수 있다. 따라서 보다 양호한 질병 관리를 구현하여 시력 상실을 추가로 감소 또는 예방하는 요법에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

[0022] 뉴런을 보호하기 위한 방법은 신경변성 질환의 발병의 억제 및 뉴런(세포 사멸(세포자멸)에 대한 광수용체 세포와 같은 망막 뉴런을 포함함)의 손상의 억제를 초래할 수 있거나, 신경변성 질환의 진행 및 뉴런에 대한 연관 손상의 감속을 초래할 수 있다. 따라서 이들 새로운 방법은 신경 상해를 보호 및/또는 감속시키거나 말초 또는 중추 신경계에서 망막 뉴런 또는 신경을 보호하기 위해 사용될 수 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0023] 본 발명의 개시내용은, 예를 들어 펩티드 길항제를 포함하는 CGRP 수용체 길항제가 뉴런 사멸을 포함하는 뉴런 손상을 억제 또는 감소시키고 신경 보호를 제공하기 위해 사용될 수 있다는 발견에 기반을 두고 있다. CGRP 수용체 길항제 및 이를 포함하는 조성물은 신경변성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 제한적이지 않는 한, 이들 CGRP 길항제 펩티드 및 조성물은 급성 또는 만성 손상으로부터 뉴런을 보호하여 세포 사멸을 억제하거나 늦추며, 그 결과 뉴런 손상과 연관이 있는 질환(예를 들어, 녹내장, 신경병증, 자발적 신경 활성화 및 신경염)을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0024] LDL의 수준을 감소시켜 높은 LDL 수준에서 유래하는 질병을 치료하기 위한 CGRP 수용체 길항제의 용도가 또한 개시되어 있다.

[0025] 제1 양태에서, 신경의 자발적 활성화의 감소를 필요로 하는 환자에서 신경의 자발적 활성을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제(이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함함)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드이다:

[0026] [화학식 I]

[0027]  $X^1-Y^1-Z^1$

[0028] 상기 식에서,  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 영역의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>),

서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제의 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 5mg, 10mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회 또는 1주 3회, 또는 1주 4회 수행된다. 일부 실시형태에서, 자발적 신경 활성화는 신경 상해 또는 신경변성 질환에서 기인한다. 일부 실시형태에서, 상기 신경 상해는 물리적 상해, 당뇨병, 압, 당뇨병성 신경병증, 머리 상해, 발작, 감염, 또는 화학 요법제와 같은 약제 또는 약물의 섭취에서 기인한다. 일부 실시형태에서, 신경변성 질환은 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 녹내장, 뇌혈관 허혈, 운동 뉴런 질환, 치매, 당뇨병성 신경병증 또는 헌팅턴병이다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 신경변성 질환, 신경 혈관 장애, 또는 암과 같은 질병에 대한 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 약물은 자발적 신경 활성화 및/또는 신경 손상과 연관이 있다. 일부 실시형태에서, 신경 상해가 약제 또는 약물에서 유래하는 경우, 상기 약제 또는 약물은 심장약(즉, 알미트린(almitrine)), 항암제, 항생제(즉, 클로람페니콜, 시프로(Cipro)), 항진균제, 면역 억제제(즉, 사이클로스포린), 근육 이완제(즉, 하이드라잘린(hydrazaline)), 발작 치료제(즉, 페니토인(phenytoin)), 항바이러스제, HIV 치료제, 소염제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제(nootropic agent), 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 클로로퀸, 이소니아지드(isoniazid), 메트로니다졸(metronidazole), 니트로푸란토인(nitrofurantoin), 탈리도마이드(thalidomide), 에타네르셉트(etanercept), 인플릭시맵(infliximab), 레플루노마이드(leflunomide), 답손(dapsone), 페니토인, 디술피람(disulfiram), 디다노신(didanosine), 스타부딘(stavudine), 케날로그-40(Kenalog-40), 트리암시놀론(triamcinolone), 클리나코르트(Clinacort) 또는 구충제이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에게 약물을 도입, 제공 또는 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약물과 함께 사용된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 신경 활성화 기능의 수준을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 신경은 C-통각 수용기(C-Nociceptor) 또는 그룹 C 신경 섬유이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 CGRP 길항제를 투여하여 이를 필요로 하는 환자에서 자발적 신경 활성화와 연관이 있는 통증을 감소시키는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다.

[0029] 제2 양태에서, 신경 보호를 필요로 하는 환자에서 신경 보호를 제공하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자에

게 유효량의 CGRP 수용체 길항제(이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함함)를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드이다:

[0030] [화학식 I]

[0031]  $X^1-Y^1-Z^1$

[0032] 상기 식에서,  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 절편의 C-말단 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 5mg, 10mg, 40mg,

50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회 또는 1주 3회, 또는 1주 4회 수행된다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 신경장애, 신경변성 질환, 또는 암과 같은 질병을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 신경 장애는 물리적 장애, 당뇨병, 암, 당뇨병성 신경병증, 머리 장애, 발작, 감염, 또는 화학 요법제와 같은 약제 또는 약물의 섭취에서 유래한다. 일부 실시형태에서, 상기 신경변성 질환은 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 녹내장, 뇌혈관 허혈, 운동 뉴런 질환, 치매, 당뇨병성 신경병증, 헌팅턴병, 발작 또는 머리 장애이다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 신경 보호 치료를 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 신경 활성 기능의 수준을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 약물은 뉴런 기능장애와 관련된 부작용과 연관되어 있다. 일부 실시형태에서, 상기 뉴런 기능장애와 연관되어 있는 약물은 심장약(즉, 알미트린), 항암제, 항생제(즉, 클로람페니콜, 시프로), 항진균제, 면역 억제제(즉, 사이클로스포린), 근육 이완제(즉, 하이드라잘린), 발작 치료제(즉, 페니토인), 항바이러스제, HIV 치료제, 소염제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제, 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 클로로퀸, 이소니아지드, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 탈리도마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 답손, 페니토인, 디술피람, 디다노신, 스타부딘, 케날로그-40, 트리암시놀론, 클리나코르트 또는 구충제이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에게 약물을 도입, 제공 또는 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 상기 약물과 함께 사용된다.

[0033] 제3 양태에서, 신경염 치료를 필요로 하는 환자에서 신경염을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0034] [화학식 I]

[0035]  $X^1-Y^1-Z^1$

[0036] 상기 식에서,  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 절편(영역)의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치에서 발견되는 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-

Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>)

중 하나로 개시된 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 5mg, 10mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회 또는 1주 3회, 또는 1주 4회 수행된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 신경 활성 기능의 수준을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 약물은 뉴런 기능장애를 유발할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 신경염은 물리적 상해, 혈관 상해, 독소, 노화, 유전 질환, 감염(바이러스 또는 세균 감염), 디프테리아, 대상포진, 나병, 라임병(Lyme disease), 화학 요법과 같은 화학적 상해, 방사선 요법, 알코올 중독, 자가면역질환, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 각기병(비타민 B1 결핍), 암, 셀리악병(Celiac disease), 당뇨병(당뇨병성 신경병증), 갑상선 기능 저하증, 포르피린증(porphyrin), 비타민 B12 결핍, 비타민 B6 과다, 상완 신경염(brachial neuritis), 두부 신경염(cranial neuritis), 벨마비(Bell's palsy), 시신경염(optic neuritis) 또는 전정 신경염(vestibular neuritis)에서 유래한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 뉴런 기능장애를 유발하는 약물은 심장약(즉, 알미트린), 항암제, 항생제(즉, 클로람페니콜, 시프로), 항진균제, 면역 억제제(즉, 사이클로스포린), 근육 이완제(즉, 하이드라잘린), 발작 치료제(즉, 페니토인), 항바이러스제, HIV 치료제, 소염제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제, 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 클로로퀸, 이소니아지드, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 탈리도마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 답손, 페니토인, 디술피람, 디다노신, 스타부딘, 케날로그-40, 트리암시놀론, 클리나코르트 또는 구충제이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에 약물을 도입, 제공 또는 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0037] 제4 양태에서, 환자에서 녹내장을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0038] [화학식 I]

[0039] X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-Z<sup>1</sup>

[0040]

상기 식에서,  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 절편의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 영역의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 수행된다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 당뇨병에 걸려 있다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 녹내장에 대한 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 약물은 신경 또는 중추 신경계 손상 또는 뉴

런 기능장애(즉, 베타 차단제)를 유발할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에게 약물을 도입, 제공 또는 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 상기 약물과 함께 사용된다.

[0041] 제5 양태에서, LDL 감소를 필요로 하는 환자에서 LDL을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0042] [화학식 I]

[0043]  $X^1-Y^1-Z^1$

[0044] 상기 식에서,  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 영역의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-

Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 혈액 중 높은 LDL 농도를 겪고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 LDL의 수준 또는 양을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 남성이다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 가족성 고콜레스테롤혈증에 걸려 있다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 정맥 내, 협측, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 수행된다.

[0045] 제6 양태에서, 신경 손상 또는 신경 염증으로부터 환자를 보호하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 허혈 후 사건(post-ischemic event)을 겪고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0046] [화학식 I]

[0047] X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-Z<sup>1</sup>

[0048] 상기 식에서, X<sup>1</sup>은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 영역의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고; Y<sup>1</sup>은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고; Z<sup>1</sup>은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 Z<sup>1</sup> 영역의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-

Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 기재되는 서열을 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 수행된다.

[0049] 제7 양태에서, 신경의 자발적 신경 활성화의 감소를 필요로 하는 환자에서 신경의 자발적 신경 활성을 감소시키는 데 사용하기 위한 유효량의 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드이다:

[0050] [화학식 I]

[0051] X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-Z<sup>1</sup>

[0052] 상기 식에서,

[0053] X<sup>1</sup>은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 영역의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;

[0054] Y<sup>1</sup>은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;

[0055] Z<sup>1</sup>은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호

6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 사용을 위한 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 5mg, 10mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 또는 1주 4회 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 자발적 신경 활성화는 신경 장애 또는 신경변성 질환에서 기인한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 신경 장애는 물리적 장애, 당뇨병, 암, 당뇨병성 신경병증, 머리 장애, 발작, 감염, 또는 화학 요법제와 같은 약제 또는 약물의 섭취에서 유래한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 신경변성 질환은 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 녹내장, 뇌혈관 허혈, 운동 뉴런 질환, 치매, 당뇨병성 신경병증 또는 헌팅턴병이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 신경변성 질환, 신경 혈관 장애, 또는 암과 같은 질병에 대한 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 신경 장애는 약제 또는 약물에서 유래하며, 이때 상기 약제 또는 약물은 심장약(즉, 알미트린), 항암제, 항생제(즉, 클로람페니콜, 시프로), 항진균제, 면역 억제제(즉, 사이클로스포린), 근육 이완제(즉, 하이드라잘린), 발작 치료제(즉, 페니토인), 항바이러스제, HIV 치료제, 소염제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제, 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 클로로퀸, 이소니아지드, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 탈리도마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맵, 레플루노마이드, 답손, 페니토인, 디술피람, 디다노신,

스타부딘, 케날로그-40, 트리암시놀론, 클리나코르트 또는 구충제이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 상기 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 상기 약물과 함께 사용된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 신경 활성 기능의 수준은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에서 상기 환자에서 모니터링 또는 측정된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 신경은 C-통각 수용기 또는 그룹 C 신경 섬유이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 이를 필요로 하는 환자에서 자발적 신경 활성화와 연관이 있는 통증을 감소시킨다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다.

[0056] 제8 양태에서, 신경 보호를 필요로 하는 환자에서 신경 보호를 제공하는데 사용하기 위한 유효량의 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드이다:

[0057] [화학식 I]

[0058]  $X^1-Y^1-Z^1$

[0059] 상기 식에서,

[0060]  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 절편의 C-말단 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;

[0061]  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;

[0062]  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-

Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 5mg, 10mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 또는 1주 4회 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 신경 상해, 신경변성 질환, 또는 암과 같은 질병을 앓고 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 신경 상해는 물리적 상해, 당뇨병, 암, 당뇨병성 신경병증, 머리 상해, 발작, 감염, 또는 화학 요법제와 같은 약제 또는 약물의 섭취에서 유래한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약제 또는 약물은 뉴런 기능장애와 관련된 부작용과 연관이 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 신경변성 질환은 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 크로이츠펠트-야콥병, 간질, 파킨슨병, 알츠하이머병, 녹내장, 뇌혈관 허혈, 운동 뉴런 질환, 치매, 당뇨병성 신경병증, 헌팅턴병, 발작 또는 머리 상해이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 신경 보호 치료를 받도록 식별 또는 선택되었다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 신경 활성화 기능의 수준은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 모니터링 또는 측정된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 뉴런 기능장애와 관련된 부작용과 연관이 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 뉴런 기능장애와 연관이 있는 약물은 심장약(즉, 알미트린), 항암제, 항생제(즉, 클로람페니콜, 시프로), 항진균제, 면역 억제제(즉, 사이클로스포린), 근육 이완제(즉, 하이드라잘린), 발작 치료제(즉, 페니토인), 항바이러스제, HIV 치료제, 소염제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제, 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 클로로퀸, 이소니아지드, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 탈리도마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 담손, 페니토인, 디술피람, 디다노신, 스타부딘, 케날로그-40, 트리암시놀론, 클리나코르트 또는 구충제이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에 도입, 제공 또는 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 상기 약물과 함께 사용된다.

- [0063] 제9 양태에서, 신경염의 치료를 필요로 하는 환자에서 신경염을 치료하는데 사용하기 위한 유효량의 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 화학식 I의 구조를 포함한다:
- [0064] [화학식 I]
- [0065]  $X^1-Y^1-Z^1$
- [0066] 상기 식에서,
- [0067]  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 절편(영역)의 C-말단에 있는 아미노산 잔기는 Cys이고, 상기 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치에서 발견되는 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;
- [0068]  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;
- [0069]  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-

Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 5mg, 10mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회, 또는 1주 4회 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 신경 활성 기능의 수준은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 모니터링 또는 측정된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 뉴런 기능장애를 유발할 수 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 뉴런 기능장애를 유발하는 약물은 심장약(즉, 알미트린), 항암제, 항생제(즉, 클로람페니콜, 시프로), 항진균제, 면역 억제제(즉, 사이클로스포린), 근육 이완제(즉, 하이드라잘린), 발작 치료제(즉, 페니토인), 항바이러스제, HIV 치료제, 소염제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제, 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 클로로퀸, 이소니아지드, 메트로니다졸, 니트로푸란토인, 탈리도마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 레플루노마이드, 답손, 페니토인, 디술피람, 디다노신, 스타부딘, 케날로그-40, 트리암시놀론, 클리나코르트 또는 구충제이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 신경염은 물리적 상해, 혈관 상해, 독소, 노화, 유전 질환, 감염(바이러스 또는 세균 감염), 디프테리아, 대상 포진, 나병, 라임병, 화학 요법과 같은 화학적 상해, 방사선 요법, 알코올 중독, 자가면역질환, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 각기병(비타민 B1 결핍), 암, 셀리악병, 당뇨병(당뇨병성 신경병증), 갑상선 기능 저하증, 포르피린증, 비타민 B12 결핍, 비타민 B6 과다, 상완 신경염, 두부 신경염, 벨마비, 시신경염 또는 전정 신경염에서 유래한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 상기 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 투여된다.

[0070] 제10 양태에서, 환자에서 녹내장을 치료하는데 사용하기 위한 유효량의 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0071] [화학식 I]



[0073] 상기 식에서,

[0074] X<sup>1</sup>은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 절편의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;

[0075] Y<sup>1</sup>은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는

리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는 α-나선을 포함하고;

[0076]

Z<sup>1</sup>은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 영역의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50μg, 60μg, 70μg, 80μg, 90μg, 100μg, 200μg, 300μg, 400μg, 500μg, 600μg, 700μg, 800μg, 900μg, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제

의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 당뇨병에 걸려 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 녹내장에 대한 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 신경 또는 중추 신경계 손상 또는 뉴런 기능장애와 연관이 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 베타 차단제이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 약물은 상기 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에 도입, 제공 또는 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 상기 약물과 함께 사용된다.

[0077] 제11 양태에서, LDL 감소를 필요로 하는 환자에서 LDL을 감소시키는데 사용하기 위한 유효량의 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0078] [화학식 I]

[0079]  $X^1-Y^1-Z^1$

[0080] 상기 식에서,

[0081]  $X^1$ 은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 영역의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;

[0082]  $Y^1$ 은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;

[0083]  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-

Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 혈액 중 높은 LDL 농도를 겪고 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자에서의 LDL의 수준 또는 양은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 모니터링 또는 측정된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 남성이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 가족성 고콜레스테롤혈증에 걸려 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여된다.

[0084] 제12 양태에서, 신경 손상 또는 신경 염증으로부터 환자를 보호하는데 사용하기 위한 유효량의 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 환자는 허혈 후 사건을 겪고 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하는 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:

[0085] [화학식 I]

[0086] X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-Z<sup>1</sup>

[0087] 상기 식에서,

[0088] X<sup>1</sup>은 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기만이 시스테인(Cys)이고, 상기 영역의 C-말단에 있는 잔기는 Cys이고, 상기 영역의 C-말단 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 인간 CGRP의 6번 위치의 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;

[0089] Y<sup>1</sup>은 중심 코어 영역이며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;

[0090] Z<sup>1</sup>은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 Z<sup>1</sup> 영역의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길

항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 서열번호 1(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 2(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 3(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 4(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 5(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 6(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 7(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 8(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 9(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 10(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 11(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 12(NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 13(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>), 서열번호 14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>), 서열번호 15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>), 서열번호 57(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 또는 서열번호 58(NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>) 중 하나로 개시된 서열 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입, 피하 주입, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 흡입, 근육 내, 설하 또는 경구 투여용으로 제형화된 약학적 비히클 내에 있다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제는 적어도 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 투여된다. 상기 사용을 위한 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체 길항제의 일부 실시형태에서, 상기 유효량은 약 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg 또는 1000mg의 양을 차지하거나, 임의의 2개의 상술한 값으로 한정되는 범위 사이에 있는 임의의 양을 차지한다.

**도면의 간단한 설명**

[0091] 도 1은 CGRP 길항제(서열번호 1; NH<sub>2</sub>-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSKAF-NH<sub>2</sub>)의 투여 이전 및 이후에 자발적 활성 C-통각 수용기의 예를 보여준다. 상부 패널은 수용영역(receptive field)의 자극에 대한 반응에서의 기록된 전기적 활성에 대한 개별 주사(sweep)이다. 하부 패널은 자발적 C 통각 수용기의 프로파일을 보여주는 지연 래스터 도표(latency raster plot)이다. 화살표는 CGRP 길항제 화합물의 투여 순간을 나타낸다.

도 2a 및 도 2b는 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전 및 이후에 자발적 활성에 대한 분석을 보여준다. 도 2a 및

도 2b는 CGRP 수용체 길항제의 투여 10분 전 및 10분 후에 수득된 자발적 활성의 2개의 척도인 SLI/10분(도 2a)와 TI(%) (도 2b)에 대한 비교를 보여준다. 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다(대응 표본 t-검정).

도 3a 및 도 3b는 CGRP 수용체 길항제의 투여 이후의 자발적 활성에 대한 분석을 보여준다. 약물 투여 이후 90분 내내 각 10분 빈(bin)에 대해 수득된, 자발적 활성에 대한 2개의 측정치인 SLI/10분(도 3a)과 TI(%) (도 3b)의 비교에서 나타나 있다.

도 4a 및 도 4b는 RGC(레티놀 신경절 세포)의 개수에 대한 측정을 보여준다. 도 4a는 Brn3a 양성 프로파일의 개수가 대측성 대조군 눈과 비교할 때 비히클 그룹의 레이저 조사된 눈에서 20.3% 유의하게 감소한다는 것을 보여준다(대응 표본 t-검정, P = 0.042). 도 4b는 Brn3a 양성 세포의 개수가 CGRP 길항제 그룹(서열번호 1; NH<sub>2</sub>-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRNVGSKAF-NH<sub>2</sub>)에서 3.0% 증가한다는 것을 보여준다(P = 0.43).

도 5a 및 도 5b는 총 개수의 시신경 축색돌기가 접속되는 실험에 대한 실험 데이터를 보여준다. 도 5a(대조군) 및 도 5b(CGRP 수용체 길항제(서열번호 1; NH<sub>2</sub>-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRNVGSKAF-NH<sub>2</sub>))는, 비히클 치료 그룹이 모든 치료 그룹 중에서 총 개수의 축색돌기에서 가장 큰 감소를 나타냈고, CGRP 길항제(서열번호 1; NH<sub>2</sub>-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRNVGSKAF-NH<sub>2</sub>) 그룹이 총 개수의 축색돌기에서 가장 작은 감소를 나타냈을지라도 총 개수의 시신경 축색돌기가 어떠한 치료 그룹에서도 레이저 조사된 눈과 대측성 대조군 눈 사이에 유의한 차이가 없다는 것을 보여준다(대응 표본 t-검정, 모든 그룹에서 P > 0.05).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0092] 정의

[0093] 달리 한정하지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 흔히 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0094] 측정 가능한 값을 지칭하는 경우에 본원에서 사용된 바와 같이, "약"은 소정의 값으로부터의 ±20% 또는 ±10%, 보다 바람직하게는 ±5%, 더 더욱 바람직하게는 ±1%, 및 더욱 더 바람직하게는 ±0.1%의 변화를 포함한다는 것을 의미한다.

[0095] 본원에서 사용된 바와 같이, "길항제"는 상보적인 생물학적 활성 수용체에 결합하고 수용체의 생리학적 반응을 억제하는 생물학적 활성 리간드를 지칭한다. 일례로, 본원에서 사용된 바와 같이, "CGRP 수용체 길항제" 및 "CGRP 길항제"는 CGRP 수용체에 결합하고 이러한 수용체의 생리학적 반응을 억제하는 리간드를 지칭한다.

[0096] 본원에서 사용된 바와 같이, "작용제"는 상보적인 생물학적 활성 수용체에 결합하고 상기 후자를 활성화시켜 상기 수용체에서 생물학적 반응을 유발하거나 상기 수용체의 기존 생물학적 활성을 향상시키는 생물학적 활성 리간드를 지칭한다.

[0097] 본원에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 염"은 제약 산업에서 흔히 사용되는 비독성 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 암모늄 염을 지칭하고, 상기 염으로는 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘, 마그네슘, 바륨, 암모늄 및 프로타민 아연 염을 들 수 있으며, 이들 염은 당해 기술분야에서 널리 알려져 있는 방법에 의해 제조된다. 또한 상기 용어는 본원에서 개시된 개질된 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 길항제를 적합한 유기산 또는 무기산과 반응 시킴으로써 일반적으로 제조되는 비독성 산 부가 염을 포함한다. 대표적인 염으로는 염산염, 브롬화수소산염, 설페이트, 바이설페이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발레레이트, 올레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프실레이트 등을 들 수 있다. 따라서, 상기 용어는 유리 염기의 생물학적 유효성 및 물성을 보유하고 있으며, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등 과 같은 무기산, 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 유기산과 함께 생물학적으로 형성되지 않거나 달리 바람직하지 않지만 이들 산과 함께 형성되는 염을 지칭한다. 전구약물로서 약학적으로 허용 가능한 염을 설명하기 위해, 문헌 [Bundgaard *et al.*, 1985]을 참고한다.

[0098] 본원에서 확인된 서열에 대한 "아미노산 서열 동일성 비율(%)"은 최대 서열 동일성 비율을 달성하기 위해, 필요한 경우, 서열을 정렬하고 간극을 도입하지만 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않은 후에 참고 서열에서 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 내의 아미노산 잔기의 비율(%)로서 정의된다. 아미노산 서

열 동일성 비율을 결정하기 위한 정렬은 당해 기술분야의 범주 내에 속하는 다양한 방식, 예를 들면 BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 이용하여 구현될 수 있다. 당업자라면 비교될 서열의 전장에 대한 최대 정렬을 구현하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는, 정렬을 측정하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다. 예를 들어, WU-BLAST-2 컴퓨터 프로그램(문헌[Altschul *et al.*, *Methods in Enzymology*, 266: 460-480 (1996)])을 이용하여 생성된 아미노산 서열 동일성 값(%)은 몇몇 검색 매개변수를 이용하여 이들 대부분은 디폴트 값으로 설정된다. 디폴트 값으로 설정되지 않은 이들 매개변수(즉, 조절 가능한 매개변수)는 하기 값으로 설정된다: 중첩 범위(overlap span) = 1, 중첩 분율(overlap fraction) = 0.125, 워드 역치(word threshold; T) = 11 및 측정 행렬(scoring matrix) = BLOSUM62. 아미노산 서열 동일성 값(%)은 (a) WU-BLAST-2로 측정할 때 표 2에서 제공되는 참고용 키메라 수용체 서열의 폴리펩티드 아미노산 서열의 각각 또는 모두와 관심 있는 비교용 아미노산 서열 간의 일치하는 동일한 아미노산 잔기의 개수를 (b) 관심 있는 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 총 개수로 나눔으로써 측정된다. 일부 대안예에서, 아미노산 또는 핵산의 서열 동일성 비율은 컴퓨터 소프트웨어에 의해 측정된다.

[0099] 본원에서 사용된 바와 같이, "자발적 신경 활성화" 또는 "신경의 자발적 활성화"는 신경계에서의 신경 진동 또는 리드미컬하거나 반복적인 신경 활성을 지칭한다. 이러한 진동은 개개의 뉴런에 의해 또는 뉴런 간의 상호작용에 의해 다수의 방식으로 생성될 수 있다. 이들 신경 진동은, 예를 들어 파킨슨병을 앓고 있는 환자에서 간질 및 떨림(tremor)에서의 발작 활성화 동안에 신경 질환에 중요한 역할을 할 수 있다. 간질은 발작을 특징으로 하는 흔한 만성 신경 질환이다. 본원에서 기술된 바와 같이, 떨림은 하나 이상의 신체 일부의 전후 움직임을 수반하는, 불수의 다소 리드미컬한 근육 수축 및 이완일 수 있다. 대부분의 흔한 떨림은 손, 팔, 눈, 얼굴, 머리, 성대, 몸통 및 다리의 떨림을 포함할 수 있다. 자발적 신경 활성화는 또한 신경에 대한 부분 손상 이후에 C-섬유에서 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 신경 상해 이후에 환자의 신경에서 자발적 활성을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 펩티드 길항제이다. 일부 실시형태에서, 상기 펩티드 길항제는 서열번호 1 내지 서열번호 15, 서열번호 57 및 서열번호 58 중 임의의 서열로 개시된 서열을 포함한다. 본원의 예시적인 실시형태에 기술된 바와 같이, 서열번호 1로 개시된 서열을 포함하는 펩티드 길항제는 C-통각 수용기 및 C 신경 섬유에서의 병리적인 자발적 활성을 갖는 래트 모델에 사용되었다.

[0100] 본원에서 사용된 바와 같이, "신경변성 질환"은 종종 시냅스에 의해 서로 연결되어 있는 특정 뉴런 개체의 진행성 기능장애, 변성 및 사멸을 특징으로 하는 일군의 유전적 또는 산발적 병태를 갖는 임의의 질병이다. 본원에서 사용된 바와 같이, "신경변성"은 뉴런의 구조 또는 기능의 점진적인 손실을 지칭하며, 뉴런의 사멸을 포함할 수 있다. 신경변성은, 예를 들어 균형, 움직임, 대화, 호흡, 시력 및 심장 기능과 같은 신체 활동에 영향을 미칠 수 있는 신경변성 신경 질환에 의해 유발될 수 있다. 신경변성의 원인에 대한 예는 유전, 의학적 병태, 알코올 중독, 종양, 뇌졸중, 독소, 화학물질 및 바이러스에 대한 소인을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 경우, 상기 원인은 알려져 있지 않다. 변성 신경 질환 또는 신경변성 질환은, 예를 들어 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 프리드리히 운동실조증(Friedreich's ataxia), 헌팅턴병, 루이소체병(Lewy body disease), 파킨슨병, 척수 근육 위축증(spinal muscular atrophy), 당뇨병성 신경병증 및 녹내장을 포함할 수 있다. 본원에서 제공된 일부 실시형태에서, 신경변성의 영향을 치료, 예방 또는 개선하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 신경변성의 원인은 유전, 의학적 병태, 알코올 중독, 종양, 뇌졸중, 독소, 화학물질 및 바이러스에 대한 소인에서 기인할 수 있다.

[0101] 본원에서 사용된 바와 같이, "신경 혈관 장애" 또는 "신경근 질환"은 직접적으로(수의근의 병리 상태인 경우) 또는 간접적으로(신경 또는 신경근 접합부의 병리 상태인 경우) 근육의 기능을 손상시킬 수 있는 다수의 질병 및 질환을 포함한다. 제한적이지 않는 한, 신경 혈관 장애는 근력 약화, 경직, 근육 제어의 상실, 간대성근경련(myoclonus; 연축(twitching)), 경련(spasming) 및 근육통(근육 통증)을 포함할 수 있다.

[0102] 본원에서 사용된 바와 같이, "신경염" 또는 "신경 상해"란 용어는 열상과 같은 말초 신경에 대한 상해, 국부 좌상, 긴장/견인 상해, 압박, 약물 주사 상해, 약물, 화학 요법제, 신경 혈관 장애, 전기 상해, 와신경총 마비(brachial plexus injury), 하수족 상해, 비골 신경 및 좌골 신경에 대한 상해, 대퇴 신경통(외측 대퇴부 피부 신경 및 대퇴부 신경에 대한 상해), 척수 부신경 상해(척수 부신경 및 뇌신경에 대한 상해) 및 외상성 신경 상해를 포함할 수 있다. 본원에 기술된 일부 실시형태에서, 신경 상해를 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 신경 상해는 열상, 국부 좌상, 긴장/견인 상해, 압박, 약물 주사 상해, 전기 상해, 와신경총 상해, 하수족 상해, 비골 신경 및 좌골 신경에 대한 상해, 대퇴 신경통(외측 대퇴부 피부 신경 및 대퇴부 신경에 대한 상해) 또는 척수 부신경 상해(척수 부신경 및 뇌신경에 대한 상해)에서 유래한다. 또

한 신경 상해는 신경변성을 초래할 수 있다. 신경 상해 및 신경변성 질환에 대한 치료제는 세포주기 억제제, 신경 보호제, 항정신제, 항경련제, 불안 완화 약물, 항정신병 치료제, 진통제, 혈관 보호제, 아미로이드 형성 억제제, 면역 조절제, 소염제, 항과킨슨제, 면역 억제제, 혈관 확장제, 면역 자극제, 혈관 보호제, 대사 조절제, 혈압 강하제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제, 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 신경 영양제, 대사 활성화제, 이온 이동성 글루타메이트 수용체 길항제, 혈압 강하 약제, 고콜레스테롤혈증 치료제, 아미로이드 형성 억제 약제, 불안 완화제; 조영제; BDZ 작용제, IV급 부정맥 치료제, TRH 작용제 및 심장 보호제를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 신경염에 대한 약물은 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 케날로그-40, 트리암시놀론 또는 클리나코르트를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 신경염은 자발적 신경 활성을 초래할 수 있다.

[0103] 본원에서 사용된 바와 같이, "신경 보호"란 용어는 뉴런 구조 및/또는 기능의 보존을 지칭한다. 신경변성 손상 동안에 뉴런 온전성(neuronal integrity)의 상대적 보존은 시간의 경과에 따른 뉴런 손실률의 감소를 의미한다. 이와 같이, 신경에 대한 추가적인 손상을 방지하기 위한 방법의 개발이 이루어져 왔다. 예를 들어, 산화적 스트레스 수준의 증가는 산화적 스트레스에 의한 보다 많은 손상을 추가로 초래할 수 있는 신경 염증에 의해 부분적으로 야기될 수 있다. 제한적이지 않는 한, 아세틸시스테인, 코신(cocin), 어유(fish oil) 및 레스베라트롤(resveratrol)과 같은 산화 방지제는 신경 보호에서의 이들의 역할을 조사하기 위해 시험하였다. 본원에 기술된 일부 실시형태에서, 신경 보호를 필요로 하는 환자에서 신경 보호를 제공하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0104] 화학 요법 약물과 같은 일부 약제는 신경 독성 또는 신경병증에 의해 신경계 세포에 영향을 미칠 수 있다. 화학 요법 약물은 중추 신경계, 말초 신경계, 및 뇌신경으로 지칭되는 말초 신경계의 일부에 영향을 미치거나 이를 손상시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 신경 손상을 겪고 있는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 신경 손상은 화학 요법제와 같은 약제에 의해 유발된다. 일부 실시형태에서, 상기 화학 요법제는 시스플라틴(cisplatin), 시스플라틴(cisplatinum), 플라타민(platamin), 네로플라틴, 시스마플라트(cismaplat) 또는 시스-디아민디클로리도플라티늄(III)의 사용을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 이들 유형의 화학 요법제의 사용은 신경 독성을 유발할 수 있으며, 여기에는 시각 인지 및 청력 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0105] 본원에서 사용된 바와 같이, "C-통각 수용기"란 용어는 척수 및 뇌에 신호를 보냄으로써 손상 또는 강력한 손상 자극에 반응하는 감각 신경 세포이다. 이러한 과정은 통각(nociception)으로 지칭되며, 지각적 존재(sentient beings)에서의 통증 인지를 야기할 수 있다. 통각 수용기는 외부적으로 또는 내부적으로 유해 자극을 유발할 수 있는 신체의 임의의 영역에서 발견되는 감각 뉴런이다. 제한적이지 않는 한, 이들은, 예를 들어 피부(피부 통각 수용기), 각막 및 점막과 같은 조직에서 발견될 수 있다. 내부 통각 수용기는 근육, 관절, 방광, 내장과 같은 다양한 장기에 있으며, 소화관을 따라 계속되어 있다. 이들 뉴런의 세포체는 배근 신경절 또는 3차 신경절 중 하나에 위치한다. 3차 신경절은 얼굴에 대한 특수 신경인 반면, 배근 신경절은 신체의 나머지 부분과 관련이 있다. 본원에 기술된 일부 실시형태에서, 신경 상해를 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 신경 상해는 C-통각 수용기에 있거나, 그룹 C 신경 섬유 내에 있다.

[0106] 본원에서 사용된 바와 같이, "그룹 C 신경 섬유"란 용어는 중추 신경계 및 말초 신경계 내의 3개의 유형의 신경 섬유 중 하나이다. 상기 그룹 C 섬유는 무소초화 되고, 직경이 작고 전도 속도가 낮다. 이들은 자율 신경계(ANS) 내의 신경절 이후 섬유(postganglionic fiber) 및 배근에 있는 신경 섬유(IV 섬유)를 포함한다. 이들 섬유는 감각 정보를 갖고 있다. 이들 신경 섬유에 대한 손상 또는 상해로 인해 신경병성 통증이 유발된다.

[0107] 본원에서 사용된 바와 같이, "근신경전도검사법(electromyoneurography)"(EMNG)란 용어는 신경 활성의 수준을 시험하기 위한 방법이다. EMNG는 근육 활성의 전기 기록과 동시에 자극 인가 시에 말초 신경의 전도 속도를 측정하기 위한 심전도검사법(electromyography)과 신경전도검사법(electroneurography)을 결합하여 사용하는 것이다. 본원에 기술된 일부 실시형태에서, 환자에서 신경 상해를 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 환자는 유효량의 CGRP 길항제 퀵티드가 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 신경 활성 기능의 수준을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 모니터링은 근신경전도검사법에 의해 수행된다.

[0108] 본원에서 사용된 바와 같이, "신경 전도 속도 시험(NCV)"이란 용어는 인체의 운동 및 감각 신경의 전기 전도 기

능 및 능력을 평가하는데 흔히 사용된다. 신경 전도 속도(NCV)는 이러한 시험 동안에 이루어지는 일반적인 측정치이다. 신경 전도 속도 시험에서는 전기 충격이 신경을 따라 얼마나 빨리 움직이는지를 측정한다. 본원에 기술된 일부 실시형태에서, 환자에서 신경 상해를 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 환자에는 유효량의 CGRP 길항제 펩티드가 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 신경 활성 기능의 수준을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 모니터링은 신경 전도 속도 시험에 의해 수행된다.

[0109] 본원에서 사용된 바와 같이, "당뇨병"이란 용어는 장기간에 걸쳐 높은 혈당 수준이 존재하는 일군의 대사 질환이다. 본원에 기술된 바와 같이, "당뇨병성 신경병증"은 한 개인이 당뇨병에 걸린 경우에 발생할 수 있는 유형의 신경 손상을 지칭한다. 고혈당은 환자의 신체 전반에 걸쳐 신경 섬유를 손상시킬 수 있지만, 당뇨병성 신경병증은, 예를 들어 종종 다리 및 발에서 신경을 손상시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 신경병증을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 제공되며, 이때 상기 환자에는 유효량의 CGRP 길항제가 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 신경병증은 당뇨병성 신경병증이다.

[0110] 당뇨병성 신경병증은 흔한 당뇨병의 심각한 합병증이다. 여전히 당뇨병자는 종종 당뇨병성 신경병증을 예방할 수 있거나, 엄격한 혈당 조절 및 건강한 생활방식으로 이의 진행을 늦출 수 있다. 손상된 신경에 따라 당뇨병성 신경병증의 증상은 환자의 사지에서의 통증 및 마비에서 환자의 소화계, 요로, 혈관 및 심장 문제까지 있을 수 있다. 일부 사람에게 있어서, 이들 증상이 가볍지만, 다른 사람에게 있어서, 당뇨병성 신경병증은 고통스럽고, 장애가 있거나, 심지어는 치명적일 수 있다. 일부 경우, 약은 당뇨병성 신경병증에서 유래하는 통증을 제어하기 위해 요구된다.

[0111] 본원에서 기술된 바와 같이, "녹내장"이란 용어는 시신경에 대한 손상 및 시력 상실을 초래하는 일련의 눈병이다. 녹내장에 대한 위험 인자로는 안압의 증가, 병태의 가족력, 편두통, 고혈압, 당뇨병 및 비만을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 안압에 있어서, 21mmHg 이상 또는 2.8kPa 이상의 값은 종종 보다 큰 위험을 초래하는 보다 높은 압력으로 사용된다. 녹내장에 대한 치료제는 베타-차단제, 탄산 탈수효소 억제제, 고삼투압제, 콜린성 약제, 아드레날린성 작용제 및 프로스타글란딘 유사체를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 그러나, 일부 환자는 수년 동안 높은 안압을 갖고 있을 수 있지만, 결코 손상으로 진행하지 않을 수 있다. 그러나, 시신경 손상은 정상 압력 하에 발생할 수 있으며, 이는 정상 안압 녹내장으로 지칭된다. 일부 실시형태에서, 시신경에 대한 신경 보호를 제공하는 방법이 제공되며, 이때 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 녹내장을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 당뇨병을 앓고 있다.

[0112] 제한적이지 않는 한, 녹내장의 2가지 예로는 개방각 녹내장 및 폐쇄각 녹내장을 들 수 있다. 개방각 녹내장은 가장 흔한 형태의 녹내장이며, 모든 녹내장 사례의 적어도 90%를 차지한다. 개방각 녹내장은 배액관(drainage canal)이 천천히 막힘으로써 유발되어, 안압 증가를 초래하며, 홍채와 각막 사이의 넓은 개방각을 갖고, 천천히 진행되며, 증상 및 손상을 알아차리지 못하는 평생 질환이다. "개방각"이란 용어는 홍채가 각막과 만나는 각도가 홍채와 각막 사이의 넓은 개방각을 갖는다는 것을 의미한다. 이는 가장 흔한 유형의 녹내장이며, 약 300만명의 미국인에 영향을 미치고 있다.

[0113] 폐쇄각 녹내장은 덜 흔한 형태의 녹내장이며, 배액관 차단에 의해 유발되어, 갑작스런 안구 내 압력 증가를 야기한다. 폐쇄각 녹내장에서, 홍채는 그 자체가 넓거나 개방되지 않으며, 홍채와 각막 사이의 폐쇄각 또는 협각을 갖는다. 이러한 유형의 녹내장은 매우 빨리 진행되며, 매우 뚜렷한 증상 및 손상을 가지며, 즉각적인 치료가 필요하다. 제한적이지 않는 한, 개방각 및 폐쇄각 녹내장의 기타 변형체는 속발성 녹내장, 색소 녹내장, 가박탈성 녹내장(pseudoexfoliative glaucoma), 외상성 녹내장, 신경 혈관 녹내장, 홍채 각막 내피 증후군(iridocorneal endothelial syndrome; ICE) 및 포도막염 녹내장(uveitic glaucoma)을 포함할 수 있다. 임의의 유형의 녹내장으로 인한 시력 상실은 일단 발생하면 영구적이다.

[0114] 본원에서 사용된 바와 같이, "가족성 고콜레스테롤혈증"(FH)이란 용어는 혈액 중 높은 콜레스테롤 수준, 구체적으로는 저밀도 지질단백질(LDL 또는 "나쁜 콜레스테롤") 수준의 증가를 특징으로 하는 유전병이면서 초기 심혈관 질환이다. FH에 걸린 개인이 약간 다른 근본적인 인체 생화학을 가지므로 이들의 높은 콜레스테롤 수준은 일반적으로 FH가 없는 사람에서 보다 효과적인 유형의 콜레스테롤 제어 방법(예를 들어, 식이 변경 및 스타틴(statin) 정제)에 대한 반응이 더 미약하다. FH는 공격적인 조기 심혈관 질환을 초래할 수 있다. 제한적이지 않는 한, FH에 의해 야기되는 문제는 심장 마비, 뇌졸중 및 심장 판막의 협소화를 포함할 수 있다. FH에 걸린 개인에 있어서, 식이 및 생활방식이 중요할 지라도 이들은 높은 수준의 LDL의 원인이 아니다. 일부 FH 환자에서,

유전적 돌연변이는 간이 과량의 LDL을 대사(또는 제거)할 수 있게 한다. 그 결과는 LDL 수준이 매우 높다는 것이며, 이는 조기 심혈관 질환(CVD)을 초래할 수 있다.

[0115] 일부 실시형태에서, FH를 앓고 있는 환자에서 LDL 수준을 낮추는 방법이 제공되며, 이때 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 LDL 수준을 제어하기 위한 약물 또는 요법을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 요법은 LDL 수준을 제어하기 위한 투여이며, 스타틴, 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제, 레진, 담즙산 분리제, 담즙산 결합 약물 또는 지질 저하 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 LDL의 수준 또는 양을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 이미 LDL 수준의 저하를 위한 요법을 받고 있는 중이다. 일부 실시형태에서, 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제는 LDL 수준을 저하시키기 위한 약물과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 남성이다.

[0116] 이형접합성 FH는 정상적으로는 스타틴, 담즙산 분리제, 또는 콜레스테롤 수준을 낮추는 기타 지질 저하제로 치료된다. 동형접합성 FH는 종종 제약 요법에 반응하지 않으며, LDL 분만법(LDL apheresis; 투석과 유사한 방법에서의 LDL의 제거) 및 경우에 따라 간 이식을 포함하는 기타 치료를 필요로 할 수 있다. 미국 심장 협회(American Heart Association)는 LDL 수준에 기초하여 심장병의 위험성을 분류하였다. 100mg/dl 미만이 최적인 것으로 고려되며, 최대 약 129mg/dl가 최적으로 근접한 것으로 고려된다. 경계선상의 높은 LDL은 약 130mg/dl 내지 159mg/dl 범위이며, 약 160 내지 약 189mg/dl은 높은 것으로 간주된다. 190mg/dl 초과와 임의의 양은 매우 높은 것으로 분류된다. FH에 걸린 많은 사람들이 경계선상의 LDL 범위 또는 그 이상의 LDL 수준을 가지므로 이들 개인에서 LDL 수준을 제어하기 위한 새로운 방법이 절실히 요구된다.

[0117] 본원에서 기술된 바와 같이, "개체" 또는 "환자"는 실시형태가 예를 들어 실험, 진단, 예방 및/또는 치료 목적으로 사용되거나 투약 받되는 임의의 유기체를 지칭할 수 있다. 제한적이지 않는 한, 개체는 동물(예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 비인간 영장류 및 인간과 같은 포유동물; 곤충; 벌레 등)을 포함할 수 있다. 환자는 또한 본원에 기술된 바와 같은 치료 방법을 받도록 등록 또는 식별된 임의의 개체일 수 있다.

[0118] 본원에서 기술된 바와 같이, "병용 요법"은, 개체가 2개 이상의 상이한 약품에 동시에 노출되도록 상기 2개 이상의 상이한 약품이 중복 양생법으로 투여되는 상황을 지칭한다.

[0119] 본원에서 기술된 바와 같이, "치료적 유효량"은 관련 모집단에서 볼 때 투여가 특정 치료 효과(예를 들어, 질병 또는 질환의 개선 또는 질병 또는 질환의 진행의 지연을 포함함)의 구현과 연관성이 있거나 연관성이 있는 것으로 합리적으로 예상되는 치료제의 양을 지칭할 수 있다. 상기 치료 효과는 객관적(즉, 일부 시험 또는 마커로 측정 가능함) 또는 주관적(즉, 개체는 효과를 조짐을 보이거나 효과를 느낌)일 수 있다. 치료적 유효량은 흔히 다중 단위 투여량을 포함할 수 있는 투약 섭생법으로 투여된다. 임의의 특정 치료용 펩티드에 있어서, 치료적 유효량(및/또는 효과적인 투약 섭생법 내에서 적절한 단위 투여량)은, 예를 들어 투여 경로 또는 기타 약품과의 조합에 따라 달라질 수 있다. 또한 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료적 유효량(및/또는 단위 투여량)은, 의학 분야에 널리 공지된 바와 같이, 치료되는 질환 및 질환의 중증도; 사용된 특정 약품의 활성; 사용된 특정 조성물; 환자의 나이, 체중, 일반 건강, 성 및 식이; 투여 시간, 투여 경로 및/또는 사용된 특정 용합 단백질의 비율 또는 대사; 치료 기간; 및 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 수 있다.

[0120] 본원에서 기술된 바와 같이, "예방적 유효량"은 위험에 처한 환자에서 특정 질병 또는 질환을 예방 또는 지연시킬 수 있거나 이의 중증도를 감소시킬 수 있는 양을 지칭한다.

[0121] 본원에서 기술된 바와 같이, "헤르페스바이러스(herpesvirus)"는 인간을 감염시키는 헤르페스바이러스 과인 헤르페스비리다에(*Herpesviridae*)에 속한다. 제한적이지 않는 한, 증상은 피부 또는 점막에서의 물집을 포함할 수 있다. 병변은 헤르페스병의 특징인 딱지로 치유된다. 때때로, 상기 바이러스는 발병 도중에 매우 미약하거나 이례적인 증상을 유발한다. 그러나 신경 친화성 및 신경 침습성 바이러스인 HSV-1 및 HSV-2는 뉴런의 세포체에서 잠복하게 되고 면역계를 피해 숨어서 몸체 내에서 살아남는다. 헤르페스바이러스는 신경 및 신경계를 침투할 수 있다. 대상포진은 사람의 몸체 내에서 수두 대상포진 바이러스(VZV)인 헤르페스바이러스의 재활성화에 기인한다. 수두는 VZV에 의한 초기 감염에 기인한다. 수두가 치유되면, 상기 바이러스는 신경 세포에서 불활성 상태로 남아 있을 수 있다. 대상포진의 발병을 겪고 있는 사람들은 수개월 또는 수년 동안 지속할 수 있는 진행성 신경 통증에 걸릴 수 있으며, 이러한 병태는 대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia)으로 지칭된다. 본원에서 제공된 치료 방법의 일부 실시형태에서, 헤르페스바이러스로 고통을 받고 있는 환자에는 CGRP 길항제가 투여된다.

- [0122] 본원에서 정의된 바와 같이, "허혈성 사건" 또는 "허혈"은 장기 또는 몸체의 일부에 대한 부적절한 혈액 공급을 지칭하며, 예를 들어 심근을 포함할 수 있다. 혈행 감소는 민감성 신경 조직 및 근육 조직을 초래할 수 있다.
- [0123] **상세한 설명**
- [0124] 본원에서 기술된 바와 같이, 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(CGRP) 수용체의 길항제는 특정 생물학적 반응을 제어하기 위해 사용될 수 있다. 특히, 상기 CGRP 수용체의 펩티드 길항제는 신경염, 녹내장 및 기타 신경변성 질환의 치료에 유용하며, 신경 보호의 제공 및/또는 높은 LDL의 제어에 유용하다.
- [0125] **투여용 CGRP 펩티드 길항제**
- [0126] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 방법은 본원에서 CGRP 수용체 펩티드 길항제 또는 CGRP 펩티드 길항제 및/또는 CGRP 길항제로도 다양하게 지칭되는 펩티드 CGRP 수용체 길항제의 투여를 포함한다. 상기 펩티드 CGRP 수용체 길항제는 화학식 I의 구조 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 가질 수 있다:
- [0127] [화학식 I]
- [0128]  $X^1-Y^1-Z^1$
- [0129] 상기 식에서,
- [0130]  $X^1$ 은 적어도 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 개질된 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 N-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기 N-말단 절편의 2개의 아미노산 잔기가 시스테인(Cys)이고, 최종 잔기(즉, C-말단 잔기)는 Cys이고, 상기 최종 Cys 잔기 바로 앞에 있는 잔기는 트레오닌(Thr) 잔기의 비-트레오닌 치환이고;
- [0131]  $Y^1$ 은 15개 내지 24개 이상, 15개 내지 24개, 15개 내지 22개, 18개 내지 22개 또는 19개 내지 20개의 잔기를 포함하는 중심 코어 영역이며, 여기서 상기 중심 코어의 적어도 일부 잔기는 생리 조건 하에  $\alpha$ -나선을 형성할 수 있으며, 이때 상기 중심 코어의 적어도 하나의 아미노산은 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이고, 상기 중심 코어는  $\alpha$ -나선을 포함하고;
- [0132]  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기를 포함하는 개질된 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 여기서 상기 C-말단 절편의 적어도 하나의 아미노산 잔기는 페닐알라닌(Phe), 티로신(Tyr), 프롤린(Pro) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다.
- [0133] 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다.
- [0134] 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다.
- [0135] 본원에 기술된 치료 방법의 일부 실시형태에서, 화학식 I의  $X^1$  영역은, 2개의 상술한 시스테인이 이황화 결합을 형성할 수 있도록 4개, 5개 또는 6개의 아미노산 위치로 C-말단 시스테인에 선행하는 잔기가 또한 시스테인이라는 특징을 갖는다. 이황화 결합에 관여하는 2개의 Cys 잔기 사이의 잔기는, 상기 절편의 C-말단 Cys 잔기 앞에 있는 잔기가 상술한 바와 같이 Thr이 아니어야 하고, 상기  $X^1$  절편의 C-말단 7 잔기 내에 2개 초과 시스테인이 존재하지 않을 수 있다는 것을 제외하고 서열 내에서 제한 받지 않는다. 상술한 이황화 결합은 상기  $X^1$ 의 구조를 안정화시켜, 하기  $Y^1$ 에서의 알파-나선의 형성 및 CGRP와의 경쟁에서 CGRP 수용체의 막관통 성분에 대한  $X^1$ 의 결합을 모두 용이하게 한다.
- [0136] 본원에 기술된 치료 방법의 일부 실시형태에서, CGRP 펩티드 길항제가 투여된다. 본원에 개시된 바와 같은 길항제는 15개 내지 22개의 잔기를 포함하는 중심 코어( $Y^1$ )를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 바와 같은 길항제는 24개 초과, 15개 내지 24개, 15개 내지 22개, 18개 내지 22개 또는 19개 내지 20개의 잔기를 포함

하는 중심 코어( $Y^1$ )를 포함하며, 여기서 상기 중심 코어의 적어도 일부 잔기는 생리 조건 하에  $\alpha$ -나선을 형성할 수 있다. 이러한 중심 코어의 N-말단으로부터 4번째 잔기는 흔히 양으로 하전된 잔기인 아르기닌(Arg) 또는 리신(Lys)이다. 8번째 잔기는 흔히 아르기닌이다. 상기 중심 코어의 길이는 잔기 그 자체의 개수가 아니라 입체적 고려에 의해 제한되며, 이때 이러한 입체적 고려에서는  $X^1$  및  $Z^1$ 이 이들이 CGRP와의 경쟁에서 각각 세포막 표면 및 세포 외 도메인에 있는 표적 수용체와 상호 작용할 수 있도록 위치할 필요가 있다.

[0137]  $Z^1$ 은 C-말단 아미드와 함께 5개 내지 7개의 아미노산 잔기 또는 그 이상의 잔기를 포함하는 개질된 칼시토닌 유전자 관련 펩티드의 개질된 C-말단 절편(즉, 영역)이며, 이때 상기  $Z^1$  영역의 적어도 하나의 아미노산은 페닐알라닌(Phe), 프롤린(Pro), 티로신(Tyr) 또는 하이드록시프롤린(Hyp)이다. 상기  $Y^1$ 과 같이,  $Z^1$ 은 이의 서열이 아니라 기능 요건에 의해 제한된다.  $Z^1$ 의 경우에, 이러한 요건은, 이것이 이의 세포 외 도메인 내의 한 부위에 있는 표적 수용체와 상호 작용하여 상기 길항제가 CGRP와의 경쟁에서 CGRP 수용체와 결합하는 경우에  $X^1$ 은 세포 표면에 있는 수용체와 상호 작용하도록 위치하고  $Z^1$ 은 상기 수용체의 RAMP 일부와 상호 작용한다는 것이다.

[0138] 본원에 기술된 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다.

[0139] 본원에 기술된 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다.

[0140] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 18개 내지 22개의 잔기로 이루어진 코어 영역을 포함한다.

[0141] 본 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하며, 이때 상기 N-말단 절편( $X^1$ )는 하기 서열을 포함한다:

[0142]  $X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}$  (서열번호 16)

[0143] 상기에서,  $X^{11}$ 은 알라닌(Ala), 시스테인(Cys), 글리신(Gly), 이소류신(Ile), 류신(Leu), 메티오닌(Met), 페닐알라닌(Phe), 프롤린(Pro), 트립토판(Trp) 및 발린(Val)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0144]  $X^{12}$ 는 시스테인(Cys), 세린(Ser) 및 티로신(Tyr)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0145]  $X^{13}$ 은 아르기닌(Arg), 아스파라긴(Asn), 아스파르트산(Asp), 시스테인(Cys), 글루탐산(Glu), 글루타민(Gln), 히스티딘(His), 리신(Lys), 세린(Ser), 트레오닌(Thr), 티로신(Tyr) 및 발린(Val)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0146]  $X^{14}$ 는 아르기닌(Arg), 아스파라긴(Asn), 아스파르트산(Asp), 글루탐산(Glu), 글루타민(Gln), 히스티딘(His), 류신(Leu), 리신(Lys), 페닐알라닌(Phe), 세린(Ser), 트레오닌(Thr), 티로신(Tyr) 및 발린(Val)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0147]  $X^{15}$ 는 알라닌(Ala), 글리신(Gly), 이소류신(Ile), 류신(Leu), 메티오닌(Met), 페닐알라닌(Phe), 세린(Ser), 트립토판(Trp) 및 발린(Val)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

[0148]  $X^{16}$ 은 알라닌(Ala), 글리신(Gly), 이소류신(Ile), 류신(Leu), 메티오닌(Met), 페닐알라닌(Phe), 세린(Ser), 트립토판(Trp) 및 발린(Val)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고;

- [0149]  $X^{17}$ 은 시스테인(Cys)이며,  $X^{11}$ ,  $X^{12}$  또는  $X^{13}$  내의 시스테인 잔기와 이황화 가교를 형성할 수 있고;
- [0150] 추가의 제한으로  $X^1$ 의 2개의 잔기(즉,  $X^{17}$  및  $X^{11}$ ,  $X^{12}$  및  $X^{13}$  중 오직 하나)만이 시스테인 잔기이다.
- [0151] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 치료 방법에서의 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^{11}$ 은 Ala, Cys 및 Gly로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^{12}$ 는 Cys 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단  $X^{11}$  및  $X^{12}$  중 하나만이 Cys일 수 있다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^{13}$ 은 Arg, Asn, Asp 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^{14}$ 는 Leu, Phe 및 Thr로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^{15}$ 는 Ala, Gly 및 Ser로 이루어진 군으로부터 선택된다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^{15}$ 는 Ala, Ile, Leu, Ser 및 Val로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0152] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^{11}$ - $X^{12}$ - $X^{13}$ - $X^{14}$ - $X^{15}$ - $X^{16}$ - $X^{17}$ 은  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys(서열번호 17),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys(서열번호 18),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys(서열번호 19),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys(서열번호 20),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys(서열번호 21),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys(서열번호 22),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys(서열번호 23),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys(서열번호 24),  $\text{NH}_2$ -Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys(서열번호 25),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys(서열번호 26),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys(서열번호 27),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys(서열번호 28),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys(서열번호 29),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys(서열번호 30),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys(서열번호 31),  $\text{NH}_2$ -Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys(서열번호 32) 및  $\text{NH}_2$ -Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys(서열번호 33)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0153] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 하나 이상의 부가적인 잔기는  $X^{11}$ 에 대해 N-말단에 융합되며, 그 결과  $X^1$ 에 대해 잔기의 N-말단 연장을 갖는 폴리펩티드가 생성된다. 본 치료 방법의 일부 실시형태에서, 이러한 연장은 투여 이후에 길항제의 안정성에 영향을 미친다.
- [0154] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하며, 이때 상기 중심 코어 영역( $Y^1$ )은 인간 또는 연어 칼시토닌의 중심 코어 절편을 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 인간 또는 연어 칼시토닌의 절편은 18개 내지 21개의 아미노산을 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 인간 또는 연어 칼시토닌의 절편은 18개 내지 20개의 아미노산을 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $Y^1$ 은 19개 내지 20개의 아미노산을 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $Y^1$ 은 Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 34) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 35)이다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $Y^1$ 은 -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 34) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 35)과 95%의 서열 동일성을 갖는다.
- [0155] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, 상기 중심 코어는 임의의 다양한 범위의 종에서 유래한 칼시토닌의 절편을 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서,  $Y^1$ 은 서열번호 34(Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-)의  $Y^1$ 과 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 또는 95%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기

CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, Y<sup>1</sup>은 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 35) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-(서열번호 36) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 37) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 38) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Met-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-(서열번호 39) 또는 -Leu-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Thr-Arg-Thr-Asp-(서열번호 40) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(서열번호 41) 또는 -Met-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(서열번호 42) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-His-Pro-Arg-Thr-Asp-(서열번호 43)일 수 있다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, Y<sup>1</sup>은 바로 위의 서열의 임의의 Y<sup>1</sup>과 60% 이상의 서열 동일성을 가질 수 있다.

[0156] 본 치료 방법의 일부 실시형태는, 상기에 나열된 Y<sup>1</sup> 폴리펩티드 절편에 대해 적어도 약 60%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 61%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 62%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 63%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 64%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 65%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 66%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 67%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 68%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 69%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 70%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 71%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 72%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 73%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 74%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 75%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 76%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 77%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 78%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 79%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 80%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 81%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 82%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 83%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 84%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 85%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 86%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 87%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 88%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 89%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 90%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 91%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 92%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 93%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 94%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 95%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 96%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 97%의 아미노산 서열 동일성, 대안적으로는 적어도 약 98%의 아미노산 서열 동일성 및 대안적으로는 적어도 약 99%의 아미노산 서열 동일성을 갖는 Y<sup>1</sup> 폴리펩티드를 제공한다.

[0157] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하며, 이때 Z<sup>1</sup>은 Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup>-Z<sup>13</sup>-Z<sup>14</sup>-Z<sup>15</sup>-Z<sup>16</sup>(서열번호 45)을 포함하며, 여기서,

[0158] Z<sup>11</sup>은 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp 및 Val으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0159] Z<sup>12</sup>는 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp 및 Val으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0160] Z<sup>13</sup>은 세린(Ser) 및 티로신(Tyr)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0161] Z<sup>14</sup>는 Arg, Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Ser, Thr 및 Tyr로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0162] Z<sup>15</sup>는 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp 및 Val으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0163] Z<sup>16</sup>은 Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp 및 Val으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, Z<sup>11</sup>은 Val이다. 일부 실시형태에서, Z<sup>12</sup>는 Gly이다. 일부 실시형태에서, Z<sup>13</sup>은 Ser이다. 일부 실시형태에서, Z<sup>14</sup>는 Lys이다. 일부 실시형태에서, Z<sup>15</sup>는 Ala이다. 일부 실시형태에서, Z<sup>16</sup>은 Phe이다. 일부 실시형태에서, Z<sup>11</sup>-Z<sup>12</sup>-

$Z^{13}-Z^{14}-Z^{15}-Z^{16}$ 은 상기 폴리펩티드의 C-말단이 카르복시 모이어티가 되도록 -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe(서열번호 46)이거나, 상기 폴리펩티드의 C-말단이 카복스아마이드 모이어티가 되도록 -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 47)이다.

[0164] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기  $Z^1$ 의 C-말단 잔기는 페닐알라닌, 티로신, 프롤린 또는 하이드록시프롤린이다. 일부 실시형태에서, 상기  $Z^1$ 의 C-말단 잔기는 페닐알라닌이다.

[0165] 일부 실시형태에서,  $Z^1$ 은 적어도 하나의 Phe 잔기를 포함한다.

[0166] 일부 실시형태에서, 상기  $Z^1$ 의 C-말단은 아마이드화 카르복시(-C(=O)NH<sub>2</sub>) 모이어티에 의해 결합되도록 개질된다.

[0167] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고,  $X^1$ 은 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-(서열번호 17), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-(서열번호 18), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-(서열번호 19), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(서열번호 20), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-, NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-(서열번호 21), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-(서열번호 22), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-(서열번호 23), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-(서열번호 24), Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(서열번호 25), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(서열번호 26), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(서열번호 27), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(서열번호 28), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(서열번호 29), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-(서열번호 30), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-(서열번호 31), NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys(서열번호 32) 및 NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-(서열번호 33)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;  $Y^1$ 은 -Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 34) 또는 -Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(서열번호 35)일 수 있고;  $Z^1$ 은 카르복시 말단을 갖는 -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe(서열번호 46) 또는 -Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 47)일 수 있다.

[0168] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, 상기 길항제는 28개 내지 35개의 아미노산 잔기, 31개 내지 37개의 아미노산 잔기, 31개 내지 33개의 아미노산 잔기 또는 32개의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0169] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, 상기 길항제는 -Ala-Cys-Asp-Thr-Ala- $X^{16}$ -Cys-(서열번호 49)를 포함하며, 이때  $X^{16}$ 은 Thr이 아닌 임의의 아미노산 잔기이다.

[0170] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, 상기 길항제는 7개 이하의 아미노산 잔기를 갖는 제1 펩티드 절편/영역을 포함하며, 이때 상기 제1 펩티드 절편은 개질된 칼시토닌 유전자 관련 펩티드에서 유래하는 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, 상기 길항제는 7개 이하의 아미노산 잔기를 갖는 제2 펩티드 절편을 포함하며, 이때 상기 제 1 및 제2 펩티드 절편은 인접하지 않으며, 각각은 독립적으로 칼시토닌 유전자 관련 펩티드로부터 개질될 수 있는 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, 상기 길항제는 20개 이하의 아미노산 잔기를 갖는 제3 펩티드 절편을 포함하며, 이때 상기 제3 펩티드 절편은 연어 칼시토닌에서 유래하는 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하고, 상기 제2 펩티드 절편 및 제3 펩티드 절편은 인접한다.

[0171] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 1) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 2) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 갖는다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-

Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 3) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 4) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 5) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 6) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 7) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 길항제는 NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 8) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 9) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 갖는다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 10) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 11) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 12) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH<sub>2</sub>(서열번호 13) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 길항제는 Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH<sub>2</sub>(서열번호 14) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 갖는다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 15) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 57) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 NH<sub>2</sub>-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH<sub>2</sub>(서열번호 58) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 구조를 포함한다. 또한 본 발명의 개시내용의 CGRP 펩티드 길항제는 상기 화합물들 중 하나를 포함하는 약학 조성물 내에서 투여될 수 있다. 상기 약학 조성물은 본원에서 제공된 실시형태들 중 임의의 하나에 따른 방법에 사용될 수 있으며, 이때 상기 방법은 개인에게 유효량의 CGRP 펩티드 길항제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0172]

치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 화학식 I의 구조를 포함하며, 이때 Y<sup>1</sup>는 -Ala-Glu-Ala-Ala-Ala-Lys-Glu-Ala-Ala-Ala-Lys-Glu-Ala-Ala-Ala-Lys-Ala-(서열번호 50), -Ala-Lys-Ala-Ala-

Ala-Glu-Lys-Ala-Ala-Ala-Glu-Lys-Ala-Ala-Ala-Glu-Ala-(서열번호 51), -Ala-Glu-Ala-Ala-Lys-Ala-Glu-Ala-Ala-Lys-Ala-Glu-Ala-Ala-Lys-Ala-(서열번호 52) 또는 -Ala-Lys-Ala-Ala-Glu-Ala-Lys-Ala-Ala-Glu-Ala-Lys-Ala-Ala-Glu-Ala-(서열번호 53)를 포함한다.

[0173] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 13으로 개시된 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0174] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 60%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 가질 수 있으며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 가질 수 있으며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 아미노산 서열은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 97%의 서열 동일성을 가질 수 있으며, 이때 상기 펩티드는 길항제 활성을 보유하고 있다.

[0175] **길항제의 투여량 및 투여 경로**

[0176] 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 특정 신경변성 질환에 걸리기 쉽거나 그렇지 않은 경우 이의 위험성이 있는 환자에게 이 같은 질병의 중증도를 예방, 지연 또는 완화하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 이 같은 양은 "예방적 유효량" 또는 "예방적 유효 투여량"으로 정의되며, "치료적 유효 투여량"으로서 지칭될 수도 있다. 이러한 사용에서, 투여될 정확한 양은, 예를 들어 환자의 건강 상태 및 체중에 의존하며, 당해 기술분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 상기 길항제는 신경 보호를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0177] 제한적이지 않는 한, 신경 보호를 필요로 하는 환자는, 예를 들어 허혈성 건, 약물 또는 질병으로 인한 신경 상해, 또는 시신경에 영향을 미치는 안구 내 압력과 같은 신경 손상을 유발할 가능성이 있는 손상을 겪고 있다.

[0178] 신경 보호를 필요로 하는 환자는 파킨슨병, 진행성 핵상 마비(supranuclear palsy), 피질 기저핵 변성(corticobasal degeneration) 및 다발계 위축증(multisystem atrophy)과 같은 신경변성 질환을 앓고 있을 수 있다.

[0179] 상기 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는, 예를 들어 통증 또는 불편함을 초래하고/하거나 진행성 신경 손상의 원인이 되는 자발적 신경 활성을 겪고 있는 환자에게 치료적 유효량으로 투여될 수 있다. 이 같은 자발적 신경 활성은 신경, 특히 C-통각 수용기의 급성 및 만성 자극 또는 만성 기능장애의 결과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 자발적 신경 활성의 감소를 필요로 하는 환자는 헤르페스바이러스로 고통을 받고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 자발적 신경 활성의 감소를 필요로 하는 환자는 대상포진을 앓고 있다.

[0180] 상기 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 상기 LDL 수준을 감소시키기에 충분한 양인

치료적 유효량으로 높은 LDL 수준을 겪고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 사용에서, 투여될 정확한 양은, 예를 들어 환자의 건강 상태 및 체중에 의존하며, 당해 기술분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 용이하게 측정될 수 있다.

[0181] 본원에 기술된 본 발명에 있어서, 길항제의 투여를 위한 복용량 범위는 치료 효과를 발휘하기에 충분한 복용량 범위이다.

[0182] 본원에서 제공된 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 펩티드 길항제는 CGRP 수용체 펩티드 길항제 및 약학적 담체 또는 희석제와 같은 비활성 성분을 포함하는 약학 조성물 내에서 제공된다. 약학 조성물을 함유하는 펩티드 길항제는, 당업자에게 공지된 바와 같이, 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 경구, 폐, 비경구(근육 내, 복강 내, 정맥 내 또는 피하 주사), 흡입(미세 분말 제형 또는 에어로졸을 통해), 피내, 비강 내, 안구 내, 협측 또는 설하 투여 경로를 들 수 있지만, 이에 제한되지 않으며, 각각의 투여 경로에 적합한 투여 형태로 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약학 조성물을 함유하는 펩티드 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 안구 내, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 예를 들어, 1993년 12월 23일자로 공개된 번스타인(Bernstein) 등의 PCT 특허 공개공보 제WO 93/25221호; 1994년 8월 18일자로 공개된 피트(Pitt) 등의 PCT 특허 공개공보 제WO 94/17784호; 및 1994년 9월 7일자로 공개된 피트 등의 유럽 특허 출원 제613,683호를 참고한다.

[0183] 정확한 복용량이 소견에 따라 결정될 것일지라도 대부분의 경우에 복용량에 대해 일반화가 일부 이루어질 수 있다. 성인 인간 환자에 있어서 1일 복용 섭생법은, 예를 들어 0.001mg와 100mg 사이의 예시적인 범위 또는 0.005mg과 5mg 사이의 예시적인 범위로 상기 길항제의 안구 내, 정맥 내, 복강 내, 피하 또는 근육 내 투여하는 것일 수 있다. 당업자라면 국소, 피내, 경구, 폐(흡입을 통해), 비강 내, 협측, 설하 또는 관련된 비장관외(non-parenteral) 투여 경로용 투약은 비경구 투여용보다 높을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 이러한 경우, 투약은, 예를 들어 100mg보다 높을 수 있으며, 예를 들어, 200mg, 300mg, 400mg, 600mg, 500mg, 1000mg, 또는 임의의 2개의 상술한 사이에 있는 임의의 양일 수 있다. 더욱이, 상기 CGRP 길항제는 CGRP 펩티드의 투여 및/또는 흡수를 용이하게 하는 하나 이상의 성분과 함께 제형화될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 경우, 복용량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회 또는 1주 3회, 또는 1주 4회 투여된다. 본원에 기술된 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 조성물은 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여되거나, 단일 급성 투여량으로서 투여된다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는, 예를 들어 데포 주사(depot injection) 또는 주입 펌프를 통해 지효성 제형으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 CGRP 길항제는 1월 1회 투약을 허용하도록 제형화될 수 있거나, 1년 1회 투여를 허용하는 지효성 미세 펌프 장치(예를 들어, 전달용으로 이식된 삼투 펌프 장치)에서의 사용을 허용하도록 제형화될 수 있다.

[0184] 본 투여 방법에 적합한 투여 경로는 마찬가지로 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 무침 피하 전달뿐만 아니라 경구, 안구, 경점막 또는 국소 전달; 근육 내, 피하, 정맥 내, 척수 내 주사, 척추강 내, 복강 내, 비강 내 또는 안구 내 주사를 포함하는 비경구 전달을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 상기 길항제는 본원에 기술된 바와 같이 상기 조성물의 임의의 실시형태의 일부일 수 있고, 연속 정맥 내 주입에 의해 투여될 수 있으며, 바람직하게는 활성 성분 각각에 대해 1일 최대 1000mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 만성 신경 통증을 겪고 있는 개체는, 예를 들어 주입 펌프로부터 연속 정맥 내 주입 또는 제어식 주사로부터 도움을 받을 수 있다. 녹내장을 앓고 있는 개체는 상기 조성물의 안구 투여로부터 도움을 받을 수 있다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시형태에서, 활성 성분의 투여량은 50 $\mu$ g, 60 $\mu$ g, 70 $\mu$ g, 80 $\mu$ g, 90 $\mu$ g, 100 $\mu$ g, 200 $\mu$ g, 300 $\mu$ g, 400 $\mu$ g, 500 $\mu$ g, 600 $\mu$ g, 700 $\mu$ g, 800 $\mu$ g, 900 $\mu$ g, 1mg, 5mg, 10mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 1000mg 또는 2000mg이거나, 임의의 2개의 상술한 값 사이에 있는 임의의 양이다. 일부 실시형태에서, 상술한 복용량은 단일 투여량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 펩티드는 연속 요법 기간, 예를 들어 1주 이상, 또는 수개월 또는 수년 동안 투여될 것이다.

[0185] 전형적으로, 상기 환자에게 투여되는 조성물의 투여량 범위는 환자의 체중에 대해 약 0.000001 내지 약 10mg/kg 일 수 있다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시형태에서, 상기 환자에게 투여되는 조성물의 투여량 범위는 환자의 체중에 대해 0.000001mg/kg, 0.000010mg/kg, 0.00010mg/kg, 0.0010mg/kg, 0.010mg/kg, 0.10mg/kg, 1mg/kg, 5mg/kg 또는 10mg/kg일 수 있거나, 임의의 2개의 상술한 값 사이에 있는 임의의 양일 수 있다. 상기 복용량은 환자가 필요할 때 1일 이상의 기간 내에 1회 또는 2회 이상 연속으로 제공될 수 있다. 화합물에 대한 인간 복용량이 적어도 일부 병태에 대해 확립되어 있는 상황에서, 본 발명의 실시형태는 이들의 동일한 복용량을 사용하거나, 상기 확립된 인간 복용량에 대해 약 0.1%와 500% 사이, 보다 바람직하게는 약 25%와 250% 사이에 있는 복용량을

사용할 것이다. 본원에 기술된 방법의 일부 실시형태에서, 상기 복용량은 상기 확립된 인간 복용량에 대해 0.1%, 1%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400% 또는 500%이거나, 임의의 2개의 상술한 값 사이에 있는 임의의 양이다. 새로 개발된 약학적 화합물의 경우에서와 같이 어떠한 인간 복용량도 확립되어 있지 않는 경우, 적절한 인간 복용량은, 동물에서 독성 연구 및 효능 연구에 의해 한정할 때 ED<sub>50</sub> 또는 ID<sub>50</sub> 값으로부터 추론할 수 있거나, 시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*) 연구에서 유래하는 기타 적절한 값으로부터 추론할 수 있다.

[0186] 본원에서 제공된 임의의 방법에서 상기 펩티드 길항제를 투여하는 방법에 대한 기타 투여량 범위는 초기 투여량-반응 곡선에서 유래하는 데이터, 및 통상의 방법에 의해 획득될 수 있는 기타 데이터에 기초하여 당업자에게 자명하게 될 것이다. 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 경우, 복용량은 유리 염기로서 계산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본원에서 제공된 임의의 방법에 대해 상기 펩티드 길항제는 1일 1회, 2회, 3회 또는 최대 4회 투여되거나, 단일 급성 투여량으로서 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 펩티드는 연속 요법 기간, 예를 들어 1주 이상, 또는 수개월 또는 수년 동안 투여될 것이다. 환자가 경험한 만성 신경 통증과 같은 질병의 중증도에 따라 투여는 적어도 1일 1회, 1주 1회, 1주 2회 또는 1주 3회 수행될 수 있다.

[0187] 상기 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 소정의 속도로 장기 및/또는 정시의 펄스 투여를 위한 데포 주사, 삼투 펌프, 피내 패치(전계 확산(electrotransport)을 포함함) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 서방성 또는 지효성 투여 형태로 투여된다.

[0188] 상기 치료 방법의 일부 실시형태에서, 환자는 만성 신경 통증 또는 허혈 후 사건을 겪고 있다. 허혈성 상해는 혈행 중단으로 인해 발생할 수 있으며, 신경 손상을 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 만성 신경 통증 또는 허혈 후 사건을 겪고 있는 환자에는 연속 정맥 내 주입에 의해 상기 길항제가 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 길항제는 필요한 경우 환자가 길항제를 제어된 양으로 자가 전달하도록 하기 위해 외부 주입 펌프에 의해 투여된다.

[0189] 임의의 널리 공지된 기법, 담체 및 부형제는 당해 기술분야, 예를 들어 상기 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 적절하거나 이해되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0190] 복용량 및 복용 간격은 조절 효과를 유지하기에 충분한 활성 모이어티의 혈장 수준, 또는 최소 유효 농도(MEC)를 제공하도록 개별적으로 조절될 수 있다. 상기 MEC는 각 화합물에 대해 다를 것이며, 시험관 내 데이터로부터 추정할 수 있다. 상기 MEC를 구현하는데 필요한 복용량은 개개의 특징 및 투여 경로에 의존할 것이다. 그러나 HPLC 검정 또는 생물검정(bioassay)은 혈장 농도를 측정하는데 사용될 수 있다.

[0191] **CGRP 길항제의 투여에 의한 신경 손상 이후의 신경에서의 자발적 활성을 감소하기**

[0192] 하나의 양태에서, 신경에서 자발적 활성의 감소를 필요로 하는 환자에서 신경 상해 이후에 신경에서 자발적 활성을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 상기 CGRP 수용체 길항제는, 상기 실시형태에서 기술된 바와 같이, 화학식 I의 구조를 가질 수 있다.

[0193] 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제에 대한 복용량은 상기에 기술되어 있다. 상기 CGRP 펩티드 길항제는 단독으로 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 전달될 수 있다.

[0194] 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1 내지 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58로 개시된 서열로부터 선택되는 서열을 포함한다.

[0195] 예를 들어, 신경 상해 이후 신경에서의 자발적 활성을 감소시키기 위한 일부 방법에서, 화학식 I(X<sup>1</sup>Y<sup>1</sup>Z<sup>1</sup>)의 CGRP 수용체 길항제는 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해, 피하 주입을 통해, 안구 내, 협측, 정맥 내, 비강, 안구 내, 흡입을 통해, 근육 내, 설하 또는 경구 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 매일, 1주 1회, 1주 2회, 또는 1주 3회 수행된다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 수행된다.

[0196] 일부 실시형태에서, 상기 신경 상해는 화학 요법제와 같은 약물에서 유래한다. 일부 실시형태에서, 상기 신경 상해는 신경 혈관 장애 또는 신경변성 질환에서 유래한다. 일부 실시형태에서, 신경 상해를 유발하는 약물은 심장약(즉, 알미트린), 항암제, 항생제(즉, 클로람페니콜, 시프로), 항진균제, 면역 억제제(즉, 사이클로스포린), 근육 이완제(즉, 하이드라잘린), 발작 치료제(즉, 페니토인), 항바이러스제, HIV 치료제, 소염제, 중추 작용성 근육 이완제, 뇌기능 증진제, 세포자멸 억제제, 성장 인자 작용제, 평활근 이완제, 클로로퀸, 이소니아지드, 메

트로니다졸, 니트로푸란토인, 탈리도마이드, 에타네르셉트, 인플릭시맵, 레플루노마이드, 답손, 페니토인, 디솔 피람, 디다노신, 스타부딘, 케날로그-40, 트리암시놀론, 클리나코르트 또는 구충제이다. 일부 실시형태에서, 상기 신경은 C-통각 수용기 또는 그룹 C 신경 섬유이다.

[0197] 일부 실시형태에서, 신경 상해는 바이러스에서 유래한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 헤르페스바이러스로 고통을 받고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 대상포진을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14 또는 서열번호 15로 개시된 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1로 개시된 서열을 포함한다.

[0198] 일부 실시형태에서, 상기 환자는 신경변성 질환 또는 바이러스에 대한 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다.

[0199] **CGRP 수용체 길항제를 투여하여 신경 보호를 제공하는 방법**

[0200] 다른 양태에서, 신경 보호를 필요로 하는 환자에서 신경 보호를 제공하는 방법이 제공된다. 신경 보호는 뉴런 구조 및 기능의 보존을 지칭한다. 신경변성 손상 동안, 뉴런 운전성의 상대적 보존은 시간의 경과에 따라 뉴런 손실률의 감소를 의미한다. 신경 보호는 중추 신경계(CNS) 질환에 대해 광범위하게 탐구된 치료 옵션이다. 이들 CNS 질환은 신경변성 질환, 뇌졸중, 외상성 뇌 상해, 척수 상해, 및 신경 독소 소비(즉, 메타암페타민(methamphetamine) 과다 복용)에 대한 급성기 관리를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 신경 보호는 뉴런 손실을 중단시키거나 적어도 늦춤으로써 질병의 진행 또는 2차 상해를 예방 또는 늦추는데 사용될 수 있다. CNS 질환과 연관된 증상 또는 상해에서의 차이에도 불구하고, 신경변성의 기저에 깔린 다수의 기작은 동일하다. 흔한 기작으로는 산화적 스트레스 수준의 증가, 미토콘드리아 기능장애, 흥분독성(excitotoxicity), 염증성 변화, 철분 축적 및 단백질 응집을 들 수 있다. 흔한 신경 보호 치료제는 흥분독성 및 산화적 스트레스를 각각 제한하는 것을 목표로 하는 글루타메이트 길항제 및 산화 방지제이다. 마찬가지로 CGRP 수용체 길항제가 신경 보호적일 수 있다는 것이 밝혀져 있다.

[0201] 일부 실시형태에서, 신경 보호를 필요로 하는 환자는 녹내장과 같은 신경변성 질환을 앓고 있거나, 뇌졸중 또는 척수 상해와 같은 급성 사건을 겪어 왔다.

[0202] 일부 실시형태에서, 신경 보호를 필요로 하는 환자에서 신경 보호를 제공하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 상기 CGRP 수용체 길항제는, 상기 실시형태에서 기술된 바와 같이, 화학식 I의 구조를 갖는 펩티드 길항제일 수 있다.

[0203] 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제에 대한 복용량은 상기에 기술되어 있다. 상기 CGRP 펩티드 길항제는 단독으로 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 전달될 수 있다.

[0204] 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58 중 하나로 개시된 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 또는 서열번호 13 중 하나로 개시된 서열을 포함한다.

[0205] 본 투여 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 비경구, 안구, 안구 내, 협측, 설하, 경구, 국소, 진피, 피내, 피하, 피부 주입을 통해 또는 피하 주입을 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 매일, 1주 1회, 1주 2회 또는 1주 3회 수행된다. 일부 실시형태에서, 상기 투여는 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회 수행된다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 1일 1회 투여 또는 연속 투여를 가능케 하도록 제형화된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 신경 활성 기능의 수준을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 녹내장, 당뇨병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 당뇨병성 신경병증, 뇌혈관 허혈, 운동 뉴런 질환, 치매, 발작, 머리 상해 또는 신경 손상을 앓고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58로 개시된 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 서열번호 1, 서열번호

호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12 또는 서열번호 13 중 하나로 개시된 서열을 포함한다.

[0206] **CGRP 수용체 길항제를 투여하여 신경염 신경병증을 치료하는 방법**

[0207] 신경염은 신경의 염증 또는 말초 신경계의 염증에 대한 총칭이다. 신경염에 대한 원인은 물리적 상해, 혈관 상해, 독소, 노화, 유전 질환, 감염(바이러스 또는 세균 감염), 디프테리아, 대상포진, 나병, 라임병, 화학 요법과 같은 화학적 상해, 방사선 요법, 알코올 중독, 자가면역질환, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 각기병(비타민 B1 결핍), 암, 셀리악병, 당뇨병(당뇨병성 신경병증), 갑상선 기능 저하증, 포르피린증, 비타민 B12 결핍 및 비타민 B6 과다를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 신경염의 유형은 상완 신경염, 두부 신경염(예를 들어, 벨마비), 시신경염 및 전정 신경염을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0208] 다른 양태에서, 신경염을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은, 앞서 기술한 바와 같이, 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제 또는 이의 약학적 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0209] 상기 CGRP 펩티드 길항제는, 상술한 바와 같이, 화학식 I의 구조를 가질 수 있다. 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58의 아미노산 서열에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 있으며, 이때 상기 펩티드는 이들 방법에서 길항제 활성을 보유하고 있다.

[0210] 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제에 대한 복용량은 앞서 기술되어 있다. 상기 CGRP 펩티드 길항제는 상술한 바와 같이 단독으로 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 전달될 수 있다.

[0211] 상기 CGRP 수용체 길항제는 앞서 상기에 기술한 바와 같이 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후 상기 환자에서 신경 활성 기능의 수준을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 신경염은 물리적 상해, 혈관 상해, 독소, 노화, 유전 질환, 감염(바이러스 또는 세균 감염), 디프테리아, 대상포진, 나병, 라임병, 화학 요법과 같은 화학적 상해, 방사선 요법, 알코올 중독, 자가면역질환, 다발성 경화증, 길랭-바레 증후군, 각기병(비타민 B1 결핍), 암, 셀리악병, 당뇨병(당뇨병성 신경병증), 갑상선 기능 저하증, 포르피린증, 비타민 B12 결핍 및 비타민 B6 과다에서 유래한다. 신경염의 유형은 상완 신경염, 두부 신경염(예를 들어, 벨마비), 시신경염 또는 전정 신경염을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58로 개시된 서열을 포함한다.

[0212] **환자에서 녹내장을 치료하는 방법**

[0213] 다른 양태에서, 환자에서 녹내장을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은, 상술한 바와 같이, 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 상기 CGRP 펩티드 길항제는, 상술한 바와 같이, 화학식 I의 구조를 가질 수 있다.

[0214] 상기 CGRP 펩티드 길항제에 대한 복용량 및 투여 경로는 상기에 기술한 바와 같다.

[0215] 일부 실시형태에서, 상기 환자는 당뇨병에 걸려 있다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 녹내장에 대한 약물을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 약물은 베타 차단제, 프로스타글란딘 또는 알파-아드레날린성 작용제이다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 수용체 길항제는 베타 차단제, 프로스타글란딘 또는 α-아드레날린성 작용제와 같은 다른 약물에 더해서, 또는 다른 약물과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58로 개시된 서열을 포함한다. 상기 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 펩티드 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에서 투여된다.

[0216] **CGRP 수용체 길항제를 투여하여 LDL 수준을 감소시키는 방법**

[0217] 저밀도 지질단백질(LDL)은 5개의 주요 지질단백질 그룹 중 하나이다. 최소 밀도 내지 최고 밀도에 이르는 이들 그룹에는 유미 입자(chylomicron), 초저밀도 지질단백질(VLDL), 중간 밀도 지질단백질(IDL), 저밀도 지질단백질 및 고밀도 지질단백질이 있다. LDL 입자는, 산화된 형태가 프로테오글리칸에 의해 보다 용이하게 유지되기 때문

에 이들이 내피에 침투하여 산화되는 경우에 심혈관 질환에 대한 위험 요소로서 제기될 수 있다. LDL 입자의 농도 증가는 시간의 경과에 따라 동맥벽 내에 죽상 동맥 경화증의 축적 속도의 증가와 높은 연관성이 있으며, 결과적으로 갑작스런 플라크 파열을 초래하고 동맥 개구부 내에서의 응고 및 상기 개구부의 협소 또는 폐쇄, 즉 심혈관 질환, 뇌졸중 및 기타 혈관 질병 합병증을 유발한다.

[0218] 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)은 저밀도 지질단백질(LDL) 콜레스테롤이 매우 유의하게 증가한 개인에 대한 진단한 것이다. FH는 총 콜레스테롤뿐만 아니라 매우 높은 LDL-C의 수준을 특징으로 한다. 상기 병태는 동맥의 경화(죽상 동맥 경화증) 위험성을 크게 증가시키며, 이는 심장 마비, 뇌졸중 및 기타 혈관 병태를 초래할 수 있다. FH에 걸린 개인은 관상 동맥 심장병(CHD)에 대한 위험성을 20배 증가시켰다. 치료를 받지 않은 남성은 50세 나이에 비치명적 또는 치명적 관상 동맥 사건에 대해 50%의 위험성을 갖고, 치료를 받지 않은 여성은 60세 나이에 30%의 위험성을 갖는다.

[0219] 경계선상의 높은 LDL은 약 130mg/dl 내지 159mg/dl 의 범위이고, 약160mg/dl 내지 약 189mg/dl은 높은 것으로 분류된다. 190mg/dl 초과인 임의의 양은 매우 높은 것으로 사료된다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 130mg/dl, 140mg/dl, 150mg/dl, 160mg/dl, 170mg/dl, 180mg/dl, 190mg/dl, 200mg/dl의 LDL 수준을 가지거나, 임의의 상술한 값 사이에 있는 임의의 농도를 갖는다.

[0220] PCSK9는 낮은 비율(%)의 FH 사례에만 책임이 있다. 정상적인 PCSK9 유전자는 이들의 임무를 수행한 이후에 콜레스테롤 수용체를 분해하는 효소를 암호화한다. 이러한 유전자에서의 돌연변이는 손상된 유전자의 기능장애를 유발하는 대부분의 돌연변이와는 다르다. PCSK9 돌연변이는 유전자의 기능을 증가시키며, 그 결과 너무나 적은 LDL 수용체가 남게 되며, 따라서 LDL 콜레스테롤 수준의 증가를 초래한다. PCSK9가 단지 낮은 비율(%)의 FH 사례 및 높은 LDL 수준 둘 모두에 책임이 있으므로 높은 LDL 수준을 겪고 있는 이들에 기타 치료제를 제공하는 것이 필요하다.

[0221] 다른 양태에서, LDL 감소를 필요로 하는 환자에서 LDL을 감소시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은, 상술한 바와 같이, 이를 필요로 하는 환자에게 유효량의 CGRP 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 상기 CGRP 펩티드 길항제는, 상술한 바와 같이, 화학식 I의 구조를 가질 수 있다.

[0222] 상기 CGRP 펩티드 길항제에 대한 복용량 및 투여 경로는 상기에 기술되어 있다.

[0223] 일부 실시형태에서, 상기 환자는 혈액 중 높은 LDL 농도를 겪고 있다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 LDL 수준을 제어하기 위한 약물 또는 요법을 투여 받도록 식별 또는 선택되었다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 유효량의 CGRP 수용체 길항제의 투여 이전, 동안 또는 이후에 상기 환자에서 LDL의 수준 또는 양을 모니터링 또는 측정하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 요법은 LDL 수준을 제어하기 위한 투여이며, 이는 스타틴, 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제, 레진, 담즙산 분리제, 담즙산 결합 약물 또는 지질 저하 요법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 이미 LDL 수준을 저하시키기 위한 요법을 투여 받고 있는 중이다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 남성이다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 가족성 고콜레스테롤혈증에 걸려 있다. 일부 실시형태에서, 상기 CGRP 길항제는 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 7, 서열번호 8, 서열번호 9, 서열번호 10, 서열번호 11, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 57 또는 서열번호 58로 개시된 서열을 포함하는 펩티드이다. 치료 방법의 일부 실시형태에서, 상기 투여용 CGRP 펩티드 길항제는 약학적으로 허용 가능한 제형 내에 있다.

[0224] 일부 실시형태에서, 상기 환자는 200mg/dl 초과인 LDL 수준을 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 200mg/dl, 220mg/dl, 240mg/dl, 260mg/dl, 280mg/dl 또는 300mg/dl의 LDL 수준을 갖거나, 임의의 2개의 상술한 값 사이에 있는 임의의 농도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 상기 환자는 300mg/dl 초과인 LDL 수준을 갖는다.

[0225] **부가적인 실시형태**

[0226] **실시예 1:**

[0227] **신경 상해의 래트 모델에서 C-통각 수용기에서의 자발적 활성화에 미치는 펩티드 CGRP 수용체 길항제(서열번호 1)의 효과에 대한 평가**

[0228] C-통각 수용기에서의 병리적인 자발적 활성화에 미치는 CGRP 수용체 길항제의 효과를 조사하기 위해, 스프라그-다울리 래트(Sprague-Dawley rat)에 대해 하기 실험을 수행하였다. 12마리의 수컷 스프라그-다울리 래트에서 압케 유도용 좌골 신경병증(crush-inducing sciatic neuropathy)을 유발하였다. 이어, 손상된 C-통각 수용기에서의 자발적 활성을 미세신경검사에 의해 검출하였으며, 비맹검 조건 하에 CGRP 수용체 길항제에 대한 반응을 평가하

였다. 이러한 연구의 목적은 신경병성 통증의 모델에서 손상된 C-통각 수용기의 하위모집단 내의 자발적 활성의 전기 생리학적 척도에 미치는 CGRP 수용체 길항제의 효과를 평가하는 것이고, 말초 C-통각 수용기에서의 병리적인 자발적 활성에 미치는 CGRP 수용체 길항제의 효과를 조사하는 것이다.

[0229] 재료 및 방법

[0230] 모든 실험은 실험 동물의 사용 및 관리에 대한 정부 추천에 따라 수행되었으며, 적절한 동물 연구 기관의 윤리 위원회에 의해 승인 받았다.

[0231] 본원에서 기술된 바와 같이, 상기 실험의 목적은 신경병성 통증 모델에서 손상된 C-통각 수용기의 하위모집단 내의 자발적 활성의 전기 생리학적 척도에 미치는 CGRP 수용체 길항제(예를 들어, 서열번호 1로 개시된 길항제)의 효과를 평가하는 것이다.

[0232] 자발적 신경 거동을 시험하기 위한 동물

[0233] 신경 상해 당일 날에 체중이  $312 \pm 12g$ (평균  $\pm$  SD(표준 편차))인 12마리의 성체 수컷 스프라그-다울리 래트(스페인 바르셀로나 에스파냐 소재의 찰스 리버 래보라토리즈(Charles River Laboratorios))를 포함하는 하나의 그룹에서 실험을 수행하였다. 래트는 실험을 시작하기 전에 72시간의 격리 기간을 경험하였다.

[0234] 동물 사육

[0235] 케이지 당 3마리로 이루어진 그룹으로 래트를 사육하였다. 케이지 청소는 적어도 1주 2회 수행하였다. 동물은 임의로 래트 사료 및 수돗물을 먹었다. 동물은 온도 및 습도가 제어된 환경에서 표준 광 주기(오전 7:00 내지 오후 7:00) 하에 유지하였다.

[0236] 압제-유도된 좌골 신경병증의 실험 모델

[0237] 모든 수술 절차는 전신 마취(케타민  $90mg/kg$  + 자일라진  $10mg/kg$  i.p.(복강 내)) 하에 수행되었다. 좌골 신경은 중간 대퇴부 수준에서 노출되었다. 표준화된 상해는 중지(third digit) 끝에서  $90mm$  이격된 일정한 지점에 초정밀 핀셋을 사용하여 연속 3회 신경을 압제함으로써 유도되었다. 이어, 상처는 층으로 봉합하고, 포비돈 요오드로 소독하였다. 상기 동물은 진통제인 부프레노르핀을 피하(s.c) 투여량으로 투여 받았으며, 마취제로부터 완전히 회복할 때까지 따뜻한 환경에서 사육하였으며, 최소 70일 동안 신경 상해에서 회복하도록 하였다.

[0238] CGRP 수용체 길항제의 투여

[0239] 제조사의 지침서에 따라 CGRP 수용체 길항제(서열번호 1)를 식염수에  $25\mu g/kg$ 의 최종 농도로 용해하였다. 복강 내(i.p.) 주사된 볼러스(bolus)의 부피는  $0.48ml$  내지  $0.58ml$  범위였다.

[0240] 미세신경검사 기록

[0241] 기록 일에 몸무게가  $478 \pm 36g$ (평균  $\pm$  SD)인 동물을 i.p(복강 내) 주사하여 케타민( $90mg/kg$ ) 및 자일라진( $10mg/kg$ )로 마취시켰다. 초기 투여량의 1/2의 반복 투여는 마취 수준을 유지하기 위해 요구되는 바와 같이 통상적으로 매시간 마다 수행되었다.

[0242] 좌골 신경은 좌골 절흔에서 무릎까지 중간 대퇴부 수준에서 노출되었으며, 조심스럽게 주변 조직에서 벗어나게 하였다. 동물을 향온 담요(homeothermic blanket)미국 매사추세츠주 힐스톤 소재의 하버드 어패러투스(Harvard Apparatus)) 상에서 엎드린 자세로 놓았다. 피부 온도는 연구 중인 신경 단위의 수용영역에 근접한 피부를 향하고 있는 적외선 원격자기온도계(telethermometer)를 이용하여 모니터링하였다. 기록이 완료되었을 때, 래트에 과량의 펜토바르비탈 나트륨을 i.p(복강 내) 주사하여 마취시켰다.

[0243] 좌골 신경 전기적 활성화에 대한 기록은 미세조작장치(micromanipulator)의 도움을 받아 좌골 신경 줄기 내로 텅스텐 미소전극(미국 메인주 보우도이넘(Bowdoinham) 소재의 FHC, 공칭 임피던스:  $50\sim 100K\Omega$ , 샤프트( $\emptyset$ ):  $175\mu m$  ( $\emptyset$  = 직경))을 삽입함으로써 수득되었다. 특유의 신경 음향 신호가 들릴 때까지 미세조작장치를 이용하여 기록 전극을 조심스럽게 신경 내로 밀어 넣었다. 상기 방법은 인간 환자에서 사용되는 미세신경검사와 동일한 원리를 따른다.

[0244] 먼저, 신경 신호는 단리된 고입력 임피던스 증폭기를 사용하여 증폭하고, 대역폭 필터로 여과하고(최대 범위: 50 내지  $5000Hz$ ), 잡음 제거기를 통과시켰다. 이어, 신호를 잡음 클리퍼(noise clipper)가 구비된 AM10 음향 모니터(미국 로드아일랜드주 워릭(Warwick) 소재의 그래스 테크놀러지스(Grass Technologies)에 공급하고, 자발적 및 전기 유도 활성을 수집하기 위한 별도의 소프트웨어를 운용하는 컴퓨터에 공급하였다. 전기 자극을 정전류

자극기(DS7A; 영국 하트퍼드셔(Hertfordshire) 웰링가든시티(Welwyn Garden City) 소재의 디지털머(Digitimer))에 의해 상기 단위의 피부 수용영역에 전달하였다.

- [0245] 전기 자극을 개시하였으며, QTRAC 소프트웨어(영국 런던 소재의 ©신경학 연구소(Institute of Neurology))를 운용하는 PC 및 PCI-6221M 데이터 획득 보드(미국 오클라호마 오클라호마시티 소재의 내셔널 인스트루먼트(National Instruments))에 의해 전기 자극에 대한 반응을 기록하고 분석하였다. 자발적 활성을 20kHz에서 디지털화하고, LabChart 소프트웨어(PowerLab Systems; 호주 뉴사우스웨일즈 주 벨라비스타 소재의 AD 인스트루먼트 리미티드(ADInstruments Ltd.))를 운용하는 컴퓨터들 중 하나에 연속으로 기록하였다. 자발적 활성을 검출하고 정량화하기 위해 스페인 바르셀로나 과학 단지에 있는 뉴로사이언스 테크놀로지스(Neuroscience Technologies)가 작성한 소프트웨어에 의해 분석을 수행하였다.
- [0246] 트리거 펄스(trigger pulse)는 기록된 C-섬유의 전도 속도의 ADS를 유도하는데 필요한 상이한 주파수에서 자극기에 전달되었다. 디지털화된 반응은 컴퓨터에 오프라인 분석(off-line analysis)을 위한 미가공 데이터로서 저장되었다. 기준선의 디지털 여파(대역폭: 0.3 내지 2kHz) 및 클램핑(clamping)은 온라인에서 수행되고, 또한 보다 양호한 활동 전위의 시각화를 위한 오프라인 분석 동안에 수행되었다.
- [0247] 좌골 신경에서 기록된 활동 전위는 지연 래스터 도표로서 표시되었다. 지연 래스터 도표에서, 소정의 수준을 초과하는 각각의 피크는 세로 좌표가 지연을, 가로 좌표가 경과된 시간을 나타내는 도표 상의 점으로 나타나 있으며, 선택된 수준에 따라 점은 활동 전위 또는 잡음을 나타낼 수 있다. 본원에서 제시된 래스터 도표에는 적절한 신호-대-잡음 비율을 갖는 선택된 단위만이 표시되며, 각각의 점은 확인된 단일 단위를 나타낸다.
- [0248] 무소초 축색돌기에서 전파되는 활동 전위는 전도 속도의 지속적인(최대 수분) 활성 의존성 감속(ADS)을 야기한다. 상기 기록된 C-섬유의 ADS는 그 전체가 본원에서 참고로 인용되는 문헌[Serra *et al.*, 1999]에 기술된 변형 프로토콜을 이용하여 평가되었다. 이는 일련의 5개 단계로 이루어져 있다: 1) 0.25Hz에서 3분간 기준선 자극; 2) 3분간 중단(0Hz); 3) 0.25Hz에서의 3분; 4) 3분간 2Hz에서 유지; 및 5) 지연이 이들의 초기 값으로 되돌아갈 때까지 0.25Hz 기준선으로 회귀. 이러한 자극 방법은 말초 신경 섬유의 특정 기능 유형에 상응하는 개개의 C-섬유에서 전도 속도의 ADS에 대한 프로파일의 구별을 가능케 한다:
- [0249] 유형 1: 계속해서 감속하고(2Hz에서의 28.3%의 평균 지연 증가) 통각 수용기에 상응한다. 통각 수용기는 하위 분류된다:
- [0250] 유형 1A: 본질적으로 자극 중단에 의해 영향을 받지 않으며, 기계 감응 통각 수용기에 상응한다.
- [0251] 유형 1B: 통각 수용기는 중단이 끝날 무렵에 상당한 지연의 감소를 나타내고, 기계 무감응 통각 수용기에 상응한다.
- [0252] 유형 2: 섬유는 감속하여 2Hz에서 자극 1분 이내에 안정기에 도달하고(5.2%의 평균 지연 증가), 특정 냉수용체이다.
- [0253] 유형 3: 본질적으로 2Hz에서 자극에 영향을 받지 않고(감속: 3% 초과); 이들의 기능은 불확실하다(최근 보고에 따르면 이들은 아마도 낮은 임계 값의 기계 감응 C-섬유의 모집단을 나타낸다는 것이 제시되었다).
- [0254] 유형 4: 섬유는 감속하여 안정기에 도달하고, 부분적으로는 2Hz 기간 동안에 전도 속도를 회복하고, 원심성 교감신경 섬유에 상응한다.
- [0255] 확인된 통각 수용기 단위만이 본 연구에서 검토되었다. 전도 속도는 전도 거리를 0.25Hz의 자극 속도에서의 기준선 지연으로 나눔으로써 추정되었다.
- [0256] 래트 신경병성 통증 모델에서의 일부 C-통각 수용기는 진행 중인 자발적 활성으로 인해 기준선 지연에서의 비정상적인 갑작스런 이동을 나타낸다. 래스터 도표와의 상관관계는 자발적 활성의 폭발 이후에 일시적인 ADS(활성 의존성 감속)을 나타내며, 이는 앞서 신경병성 통증을 앓고 있는 환자에서 기술한 바와 동일한 지연 프로파일에 '툽니' 외형을 제공한다는 것을 보여주었다.
- [0257] C-섬유 유형을 확인한 이후, 적어도 하나의 섬유에서의 자발적 활성을 평가하였으며, C-통각 수용기에 미치는 CGRP 수용체 길항제의 효과를 시험하기 위해 상술한 프로토콜의 마지막 단계를 하기와 같이 연장하였다:
- [0258] 1. 0.25Hz 기준선까지 60분간 복귀
- [0259] 2. CGRP 길항제의 투여

- [0260] 3. 화합물의 가능한 효과를 평가하기 위해 60분 내지 90분간의 일정한 0.25Hz 기준선 자극.
- [0261] 기록되고 있는 자발적 C-통각 수용기에서, 하기 측정이 이루어졌다:
- [0262] 1. 유의한 지연 증가(SLI): 기준선으로부터 임의의 출발: 300마이크로초 초과(자발적 활성화에 의해 유발된 지연 변동에 대한 중단). SLI는 SLI/분으로 표시되었다. 이는 상기 단위가 적어도 2개의 여분의 활동 전위의 자발적 활성화에 몇 회 관여하는 지에 대한 척도이다.
- [0263] 2. 총 증가(TI): 소정의 시간 단위로 나타낸 모든 SLI의 증가(%)에 대한  $\Sigma$ . TI는 TI/분으로서 표시하였으며, 이는 시간 단위 당 발생하였던 여분의 스파이크(spike)의 총 개수에 대한 직접적인 추정치를 나타낸다.
- [0264] 기준선 측정치는 약물 투여 직전 60분 동안 기록하였다. 치료 후 기록은 60분 내지 90분 동안 지속되었다. 자발적 활성화에 미치는 치료 효과에 대한 분석은 기록이 끝날 때까지 10분 빈으로 치료 이후의 효과(AT)와 기준선 활성(BT)을 비교함으로써 수행되었다(BT = 기준선 활성 - 활성 이전).
- [0265] 통계 분석
- [0266] 통계적 차이에 대한 분석은 소프트웨어 패키지인 프리즘 5.1(Prism 5.1; 미국 캘리포니아주 라호이아(La Jolla) 소재의 그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software, Inc.)를 이용하여 수행되었다. 0.05 미만의 P 값은 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. 2개의 일치하는 그룹의 평균을 비교하기 위해 대응 표본 스튜던트 t-검정을 이용하였다.
- [0267] 결과
- [0268] 연구된 모집단의 인구 통계
- [0269] 본 연구에 총 12마리의 래트를 사용하였다. 표 1에는 동물의 개수, 래트ID (식별 코드), 미세신경검사 기록일의 체중 및 압력의 유도 이후 성숙 기간(일)이 나열되어 있다. 모든 래트가 치료를 받았으며, 모든 기록을 분석하였다.

**표 1**

- [0270] 말초 C-통각 수용기에서 병리적인 자발적 활성화에 미치는 CGRP 수용체 길항제의 효과의 조사에 사용된 12마리의 래트의 설명

동물 ID	래트 코드	체중( $\mu$ g)	성숙기간(일)
1	C341 0-1	440	70
2	C342 0-0	439	72
3	C343 1-0	505	72
4	C343 0-1	499	72
5	C344 0-0	506	73
6	C344 0-1	528	73
7	C344 1-0	445	76
8	C345 0-1	470	76
9	C346 1-0	466	72
10	C346 0-0	500	72
11	C347 0-0	492	73
12	C347 0-1	587	73

- [0271] 기록된 C-섬유의 개수 및 기능성 하위 유형
- [0272] 12마리의 분석된 래트로부터 총 42개의 C-섬유 단위를 식별하였다. 래트 및 인간에서 기술된 바와 같이, C-통각 수용기 및 교감 섬유 유형이 우세하였다. 활성화 의존성 감각의 척도는 모든 섬유 유형에서 획득되었지만, C-통각 수용기 유형만을 추가로 분석하였다. 섬유의 하위부류 분포 및 상대적인 비율(%)은 표 2에 나열되어 있다.

**표 2**

- [0273] 기능 하위부류의 상대적인 분포와 함께 연구에서 분석된 C-섬유의 총 개수

기능별 분류	개수	총 비율(%)
C-통각 수용기	35	83.33

유형 1A	6	14.29
유형 1B	27	64.29
유형 1	2	4.76
유형 2 & 4	6	14.29
유형 3	1	2.38
TOTAL	42	100
유형 1A: 기계 감응 C-통각 수용기; 유형 1B: 기계 무감응 C-통각 수용기; 유형 1: 미확인 부류의 C-통각 수용기; 유형 2: 차가운 C-온도 수용체; 유형 3: 알려지지 않은 기능; 유형 4: 원심성 교감신경.		

[0274] 기타 유형의 섬유 모두에 대해 유형 1B 통각 수용기가 명백히 우세하였다. 상이한 동물들 중에서 기록된 C-통각 수용기 유형의 균일 분포가 존재하였으며, 자발적 섬유가 과다하게 많은 특정 동물은 없었다.

[0275] C-통각 수용기에서의 자발적 활성화(항상 병리 현상임)만을 후속적으로 분석하였다.

[0276] C-통각 수용기에서의 자발적 활성화

[0277] CGRP 수용체 길항제의 투여 이전 및 이후에 자발적 C-섬유에 대한 래스터 도표가 도 1에 나타나 있다. 35개의 분석된 통각 수용기로부터 14개의 통각 수용기에 대해 자발적 활성을 보였으며(전체 섬유로부터 33.33%), 이들 모두는 유형 1B였다. 이러한 선택성은 최근에 일부 신경병성 통증 조건 하에 인간 및 동물 모두에서 기술되어 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 좌골 신경에서 기록된 활동 전위는 상기 CGRP 수용체 길항제의 도입 이후에 관찰되는 실질적인 자극은 없었다. 따라서 CGRP 길항제(서열번호 1)는 C-섬유에서 추가적인 자발적 활성을 방지하는 놀라운 효과를 초래하였다.

[0278] 상기 CGRP 수용체 길항제의 즉각적인 효과는 도 2a 및 도 2b에 도시되어 있다. SLI(유의한 지연 증가) 및 TI(총 증가)에 대한 분석에서는 투여 후 첫 번째 10분 동안에 C-통각 수용기의 자발적 활성화에 미치는 통계적으로 유의한 효과나 나타났다. 상기 기록의 나머지 부분에 대해서도 동일한 분석을 실시하였으며, 그 결과는 도 3a 및 도 3b에 도시되어 있다.

[0279] 이병률 및 사망률

[0280] 모든 연구된 래트는 전체 절차 동안에 건강이 양호하였으며, 실험이 끝날 무렵에 희생시켰다.

[0281] 결론

[0282] 말초 신경병증은 흔히 말초 신경병증을 앓고 있는 환자가 자발적 작열통 및 심부 동통을 경험하게 되는 대상인 유형 1B C-통각 수용기에서 자발적 활성을 유도한다.

[0283] 상기 CGRP 펩티드 길항제를 혈관 확장 연구용으로만 사용함에 따라 상기 CGRP 수용체가 뉴런에도 위치할 수 있기 때문에 신경 기능에서의 이의 역할로 인해 상기 CGRP 펩티드 길항제의 기능을 조사하였다.

[0284] 본 연구에서, CGRP 길항제 화합물의 투여 이후 장기간 자발적 활성이 덜 하였다.

[0285] 실시예 2: 래트 실험용 녹내장 모델에서의 CGRP 길항제의 용도

[0286] 망막 및 시신경의 신경절 세포는 녹내장에서의 주요 손상 부위이다. 초기 손상은 유전자 돌연변이, 안구 내 압력의 증가 또는 산화적 손상과 같은 몇몇 가능한 것일 수 있으며, 이들 모두에서는 활성화되는 경우에 세포 사멸을 초래할 수 있는 자연 경로이지만 통상 휴면 경로인 신경절 세포 세포사멸을 초래할 수 있다. 병들거나, 손상되거나 스트레스 받은 세포는 본질적으로 "자살을 한다". 시력 연구자는 신경절 세포 내의 세포사멸 경로에서 다수의 단계에 대해 연구해 왔으며, 상기 경로를 차단할 수 있으며, 따라서 적어도 신경절 세포 기능장애 및 사멸을 감소시킬 수 있는 억제제에 대한 시험을 시작할 수 있다.

[0287] 본 연구의 목적은 래트 실험용 녹내장 모델에서 CGRP 길항제의 신경 보호 특성을 조사하는 것이었다.

[0288] 본 연구에서, 위스타 래트(Wistar rat; n = 12)를 실험용으로 사용하였다. 화합물의 신경 보호 특성은 녹내장의 래트 레이저 모델에서 조사되었다. 래트를 2개의 그룹으로 나누었으며, 각각의 그룹은 6마리의 래트로 이루어졌다. 하나의 그룹은 비히클(NaCl) 주사를 투여 받는 플라시보 대조군으로서 역할을 하였으며, 기타 그룹은 펩티드 CGRP 수용체 길항제(서열번호 1)로 처리되었다. 12마리 래트 모두에 있어서, 무처리 대측성 눈은 병들지 않은 순수 대조군으로서 역할을 하였다. 비히클 대조군 및 시험 화합물(20mg/kg)은 2주간의 전체 추적조사 기간 동안에 매일 전신(I.P) 투여하였다. 경심 관류(transcardial perfusion)를 이용하여 상기 동물을 희생시켰다.

이어, 망막 전조직 표본은 망막 신경절 세포(RGC) 마커인 Brn3a 및 정상세포 마커인 GFAP(신경교 섬유질 산성 단백질)에 대해 면역 염색하였다. Brn3a 양성 프로파일의 개수는 망막의 중추 및 말초 부분에서 얻은 망막 이미지로부터 수동으로 계수하였다. GFAP-면역 반응성 세포(망막 정상세포)의 총 개수는 입체학을 이용하여 추정하였다. 시신경 중의 RGC 축색돌기의 총 개수는 입체학을 이용하여 추정하였다.

[0289] 상기 실험으로부터의 결과에 따르면 Brn3a 양성 세포의 개수는 순수한 눈과 비교하여 비히클 치료 그룹에서 대략 20% 정도 감소하였고, CGRP 길항제 치료 그룹에서는 대략 3% 정도 증가하는 것으로 나타나 있다. 유사하게, 시신경 축색돌기의 총 개수는 대측성 대조군 눈에서 유래한 시신경과 비교하여 비히클 그룹에서 18% 정도 감소하고, CGRP 길항제 치료 그룹에서는 1.7% 정도 증가하였다. 상기 그룹 간 망막 정상세포의 총 개수에서의 차이는 없었다.

[0290] 결론: CGRP 길항제가 편두통의 치료와 관련이 있고 CGRP 유도 혈관 확장의 조절과 관련이 있을지라도 래트 녹내장 모델에서의 CGRP 길항제를 전신 투여하면 놀랍게도 혈관 확장과 무관한 효과인 신경 보호가 세포 및 시신경 축색돌기 수준 둘 모두에서 나타났다. 더욱이, CGRP 길항제로 처리하면 놀랍게도 시신경 축색돌기의 개수 증가 뿐만 아니라 망막 이미지에서의 Brn3a 양성 세포 개수의 증가가 나타났으며, 이는 신경변성을 입증한 것이다.

[0291] **녹내장 연구용 동물**

[0292] 모든 동물은 핀란드 동물 실험 위원회(Animal Experiment Board of Finland; 익스페리멘티카 리미티드(Experimentica Ltd.); 동물 면허 번호: ESAVI/219/04.10.07/2014)에 의해 승인되고 모니터링된 프로토콜을 이용하여 동물 실험을 위한 안과 및 시력 연구에서의 동물의 사용을 위한 ARVO 성명서 및 EC Directive 86/609/EEC에 따라 처리되었다.

[0293] **공막외 정맥(episcleral vein) 광응고의 래트 레이저 모델**

[0294] 래트 녹내장 모델은 상술한 바와 같이 공막외 정맥의 레이저 광응고에 의해 일방향으로 유도되었다(문헌 [Kalesnykas *et al.*, 2007]). 나트륨 펜토바르비탈(30mg/kg)을 이용하여 마취를 수행하였다. 대측성 눈은 대조군으로서 역할을 하였다. 위스타 래트(n = 12)(핀란드 퀴피오(Kuopio) 소재의 이스턴 핀란드 대학교의 실험 동물 센터)를 사용하였다. 하기 효능 척도를 시험하였다.

[0295] 1. 망막 전조직으로부터 Brn3a 및 GFAP-양성 세포의 수동 정량화 및 입체학을 이용한 정량화

[0296] 2. 입체학을 이용한 시신경 축색돌기의 정량화

[0297] **치료제 투여**

[0298] 녹내장을 유도하기 위한 수술 이후, CGRP 길항제(서열번호 1)(각각 20µg/kg) 또는 비히클 대조군(NaCl)을 녹내장 유도 수술 이후 2주 동안 매일 복강 내(I.P.) 투여하였다.

[0299] **동물의 희생 및 조직 채취**

[0300] 연구/추적조사 기간이 끝날 무렵, 상기 동물을 0.1M 인산 완충액(pH 7.4) 중의 4% 파라포름알데히드를 이용하여 경심 관류에 의해 희생시켰다. 뇌, 눈 및 시신경을 채취하고, 망막 전조직을 면역조직 화학적 염색용으로 준비하였다.

[0301] **망막 전조직의 형태학적 평가**

[0302] RGC(Brn3a) 및 정상세포(GFAP) 항체에 대해 망막 전조직을 면역 염색하고, 세포의 개수를 수동으로(Brn3a) 또는 상술한 바와 같이 정량화 하였다(문헌[Kalesnykas *et al.*, 2008]).

[0303] **시신경 축색돌기의 형태학적 평가**

[0304] 다소 얇은 시신경 단편(1µm 두께)을 준비하고, 앞서 기술한 바와 같이 축색돌기의 총 개수를 추정하였다(문헌 [Kalesnykas *et al.*, 2012]; 문헌[Ragauskas *et al.*, 2014]).

[0305] **결과**

[0306] **동물**

[0307] 각각의 치료 그룹에서의 희생 이전의 동물의 기준선 무게 및 동물의 무게가 표 3에 제시되어 있다.

[0308] 연구의 기준선 및 말기에 동물의 체중(데이터는 평균 ± SD로 표시됨)

그룹	CGRP 길항제	비히클 대조군(NaCl)
기준선 체중(g)	538 ± 21	603 ± 108
희생 이전의 체중(g)	524 ± 27	574 ± 93

[0309] 상기 그룹 간 체중에서의 유의한 차이는 없었다(만-휘트니 U 검증(Mann-Whitney U test);  $P > 0.05$ ).

[0310] RGC의 개수

[0311] RGC-특이적 항체인 Brn3a에 대해 망막을 면역 염색하고, 망막을 이미지화 하였으며, 이미지 J(Image J)소프트웨어(미국 매릴랜드 주 베데스다 소재의 NIH)를 이용하여 Brn3a 양성 프로파일을 수동으로 계수하였다. 래트 번호 4(CGRP 길항제에 의한 처리 그룹)는 최종 분석에서 제외하였다.

[0312] 도 4a에 도시된 바와 같이, Brn3a 양성 프로파일의 개수는 대측성 대조군 눈과 비교하여 비히클 그룹의 레이저 조사된 눈에서 20.3% 정도 유의하게 감소하였다(대응 표본 t-검정,  $P = 0.042$ ).

[0313] 도 4b에 도시된 바와 같이, Brn3a 양성 세포의 개수는 CGRP 길항제 처리 그룹에서 3.0% 정도 증가하였다( $P = 0.43$ ).

[0314] 시신경 축색돌기의 총 개수

[0315] 스테레오인베스티게이터(StereoInvestigator) 소프트웨어(미국 버몬트 주 위리스턴 소재의 마이크로브라이트필드 인코포레이티드(MicroBrightfield Inc.))를 이용하여 시신경 축색돌기의 총 개수를 1 $\mu$ m 두께의 단편으로부터 추정하였다.

[0316] 도 5a에 도시된 바와 같이, 시신경 축색돌기의 총 개수는 비히클 치료 그룹에서 레이저 조사된 눈과 대측성 대조군 눈 사이에서 감소하였다. 이에 반해, CGRP 길항제 그룹은 대측성 대조군 눈과 비교하여 축색돌기의 총 개수에서의 약간의 감소를 나타냈다(도 5b)(대응 표본 t-검정, 그룹 둘 모두에서  $P > 0.05$ ).

[0317] 재료 및 방법

[0318] 시신경 축색돌기에 대한 가공, 염색 및 입체학

[0319] 시신경을 (0.1M 인산 완충액(pH 7.4) 중) 4% PFA 용액에 후-고정한 후, 이들을 1% 오스뮴에 넣고, 알코올 농도를 증가시키면서 탈수하고, 1시간 동안 100% 에탄올 중의 1% 아세트산우라늄에 넣었다(문헌[Cone *et al.*, 2012]). 이어, 시신경을 48시간 동안 60°C에서 에폭시 레진 혼합물 내에 포매하고, 다소 얇은 시신경 단편(1 $\mu$ m 두께)을 절단하였다(문헌[Cone *et al.*, 2012]). 앞서 기술한 바와 같이, 광학 분별법을 이용하여 축색돌기의 총 개수를 추정하였다(문헌[Ragauskas *et al.*, 2014]). 간략하게는, 스테레오인베스티게이터 소프트웨어(미국 버몬트 주 소재의 마이크로브라이트필드)를 이용하여 상기 축색돌기를 수동으로 계수하였다. 먼저, CFI 플랜 아크로(CFI Plan Achrom) 4배율 대물렌즈(N.A. 0.1, W.D. 30)를 이용하여 시신경 단편의 윤곽을 그렸다. 그 이후, 축색돌기를 계수하기 위해 CFI 플랜 플루어(CFI Plan Fluor) 100배율 유침 대물렌즈(N.A. 1.30, W.D. 0.20)를 사용하였다.

[0320] 면역 조직화학 및 망막 전조직 입체학

[0321] RGC-특이적 마커인 Brn3a(희석: 1:1,000; MAB1585, 로트 번호: 2557607; 미국 캘리포니아 주 헤이워드 소재의 케미콘(Chemicon)) 및 GFAP(1:1000; Dako, z0334, 로트 번호: 20005461)에 대해 망막 전조직을 면역 염색하였다. 하기 2차 항체를 사용하였다: 염소 항-마우스 알렉사플루오르 488(Alexa Fluor 488; 1:250, A11001, 로트 번호: 1572559; 캘리포니아 주 샌디에고 소재의 라이프 테크놀로지스(Life Technologies)) 및 염소 항-토끼 알렉사플루오르 594(1:250 A11037, 로트 번호: 1588554; 캘리포니아 주 샌디에고 소재의 라이프 테크놀로지스). DAPI(1:1,000, D9542, 로트 번호: 034M4031V; 미국 미주리 주 세인트루이스 소재의 시그마(Sigma))를 대비 염색제(counterstain)로서 사용하였다.

[0322] 데이터 분석

[0323] 정량적 데이터를 그래프로 만들고, 분석하고, 평균 ± 표준 편차 (SD) 또는 평균의 표준 오차(SEM)로 나타냈다. 대응 표본 t-검정(동일한 동물의 대측성 눈은 대조군으로서 역할을 함)을 이용하여 매개변수 데이터를 분석하였다. 만-휘트니 U 검증(2개의 그룹의 비교) 또는 위콕슨(Wilcoxon) 대응 표본 t-검정을 이용하여 비-매개변수 데

이터를 분석하였다. 세포수에 있어서, 상기 데이터에 대한 가우스 분포(Gaussian distribution)를 추정하여 주상 평균(columnar mean)으로부터 임의의 측정점 2 표준 편차를 배제하였다. 상기 차이는  $P < 0.05$  수준에서 통계적으로 유의한 것으로 간주된다.

[0324] 그 결과에 따르면 Brn3a 양성 세포의 개수는 순수한 눈과 비교하여 비히클 치료 그룹에서 대략 20% 정도 감소하였고, CGRP 길항제 치료 그룹에서는 대략 3% 정도 증가하는 것으로 나타났다. 유사하게, 시신경 축색돌기의 총 개수는 대측성 대조군 눈에서 유래한 시신경과 비교하여 비히클 그룹에서 18% 정도 감소하고, CGRP 길항제 치료 그룹에서는 1.7% 정도 증가하였다. 상기 그룹 간 망막 정상세포의 총 개수에서의 차이는 없었다.

[0325] **결론**

[0326] 래트 녹내장 모델에서 펩티드 CGRP 길항제를 전신 투여하면 예상외로 세포 및 시신경 축색돌기 수준 둘 모두에서 신경 보호가 나타났다.

[0327] **실시예 3. 래트에서 LDL의 수준에 미치는 CGRP 수용체 길항제의 투여 효과의 평가**

[0328] 가족성 고콜레스테롤혈증(FH)은 혈액 중의 높은 콜레스테롤 수준, 구체적으로는 매우 높은 저밀도 지질단백질(LDL) 수준을 특징으로 하는 유전 질환이면서 초기 심혈관 질환이다. FH에 걸린 개인은 콜레스테롤 수준을 제어하는데 사용되는 표준 치료 방법에 대한 반응이 미약한 높은 콜레스테롤 수준을 가질 수 있다. 제한적이지 않는 한, 이들 유형의 치료제로는 스타틴, 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제, 레진(담즙산 분리제 또는 담즙산 결합 약물) 및 지질 저하 요법제를 들 수 있다. 그럼에도 불구하고, 치료(보다 높은 스타틴 투여량을 포함함) 및 생활 방식의 변화는 FH에 걸린 환자를 위해 이용되는 표준 치료이다.

[0329] **연구**

[0330] 펩티드 CGRP 길항제(서열번호 1)의 탈표적 효과를 평가하기 위해 상기 화합물에 대한 통상의 연구 과정에서, 상기 시험 화합물은 유리하게도 혈액 중의 LDL 농도를 낮추는 것으로 밝혀졌다.

[0331] **실험의 요약**

[0332] 스프라그-다울리 래트에는 14일의 기간 동안 피하 경로를 통해 CGRP 길항제를 매일 투여하였으며, 그 결과 놀랄 만한 LDL 저하 효과가 나타났다. 56마리의 동물(수컷 36마리 및 암컷 20마리)을 4개의 그룹으로 나누었다(각각은 그룹 당 5마리의 수컷 및 5마리의 암컷으로 이루어져 있으며, 시험 그룹에 대해 각각 예비 동물로서 4마리의 여분의 수컷을 포함함). 상기 그룹은 하기와 같았다: G1: 대조군, G2: 낮은 투여량(100mcg/kg), G3: 중간 투여량(300mcg/kg) 및 G4: 높은 투여량(1000mcg/kg).

[0333] 치료 그룹의 래트에는 14일 동안 치료 그룹 당 상이한 투여량 수준으로 생리 식염수로 재구성된 CGRP 수용체 길항제(서열번호 1)를 피하 투여하였다. 대조군 동물에는 비히클 단독으로 투여하였다.

[0334] 10일째 날에 무기력증(lethargy)을 나타냈던 고투여량 그룹의 4마리의 수컷을 제외하면, 전체 연구 기간 동안에 어떠한 사망률 또는 이병률도 없었으며, 어떠한 임상 증상도 관찰되지 않았다. 이들 4마리의 동물 중 3마리의 동물은 11일째 날에 계속해서 무기력증을 나타냈지만, 12일째 날로부터는 모든 동물이 정상화되었다.

[0335] 음식 소비는 모든 연구 그룹의 모든 동물에서 정상이었다. 유사하게도, 그룹 간에는 체중에서 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다.

[0336] **실험 절차**

[0337] **시험 시스템에 대한 세부사항/특성 분석**

[0338] 상기 연구에 사용된 종은 팔라머 바이오사이언시스 피브티 리미티드(Palamur Biosciences Pvt. Ltd) 사의 시궁쥐(Rattus norvegicus: 래트) 중 및 스프라그다울리 계통이다. 투약 당시의 체중 변화는 각 성별로 평균 체중의 약  $\pm 20\%$ 였다. 투약 당시의 연령은 약 10 내지 12주령이었다. 수컷 및 암컷 래트는 새끼를 낳지 못하며, 비임신 상태이다. 동물의 개수는 56마리의 래트이다(수컷 36마리와 암컷 20마리). 무작위 배정 및 적응 동안의 동물 교체를 위해 4마리의 수컷 래트를 각 그룹에 대해 여분으로 사용하였다(총 16마리). 따라서 그룹 당 동물의 개수는 수컷 9마리 및 암컷 5마리이다.

[0339] 적응 기간은 최소 7일이었다. 무작위 배정을 위해 동물을 선택하고, 엑셀 프로그램을 이용하여 투약 하루 전(0일)날에 체중을 이용하여 층별 무작위 배정에 기초하여 그룹화 하였다. 상기 길항제의 투여 경로는 피하 방법으로 이루어졌다. 투여 빈도는 14일 동안 매일 일어났다. 투여량 부피는 5ml/kg 체중으로 설정되었다. 치료 기간

은 14일이며, 투여는 대략적으로 매일 동일한 시간에 이루어졌다.

[0340] 동물을 49% 내지 59%의 상대습도 하에 20.1℃ 내지 22.7℃의 온도에서 사육하였다. 상기 동물을 광 주기 또는 12시간 광 노출 및 12시간 암실에 두었다. 실내 환기는 1시간 당 최소 10 내지 15회 환기로 설정되었다. 케이지를 위해, 동물을 깔개 바닥재가 구비된 폴리프로필렌 래트 케이지에 그룹별로 사육하였다. 바닥재 물질은 매일 교체하였다. 상기 동물을 케이지 카드로 식별하였으며, 동물 식별 번호가 부여되었다. 래트의 식이는 Amrut 실험 사료 및 역삼투압수(RO water)로 구성되며, 여기서 역삼투압수는 임의로 제공되었다.

[0341] 시험 항목의 준비 및 투여

[0342] 투여 제형을 제조하면서 목적하는 양의 시험 항목(즉, CGRP 길항제)의 무게를 별도로 측정하였다. 목적하는 부피의 생리 식염수를 상기 시험 항목에 첨가하였다. 상기 생리 식염수를 상기 시험 항목에 첨가한 이후에 투명한 용액을 얻었다. 상기 시험 항목을 최대 14일 동안 목적하는 투여량 수준으로 1일 1회 피하 투여하였다. 투여 동안에 비히클 내의 시험 항목의 균질성을 유지하였다.

[0343] 관찰

[0344] 하기 관찰을 기록하였다:

[0345] 1. 임상 증상

[0346] 모든 동물에 대해 털, 눈, 분비물 발생, 과도한 몸단장(grooming), 자해, 눈물분비(lacrimation), 입모(piloerection) 및 동공 크기, 걸음걸이의 변화, 자세 및 취급 및 경련에 대한 반응의 변화를 포함하는 임의의 가시적인 임상 증상을 관찰하였다.

[0347] 2. 체중

[0348] 1일, 7일, 11일 및 15일째 날에 체중을 기록하였다.

[0349] 3. 사료 소비

[0350] 사료 소비는 매일 기록하고, 매주 보고하였다.

[0351] 4. 혈액 채취 및 실험실 조사

[0352] 15일째 날에 모든 동물로부터 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액 샘플을 얻기 전에 하룻밤 동안 상기 동물을 단식시켰지만, 혈액학 및 생화학학을 위해 임의의 물에 접근할 수 있게 하였다. 마이크로헤마토크리트(microhematocrit) 헤파린화 유리 모세관을 이용하여 안와정맥총(retro-orbital plexus)으로부터 혈액 샘플을 채취하였다. 혈액 샘플을 원심분리(3500 rpm)하였으며, 원심분리 이후에는 추가의 분석을 위해 혈장을 분리하였다.

[0353] 혈액 채취를 위한 시간 윈도우는 하기와 같이 편차로서 간주되지 않았다: 0.25시간에 대해 ± 1분, 0.5시간에 대해 ± 2분 및 1시간 내지 8시간에 대해 ± 5분 및 24시간에 대해 ± 15분.

[0354] 임상 생화학

[0355] 수컷 및 암컷 래트에 대한 총 콜레스테롤, 트리글리세리드, 저밀도 지질단백질 및 고밀도 지질단백질의 매개변수는 표 4 및 표 5에 각각 나타나 있다. LDL 분석에서 유래한 데이터는 음영 처리되어 있다. 기타 측정된 비-콜레스테롤 관련 매개변수는 나타나 있지 않지만, 어떠한 것도 대조군과 유의한 차이가 없었다.

**표 4**

[0356] 수컷 래트에서 15일째 날의 임상 생화학 매개변수에 대한 요약

그룹/투여량	T. Chol(mg/dl)	Trig(mg/dl)	HDL(U/L)	LDL(U/L)
G1 - 대조군	78.40	69.00	50.40	14.20
	±	±	±	±
	12.18	22.28	8.17	7.49
G2 - 100mcg/kg 체중	78.00	121.40*	51.60	2.96
	±	±	±	±
	20.95	43.48	13.81	1.16

G3 - 300mcg/kg 체중	69.60	97.20	46.00	4.16
	±	±	±	±
	10.55	22.79	6.89	0.85
G4 - 1000mcg/kg 체중	58.20	82.40	37.00	4.72
	±	±	±	±
	9.63	23.20	5.52	2.32

데이터는 평균 ±S.D.(n = 5)로 표시되어 있다. T. chol.: 총 콜레스테롤, Trig: 트리글리세리드, LDL: 저밀도 지질단백질, 및 HDL: 고밀도 지질단백질.

**표 5**

[0357]

암컷 래트에서 15일째 날의 임상 생화학 매개변수에 대한 요약

그룹/투여량	T. Chol(mg/dℓ)	Trig(mg/dℓ)	HDL(U/L)	LDL(U/L)
G1 - 대조군	69.80	61.60	49.20	8.28
	±	±	±	±
	13.70	19.40	9.44	6.01
G2 - 100mcg/kg 체중	84.20	70.60	59.00	11.08
	±	±	±	±
	25.56	17.11	15.36	8.43
G3 - 300mcg/kg 체중	91.00	84.00	61.60	12.60
	±	±	±	±
	25.05	18.68	15.90	8.26
G4 - 1000mcg/kg 체중	80.60	82.00	54.80	9.40
	±	±	±	±
	15.40	28.48	9.34	5.78

데이터는 평균 ±S.D.(n = 5)로 표시되어 있다. T. chol.: 총 콜레스테롤, Trig: 트리글리세리드, LDL: 저밀도 지질단백질, 및 HDL: 고밀도 지질단백질.

[0358]

**래트에서 LDL 수준의 저하**

[0359]

도시된 바와 같이, CGRP 수용체 길항제의 투여는 래트에서 LDL 수준을 감소시키는 놀라운 효과를 초래하였다. 표 4 및 표 5에 나타나 있는 바와 같이, 실질적인 LDL 저하는 특히 수컷 래트에서 관찰될 수 있으며, 투여된 모든 시험 투여량에서 관찰될 수 있다(100 내지 1000mc/kg 체중).

[0360]

**결론**

[0361]

놀랍게도, 펩티드 CGRP 길항제를 전신 투여하면 정상 래트에서 LDL 수준을 저하시킴으로써 대사 효과가 나타났다.

[0362]

본원에서 복수 및/또는 단수 용어의 사용과 관련하여, 당업자라면 문맥 및/또는 응용에 맞게 복수에서 단수로, 및/또는 단수에서 복수로 바꿀 수 있다. 다양한 단수/복수 순열은 명확성을 위해 본원에 명확하게 개시될 수 있다.

[0363]

일반적으로, 본원에서 사용된 용어 및 특히 첨부된 청구항(예를 들어, 첨부된 청구항의 몸체)에서 사용된 용어는 일반적으로 "개방형" 용어(예를 들어, "포함하는"이란 용어는 "포함하지만 이에 제한되지 않는"으로 해석되어야 하고, "갖는"이란 용어는 "적어도 ~ 갖는"으로 해석되어야 하고, "포함하기"이란 용어는 "포함하지만 이에 제한되지 않기로 해석되어야 함)로서 설명되는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 도입된 청구항 인용에 대한 구체적인 횟수를 나타내려는 경우 이 같은 목적은 청구항에 명확히 인용될 것이며, 이 같은 인용이 없으면 이 같은 목적도 존재하지 않는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 이해를 돕기 위해 하기 첨부된 청구항은 청구항 인용을 도입하기 위해 "적어도 하나" 및 "하나 이상"과 같은 도입 문구의 사용을 포함할 수 있다. 그러나 이 같은 문구의 사용은 "하나" 또는 "일"과 같은 부정 관사에 의한 청구항 인용을 도입하면 동일한 청구항이 "적어도 하나" 및 "하나 이상"과 같은 도입 문구 및 "하나" 또는 "일"과 같은 부정 관사를 포함하는 경우에도 이 같은 인용을 포함하는 실시형태에 대한 이 같은 도입된 청구항 인용을 함유하는 임의의 특정 청구항을 제한한다는 것을 의미하는 것으로 해석되어서는 안 되며; 청구항 인용을 도입하기 위해 사용된 부정 관사의 사용에 대해 동일하게 유효하다. 게다가, 도입된 청구항의 구체적인 인용 개수가 명확히 나열되어 있을지라도 당업자라면 이 같은 인용이 적어도 인용된 횟수를 의미하는 것으로 이해되어야 한다(예를 들어, 기타 수식어

가 없는 "2회 인용"에 대한 기본적인 인용은 적어도 2회 인용 또는 2회 이상의 인용을 의미함)는 것을 인지할 것이다. 더욱이, "A, B 및 C 중 적어도 하나"와 유사한 약정이 사용되는 이들 경우, 일반적으로 이 같은 구성은 당업자가 상기 약정을 이해할 수 있다는 의미에서 의도된 것이다(예를 들어, "A, B 및 C 중 적어도 하나를 갖는 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B 조합, A 및 C 조합, B 및 C 조합 및/또는 A, B 및 C 조합 등을 갖는 시스템을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않음). "A, B 또는 C 중 적어도 하나"와 유사한 약정이 사용되는 이들 경우, 일반적으로 이 같은 구성은 당업자가 상기 약정을 이해할 수 있다는 의미에서 의도된 것이다(예를 들어, "A, B 또는 C 중 적어도 하나를 갖는 시스템"은 A 단독, B 단독, C 단독, A 및 B 조합, A 및 C 조합, B 및 C 조합 및/또는 A, B 및 C 조합 등을 갖는 시스템을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않음). 당업자라면 실질적으로 임의의 단어이접 접속어(disjunctive word) 및/또는 2개 이상의 대안적인 용어들을 나타내는 구절은 이들이 상세한 설명, 청구항 또는 도면에 있는 지와는 무관하게, 상기 용어들 중의 하나, 상기 용어들 중의 어느 하나 또는 둘 모두를 포함할 가능성을 고려하도록 이해된다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, "A 또는 B"란 구절은 "A" 또는 "B" 또는 "A 및 B"의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0364] 게다가, 상기 개시내용의 특징 또는 양태가 마커시 그룹(Markush group)의 견지에서 설명되는 경우, 당업자라면 상기 개시내용이 또한 마커시 그룹의 임의의 개개의 일원 또는 상기 일원의 하위그룹의 견지에서 설명된다는 것을 인지할 것이다.

[0365] 제1 내지 제12 양태의 실시형태에 대한 임의의 특징은 본원에서 확인된 모든 양태 및 실시형태에 적용 가능하다. 또한, 제1 내지 제12 양태의 실시형태에 대한 임의의 특징은 독립적으로는 임의의 방식으로 본원에서 기술한 기타 실시형태와 부분적으로 또는 전적으로 조합 가능하며, 예를 들어, 1개 이상, 2개 이상 또는 3개 이상의 실시형태가 부분적으로 또는 전적으로 조합 가능하다. 게다가, 제1 내지 제12 양태의 실시형태에 대한 임의의 특징은 기타 양태 또는 실시형태에 선택적이 될 수 있다.

[0366] **참고문헌**

[0367] 1. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*. 2000 May; 86(1~2): 133~8.

[0368] 2. Bundgaard, H. ed., 1985 *Design of Prodrugs*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

[0369] 3. Castel D, Sabbag I, Brenner O, Meilin S. Peripheral Neuritis Trauma in Pigs: A Neuropathic Pain Model. *J Pain*. 2016 Jan; 17(1): 36~49.

[0370] 4. Chader GJ, Key needs and opportunities for treating glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 May 4; 53(5): 2456~60.

[0371] 5. Christopoulos G, Perry, KJ, Morfis M, Tilakaratne, N, Gao Y, Fraser NJ, Main MJ, Foord SM, and Sexton PM. Multiple Amylin Receptors Arise from Receptor Activity-Modifying Protein Interaction with the Calcitonin Receptor Gene Product. *Mol Pharmacol*. 1999 Jul; 56(1): 235~42.

[0372] 6. Cone FE, Steinhart MR, Oglesby EN, Kalesnykas G, Pease ME, Quigley HA (2012) The effects of anesthesia, mouse strain and age on intraocular pressure and an improved murine model of experimental glaucoma. *Exp Eye Res*. Jun; 99: 27~35.

[0373] 7. Edvinsson L. 2001, *CNS Drugs* 15(10): 745~53; Williamson, D. J. 2001 *Microsc. Res. Tech*. 53: 167~178.

[0374] 8. Gallai VI, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, Trequattrini A, Palumbo R. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995 Oct; 15(5): 384~90.

[0375] 9. Goadsby PJ1, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990 Aug; 28(2): 183~7.

[0376] 10. Grant, AD, 2002, *Brit. J Pharmacol*. 135: 356~362

[0377] 11. Gupta, N., and Yucel, Y.H., 2007, Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Current Opin. Ophthalmol* 18: 110~114.

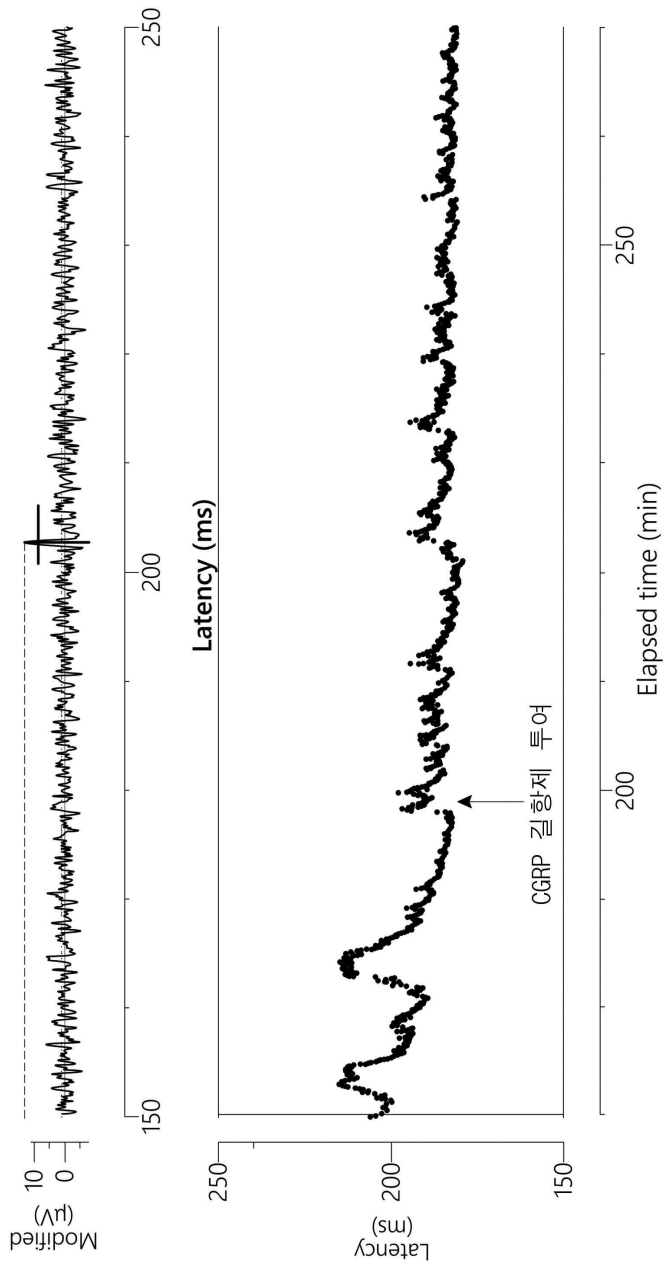
- [0378] 12. Hay DL, Smith DM., Knockouts and transgenics confirm the importance of adrenomedullin in the vasculature. *Trends Pharmacol Sci.* 2001 Feb; 22(2): 57~9.
- [0379] 13. Kalesnykas G, Oglesby EN, Zack DJ, Cone FE, Steinhart MR, Tian J, Pease ME, Quigley HA (2012) Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(7): 3847~3857.
- [0380] 14. Kalesnykas G, Uusitalo H (2007) Comparison of simultaneous readings of intraocular pressure in rabbits using Perkins handheld, Tono-Pen XL, and TonoVet tonometers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245: 761~762.
- [0381] 15. Kalesnykas G, Tuulos T, Uusitalo H, Jolkkonen J (2008). Neurodegeneration and cellular stress in the retina and optic nerve in rat cerebral ischemia and hypo perfusion models. *Neuroscience*, 155(3): 937~47.
- [0382] 16. Lassen LH, Aderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia.* 2002 Feb; 22(1): 54~61.
- [0383] 17. Marquest de Prado B, Russo AF. CGRP receptor antagonists: A new frontier of anti-migraine medications *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2006 Winter; 3(4): 593~597.
- [0384] 18. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, Wise A, Brown J, Thompson N, Solari R, Lee GM and Foord SM. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 393, 333~339 (28 May 1998).
- [0385] 19. Mimeault M, Quirion R, Dumont Y, St-Pierre S, Fournier A. Structure-activity study of hCGRP8-37, a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist. *J Med Chem.* 1992 Jun 12; 35(12): 2163~8.
- [0386] 20. Miret JJ, Rakhilina L, Silverman L and Oehlen B. Functional Expression of Heteromeric Calcitonin Gene-related Peptide and Adrenomedullin Receptors in Yeast. *J Biol Chem.* 2002 Mar 1; 277(9): 6881~7. Epub 2001 Dec 3.
- [0387] 21. Moskowitz MA, Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci.* 1992 Aug; 13(8): 307~11.
- [0388] 22. Mufson EJ, Counts SE, Che S, Ginsberg SD. Neuronal gene expression profiling: uncovering the molecular biology of neurodegenerative disease. *Progress in Brain Research* Volume 158, 2006, Pages 197~222.
- [0389] 23. Mulder H, Gebre-Medhin S, Betsholtz C, Sundler F, Ahren B. Islet amyloid polypeptide (amylin)-deficient mice develop a more severe form of alloxan-induced diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Apr; 278(4): E684~91.
- [0390] 24. Nafissi N, Foldvari M, Neuroprotective therapies in glaucoma: II. Genetic nanotechnology tools, *Front Neurosci.* 2015; 9: 355.
- [0391] 25. Poyner DR. Calcitonin gene-related peptide: multiple actions, multiple receptors. *Pharmacol Ther.* 1992; 56(1): 23~51.
- [0392] 26. Poyner DR, Sexton PM, Marshall I, Smith DM, Quirion R, et al. International Union of Pharmacology. XXXII. The mammalian calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and calcitonin receptors. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54: 233~46
- [0393] 27. Ragauskas S, Leinonen H, Puranen J, Ronkko S, Nymark S, Gurevicius K, Lipponen A, Kontkanen O, Puolivali J, Tanila H, Kalesnykas G (2014). Early retinal function deficit without prominent morphological changes in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. *PLoS One.* 3:9(12):e113317. doi:10.1371/journal.pone.0113317.
- [0394] 28. Ragauskas S, Leinonen H, Puranen J, Ronkko S, Nymark S, Gurevicius K, Lipponen A, Kontkanen O, Puolivali J, Tanila H, Kalesnykas G (2014). Early retinal function deficit without prominent

morphological changes in the R6/2 mouse model of Huntington's disease. PLoS One. 3; 9(12): e113317. doi:10.1371/journal.pone.0113317.

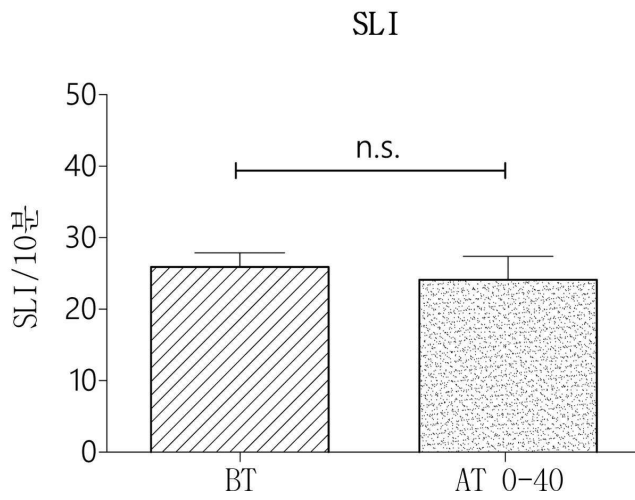
- [0395] 29. Roh J, Chang CL, Bhalla A, Klein C and Teddy Hsu SYT. Intermedin Is a Calcitonin/Calcitonin Gene-related Peptide Family Peptide Acting through the Calcitonin Receptor-like Receptor/Receptor Activity-modifying Protein Receptor Complexes. J Biol Chem. 2004 Feb 20; 279(8): 7264~74. Epub 2003 Nov 13.
- [0396] 30. Rovero P1, Guliani S, Maggi CA. CGRP antagonist activity of short C-terminal fragments of human alpha CGRP, CGRP (23-37) and CGRP (19-37). Peptides. 1992 Sep-Oct; 13(5): 1025~7.
- [0397] 31. Russo AF, CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (CGRP): A New Target for Migraine, Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015; 55: 533-552. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701
- [0398] 32. Salmon AM, Damaj I, Sekine S, Picciotto MR, Marubio L, Changeux JP. Modulation of morphine analgesia in alpha CGRP mutant mice. Neuroreport. 1999 Mar 17; 10(4): 849~54.
- [0399] 33. Salmon AM, Damaj MI, Marubio LM, Epping-Jordan MP, Merlo-Pich E, Changeux JP. Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in alpha CGRP-deficient mice. Nat Neurosci. 2001 Apr; 4(4): 357~8.
- [0400] 34. Shindo T, Kurihara Y, Nishimatsu H, Moriyama N, Kakoki M, Wang Y, Imai Y, Ebihara A, Kuwaki T, Ju KH, Minamino N, Kangawa K, Ishikawa T, Fukuda M, Akimoto Y, Kawakami H, Imai T, Morita H, Yazaki Y, Nagai R, Hirata Y, Kurihara H. Vascular abnormalities and elevated blood pressure in mice lacking adrenomedullin gene. 2001, *Circulation* 104: 1964-1971.
- [0401] 35. Song J, Kim J. Degeneration of Dopaminergic Neurons Due to Metabolic Alterations and Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2016 Mar 30; 8: 65.
- [0402] 36. Tilakaratne N, Christopoulos G, Zumpe ET, Foord SM and Sexton PM. Amylin Receptor Phenotypes Derived from Human Calcitonin Receptor/RAMP Coexpression Exhibit Pharmacological Differences Dependent on Receptor Isoform and Host Cell Environment. J Pharmacol Exp Ther. 2000 Jul; 294(1): 61~72.
- [0403] 37. Zhang L, Hoff AO, Wimalawansa SJ, Cote GJ, Gagel RF, Westlund KN. Arthritic calcitonin/alpha calcitonin gene-related peptide knockout mice have reduced nociceptive hypersensitivity. Pain. 2001 Jan; 89(2-3): 265~73.
- [0404] 38. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, and Russo AF (2007). Sensitization of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptors by Receptor Activity-Modifying Protein-1 in the Trigeminal Ganglion. The Journal of Neuroscience, 7 March 2007, 27(10): 2693~2703; doi: 10.1523/JNEUROSCI.4542-06.2007.

도면

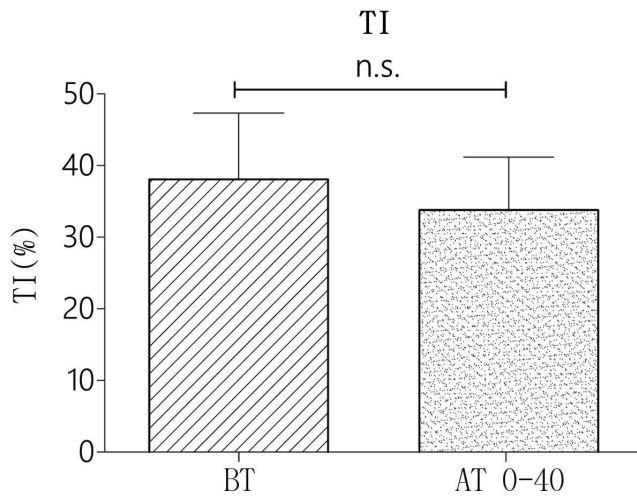
도면1



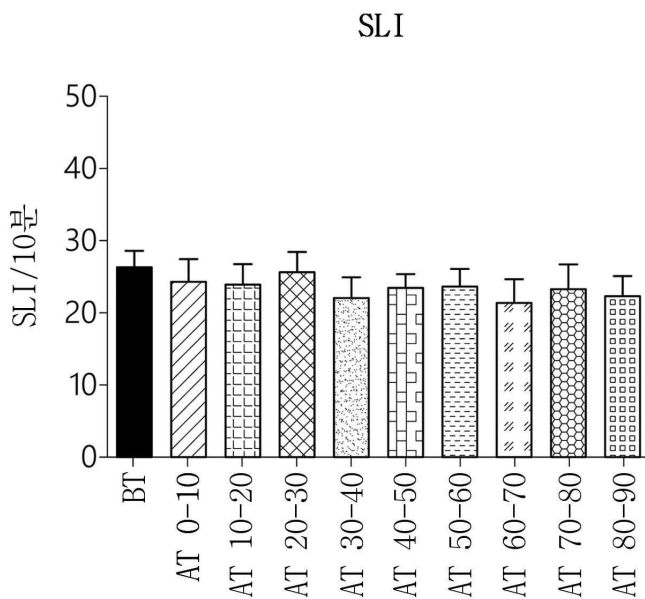
도면2a



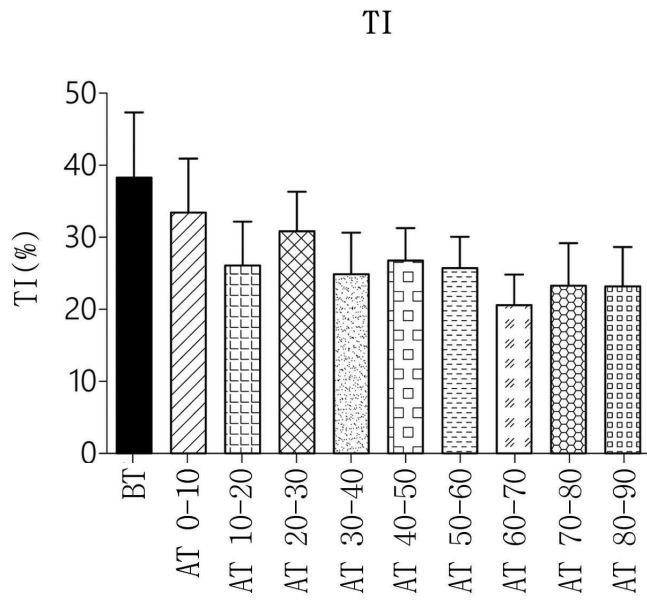
도면2b



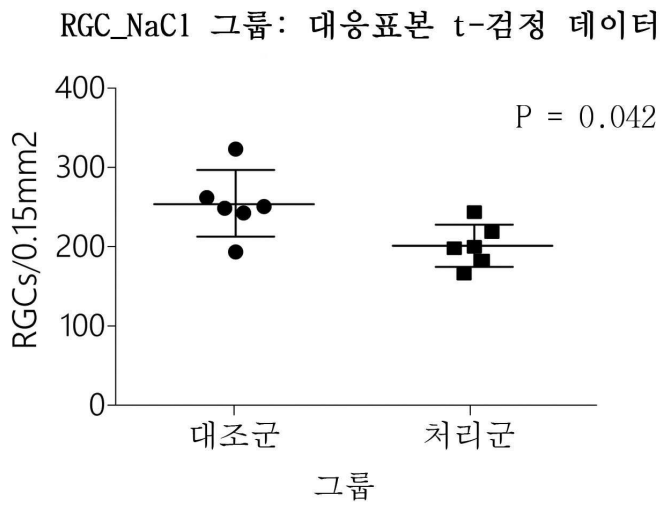
도면3a



도면3b

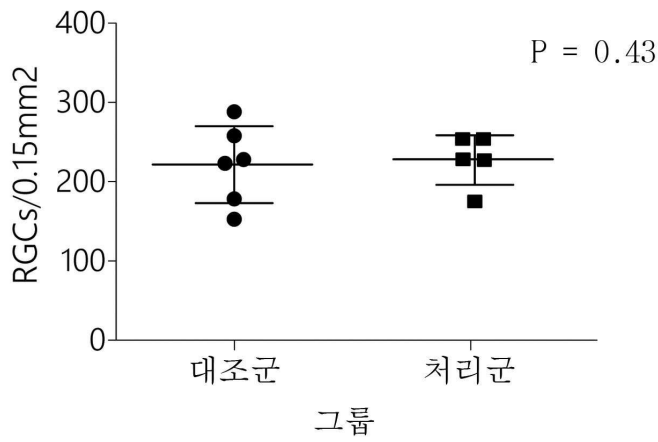


도면4a



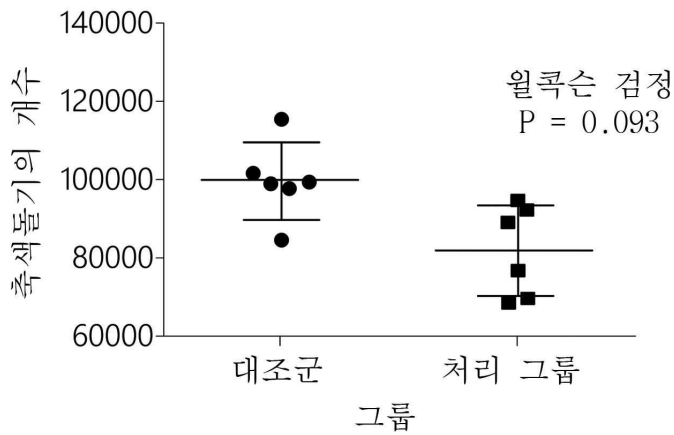
도면4b

RGC 길항제 그룹: 대응표본 t-검정 데이터



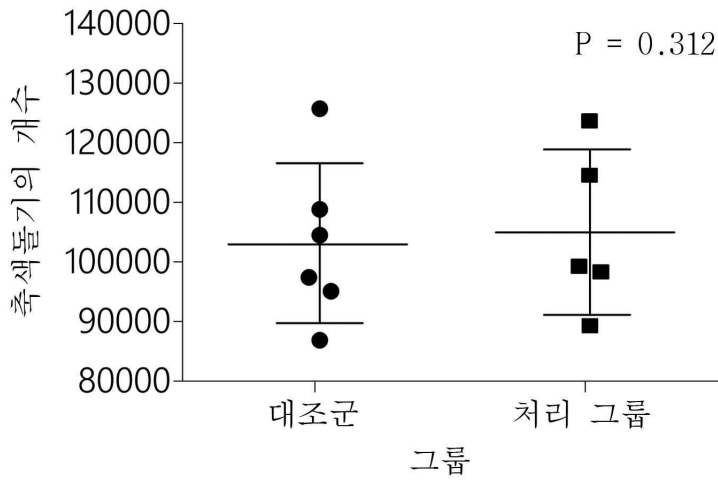
도면5a

NaCl 그룹: 대응표본 t-검정 데이터



도면5b

길항제 그룹: 대응표본 t-검정 데이터



서열 목록

<110> Soares, Christopher J.

<120> USE OF CGRP RECEPTOR ANTAGONISTS IN NEUROPROTECTION AND  
NEUROLOGICAL DISORDERS

<130> CSOAR.003WO

<150> 62/383334

<151> 2016-09-02

<160> 58

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1

Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 2

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 2

Ala Cys Asp Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<400> 3

Ala Cys Asp Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 4

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

Ala Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 5

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 5

Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe  
 20 25 30

<210> 6

<211

> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 6

Ala Cys Arg Phe Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe  
 20 25 30

<210> 7

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe  
 20 25 30

<210> 8

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

Cys Ser Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 9

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 10

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 11

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 11

Ala Cys Asn Leu Ser Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 12

<211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 12  
 Cys Ser Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15  
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe  
 20 25 30

<210> 13  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 13  
 Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15  
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro  
 20 25 30

<210> 14  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 14  
 Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15  
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr  
 20 25 30

<210> 15  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 15

Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu

1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe

35

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = selected from the group consisting Ala, Cys, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, and Val

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = selected from the group consisting of Cys, Ser, and Tyr

<220><221> VARIANT

<222> (3)

<223> Xaa = selected from the group consisting of Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Tyr, and Val

<220><221> VARIANT

<222> (4)

<223> Xaa = selected from the group consisting of Arg, Asn, Asp, Glu,

Gln, His, Leu, Lys, Phe, Ser, Thr, Tyr, and Val

<220><221> VARIANT

<222> (5)

<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Ser, Typ, and Val

<220><221> VARIANT

<222> (6)  
 <223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Ser, Typ, and Val  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (7)  
 <223> Xaa = Cys  
 <400> 16  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
 <210> 17  
  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 17  
 Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys  
 1 5  
 <210> 18  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 18  
 Ala Cys Asp Thr Ala Ser Cys  
 1 5  
 <210> 19  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 19  
 Ala Cys Asp Thr Ala Val Cys  
 1 5

<210> 20  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 20

Ala Cys Asn Thr Ala Ala Cys  
 1 5

<210> 21  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 21

Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys  
 1 5

<210> 22  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 22

Ala Cys Arg Phe Gly Ala Cys  
 1 5

<210> 23  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 23

Ala Cys Asp Leu Ser Ala Cys  
 1 5

<210> 24  
 <211> 7

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

<400> 24  
 Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys

1 5

<210> 25  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Cys Ser Asn Thr Ala Ala Cys

1 5

<210> 26  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 26

Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys

1 5

<210> 27  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide

<400> 27

Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys

1 5

<210> 28  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys

1 5

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 29

Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys

1 5

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 30

Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys

1 5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 31

Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Ala Cys Asn Leu Ser Val Cys

1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 33

Cys Ser Asn Thr Ala Val Cys

1 5

<210> 34

<211> 19

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 34

Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro

1 5 10 15

Arg Thr Asn

<210> 35

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 35

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro

1 5 10 15

Arg Thr Asn

<210

> 36

<211> 19

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 36  
 Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro  
 1 5 10 15  
 Arg Thr Asp

<210> 37  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 37  
 Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro  
 1 5 10 15  
 Arg Thr Asn

<210> 38  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 38  
 Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro  
 1 5 10 15  
 Arg Thr Asn

<210> 39  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 39

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Met Gln Thr Tyr Pro  
 1                    5                    10                    15

Arg Thr Asp

<210> 40

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 40

Leu Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Thr  
 1                    5                    10                    15

Arg Thr Asp

<210> 41

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 41

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro  
 1                    5                    10                    15

Arg Thr Asp

<210> 42

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Met Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro  
 1                    5                    10                    15

Arg Thr Asp

<210> 43  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 43

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr His Pro

1 5 10 15

Arg Thr Asp

<210> 44  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 44

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr His Pro

1 5 10 15

Arg Thr Asp

<210> 45  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <220><221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu,

Met, Phe, Pro, Trp, and Val

<220><221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu,

Met, Phe, Pro, Trp, and Val  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (3)  
 <223> Xaa = selected from the group consisting of Ser and Tyr  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = selected from the group consisting of Arg, Asn, Asp, Glu,  
 Gln, His, Lys, Ser, Thr, and Tyr  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (5)  
 <223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu,

Met, Phe, Pro, Trp, and Val  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu,  
 Met, Phe, Pro, Trp, and Val  
 <400> 45  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
 <210> 46  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 46  
 Val Gly Ser Lys Ala Phe  
 1 5  
 <210> 47  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223>  
 > Synthetic peptide  
 <400> 47

Val Gly Ser Lys Ala Phe

1 5  
 <210> 48  
 <400> 48  
 000  
 <210> 49  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <220><221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = any amino acid residue other than Thr  
 <400> 49

Ala Cys Asp Thr Ala Xaa Cys

1 5  
 <210> 50  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400>

50

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala

1 5 10 15  
 <210> 51  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 51

Ala Lys Ala Ala Ala Glu Lys Ala Ala Ala Glu Lys Ala Ala Ala Glu

1 5 10 15  
 Ala

<210> 52  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 52

Ala Glu Ala Ala Lys Ala Glu Ala Ala Lys Ala Glu Ala Ala Lys Ala  
 1 5 10 15

<210> 53  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 53

Ala Lys Ala Ala Glu Ala Lys Ala Ala Glu Ala Lys Ala Ala Glu Ala  
 1 5 10 15

<210> 54  
 <400> 54  
 000  
 <210> 55  
 <400> 55  
 000  
 <210> 56  
 <400> 56  
 000  
 <210> 57  
 <211> 32  
 <212>  
 PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Synthetic peptide  
 <400> 57

Ala Cys Asp Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu  
 1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 58

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 58

Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30