

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0103689 (43) 공개일자 2012년09월19일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07K 7/08 (2006.01) A61K 38/10 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)		(71) 출원인 아이언우드 파마슈티컬스, 인코포레이티드 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 301
(21) 출원번호 10-2012-7017632 (22) 출원일자(국제) 2010년12월07일 심사청구일자 없음		(72) 발명자 쿠리, 마크, 지. 미국 01564 매사추세츠 스틸링 홀 애비뉴 18 짐머, 다니엘, 피. 미국 02145 매사추세츠 소머빌 유닛 넘버2 브로드웨이 453
(85) 번역문제출일자 2012년07월06일 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/059294 (87) 국제공개번호 WO 2011/071927 국제공개일자 2011년06월16일		(74) 대리인 양영준, 양영환
(30) 우선권주장 61/267,316 2009년12월07일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) 발명의 명칭 위장 장애의 치료

(57) 요약

본 명세서에는 상부 위장 장애 및 병태(예컨대, 소화불량, 위마비, 수술후 장폐색증, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 위식도 역류질환(GERD) 또는 십이지장 혹은 위 궤양)뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 기타 병태를 치료하기 위한, 펩타이드, 조성물 및 관련된 방법이 기재되어 있다.

(72) 발명자

프레트젠, 안젤리카

미국 02143 매사추세츠 소머빌 아본 스트리트 7

케슬러, 마르코

미국 01923 매사추세츠 덴버스 유닛 넘버13 콜린스
스트리트 35

칼리, 브라이언, 엠.

미국 02476 매사추세츠 알링톤 힐사이드 애비뉴
100

특허청구의 범위

청구항 1

펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 펩타이드가 아미노산 서열 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Cys₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Xaa₁₄ Gly₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇(서열번호 1), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하되;

Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β -카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ -카복실화 Glu, α -아미노수베르산(Asu), α -아미노아디프산(Aad) 또는 α -아미노피멜산(Apm)이고;

Xaa₂는 Asp, β -카복실화 Asp, Glu, γ -카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않으며;

Xaa₃는 Asp, β -카복실화 Asp, Glu, γ -카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않으며;

Xaa₄는 Cys 또는 D-Cys이고;

Xaa₆는 Asp 또는 Glu이며;

Xaa₇은 Tyr, Leu, Phe 또는 Ile이고;

Xaa₈은 Cys 또는 D-Cys이며;

Xaa₁₄은 Thr, Ala 또는 Phe이고;

Xaa₁₆은 Cys 또는 D-Cys이며;

Xaa₁₇은 Tyr, D-Tyr이거나, 또는 존재하지 않고;

또한, Xaa₁은 아미노기 상에서 메틸, 에탄이산(ethanedioic acid), 프로판이산(propanedioic acid), 뷰탄이산(butanedioic acid), 펜탄이산(pentanedioic acid), 헥산이산(hexanedioic acid), 헵탄이산(heptanedioic acid) 또는 옥탄이산(octanedioic acid)에 의해 변성될 수 있고;

Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하지 않는다면, Xaa₁은 β -카복실화 Asp 또는 γ -카복실화 Glu이어야만 하거나, 또는 Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad, Apm이어야만 하고, 또한 아미노기 상에서 에탄이산, 프로판이산 또는 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성되어야만 하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, Xaa₂는 Asp 또는 Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, Xaa₂는 Asp인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₃는 Asp 또는 Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제5항에 있어서, Xaa₃는 Asp인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₂는 존재하고 Xaa₃는 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃ 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 존재하고, Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad 또는 Apm인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제8항에 있어서, Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₆는 Glu인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₇은 Tyr 또는 Leu인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₄는 Cys이고/이거나 Xaa₈은 Cys인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₄은 Thr인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₆은 Cys인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₇은 Tyr인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₇이 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 아미노산 서열 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇(서열번호 2)을 포함하되;

Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이고;

Xaa₂는 Asp 또는 Glu이며;

Xaa₃는 Asp, Glu이거나, 또는 존재하지 않고;

Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이며;

Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 펩타이드는

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);

β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);

β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);

β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);

β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);
 Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);
 Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);
 Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
 Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 35);
 Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 36);
 Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 37);
 Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 38);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 39);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 40);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 41);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 42);
 Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
 Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
 Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
 Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)을 포함하고;
 C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, 또한 N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 펩타이드는

D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 47);
 D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 48);
 D-Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 49);
 D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 50);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr(서열번호 51);
 D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 52);
 Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 53);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 54);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 55);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 56);
 Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 57);
 Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 58);
 Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 59);
 Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 60);
 β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 61);
 Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 62);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 63);
 Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 64);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 65);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 66); 또는
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 67)을 포함하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 아미노산 서열 Xaa₁ Asp₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇(서열번호 68)을 포함하되;

Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이고;

Xaa₃는 Asp이거나 또는 존재하지 않으며;

Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이고;

Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 펩타이드는

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);

β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);
 β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);
Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);
Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);
 β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);
 β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)을 포함하고;

C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, 또한 N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 50, 40, 30, 25 또는 20개 이하의 아미노산을 포함하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 펩타이드는 19, 18 또는 17개 이하의 아미노산을 포함하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서, 상기 펩타이드가 아미노산 서열 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Cys₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Xaa₁₄ Gly₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇(서열번호 1), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어지되;

Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ-카복실화 Glu, α-아미노수베르산(Asu), α-아미노아디프산(Aad) 또는 α-아미노피멜산(Apm)이고;

Xaa₂는 Asp, β-카복실화 Asp, Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않으며;

Xaa₃는 Asp, β-카복실화 Asp, Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않고;

Xaa₄는 Cys 또는 D-Cys이며;

Xaa₆는 Asp 또는 Glu이고;

Xaa₇은 Tyr, Leu, Phe 또는 Ile이며;

Xaa₈은 Cys 또는 D-Cys이고;

Xaa₁₄은 Thr, Ala 또는 Phe이며;

Xaa₁₆은 Cys 또는 D-Cys이고;

Xaa₁₇은 Tyr, D-Tyr이거나, 또는 존재하지 않으며;

Xaa₁은 아미노기 상에서 메틸, 에탄이산, 프로판이산, 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성될 수 있고;

Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하지 않는다면, Xaa₁은 β-카복실화 Asp 또는 γ-카복실화 Glu이어야만 하거나, 또는 Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad, Apm이어야만 하고, 또한 아미노기 상에서 에탄이산, 프로판이산 또는 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성되어야만 하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제26항에 있어서, Xaa₂가 Asp 또는 Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제27항에 있어서, Xaa₂가 Asp인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₃가 Asp 또는 Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제30항에 있어서, Xaa₃가 Asp인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₂가 존재하고 Xaa₃가 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제26항 내지 제28항 및 제30항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃ 중 어느 한쪽 혹은 양쪽이 존재하고 Xaa₁이 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β -카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ -카복실화 Glu, Asu, Aad 또는 Apm인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제33항에 있어서, Xaa₁이 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

제34항에 있어서, Xaa₁이 Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 36

제26항에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₆가 Glu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₇이 Tyr 또는 Leu인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

제26항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₄가 Cys이고/이거나 Xaa₈이 Cys인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제26항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₄이 Thr인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 41

제26항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₆이 Cys인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 42

제26항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₇이 Tyr인 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 43

제26항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, Xaa₁₇이 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허

용가능한 염.

청구항 44

제26항에 있어서, 상기 펩타이드는 아미노산 서열 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇(서열번호 2)으로 이루어지되;

Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이고;

Xaa₂는 Asp 또는 Glu이며;

Xaa₃는 Asp, Glu이거나, 또는 존재하지 않고;

Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이며;

Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 펩타이드는

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);

β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);

β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);

β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);

β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
 Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 35);
 Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 36);
 Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 37);
 Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 38);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 39);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 40);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 41);
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 42);
 Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
 Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
 Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
 Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)으로 이루어지고;
 C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, 또한 N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 펩타이드는

D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 47);
 D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 48);
 D-Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 49);
 D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 50);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr(서열번호 51);
 D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 52);
 Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 53);
 Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 54);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 55);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 56);

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 57);
 Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 58);
 Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 59);
 Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 60);
 β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 61);
 Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 62);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 63);
 Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 64);
 Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 65);
 Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 66); 또는
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 67)을 포함하는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제26항에 있어서, 상기 펩타이드는 아미노산 서열 Xaa₁ Asp₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇(서열번호 68)으로 이루어지되;

Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이고;

Xaa₃는 Asp이거나 또는 존재하지 않으며;

Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이고;

Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 펩타이드는

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);

β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);

β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);
 β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);
 β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);
Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);
Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)으로 이루어지되;
C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, 또한 N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있는 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 약제학적으로 허용가능한 염은 분리된 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 약제학적으로 허용가능한 염은 정제된(purified) 것인 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 기재된 펩타이드 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 52

약제학적으로 허용가능한 담체, 제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 기재된 펩타이드 및 (i) Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ 또는 Al^{3+} 로부터 선택된 양이온, 또는 (ii) 입체 장애 1차 아민으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 제제는 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ 또는 Al^{3+} 인 것인 약제학적 조성물.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 상기 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ 또는 Al^{3+} 는 아세트산마그네슘, 염화마그네슘, 인산마그네슘, 황산마그네슘, 아세트산칼슘, 염화칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 아세트산아연, 염화아연, 인산아연, 황산아연, 아세트산망간, 염화망간, 인산망간, 황산망간, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 인산칼륨, 황산칼륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 인산나트륨, 황산나트륨, 아세트산알루미늄, 염화알루미늄, 인산알루미늄 또는 황산알루미늄으로서 제공되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 55

제52항에 있어서, 상기 제제는 입체 장애 1차 아민인 것인 약제학적 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 입체 장애 1차 아민은 아미노산인 것인 약제학적 조성물.

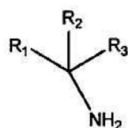
청구항 57

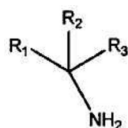
제56항에 있어서, 상기 아미노산은 천연 유래(naturally occurring) 아미노산, 비천연 유래 아미노산 또는 아미노산 유도체인 것인 약제학적 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 천연 유래 아미노산은 히스티딘, 페닐알라닌, 알라닌, 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 티로신, 트레오닌, 아이소류신, 트립토판, 글라이신 또는 발린이거나, 혹은 상기 비천연 유래 아미노산은 1-아미노사이클로헥산 카복실산, 란타닌(lanthanine) 또는 테아닌(theanine)인 것인 약제학적 조성물.

청구항 59



제52항에 있어서, 상기 입체 장애 1차 아민은 식  을 지니되, 해당 식 중, R₁, R₂ 및 R₃는 독립적으로 H, C(O)OH, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬에터, C₁-C₆ 알킬티오에터, C₁-C₆ 알킬 카복실산, C₁-C₆ 알킬 카복실아마이드 및 알킬아릴로부터 선택되고, 임의의 기는 할로젠 또는 아미노로 단일로 혹은 다중으로 치환될 수 있고, 단 R₁, R₂ 및 R₃ 중 하나 이하는 H인 것인 약제학적 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 입체 장애 1차 아민은 사이클로헥실아민 또는 2-메틸뷰틸아민인 것인 약제학적 조성물.

청구항 61

제52항에 있어서, 상기 입체 장애 1차 아민은 중합체성 아민(polymeric amine)인 것인 약제학적 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 중합체성 아민은 키토산인 것인 약제학적 조성물.

청구항 63

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^{+} , Na^{+} 또는 Al^{3+} 를 더 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^{+} , Na^{+} 또는 Al^{3+} 는 아세트산마그네슘, 염화마그네슘, 인산마그네슘, 황산마그네슘, 아세트산칼슘, 염화칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 아세트산아연, 염화아연, 인산아연, 황산아연, 아세트산망간, 염화망간, 인산망간, 황산망간, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 인산칼륨, 황산칼륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 인산나트륨, 황산나트륨, 아세트산알루미늄, 염화알루미늄, 인산알루미늄 또는 황산알루미늄으로서 제공되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 65

제52항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 항산화제를 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 항산화제는 BHA, 비타민 E 또는 프로필 갈레이트인 것인 약제학적 조성물.

청구항 67

제52항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 결합제 또는 첨가제를 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 결합제 또는 첨가제는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 전분, 말토덱스트린 또는 셀룰로스 에터로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 결합제 또는 첨가제는 폴리비닐 알코올인 것인 약제학적 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 결합제 또는 첨가제는 셀룰로스 에터인 것인 약제학적 조성물.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 셀룰로스 에터는 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 72

제52항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 충전제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 충전제는 셀룰로스, 아이소말트(isomalt), 만니톨 또는 제2인산칼슘(dibasic calcium phosphate)인 것인 약제학적 조성물.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 셀룰로스는 극미세 셀룰로스(microfine cellulose) 및 미세결정성 셀룰로스로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 75

제51항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 치료제를 더 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 진통제, 항우울제, 위장관 운동 혹은 위장 운동 촉진제(promotility or prokinetic agent), 항구토제, 항생제, 양성자 펌프 억제제, 산 차단제, PDE5 억제제, 산 펌프 길항제, GABA-B 효능제, 담즙산 격리제 또는 점막 보호제의 1종 이상으로부터 선택되는 것인 억제학적 조성물.

청구항 77

제51항 내지 제76항 중 어느 한 항에 기재된 억제학적 조성물을 포함하는 투약 유닛(dosage unit).

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 투약 유닛은 캡슐 또는 정제인 것인 투약 유닛.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 투약 유닛의 각각은 상기 펩타이드 5 μ g 내지 1mg을 포함하는 것인 투약 유닛.

청구항 80

제51항 내지 제79항 중 어느 한 항에 기재된 억제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 위장 장애의 치료방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 위장 장애는 위마비, 수술후 장폐색증, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 위 식도 역류질환(gastroesophageal reflux disease: GERD), 만성 소화장애증(celiac disease), 점막염, 또는 십이지장 혹은 위 궤양인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 위장 장애는 위마비인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 위마비는 특발성, 당뇨병 혹은 수술후 위마비인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 84

제81항에 있어서, 상기 위장 장애는 수술후 장폐색증인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 85

제81항에 있어서, 상기 위장 장애는 기능성 식도 장애인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 기능성 식도 장애는 기능성 속쓰림, 식도 유래로 추정되는 기능성 흉부 통증, 기능성 연하곤란 또는 종류감(functional dysphagia or globus)인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 87

제81항에 있어서, 상기 위장 장애는 기능성 위십이지장 장애인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 기능성 위십이지장 장애는 기능성 소화불량, 트림 장애, 오심 혹은 구토 장애, 또는 반추 증후군인 것인 위장 장애의 치료방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 기능성 소화불량은 식후 고통 증후군 혹은 상복부 통증 증후군인 것인 위장 장애의 치료 방법.

청구항 90

제88항에 있어서, 상기 트립 장애는 공기연하증 혹은 상세불명의 과잉 트립인 것인 위장 장애의 치료 방법.

청구항 91

제88항에 있어서, 상기 오심 혹은 구토 장애는 만성적 특발성 오심, 기능성 구토 혹은 순환 구토 증상인 것인 위장 장애의 치료 방법.

청구항 92

제81항에 있어서, 상기 위장 장애는 위식도 역류질환(GERD)인 것인 위장 장애의 치료 방법.

청구항 93

제81항에 있어서, 상기 위장 장애는 십이지장 또는 위 궤양인 것인 위장 장애의 치료 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 우선권 주장

[0002] 본 출원은 미국 특허 가출원 제61/267,316호(출원일: 2009년 12월 7일)에 대한 우선권을 주장한다. 상기 기초 출원의 전체 내용은 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0003] 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 상부 위장 장애를 치료하기 위한 펩타이드류, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0005] 서열목록

[0006] 본 출원은 2010년 11월 30일자로 작성되었고 본 명세서에 전자적으로 제출되는 IW076_ST25.txt"(29.5킬로바이트)라는 제목의 서열목록을 그의 전체로서 참조로 포함한다.

배경 기술

[0007] 기능성 소화불량(functional dyspepsia: FD) 및 위마비(gastroparesis: GP)는, 일괄적으로, 팽만감(bloating), 상복부(상부 복부) 통증 및/또는 작열감, 오심, 구토 및 조기 포만감을 포함하는 증상을 특징으로 한다. FD 및 GP 환자에 대한 치료 옵션은, 기존의 요법에 대한 효능 결여와 안전성 프로파일 불량 양쪽 모두로 인해 극히 제한된다.

[0008] 소화불량은, 증상을 설명하기에 적합한 어떠한 기관, 계통 혹은 대사 질환도 없는 상태에서, 위십이지장 영역으로부터 유래되는 것으로 여겨지는 하나 이상의 소화불량 증상(상복부 통증, 작열감, 성가신 식후 포만감 및 조기 포만감)의 존재로서 정의된다(문헌[Drossman, D.A., ed., *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders*, 3rd Ed., McLean, VA: Degnon Associates, Inc., 2006] 참조). FD란, 상부 내시경을 비롯한 표준 의학 조사 후 어떠한 구조적인 진상도 없는 소화불량을 의미한다. FD에 연루될 수 있는 세포생리학적 기전은, 특히, 위 배출 지연, 위 조절 손상, 위 팽만에 대한 과민증, 지질 혹은 산에 대한 변경된 십이지장 민감성, 및 비정상 십이지장공장 운동성을 포함한다. 연장된 십이지장 산 노출도 몇몇 FD 및 GP 환자에서 발견되고, 이 노출은 위 배출을 지연시킬 수 있어, FD 혹은 GP-유사 증상을 유발할 수 있다. 소화불량은 위장병전문의가 보아서 약 30%의 사례로 추산되는 통상의 증상이고, FD는 이러한 모든 소화불량 사례의 약 60%를 나타낸다.

[0009] GP란 기계적 폐색이 없이 위 배출 지연을 특징으로 하는 비정상 위 운동성을 의미한다. GP는 특발성일 수 있거나, 또는 제1형 혹은 제2형 당뇨병, 바이러스 감염, 공피증, 파킨슨병 등과 같은 신경계 장애, 갑상선 기능저하증 등과 같은 대사 장애, 수술후 장폐색증, 그리고 마약 통증 약물치, 삼환계 항우울제 및 칼슘 통로 차단제

를 비롯한 소정의 약물처치를 포함하는 각종 병태(condition)에 의해 유발될 수 있다. 화학요법제 그리고 흉부 및 복부에 대한 방사선 조사를 비롯한 암의 치료는 또한 일시적 혹은 영구적으로 위마비를 유발할 수 있다. 가장 통상적인 증상은 오심, 구토, 팽만감, 상복부 통증, 체중감소 및 조기 포만감이다. 위마비는 빈번한 입원, 삶의 질의 저하 및 장애의 증가, 심한 경우에는 사망률 증가를 초래할 수 있는 만성 병태이다. 중증의 대증 GP는 당뇨병을 앓고 있는 개체에서 통상적이며, 미국에서만 1백만명의 총 환자 모집단에 대해서 5 내지 10%가 당뇨병을 앓고 있다.

[0010] FD 및 GP뿐만 아니라 기타 상부 위장 장애에 대한 종래의 치료 옵션은 많은 환자에 대해서 효능이 제한되어 있었다. 따라서, FD, GP 및 기타 위장 장애를 치료하는 새로운 화합물 및 방법에 대한 요구가 여전히 남아 있다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 상부 위장 장애 및 병태(예컨대, 소화불량, 위마비(GP), 수술후 장폐색증, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 위식도 역류질환(gastroesophageal reflux disease: GERD) 또는 십이지장 혹은 위 궤양)뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 기타 병태를 치료하기 위한, 펩타이드, 조성물 및 방법을 특징으로 한다. 상기 조성물은 상부 GI에서 구아닐산 고리화효소 C(guanylate cyclase-C: GC-C)를 활성화시키지만 하부 GI에서는 GC-C를 훨씬 더 약하게 활성화시키거나 혹은 전혀 활성화시키지 못하는 펩타이드를 특징으로 한다. 임의의 특정 이론에 의해 얽매지는 않으나, 본 발명의 펩타이드는 상부 GI 증상을 저감시키기에 충분한 용량 레벨 및 투약 빈도로 하부 GI관에서의 현저한 효과(예컨대, 설사를 비롯한 배변 습관에서의 용량-제한 변경)를 일으키는 일없이(상부 GI 운동성을 증가시키고/시키거나 상복부 통증/불쾌감 및 팽만감을 감소시킴으로써 전체적으로 혹은 부분적으로) 상부 GI 장애의 증상을 완화시킬 수 있기 때문에 유용하다.

[0012] 본 발명의 일 양상은 하기 아미노산 서열, 즉, Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Cys₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Xaa₁₄ Gly₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇(서열번호 1)을 포함하는 펩타이드, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되; 여기서,

[0013] Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ-카복실화 Glu, α-아미노수베르산(Asu), α-아미노아디프산(Aad) 또는 α-아미노피멜산(Apm)이고;

[0014] Xaa₂는 Asp, β-카복실화 Asp, Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않으며;

[0015] Xaa₃는 Asp, β-카복실화 Asp, Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않고;

[0016] Xaa₄는 Cys 또는 D-Cys이며;

[0017] Xaa₆는 Asp 또는 Glu이고;

[0018] Xaa₇은 Tyr, Leu, Phe 또는 Ile이며;

[0019] Xaa₈은 Cys 또는 D-Cys이고;

[0020] Xaa₁₄은 Thr, Ala 또는 Phe이며;

[0021] Xaa₁₆은 Cys 또는 D-Cys이고;

[0022] Xaa₁₇은 Tyr, D-Tyr이거나, 또는 존재하지 않으며;

[0023] 여기서,

[0024] Xaa₁은 아미노기상에서 메틸, 에탄이산(ethanedioic acid), 프로판이산(propanedioic acid), 뷰탄이산(butanedioic acid), 펜탄이산(pentanedioic acid), 헥산이산(hexanedioic acid), 헵탄이산(heptanedioic acid) 또는 옥탄이산(octanedioic acid)에 의해 변성될(modified) 수 있고;

[0025] Xaa₂와 Xaa₃가 둘 다 존재하지 않는다면, Xaa₁은 β-카복실화 Asp 또는 γ-카복실화 Glu이어야만 하거나, 또는 Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad 또는 Apm이어야만 하고, 또한 아미노기 상에서 에탄이산,

프로판이산, 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성되어야만 한다.

[0026] 본 발명의 제2양상은 본 발명의 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0027] 본 발명의 제3양상은 위장 장애를 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 해당 방법은 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0028] 본 발명의 하나 이상의 상세는 첨부된 설명에 기술되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 pH 5 및 pH 8에서 T84 세포 cGMP 검정(assay)에 있어서의 펩타이드 1 및 펩타이드 17을 포함하는 본 발명의 예시적인 펩타이드의 용량 반응을 도시한 도면.

상기 도면은 예로서 제공된 것으로 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되어 있지 않다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 구아닐산 고리화효소 C(GC-C)는 위 및 장 내에서의 상피 세포의 첨단면(apical surface) 상에 위치한 막관통 수용체이다. 이 수용체는 세포의 리간드-결합 도메인, 단일 막관통 영역 및 C-말단 구아닐릴 고리화효소 도메인을 지닌다. 리간드가 GC-C의 세포의 도메인에 결합될 경우, 세포내 촉매 도메인이 GTP로부터 cGMP의 생산을 촉매한다. 생체 내에서, 세포내 cGMP에서의 이 증가는 염화물 및 중탄산염의 장관(intestinal lumen)으로의 분비 증가, 관강 pH 증가, 관강 나트륨 흡수의 감소, 체액 분비의 증가 및 장 통과를 촉진하는 이벤트의 연쇄를 개시시킨다. 또한, 상피로부터 점막 및 관강 내로 양방향으로 분비되는 cGMP는, 또한 구심성 C 섬유 점화를 둔화시키는 것으로 나타났고, 이는 내장 통증에 대한 GC-C 효능제의 관찰된 진통 효과에 대한 잠재적인 기전을 시사한다.

[0031] 변비 및 만성 변비(CC)와 함께 과민성 대장증후군(IRS-c)의 치료를 위한 임상 시험에서 현재 구강으로 투여되는 펩타이드 GC-C 효능제인 리나클로타이드(linaclotide)는 (1) 내장 통증 저감, (2) 팽만감 저감 및 (3) GI 통과 증가를 비롯한 하부 GI 생리학에 대한 많은 효과를 지니며, 이는 배변 횟수의 증가 및 변의 굳기(stool consistency)의 향상을 가져올 수 있다. 경구 투여되는 리나클로타이드는 관강 면에서 GC-C를 활성화시킴으로써 국소적으로 작용하며; 치료 용량 레벨에서의 경구 투여 후 전신에서 보이는 리나클로타이드의 검출가능한 레벨은 없다. 따라서, 리나클로타이드 및 관련된 펩타이드에 의해 행해진 임상전 연구뿐만 아니라 리나클로타이드의 임상 시험으로부터의 결과는 GC-C 펩타이드 효능제가 치료적으로 이용될 수 있는 것을 시사한다.

[0032] GI관의 하부에서 GC-C의 자극에 기인할 수 있는 배변 습관에 대한 현저한 효과를 촉진시키는 일없이 상부 GI 장애 및 증상(예컨대, 기능성 소화불량(FD) 및 위마비(GP))을 완화시키는데 이용될 수 있었던 GC-C 효능제를 구비하는 것이 유용할 것이다. 이러한 GC-C 효능제는, 변화된 배변 습관 및 설사를 비롯하여 하부 GI 부작용에 대한 잠재성을 감소시킬 것이다. 본 명세서에 기재된 GC-C 펩타이드 효능제는 상부 GI관(예컨대, 위 및 십이지장)에서 더욱 활성이고, 하부 GI관에서는 덜 활성이다. 이러한 효능제는 (1) cGMP 생산 및/또는 다른 기전을 통해 내장 통증을 저감시키고, (2) 팽만감을 저감시키며, (3) 위내용 배출 및/또는 상부 소장 통과(예컨대, 십이지장 통과)를 증가시키고, (4) 중탄산염 분비의 촉진에 의해 십이지장 내의 산을 중화시킴으로써 상부 GI 장애(예컨대, FD 및 GP)를 앓고 있는 환자에 있어서 유리할 것이다. 중요하게는, 이들 효능제는, 상부 GI에서의 그들의 표적화된 활성으로 인해, 배변 습관(예컨대, 하부 소장에서의 GC-C의 자극으로부터 기인될 수 있음)에 대한 현저한 효과를 유발하는 일없이 FD 및 GP의 증상을 완화시키는 것이 가능해질 것이다.

[0033] 일 양상에 있어서, 본 발명은, 위장 장애, 특히 FD 및 GP 등과 같은 상부 GI 장애의 치료에 유용한 신규한 GC-C 펩타이드 효능제를 제공한다. 본 명세서에 기재된 GC-C 펩타이드 효능제는 pH-의존적인 GC-C 효능제 활성을 지닌다. GI관의 pH는 정상인 건강한 개인에 있어서 그의 길이를 따라 변화되, 위에서는 최저(pH 1.5-3.5)이고, 상부 십이지장에서는 대략 pH 6까지 상승하고, 소장의 하부 부분에서는 더욱 증가(pH 7 내지 8)한다. 대장 pH는 pH 6 내지 pH 8에서 변하는 경향이 있다. 본 명세서에 기재된 GC-C 효능제 펩타이드는 더 낮은 pH에서 더 활성적이며, 더 높은 pH에서는 덜 활성적이다. 따라서, GC-C 효능제 펩타이드는 식도, 위 및 상부 소장(상부 십이지장)을 포함하는 상부 GI에서 더욱 활성적이지만, 소장의 나머지 부분을 횡단함에 따라서 덜 활성적이다. 본 명세서에 기재된 예시적인 GC-C 효능제 펩타이드는, GC-C를 결합 및/또는 자극하는 능력을 측정하는 시험관 내 검정에 의해 결정되는 바와 같이, pH 5에서의 그들의 효능에 비해서 pH 8에서 10배 내지 100배 감소된 효능을 발휘한다. 펩타이드 1 및 2로 예시된 것들과 같은 몇몇 GC-C 펩타이드 효능제는, GC-C의 결합 및/또는 활성

화에 관하여 없거나 적은 pH 감도를 보인다. 일반적으로, 본 발명에 기재된 펩타이드는, 특정 N-말단 아미노산의 부가가 pH의 변화에 대해서 더욱 민감한 GC-C 펩타이드 효능제 활성을 부여하는 것을 입증한다.

- [0034] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 혹은 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 펩타이드는 아미노산 서열: Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Cys₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Xaa₁₄ Gly₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇(서열 번호 1), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며; 여기서,
- [0035] Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ-카복실화 Glu, α-아미노수베르산(Asu), α-아미노아디프산(Aad) 또는 α-아미노피멜산(Apm)이고;
- [0036] Xaa₂는 Asp, β-카복실화 Asp, Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않으며;
- [0037] Xaa₃는 Asp, β-카복실화 Asp, Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않으며;
- [0038] Xaa₄는 Cys 또는 D-Cys이고;
- [0039] Xaa₆는 Asp 또는 Glu이며;
- [0040] Xaa₇은 Tyr, Leu, Phe 또는 Ile이고;
- [0041] Xaa₈은 Cys 또는 D-Cys이며;
- [0042] Xaa₁₄은 Thr, Ala 또는 Phe이고;
- [0043] Xaa₁₆은 Cys 또는 D-Cys이며;
- [0044] Xaa₁₇은 Tyr, D-Tyr이거나, 또는 존재하지 않으며;
- [0045] 여기서,
- [0046] Xaa₁은 그의 아미노기 상에서 메틸, 에탄이산, 프로판이산, 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성될 수 있고;
- [0047] Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하지 않는다면, Xaa₁은 β-카복실화 Asp 또는 γ-카복실화 Glu이어야만 하거나, 또는 Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad, Apm이어야만 하고, 또한 아미노기 상에서 에탄이산, 프로판이산 또는 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성되어야만 한다.
- [0048] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁은 그의 아미노기 상에서 한쪽 혹은 양쪽의 수소원자에서 메틸, 에탄이산, 프로판이산, 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성된다.
- [0049] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁은 Xaa₂와 Xaa₃가 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 존재할 경우 그의 아미노기 상에서 변성되지 않는다.
- [0050] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂는 Asp 또는 Glu이다. 다른 실시형태에서는, Xaa₂는 Asp이다.
- [0051] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃는 양쪽 모두 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂는 존재하고 Xaa₃는 존재하지 않는다. 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃는 양쪽 모두 존재하지 않는다.
- [0052] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₃는 Asp 또는 Glu이다. 다른 실시형태에서는, Xaa₃는 Asp이다.
- [0053] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃ 중 어느 한쪽 혹은 양쪽이 존재하고, Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β-카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ-카복실화 Glu, Asu, Aad 또는 Apm이다. 추가의 실시형태에 있어서, Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이다. 더욱 추가의 실시형태에 있어서, Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이다.

- [0054] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₄는 Cys이다.
- [0055] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₆는 Glu이다.
- [0056] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이다.
- [0057] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₈은 Cys이다.
- [0058] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₄은 Thr이다.
- [0059] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₆은 Cys이다.
- [0060] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₇은 Tyr이다.
- [0061] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₇은 존재하지 않는다.
- [0062] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 펩타이드는 아미노산 서열 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇ (서열번호 2)을 포함하며; 여기서,
- [0063] Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이며;
- [0064] Xaa₂는 Asp 또는 Glu이고;
- [0065] Xaa₃는 Asp, Glu이거나, 또는 존재하지 않으며;
- [0066] Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이고;
- [0067] Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는다.
- [0068] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 펩타이드는
- [0069] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);
- [0070] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);
- [0071] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);
- [0072] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);
- [0073] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);
- [0074] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);
- [0075] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);
- [0076] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);
- [0077] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);
- [0078] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);
- [0079] β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);
- [0080] β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);
- [0081] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);
- [0082] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);
- [0083] β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);

- [0084] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);
- [0085] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);
- [0086] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);
- [0087] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);
- [0088] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);
- [0089] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);
- [0090] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);
- [0091] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);
- [0092] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
- [0093] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
- [0094] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
- [0095] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
- [0096] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
- [0097] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
- [0098] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
- [0099] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
- [0100] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
- [0101] Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 35);
- [0102] Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 36);
- [0103] Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 37);
- [0104] Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 38);
- [0105] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 39);
- [0106] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 40);
- [0107] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 41);
- [0108] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 42);
- [0109] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
- [0110] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
- [0111] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
- [0112] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)을 포함하며;
- [0113] 여기서, C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, 또한 상기 N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, 상기 N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있다.
- [0114] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 상기 펩타이드는
- [0115] D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 47);
- [0116] D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 48);

- [0117] D-Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 49);
- [0118] D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 50);
- [0119] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr(서열번호 51);
- [0120] D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 52);
- [0121] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 53);
- [0122] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 54);
- [0123] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 55);
- [0124] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 56);
- [0125] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 57);
- [0126] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 58);
- [0127] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 59);
- [0128] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 60);
- [0129] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 61);
- [0130] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 62);
- [0131] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 63);
- [0132] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 64);
- [0133] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 65);
- [0134] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 66); 또는
- [0135] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 67)을 포함한다.
- [0136] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 펩타이드는 아미노산 서열 Xaa₁ Asp₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇ (서열번호 68)을 포함하며; 여기서,
- [0137] Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이고;
- [0138] Xaa₃는 Asp이거나 또는 존재하지 않으며;
- [0139] Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이고;
- [0140] Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는다.
- [0141] 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 펩타이드는 하기 아미노산 서열:
- [0142] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);
- [0143] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);
- [0144] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);
- [0145] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);
- [0146] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);
- [0147] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);
- [0148] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);

- [0149] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);
- [0150] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);
- [0151] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);
- [0152] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);
- [0153] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);
- [0154] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);
- [0155] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);
- [0156] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);
- [0157] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);
- [0158] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);
- [0159] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);
- [0160] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);
- [0161] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);
- [0162] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);
- [0163] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);
- [0164] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);
- [0165] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
- [0166] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
- [0167] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
- [0168] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
- [0169] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
- [0170] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
- [0171] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
- [0172] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
- [0173] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
- [0174] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
- [0175] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
- [0176] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
- [0177] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)을 포함하되;
- [0178] 여기서, C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있다.
- [0179] 다른 실시형태에 있어서, 상기 펩타이드는 50, 40, 30 혹은 20개 이하의 아미노산을 포함한다. 예를 들어, 상기 펩타이드는 19, 18, 17 혹은 16개 이하의 아미노산을 포함한다.
- [0180] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하되, 해당 펩타이드는 아미노산 서열: Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Cys₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Xaa₁₄ Gly₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ (서열번호 1), 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어지고; 여기서,
- [0181] Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-

Asp, β -카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ -카복실화 Glu, α -아미노수베르산(Asu), α -아미노아디프산(Aad) 또는 α -아미노피멜산(Apm)이며;

- [0182] Xaa₂는 Asp, β -카복실화 Asp, Glu, γ -카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않고;
- [0183] Xaa₃는 Asp, β -카복실화 Asp, Glu, γ -카복실화 Glu, Asu, Aad, Apm이거나, 또는 존재하지 않으며
- [0184] Xaa₄는 Cys 또는 D-Cys이고;
- [0185] Xaa₆는 Asp 또는 Glu이며;
- [0186] Xaa₇은 Tyr, Leu, Phe 또는 Ile이고;
- [0187] Xaa₈은 Cys 또는 D-Cys이며;
- [0188] Xaa₁₄은 Thr, Ala 또는 Phe이고;
- [0189] Xaa₁₆은 Cys 또는 D-Cys이며;
- [0190] Xaa₁₇은 Tyr, D-Tyr이거나, 또는 존재하지 않고;
- [0191] 여기서,
- [0192] Xaa₁은 아미노기 상에서 메틸, 에탄이산, 프로판이산, 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성될 수 있고;
- [0193] Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하지 않는다면, Xaa₁은 β -카복실화 Asp 또는 γ -카복실화 Glu이어야만 하거나, 또는 Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad, Apm이어야만 하고, 또한 아미노기 상에서 에탄이산, 프로판이산 또는 뷰탄이산, 펜탄이산, 헥산이산, 헵탄이산 또는 옥탄이산에 의해 변성되어야만 한다.
- [0194] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂는 Asp 또는 Glu이다. 다른 실시형태에서, Xaa₂는 Asp이다.
- [0195] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃는 양쪽 모두 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂가 존재하고, Xaa₃는 존재하지 않는다. 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃가 양쪽 모두 존재하지 않는다.
- [0196] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₃는 Asp 또는 Glu이다. 다른 실시형태에 있어서, Xaa₃는 Asp이다.
- [0197] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂와 Xaa₃ 중 어느 한쪽 또는 양쪽이 존재하고, Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, β -카복실화 Asp, Glu, D-Glu, γ -카복실화 Glu, Asu, Aad 또는 Apm이다. 추가의 실시형태에 있어서, Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이다. 또 다른 실시형태에 있어서, Xaa₁은 Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이다.
- [0198] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₄는 Cys이다.
- [0199] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₆는 Glu이다.
- [0200] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이다.
- [0201] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₈은 Cys이다.
- [0202] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₄은 Thr이다.
- [0203] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₆은 Cys이다.
- [0204] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₇은 Tyr이다.

- [0205] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₇은 존재하지 않는다.
- [0206] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 펩타이드는 아미노산 서열 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇ (서열번호 2)으로 이루어지고; 여기서,
- [0207] Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이고;
- [0208] Xaa₂는 Asp 또는 Glu이며;
- [0209] Xaa₃는 Asp, Glu이거나, 또는 존재하지 않고;
- [0210] Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이며;
- [0211] Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는다.
- [0212] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 펩타이드는
- [0213] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);
- [0214] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);
- [0215] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);
- [0216] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);
- [0217] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);
- [0218] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);
- [0219] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);
- [0220] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);
- [0221] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);
- [0222] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);
- [0223] β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);
- [0224] β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);
- [0225] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);
- [0226] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);
- [0227] β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);
- [0228] β-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);
- [0229] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);
- [0230] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);
- [0231] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);
- [0232] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);
- [0233] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);
- [0234] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);
- [0235] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);

- [0236] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
- [0237] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
- [0238] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
- [0239] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
- [0240] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
- [0241] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
- [0242] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
- [0243] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
- [0244] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
- [0245] Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 35);
- [0246] Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 36);
- [0247] Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 37);
- [0248] Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 38);
- [0249] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 39);
- [0250] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 40);
- [0251] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 41);
- [0252] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 42);
- [0253] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
- [0254] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
- [0255] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
- [0256] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)으로 이루어지고;
- [0257] C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, 또한 N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있다.
- [0258] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 상기 펩타이드는
- [0259] D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 47);
- [0260] D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 48);
- [0261] D-Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 49);
- [0262] D-Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 50);
- [0263] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr(서열번호 51);
- [0264] D-Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 52);
- [0265] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 53);
- [0266] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 54);
- [0267] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 55);
- [0268] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 56);
- [0269] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 57);

- [0270] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 58);
- [0271] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 59);
- [0272] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 60);
- [0273] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 61);
- [0274] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 62);
- [0275] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 63);
- [0276] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 64);
- [0277] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 65);
- [0278] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 66); 또는
- [0279] Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 67)으로 이루어진다;
- [0280] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하되, 해당 펩타이드는 Xaa₁ Asp₂ Xaa₃ Cys₄ Cys₅ Glu₆ Xaa₇ Cys₈ Cys₉ Asn₁₀ Pro₁₁ Ala₁₂ Cys₁₃ Thr₁₄ Gly₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇(서열번호 68)로 이루어지고; 여기서,
- [0281] Xaa₁은 Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, β -Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu 또는 D-Glu이며;
- [0282] Xaa₃는 Asp이거나 또는 존재하지 않고;
- [0283] Xaa₇은 Tyr 또는 Leu이며;
- [0284] Xaa₁₇은 Tyr이거나 또는 존재하지 않는다.
- [0285] 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 펩타이드는 하기 아미노산 서열:
- [0286] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 3);
- [0287] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 4);
- [0288] Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 5);
- [0289] Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 6);
- [0290] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 7);
- [0291] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 8);
- [0292] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 9);
- [0293] Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 10);
- [0294] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 11);
- [0295] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 12);
- [0296] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 13);
- [0297] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 14);
- [0298] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 15);
- [0299] Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 16);
- [0300] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 17);
- [0301] β -Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 18);

- [0302] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 19);
- [0303] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 20);
- [0304] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 21);
- [0305] Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 22);
- [0306] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 23);
- [0307] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 24);
- [0308] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 25);
- [0309] Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 26);
- [0310] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 27);
- [0311] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 28);
- [0312] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 29);
- [0313] Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 30);
- [0314] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 31);
- [0315] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 32);
- [0316] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 33);
- [0317] Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 34);
- [0318] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 43);
- [0319] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys(서열번호 44);
- [0320] Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 45); 또는
- [0321] Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 46)으로 이루어지고;
- [0322] 여기서, C-말단 아미노산 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있고, 또한 N-말단 아미노산 잔기가 Asn, Asp, Ala, Pro, Thr 또는 Glu이면, N-말단 잔기는 L-아미노산 잔기 또는 D-아미노산 잔기일 수 있다.
- [0323] 몇몇 경우에, 상기 펩타이드는 단리, 즉, 분리된다. 즉, 상기 펩타이드는 정제된다.
- [0324] 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 펩타이드의 약제학적으로 허용가능한 염이 제공된다. 몇몇 경우에, 상기 약제학적으로 허용가능한 염은 염화물 염이다.
- [0325] 변이 펩타이드(varient peptide)
- [0326] 몇몇 상황에서, 장 GC-C 수용체에 결합하여 해당 수용체를 활성화시키지만, 펩타이드의 비변이 형태보다 덜 활성적이거나 더 활성적인 변이 펩타이드로 환자를 치료하는 것이 바람직할 수 있다. 활성 저감은 수용체에 대한 친화도 저감 또는 일단 결합된 수용체를 활성화시키는 능력의 저감 혹은 펩타이드의 안정성 저감으로부터 기인될 수 있다. 활성 증가는 수용체에 대한 친화도 증가 또는 일단 결합된 수용체를 활성화시키는 능력의 증가 혹은 펩타이드의 안정성 증가로부터 기인될 수 있다.
- [0327] 몇몇 펩타이드에 있어서, 통상 다이설파이드 결합을 형성하는 Cys 잔기의 쌍 중 하나 혹은 양쪽의 하나 혹은 양쪽의 구성원은 호모시스테인, 페니실라민, 3-머캅토프롤린(Kolodziej et al. 1996 *Int J Pept Protein Res* 48:274); β , β -다이메틸시스테인(Hunt et al. 1993 *Int J Pept Protein Res* 42:249) 또는 다이아미노프로피온산(Smith et al. 1978 *J Med Chem* 21: 117)으로 대체되어 통상의 다이설파이드 결합의 위치에서 대안적인 내부가교를 형성할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 다이설파이드 결합은 탄화수소 가교에 의해 대체될 수 있다 (Schafmeister et al. 2000 *J Am Chem Soc* 122:5891, Patgiri et al. 2008 *Acc Chem Res* 41:1289, Henchey et al. 2008 *Curr Opin Chem Biol* 12:692).
- [0328] 펩타이드의 생산

- [0329] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 펩타이드 혹은 전구체 펩타이드는, 예를 들어, 박테리아(예컨대, 대장균(*E. coli*) 또는 고초균(*Bacillus subtilis*)), 곤충 세포 시스템(예컨대, 초파리(*Drosophila*) Sf9 세포 시스템), 효모 세포 시스템(예컨대, 사카로마이세스 세레비지에(*S. cerevisiae*), 에스. 사카로마이세스(*S. saccharomyces*)) 또는 섬유상 진균 발현 시스템, 또는 동물 세포 발현 시스템(예컨대, 포유동물 세포 발현 시스템)을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 임의의 공지된 단백질 발현 시스템에서 재조합 방식으로 생산될 수 있다. 본 발명의 펩타이드 혹은 전구체 펩타이드는 또한 화학적으로 합성될 수도 있다.
- [0330] 펩타이드 혹은 변이 펩타이드가 재조합 방식으로 생산될 것이라면, 예를 들어, 대장균, 펩타이드를 인코딩(encoding, 즉, 암호화)하는 핵산 분자는 또한 세포로부터 성숙 펩타이드의 분비를 허용하는 리더 서열을 인코딩할 수 있다. 따라서, 펩타이드를 인코딩하는 서열은, 예를 들어, 천연 유래 박테리아 ST 펩타이드의 프레 서열(pre sequence) 및 프로 서열(pro sequence)을 포함할 수 있다. 분비된 성숙 펩타이드는 배지로부터 정제(purified)될 수 있다.
- [0331] 본 명세서에 기재된 펩타이드를 인코딩하는 서열은 박테리아 세포 내의 핵산 분자를 전달하고 유지하는 능력을 지닌 벡터 내로 삽입될 수 있다. DNA 분자는 자율 복제 벡터(적절한 벡터는 예를 들어 pGEM3Z 및 pcDNA3, 그리고 이들의 유도체를 포함함) 내로 삽입될 수도 있다. 벡터 핵산은 박테리오파지 람다(bacteriophage lambda) 또는 M13 및 이들의 유도체 등과 같은 박테리아 혹은 박테리오파지 DNA일 수 있다. 본 명세서에 기재된 핵산을 포함하는 벡터의 구축은 박테리아 등과 같은 숙주 세포의 형질전환(transformation)에 의해 수반될 수 있다. 적절한 박테리아 숙주로는 대장균, 고초균, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 및 살모넬라(*Salmonella*)를 들 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 유전적 작제물은, 또한 인코딩 핵산 분자에 부가해서, 프로모토 및 조절 염기 등과 같은 발현을 허용하는 요소를 포함한다. 발현 벡터는 프로모터, 증강자(enhancer), 조작자 및 억제자 서열 등과 같은 전사 제어 서열을 포함할 수 있다. 다양한 전사 제어 서열은 당업자에게 충분히 공지되어 있다. 발현 벡터는 또한 번역 조절 서열(예컨대, 미번역된 5'서열, 미번역된 3'서열 혹은 내부 리보솜 도입 부위)을 포함할 수 있다. 벡터는 자율 복제 능력을 지닐 수 있거나, 또는 펩타이드 생산 동안 안정성을 확보하기 위하여 숙주 DNA 내로 통합될 수 있다.
- [0332] 본 명세서에 기재된 펩타이드를 포함하는 단백질 코딩 서열은 또한, 정제를 용이하게 하기 위하여, 펩타이드 친화도 태그, 예를 들어, 글루타티온 S-트랜스페라제(glutathione S-transferase: GST), 말토스 E 결합 단백질, 단백질 A, 플래그(FLAG) 태그, 핵사-히스티딘, myc 태그 혹은 인플루엔자 HA 태그를 인코딩하는 핵산에 융합될 수도 있다. 친화도 태그 혹은 리포터 융합은 친화도 태그를 인코딩하는 유전자의 관독 프레임에 대상 펩타이드의 관독 프레임을 결합하므로 번역 융합(translational fusion)이 발생된다. 융합 유전자의 발현은 친화도 태그 및 대상 펩타이드의 양쪽 모두를 포함하는 단일 펩타이드의 번역을 초래한다. 친화도 태그가 이용되는 몇몇 경우에, 단백질분해효소 인식 부위를 인코딩하는 DNA 서열은 대상 펩타이드 및 친화도 태그에 대한 관독 프레임들 간에 융합될 것이다.
- [0333] 당업자에게 충분히 공지되고 또한 박테리아 이외의 단백질 발현 시스템에서의 본 명세서에 기재된 펩타이드의 미숙 및 성숙 형태 그리고 변종의 생산에 적합한 일반적인 유전적 작제물 및 방법이 생물학적 시스템에서 단백질을 생산하는데 이용될 수 있다.
- [0334] 다른 실시형태에서, 위에서 설명되고 또한 번역 기계에 의해 통상적으로 편입되지 않은 아미노산(예컨대, β -카복실화 Asp, γ -카복실화 Glu, Asu, Aad 및 Apm)을 함유하는 펩타이드는 tRNA 변성 방법에 의해 재조합 방식으로 생산될 수 있다. 비천연 및/또는 임의의 아미노산의 편입을 허용하기 위하여 안티-코돈(anti-codon), 아미노산 부착 부위 및/또는 수용자 줄기(stem)를 변성시키는 것을 포함하지만 이로써 제한되지는 않는, tRNA를 변성시키는 방법은 당업계에 공지되어 있다(*Biochem. Biophys. Res. Comm.* (2008) 372: 480-485; *Chem. Biol.* (2009) 16:323-36; *Nat. Methods* (2007) 4:239-44; *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2006) 7:775-82; *Methods* (2005) 36:227-238; *Methods* (2005) 36:270-278; *Annu. Rev. Biochem.* (2004) 73:147-176; *Nuc. Acids Res.* (2004) 32:6200-6211; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2003) 100:6353-6357; *Royal Soc. Chem.* (2004) 33:422-430).
- [0335] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드는 화학적으로 생산될 수 있다. 펩타이드는 전통적인 BOC 혹은 FMOC 보호를 이용해서 용액 및 고상 합성을 포함하는 다수의 상이한 방법에 의해 합성될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 연속적인 아미노산 커플링을 이용하여 2-클로로트리틸 혹은 왕 수지(Wang resin) 상에 합성될 수 있다. 이하의 보호기가 이용될 수 있다: 플루오레닐메틸옥시카보닐 혹은 tert-뷰틸옥시카보닐(알파-아미노기, N-말단); 트리틸 혹은 tert-뷰틸(Cys의 티올기); tert-뷰틸(존재한다면, 글루탐산의 γ -카복실 및 트레오닌의 하이드록실기); 및 트리틸(존재할 경우 아스파라긴 측쇄의 β -아미드 기능 및 티로신의 페놀기). 커플링은 3차 아민의 존재 하

에 DIC 및 HOBt와 함께 작용할 수 있고, 펩타이드는 각테일(트라이플루오로아세트산 81%, 페놀 5%, 티오아니솔 5%, 1,2-에탄다이티올 25%, 물 3%, 다이메틸설파이드 2%, 요오드화 암모늄 1.5% w/w)을 이용해서 고형 담체로부터 탈보호되어 분리될 수 있다. 트라이플루오로아세트산 및 기타 휘발물의 제거 후, 유기 용매를 이용해서 펩타이드를 석출시킬 수 있다. Cys 잔기들 간의 다이설파이드 결합은 다이메틸 설파록사이드를 이용해서(Tam et al. (1991) *J. Am. Chem. Soc.* 113:6657-62) 또는 공기 산화 전략을 이용해서 형성될 수 있다. 얻어진 펩타이드는 역상 크로마토그래피에 의해 정제되고 동결 건조될 수 있다.

[0336] 펩타이드는, 염기의 형태로 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로서 제조, 분리 혹은 이용될 수 있다. 염의 예로는 펩타이드의 아세트산염, 염화물염, 황산염 및 인산염을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0337] 펩타이드 및 GC-C 수용체 효능제의 조성물

[0338] 다른 양상에 있어서, 펩타이드가, 단독으로 혹은 배합되어, 임의의 약제학적으로 허용가능한 담체 혹은 매체와 조합될 수 있는 조성물이 제공된다. 펩타이드는 환자에게 투여될 경우 부작용, 알레르기 혹은 바람직하지 않은 기타 상황을 일으키지 않는 재료와 조합될 수 있다. 이용되는 담체 혹은 매체는 용매, 분산제, 코팅, 흡수 촉진제, 제어된 방출제(즉, 서방제), 및 1종 이상의 불활성 부형제(전분, 폴리올, 과립제, 극미세 셀룰로스(microfine cellulose), 미세결정형 셀룰로스(예컨대, 셀피어, 셀피어 비즈(Celphere beads)(등록상표)), 희석제, 윤활제, 결합제(binder), 붕해제 등을 포함함) 등을 포함할 수 있다. 필요한 경우, 개시된 조성물의 정제 제형은 표준 수성 혹은 비수성 수법에 의해 코팅될 수도 있다.

[0339] 약제학적으로 허용가능한 담체 및 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체로서 이용하기 위한 부형제 그리고 상기 추가의 성분의 예로는, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 향미생물제 및 코팅제를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0340] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "결착제"란 용어는 본 발명의 실시예에 이용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 결합제라면 어느 것이라도 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 결합제의 예로는, 전분(예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분 및 호화 전분(pre-gelatinized starch)(예컨대, 칼라콘사(Colorcon, Ltd)에서 판매되고 있는 스타치(STARCH) 1500(등록상표) 및 스타치 1500 LM(등록상표)) 및 기타 전분), 말토덱스트린, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예, 아카시아, 분말화 트래거캔스, 구아검, 셀룰로스 및 그의 유도체(예컨대, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스), 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 극미세 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스(예컨대, 미국 팬실베니아주의 마르쿠스 홀시에 소재한 에프엠시 코포레이션(FMC Corporation)에서 판매되고 있는 아비셀(AVICEL)(상표명), 예컨대, 아비셀 EL-PH-101(상표명), -103(상표명) 및 -105(상표명)), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈(예컨대, 폴리비닐 피롤리돈 K30), 및 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0341] 약제학적 조성물에 특히 이용될 수 있는 결합제의 예로는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 전분, 말토덱스트린 혹은 셀룰로스 에터(예컨대, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스)를 들 수 있다.

[0342] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "충전제"란 용어는 본 발명의 실시예에 이용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 충전제라면 어느 것이라도 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 충전제의 예로는, 탭크, 탄산칼슘(예컨대, 과립 혹은 분말), 제2인산칼슘, 제3인산칼슘(tribasic calcium phosphate), 황산칼슘(예컨대, 과립 혹은 분말), 미세결정성 셀룰로스(예컨대, 아비셀(Avicel) PH101 혹은 셀피어(Celphere) CP-305), 극미세 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 솔비톨, 전분(예컨대, 스타치 1500), 호화 전분, 락토스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 트레할로스, 수크로스, 말토스, 아이소말트, 라피노스, 말티톨, 멜레지토스, 스타키오스, 락티톨, 팔라티나이트, 자일리톨, 마이오이노시톨, 및 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0343] 펩타이드를 코팅하는데 특히 이용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 충전제의 예로는, 탭크, 미세결정성 셀룰로스(예컨대, 아비셀 PH101 혹은 셀피어 CP-305), 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트류, 카올린, 만니톨, 규산, 솔비톨, 전분, 호화 전분, 락토스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 트레할로스, 수크로스, 말토스, 아이소말트, 제2인산칼슘, 라피노스, 말티톨, 멜레지토스, 스타키로스, 락티톨, 팔라티나이트, 자일리톨, 만니톨, 마이오이노시톨(myoinositol) 및 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

- [0344] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "첨가제"란 용어는 약제학적으로 허용가능한 첨가제이면 어떠한 것이라도 지칭한다. 약제학적으로 허용가능한 첨가제로는, 봉해제, 분산 첨가제, 율활제, 활택제, 항산화제, 코팅 첨가제, 희석제, 계면활성제, 향미 첨가제, 보습제, 흡수 촉진 첨가제, 제어된 방출 첨가제, 응결 방지 첨가제, 항미생물제(예컨대, 방부제), 착색제, 건조제, 가소화제 및 염료를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "부형제"는 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 충전제, 결합제 혹은 제제이면 어느 것이라도 가능하다.
- [0345] 본 발명의 조성은 기타 치료제 성분, 응결방지제(anti-caking agent), 방부제, 감미제, 착색제, 향미료, 건조제, 가소제, 염료, 활택제, 부착방지제, 대전방지제, 계면활성제(습윤제), 항산화제, 필름 코팅제 등을 임의선택적으로 포함할 수도 있다. 임의의 이러한 임의선택적 성분은 제형의 안정성을 보증하기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물과 상용성이어야만 한다. 상기 조성물은 필요에 따라 기타 첨가제, 예를 들어, 락토스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 트레할로스, 수크로스, 말토스, 라피노스, 말티톨, 펠레지토스, 스타키오스, 락티톨, 팔라티니트, 전분, 자일리톨, 만니톨, 마이오이노시톨 등, 및 이들의 수화물, 그리고 아미노산류, 예를 들어, 알라닌, 글라이신 및 베타인, 및 펩타이드류 및 단백질류, 예를 들어, 알부민을 함유할 수 있다.
- [0346] 상기 조성물은, 예를 들어, 추가의 용매, 분산제, 코팅제, 흡수 촉진 첨가제, 제어된 방출 첨가제 및 1종 이상의 불활성 첨가제(예를 들어, 전분, 폴리올, 과립화 첨가제, 미세결정성 셀룰로스, 희석제, 율활제, 결합제, 봉해 첨가제 등) 등을 포함할 수 있다. 필요한 경우, 개시된 조성물의 정제 제형은 표준 수성 혹은 비수성 수법에 의해 코팅될 수 있다. 조성물은, 또한 예를 들어, 응결 방지 첨가제, 방부제, 감미 첨가제, 착색제, 향미료, 건조제, 가소제, 염료 등을 포함할 수 있다.
- [0347] 적절한 봉해제로는, 예를 들어, 한천(agar-agar), 탄산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 폴라크틸린 칼륨, 전분 글라이콜산 나트륨, 감자 혹은 타피오카 전분, 기타 전분, 호화 전분, 점토, 기타 알긴류, 기타 셀룰로스, 검 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0348] 적절한 율활제로는, 예를 들어, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 광유, 경광유(light mineral oil), 글라이세린, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글라이콜, 기타 글라이콜류, 스테아르산, 라우릴황산나트륨, 텔크, 식물성 경화유(hydrogenated vegetable oil)(예컨대, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 대두유), 스테아르산 아연, 올레산 에틸, 라우르산 에틸, 한천, 실로이드(syloid) 실리카겔(AEROSIL 200, W.R. Grace Co., 미국 메릴랜드주의 볼티모어시에 소재), 합성 실리카의 응고 에어로졸(Evonik Degussa Co., 미국 텍사스주의 피아노시에 소재), 발열성 이산화규소(CAB-O-SIL, Cabot Co., 미국 매사추세츠주의 보스턴시에 소재), 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0349] 적절한 활택제로는, 예를 들어, 류신, 콜로이드성 이산화규소, 삼규산마그네슘(magnesium Trisilicate), 분말화 셀룰로스, 전분, 텔크 및 제3인산칼슘을 들 수 있다.
- [0350] 적절한 응결방지 첨가제로는, 예를 들어, 규산 칼슘, 규산 마그네슘, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 텔크, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0351] 예컨대, 펩타이드 조성물용의 방부제로서 이용될 수 있는 적절한 항미생물 첨가제로는, 예를 들어, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 벤조산, 벤질알코올, 뷰틸파라벤, 염화세틸피리디늄, 크레졸, 클로로부탄올, 데하이드로아세트산, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 페놀, 페닐에틸 알코올, 페녹시에탄올, 아세트산 페닐수은산(phenylmercuric acetate), 질산 페닐수은산(phenylmercuric nitrate), 소르브산 칼륨, 프로필파라벤, 벤조산 나트륨, 데하이드로아세트산 나트륨, 프로피온산 나트륨, 소르브산, 티메졸, 티모(thymo) 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0352] 적절한 항산화제로는, 예를 들어, BHA(butylated hydroxyanisole), BHT(butylated hydroxytoluene), 비타민 E, 프로필 갈레이트, 아스코르브산 및 그의 염 혹은 에스터, 토코페롤 및 그의 에스터, 알파-리포산 및 베타-리포산을 들 수 있다.
- [0353] 적절한 코팅 첨가제로는, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 약제학적 글레이즈, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락(shellac), 수크로스, 이산화티탄, 카르나우바 왁스, 미세결정성 왁스 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적절한 보호 코팅으로는 아쿠아코트(Aquacoat)(예컨대, 아쿠아코트 에틸셀룰로스 수성 분산제, 15% w/w, FMC 바이오폴리머, ECD-30), 유드라지트(Eudragit)(예컨대, 유드라지트 E PO PE-EL, 로엠 파마 폴리머스(Roehm Pharma

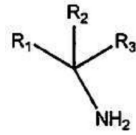
Polymers)) 및 오파드리(Opadry)(예컨대, 오파드리 AMB 분산제, 20% w/w, 칼라콘사 제품)를 들 수 있다.

[0354] 소정의 실시형태에서, 펩타이드 조성물용의 적절한 첨가제로는 수크로스, 셀룰로스, 스테아르산 마그네슘, 크로스포비돈 혹은 BHA의 1종 이상을 들 수 있다.

[0355] 본 발명의 조성물은 또한 이하의 것들을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 부형제, 제제 및 그의 카테고리들을 포함할 수 있다: L-히스티딘, 플루로닌(Pluronic)(등록상표), 폴록사머(Poloxamer)(예컨대 루트로(Lutrol)(등록상표) 및 폴록사머 188), 아스코르브산, 글루타티온, 침투성 증강제(예컨대, 지질, 콜산 나트륨, 아실카르니틴, 살리실레이트류, 혼합 담즙염, 지방산 마이셀류, 킬레이터, 지방산, 계면활성제, 중간쇄 글라이세라이드류), 프로테아제 억제제(예컨대, 대두 트립신 억제제, 유기산), pH-강화제 및 생활성을 촉진시키는데 유효한 흡수 증강제(미국 특허 제6,086,918호 및 제5,912,014호에 기재된 것들을 들 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아님), 씹을 수 있는 정제용 재료(예컨대, 텍스트로스, 프럭토스, 락토스 1수화물, 락토스 및 아스파탐, 락토스 및 셀룰로스, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스 및 구아검, 솔비톨 결정체 등); 비경구제(예컨대, 만니톨 및 포비돈 등); 가소제(예컨대, 세바스산 다이부틸, 코팅용 가소제, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트); 분말 윤활제(예컨대, 베헨산 글라이세릴 등); 연성 젤라틴 캡슐(예컨대, 솔비톨 특수 용액 등); 코팅용 구형체(예컨대, 구형 당(sugar sphere)); 구형화제(spheronization agent)(예컨대, 베헨산 글라이세릴 및 미세결정성 셀룰로스); 현탁/겔화제(예컨대, 카라기난, 젤란검, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 포비돈, 전분 글라이콜산 나트륨, 잔탄검); 감미료(예컨대, 아스파탐, 아스파탐과 락토스, 텍스트로스, 프럭토스, 꿀, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 당밀(molasses), 솔비톨 결정체, 솔비톨 특수 용액, 수크로스); 습식 과립제(예컨대, 탄산칼슘, 무수 락토스, 락토스 1수화물, 말토덱스트린, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 포비돈, 전분), 카라멜, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 체리 크립향 및 체리향, 무수 구연산, 구연산, 가루 백당, D&C 적색 제33호, D&C 황색 제10호 알루미늄 레이크(Aluminum Lake), 에데탄산 이나트륨, 에틸 알코올 15%, FD&C 황색 제6호 알루미늄 레이크, FD&C 청색 제1호 알루미늄 레이크, FD&C 청색 제1호, FD&C 청색 제2호 알루미늄 레이크, FD&C 녹색 제3호, FD&C 적색 제40호, FD&C 황색 제6호 알루미늄 레이크, FD&C 황색 제6호, FD&C 황색 제10호, 글라이세롤 팔미토스테아레이트, 글라이세릴 모노스테아레이트, 인디고 카민, 레시틴, 만니톨, 메틸 및 프로필 파라벤, 모노 암모늄 글라이시리지네이트, 천연 및 인공 오렌지향, 약제학적 글레이즈, 폴록사머 188, 폴리텍스트로스, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴리비돈, 호화 옥수수 전분, 호화 전분, 적색 산화철, 사카린 나트륨, 나트륨 카복시메틸 에터, 염화나트륨, 구연산 나트륨, 인산나트륨, 딸기향, 합성 흑색 산화철, 합성 적색 산화철, 이산화티탄 및 백랍(white wax).

[0356] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^{+} , Na^{+} 또는 Al^{3+} , 또는 이들의 조합으로부터 선택된 1종 이상의 안정제, 및/또는 입체 장애 1차 아민(sterically hindered primary amine)을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 추가의 실시형태에 있어서, 상기 제제는 Mg^{2+} , Ca^{2+} 혹은 Zn^{2+} 또는 이들의 조합이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 양이온은 아세트산마그네슘, 염화마그네슘, 인산마그네슘, 황산마그네슘, 아세트산칼슘, 염화칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 아세트산아연, 염화아연, 인산아연, 황산아연, 아세트산망간, 염화망간, 인산망간, 황산망간, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 인산칼륨, 황산칼륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 인산나트륨, 황산나트륨, 아세트산알루미늄, 염화알루미늄, 인산알루미늄 혹은 황산알루미늄으로서 제공되지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 추가의 실시형태에 있어서, 양이온은 염화마그네슘, 염화칼슘, 인산칼슘, 황산칼슘, 아세트산아연, 염화망간, 염화칼륨, 염화나트륨 혹은 염화알루미늄으로서 제공된다. 다른 실시형태에 있어서, 양이온은 염화칼슘, 염화마그네슘 혹은 아세트산아연으로서 제공된다.

[0357] 다른 실시형태에 있어서, 안정제는 입체 장애 1차 아민이다. 추가의 실시형태에 있어서, 입체 장애 1차 아민은 아미노산이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 아미노산은 천연 유래 아미노산이다. 추가의 실시형태에 있어서, 천연 유래 아미노산은 히스티딘, 페닐알라닌, 알라닌, 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 티로신, 트레오닌, 아이소류신, 트립토판, 글라이신 및 발린으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또한, 천연 유래 아미노산은 류신, 아이소류신, 알라닌 혹은 메티오닌이다. 추가의 실시형태에 있어서, 천연 유래 아미노산은 류신이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 입체 장애 1차 아민은 비천연 유래 아미노산(예컨대, 1-아미노사이클로헥산 카복실산, 란타닌(lanthanine), 혹은 테아닌(theanine))이다. 추가의 실시형태에 있어서, 상기 입체 장애 1차 아민은 사이클로헥실아민, 2-메틸부틸아민 또는 키토산과 같은 중합체성 아민이다. 다른 실시형태에 있어서, 하나 이상의 입체 장애 1차 아민이 조성물에 이용될 수 있다.



- [0358] 몇몇 경우에, 입체 장애 1차 아민은 식: $\text{R}_1\text{C}(\text{R}_2)(\text{R}_3)\text{NH}_2$ 을 지니되, 해당 식 중, R_1 , R_2 및 R_3 는 독립적으로 H, $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬에터, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬티오에터, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 카복실산, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬 카복실아마이드 및 알킬아릴로부터 선택되고, 여기서 임의의 기는 할로젠 또는 아미노로 단일로 혹은 다중으로 치환될 수 있고, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 둘 이하는 H이다. 다른 실시형태에서, R_1 , R_2 및 R_3 중 하나 이하는 H이다.
- [0359] 다른 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 담체, 펩타이드, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ 또는 Al^{3+} 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 양이온, 및 입체 장애 1차 아민을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 실시형태에 있어서, 양이온은 Mg^{2+} , Ca^{2+} 혹은 Zn^{2+} 또는 이들의 혼합물이다. 추가의 실시형태에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 결합제 및/또는 약제학적으로 허용가능한 활택제, 윤활제 또는 활택제와 윤활제의 양쪽으로서 작용하는 첨가제 및/또는 항산화제를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 담체에 적용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 담체는 충전제이다.
- [0360] 몇몇 경우에, 담체에 적용된 수성 용액 중의 양이온:입체 장애 1차 아민:펩타이드의 몰비는 5-100:5-50:1이다. 몇몇 경우에, 양이온:입체 장애 1차 아민의 몰비는 2:1보다 크거나 동일(예컨대, 5:1 내지 2:1)할 수 있다. 따라서, 몇몇 경우에, 담체에 적용되는 양이온:입체 장애 1차 아민:펩타이드의 몰비는 100:50:1, 100:30:1, 80:40:1, 80:30:1, 80:20:1, 60:30:1, 60:20:1, 50:30:1, 50:20:1, 40:20:1, 20:20:1, 10:10:1, 10:5:1 또는 5:10:1이다. 결합제, 예컨대, 메틸셀룰로스가 담체에 적용된 GC-C 효능제 펩타이드 용액에 존재할 경우, 이는 0.5중량% 내지 2.5중량%(예컨대, 0.7중량% 내지 1.7중량% 또는 0.7% 내지 1%, 1.5%, 또는 0.7%)로 존재할 수 있다.
- [0361] 추가의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 결합제 혹은 첨가제, 및/또는 약제학적으로 허용가능한 활택제, 윤활제 또는 활택제 및 윤활제로서 역할하는 첨가제 및/또는 항산화제를 더 포함한다.
- [0362] 본 발명에 따른 적절한 약제학적 조성물은, 일반적으로, 의도된 용도에 따라서 최종 농도 범위를 부여하기 위하여, 멸균 수용액 등과 같은 허용가능한 약제학적 희석제 혹은 부형제와 함께 소정량의 활성 화합물(들)을 포함할 것이다. 제조 기술은 일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Company, 1995)]에 예시된 바와 같이 당업계에 충분히 공지되어 있다.
- [0363] 위장 장애의 치료를 위하여, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 예컨대 정제, 캡슐, 소정량의 활성 성분을 함유하는 샤쎌, 펠릿, 겔, 페이스트, 시럽, 볼루스(bolus), 활제(electuary), 슬러리, 분말, 동결건조 분말, 과립으로서, 수성 액체 혹은 비수성 액체 중의 현탁액 혹은 용액으로서; 리포솜 제형(예컨대, EP 736299 참조)을 통해 수중유 액체 에멀전 혹은 유중수 액체 에멀전으로서, 또는 몇몇 다른 형태로 경구 투여되는 것이 바람직하다. 경구 투여된 조성물은 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활, 표면활성 혹은 분산제, 향미료 및 보습제를 포함할 수 있다. 정제 등과 같은 경구 투여되는 제형은 임의선택적으로 코팅되거나 새김가공(scored)되어 있을 수 있고, 또한 그 속의 활성 성분의 지속, 지연 혹은 제어된 방출을 제공하도록 제형화되어 있을 수 있다. 상기 펩타이드는 본 명세서에 기재된 제제를 포함하지만 이로써 한정되지 않는, 위장 장애를 치료하는데 이용되는 기타 제제와 공동 투여될 수 있다.
- [0364] 다른 양상에 있어서, 적절한 약제학적 조성물은 1종 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 이러한 치료제로는 진통제; 양성자 펌프 억제제, 산 펌프 길항제, H_2 수용체 길항제를 포함하는 항분비제(anti-secretory agent); PDE5 억제제; GABA-B 길항제; 담즙산 격리제; 위장관 운동 혹은 위장운동 촉진제(promotility or prokinetic agent); 항우울제; 항생제; 항구토제; 및 점막 보호제를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0365] 치료 방법
- [0366] 본 발명의 일부 실시형태에 있어서는, 위장 장애를 위한 치료 방법이 제공된다.
- [0367] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 상부 GI 장애이다. 추가의 실시형태에 있어서, 상기 장애는 GP, 수술후 장폐색증, 기능성 식도 장애, 기능성 위십이지장 장애, 위식도 역류질환(GERD), 만성 소화장애증(celiac disease), 점막염 또는 십이지장 혹은 위 궤양이다.
- [0368] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 GP이다. 추가의 실시형태에 있어서, GP는 특발성, 당뇨병 혹은 수술후

GP이다.

- [0369] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 수술후 장폐색증이다.
- [0370] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 기능성 식도 장애이다.
- [0371] 몇몇 실시형태에 있어서, 기능성 식도 장애는 기능성 속쓰림, 식도 유래로 추정되는 기능성 흉부 통증, 기능성 연하곤란 또는 종류감(functional dysphagia or globus)이다.
- [0372] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 기능성 위십이지장 장애이다.
- [0373] 몇몇 실시형태에 있어서, 기능성 위십이지장 장애는 FD, 트림 장애, 오심 혹은 구토 장애 또는 반추 증후군이다. 추가의 실시형태에 있어서, 기능성 위십이지장 장애는 FD이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FD는 식 후 고통 증후군 혹은 상복부 통증 증후군이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 트림 장애는 공기연하증 혹은 상세불명의 과잉 트림이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 오심 혹은 구토 장애는 만성 특발성 오심, 기능성 구토 혹은 순환 구토 증후군이다.
- [0374] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 위식도 역류질환(GERD)이다.
- [0375] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 만성 소화장애증이다.
- [0376] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 점막염이다.
- [0377] 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애는 십이지장 혹은 위 궤양이다.
- [0378] 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 효능제는 위장 장애와 연관된 내장 통증 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 기타 장애와 연관된 통증의 치료, 예방 혹은 저감을 위하여 단독으로 혹은 병용 요법으로 이용될 수 있다.
- [0379] 본 명세서에 기재된 GC-C 수용체 효능제는 다른 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 진통성 펩타이드 혹은 화합물과 함께 투여될 수 있다. 진통성 펩타이드 혹은 화합물은 본 명세서에 기재된 펩타이드에 공유적으로 부착될 수 있거나 또는 병용 요법에서 본 명세서에 기재된 펩타이드와 함께 혹은 순차적으로 투여되는 개별의 제제일 수 있다. 본 명세서에 기재된 GC-C 수용체 효능제는 또한 항우울제, 위장관 운동 혹은 위장 운동 촉진제, 항구토제, 항생제, 양성자 펌프 억제제, 산 차단제(예컨대, 히스타민 H2 수용체 길항제), 산 펌프 길항제, PDE5 억제제, GABA-B 효능제, 담즙산 격리제 및 점막 보호제를 비롯하여, 상부 GI 장애를 치료하는데 이용되는 기타 제제와 병용하여 투여될 수 있다.
- [0380] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드와 이용될 수 있는 유용한 진통제로는 Ca 통로 차단제(예컨대, 지코노타이드), 5HT 수용체 길항제(예컨대, 5HT3, 5HT4 및 5HT1 수용체 길항제), 5HT4 효능제(예컨대, 테가세로드[젤놈(Zelnorm)(등록상표)], 모사프라이드(mosapride), 자코프라이드, 시사프라이드, 렌자프라이드, 프루칼로프라이드[레졸로(Resolor)(등록상표)], 벤즈아미다졸론 유도체, 예컨대 BIMU 1 및 BIMU 8, 그리고 리렉사프라이드), 5HT1 효능제(예컨대, 수마트립탄 및 부스피론), 아편유사제 수용체 효능제(예컨대, 로페라마이드, 페도토진, 엔케팔린 펜타펩타이드, 몰핀, 다이페닐옥실레이트, 프레이크파마이드, 트라이메부틴 및 펜타닐), CCK 수용체 효능제(예컨대, 록시글루마이드 및 텍스록시글루마이드(dexloxiglumide)), NK1 수용체 길항제(예컨대, 아프레피탄트(aprepitant), 보포피탄트(vofopitant), 에졸피탄트(ezlopitant), R-673(호프만 라 로슈사(Hoffmann-La Roche Ltd)), SR-48968 및 SR-14033(사노피 신텔라보(Sanofi Synthelabo)), CP-122,721(화이자사), GW679769(글락소 스미스 클린) 및 TAK-637(타케다 아보트(Takeda/Abbot)), NK2 수용체 길항제(예컨대, 네파두탄트(nepadutant), 세레두탄트(saredutant), GW597599(글락소 스미스 클린), SR-144190(사노피-신텔라보) 및 UK-290795(화이자사)), NK3 수용체 길항제(예컨대, 오사네탄트(osanetant)(SR-142801; 사노피-신텔라보), SR-241586 및 탈네탄트(talnetant)), 노르에피네프린-세로토닌 재흡수 억제제(NSRI)(예컨대, 밀나시프란(milnacipran)), 혼합 및 선택적 도파민 수용체 길항제(예컨대, 메토클로프라마이드, 이토프라이드, 돔페리돈), 바닐로이드 및 칸나비노이드(cannabinoid) 수용체 효능제, 시알로핀(sialorphan) 및 시알로핀-관련 펩타이드를 들 수 있다. 각종 부류의 진통제가 문헌에 기재되어 있다.
- [0381] 몇몇 실시형태에 있어서, 하나 이상의 기타 치료제가 본 명세서에 기재된 펩타이드와 병용하여 이용될 수 있다. 이러한 치료제로는 항우울제, 위장관 운동 혹은 위장 운동 촉진제, 항구토제, 항생제, 양성자 펌프 억제제, 산 차단제(예컨대, 히스타민 H2 수용체 길항제), 산 펌프 길항제, PDE5 억제제, GABA-B 효능제, 담즙산 격리제 및 점막 보호제를 들 수 있다.
- [0382] 항우울제의 예로는 삼환계 항우울제, 예컨대, 아미트립틸린(엘라빌(Elavil)(등록상표)), 데시프라민(노프라민

(Norpramin)(등록상표)), 이미프라민(토프라닐(Tofranil)(등록상표)), 아목사핀(아센딘(Asendin)(등록상표)), 노르트립틸린; 선택적 세로토닌 흡수 억제제(SSRI), 예컨대, 파로세틴(팍실(Paxil)(등록상표)), 플루오세틴(프로작(Prozac)(등록상표)), 세르트랄린(졸로프트(Zoloft)(등록상표)) 및 시트랄로프람(셀렉사(Celexa)(등록상표)); 및 도세핀(Sinequan(등록상표)) 및 트라조돈(데시렐(Desyrel)(등록상표)) 등과 같은 기타 약물을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0383] 위장관 운동 및 위장 운동 촉진제의 예로는, 이토프라이드, 옥트레오타이드, 베타콜(bethanechol), 메토클로프라마이드(레글란(Reglan)(등록상표)), 도페리돈(모틸리움(Motilium)(등록상표)), 에리트로마이신(및 그의 유도체) 및 시사프라드(프로푸시드(Propulsid)(등록상표))를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 항구토제의 예로는 프로클로르페라진을 들 수 있지만, 이로써 제한되는 것은 아니다.

[0384] 이용될 수 있는 항생제의 예로는 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염을 치료하는 데 이용될 수 있는 것들, 예컨대, 아목시실린, 테트라사이클린, 메트로니다졸 혹은 클라리트로마이신을 들 수 있다. 에리트로마이신 및 그의 유도체 등과 같은 기타 항생제도 본 명세서에 기재된 펩타이드와 병용하여 이용될 수 있다.

[0385] 양성자 펌프 억제제의 예로는, 오메프라졸(프릴로섹(PriLOSEC)(등록상표)), 에소메프라졸(넥시움(Nexium)(등록상표)), 란소프라졸(프레바시드(Prevacid)(등록상표)), 판토프라졸(프로토닉스(Protonix)(등록상표)) 및 라베프라졸(아시펙스(Aciphex)(등록상표))을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. H₂ 수용체 차단제의 예로는, 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘 및 니자티딘을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 산 펌프 길항제의 예로는 레바프라잔, CS-526(*J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2007) 323:308-317), PF-03716556(*J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2009) 328(2):671-9) 및 YH1885(*Drug Metab. Dispos.* (2001) 29(1):54-9)를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0386] PDE5 억제제의 예로는 아바나필, 로데나필, 미로데나필, 실데나필 시트레이트, 타달라필, 바데나필 및 우데나필을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. GABA-B 효능제로는, 바클로펜 및 XP19986(CAS 등록번호 847353-30-4)을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 담즙산 격리제의 예로는 GT102-279, 콜레스티라민, 콜레세베람, 콜레세베람 염산염, 우르소데옥시콜산, 콜레스티폴, 콜레스틸란, 세벨라머, 에피클로하이드린과 가교된 폴리다이알릴아민, 가교 텍스트란의 다이알킬아미노알킬 유도체 및 N-(사이클로알킬)알킬아민류를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 점막 보호제의 예로는, 수크랄페이트(카라페이트(Carafate)), 테프레논, 폴라프레징크(polaprezinc), 세트라세이트 및 비스무트 서브살리실레이트를 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0387] 병용 요법은 2종 이상의 제제, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 GC-C 수용체 효능제와 다른 치료 펩타이드 혹은 화합물(이들 각각은 제형화되어 별도로 투여됨)을 투여함으로써, 또는 2종 이상의 제제를 단일 제형으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 기타 조합도 병용 요법에 의해 포함된다. 예를 들어, 두 제제를 함께 제형화하여 제3 제제를 합하는 별개의 제제와 함께 투여할 수 있다. 병용 요법에서의 2종 이상의 제제는 동시에 투여될 수 있지만, 이들은 반드시 그렇지 않다. 예를 들어, 제1제제(또는 제제들의 조합)의 투여가, 수분, 수시간, 수일 혹은 수주만큼 제2제제(또는 제제들의 조합)의 투여에 선행할 수 있다. 이와 같이 해서, 2종 이상의 제제가 서로 수분 내에, 또는 서로 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18 혹은 24시간 내에, 또는 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 혹은 14일 내에, 또는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 혹은 10주 내에 투여될 수 있다. 몇몇 경우에 훨씬 더 긴 간격도 가능하다. 많은 경우에, 병용 요법에 이용되는 2종 이상의 제제가 동시에 환자의 체내에 제공되는 것이 바람직하지만, 이것은 반드시 그럴 필요는 없다.

[0388] 투약량

[0389] 성인에 대한 용량 범위는 일반적으로 경구방식으로 본 명세서에 기재된 GC-C 펩타이드 효능제 5 μ g 내지 100 mg/day일 수 있다. 정제, 캡슐 혹은 별개의 단위로 제공되는 제제의 기타 형태는 예를 들어 편리하게는 25 μ g 내지 2mg 또는 대략 100 μ g 내지 1mg을 함유하는 동일 단위를 다수개로 혹은 이러한 용량에 효과적인 본 명세서에 기재된 화합물의 양을 함유할 수 있다. 환자에게 처방되는 화합물의 정확한 양은 담당 의사의 책임일 것이다. 그러나, 이용되는 용량은, 환자의 연령과 성별, 치료 중인 정확한 장애 및 그의 중증도를 비롯한 많은 인자에 의존할 것이다.

[0390] 다양한 실시형태에 있어서, 투약 유닛(dosage unit)은, 하루 중의 소정 시간에 음식물과 함께, 음식물 없이, 한 밤중 깊이 잔 후의 음식물과 함께(예컨대, 아침식사로), 저지방 스낵 후 취침시간에 투여된다. 하나의 특정 실시형태에 있어서, 투약 유닛은 음식물 소비(예컨대, 식사) 전에 혹은 그에 이어서 투여된다. 추가의 실시형태

에 있어서, 투약 유닛은 음식물 소비 전 대략 15분 혹은 1시간 전에 투여된다. 다양한 실시형태에서, 투약 유닛은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 혹은 1일 6회 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 투약 유닛 및 1일 용량은 동등하다.

[0391] 본 발명의 병용 요법 실시예에 있어서, 투약 유닛 내의 2종 이상의 활성 성분의 각각의 정확한 양은 각 성분의 목적으로 하는 투약량에 의존할 것이다. 따라서, 특정 투약량 스케줄(예컨대, 특정 투약 타이밍 및 소정 횟수의 단위를 특징하는 투약량 스케줄)에 따라서 투여될 경우, 환자가 단일 성분만으로 치료 중인 경우라면 투여되는 바와 같은 각 성분의 동일 투약량을 전달할 투약 유닛을 만드는데 유용할 수 있다. 다른 환경에서는, 환자가 단일 성분만으로 치료 중이었다면 투여되는 것보다 적은 하나 이상의 성분의 투약량을 전달할 투약 유닛을 작성하는 것이 바람직할 수도 있다. 마지막으로, 환자가 단일 성분으로만 치료 중이었다면 투여되는 것 이상으로 하나 이상의 성분의 투약량을 전달하는 투약 유닛을 만드는 것이 바람직할 수도 있다.

[0392] 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 활성 성분 및 부형제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 추가의 성분들을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 투약 유닛의 1종 이상의 치료제가 연장된 혹은 제어 방출 제형에 존재할 수도 있고, 추가의 치료제가 연장된 방출 제형 내에 존재하지 않을 수도 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 펩타이드 혹은 효능제는 제어된 방출 혹은 연장된 방출 제형에 있을 수도 있고 있지 않을 수도 있는 기타 제제와 함께 동일한 투약 유닛 내에 제어된 방출 제형 혹은 연장된 방출 제형 내에 존재할 수도 있다. 이와 같이 해서, 소정의 실시형태에서는, 본 명세서에 기재된 제제의 1종 이상의 즉시 방출 및 1종 이상의 제제의 제어된 방출을 위하여 제공되는 것이 바람직할 수 있다.

[0393] 본 발명은 그의 소정의 예시적인 실시형태를 참조하여 설명되어 왔다. 그러나, 전술한 예시적인 실시형태 이외의 다른 구체적인 형태로 본 발명을 구현하는 것이 가능하다는 것이 당업자에게 쉽게 이해될 것이다. 이것은 본 발명의 정신으로부터 벗어나는 일없이 행해질 수 있다. 예시적인 실시형태는 단지 예시적인 것일 뿐, 어쨌든 제한적인 것으로 간주해서는 안된다. 본 발명의 범위는 이상의 설명에 의해서라기보다는 오히려 첨부된 특허청구범위 및 그의 등가물에 의해 규정된다.

[0394] **실시예**

[0395] 본 명세서에 기재된 바와 같은 GC-C 효능제 펩타이드들 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을, 아메리칸 펩타이드 캠퍼니(American Peptide Company)(캘리포니아주의 서니베일시에 소재)에 의한 자연 접기(natural folding)(공기 산화) 및 고상 화학 합성에 의해 제조하였다. 이들 펩타이드 및 그들의 서열은 이하에 표시되어 있다(여기서 아미노산 서열은 표준 1 문자 코드이며, "dD"는 D-Asp를 의미하고, "dA"는 D-Ala를 의미하며, "dY"는 D-Tyr을 의미하고, "dN"은 D-Asn을 의미하며, " β A"는 베타-Ala를 의미한다):

펩타이드명	아미노산 서열	번호
펩타이드 1	CCELCNPACTGCT	(서열번호 69)
펩타이드 2	CCEFCNPACTGCT	(서열번호 70)
펩타이드 3	NDDCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 53)
펩타이드 4	DDCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 54)
펩타이드 5	DDDCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 55)
펩타이드 6	dDDDCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 47)
펩타이드 7	GDDCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 56)
펩타이드 8	PDDCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 57)
펩타이드 9	ADDCCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 58)
펩타이드 10	dADDCCCEYCCNPACTGCT	(서열번호 48)
펩타이드 11	NDDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 59)
펩타이드 12	dNDDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 49)
펩타이드 13	ADDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 60)
펩타이드 14	dADDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 50)
펩타이드 15	PADDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 61)
펩타이드 16	DDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 62)
펩타이드 17	DDDCCLCCNPACTGCT	(서열번호 63)
펩타이드 18	PDDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 64)
펩타이드 19	GDDCCCLCCNPACTGCT	(서열번호 65)
펩타이드 20	DDDCCLCCNPACTGC	(서열번호 66)
펩타이드 21	DDDCCLCCNPACTGCdY	(서열번호 51)
펩타이드 22	EEECCEYCCNPACTGCT	(서열번호 67)
펩타이드 23	dDDDCCLCCNPACTGC	(서열번호 52)

[0396]

[0397] 실시예 1: GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포에서의 cGMP의 측정

[0398] T84 세포 내의 cGMP 측정을 GC-C 활성에 대해서 분석하였다. cGMP 검정을 위하여, 4.5×10^5 세포/ml의 T84 세포를 24-웰 조직 배양판에서 하룻밤 성장시켰다. 그 다음날, T84 세포를 1ml의 DMEM + 20mM MES(pH 5) 또는 DMEM + 50mM 중탄산나트륨(NaBicarb, pH 8)으로 2회 세척하였으며, 이때 이들 완충액은 혈청을 함유하지 않았다. 제2의 세척 후, 세포를 37°C에서 10분간 pH 5 혹은 pH 8 완충액에서 1mM 아이소부틸메틸잔틴(IBMx)으로 인큐베이팅하여, 어떠한 포스포다이에스테라제 활성도 억제시켰다. 이어서, 펩타이드를 pH 5 혹은 pH 8 완충액 중에 $10 \times$ 농도로 희석시켰다. 펩타이드 용액 50 μ l를 T84 세포와 함께 500 μ l의 최종 농도로 희석하여, 각 펩타이드 농도를 $1 \times$ 으로 하였다. 각 검정에서 시험된 이 최종 펩타이드 농도(nM): 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1에서 각 펩타이드에 대해서 11-점 곡선 분석을 행하였다.

[0399] cGMP의 내인성 레벨을 구하는데 이용된 펩타이드 대조군은 없었다. 펩타이드는 37°C에서 30분간 인큐베이팅하였다. 30분 후, 상청액을 제거하고, 세포를 얼음 위에서 30분간 0.1M HCl로 용해시켰다.

[0400] 30분 후, 용해물을 피펫으로 뽑아내어, 96-웰 HPLC 판에 넣고, 10분간 10,000g에서 회전시켜 모든 세포 지스리기를 제거하였다. 이전의 회전으로부터의 상청액을 제거하고 새로운 96-웰 HPLC 판에 넣었다. 시료들을 등용적의 1M 아세트산 암모늄(pH 7)으로 희석시켜 보다 양호한 크로마토그래피를 위하여 샘플을 중화시켰다. $2 \times$ cGMP 표준 곡선을 0.1M HCl에서 제작하고, 이어서 등용적의 1M 아세트산 암모늄으로 희석하고 나서, 최종 농도(nM) 1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1로 되도록 하였다.

[0401] cGMP 농도는 LC/MS 조건(하기 표 1) 및 계산된 표준 곡선을 이용해서 각 시료로부터 구하였다. EC₅₀ 값은 그래프

패드 프리즘 소프트웨어(GraphPad Prism software)를 이용해서 생성된 농도-반응 곡선으로부터 계산되었다.

표 1

LC/MS 조건

MS:	써모 쿼텀(Thermo Quantum)					
이온 모드:	ESI ⁺					
주사 유형:	MRM					
화합물:	전이	드웰 시간 (msec)	충돌에너지 (V)	튜브 렌즈	체류 시간 (min)	
cGMP	346 > 152	100	28	139	1.0	
HPLC :	CTC 분석 HTS PAL 장착 애질런트 테크놀로지스 1200 시리즈					
칼럼:	써모 하이퍼실(Thermo Hypersil) 골드 2.1×50mm 5 마이크로 입자크기					
유량:	400 uL/min					
칼럼 온도:	RT					
오토샘플러 온도:	6℃					
주입 용적:	20 uL					
이동상:	A = 98:2 물:아세트나이트릴 + 0.1% 포름산 B = 2:98 물:아세트나이트릴 + 0.1% 포름산					
구배:	시간(min)		A%	B%		
	0		100	0		
	0.3		30	70		
	2.00		30	70		
	2.01		100	0		
	4		100	0		

[0402]

[0403]

cGMP 제조에 대한 pH의 효과

[0404]

pH 5 및 pH 8에서의 인간 T84 세포 중에서 cGMP 합성을 자극하는 GC-C 효능제 펩타이드의 능력을 비교하였다. 도 1은 펩타이드 1 및 펩타이드 17에 대한 T84 cGMP 용량 반응에 대한 효과를 나타낸다. 표 2는 시험되는 본 발명의 예시적인 펩타이드를 일람하는 한편, 각 펩타이드의 pH 5 및 pH 8에서의 EC₅₀값의 요약을 일람하고 있다. 각 펩타이드에 대한 pH 5 및 pH 8에서의 EC₅₀의 비도 또한 제공된다.

표 2

[0405]

T84 세포에 대한 cGMP 반응			
펩타이드	EC ₅₀ nM		
	pH 5	pH 8	EC ₅₀ pH 8/ EC ₅₀ pH 5 비
펩타이드 1	13.4	114	8.5
펩타이드 2	74.4	982	13.2
펩타이드 3	170	4310	25.3
펩타이드 4	50.4	2417	48.0
펩타이드 5	66.5	17030	256
펩타이드 6	73.4	10740	146
펩타이드 7	51.3	19670	383
펩타이드 8	83.4	4858	58.2
펩타이드 9	124	9893	79.8
펩타이드 10	72.2	5513	76.4
펩타이드 11	154	424	2.7
펩타이드 12	8.9	855	96.1

펩타이드 13	10.7	669	62.5
펩타이드 14	6.9	1147	166.2
펩타이드 15	6	661	110.2
펩타이드 16	9.9	266	26.9
펩타이드 17	12.9	4983	386.2
펩타이드 18	8.9	1826	205.2
펩타이드 19	13.7	842	61.5
펩타이드 20	31	2790	90
펩타이드 21	26.7	1134	42.4
펩타이드 22	269	*	**
* pH 8에서의 EC ₅₀ 은 정량화될 수 없었지만 1mM보다 컸다.			
** EC ₅₀ pH 8/EC ₅₀ pH 5의 비는 pH 8에서의 EC ₅₀ 이 정량화될 수 없었기 때문에 계산될 수 없었다.			

[0406] 실시예 2: T84 세포에 대한 경합적 방사능리간드-결합

[0407] ATCC(American Type Culture Collection; 버지니아주의 매너서스시에 소재)로부터의 무손상(intact) 인간 T84 세포를 경합 방사능리간드-결합 실험에 이용하였다. T84 세포는 돌베코의 변형 이글 배지: Ham's F-12 50/50 배지(DMEM/F12) + 5% 소 태아 혈청(fetal bovine serum; FBS) 중 60 내지 70% 컨플루언시(confluency)로 T-150 플라스틱 플라스크 상에서 단층으로 성장시켰다. 이들 세포를 세포 스크레이퍼(cell scraper)로 부드럽게 긁어모아서 수확하고, 4℃에서 10분간 2000 g에서 세포를 회수하였다. 이들 세포를 인산염 완충 식염수(phosphate buffered saline: PBS) 중에서 서서히 재현탁시키고 이들을 상기와 같은 원심분리에 의해 모아서 2 회 세척하였다.

[0408] 문헌[Marchanalis, J.J., "An enzymic method for the trace iodination of immunoglobulins and other proteins", *Biochem. J.* (1969) 113, 299-305]에 인용된 락토퍼옥사다제 방법을 이용해서 요오드화를 위하여 퍼킨-엘머 라이프 앤 애널리티칼 사이언시스(Perkin-Elmer Life and Analytical Sciences)(매사추세츠주의 엔. 빌러리카시에 소재)로 보내진, 물 0.5ml 중에 NTFYCCCLCCNPACAGCY(서열번호 71)(엔테로톡신 STp; Bachem H-6248) 100μg을 용해시킴으로써 [¹²⁵I]-STp 방사능리간드를 준비하였다. 퍼킨-엘머에서는 10mM 아세트산 암모늄 pH 5.8로 미리 평형화된 워터스 C-18 본다팩 칼럼(μBondapak column)을 이용한 HPLC에 의해 표지된 추적자(labeled tracer)를 정제하였다. 이 칼럼에 0 내지 25% 아세트나이트릴 구배를 60분간 적용하고 나서, 25% 아세트나이트릴에서 더욱 20분간 동용매 용출을 수행하였다. 이 방법은 서로로부터 또한 미표지된 전구체로부터 두 개의 모노요오드화된 형태를 분리하였다. 64분 후 용출되어 제4티로신의 요오드화에 대응하는 제2의 모노요오드화된 피크(피크 2)는, 이 검정에서의 표지된 추적자로서 이용되었다. 해당 표지된 추적자는 2200 Ci/mmol의 특이적 활성을 지녔다. 페킨-엘머로부터 도착시, 상기 추적자는 -20℃에서 나뉘어서 보관되었다.

[0409] 결합 반응물은, 2.5×10^5 T84 세포(0.25mg 단백질), 200,000 cpm [¹²⁵I]-STp (41 fmol, 200 pM), 0.1 내지 3,000nM 경쟁상대 및 0.5% 소 혈청 알부민(bovine serum albumin: BSA)을 함유하는 0.2ml로 두 가지로 제조되었다. pH 5.0에서의 결합 검정은 DMEM 20mM 2-(N-몰폴리노)에탄설포산(MES)에서 수행되었다. pH 8.0에서의 결합 검정은 DMEM/20mM N-2-하이드록시에틸피페라진-N'-2-에탄 설포산(HEPES)/50mM 중탄산나트륨에서 수행되었다. 대조 반응물은 경쟁상대(전체)를 함유하지 않거나 세포를 함유하지 않았다.

[0410] 완충 용액을 먼저 제조하고 나서, 단백질분해효소가 없는 BSA를 0.5%로 첨가하였다. 방사능리간드를 최종 농도가 0.001 μCi/μl로 되도록 가하였다. 경쟁상대 펩타이드 원액의 제조는 50mM 인산나트륨(pH 6.0) 중에서 펩타이드를 1mg/ml로 용해시킴으로써 행하였다. 농도는 분석 증명서에 제공된 펩타이드 분자량으로부터 계산하였다. 경쟁상대 희석은 결합 반응(20X 경쟁상대)에서 시험될 펩타이드의 최종 농도의 20배를 함유하는 50 mM 인산나트륨(pH 6.0)에서 행하였다.

[0411] 결합 반응물은 다음과 같은 수순으로 조성되었다:

[0412] i. 완충 용액 중 방사능리간드 및 BSA.

[0413] ii. 10μl의 20X 경쟁상대.

[0414] iii. T84 세포.

[0415] 결합 반응물을 부드럽게 혼합하고 37℃에서 1시간 인큐베이션하였다. 유리 방사능리간드로부터 결합된 막의 분리는, 진공 여과를 이용해서 상기 결합 반응물을 2.5cm 왓츠만(Whatman) GF/C 유리섬유 필터(PBS 중 1% 폴리비닐피롤리돈으로 전처리됨)에 적용함으로써 수행되었다. 필터를 빙냉 PBS 완충액 5ml로 2회 행구고, 포획된 방사능리간드의 측정은 섬광 계수기에서 행하였다. 특히 결합의 판정은 각 시료의 결합된 방사능으로부터 과잉의 경쟁상대(1 μ M)를 함유한 반응물로부터의 결합된 방사능을 차감함으로써 행해졌다. 결합 방사능리간드-결합 곡선의 생성은 그래프패드 프리즘(그래프패드 소프트웨어, 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재)을 이용해서 이루어졌고, 데이터는 50% 방사능리간드 결합(IC₅₀)으로 되는 경쟁상태의 농도를 계산하기 위하여 비선형 회귀(nonlinear regression)에 의해 분석되었다. 각 경쟁상대에 대한 겘보기 해리 평형 상수(K_i)는, 문헌[Cheng and Prusoff (1973) *Biochem. Pharmacol.* 22(23): 3099-3108]의 방법을 이용해서 방사능리간드에 대한 해리 상수의 미리 구한 예측치, K_d $\cong$ 15 nM 및 IC₅₀값으로부터 얻어졌다. 이러한 검정에 이용된 200 pM의 방사능리간드 농도는 그의 해리 상수에 비해서 매우 작았으므로, 계산된 IC₅₀과 K_i 값(표 3)이 동일한 효과로 되었다.

표 3

[0416]

결합 친화도 비교			
펩타이드	GC-C에 대한 결합 친화도		
	K _i (nM)		
	pH 5	pH 8	K _i pH 8/ K _i pH 5 비
펩타이드 1	2.9	2.0	0.69
펩타이드 2	5.9	5.7	0.97
펩타이드 3	14.8	259	17.5
펩타이드 4	13.5	71.2	5.27
펩타이드 5	29.3	162	5.52
펩타이드 6	10.7	70.5	6.59
펩타이드 9	20.9	26.9	1.29
펩타이드 10	12.4	48	3.87
펩타이드 11	2.24	14.4	6.43
펩타이드 12	2.30	6.2	2.70
펩타이드 14	4.4	2.3	0.52
펩타이드 17	4.30	27.3	6.35
펩타이드 20	8.5	30.6	3.6
펩타이드 21	7.7	39.4	5.1

[0417]

실시예 3: 마우스에서의 위장 통과

[0418]

이 검정의 목적은 마우스에서 구아닐산 고리화효소 C 펩타이드의 생체내 위장 통과에 대한 효과를 시험하는 것이었다. 경구 투약된 구아닐산 고리화효소 C 효능제는 마우스에서의 목탄(charcoal meal)에 의해 이동된 거리%를 증가시키는 것으로 입증되었다. 이 검정은 환자의 소장에서의 상부 GI 통과를 증가시키기 위한 기재된 구아닐산 고리화효소 C 펩타이드의 활성의 지표일 수 있다.

[0419]

이 검정을 위하여, 25 내지 30g 체중의 암컷 CD-1 마우스(군당 n=10)를 하룻밤 절식시키고, 물에 대한 접근은 원하는 대로 허용하였다. 활성탄(20g; 100메시; 시그마 cat#242276)을 200ml 아라비아검(100 mg/ml)에 현탁시키고 적어도 1시간 교반하였다. 시험 펩타이드를 20 mM 트리스(Tris) pH 6.9 비히클 중에 준비하였다.

[0420]

시험 펩타이드 및 비히클을 경구 섭식에 의해 200 μ l로 투여하였다. 시험 펩타이드 투여 이래로 7분 후에, 상기 활성탄/아라비아검 현탁액 200 μ l를 경구 섭식에 의해 투약하였다. 15분 후, 마우스를 CO₂ 과량 투여에 의해 희생시켰다. 식도에서 맹장까지 위장관을 제거하였다. 유문 연접부위에서 회맹장 연접부위까지의 소장의 총 길이를 측정하였다. 상기 탄이 이동한 거리를 유문 연접부위에서 상기 탄 선두까지 측정하였다. 이 이동 거리(%)를 (탄이 이동한 거리/소장의 총 길이)×100으로서 구하였다.

[0421]

데이터를 그래프패드 프리즘 소프트웨어 프로그램에 입력하고, 본페로니 다중 비교 사후 검정(Bonferroni multiple comparison test post-hoc)을 이용해서 아노바(ANOVA)에 의해 분석하였다. 데이터 및 ED₅₀의 플롯도

그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지를 이용해서 구하였다.

[0422] 예시적인 펩타이드의 실제 용량의 GI 통과에 대한 용량-의존적 효과를 암컷 CD 마우스에서 구하였다. 소장
의 총 길이의 퍼센트로서 표현되는, 7분 후의 탄 선두가 이동한 거리를 이용해서 ED₅₀ 값을 계산하였다(표 4).

표 4

[0423]

마우스에서 위장 통과 검정에서의 예시적인 펩타이드의 잠재성	
펩타이드	ED ₅₀ mg/kg
펩타이드 1	0.43
펩타이드 2	2.06
펩타이드 4	6.3
펩타이드 5	7.54
펩타이드 10	13.7
펩타이드 14	3.04
펩타이드 17	2.9

[0424] 실시예 4: 설치류에서의 결찰된 장 루프에서의 cGMP 레벨 및 분비에 대한 효과

[0425] 본 명세서에 기재된 GC-C 효능제 펩타이드를 야생형 래트에서 단리된 루프 내에 직접 주입함으로써 GC-C 효능제
펩타이드의 분비에 대한 효과를 조사하였다. 이것은 각 래트에서 소장의 세 루프를 외과 수술적으로 결찰함으
로써 행하였다. 결찰된 루프 형성에 대한 방법은 문헌[London et al. (1997) *Am J Physiol*, p. G93-105]에 기
재된 것과 유사하였다. 이들 루프는 대체로 중심을 맞추었고 1 내지 3cm였다. 해당 루프들에 펩타이드/GC-C
효능제(0.1 내지 5 μ g) 또는 비히클(20 mM 트리스, pH 7.5 혹은 크랩스 링거(Krebs Ringer), 10mM 글루코스,
HEPES 완충액(KRGH)) 200 μ l를 주입하였다. 90분의 회수 시간 후, 루프를 절개하였다. 그 내부에 함유된 체액
의 제거 전후에 각 루프에 대해서 중량을 기록하였다. 각 루프의 길이도 기록하였다. 각 루프에 대한 중량 대
길이 비(W/L)를 계산하여, 본 명세서에 기재된 GC-C 효능제 펩타이드의 분비에 대한 효과를 구하였다. 루프 체
액 용적도 구하였다. 루프 당 2.5 μ g의 펩타이드의 주입 후의 래트에서의 결찰된 십이지장 루프로부터의 체액
및 중탄산염 분비의 증가를 보이는 데이터가 표 5에 제시되어 있다.

표 5

[0426]

래트의 장내 루프에서의 체액 및 십이지장 중탄산염 분비		
펩타이드	체액 축적 비율 mL/min/cm	HCO ₃ ⁻ 축적 비율 neq/min/cm
비히클	0.5	10
펩타이드 1	2.0	80
펩타이드 2	2.0	80
펩타이드 4	2.0	80
펩타이드 17	1.8	NA

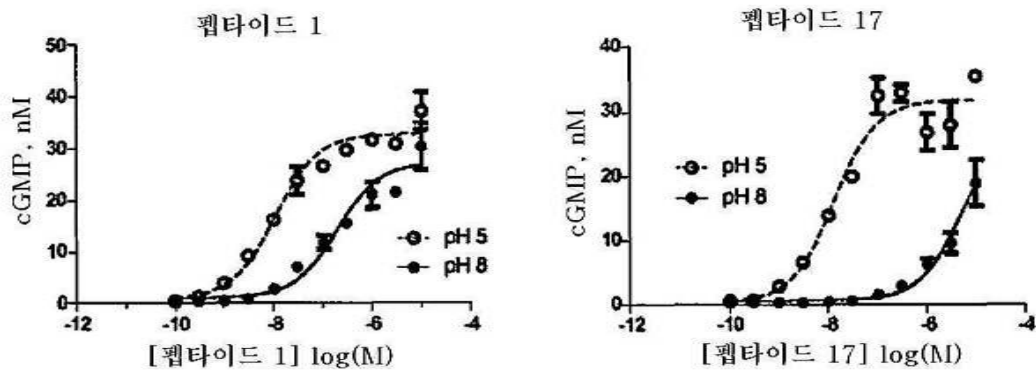
[0427] 기타 실시형태

[0428] 본 명세서의 개시 내용에 인용된 모든 간행물 및 특허 공보는 각 개별의 간행물 혹은 특허 출원이 참조로 구체
적으로 또한 개별적으로 병합되는 것을 나타내는 것과 동일한 정도로 참조로 본 명세서에 병합된다. 참조로 병
합되는 특허 혹은 간행물의 어느 것에 있어서의 용어의 의미가 본 명세서의 개시 내용에 이용되는 용어의 의미
와 상충되는 경우, 본 개시 내용에서의 용어의 의미가 지배적으로 되도록 의도되어 있다. 또한, 상기 개시 내
용은 본 발명의 단지 예시적인 실시형태를 개시하고 설명한다. 당업자라면, 이러한 개시 내용으로부터 또한 첨
부된 도면과 특허청구범위로부터, 이하의 특허청구범위에 규정된 바와 같은 본 발명의 정신과 범위로부터 벗어
나는 일없이 각종 변화, 변경 및 수정이 그 안에서 행해질 수 있다는 것을 쉽게 인식할 것이다.

도면

도면1

pH 5 및 pH 8에서 T84 cGMP 검정에 있어서의 펩타이드 1 및 펩타이드 17의 용량 반응



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> IRONWOOD PHARMACEUTICALS, INC.

Currie, Mark G.

Zimmer, Daniel P.

Fretzen, Angelika

Kessler, Marco

Cali, Brian M.

<120> Treatments for Gastrointestinal Disorders

<130> 223355-076PCT1-305639

<140> PCT/US2010/xxxxxx

<141> 2010-12-02

<150> US 61/267,316

<151> 2009-12-07

<160> 71

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, beta-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, beta-carboxylated Asp, Glu, D-Glu, gamma-carboxylated Glu, alpha-aminosuberic acid (Asu), alpha-aminoadipic acid (Aad), or alpha-aminopimelic acid

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 may be modified on its amino group by methyl, ethanedioic acid, propanedioic acid, butanedioic acid, pentanedioic acid,

hexanedioic acid, heptanedioic acid or octanedioic acid

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> if both Xaa2 and Xaa3 are absent, then Xaa1 must be beta-carboxylated Asp or gamma-carboxylated Glu, or Xaa1 must be Asp, D-Asp, Glu, D-Glu, Asu, Aad, or Apm and must be modified on its amino group by...<ctd below><220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> <ctd from above>...ethanedioic acid, propanedioic acid, butanedioic acid, pentanedioic acid, hexanedioic acid,

heptanedioic acid, or octanedioic acid.

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(3)

<223> Xaa2 and Xaa 3 are independently Asp, beta-carboxylated Asp, Glu, gamma-carboxylated Glu, Asu, Aad, Apm, or are absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is Cys or D-Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa6 is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa7 is Tyr, Leu, Phe or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223>

Xaa8 is Cys or D-Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa14 is Thr, Ala or Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa16 is Cys or D-Cys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa17 is Tyr, D-Tyr, or is absent

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Cys Asn Pro Ala Cys Xaa Gly Xaa

1 5 10 15

Xaa

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, beta-Ala, D-Ala,
Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu or D-Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is Asp or Glu, or is absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa7 is Tyr or Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa17 is Tyr or is absent

<400> 2

Xaa Xaa Xaa Cys Cys Glu Xaa Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Xaa

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 3

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> L-amino acid residue or D-amino acid residue
 <400> 4
 Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15
 <210> 5
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> L-amino acid residue or D-amino acid residue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> L-amino acid residue or D-amino acid residue
 <400> 5
 Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10 15
 <210> 6
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial Sequence
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> L-amino acid residue or D-amino acid residue
 <400> 6

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 7

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 8

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 9

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 10

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 11

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 12

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> bAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 13

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> bAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or D-amino acid residue

<400> 14

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 15

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 16

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 16

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 17

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> bAla

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 17

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 18
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial Sequence
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> bAla
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 18
 Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15
 Tyr

<210> 19
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial Sequence
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue
 <400> 19

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 20
 <211> 16
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 20

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 21

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 22

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 22

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 23

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 24

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 25

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 26

Thr Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 27

Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 28

Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 29

Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 30

Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 31

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 32

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 33

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 34

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 35

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 35

Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 36

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 36

Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 37

Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 38

Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 39
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial Sequence
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 39
 Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 40
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial Sequence
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue
 <400> 40

Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys
 1 5 10 15

<210> 41
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 41

Glu Glu Glu Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 42

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 42

Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 43

<211> 15

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 43

Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 44

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 44

Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 45

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 45

Glu Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L-amino acid residue or a D-amino acid residue

<400> 46

Glu Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D amino acid

<400> 47

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D amino acid

<400> 48

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D amino acid

<400> 49

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 50

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D amino acid

<400> 50

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> D amino acid

<400> 51

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 52

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D amino acid

<400> 52

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

<210> 53

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 53

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 54

Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Artificial Sequence

<400> 55

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 56

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 56

Gly Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Artificial Sequence

<400> 57

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 58

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 59

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Artificial Sequence

<400> 59

Asn Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 60

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 61

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Artificial Sequence

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> bAla

<400> 61

Ala Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 62

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 62

Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 63

<211> 17

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 63

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15
Tyr

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 64

Pro Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15
Tyr

<210> 65

<211> 17

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 65

Gly Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15
Tyr

<210> 66

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 66

Asp Asp Asp Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15
<210> 67

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<400> 67

Glu Glu Glu Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Tyr

<210> 68

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is Asn, D-Asn, Gln, D-Gln, Pro, D-Pro, Ala, beta-Ala, D-Ala, Val, D-Val, Gly, Thr, D-Thr, Asp, D-Asp, Glu, or D-Glu

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is Asp or is absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa7 is Tyr or Leu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> Xaa17 is Tyr or is absent

<400> 68

Xaa Asp Xaa Cys Cys Glu Xaa Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10 15

Xaa

<210> 69

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> (Peptide 1)

<400> 69

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> (Peptide 2)

<400> 70

Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 71

<211> 18

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 71

Asn Thr Phe Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Ala Gly

1 5 10 15

Cys Tyr