

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2022/080984 A1

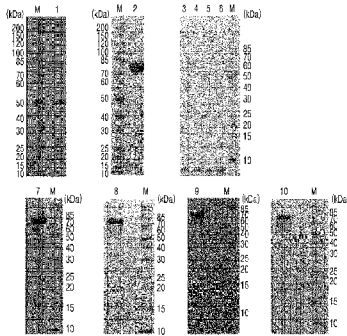
(43) 국제공개일
2022년 4월 21일 (21.04.2022) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: C07K 14/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01) A61P 37/00 (2006.01)
A61K 47/65 (2017.01) A61K 38/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/014456
- (22) 국제출원일: 2021년 10월 18일 (18.10.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2020-0134479 2020년 10월 16일 (16.10.2020)KR
- (71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김은정 (KIM, Eun Jung); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 최재혁 (CHOI, Jae Hyuk); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김원기 (KIM, Won Ki); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 유녕상 (YOO, Nyeong Sang); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 임현주 (IM, Hyeon Joo); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR).

- (74) 대리인: 리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: GIP DERIVATIVE, LONG-ACTING CONJUGATE THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: GIP 유도체, 이의 지속형 결합체, 및 이를 포함하는 약학적 조성물



(비특정 조건) AA
M: 단백질 사이즈 마커(marker) BB
1: 면역글로불린 Fc CC
2: PEG-면역글로불린 Fc DD
3: GIP 유도체 (시퀀스번호 11) EE
4: GIP 유도체 (시퀀스번호 17) FF
5: GIP 유도체 (시퀀스번호 21) GG
6: GIP 유도체 (시퀀스번호 24) HH
7: 지속형 GIP 유도체 (시퀀스번호 11) 결합체 II
8: 지속형 GIP 유도체 (시퀀스번호 17) 결합체 JJ
9: 지속형 GIP 유도체 (시퀀스번호 21) 결합체 KK
10: 지속형 GIP 유도체 (시퀀스번호 24) 결합체 LL

AA ... Non-reducing conditions
BB ... M: Protein size marker
CC ... 1: Immunoglobulin Fc
DD ... 2: PEG-immunoglobulin Fc
EE ... 3: GIP derivative (SEQ ID NO: 11)
FF ... 4: GIP derivative (SEQ ID NO: 17)
GG ... 5: GIP derivative (SEQ ID NO: 21)
HH ... 6: GIP derivative (SEQ ID NO: 24)
II ... 7: Long-acting GIP derivative (SEQ ID NO: 11) conjugate
JJ ... 8: Long-acting GIP derivative (SEQ ID NO: 17) conjugate
KK ... 9: Long-acting GIP derivative (SEQ ID NO: 21) conjugate
LL ... 10: Long-acting GIP derivative (SEQ ID NO: 24) conjugate

(57) Abstract: The present invention relates to a glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) derivative, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or a long-acting conjugate thereof, or a pharmaceutical composition for the prevention or treatment of inflammatory or autoimmune diseases, comprising same. The GIP derivative or the long-acting conjugate thereof has the effects of reducing the expression level of inflammation-related factors and reducing the expression level of vascular remodeling factors in a vasculitis disease model.

(57) 요약서: 본 발명은 GIP(Glucose-dependent insulinotropic peptide) 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 상기 GIP 유도체 또는 이의 지속형 결합체는 염증 관련 인자의 발현 정도를 감소시키고 혈관염 질환 모델에서 혈관 재형성 인자의 발현 정도를 감소시키는 효과를 가진다.



WO 2022/080984 A1

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

명세서

발명의 명칭: GIP 유도체, 이의 지속형 결합체, 및 이를 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] GIP 유도체, 이의 지속형 결합체, 및 이를 포함하는 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 혈관염(Vasculitis)은 면역세포가 혈관 또는 혈관벽을 공격하여 혈관벽 내에 염증을 유발하여 발생하는 질환이다. 혈관염은 다양한 분류 방법에 따라서 분류될 수 있지만 현재 가장 많이 사용되고 있는 분류법은 Jennette 등이 제시한 침범된 혈관의 크기에 따른 분류이다 (Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 37:187-92, 1994).
- [3] 타카야수동맥염(Takayasu arteritis, TA)과 거대세포동맥염(Giant cell arteritis, GCA)은 대동맥과 같은 대혈관을 침범하는 대표적인 대혈관 혈관염(Large vessel vasculitis, LVV)이다. 혈관염의 증상은 혈관의 직접적인 손상, 또는 혈액 공급이 방해 또는 감소된 조직의 간접적인 손상에서 기인할 수 있다. 그 증상은 염증이 야기된 혈관의 크기, 위치, 손상의 정도에 따라 다양하다. 혈관염은 증상이 다양하고 비특이적이기 때문에, 조기 진단이 어렵고 혈관 변형이 상당히 진행된 뒤에야 진단되는 경우가 많아 치료에 어려움이 따른다. 또한, TA와 GCA 모두 원인이 알려져 있지 않고, 인종, 지역, 성별에 따라서 차이는 있으나 발생이 드문 희귀질환이기 때문에, 이와 관련하여 활발한 연구가 진행되고 있지 못한 상황이다.
- [4] 혈관염의 치료는 염증 완화를 위하여 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 이용하는 것이 대부분인데, 스테로이드의 특성상 고용량 또는 장기간 사용 시 부작용이 크다는 단점이 있다. 그리고 글루코코르티코이드의 투약을 중단하거나 용량을 줄여서 사용하게 되면 완화되었던 증상이 재발하는 등의 문제점이 있다.
- [5] LVV는 아직 근본적인 치료제의 개발이 미흡하여 미충족 수요가 높은 분야 중 하나이다. 부작용이 적으면서 혈관염이 비가역적인 혈관 병변으로 진행하는 것을 막고, 향후 발생 가능한 합병증을 예방하기 위하여 적절한 치료제의 개발이 요구되고 있다.
- [6] 혈관염과 동맥경화증의 경우, 병증이 생기는 조직이 혈관이라는 점과 만성 염증 질환이라는 점에서 공통점이 있지만, 질환의 발생에 지질이 관여하는지 여부에 따라 구분될 수 있다. 동맥경화증은 혈액 내 지질이 혈관벽에 쌓여 혈관이 좁아지는 것이 질환의 발생 경로이고, 혈관염은 혈관벽에 침범한 염증

반응이 질환의 발생 경로이다. 따라서, 혈관염과 동맥경화증은 질병의 발생 기전뿐만 아니라 병태생리학적으로 상이하며, 치료법에서도 차이가 있다.

- [7] GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)는 위장관에서 분비되는 대표적인 호르몬(인크레틴 호르몬)이자 신경 호르몬으로서 음식물 섭취에 자극을 받아 분비된다. GIP는 소장 K 세포로부터 분비되는 42개 아미노산으로 구성된 호르몬으로서 혈당 농도에 의존적으로 췌장에서의 인슐린 혹은 글루카곤 분비를 촉진하여 혈당의 항상성을 유지하는데 도움을 주는 것으로 잘 알려져있으며, 최근 연구들에서는 식이 억제 효과가 보고되고 있다.
- [8] 한편, 천연형 GIP의 경우 DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 효소에 의해 N-말단 쪽 절단이 일어나게 되면 그 활성을 잃어버리고, 해당 반응은 체내에서 매우 빠른 속도로 일어난다. 따라서, 사람의 체내에서 GIP의 반감기는 약 7분으로 매우 짧다고 알려져 있다 (J Clin Endocrinol Metab. 2000 Oct;85(10):3575-81). 그러므로 GIP의 효능을 이용하여 치료제 개발에 사용하고자 할 경우 체내에서 지속성이 늘어난 유도체를 개발하는 것이 요구된다.
- [9] 이에 본 발명자들은 인간 GIP 수용체에서 높은 활성을 보이며, 체내 지속성이 개선된 지속형 GIP 유도체 결합체를 개발하였으며, 이의 혈관염에 대한 치료제로서의 가능성을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 신규한 GIP 유도체를 제공한다.
- [11] 상기 GIP 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [12] 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다.
- [13] 상기 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 숙주세포를 제공한다.
- [14] 상기 GIP 유도체와 생체 내 반감기를 증가시키는 생체적합성 물질이 결합된 결합체를 제공한다.
- [15] 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 상기 결합체를 포함하는 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [16] 유효량의 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 상기 결합체, 또는 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [17] 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하는데 사용하기 위한, 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 상기 결합체의 용도를 제공한다.

기술적 해결방법

- [18] 본 명세서 전반에서, 천연적으로 존재하는 아미노산에 대한 통상의 1문자 및

3문자 코드가 사용될 뿐만 아니라 Aib(α -아미노이소부티르산) 등과 같은 다른 아미노산에 대해 일반적으로 허용되는 3문자 코드가 사용된다. 또한 본 명세서에서 약어로 언급된 아미노산은 IUPAC-IUB 명명법에 따라 기재되었다.

- [19] 알라닌 Ala, A 아르기닌 Arg, R
- [20] 아스파라긴 Asn, N 아스파르트산 Asp, D
- [21] 시스테인 Cys, C 글루탐산 Glu, E
- [22] 글루타민 Gln, Q 글리신 Gly, G
- [23] 히스티딘 His, H 이소류신 Ile, I
- [24] 류신 Leu, L 리신 Lys, K
- [25] 메티오닌 Met, M 페닐알라닌 Phe, F
- [26] 프롤린 Pro, P 세린 Ser, S
- [27] 트레오닌 Thr, T 트립토판 Trp, W
- [28] 티로신 Tyr, Y 발린 Val, V
- [29]
- [30] 일 양상은 GIP 유도체를 제공한다.
- [31] “GIP(Glucose-dependent insulinotropic polypeptide 또는 Gastric inhibitory polypeptide)”는 음식물 섭취에 자극을 받아 소장 K 세포로부터 분비되는 호르몬으로서 혈중 당 농도 조절에 관여하는 물질로 최초로 보고되었다.
- [32] 상기 “GIP 유도체”는 천연형 GIP 서열에서 적어도 하나 이상의 아미노산에 변형이 일어난 천연형 GIP의 유도체일 수 있다. 상기 변형은 치환(substitution), 추가(addition), 제거(deletion), 개질(modification) 및 이들의 2 이상의 조합으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 추가되는 아미노산 서열은 천연 GIP 아미노산 서열에서 유래되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [33] 상기 GIP 유도체는 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드일 수 있다. 상기 “GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드”는 상기 GIP 수용체에 대해 유의한 수준의 활성을 가지며, 구체적으로 GIP 수용체에 대해 *in vitro* 활성이 천연형 리간드 (천연형 GIP) 대비 약 0.1% 이상, 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 100% 내지 500%, 또는 100% 내지 200%을 나타내는 것을 의미할 수 있다. 이러한 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드의 *in vitro* 활성을 측정하는 방법은 본원 명세서의 실시예 2를 참조할 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않고, 당업계에 알려진 방법이라면 적절히 사용하여 *in vitro* 활성을 측정할 수 있다.
- [34] “약”은 ± 0.5 , ± 0.4 , ± 0.3 , ± 0.2 , ± 0.1 등을 모두 포함하는 범위로, “약”이란 용어 뒤에 나오는 수치와 동등하거나 유사한 범위의 수치를 모두 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [35] 일 구체예에서, 상기 GIP 유도체는 천연형 또는 비변이된 GIP 단백질에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상의 아미노산에서 보존적 치환이 일어난 것일

수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [36] “보존적 치환(conservative substitution)”은 한 아미노산을 유사한 구조적 및/또는 화학적 성질을 갖는 또 다른 아미노산으로 치환시키는 것을 의미한다. 상기 GIP 유도체는 천연형 또는 비변이된 GIP 단백질의 생물학적 활성을 여전히 보유하면서, 예를 들어 하나 이상의 보존적 치환을 가질 수 있다. 이러한 아미노산 치환은 일반적으로 잔기의 극성, 전하, 용해도, 소수성, 친수성 및/또는 양친매성(amphipathic nature)에서의 유사성에 근거하여 발생할 수 있다. 예를 들면, 양으로 하전된 (염기성) 아미노산은 아르기닌, 리신, 및 히스티딘을 포함하고; 음으로 하전된 (산성) 아미노산은 글루탐산 및 아스파르트산을 포함하고; 방향족 아미노산은 페닐알라닌, 트립토판 및 티로신을 포함하고; 소수성 아미노산은 알라닌, 발린, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판을 포함한다. 또한, 아미노산은 전하를 띠는(electrically charged) 결사슬을 갖는 아미노산과 전하를 띠지 않는(uncharged) 결사슬을 갖는 아미노산으로 분류할 수 있다. 전하를 띠는 결사슬을 갖는 아미노산은 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘을 포함하고, 전하를 띠지 않는 결사슬을 갖는 아미노산은 다시 비극성(nonpolar) 아미노산 또는 극성(polar) 아미노산으로 분류할 수 있다. 비극성 아미노산은 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 프롤린을 포함하고; 극성 아미노산은 세린, 트레오닌, 시스테인, 아스파라긴, 글루타민을 포함할 수 있다. 상기와 같은 유사한 성질을 갖는 아미노산으로의 보존적 치환은 동일 또는 유사한 활성을 나타낼 것으로 기대할 수 있다.
- [37] 상기 GIP 유도체는 비자연적으로 발생하는(non-naturally occurring) 것일 수 있다.
- [38] 상기 GIP 유도체는 분리된 펩타이드일 수 있다.
- [39] 일 구체예에서, 상기 GIP 유도체는 하기 일반식 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이다:
- [40] Tyr-Aib(aminoisobutyric acid)-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39-Xaa40-Xaa41-Xaa42-Xaa43 (일반식 1)
- [41] 상기 일반식 1에서,
- [42] Xaa13은 알라닌 (Ala, A), Aib, 티로신 (Tyr, Y), 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
- [43] Xaa14는 메티오닌 (Met, M) 또는 류신 (Leu, L)이고,
- [44] Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
- [45] Xaa16은 알라닌 (Ala, A), 리신 (Lys, K), 또는 글리신 (Gly, G)이고,
- [46] Xaa17은 이소류신 (Ile, I) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
- [47] Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,

- [48] Xaa20은 글루타민 (Gln, Q), Aib, 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [49] Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 [50] Xaa23은 발린 (Val, V) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,
 [51] Xaa24는 아스파라긴 (Asn, N), 알라닌 (Ala, A), 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 [52] Xaa27는 류신 (Leu, L) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,
 [53] Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 [54] Xaa29는 글루타민 (Gln, Q) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 [55] Xaa30은 리신 (Lys, K), 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 [56] Xaa31은 프롤린 (Pro, P), 글리신 (Gly, G), 또는 시스테인 (Cys, C)이고,
 [57] Xaa32는 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이거나, 부존재하고,
 [58] Xaa33은 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이거나, 부존재하고,
 [59] Xaa34는 글리신 (Gly, G) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이거나, 부존재하고,
 [60] Xaa35는 알라닌 (Ala, A) 또는 아스파르트산 (Asp, D)이거나, 부존재하고,
 [61] Xaa36은 프롤린 (Pro, P) 또는 트립토판 (Trp, W)이거나, 부존재하고,
 [62] Xaa37은 프롤린 (Pro, P) 또는 리신 (Lys, K)이거나, 부존재하고,
 [63] Xaa38은 프롤린 (Pro, P) 또는 히스티딘 (His, H)이거나, 부존재하고,
 [64] Xaa39는 세린 (Ser, S), 아스파라긴 (Asn, N), 또는 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재하고,
 [65] Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 또는 이소류신 (Ile, I)이거나, 부존재하고,
 [66] Xaa41은 트레오닌 (Thr, T)이거나, 부존재하고,
 [67] Xaa42는 글루타민 (Gln, Q)이거나, 부존재하고,
 [68] Xaa43은 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재함.
 [69] 이러한 펩타이드의 예시적인 종류는 서열번호 1 내지 26으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다.
 [70]
 [71] 다른 구체예에서, 상기 펩타이드는 하기 일반식 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다:
 [72] Tyr-Aib(aminoisobutyric acid)-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39-Xaa40-Xaa41-Xaa42-Xaa43 (일반식 2)
 [73] 상기 일반식 2에서,
 [74] Xaa13은 알라닌 (Ala, A), Aib, 또는 티로신 (Tyr, Y)이고,
 [75] Xaa14는 메티오닌 (Met, M) 또는 류신 (Leu, L)이고,
 [76] Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 [77] Xaa16은 알라닌 (Ala, A) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [78] Xaa17은 이소류신 (Ile, I) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,

- [79] Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,
 [80] Xaa20은 글루타민 (Gln, Q), Aib, 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [81] Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 [82] Xaa24는 아스파라긴 (Asn, N), 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 [83] Xaa27는 류신 (Leu, L) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,
 [84] Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 [85] Xaa29는 글루타민 (Gln, Q) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 [86] Xaa30은 리신 (Lys, K), 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 [87] Xaa31은 프롤린 (Pro, P) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 [88] Xaa32는 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [89] Xaa33은 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [90] Xaa34는 글리신 (Gly, G) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이고,
 [91] Xaa35는 알라닌 (Ala, A) 또는 아스파르트산 (Asp, D)이고,
 [92] Xaa36은 프롤린 (Pro, P) 또는 트립토판 (Trp, W)이고,
 [93] Xaa37은 프롤린 (Pro, P) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [94] Xaa38은 프롤린 (Pro, P) 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 [95] Xaa39는 세린 (Ser, S), 아스파라긴 (Asn, N), 또는 시스테인 (Cys, C)이고,
 [96] Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 또는 이소류신 (Ile, I)이거나, 부존재하고,
 [97] Xaa41은 트레오닌 (Thr, T)이거나, 부존재하고,
 [98] Xaa42는 글루타민 (Gln, Q)이거나, 부존재하고,
 [99] Xaa43은 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재함.
- [100] 이러한 펩타이드의 예시적인 종류는 서열번호 11, 17, 및 19 내지 26으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다.
- [101]
- [102] 또 다른 구체예에서, 상기 펩타이드는 하기 일반식 3으로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다:
- [103] Tyr-Aib(aminoisobutyric acid)-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39-Xaa40-Xaa41-Xaa42-Xaa43
 (일반식 3)
- [104] 상기 일반식 3에서,
 [105] Xaa13은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 [106] Xaa14는 메티오닌 (Met, M) 또는 류신 (Leu, L)이고,
 [107] Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 [108] Xaa16은 알라닌 (Ala, A) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [109] Xaa17은 이소류신 (Ile, I) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 [110] Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,

- [111] Xaa20은 글루타민 (Gln, Q) 또는 Aib이고,
 [112] Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 [113] Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 [114] Xaa29는 글루타민 (Gln, Q) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 [115] Xaa30은 리신 (Lys, K), 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 [116] Xaa31은 프롤린 (Pro, P) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 [117] Xaa32는 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [118] Xaa33은 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [119] Xaa34는 글리신 (Gly, G) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이고,
 [120] Xaa35는 알라닌 (Ala, A) 또는 아스파르트산(Asp, D)이고,
 [121] Xaa36은 프롤린 (Pro, P) 또는 트립토판 (Trp, W)이고,
 [122] Xaa37은 프롤린 (Pro, P) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 [123] Xaa38은 프롤린 (Pro, P) 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 [124] Xaa39는 세린 (Ser, S) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이고,
 [125] Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,
 [126] Xaa41은 트레오닌 (Thr, T)이거나, 부존재하고,
 [127] Xaa42는 글루타민 (Gln, Q)이거나, 부존재하고,
 [128] Xaa43은 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재함.
 [129] 이러한 펩타이드의 예시적인 종류는 서열번호 11, 17, 21 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다.
- [130]
 [131] 다른 구체예에서, 상기 일반식 3에서,
 [132] Xaa13은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 [133] Xaa14는 류신 (Leu, L)이고,
 [134] Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 [135] Xaa16은 리신 (Lys, K)이고,
 [136] Xaa17은 글루타민 (Gln, Q)이고,
 [137] Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,
 [138] Xaa20은 글루타민 (Gln, Q) 또는 Aib이고,
 [139] Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 [140] Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 [141] Xaa29는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 [142] Xaa30은 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 [143] Xaa31은 프롤린 (Pro, P)이고,
 [144] Xaa32는 세린 (Ser, S)이고,
 [145] Xaa33은 세린 (Ser, S)이고,
 [146] Xaa34는 글리신 (Gly, G)이고,
 [147] Xaa35는 알라닌 (Ala, A)이고,

- [148] Xaa36은 프롤린 (Pro, P)이고,
[149] Xaa37은 프롤린 (Pro, P)이고,
[150] Xaa38은 프롤린 (Pro, P)이고,
[151] Xaa39는 세린 (Ser, S)이고,
[152] Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 이고,
[153] Xaa41 내지 Xaa43은 부존재하는 것일 수 있다.
[154] 이러한 펩타이드의 예시적인 종류는 서열번호 17, 21 및 24로 구성된
군으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다.
- [155]
[156] 다른 구체예에서, 상기 일반식 1에서,
[157] Xaa13은 알라닌 (Ala, A)이고,
[158] Xaa14는 메티오닌 (Met, M)이고,
[159] Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D)이고,
[160] Xaa16은 알라닌 (Ala, A)이고,
[161] Xaa17은 이소류신 (Ile, I)이고,
[162] Xaa19는 글루타민 (Gln, Q)이고,
[163] Xaa20은 글루타민 (Gln, Q)이고,
[164] Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D)이고,
[165] Xaa23은 발린 (Val, V)이고,
[166] Xaa24는 아스파라긴 (Asn, N)이고,
[167] Xaa27는 류신 (Leu, L)이고,
[168] Xaa28은 알라닌 (Ala, A)이고,
[169] Xaa29는 글루타민 (Gln, Q)이고,
[170] Xaa30은 리신 (Lys, K)이고,
[171] Xaa31은 글리신 (Gly, G)이고,
[172] Xaa32는 리신 (Lys, K)이고,
[173] Xaa33은 리신 (Lys, K)이고,
[174] Xaa34는 아스파라긴 (Asn, N)이고,
[175] Xaa35는 아스파르트산(Asp, D)이고,
[176] Xaa36은 트립토판 (Trp, W)이고,
[177] Xaa37은 리신 (Lys, K)이고,
[178] Xaa38은 히스티딘 (His, H)이고,
[179] Xaa39는 아스파라긴 (Asn, N)이고,
[180] Xaa40은 이소류신 (Ile, I)이고,
[181] Xaa41은 트레오닌 (Thr, T)이고,
[182] Xaa42는 글루타민 (Gln, Q)이고,
[183] Xaa43은 시스테인 (Cys, C)인 것일 수 있다.
[184]

- [185] 단, 상기 일반식 1 내지 3에서, Xaa32 내지 Xaa43 중 어느 하나의 아미노산이 부존재할 경우, 그 이후의 아미노산 서열은 부존재하는 것일 수 있다. 일례로서, Xaa32가 부존재할 경우, Xaa33 내지 Xaa43은 부존재하는 것일 수 있다. 다른 예로서, Xaa41이 부존재할 경우, Xaa42 내지 Xaa43은 부존재하는 것일 수 있다.
- [186]
- [187] 다른 구체예에서, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 26으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 26으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성된 것이거나, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 26으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 구성된 것일 수 있다.
- [188] 다른 구체예에서, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 및 19 내지 26으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 및 19 내지 26으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성된 것이거나, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 및 19 내지 26으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 구성된 것일 수 있다.
- [189] 다른 구체예에서, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 21 및 24으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 21 및 24으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성된 것이거나, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 21 및 24으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 구성된 것일 수 있다.
- [190] 다른 구체예에서, 상기 펩타이드는 서열번호 17, 21 및 24으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다. 또한, 상기 펩타이드는 서열번호 17, 21 및 24으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 필수적으로 구성된 것이거나, 상기 펩타이드는 서열번호 17, 21 및 24으로 구성된 균으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열로 구성된 것일 수 있다.
- [191] 본원에서 '특정 서열번호로 구성되는 펩타이드'라고 기재되어 있다 하더라도, 해당 서열번호의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드와 동일 혹은 상응하는 활성을 가지는 경우라면 해당 서열번호의 아미노산 서열 앞뒤의 무의미한 서열 추가 또는 자연적으로 발생할 수 있는 돌연변이, 혹은 이의 침묵 돌연변이(silent mutation)를 제외하는 것이 아니며, 이러한 서열 추가 혹은 돌연변이를 가지는 경우에도 본 발명의 범위 내에 속하는 것이 자명하다. 즉, 일부 서열의 차이가 있더라도 일정 수준 이상의 서열 동일성을 나타내며 GIP 수용체에 대한 활성을 나타낸다면 본 발명의 범위에 속할 수 있다. 구체적으로, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 26의 아미노산 서열과 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%,

75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [192] “상동성(homology)” 또는 “동일성(identity)”은 두 개의 주어진 아미노산 서열 또는 염기 서열과 서로 관련된 정도를 의미하며 백분율로 표시될 수 있다. 임의의 두 펩타이드 서열이 상동성, 유사성 또는 동일성을 갖는지 여부는 예를 들어, Pearson et al (1988)[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85]: 2444에서와 같은 디폴트 파라미터를 이용하여 "FASTA" 프로그램과 같은 공지의 컴퓨터 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다. 또는, EMBOSS 패키지의 니들만 프로그램(EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277)(버전 5.0.0 또는 이후 버전)에서 수행되는 바와 같은, 니들만-운치(Needleman-Wunsch) 알고리즘(Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453)이 사용되어 결정될 수 있다(GCG 프로그램 패키지 (Devereux, J., et al, Nucleic Acids Research 12: 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, FASTA(Atschul, [S.] [F.,] [ET AL, J MOLEC BIOL 215]: 403 (1990); Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, [ED.,] Academic Press, San Diego,1994, 및 [CARILLO ETA/.] (1988) SIAM J Applied Math 48: 1073을 포함한다). 예를 들어, 국립 생물공학 정보 데이터베이스 센터의 BLAST, 또는 ClustalW를 이용하여 상동성, 유사성 또는 동일성을 결정할 수 있다.
- [193] 펩타이드의 상동성, 유사성 또는 동일성은 예를 들어, Smith and Waterman, Adv. Appl. Math (1981) 2:482에 공지된 대로, 예를 들면, Needleman et al.(1970), J Mol Biol.48: 443과 같은 GAP 컴퓨터 프로그램을 이용하여 서열 정보를 비교함으로써 결정될 수 있다. 요약하면, GAP 프로그램은 두 서열 중 더 짧은 것에서의 기호의 전체 수로, 유사한 배열된 기호(즉, 아미노산)의 수를 나눈 값으로 정의한다. GAP 프로그램을 위한 디폴트 파라미터는 (1) 일진법 비교 매트릭스(동일성을 위해 1 그리고 비-동일성을 위해 0의 값을 함유함) 및 Schwartz and Dayhoff, eds., Atlas Of Protein Sequence And Structure, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979)에 의해 개시된 대로, Gribskov et al(1986) Nucl. Acids Res. 14: 6745의 가중된 비교 매트릭스 (또는 EDNAFULL(NCBI NUC4.4의 EMBOSS 버전) 치환 매트릭스); (2) 각 갭을 위한 3.0의 페널티 및 각 갭에서 각 기호를 위한 추가의 0.10 페널티 (또는 갭 개방 페널티 10, 갭 연장 페널티 0.5); 및 (3) 말단 갭을 위한 무 페널티를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명에서 사용된 것으로서, 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 서열들간의 관련성(relevance)를 나타낸다.
- [194] 일 구체예에서, 다양한 펩타이드 제조를 위한 여러 방법들의 조합으로 일 양상에 따른 일반식 1의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 제조할 수 있다.
- [195] 일 양상에 따른 펩타이드는 그 길이에 따라 이 분야에서 잘 알려진 방법, 예를 들어 자동 펩타이드 합성기에 의해 합성할 수 있으며, 유전자 조작 기술에

의하여 생산할 수도 있다. 구체적으로, 상기 펩타이드는 표준 합성 방법, 재조합 발현 시스템, 또는 임의의 다른 당해 분야의 방법에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 일 양상에 따른 펩타이드는, 예를 들어 하기를 포함하는 방법을 포함하는 다수의 방법으로 합성될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

- [196] (a) 펩타이드를 고체상 또는 액체상 방법의 수단으로 단계적으로 또는 단편 조립에 의해 합성하고, 최종 펩타이드 생성물을 분리 및 정제하는 방법; 또는
- [197] (b) 펩타이드를 코딩하는 핵산 작제물을 숙주세포 내에서 발현시키고, 발현 생성물을 숙주 세포 배양물로부터 회수하는 방법; 또는
- [198] (c) 펩타이드를 코딩하는 핵산 작제물의 무세포 시험관 내 발현을 수행하고, 발현 생성물을 회수하는 방법; 또는
- [199] (a), (b) 및 (c)의 임의의 조합으로 펩타이드의 단편을 수득하고, 이어서 단편을 연결시켜 펩타이드를 수득하고, 당해 펩타이드를 회수하는 방법.
- [200] 또한, 상기 펩타이드의 제조는 L-형 혹은 D-형 아미노산, 및/또는 비-천연형 아미노산을 이용한 변형; 및/또는 천연형 서열을 개질, 예를 들어 측쇄 작용기의 변형, 분자 내 공유결합, 예컨대, 측쇄 간 고리 형성, 메틸화, 아실화, 유비퀴틴화, 인산화, 아미노핵산화, 바이오틴화 등과 같이 개질함으로써 변형하는 것을 모두 포함한다. 또한, 상기 변형은 비-천연형 화합물로의 치환을 모두 포함한다.
- [201] 상기 변형에 이용되는 치환되거나 추가되는 아미노산은 인간 단백질에서 통상적으로 관찰되는 20개의 아미노산뿐만 아니라 비정형 또는 비-자연적 발생 아미노산을 사용할 수 있다. 비정형 아미노산의 상업적 출처에는 Sigma-Aldrich, ChemPep과 Genzyme pharmaceuticals가 포함될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, Aib(aminoisobutyric acid)은 아세톤에서 슈트레커의 아미노산 합성에 의해 제조될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이러한 비정형 또는 비-자연적 발생 아미노산이 포함된 펩타이드와 정형적인 펩타이드 서열은 상업화된 펩타이드 합성 회사, 예를 들어 미국의 American peptide company나 Bachem, 또는 한국의 Anygen을 통해 합성 및 구매 가능할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [202] 또한, 상기 펩타이드는 N-말단 및/또는 C-말단이 변형되지 않은 것일 수 있으나, 생체 내의 단백질 절단 효소들로부터 보호하고 안정성을 증가시키기 위하여 이의 N-말단 및/또는 C-말단 등이 화학적으로 변형되거나 유기단으로 보호되거나, 또는 펩타이드 말단 등에 아미노산이 추가되어 변형된 형태 역시 상기 양상에 따른 펩타이드의 범주에 포함된다. C-말단이 변형되지 않은 경우, 펩타이드의 말단은 자유 카르복실기를 가지나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [203] 특히, 화학적으로 합성한 펩타이드의 경우, N- 및 C-말단이 전하를 띠고 있기 때문에, 이러한 전하를 제거하기 위하여 N-말단 및/또는 C-말단을 변형할 수 있다. 예를 들어, N-말단을 아세틸화(acetylation) 및/또는 C-말단을 아미드화(amidation)할 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [204] 일 구체예에서, 상기 펩타이드는 이의 C-말단이 변형되지 않았거나 아미드화된

것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [205] 상기 펩타이드는 펩타이드 그 자체, 이의 염(예컨대, 상기 펩타이드의 약학적으로 허용가능한 염), 또는 이의 용매화물의 형태를 모두 포함한다.
- [206] 상기 염의 종류는 특별히 제한되지 않는다. 다만, 개체, 예컨대 포유류에게 안전하고 효과적인 형태인 것이 바람직하나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [207] 또한, 상기 펩타이드는 약학적으로 허용되는 임의의 형태일 수 있다.
- [208] 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 치료 효과를 나타낼 수 있을 정도의 충분한 양과 부작용을 일으키지 않는 것을 의미하며, 질환의 종류, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 경로, 투여 방법, 투여 횟수, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물 등 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [209] 일 구체예에서, 상기 펩타이드는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 상기 염은 약학 분야, 예를 들면 염증성 또는 자가면역 질환 분야에서 사용되는 통상의 산 부가염, 예를 들면 염산, 브롬산, 황산, 술폰산, 인산 또는 질산과 같은 무기산으로부터 유도된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 시트르산, 말레산, 말론산, 메탄술폰산, 타르타르산, 말산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 옥살산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 상기 염은, 암모늄, 디메틸아민, 모노메틸아민, 모노에틸아민, 디에틸아민과 같은 염기 부가 염일 수 있다. 또한, 상기 염은 통상의 금속 염 형태, 예를 들면 리튬, 소듐, 칼륨, 마그네슘, 또는 칼슘과 같은 금속으로부터 유도된 염을 포함한다. 상기 산 부가염, 염기 부가염 또는 금속염은 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 제조하는 일반 방법론은 관련 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [P. Stahl, et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised Edition (Wiley-VCH, 2011)]; [S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977]을 참조할 수 있다.
- [210] 보호된 아미노산 또는 펩타이드의 축합을 위하여, 펩타이드 합성에 유용한 각종 활성화 시약, 특히 바람직하게는 트리스포스포늄염, 테트라메틸우로늄염, 카보다이이미드 등이 사용될 수 있다. 트리스포스포늄염의 예는 벤조트리아아졸-1-일옥시트리스(피롤라지노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 브로모트리스(피롤라지노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBroP), 7-아자벤조트리아아졸-1-일옥시트리스(피롤라지노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyAOP)를 포함하고, 테트라메틸우로늄염의 예는 2-(1H-벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(HBTU), 2-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(HATU),

2-(1H-벤조트리아아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(TBTU),

2-(5-노보난-2,3-다이카복시이미드)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(TNTU),

O-(N-석시미딜)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트(TSTU)를 포함하고, 카보다이이미드의 예는

N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC),

N,N'-다이아이소프로필카보다이이미드(DIPCDI),

N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 염산염(EDCI·HCl) 등을 포함한다. 이들을 이용하는 축합을 위하여, 라세미화 저해제[예컨대,

N-하이드록시-5-노보넨-2,3-다이카복실산 이미드(HONB),

1-하이드록시벤조트리아아졸(HOBt),

1-하이드록시-7-아자벤조트리아아졸(HOAt),

3,4-다이하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트리아아진(HOObt), 에틸

2-시아노-2-(하이드록시이미노)아세테이트(Oxyma) 등]의 첨가가 바람직하다.

축합에 사용되는 용매는 펩타이드 축합 반응에 유용한 것으로 공지된

것들로부터 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 무수 또는 물-함유

N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈 등과

같은 산 아마이드, 염화메틸렌, 클로로폼 등과 같은 할로겐화된 탄화수소,

트라이플루오로에탄올, 페놀 등과 같은 알코올, 다이메틸설폭사이드 등과 같은

설폭사이드, 피리딘 등과 같은 3급 아민, 다이옥산, 테트라하이드로퓨란 등과

같은 에터, 아세트나이트릴, 프로피오나이트릴 등과 같은 나이트릴, 메틸

아세테이트, 에틸 아세테이트 등과 같은 에스터, 이들의 적절한 혼합물 등이

사용될 수 있다. 반응 온도는 펩타이드 결합 반응에 사용 가능한 것으로 공지된

범위로부터 적절하게 선택되고, 통상 약 -20°C 내지 90°C의 범위로부터

선택된다. 활성화된 아미노산 유도체는 통상 1.5 내지 6배 과잉으로 사용된다.

고상 합성에서, 다프리드린 반응을 이용하는 시험이 축합이 불충분한 것을

나타낼 경우, 충분한 축합은 보호기의 제거 없이 축합 반응을 반복함으로써

수행될 수 있다. 반응을 반복한 후에도 축합이 여전히 불충분할 경우, 미반응

아미노산은 산 무수물, 아세틸이미다졸 등으로 아세틸화될 수 있으므로 후속

반응에 대한 영향이 회피될 수 있게 된다.

[211] 출발 아미노산의 아미노기에 대한 보호기의 예는 벤질옥시카보닐(Z),

tert-부톡시카보닐(Boc), tert-펜틸옥시카보닐, 아이소보닐옥시카보닐,

4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-클로로벤질옥시카보닐(Cl-Z),

2-브로모벤질옥시카보닐(Br-Z), 아다만틸옥시카보닐, 트라이플루오로아세틸,

프탈로일, 폼일, 2-나이트로페닐설포닐, 다이페닐포스피노티오일,

9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 트라이틸 등을 포함한다.

[212] 출발 아미노산에 대한 카복실-보호기의 예는, 위에서 언급된 C₁₋₆ 알킬기, C₃₋₁₀

- 사이클로알킬기, C₇₋₁₄아르알킬기 이외에, 아릴, 2-아다만틸, 4-나이트로벤질, 4-메톡시벤질, 4-클로로벤질, 페나실 및 벤질옥시카보닐하이드라자이드, tert-부톡시카보닐하이드라자이드, 트라이틸하이드라자이드 등을 포함한다.
- [213] 세린 또는 트레오닌의 하이드록실기는, 예를 들어, 에스터화 또는 에터화에 의해 보호될 수 있다. 에스터화에 적합한 기의 예는, 아세틸기 등과 같은 저급(C₂₋₄) 알카노일기, 벤조일기 등과 같은 아로일기, 및 유기산 등으로부터 유래된 기를 포함한다. 또한, 에터화에 적합한 기의 예는 벤질, 테트라하이드로피란일, tert-부틸(Bu), 트라이틸(Trt) 등을 포함한다.
- [214] 티로신의 페놀성 하이드록실기에 대한 보호기의 예는 Bzl, 2,6-다이클로로벤질, 2-나이트로벤질, Br-Z, tert-부틸 등을 포함한다.
- [215] 히스티딘의 이미다졸에 대한 보호기의 예는 p-톨루엔설포닐(Tos), 4-메톡시-2,3,6-트라이메틸벤젠설포닐(Mtr), 다이나이트로페닐(DNP), 벤질옥시메틸 (Bom), tert-부톡시메틸 (Bom), Boc, Trt, Fmoc 등을 포함한다.
- [216] 아르기닌의 구아니디노기에 대한 보호기의 예는 Tos, Z, 4-메톡시-2,3,6-트라이메틸벤젠설포닐(Mtr), p-메톡시벤젠설포닐(MBS), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-설포닐(Pmc), 메시틸렌-2-설포닐(Mts), 2,2,4,6,7-펜타메틸다이하이드로벤조퓨란-5-설포닐(Pbf), Boc, Z, NO₂ 등을 포함한다.
- [217] 리신의 결사슬 아미노기에 대한 보호기의 예는 Z, Cl-Z, 트라이플루오로아세틸, Boc, Fmoc, Trt, Mtr, 4,4-다이메틸-2,6-다이옥소사이클로헥실리덴일(Dde) 등을 포함한다.
- [218] 트립토판의 인돌릴에 대한 보호기의 예는 폼일(For), Z, Boc, Mts, Mtr 등을 포함한다.
- [219] 아스파라긴 및 글루타민에 대한 보호기의 예는 Trt, 잔틸(Xan), 4,4'-다이메톡시벤즈하이드릴(Mbh), 2,4,6-트라이메톡시벤질(Tmob) 등을 포함한다.
- [220] 출발 물질 중의 활성화된 카복실기의 예는 대응하는 산 무수물, 아자이드, 활성화 에스터[알코올과의 에스터(예컨대, 펜타클로로페놀, 2,4,5-트라이클로로페놀, 2,4-다이나이트로페놀, 사이아노메틸알코올, 파라나이트로페놀, HONB, N-하이드록시석시미드, 1-하이드록시벤조트리아아졸(HOBt), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아아졸(HOAt)] 등을 포함한다. 출발 재료 내 활성화된 아미노기의 예는 대응하는 인 아마이드를 포함한다.
- [221] 보호기를 제거하는 방법의 예는, Pd-블랙 또는 Pd-탄소와 같은 촉매의 존재 하에서의 수소 스트림 중의 촉매 환원; 무수 플루오린화수소, 메탄설포산, 트라이플루오로메탄설포산, 트라이플루오로아세트산(TFA), 트라이메틸실릴 브로마이드(TMSBr), 트라이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트, 테트라플루오로붕산, 트리스(트라이플루오로)붕산, 삼브로민화붕소, 또는 이의 혼합물 용액을 이용한 산 처리; 다이아이소프로필에틸아민, 트라이에틸아민,

피페리딘, 피페라진 등을 이용한 염기 처리; 및 액체 암모니아 중에서 나트륨에 의한 환원 등을 포함한다. 위에서 기재된 산 처리에 의한 제거 반응은 일반적으로 -20°C 내지 40°C 의 온도에서 수행되고; 산 처리는 아니솔, 페놀, 티오아니솔, 메타크레졸 및 파라크레졸; 다이메틸설파이드, 1,4-부탄다이티올, 1,2-에탄다이티올, 트라이아이소프로필실란 등과 같은 양이온 스캐빈저(cation scavenger)를 첨가함으로써 효율적으로 수행된다. 또한, 히스티딘의 이미다졸의 보호기로서 사용되는 2,4-다이나이트로페닐기는 티오펜올 처리에 의해 제거되고; 트립토판의 인돌의 보호기로서 사용되는 폼일기는 1,2-에탄다이티올, 1,4-부탄다이티올 등의 존재 중에서 산처리에 의한 것뿐만 아니라, 희석 수산화나트륨, 희석 암모니아 등에 의한 알칼리 처리에 의한 탈보호에 의해 제거된다.

- [222] 출발 물질과 보호기의 반응에 관여되지 않아야 하는 작용기의 보호, 보호기의 제거, 반응에 관여하는 작용기의 활성화 등은 공지된 보호기 및 공지된 수단으로부터 적절하게 선택될 수 있다.
- [223] 본 명세서에서 언급된 펩타이드에 대해서, 좌측 단부가 통상의 펩타이드 마킹에 따라서 N-말단(아미노 말단)이고, 우측 단부가 C-말단(카복실 말단)이다. 펩타이드의 C-말단은 아마이드(-CONH₂), 카복실기(-COOH), 카복실레이트(-COO⁻), 알킬아마이드(-CONHR', 여기서 R'는 알킬임) 및 에스터(-COOR', 여기서 R'은 알킬 또는 아릴임) 중 어느 하나일 수도 있다.
- [224] 펩타이드의 아마이드를 제조하는 방법에서, 이것은 아마이드 합성을 위하여 수지를 이용하는 고상 합성에 의해 형성되거나, 또는 카복시 말단 아미노산의 α -카복실기가 아마이드화되고, 펩타이드 사슬이 아미노기 측을 향하여 목적하는 사슬 길이로 연장되고, 그 후, 펩타이드 사슬만의 N-말단 α -아미노기에 대한 보호기가 제거된 펩타이드 및 C-말단 카복실기에 대한 보호기만이 펩타이드 사슬에서 제거된 펩타이드가 제조되고, 이들 두 펩타이드는 위에서 기재된 혼합된 용매 중에서 축합된다. 축합 반응에 대한 상세에 대해서, 상술한 바와 같은 것이 적용된다. 축합에 의해 얻어진 보호된 펩타이드가 정제된 후에, 모든 보호기가 위에서 기재된 방법에 의해 제거되어 목적하는 펩타이드를 수득할 수 있다. 이 펩타이드를 주된 분획의 정제 및 동결-건조의 각종 공개적으로 공지된 수단을 이용해서 정제함으로써, 펩타이드의 목적하는 아마이드가 제조될 수 있다.
- [225] 일 구체예에서, 상기 펩타이드는 이의 용매화물의 형태일 수 있다. “용매화물”은 상기 펩타이드 또는 이의 염이 용매 분자와 복합체를 형성한 것을 의미한다.
- [226]
- [227] 다른 양상은 상기 GIP 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.
- [228] 상기 GIP 유도체에 대해서는 상술한 바와 같다.
- [229] 상기 폴리뉴클레오티드는 분리된 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

- [230] 상기 폴리뉴클레오티드는 표적 단백질을 코딩하는 DNA 및 RNA를 포함한다.
- [231] 상기 폴리뉴클레오티드는 변형될 수 있다. 상기 변형은 뉴클레오티드의 추가, 결실, 또는 비보존적 치환 또는 보존적 치환을 포함한다.
- [232] 상기 폴리뉴클레오티드는 해당 서열과 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 99% 이상의 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열로 구성되는 것일 수 있다.
- [233]
- [234] 다른 양상은 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다.
- [235] 용어 "벡터(vector)"는 숙주 세포에서 목적 유전자를 발현시키기 위한 수단을 의미한다. 예를 들어, 플라스미드 벡터, 코스미드(cosmid) 벡터, 박테리오파지(bacteriophage) 벡터, 아데노바이러스(adenovirus) 벡터, 레트로바이러스(retrovirus) 벡터 및 아데노-연관 바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터를 포함한다. 상기 재조합 벡터로 사용될 수 있는 벡터는 당업계에서 종종 사용되는 플라스미드 (예를 들어, pSC101, pGV1106, pACYC177, ColE1, pKT230, pME290, pBR322, pUC8/9, pUC6, pBD9, pHc79, pIJ61, pLAFR1, pHV14, pGEX 시리즈, pET 시리즈, pUC19 및 p426GPD 등), 파아지(예를 들어, λ gt4 λ B, λ -Charon, λ Δ z1 및 M13 등) 또는 바이러스(예를 들어, CMV, SV40 등)를 조작하여 제작될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 플라스미드가 현재 벡터의 가장 통상적으로 사용되는 형태이므로, 본 명세서에서 "플라스미드(plasmid)" 및 "벡터(vector)"는 때로 상호 교환적으로 사용된다.
- [236] 상기 재조합 벡터에서 GIP 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 프로모터에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 용어 "작동 가능하게 연결"된 것이란 목적 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 전사를 개시 및 매개하도록 하는 프로모터의 서열과 상기 폴리뉴클레오티드 서열이 기능적으로 연결되어 있는 것을 의미한다.
- [237] 상기 재조합 벡터는 전형적으로 클로닝을 위한 벡터 또는 발현을 위한 벡터로서 구축될 수 있다. 상기 발현용 벡터는 당업계에서 식물, 동물 또는 미생물에서 외래의 단백질을 발현하는데 사용되는 통상의 것을 사용할 수 있다. 상기 재조합 벡터는 당업계에 공지된 다양한 방법을 통해 구축될 수 있다.
- [238] 상기 재조합 벡터는 원핵 세포 또는 진핵 세포를 숙주로 하여 구축될 수 있다. 예를 들어, 사용되는 벡터가 발현 벡터이고 원핵 세포를 숙주로 하는 경우, 전사를 진행시킬 수 있는 강력한 프로모터(예를 들어, pL λ 프로모터, trp 프로모터, lac 프로모터, tac 프로모터, T7 프로모터 등), 해독의 개시를 위한 라이보솜 결합 자리 및 전사/해독 종결 서열을 포함하는 것이 일반적이다. 진핵 세포를 숙주로 하는 경우, 벡터에 포함되는 진핵 세포에서 작동하는 복제원점은 f1 복제원점, SV40 복제원점, pMB1 복제원점, 아데노 복제원점, AAV 복제원점, CMV 복제원점 및 BBV 복제원점 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 포유동물 세포의 게놈으로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 메탈로티오닌

프로모터) 또는 포유동물 바이러스로부터 유래된 프로모터(예를 들어, 아데노바이러스 후기 프로모터, 백시니아 바이러스 7.5K 프로모터, SV40 프로모터, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 및 HSV의 tk 프로모터)가 이용될 수 있으며, 일반적으로 전사 종결 서열로서 폴리아데닐화 서열을 가진다.

[239]

[240] 다른 양상은 상기 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 숙주세포를 제공한다.

[241] 상기 숙주세포는 분리된 세포일 수 있다.

[242] 제조합 벡터로 형질전환될 수 있는 숙주세포로는 통상 DNA의 도입 효율과 도입된 DNA의 발현 효율이 높은 숙주가 사용된다. 예를 들어 대장균, 슈도모나스, 바실러스, 스트렙토마이세스, 진균, 효모와 같은 주지의 진핵 및 원핵 숙주들, 스포도프테라 프루기페르다(SF 9)와 같은 곤충 세포, CHO, COS 1, COS 7, BSC 1, BSC40, BMT 10 등의 동물 세포 등이 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[243] 폴리뉴클레오티드 또는 이를 포함하는 제조합 벡터의 숙주세포 내로의 삽입은, 당업계에 널리 알려진 방법을 사용할 수 있다. 상기 운반 방법은 예를 들어, 숙주세포가 원핵 세포인 경우, 칼슘 클로라이드(CaCl₂) 방법 또는 전기천공법 등을 사용할 수 있고, 숙주세포가 진핵 세포인 경우, 미세 주입법, 칼슘 포스페이트 침전법, 전기천공법, 리포솜-매개 형질감염법 및 유전자 밤바드먼트 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[244] 상기 폴리뉴클레오티드는 자체적으로 발현되는데 필요한 모든 요소를 포함하는 유전자 구조체인 발현 카세트(expression cassette)의 형태로 숙주세포에 도입될 수 있다. 상기 발현 카세트는 통상 상기 폴리뉴클레오티드에 작동 가능하게 연결되어 있는 프로모터(promoter), 전사 종결신호, 리보솜 결합부위 및 번역 종결신호를 포함할 수 있다. 상기 발현 카세트는 자체 복제가 가능한 발현벡터 형태일 수 있다. 또한, 상기 폴리뉴클레오티드는 그 자체의 형태로 숙주세포에 도입되어, 숙주세포에서 발현에 필요한 서열과 작동 가능하게 연결되어 있는 것일 수도 있으며, 이에 한정되지 않는다.

[245]

[246] 다른 양상은 상기 GIP 유도체와 생체 내 반감기를 증가시키는 생체적합성 물질이 결합된 결합체를 제공한다.

[247] 상기 GIP 유도체에 대해서는 상술한 바와 같다.

[248] 상기 생체적합성 물질은 캐리어(carrier)와 혼용될 수 있다.

[249] 상기 결합체는 분리된 결합체일 수 있다.

[250] 상기 결합체는 천연형 GIP와 동등 또는 그 이상의 GIP 수용체에 대한 활성을 나타내는 동시에 캐리어가 결합되지 않은 천연형 GIP 또는 GIP 유도체에 비하여 증가된 효력의 지속성을 나타낼 수 있다. 따라서, 상기 결합체는 지속형 결합체일 수 있다. 용어 “지속형 결합체”란 생체적합성 물질이 결합되지 않은

천연형 GIP 또는 GIP 유도체에 비해 효력의 지속성이 증가된 결합체를 의미한다. 따라서, 상기 결합체는 “지속형 GIP 유도체 결합체” 또는 “지속형 GIP 유도체” 또는 “지속형 GIP 결합체”로 지칭될 수 있다. 이러한 결합체는 상술한 형태뿐만 아니라, 생분해성 나노파티클에 봉입된 형태 등을 모두 포함한다.

[251] 상기 결합체는 비자연적으로 발생하는(non-naturally occurring) 것일 수 있다.

[252] 상기 생체적합성 물질은 상기 GIP 유도체와 공유 화학결합 또는 비공유 화학결합으로 서로 결합되는 것일 수 있으며, 공유 화학결합, 비공유 화학결합 또는 이들의 조합으로 링커(Linker, L)을 통하여 서로 결합되는 것일 수 있다. GIP 유도체 내의 하나 이상의 아미노산 측쇄는 생체 내에서 가용성 및/또는 반감기를 증가시키고/시키거나 생체이용률을 증가시키기 위해 이러한 생체적합성 물질에 접합될 수 있다. 이러한 변형은 또한 치료학적 단백질 및 펩타이드의 소거(clearance)를 감소시킬 수 있다. 상술한 생체적합성 물질은 수용성(양친매성 또는 친수성) 및/또는 무독성 및/또는 약학적으로 허용가능한 것일 수 있다.

[253] 상기 생체적합성 물질은 고분자 중합체, 지방산, 콜레스테롤, 알부민 및 이의 단편, 알부민 결합물질, 특정 아미노산 서열의 반복단위의 중합체, 항체, 항체 단편, FcRn 결합 물질, 생체 내 결합조직, 뉴클레오티드, 피브로넥틴, 트랜스페린(Transferrin), 당류(saccharide), 헤파린, 및 엘라스틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.

[254] 상기 고분자 중합체의 예로, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜-프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리옥시에틸화폴리올, 폴리비닐알콜, 다당류, 폴리비닐에틸에테르, 생분해성 고분자, 지질 중합체, 키틴, 히알루론산, 올리고뉴클레오티드 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 고분자 중합체를 들 수 있고, 상기 다당류로는 덱스트란이 포함될 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.

[255] 상기 폴리에틸렌 글리콜은, 에틸렌 글리콜 동중 중합체, PEG 공중합체, 또는 모노메틸-치환된 PEG 중합체(mPEG)의 형태를 모두 포괄하는 용어이나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[256] 상기 지방산은 생체 내 알부민과 결합력을 갖는 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.

[257] 상기 생체적합성 물질은 폴리-리신, 폴리-아스파르트산 및 폴리-글루탐산과 같은 폴리-아미노산을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[258] 상기 엘라스틴의 경우 수용성 전구체인 인간 트로포엘라스틴(tropoelastin)일 수 있으며, 이들 중 일부 서열 혹은 일부 반복단위의 중합체일 수 있으며, 예컨대, 엘라스틴 유사 폴리펩타이드인 경우를 모두 포함하나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[259] 일 구체예에서, 상기 생체적합성 물질은 FcRn 결합 물질일 수 있다. 구체적으로, 상기 FcRn 결합 물질은 면역글로불린 Fc 영역일 수 있으며, 보다

구체적으로 IgG Fc 영역, 더 구체적으로는 비당쇄화된 IgG4 Fc 영역일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.

- [260] "면역글로불린 Fc 영역"은, 면역글로불린의 중쇄와 경쇄 가변 영역을 제외한, 중쇄 불변영역 2(CH2) 및/또는 중쇄 불변영역 3(CH3) 부분을 포함하는 부위를 의미한다. 상기 면역글로불린 Fc 영역은 일 양상에 따른 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성일 수 있다.
- [261] 이러한 면역글로불린 Fc 영역은 중쇄 불변영역에 힌지(hinge) 부분을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [262] 일 구체예에서, 면역글로불린 Fc 영역은 N-말단에 특정 힌지 서열을 포함할 수 있다.
- [263] 용어 "힌지 서열"은 중쇄에 위치하여 내부 이황화결합(inter disulfide bond)을 통하여 면역글로불린 Fc 단편의 이량체를 형성하는 부위를 의미한다.
- [264] 일 구체예에서, 상기 힌지 서열은 하기의 아미노산 서열을 갖는 힌지 서열 중 일부가 결실되어 하나의 시스테인 잔기만을 갖도록 변이된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:
- [265] Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 27).
- [266] 상기 힌지 서열은 서열번호 27의 힌지 서열 중 8번째 또는 11번째 시스테인 잔기가 결실되어 하나의 시스테인 잔기만을 포함하는 것일 수 있다. 일 구체예에 따른 힌지 서열은 하나의 시스테인 잔기만을 포함하는, 3 내지 12개의 아미노산으로 구성된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 일 구체예에 따른 힌지 서열은 다음과 같은 서열을 가질 수 있다:
- Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 28),
 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Pro(서열번호 29),
 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser(서열번호 30),
 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Pro(서열번호 31),
 Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser(서열번호 32),
 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 33),
 Glu-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 34), Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 35),
 Glu-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 36), Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 37),
 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 38),
 Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 39),
 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 40),
 Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 41),
 Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro(서열번호 42), Glu-Ser-Lys-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 43),
 Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 44), Glu-Pro-Ser-Cys(서열번호 45),
 Ser-Cys-Pro(서열번호 46).
- [267] 더욱 구체적으로는, 상기 힌지 서열은 서열번호 37(Pro-Ser-Cys-Pro)또는 서열번호 46(Ser-Cys-Pro)의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있으나, 이에

제한되지 않는다.

- [268] 일 구체예에 따른 면역글로불린 Fc 영역은 힌지 서열의 존재로 면역글로불린 Fc 사슬 두 분자가 이량체를 형성한 형태일 수 있다. 또한, 일 구체예에 따른 화학식 1의 결합체는 링커의 일 말단이 이량체의 면역글로불린 Fc 영역의 한 사슬에 연결된 형태일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [269] 용어 “N-말단”은 단백질 또는 폴리펩티드의 아미노 말단을 의미하는 것으로, 아미노 말단의 최말단, 또는 최말단으로부터 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 이상의 아미노산까지 포함하는 것일 수 있다. 본 발명의 면역글로불린 Fc 단편은 힌지 서열을 N-말단에 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [270] 또한, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 천연형과 실질적으로 동등하거나 향상된 효과를 갖는 한, 면역글로불린의 중쇄와 경쇄 가변영역만을 제외하고, 일부 또는 전체 중쇄 불변영역 1(CH1) 및/또는 경쇄 불변영역 1(CL1)을 포함하는 확장된 Fc 영역일 수 있다. 또한, CH2 및/또는 CH3에 해당하는 상당히 긴 일부 아미노산 서열이 제거된 영역일 수도 있다.
- [271] 예컨대, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 (a) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인; (b) CH1 도메인 및 CH2 도메인; (c) CH1 도메인 및 CH3 도메인; (d) CH2 도메인 및 CH3 도메인; (e) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 중 1개 또는 2개 이상의 도메인과 면역글로불린 힌지 영역 또는 힌지 영역의 일부와의 조합; 및 (f) 중쇄 불변영역 각 도메인과 경쇄 불변영역의 이량체로 구성된 균으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [272] 상기 면역글로불린 Fc 영역은 이합체 형태(dimeric form)일 수 있으며, 이합체 형태의 하나의 Fc 영역에 GIP 유도체 한 분자가 공유결합적으로 연결될 수 있으며, 이때 상기 면역글로불린 Fc와 GIP 유도체는 비펩타이드성 중합체에 의해 서로 연결될 수 있다. 한편, 이합체 형태의 하나의 Fc 영역에 GIP 유도체 두 분자가 대칭적으로 결합하는 것 역시 가능하다. 이때 상기 면역글로불린 Fc와 GIP 유도체는 비펩타이드성 링커에 의해 서로 연결될 수 있다. 그러나, 상기 기술된 예에 제한되는 것은 아니다.
- [273] 또한, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 천연형 아미노산 서열뿐만 아니라 이의 서열 유도체를 포함한다. 아미노산 서열 유도체란 천연 아미노산 서열 중의 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보존적 또는 보존적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 상이한 서열을 가지는 것을 의미한다.
- [274] 예를 들면, IgG Fc의 경우 결합에 중요하다고 알려진 214 내지 238, 297 내지 299, 318 내지 322 또는 327 내지 331번 아미노산 잔기들이 변형을 위해 적당한 부위로서 이용될 수 있다. 또한, 이황화 결합을 형성할 수 있는 부위가 제거되거나, 천연형 Fc에서 N-말단의 몇몇 아미노산이 제거되거나 또는 천연형 Fc의 N-말단에 메티오닌 잔기가 부가될 수도 있는 등 다양한 종류의 유도체가

가능하다. 또한, 이펙터 기능을 없애기 위해 보체결합부위, 예로 C1q 결합부위가 제거될 수도 있고, ADCC(antibody dependent cell mediated cytotoxicity) 부위가 제거될 수도 있다. 이러한 면역글로불린 Fc 영역의 서열 유도체를 제조하는 기술은 국제특허공개 제WO 97/34631호, 국제특허공개 제96/32478호 등에 개시되어 있다.

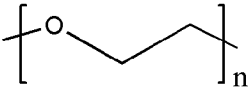
- [275] 분자의 활성을 전체적으로 변경시키지 않는 단백질 및 펩타이드에서의 아미노산 교환은 당해 분야에 공지되어 있다 (H.Neurath, R.L.Hill, *The Proteins*, Academic Press, New York, 1979). 가장 통상적으로 일어나는 교환은 아미노산 잔기 Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Thy/Phe, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu, Asp/Gly 간의 교환이다. 경우에 따라서는 인산화(phosphorylation), 황화(sulfation), 아크릴화(acrylation), 당화(glycosylation), 메틸화(methylation), 파네실화(farnesylation), 아세틸화(acetylation) 및 아미드화(amidation) 등으로 변형(modification)될 수도 있다.
- [276] 상기 기술한 Fc 유도체는 상기 Fc 영역과 동등한 생물학적 활성을 나타내며 Fc 영역의 열, pH 등에 대한 구조적 안정성을 증대시킨 것일 수 있다.
- [277] 또한, 이러한 Fc 영역은 인간, 소, 염소, 돼지, 마우스, 래빗, 햄스터, 랫트 또는 기니아 피그 등의 동물의 생체 내에서 분리한 천연형으로부터 얻어질 수도 있고, 형질전환된 동물세포 또는 미생물로부터 얻어진 재조합형 또는 이의 유도체일 수 있다. 여기서, 천연형으로부터 획득하는 방법은 전체 면역글로불린을 인간 또는 동물의 생체로부터 분리한 후, 단백질 분해효소를 처리하여 획득하는 방법일 수 있다. 파파인을 처리할 경우에는 Fab 및 Fc로 절단되고, 펩신을 처리할 경우에는 pF'c 및 F(ab)₂로 절단된다. 이를 크기 배제 크로마토그래피(size-exclusion chromatography) 등을 이용하여 Fc 또는 pF'c를 분리할 수 있다. 더 구체적인 실시형태에서는 인간 유래의 Fc 영역을 미생물로부터 수득한 재조합형 면역글로불린 Fc 영역이다.
- [278] 또한, 면역글로불린 Fc 영역은 천연형 당쇄, 천연형에 비해 증가된 당쇄, 천연형에 비해 감소한 당쇄 또는 당쇄가 제거된 형태일 수 있다. 이러한 면역글로불린 Fc 당쇄의 증감 또는 제거에는 화학적 방법, 효소학적 방법 및 미생물을 이용한 유전 공학적 방법과 같은 통상적인 방법이 이용될 수 있다. 여기서, Fc에서 당쇄가 제거된 면역글로불린 Fc 영역은 보체(c1q)와의 결합력이 현저히 저하되고, 항체-의존성 세포독성 또는 보체-의존성 세포 독성이 감소 또는 제거되므로, 생체 내에서 불필요한 면역 반응을 유발하지 않는다. 이런 점에서 약물의 캐리어로서의 본래의 목적에 보다 부합하는 형태는 당쇄가 제거되거나 비당쇄화된 면역글로불린 Fc 영역이라 할 수 있다.
- [279] "당쇄의 제거(Deglycosylation)"는 효소로 당을 제거한 Fc 영역을 말하며, 비당쇄화(Aglycosylation)는 원핵동물, 더 구체적인 실시 형태에서는 대장균에서 생산하여 당쇄화되지 않은 Fc 영역을 의미한다.

- [280] 또한, 면역글로불린 Fc 영역은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM 유래 또는 이들의 조합(combination) 또는 이들의 혼성(hybrid)에 의한 Fc 영역일 수 있다. 더 구체적인 실시 형태에서는 인간 혈액에 가장 풍부한 IgG 또는 IgM 유래이며, 보다 더 구체적인 실시 형태에서는 리간드 결합 단백질의 반감기를 향상시키는 것으로 공지된 IgG 유래이다. 더욱 더 구체적인 실시 형태에서 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG4 Fc 영역이며, 가장 구체적인 실시 형태에서 상기 면역글로불린 Fc 영역은 인간 IgG4 유래의 비당쇄화된 Fc 영역이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [281] "조합(combination)"이란 이량체 또는 다량체를 형성할 때, 동일 기원 단쇄 면역글로불린 Fc 영역을 암호화하는 폴리펩타이드가 상이한 기원의 단쇄 폴리펩타이드와 결합을 형성하는 것을 의미한다. 즉, IgG Fc, IgA Fc, IgM Fc, IgD Fc 및 IgE의 Fc 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이상의 단편으로부터 이량체 또는 다량체의 제조가 가능하다.
- [282] 상기 GIP 유도체는 링커를 통해 생체적합성 물질과 연결될 수 있다.
- [283] 상기 링커는 펩타이드성 링커 또는 비펩타이드성 링커일 수 있다.
- [284] 상기 링커가 펩타이드성 링커일 때, 1개 이상의 아미노산을 포함할 수 있으며, 예컨대 1개부터 1000개의 아미노산을 포함할 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 펩타이드성 링커는 Gly, Asn 및 Ser 잔기를 포함할 수 있으며, Thr 및 Ala과 같은 중성 아미노산들도 포함될 수 있다. 상기 생체적합성 물질과 GIP 유도체를 연결하기 위하여 공지된 다양한 펩타이드 링커가 사용될 수 있다. 또한, 기능적 일부분 사이의 적절한 분리를 달성하기 위하여 또는 필수적인 내부-모이어티(inter-moiety)의 상호작용을 유지하기 위한 링커의 최적화를 고려하여 카피 수 "n"을 조절할 수 있다. 해당 기술분야에서 다른 가요성 링커들이 알려져 있는데, 예를 들어 수용성을 향상시키기 위하여 극성 아미노산 잔기를 추가하는 것뿐만 아니라 유연성을 유지하기 위하여 T 및 A와 같은 아미노산 잔기를 추가한 G 및 S 링커가 있을 수 있다. 따라서 일 구체예에 있어서, 상기 링커는 G, S, 및/또는 T 잔기를 포함하는 유연성 링커일 수 있다. 상기 링커는 (GpSs)n 및 (SpGs)n으로부터 선택되는 일반식을 가질 수 있고, 이 경우, 독립적으로, p는 1 내지 10의 정수이고, s = 0 내지 10의 0 또는 정수이고, p + s는 20 이하의 정수이고, 및 n은 1 내지 20의 정수이다. 더욱 구체적으로 링커의 예는 (GGGGS)n, (SGGGG)n, (SRSSG)n, (SGSSC)n, (GKSSGSGSESKS)n, (RPPPPC)n, (SSPPPPC)n, (GSTSGSGKSSEKKG)n, (GSTSGSGKSSEKSGSTKG)n, (GSTSGSGKPGSGEGSTKG)n, 또는 (EGKSSGSGSEKKEF)n이고, 상기 n은 1 내지 20, 또는 1 내지 10의 정수이다.
- [285] 상기 "비펩타이드성 링커"는 반복 단위가 2개 이상 결합된 생체적합성 중합체를 포함한다. 상기 반복 단위들은 펩타이드 결합이 아닌 임의의 공유결합을 통해 서로 연결된다. 상기 비펩타이드성 링커는 상기 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성일 수 있다.

- [286] 상기 “비펩타이드성 링커”는 “비펩타이드성 중합체”와 혼용되어 사용될 수 있다.
- [287] 일 구체예에서, 상기 결합체는 양쪽 말단에 생체적합성 물질, 구체적으로 면역글로불린 Fc 영역, 및 GIP 유도체와 결합될 수 있는 반응기를 포함하는 비펩타이드성 링커를 통하여 생체적합성 물질과 GIP 유도체가 서로 공유결합적으로 연결된 것일 수 있다.
- [288] 구체적으로, 상기 비펩타이드성 링커는 지방산, 당류(saccharide), 고분자 중합체, 저분자 화합물, 뉴클레오티드 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있다.
- [289] 특별히 이에 제한되지 않으나, 상기 비펩타이드성 링커는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜-프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리옥시에틸화폴리올, 폴리비닐알콜, 다당류, 폴리비닐에틸에테르, PLA(polylactic acid) 및 PLGA(polylactic-glycolic acid)와 같은 생분해성 고분자, 지질 중합체, 키틴류, 히알루론산, 올리고뉴클레오티드 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있다. 상기 다당류는 텍스트란일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [290] 보다 구체적인 실시 형태에서, 상기 비펩타이드성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 따라서, 상기 링커는 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 것일 수 있다. 또한, 당해 분야에 이미 알려진 이들의 유도체 및 당해 분야의 기술 수준에서 용이하게 제조할 수 있는 유도체들도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [291] 상기 비펩타이드성 링커는 생체 내 단백질 분해 효소에 저항성 있는 중합체이면 제한 없이 사용될 수 있다. 비펩타이드성 중합체의 화학식량은 1 내지 1000 kDa 범위, 구체적으로 1 내지 100 kDa 범위, 보다 구체적으로 1 내지 20 kDa 범위이나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 비펩타이드성 링커는 한 종류의 중합체뿐만 아니라 상이한 종류의 중합체들의 조합이 사용될 수도 있다. 일 구체예에서, 상기 에틸렌글리콜 반복 단위 부분의 화학식량은 1 내지 100 kDa 범위, 보다 구체적으로 1 내지 20 kDa 범위에 있는 것일 수 있다.
- [292] 일 구체예에서, 상기 비펩타이드성 링커의 양 말단은 각각 생체적합성 물질, 예컨대 면역글로불린 Fc 영역의 아민기 또는 티올기, 및 GIP 유도체의 아민기 또는 티올기에 결합할 수 있다.
- [293] 구체적으로, 상기 비펩타이드성 중합체는 양쪽 말단에 각각 생체적합성 물질(예컨대, 면역글로불린 Fc 영역) 및 GIP 유도체와 결합될 수 있는 반응기, 구체적으로는 GIP 유도체, 혹은 생체적합성 물질(예컨대, 면역글로불린 Fc 영역)의 N-말단 또는 리신에 위치한 아민기, 또는 시스테인의 티올기와 결합될 수 있는 반응기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [294] 또한, 생체적합성 물질, 예컨대 면역글로불린 Fc 영역 및 GIP 유도체와 결합될 수 있는, 상기 비펩타이드성 중합체의 반응기는 알데히드기, 말레이미드기 및

석시니미드 유도체로 구성된 균으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기에서, 알데히드기로 프로피온 알데히드기 또는 부틸 알데히드기를 예로서 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기에서, 석시니미드 유도체로는 석시니미딜 발레르에이트, 석시니미딜 메틸부타노에이트, 석시니미딜 메틸프로피온에이트, 석시니미딜 부타노에이트, 석시니미딜 프로피오네이트, N-하이드록시석시니미드, 히드록시 석시니미딜, 석시니미딜 카르복시메틸 또는 석시니미딜 카보네이트가 이용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [295] 또한, 알데히드 결합에 의한 환원성 알킬화로 생성된 최종 산물은 아미드 결합으로 연결된 것보다 훨씬 안정적이다. 알데히드 반응기는 낮은 pH에서 N-말단에 선택적으로 반응하며, 높은 pH, 예를 들어 pH 9.0 조건에서는 리신 잔기와 공유결합을 형성할 수 있다.
- [296] 또한, 상기 비펩타이드성 링커의 양쪽 말단의 반응기는 서로 동일하거나 또는 서로 상이할 수 있으며, 예를 들어, 한쪽 말단에는 말레이미드기를, 다른 쪽 말단에는 알데히드기, 프로피온 알데히드기, 또는 부틸 알데히드기를 가질 수 있다. 그러나, 비펩타이드성 링커의 각 말단에 생체적합성 물질, 구체적으로 면역글로불린 Fc 영역과 GIP 유도체가 결합될 수 있다면, 특별히 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 상기 비펩타이드성 링커의 한쪽 말단에는 반응기로서 말레이미드기를 포함하고, 다른 쪽 말단에는 알데히드기, 프로피온 알데히드기 또는 부틸 알데히드기 등을 포함할 수 있다.
- [297] 양쪽 말단에 히드록시 반응기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 비펩타이드성 중합체로 이용하는 경우에는 공지의 화학반응에 의해 상기 히드록시기를 상기 다양한 반응기로 활성화하거나, 상업적으로 입수 가능한 변형된 반응기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 상기 지속형 결합체를 제조할 수 있다.
- [298] 일 구체예에서, 상기 비펩타이드성 중합체는 GIP 유도체의 시스테인 잔기, 보다 구체적으로 시스테인의 -SH 기에 연결되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [299] 만약, 말레이미드-PEG-알데히드를 사용하는 경우, 말레이미드기는 GIP 유도체의 -SH기와 티오에테르(thioether) 결합으로 연결하고, 알데히드기는 생체적합성 물질, 구체적으로 면역글로불린 Fc의 -NH₂기와 환원적 알킬화 반응을 통해 연결할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 이는 하나의 일례에 해당한다.
- [300] 또한, 상기 결합체에서, 비펩타이드성 중합체의 반응기가 면역글로불린 Fc 영역의 N-말단에 위치한 -NH₂와 연결된 것일 수 있으나, 이는 하나의 일례에 해당한다.
- [301] 따라서, 상기 일 양상에 따른 결합체는 하기 화학식 1로 표시될 수 있다:
- [302] [화학식 1]
- [303] X - L - F
- [304] 단, 이때 X는 GIP 유도체이고,

- [305] L은 링커이고;
- [306] F는 X의 생체 내 반감기를 증가시키는 생체적합성 물질이고,
- [307] -는 X와 L 사이, L과 F 사이의 결합 연결을 나타낸다.
- [308] 상기 화학식 1에서, GIP 유도체, 링커, 및 생체적합성 물질에 대해서는 상술한 바와 같다.
- [309] 상기 화학식 1에서, L은 La일 수 있고, 여기에서 a는 0 또는 자연수이며, 다만 a가 2 이상일 때, 각각의 L은 서로 독립적일 수 있다.
- [310] 구체적으로, 상기 링커는 하기 화학식 2로 표시되는 폴리에틸렌글리콜(PEG)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:
- [311] [화학식 2]
- [312] 
- [313] 여기서, n= 10 내지 2400, n= 10 내지 480, 또는 n= 50 내지 250이나, 이에 제한되지 않는다.
- [314] 상기 지속형 결합체에서 PEG 모이어티는, -(CH₂CH₂O)_n-구조 뿐만 아니라 연결 요소와 이 -(CH₂CH₂O)_n- 사이에 개재하는 산소 원자도 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [315] 상기 폴리에틸렌 글리콜은, 에틸렌 글리콜 동종 중합체, PEG 공중합체, 또는 모노메틸-치환된 PEG 중합체(mPEG)의 형태를 모두 포괄하는 용어이나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.
- [316] 일 구체예에서, 상기 -는 X와 L 사이, L과 F 사이의 공유결합 연결을 나타낼 수 있다.
- [317] 상기 결합체는 *in vitro* 및 *in vivo*에서 모두 염증 관련 유전자 IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ 및 TNF- α 의 발현 정도를 감소시키는 것을 확인하였으므로, 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있다.
- [318] 상기 GIP 유도체 또는 이의 결합체는 단핵구/대식세포 세포주인 THP-1 세포주에서 염증 관련 유전자의 발현 정도를 감소시키는 것을 확인하였다. 대식세포는 혈관염 감염조직에서 감염 초기에 사이토카인 및 케모카인들을 분비하여 다른 면역 세포들을 동원하여 염증의 진행을 유도하고, 거대 세포를 형성하는 것으로 알려져 있다. 또한, GIP 유도체 또는 이의 결합체는 고지방 식이 유도 비만 마우스의 대동맥에서 염증 관련 유전자의 발현 정도를 감소시키는 것을 확인하였다. 또한, GIP 유도체 또는 이의 결합체는 혈관염 질환 모델에서 염증 관련 유전자의 발현 정도를 감소시킬뿐만 아니라, 혈관염의 진행에 중요한 역할을 하는 혈관 재형성 인자 MMP-2와 MMP-9의 발현 정도를 감소시키는 것을 확인하였다. 또한, GIP 유도체 또는 이의 결합체는 안지오텐신II 주입 마우스에서 염증 관련 유전자(예: IL-6 및 TNF- α)의 발현을 감소시키는 것을 확인하였다. 따라서, 상기 GIP 유도체 또는 이의 결합체는 혈관염 예방 또는 치료

용도로 사용될 수 있다.

- [319] 상기 GIP 유도체 또는 이의 결합체는 하기 중 어느 하나에 의해 혈관염 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다:
- [320] (i) 대식세포에서 염증 관련 유전자의 발현을 감소 또는 억제함(상기 염증 관련 유전자는 IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ 및 TNF- α 중에서 선택된 1종 이상임);
- [321] (ii) 혈관에서 염증 관련 유전자의 발현을 감소 또는 억제함(상기 염증 관련 유전자는 MCP-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ 및 TNF- α 중에서 선택된 1종 이상임); 및
- [322] (iii) 혈관에서 혈관 재형성 인자의 발현을 감소 또는 억제함(상기 혈관 재형성 인자는 MMP-2 및 MMP-9 중에서 선택된 1종 이상임).
- [323]
- [324] 다른 양상은 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물, 또는 상기 결합체를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [325] 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물, 또는 상기 결합체에 대해서는 상술한 바와 같다.
- [326] 용어 “예방”은 상기 조성물의 투여로 염증성 또는 자가면역 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [327] 용어 “치료”는 상기 조성물의 투여로 염증성 또는 자가면역 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 의미한다.
- [328] 상기 “염증성 또는 자가면역 질환”은 염증에서 기인하거나 염증에서 발생하거나 염증을 유도하는 질환 또는 개체 내 자가면역 반응(자가항원 또는 자기항원에 대하여 작용하는 면역 반응)의 존재를 지칭한다. 자가면역 질환은 획득(adaptive) 면역계가 자기 항원에 대해 반응하고 세포 및 조직 손상을 매개하도록 하는 자체 내성의 고장(breakdown)에서 기인된 질환을 포함한다. 구체적으로, 상기 염증성 또는 자가면역 질환은 신체 특정 부위, 예를 들어, 혈관, 구강, 점막, 위장, 췌장, 피부, 안구, 인두, 편도, 귀, 골, 관절, 연골, 뇌, 척수, 신경, 골수, 방광, 간, 근육, 갑상선, 담관, 신장 등에서의 염증성 또는 자가면역 질환; 전신성 염증성 또는 자가면역 질환 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [329] 일 구체예에서, 상기 염증성 또는 자가면역 질환은 혈관염(vasculitis); 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis); 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome); 시신경척수염(neuromyelitis optica, NMO); 특발성 혈소판감소성 자반증(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP); 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP); 자가면역 혈소판감소증(autoimmune thrombocytopenia); 건선(psoriasis); IgA 신장병증(IgA nephropathy); IgM 다발신경병증(IgM polyneuropathies); 중증 근무력증(myasthenia gravis); 당뇨병(diabetes mellitus); 레이노증후군(Reynaud's syndrome); 및 사구체신염(glomerulonephritis)으로 구성된 군으로부터 선택된

어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [330] 일 구체예에서, 상기 염증성 또는 자가면역 질환은 혈관염일 수 있다. 상기 혈관염은 침범된 혈관의 크기에 따라 분류할 수 있다. 상기 혈관염은 대혈관 혈관염, 중혈관 혈관염, 또는 소혈관 혈관염일 수 있다. 상기 혈관염은 대동맥(aorta) 및 주요분지(major branches)를 포함하는 대형동맥(Largest arteries)과 관련된 혈관염; 중형동맥(Medium-sized arteries)과 관련된 혈관염; 중소형동맥(Small and medium-sized arteries)과 관련된 혈관염; 소형동맥(Small arteries)과 관련된 혈관염; 또는 다양한 크기의 동맥 및 정맥(Arteries and veins of various sizes)과 관련된 혈관염 등으로 분류할 수 있다.
- [331] 일 구체예에서, 상기 혈관염은 하기로 구성된 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:
- [332] (1) 거대세포동맥염(Giant cell arteritis, GCA); 타카야수동맥염(Takayasu's arteritis, TA); 코간증후군에서 대동맥염(Aortitis in Cogan's syndrome); 척추관절증에서 대동맥염(Aortitis in spondylarthropathies); 고립성 대동맥염(Isolated aortitis) 등을 포함하는 대형동맥과 관련된 혈관염;
- [333] (2) 가와사키병(Kawasaki disease); 결절성다발동맥염(Polyarteritis nodosa, PAN) 등을 포함하는 중형동맥과 관련된 혈관염;
- [334] (3) ANCA 연관 혈관염(antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis); 육아종증 다발혈관염(Granulomatosis with polyangiitis, GPA)(구 명칭: 베게너육아종증(Wegener's granulomatosis, WG)); 현미경적 다발혈관염(Microscopic polyangiitis, MPA); 호산구성 육아종증 다발혈관염(Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)(또는 척 스트라우스 증후군(Churg-Strauss syndrome)); 중추신경계 원발성 맥관염(Primary angiitis of the central nervous system) 등을 포함하는 중소형동맥과 관련된 혈관염; 및
- [335] (4) IgA 혈관염(또는 헤노흐-쇤라인자색반(Henoch-Schonlein)); 류마티스 관절염 관련 혈관염, 전신홍반루푸스 관련 혈관염, 쇼그렌증후군 관련 혈관염(Vasculitis related to rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome); 한랭글로불린혈관염(Cryoglobulinemic vasculitis); 약물 유발 혈관염(Drug-induced vasculitis) 등을 포함하는 소형동맥과 관련된 혈관염.
- [336] 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소 및 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장화제 및 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소 투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제 및 보존제 등을 사용할 수 있다.
- [337] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함할 수 있다.

- [338] 상기 약학적 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 서스펜션, 시럽 및 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 그 외에도 용액, 현탁액, 정제, 환약, 캡슐 및 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.
- [339] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제 및 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [340] 상기 약학적 조성물은 염증성 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 제제를 더 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 다른 제제는 항염증제 또는 면역억제제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 상기 다른 제제는 혈관염 치료제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [341] "항염증제"란 염증성 질환 또는 이와 관련된 증상의 치료를 위한 화합물을 지칭한다. 항염증제는, 비제한적 예로서, 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID; 예, 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 인도메타신, 설린달, 디클로페낙, 케토프로펜, 케톨락, 카프로펜, 페노프로펜, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 메토티렉사트, 셀레콕싯, 발데콕싯, 파레콕싯, 에토리콕싯, 및 니메실리드), 코티코스테로이드(예, 프레드니손, 베타메타손, 부테소니드, 코르티손, 덱사메타손, 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 트람시놀론, 및 플루티카손), 라파마이신(예, 문헌[Migita et al., Clin. Exp. Immunol. (1997) 108:199-203]; [Migita et al., Clin. Exp. Immunol. (1996) 104:86-91]; [Fononewicz et al., Transpl. Int. (2005) 18:366-368] 참조), 고밀도 지질단백질(HDL) 및 HDL-콜레스테롤 상승 화합물(예, 문헌[Birjmohun et al. (2007) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:1153-1158]; [Nieland et al. (2007) J. Lipid Res., 48:1832-1845]; 항염증제로서 로지글리타존의 용도를 개시한 [Bloedon et al. (2008) J. Lipid Res., Samaha et al. (2006) Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 26:1413-1414], [Duffy et al. (2005) Curr. Opin. Cardiol., 20:301-306] 참조), rho-키나아제 억제제(예, 문헌[Hu, E. (2006) Rec. Patents Cardiovasc. Drug Discov., 1:249-263] 참조), 항말라리아제(예, 히드록시클로로퀸 및 클로로퀸), 아세트아미노펜, 글루코코르티코이드, 스테로이드, 베타-작용제, 항콜린제, 메틸 크산틴, 금 주입(예, 나트륨 오로티오말레이트), 설파살라진, 페니실라민, 항혈관형성제, 덩손, 소랄렌, 항바이러스제, 스타틴(예, 문헌[Paraskevas et al. (2007) Curr. Pharm. Des., 13:3622-36]; [Paraskevas, K.I. (2008) Clin. Rheumatol. 27:281-287] 참조), 및 항생제(예, 테트라시클린)를 포함한다. 특정 구체예에서,

항염증제는 스타틴 또는 고밀도 지질단백질(HDL) 및 HDL-콜레스테롤 상승 화합물이다.

- [342] "면역억제제" 및 "면역억제성 제제"는 면역 반응 또는 이와 관련된 증상을 억제하는 화합물 또는 조성물을 포함한다. 면역억제제는, 비제한적 예로서 푸린 유사체(예, 아자티오프린), 메토트렉사트, 시클로스포린(예, 시클로스포린 A), 시클로포스파미드, 레플루노미드, 미코페놀레이트(미코페놀레이트 모페틸), 스테로이드(예, 글루코코르티코이드, 코르티코스테로이드), 메틸프레드니손, 프레드니손, 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID), 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 클로람부실, CD20 길항제(예, 리툽시맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙 또는 오파투무맙), 아바타셉트, TNF 길항제(예, 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트), 마크로리드(예, 피메크롤리무스, 타크롤리무스(FK506), 및 시롤리무스), 디히드로에피안드로스테론, 레날리도미드, CD40 길항제(예, 항-CD40L 항체), 아베티무스 나트륨, BLYS 길항제(예, 항-BLYS(예, 벨리무맙)), 다크티노마이신, 부실라민, 페니실라민, 레플루노미드, 머캅토프린, 피리미딘 유사체(예, 시토신 아라비노시드), 미조리빈, 알킬화제(예, 질소 머스타드, 페닐알라닌 머스타드, 부슬판, 및 시클로포스파미드), 엽산 길항제(예, 아미노프테린 및 메토트렉사트), 항생제(예, 라파마이신, 악티노마이신 D, 미토마이신 C, 퓨라마이신, 및 클로람페니콜), 인간 IgG, 항림프구 글로블린(ALG), 항체(예, 항-CD3(OKT3), 항-CD4(OKT4), 항-CD5, 항-CD7, 항-IL-2 수용체(예, 다클리주맙 및 바실릭시맙), 항-알파/베타 TCR, 항-ICAM-1, 무로노납-CD3, 항-IL-12, 알레무투주맙 및 면역독소에 대한 항체), 1-메틸트립토판, 및 이의 유도체 및 유사체를 포함한다. 특정 구체예에서, 면역억제제는 메토트렉사트, 히드록시클로로퀸, CD20 길항제(예, 리툽시맙, 오크렐리주맙, 벨투주맙 또는 오파투무맙), 아바타셉트, TNF 길항제(예, 인플릭시맙, 아달리무맙, 에타네르셉트), 시롤리무스, 및 BLYS 길항제(예, 항-BLYS(예, 벨리무맙))로 구성된 군으로부터 선택된다.

- [343] "혈관염 치료제"는 혈관염과 관련된 증상을 억제하거나 이를 치료하는 화합물 또는 조성물을 포함한다. 상기 혈관염 치료제는 공지의 물질을 사용할 수 있다.

- [344] 상기 약학적 조성물의 투여량과 횟수는 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 체중, 질환의 중증도 등 여러 관련 인자와 함께, 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다.

- [345] 상기 약학적 조성물은 생체 내 지속성 및 역가가 우수하므로, 투여 횟수 및 빈도를 현저하게 감소시킬 수 있다.

[346]

- [347] 다른 양상은 유효량의 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 상기 결합체, 또는 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

- [348] 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 상기 결합체, 상기 약학적 조성물, 및 염증성 또는 자가면역 질환에 대해서는 상술한 바와 같다.
- [349] "유효량" 또는 "약학적 유효량"은 환자에게 단일 또는 다회 용량으로 투여되었을 때, 진단 또는 치료 하에 환자에서 원하는 효과를 제공하는, 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 결합체의 양 또는 용량을 지칭한다. 유효량은 공지 기술을 사용함으로써 또는 유사 환경 하에서 수득한 결과를 관찰함으로써 관련 기술분야의 통상의 기술자로서 주치의의 진단의에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 환자에 대한 유효량을 결정할 때, 포유동물종; 그의 크기, 연령 및 일반적인 건강 상태; 연루된 구체적인 질환 또는 장애; 질환 또는 장애의 연루 정도 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여되는 특정 화합물; 투여 모드; 투여되는 제제의 생체이용성 특징; 선택된 투약 요법; 동시 약물처치 사용; 및 다른 관련된 환경을 포함하나, 이에 제한되지 않는 다수의 인자가 주치의의 진단의에 의해 고려된다.
- [350] "개체"란 질환의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 쥐(rat), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.
- [351] "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미한다. 투여 경로는 환자의 생체 내 표적에 도달할 수 있는 어떠한 일반적인 경로일 수 있다. 상기 투여는, 예를 들어, 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 직장 내 투여일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [352] 상기 투여는 일 구체예에 따른 조성물을 개체당 일당 0.0001 mg 내지 1,000 mg, 예를 들면, 0.1 mg 내지 1,000 mg, 0.1 mg 내지 500 mg, 0.1 mg 내지 100 mg, 0.1 mg 내지 50 mg, 0.1 mg 내지 25 mg, 1 mg 내지 1,000 mg, 1 mg 내지 500 mg, 1 mg 내지 100 mg, 1 mg 내지 50 mg, 또는 1 mg 내지 25 mg을 투여하는 것일 수 있다. 다만, 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성별, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있고, 당업자라면 이러한 요인들을 고려하여 투여량을 적절히 조절할 수 있다. 투여 횟수는 1일 1회 또는 임상적으로 용인가능한 부작용의 범위 내에서 2회 이상이 가능하고, 투여 부위에 대해서도 1개소 또는 2개소 이상에 투여할 수 있으며, 매일 또는 2 내지 5일 간격으로 총 투여 일수는 한번 치료 시 1일에서 30일까지 투여될 수 있다. 필요한 경우, 적정 시기 이후에 동일한 치료를 반복할 수 있다. 인간 이외의 동물에 대해서도, kg당 인간과 동일한 투여량으로 하거나, 또는 예를 들면 목적의 동물과 인간과의 기관(심장 등)의 용적비(예를 들면, 평균값) 등으로 상기의 투여량을 환산한 양을 투여할 수 있다.
- [353] 상기 방법에서, 유효량의 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 결합체는 유효량의 하나 이상의 다른 활성 성분과

동시에, 개별적으로, 또는 순차적으로 투여할 수 있다. 상기 하나 이상의 다른 활성 성분은 염증성 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 하나 이상의 다른 제제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[354]

[355] 다른 양상은 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하는데 사용하기 위한, 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 또는 상기 결합체의 용도를 제공한다.

[356] 상기 GIP 유도체, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 용매화물, 상기 결합체, 및 염증성 또는 자가면역 질환에 대해서는 상술한 바와 같다.

[357] 본원에서 개시되는 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술되는 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 할 수 없다.

발명의 효과

[358] 일 양상에 따른 GIP 유도체, 또는 이의 지속형 결합체는 염증 관련 인자의 발현 정도를 감소시키고 혈관염 질환 모델에서 혈관 재형성 인자의 발현 정도를 감소시키는 효과가 있으므로, 염증성 또는 자가면역 반응에 의한 혈관염의 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[359] 도 1은 GIP 유도체(서열번호 11, 17, 21, 및 24)-PEG-면역글로불린 Fc 영역 결합체를 제조하고 SDS-PAGE로 분석한 결과를 나타낸 도이다.

[360] 도 2A는 천연형 GIP 또는 지속형 GIP 결합체 처리 후 염증 관련 유전자 IL-6, IL-12, IL-1beta, 및 TNF-alpha의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[361] 도 2B는 천연형 GIP 또는 지속형 GIP 결합체 처리 후 염증 관련 사이토카인 TNF-alpha의 농도를 나타낸 그래프이다.

[362] 도 3은 마우스에 대조군 또는 지속형 GIP 결합체를 투여한 후, 염증 관련 유전자 IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , 및 TNF- α 의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[363] 도 4A는 정상 마우스 대조군, 질환 모델(MRL/lpr) 마우스 대조군, 아바타셉트 투여군, 및 지속형 GIP 결합체 투여군의 신장동맥에서, 염증 관련 유전자 MCP-1, IL-1 β , IL-6 또는 TNF- α 의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[364] 도 4B는 정상 마우스 대조군, 질환 모델(MRL/lpr) 마우스 대조군, 아바타셉트 투여군, 및 지속형 GIP 결합체 투여군의 신장동맥에서, 혈관 재형성 인자로 알려진 MMP-2와 MMP-9의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[365] 도 5A는 정상 마우스 대조군, 질환 모델 대조군(AngII 투여 대조군) 및 시험군(지속형 GIP 결합체 3.163 mg/kg)의 대동맥활에서, IL-6 및 TNF- α 유전자의 상대적 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[366] 도 5B는 정상 마우스 대조군, 질환 모델 대조군(AngII 투여 대조군) 및 시험군(지속형 GIP 결합체 3.163 mg/kg)의 배대동맥에서, IL-6 및 TNF- α 유전자의 상대적 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[367] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[368]

[369] 실시예 1: GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 GIP 유도체의 제조

[370] 인간 GIP 수용체에 활성을 나타내는 GIP 유도체를 제조하여 하기 표 1에 이의 서열을 나타냈다.

[371] [표1]

서열번호	아미노산 서열
1	YAi b EGT FISDY SIAMD AIAQQ DFN V NW LLAQK PSSGA PPPSC
2	YAi b EGT FISDY SIAMD AIAQQ DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
3	YAi b EGT FISDY SIAi b MD AIAQQ DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
4	YAi b EGT FISDY SIYMD AIAQQ DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
5	YAi b EGT FISDY SIQMD AIAQQ DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
6	YAi b EGT FISDY SIYLD AIAQQ DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
7	YAi b EGT FISDY SIYLD AQAQQ DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
8	YAi b EGT FISDY SIYLD QA AA i b DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
9	YAi b EGT FISDY SIYLD QA AK DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
10	YAi b EGT FISDY SIYLD QA AK E FI AW LLAGG PSSGA PPPSC
11	YAi b EGT FISDY SIAMD AIAQQ DFN V NW LLAQK GKKND WKHNI TQC
12	YAi b EGT FISDY SIYLD KQA AA i b E F VNW LLAQK GKKND WKHNI TQC
13	YAi b EGT FISDY SIYLD KQA AA i b E F VNW LLAQK C
14	YAi b EGT FISDY SIYLD QA AA i b E F VNW LLAQK C
15	YAi b EGT FISDY SIAMD KIAQQ DFN V NW LLAQK PSSGA PPPSC
16	YAi b EGT FISDY SIAMD GIAQQ DFN V NW LLAQK PSSGA PPPSC
17	YAi b EGT FISDY SIALE KQAQQ DFN V NW LLAGG PSSGA PPPSC
18	YAi b EGT FISDY SIYLD KQA AQ E F VNW LLAQK PSSGA PPPSC
19	YAi b EGT FISDY SIYLD KQA AA i b E F VNW LLAi b GH PSSGA PPPSC
20	YAi b EGT FISDY SIYLD KQA AA i b E F VNW LLAi b GG PSSGA PPPSC
21	YAi b EGT FISDY SIAi b LD KQA AA i b E F VNW LLAi b GG PSSGA PPPSC
22	YAi b EGT FISDY SIYLD KQA AA i b E F VNW LLAGH PSSGA PPPSC
23	YAi b EGT FISDY SIYLD KQA QK E F VNW LLAi b GG PSSGA PPPSC
24	YAi b EGT FISDY SIAi b LD KQA AA i b E F VNW LLAi b GH PSSGA PPPSC

25	YAibEGT FISDY SIYLD KQAAAib EFVQW LIAibGG PSSGA PPPSC
26	YAibEGT FISDY SIYLD KQAAAib EFVQW LIAGH PSSGA PPPC

[372] 상기 표 1에 기재된 서열에서 Aib로 표기된 아미노산은 비천연형 아미노산인 Aib (aminoisobutyric acid)이다.상기 GIP 유도체 펩타이드는 필요에 따라 C-말단을 아미드화한 GIP 유도체로 이용한다.

[373]

[374] **실시예 2: GIP 유도체의 *in vitro* 활성 측정**

[375] 상기 실시예 1에서 제조된 GIP 유도체의 활성을 측정하기 위해, GIP 수용체가 형질전환된 세포주를 이용하여 *in vitro*에서 세포 활성을 측정하는 방법을 이용하였다. 상기 세포주는 CHO (chinese hamster ovary)에 각 인간 GIP 수용체 유전자를 발현하도록 형질전환된 것으로서, GIP의 활성을 측정하기에 적합하다.

[376] 상기 실시예 1에서 제조된 GIP 유도체의 인간 GIP 수용체에서의 활성 측정을 위해 인간 GIP를 16 nM부터 4배씩 0.000015 nM까지 연속적으로 희석하고, 상기 실시예 1에서 제조된 GIP 유도체를 16 nM 부터 4배씩 0.000015 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GIP 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 μ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 μ l씩 추가 한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액(cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 μ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포 용해물을 LANCE cAMP kit (PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC₅₀값을 산출한 후, 상호 비교하였다.

[377] 인간 GIP 수용체에서 인간 GIP 대비 상대 역가는 하기 표 2에 나타내었다.

[378] [표2]

서열번호	인간 GIP 수용체에서 인간 천연형 GIP 대비 GIP 유도체의 In vitro 활성 (%)
1	49.3%
2	13.9%
3	15.6%
4	10.5%
5	12.1%
6	17.4%
7	19.6%
8	1.9%
9	2.0%
10	13.9%
11	121.9%
12	49.2%
13	31.1%
14	17.4%
15	31.1%
16	11.3%
17	111.4%
18	13.6%
19	66.7%
20	75.3%
21	122.7%
22	71.6%
23	87.6%
24	183.0%
25	78.3%
26	66.7%

[379]

[380] 실시예 3: 지속형 GIP 결합체의 제조

- [381] 상기 실시예 1에서 제조된 GIP 유도체를 포함하는 지속형 결합체를 제조하였다. 구체적으로, 서열번호 11, 17, 21 및 24의 GIP 유도체를 각각 비펩티드성 중합체인 PEG를 통해 면역글로불린 Fc 영역과 연결시켰다.
- [382] 구체적인 지속형 결합체의 제조 공정은 다음과 같으며, 동일한 공정을 서열번호 11, 17, 21 및 24의 GIP 유도체 결합체를 제조하기 위해 반복하였다. 면역글로불린 Fc 영역의 N 말단에 폐길화 시키기 위하여, 면역글로불린 Fc 영역과 MAL-10K PEG-ALD (말레이미드 (maleimide)와 프로피온알데히드 (propionaldehyde) 기를 각각 가지고 있는 10 kDa PEG, NOF, 일본)의 몰비 1:1~2, 전체 단백질 농도 40~60 mg/ml, pH 6.0~6.5, 4~8°C에서 약 3~4시간 반응시켰다. 이때 소듐 사이아노보로하이드라이드 (sodium cyanoborohydride, NaCNBH₃) 환원제를 첨가하여 반응시켰으며, 반응액은 CaptoQ ImpRes (GE Healthcare Life Science, 미국) 컬럼을 이용하여 단일 폐길화된 면역글로불린 Fc 영역을 정제하였다.
- [383] 정제된 단일 폐길화된 면역글로불린 Fc 영역과 GIP 유도체를 결합시키기 위해, 단일 폐길화된 면역글로불린 Fc 영역과 GIP 유도체 (서열번호 11, 17, 21 및 24)의 몰비 1:1~3, 전체 단백질 농도 0.1~0.5 mg/ml로 하여 이소프로판올을 포함하는 버퍼에서 4~8°C에서 약 14~18시간 반응시켰다. 반응액은 Source 15ISO (GE Healthcare Life Science, 미국) 컬럼을 사용하여, 면역글로불린 Fc 영역에 GIP 유도체 (서열번호 11, 17, 21 및 24)가 각각 PEG에 의해 공유결합으로 연결된 결합체를 정제하였다.
- [384] 그 결과, 정제된 서열번호 11의 GIP 유도체-PEG-면역글로불린 Fc 영역 결합체, 정제된 서열번호 17의 GIP 유도체-PEG-면역글로불린 Fc 영역 결합체, 정제된 서열번호 21의 GIP 유도체-PEG-면역글로불린 Fc 영역 결합체, 및 정제된 서열번호 24의 GIP 유도체-PEG-면역글로불린 Fc 영역 결합체가 90% 이상의 고순도로 제조되었음을 확인하였으며, SDS-PAGE 분석 결과는 도 1과 같다.
- [385]
- [386] **실시예 4: 지속형 GIP 결합체의 *in vitro* 활성 측정**
- [387] 상기 실시예 3에서 제조된 지속형 GIP 결합체의 활성을 측정하기 위해, 상기 실시예 2와 동일하게 GIP 수용체가 형질 전환된 세포주를 이용하여 *in vitro*에서 세포 활성을 측정하는 방법을 이용하였다.
- [388] 구체적으로, 지속형 GIP 결합체의 인간 GIP 수용체에서의 활성 측정을 위해 인간 GIP를 16 nM부터 4배씩 0.000015 nM까지 연속적으로 희석하고, 지속형 GIP 결합체를 50 nM부터 4배씩 0.000048 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GIP 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 μ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 μ l씩 추가 한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액(cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 μ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포용해물을

LANCE cAMP kit (PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC₅₀값을 산출한 후, 상호 비교하였다.

[389] 인간 GIP 수용체에서 인간 GIP 대비 상대 역가는 하기 표 3에 나타내었다.

[390] [표3]

서열번호	인간 GIP 수용체에서 인간 천연형 GIP 대비 지속형 GIP 결합체의 In vitro 활성 (%)
11	84.8%
17	153.2%
21	148.5%
24	123.3%

[391] 상기 실시예는 본 발명의 GIP 유도체가 천연형 GIP의 활성을 보유하고, 특히 지속형 결합체로서 제조되었을 때에는 천연형 GIP와 동등하거나 보다 높은 활성을 나타내면서도 반감기가 증가되므로, 약물로서 우수한 성질을 가짐을 나타낸다.

[392]

[393] **실시예 5: 지속형 GIP 결합체의 항염증 *in vitro* 효력 확인**

[394] 혈관염에 대한 지속형 GIP 유도체 결합체의 항염증 효력을 *in vitro* 상에서 확인하기 위하여 인간 단핵구/대식세포 세포주인 THP-1 세포주를 사용하였다. 대식세포는 혈관염 감염조직에서 감염 초기에 사이토카인 및 케모카인들을 분비하여 다른 면역 세포들을 동원하여 염증의 진행을 유도하고, 거대 세포를 형성하는 것으로 알려져 있다. 따라서, 대식세포에서의 항염증 효과를 규명하는 것이 혈관염에 대한 효력을 평가하기 위한 적절한 *in vitro* 시스템이라고 할 수 있다.

[395] THP-1 세포주는 RPMI 1640을 바탕으로 10% FBS (fetal bovine serum), 100 µg/mL 스트렙토마이신, 100 U/mL 페니실린, 그리고 0.05 µM β-머캅토에탄올(β-mercaptoethanol)을 첨가한 배지에서, 37°C, 5% 이산화탄소 조건에서 배양하였다. 세포주에 LPS (Lipopolysaccharide)를 1 µg/mL로 첨가하여 염증 반응을 유도하였고, 이에 천연형 GIP 및 지속형 GIP 유도체의 처리시 LPS에 의한 염증 반응에 어떤 영향을 주는지 확인하였다. 천연형 GIP는 10 µM, 지속형 GIP 유도체는 1 또는 10 µM의 농도로 희석하여 첨가하였다. 지속형 GIP 유도체는 실시예 3에서 제조된 지속형 GIP 결합체(서열번호 17)를 사용하였다.

[396] 처리가 완료된 THP-1 세포주는 RNeasy Mini Kit (Qiagen, U.S.)를 이용하여 RNA를 분리하였고, iScript™ cDNA Synthesis Kit (Bio-rad, U.S.)를 이용하여 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA를 QuantStudio 6 Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems, U.S.)을 이용하여 염증 관련 유전자의 발현 정도를 확인하였다. Delta Delta Ct method를 이용하였으며, housekeeping 유전자로는

beta-actin을 사용하였다. 염증 관련 유전자로서 IL-6, IL-12, IL-1 β , TNF- α 를 확인하였다.

- [397] 도 2A는 천연형 GIP 또는 지속형 GIP 유도체 처리 후 염증 관련 유전자 IL-6, IL-12, IL-1 β , 및 TNF- α 의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.
- [398] 도 2A에 나타낸 바와 같이, LPS를 처리시 염증 반응이 유도되어 상기 염증 관련 유전자들의 발현 정도가 올라가는 것을 확인 할 수 있었고, 천연형 GIP와 지속형 GIP 유도체 처리 시에는 그것들의 발현이 다시 떨어지는 것을 확인 할 수 있었다. 이런 결과는 지속형 GIP 유도체 결합체의 농도 의존적으로 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

[399]

- [400] 추가적으로 THP-1 세포주의 배지 상에서 염증 관련 사이토카인인 TNF- α 의 농도를 측정하기 위하여 LPS 0.1 μ g/mL 로 처리하여 염증 반응을 유도하였고, 천연형 GIP는 1 μ M, 지속형 GIP 유도체는 0.1 또는 1 μ M 의 농도로 희석하여 처리해 주었다. 배지는 Human TNF alpha ELISA Kit (Abcam, U.S.)를 이용하여 정량하였다.

- [401] 도 2B는 천연형 GIP 또는 지속형 GIP 결합체 처리 후 염증 관련 사이토카인 TNF- α 의 농도(ng/mL)를 나타낸 그래프이다.

- [402] 도 2B에 나타낸 바와 같이, LPS를 처리시 배지 상의 TNF- α 의 농도가 올라가는 것을 확인 할 수 있었고, 천연형 GIP와 지속형 GIP 결합체 처리 시에는 다시 감소하는 것을 확인 할 수 있었다.

- [403] 따라서, 지속형 GIP 결합체가 직접적으로 대식세포에 작용하여 LPS로 유도된 염증 반응을 막아 주는 항염증 효력을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 이의 항염증 효과는 GIP의 작용에 의한 것임을 천연형 GIP의 결과로 유추 할 수 있다.

[404]

- [405] 실시예 6: 지속형 GIP 결합체의 항염증 *in vivo* 효력 확인

- [406] 상기 실시예에서 확인한 *in vitro* 효력과 마찬가지로, 지속형 GIP 유도체의 항염증 효력을 *in vivo*상에서 확인하기 위하여 고지방 식이 유도 비만 마우스를 사용하였다. 마우스의 체중은 투여 전에 약 40~60g이었다. 연구 기간 동안 마우스는 군별로 수용되었고 물에 자유롭게 접근하도록 하였다. 빛은 6 AM에서 6 PM까지 꺼두었다.

- [407] 부형제를 투여한 대조군과 지속형 GIP 결합체를 11.7 nmol/kg로 투여한 시험군이 있으며, 투여는 2일 간격으로 하고 실험은 28일째 종료하였다. 지속형 GIP 결합체는 실시예 3에서 제조된 지속형 GIP 결합체(서열번호 17)를 사용하였다. 실험이 종료된 후, 부검을 통해 대동맥을 취하여 RNA를 추출하였다. RNeasy Mini Kit (Qiagen, U.S.)를 이용하여 RNA를 취하였고, iScript™ cDNA Synthesis Kit (Bio-rad, U.S.)를 이용하여 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA를 QuantStudio 6 Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems, U.S.)을 이용하여 염증 관련 유전자의 발현 정도를 확인 하여 대조군과 시험군

차이를 비교하였다.

[408] 도 3은 마우스에 대조군 또는 지속형 GIP 결합체를 투여한 후, 염증 관련 유전자 IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , 및 TNF- α 의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[409] 도 3에 나타낸 바와 같이, 염증 관련 유전자들의 발현 정도를 측정한 결과, 지속형 GIP 결합체를 투여한 투여군이 대조군에 비해 모든 염증 관련 유전자의 발현이 유의적으로 감소한 것을 확인하였다. 따라서, 지속형 GIP 결합체는 우수한 항염증 효과가 있음을 알 수 있었다.

[410]

[411] **실시예 7: 지속형 GIP 결합체의 혈관염 질환 모델에서의 효력 확인**

[412] 혈관염에 대한 지속형 GIP 결합체의 효력을 질환 모델에서 확인하기 위하여 MRL/lpr 마우스를 사용하였다. 해당 마우스의 경우 전신성 염증으로 야기된 대동맥 및 주요 분지를 포함하는 대혈관에 혈관염이 관찰되는 것으로 알려져 있다(Arthritis Rheum. 2003 May;48(5):1445-51). 이에 혈관염 질환 모델로서 선택하였다.

[413] 부형제를 투여한 정상 마우스 대조군과 질환 모델 대조군이 있으며, 상용대조품으로서 사용한 아바타셉트 (abatacept, 오렌시아 주)를 5.7 mg/kg로 투여한 대조군 및 지속형 GIP 결합체를 각각 0.12, 1.05, 또는 3.16 mg/kg로 투여한 시험군이 있다. 부형제 및 약물의 투여는 2일 간격으로 하고 실험은 10주째 종료하였다. 지속형 GIP 결합체는 실시예 3에서 제조된 지속형 GIP 결합체(서열번호 17)를 사용하였다.

[414] 도 4A는 정상 마우스 대조군, 질환 모델(MRL/lpr) 마우스 대조군, 아바타셉트 투여군, 및 지속형 GIP 결합체 투여군의 신장동맥에서, 염증 관련 유전자 MCP-1, IL-1 β , IL-6 또는 TNF- α 의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[415] 도 4A에 나타낸 바와 같이, 염증 관련 유전자들 발현 정도를 측정한 결과, 아바타셉트 투여군 또는 지속형 GIP 결합체 투여군이 질환 모델 대조군에 비해 모든 염증 관련 유전자의 발현이 유의적으로 감소한 것을 확인하였다.

[416] 도 4B는 정상 마우스 대조군, 질환 모델(MRL/lpr) 마우스 대조군, 아바타셉트 투여군, 및 지속형 GIP 결합체 투여군의 신장동맥에서, 혈관 재형성 인자로 알려진 MMP-2와 MMP-9의 상대적인 발현 정도를 나타낸 그래프이다.

[417] 도 4B에 나타낸 바와 같이, 아바타셉트와 달리 지속형 GIP 결합체 투여군이 대조군에 비해 혈관 재형성 유전자의 발현이 감소하는 경향성을 갖는 것을 확인하였다.

[418] 따라서, 지속형 GIP 결합체가 직접적으로 질환 모델에서 혈관에 작용하여 염증 반응을 막아 주는 항염증 효력을 보이는 것뿐만 아니라, 혈관염의 진행에 중요한 역할을 하는 혈관 재형성 인자의 발현도 낮추는 것을 확인할 수 있었다.

[419]

[420] **실시예 8: 지속형 GIP 결합체의 안지오텐신II 주입 마우스에서의 효력 확인**

- [421] 혈관염에 대한 지속형 GIP 결합체의 효력을 질환 모델에서 확인하기 위하여, 안지오텐신II 주입 마우스(AngiotensinII infused 마우스, AngII 마우스)를 사용하였다. 상기 AngII 마우스는 정상 마우스(수컷 C57BL/6N 마우스, DBL Co., Ltd.)에 4주간 AngII(Sigma -Aldrich)를 매일 1.4 mg씩 투여한 마우스이다. 해당 마우스의 경우 고혈압의 질환 모델로 더 잘 알려져 있지만, AngII에 의해 마우스의 동맥벽에 염증이 일어나고 두께가 두꺼워지는 것으로 알려져 있다 (Hypertension, 2004;44:264-270). 이에 혈관염 질환 모델로서 선택하였다. 연구 기간 동안 마우스는 군별로 수용되었고 물에 자유롭게 접근하도록 하였다. 빛은 6 AM에서 6 PM까지 꺼두었다.
- [422] 정상 마우스(수컷 C57BL/6N 마우스, DBL Co., Ltd.) 대조군(Control) 및 질환 모델 대조군(AngII)은 부형제를 투여하였다. 시험군은 지속형 GIP 결합체를 3.163 mg/kg로 투여하였다. 부형제 및 지속형 GIP 결합체의 투여는 2일 간격으로 하고, 실험은 4주째 종료하였다. 지속형 GIP 결합체는 실시예 3에서 제조된 지속형 GIP 결합체(서열번호 17)를 사용하였다.
- [423] 실험이 종료된 후, 부검을 통해 대동맥활과 배대동맥(Abdominal aorta) 두 군데의 대동맥을 취하여 RNA를 추출하였다. RNeasy Mini Kit (Qiagen, U.S.)를 이용하여 RNA를 취하였고, iScript™ cDNA Synthesis Kit (Bio-rad, U.S.)를 이용하여 cDNA를 합성하였다. 합성된 cDNA에 대해 QuantStudio 6 Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems, U.S.)을 이용하여 염증 관련 유전자들의 발현 정도를 확인하여 비교하였다.
- [424] 도 5A는 정상 마우스 대조군, 질환 모델 대조군(AngII 투여 대조군) 및 시험군(지속형 GIP 결합체 3.163 mg/kg)의 대동맥활에서, IL-6 및 TNF- α 유전자의 상대적 발현 정도를 나타낸 그래프이다.
- [425] 도 5B는 정상 마우스 대조군, 질환 모델 대조군(AngII 투여 대조군) 및 시험군(지속형 GIP 결합체 3.163 mg/kg)의 배대동맥에서, IL-6 및 TNF- α 유전자의 상대적 발현 정도를 나타낸 그래프이다.
- [426] 그 결과, 도 5A 및 5B에 나타낸 바와 같이, 대동맥 두 군데 모두에서 지속형 GIP 결합체를 투여한 시험군이 질환 모델 대조군에 비해 IL-6 및 TNF- α 유전자의 발현이 감소한 것을 확인하였다.
- [427] 따라서, 지속형 GIP 결합체가 직접적으로 질환 모델에서 대동맥에 작용하여, 염증 관련 유전자의 발현을 감소시킴으로써, 염증 반응을 막아 주는 항염증 효력을 보이는 것을 확인할 수 있었다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 일반식 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드:
 Tyr-Aib(aminoisobutyric acid)-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39-Xaa40-Xaa41-Xaa42-Xaa43 (일반식 1)
 상기 일반식 1에서,
 Xaa13은 알라닌 (Ala, A), Aib, 티로신 (Tyr, Y), 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 Xaa14는 메티오닌 (Met, M) 또는 류신 (Leu, L)이고,
 Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 Xaa16은 알라닌 (Ala, A), 리신 (Lys, K), 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 Xaa17은 이소류신 (Ile, I) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,
 Xaa20은 글루타민 (Gln, Q), Aib, 또는 리신 (Lys, K)이고,
 Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 Xaa23은 발린 (Val, V) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,
 Xaa24는 아스파라긴 (Asn, N), 알라닌 (Ala, A), 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 Xaa27은 류신 (Leu, L) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,
 Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 Xaa29는 글루타민 (Gln, Q) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 Xaa30은 리신 (Lys, K), 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 Xaa31은 프롤린 (Pro, P), 글리신 (Gly, G), 또는 시스테인 (Cys, C)이고,
 Xaa32는 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이거나, 부존재하고,
 Xaa33은 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이거나, 부존재하고,
 Xaa34는 글리신 (Gly, G) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이거나, 부존재하고,
 Xaa35는 알라닌 (Ala, A) 또는 아스파르트산 (Asp, D)이거나, 부존재하고,
 Xaa36은 프롤린 (Pro, P) 또는 트립토판 (Trp, W)이거나, 부존재하고,
 Xaa37은 프롤린 (Pro, P) 또는 리신 (Lys, K)이거나, 부존재하고,
 Xaa38은 프롤린 (Pro, P) 또는 히스티딘 (His, H)이거나, 부존재하고,
 Xaa39는 세린 (Ser, S), 아스파라긴 (Asn, N), 또는 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재하고,
 Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 또는 이소류신 (Ile, I)이거나, 부존재하고,
 Xaa41은 트레오닌 (Thr, T)이거나, 부존재하고,
 Xaa42는 글루타민 (Gln, Q)이거나, 부존재하고,

- Xaa43은 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재함.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, GIP(glucose-dependent insulinotropic peptide) 수용체에 대해 활성을 갖는 것인, 펩타이드.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서, 하기 일반식 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것인 펩타이드:
 Tyr-Aib(aminoisobutyric acid)-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39-Xaa40-Xaa41-Xaa42-Xaa43 (일반식 2)
 상기 일반식 2에서,
 Xaa13은 알라닌 (Ala, A), Aib, 또는 티로신 (Tyr, Y)이고,
 Xaa14는 메티오닌 (Met, M) 또는 류신 (Leu, L)이고,
 Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 Xaa16은 알라닌 (Ala, A) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 Xaa17은 이소류신 (Ile, I) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,
 Xaa20은 글루타민 (Gln, Q), Aib, 또는 리신 (Lys, K)이고,
 Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 Xaa24는 아스파라긴 (Asn, N), 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 Xaa27는 류신 (Leu, L) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,
 Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 Xaa29는 글루타민 (Gln, Q) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 Xaa30은 리신 (Lys, K), 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 Xaa31은 프롤린 (Pro, P) 또는 글리신 (Gly, G)이고,
 Xaa32는 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 Xaa33은 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 Xaa34는 글리신 (Gly, G) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이고,
 Xaa35는 알라닌 (Ala, A) 또는 아스파르트산(Asp, D)이고,
 Xaa36은 프롤린 (Pro, P) 또는 트립토판 (Trp, W)이고,
 Xaa37은 프롤린 (Pro, P) 또는 리신 (Lys, K)이고,
 Xaa38은 프롤린 (Pro, P) 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 Xaa39는 세린 (Ser, S), 아스파라긴 (Asn, N), 또는 시스테인 (Cys, C)이고,
 Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 또는 이소류신 (Ile, I)이거나, 부존재하고,
 Xaa41은 트레오닌 (Thr, T)이거나, 부존재하고,
 Xaa42는 글루타민 (Gln, Q)이거나, 부존재하고,
 Xaa43은 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재함.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서, 하기 일반식 3으로 표시되는 아미노산 서열을

포함하는 것인 펩타이드:

Tyr-Aib(aminoisobutyric

acid)-Glu-Gly-Thr-Phe-Ile-Ser-Asp-Tyr-Ser-Ile-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Ala-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Val-Asn-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Xaa32-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39-Xaa40-Xaa41-Xaa42-Xaa43 (일반식 3)

상기 일반식 3에서,

Xaa13은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,

Xaa14는 메티오닌 (Met, M) 또는 류신 (Leu, L)이고,

Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,

Xaa16은 알라닌 (Ala, A) 또는 리신 (Lys, K)이고,

Xaa17은 이소류신 (Ile, I) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,

Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,

Xaa20은 글루타민 (Gln, Q) 또는 Aib이고,

Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,

Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,

Xaa29는 글루타민 (Gln, Q) 또는 글리신 (Gly, G)이고,

Xaa30은 리신 (Lys, K), 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,

Xaa31은 프롤린 (Pro, P) 또는 글리신 (Gly, G)이고,

Xaa32는 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,

Xaa33은 세린 (Ser, S) 또는 리신 (Lys, K)이고,

Xaa34는 글리신 (Gly, G) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이고,

Xaa35는 알라닌 (Ala, A) 또는 아스파르트산 (Asp, D)이고,

Xaa36은 프롤린 (Pro, P) 또는 트립토판 (Trp, W)이고,

Xaa37은 프롤린 (Pro, P) 또는 리신 (Lys, K)이고,

Xaa38은 프롤린 (Pro, P) 또는 히스티딘 (His, H)이고,

Xaa39는 세린 (Ser, S) 또는 아스파라긴 (Asn, N)이고,

Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 또는 이소류신 (Ile, I)이고,

Xaa41은 트레오닌 (Thr, T)이거나, 부존재하고,

Xaa42는 글루타민 (Gln, Q)이거나, 부존재하고,

Xaa43은 시스테인 (Cys, C)이거나, 부존재함.

[청구항 5]

청구항 4에 있어서, 상기 일반식 3에서,

Xaa13은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,

Xaa14는 류신 (Leu, L)이고,

Xaa15는 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,

Xaa16은 리신 (Lys, K)이고,

Xaa17은 글루타민 (Gln, Q)이고,

Xaa19는 글루타민 (Gln, Q) 또는 알라닌 (Ala, A)이고,

Xaa20은 글루타민 (Gln, Q) 또는 Aib이고,
 Xaa21은 아스파르트산 (Asp, D) 또는 글루탐산 (Glu, E)이고,
 Xaa28은 알라닌 (Ala, A) 또는 Aib이고,
 Xaa29는 글루타민 (Gln, Q)이고,
 Xaa30은 글리신 (Gly, G), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 Xaa31은 프롤린 (Pro, P)이고,
 Xaa32는 세린 (Ser, S)이고,
 Xaa33은 세린 (Ser, S)이고,
 Xaa34는 글리신 (Gly, G)이고,
 Xaa35는 알라닌 (Ala, A)이고,
 Xaa36은 프롤린 (Pro, P)이고,
 Xaa37은 프롤린 (Pro, P)이고,
 Xaa38은 프롤린 (Pro, P)이고,
 Xaa39는 세린 (Ser, S)이고,
 Xaa40은 시스테인 (Cys, C) 이고,
 Xaa41 내지 Xaa43은 부존재하는 것인, 펩타이드.

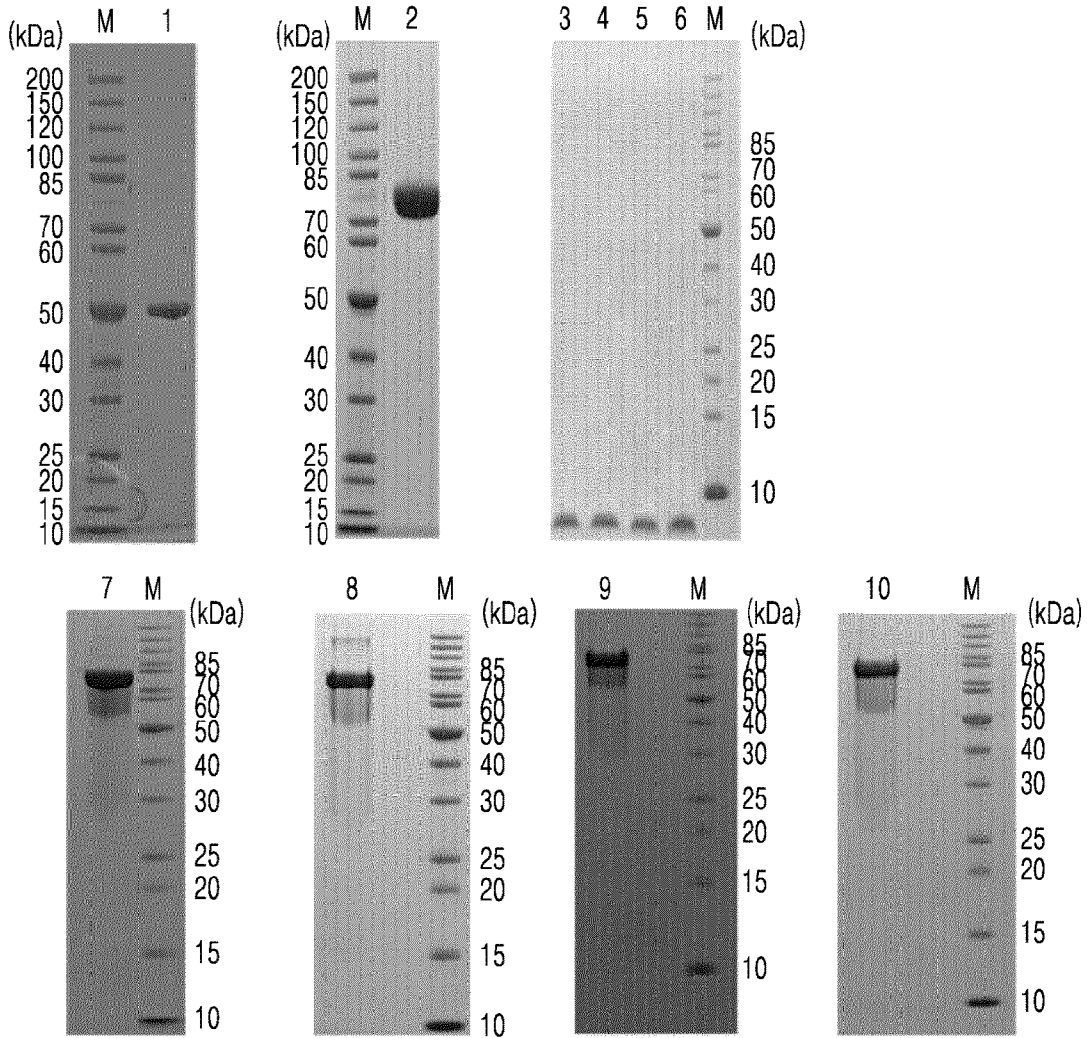
- [청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 26으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 펩타이드.
- [청구항 7] 청구항 1에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 및 19 내지 26으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 펩타이드.
- [청구항 8] 청구항 1에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 11, 17, 21 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것인, 펩타이드.
- [청구항 9] 청구항 1에 있어서, 상기 펩타이드는 이의 C-말단이 변형되지 않았거나 아미드화된 것인, 펩타이드.
- [청구항 10] 청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항의 펩타이드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드.
- [청구항 11] 청구항 10의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.
- [청구항 12] 청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항의 펩타이드와 생체 내 반감기를 증가시키는 생체적합성 물질이 결합된, 결합체.
- [청구항 13] 청구항 12에 있어서, 상기 생체적합성 물질은 고분자 중합체, 지방산, 콜레스테롤, 알부민 및 이의 단편, 알부민 결합물질, 특정 아미노산 서열의 반복단위의 중합체, 항체, 항체 단편, FcRn 결합 물질, 생체 내 결합조직, 뉴클레오티드, 피브로넥틴, 트랜스페린(Transferrin), 당류(saccharide), 헤파린, 및 엘라스틴으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 결합체.

- [청구항 14] 청구항 13에 있어서, 상기 고분자 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜-프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리옥시에틸화폴리올, 폴리비닐알콜, 다당류, 폴리비닐에틸에테르, 생분해성 고분자, 지질 중합체, 키틴, 히알루론산, 올리고뉴클레오티드 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 결합체.
- [청구항 15] 청구항 12에 있어서, 상기 생체적합성 물질은 FcRn 결합 물질인 것인, 결합체.
- [청구항 16] 청구항 15에 있어서, 상기 FcRn 결합 물질은 면역글로불린 Fc 영역인 것인, 결합체.
- [청구항 17] 청구항 16에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 (a) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인; (b) CH1 도메인 및 CH2 도메인; (c) CH1 도메인 및 CH3 도메인; (d) CH2 도메인 및 CH3 도메인; (e) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 중 1개 또는 2개 이상의 도메인과 면역글로불린 힌지 영역 또는 힌지 영역의 일부와의 조합; 및 (f) 중쇄 불변영역 각 도메인과 경쇄 불변영역의 이량체로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 결합체.
- [청구항 18] 청구항 16에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 비당쇄화된 것인, 결합체.
- [청구항 19] 청구항 16에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG4 Fc 영역인 것인, 결합체.
- [청구항 20] 청구항 16에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 인간 IgG4 유래의 비당쇄화된 Fc 영역인 것인, 결합체.
- [청구항 21] 청구항 12에 있어서, 상기 펩타이드는 링커를 통해 생체적합성 물질과 연결되는 것인, 결합체.
- [청구항 22] 청구항 21에 있어서, 상기 링커는 펩타이드, 지방산, 당류(saccharide), 고분자 중합체, 저분자 화합물, 뉴클레오티드 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인, 결합체.
- [청구항 23] 청구항 22에 있어서, 상기 고분자 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜-프로필렌 글리콜 공중합체, 폴리옥시에틸화폴리올, 폴리비닐알콜, 다당류, 폴리비닐에틸에테르, 생분해성 고분자, 지질 중합체, 키틴, 히알루론산, 올리고뉴클레오티드 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 결합체.
- [청구항 24] 청구항 21에 있어서, 상기 링커는 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 것인, 결합체.
- [청구항 25] 청구항 24에 있어서, 상기 에틸렌글리콜 반복 단위 부분의 화학식량은 1 내지 100 kDa 범위에 있는 것인, 결합체.
- [청구항 26] 청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항의 펩타이드, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 용매화물, 또는 청구항 12 내지 청구항 25 중

어느 한 항의 결합체를 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

- [청구항 27] 청구항 26에 있어서, 상기 염증성 또는 자가면역 질환은 혈관염; 류마티스성 관절염; 쇼그렌증후군; 시신경척수염; 특발성 혈소판감소성 자반증; 혈전성 혈소판감소성 자반증; 자가면역 혈소판감소증; 긴선; IgA 신장병증; IgM 다발신경병증; 중증 근무력증; 당뇨병; 레이노증후군; 및 사구체신염으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 28] 청구항 27에 있어서, 상기 혈관염은 대혈관 혈관염, 중혈관 혈관염, 또는 소혈관 혈관염인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 29] 청구항 27에 있어서, 상기 혈관염은 거대세포동맥염; 타카야수동맥염; 코간증후군에서 대동맥염; 척추관절증에서 대동맥염; 고립성 대동맥염; 가와사키병; 결절성다발동맥염; ANCA 연관 혈관염; 육아종증 다발혈관염; 현미경적 다발혈관염; 호산구성 육아종증 다발혈관염; 중추신경계 원발성 맥관염; IgA 혈관염; 류마티스 관절염 관련 혈관염, 전신홍반루푸스 관련 혈관염, 쇼그렌증후군 관련 혈관염; 한랭글로불린혈관염; 및 약물 유발 혈관염으로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 30] 청구항 26에 있어서, 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함하는 것인, 약학적 조성물.

[도 1]



(비환원 조건)

M : 단백질 사이즈 마커(marker)

1 : 면역글로불린 Fc

2 : PEG-면역글로불린 Fc

3 : GIP 유도체 (서열번호 11)

4 : GIP 유도체 (서열번호 17)

5 : GIP 유도체 (서열번호 21)

6 : GIP 유도체 (서열번호 24)

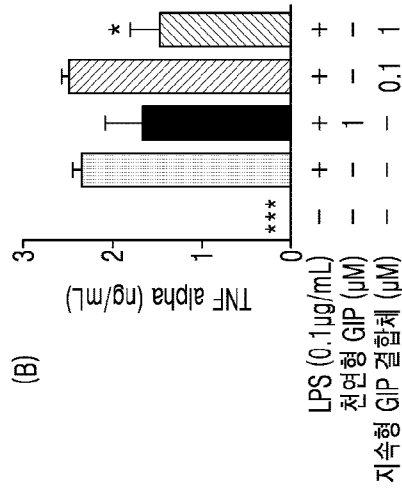
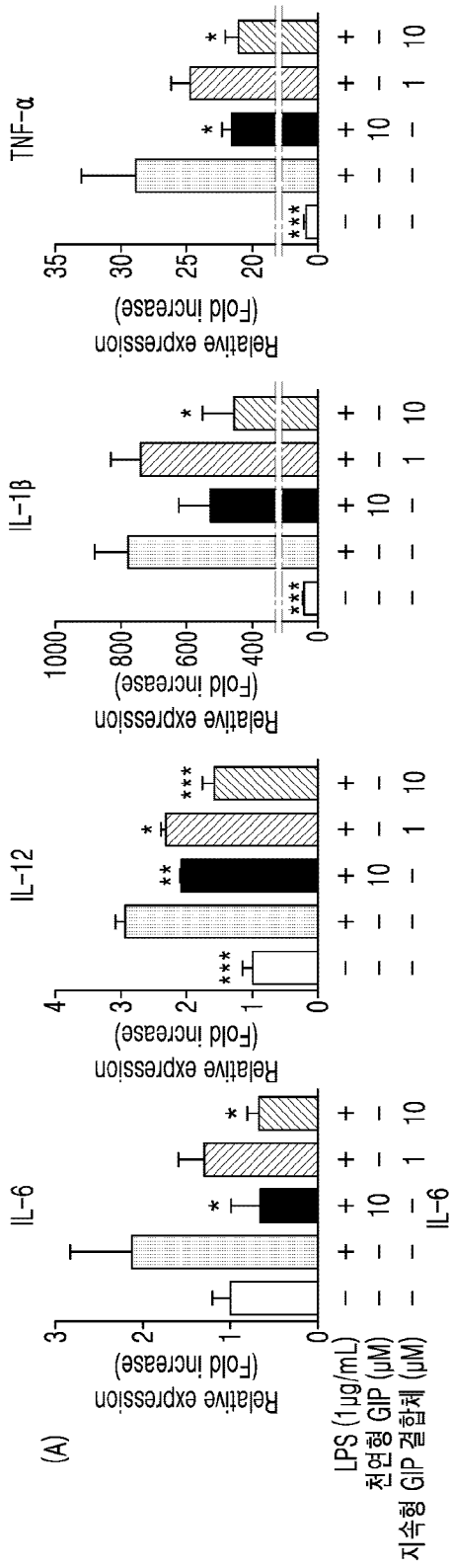
7 : 지속형 GIP 유도체 (서열번호 11) 결합체

8 : 지속형 GIP 유도체 (서열번호 17) 결합체

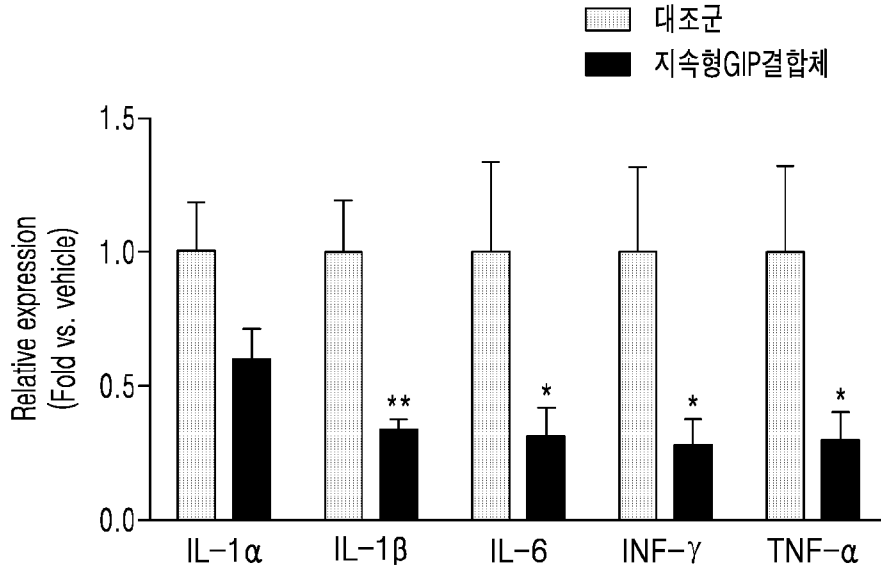
9 : 지속형 GIP 유도체 (서열번호 21) 결합체

10 : 지속형 GIP 유도체 (서열번호 24) 결합체

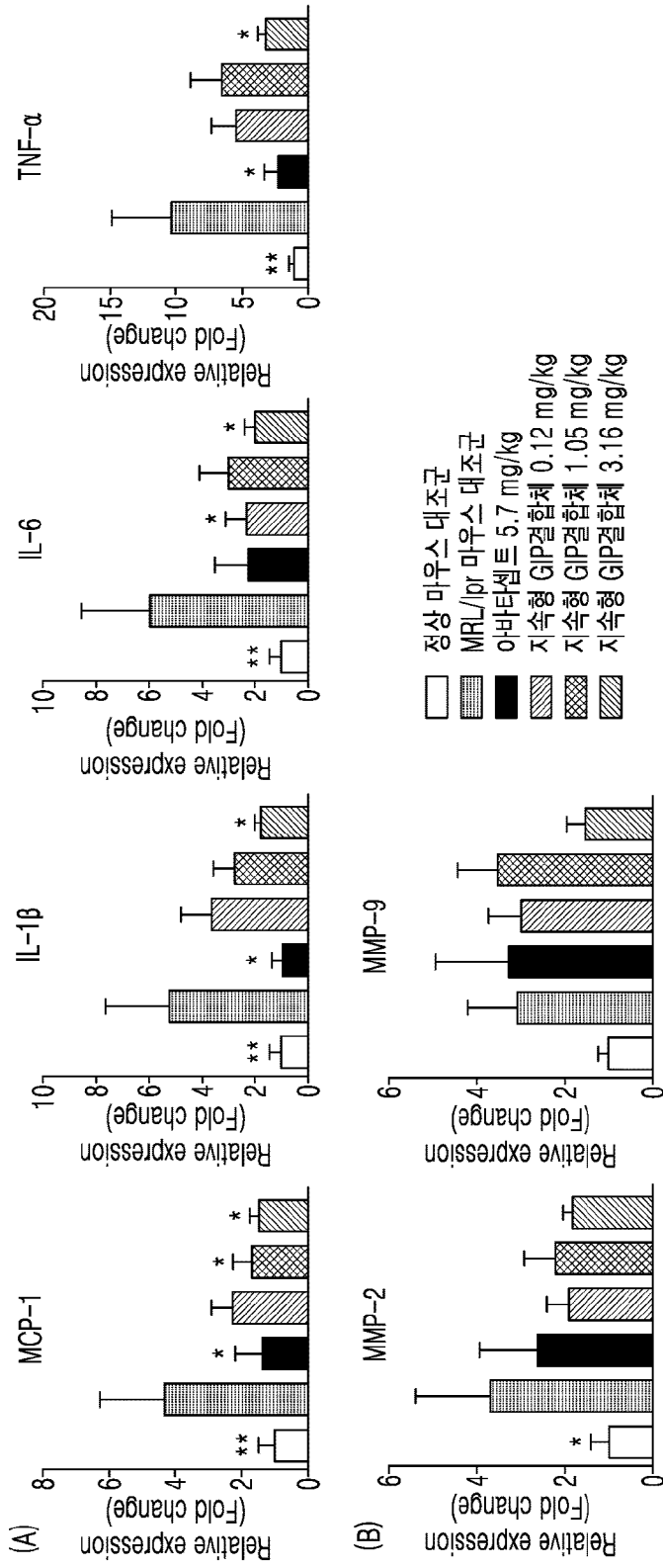
[도2]



[도3]

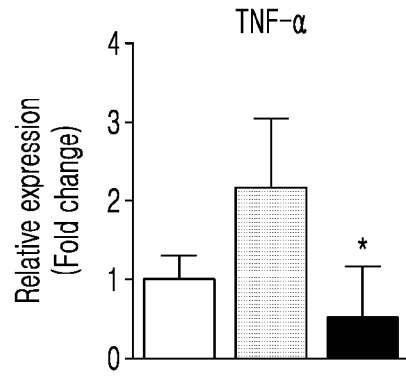
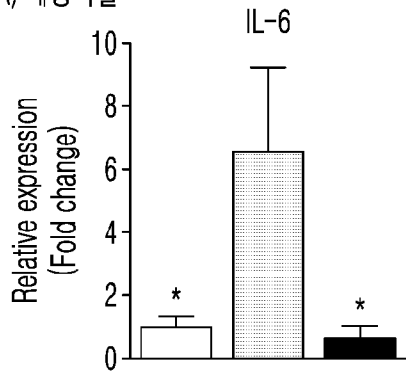


[도 4]

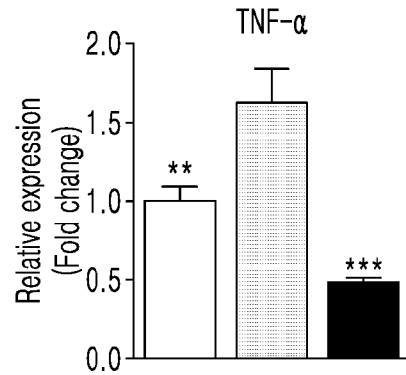
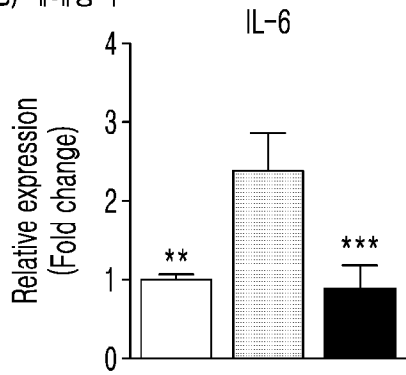


[도5]

(A) 대동맥혈



(B) 배대동맥



□ 정상 마우스 대조군
▨ Ang II 투여 대조군
■ 지속형 GIP결합체 3.163 mg/kg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/014456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 14/00(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61K 47/65(2017.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61K 38/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K 14/00(2006.01); A61K 38/17(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61P 1/08(2006.01); C07K 14/605(2006.01); C12N 1/19(2006.01); C12N 15/09(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: GIP 수용체(GIP receptor), 작용제(agonist), 펩타이드(peptide), 결합체(conjugate), 생체적합성 물질(biocompatible material), 반감기(half-life)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020-067575 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 02 April 2020 (2020-04-02) See paragraphs [0007], [0017], [0340]-[0342] and [0380]-[0381].	1-14,21-25
Y		15-20
Y	KR 10-2019-0104958 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 11 September 2019 (2019-09-11) See paragraphs [0483], [0485], [0491], [0519] and [0530].	15-20
A	RASHAD, Nearmeen M. et al. Serum and expression profiles of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in correlation with cardiometabolic risk factors among patients with systemic lupus erythematosus. The Egyptian Journal of Internal Medicine. 2019, vol. 31, pp. 754-762. See entire document.	1-25
A	WO 2018-152172 A1 (VANDERBILT UNIVERSITY) 23 August 2018 (2018-08-23) See entire document.	1-25
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 January 2022		Date of mailing of the international search report 24 January 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/014456

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2017-503474 A (ZEALAND PHARMA AS) 02 February 2017 (2017-02-02) See entire document.	1-25
<hr/>		

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: **27-30**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 27-30 refer to claim 26 which violates the manner of referring to dependent claims (PCT Rule 6.4(a)), and thus are unclear.

3. Claims Nos.: **26**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/014456

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020-067575	A1	02 April 2020	EP	3856339	A1	04 August 2021
KR	10-2019-0104958	A	11 September 2019	CN	108699125	A	23 October 2018
				CN	109071624	A	21 December 2018
				EP	3398961	A1	07 November 2018
				EP	3398962	A1	07 November 2018
				JP	2019-504055	A	14 February 2019
				JP	2019-504057	A	14 February 2019
				JP	2020-128428	A	27 August 2020
				JP	2020-171287	A	22 October 2020
				JP	6712322	B2	17 June 2020
				JP	6712323	B2	17 June 2020
				KR	10-2017-0080521	A	10 July 2017
				KR	10-2017-0080522	A	10 July 2017
				KR	10-2019-0060749	A	03 June 2019
				KR	10-2019-0062344	A	05 June 2019
				KR	10-2019-0105542	A	17 September 2019
				KR	10-2020-0095436	A	10 August 2020
				KR	10-2020-0096184	A	11 August 2020
				KR	10-2179391	B1	16 November 2020
				KR	10-2179392	B1	16 November 2020
				KR	10-2285377	B1	04 August 2021
				KR	10-2285378	B1	04 August 2021
				US	10370426	B2	06 August 2019
				US	10400020	B2	03 September 2019
				US	10981967	B2	20 April 2021
				US	2018-0311315	A1	01 November 2018
				US	2019-0002520	A1	03 January 2019
				US	2019-0153060	A1	23 May 2019
				US	2019-0218269	A1	18 July 2019
				US	2021-0188937	A1	24 June 2021
				WO	2017-116204	A1	06 July 2017
				WO	2017-116205	A1	06 July 2017
WO	2018-152172	A1	23 August 2018	US	2019-0358299	A1	28 November 2019
JP	2017-503474	A	02 February 2017	CN	105829339	A	03 August 2016
				EP	3066117	A1	14 September 2016
				EP	3066117	B1	02 January 2019
				JP	2020-045362	A	26 March 2020
				KR	10-2016-0074008	A	27 June 2016
				KR	10-2310392	B1	13 October 2021
				US	10131702	B2	20 November 2018
				US	11111285	B2	07 September 2021
				US	2016-0257729	A1	08 September 2016
				US	2019-0270789	A1	05 September 2019
				US	2021-0363213	A1	25 November 2021
				WO	2015-067716	A1	14 May 2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07K 14/00(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61K 47/65(2017.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61K 38/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07K 14/00(2006.01); A61K 38/17(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61P 1/08(2006.01); C07K 14/605(2006.01); C12N 1/19(2006.01); C12N 15/09(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: GIP 수용체(GIP receptor), 작용제(agonist), 펩타이드(peptide), 결합체(conjugate), 생체적합성 물질(biocompatible material), 반감기(half-life)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X Y	WO 2020-067575 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 2020.04.02 단락 [0007], [0017], [0340]-[0342], [0380]-[0381] 참조.	1-14,21-25 15-20
Y	KR 10-2019-0104958 A (한미약품 주식회사) 2019.09.11 단락 [0483], [0485], [0491], [0519], [0530] 참조.	15-20
A	RASHAD, NEARMEEN M. 등, 'Serum and expression profiles of glucose-dependent insulinotropic polypeptide in correlation with cardiometabolic risk factors among patients with systemic lupus erythematosus', The Egyptian Journal of Internal Medicine, 2019, 31권, 페이지 754-762 전체 문헌 참조.	1-25
A	WO 2018-152172 A1 (VANDERBILT UNIVERSITY) 2018.08.23 전체 문헌 참조.	1-25
A	JP 2017-503474 A (ZEALAND PHARMA AS) 2017.02.02 전체 문헌 참조.	1-25
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2022년01월24일 (24.01.2022)	2022년01월24일 (24.01.2022)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대 전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	허주형 전화번호 +82-42-481-5373	

제1기재란 핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.
 - a. 아래의 형태로 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
 - 부록 C/ST.25 텍스트 파일
 - 서면 혹은 이미지 파일
 - b. PCT 규칙 13의3.1(a)에 따라 국제출원과 함께 국제조사만을 목적으로 부록 C/ST.25 텍스트 파일의 형태로 제출된 서열목록
 - c. 국제조사만을 목적으로 국제출원일 이후에 아래 형태로 제출된 서열목록
 - 부록 C/ST.25 텍스트 파일 (규칙 13의3.1(a))
 - 서면 혹은 이미지 파일 (규칙 제13의3.1(b) 및 시행세칙 713).

2. 추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시 출원의 일부를 구성하는 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.

3. 추가 의견:

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. 청구항:
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,

2. 청구항: **27-30**
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
청구항 27-30은 종속항 기재방법(PCT 규칙 6.4(a))을 위반한 청구항 26을 인용하고 있어 불명료합니다.

3. 청구항: **26**
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2020-067575 A1	2020/04/02	EP 3856339 A1	2021/08/04
KR 10-2019-0104958 A	2019/09/11	CN 108699125 A	2018/10/23
		CN 109071624 A	2018/12/21
		EP 3398961 A1	2018/11/07
		EP 3398962 A1	2018/11/07
		JP 2019-504055 A	2019/02/14
		JP 2019-504057 A	2019/02/14
		JP 2020-128428 A	2020/08/27
		JP 2020-171287 A	2020/10/22
		JP 6712322 B2	2020/06/17
		JP 6712323 B2	2020/06/17
		KR 10-2017-0080521 A	2017/07/10
		KR 10-2017-0080522 A	2017/07/10
		KR 10-2019-0060749 A	2019/06/03
		KR 10-2019-0062344 A	2019/06/05
		KR 10-2019-0105542 A	2019/09/17
		KR 10-2020-0095436 A	2020/08/10
		KR 10-2020-0096184 A	2020/08/11
		KR 10-2179391 B1	2020/11/16
		KR 10-2179392 B1	2020/11/16
		KR 10-2285377 B1	2021/08/04
		KR 10-2285378 B1	2021/08/04
		US 10370426 B2	2019/08/06
		US 10400020 B2	2019/09/03
		US 10981967 B2	2021/04/20
		US 2018-0311315 A1	2018/11/01
		US 2019-0002520 A1	2019/01/03
		US 2019-0153060 A1	2019/05/23
		US 2019-0218269 A1	2019/07/18
		US 2021-0188937 A1	2021/06/24
		WO 2017-116204 A1	2017/07/06
		WO 2017-116205 A1	2017/07/06
WO 2018-152172 A1	2018/08/23	US 2019-0358299 A1	2019/11/28
JP 2017-503474 A	2017/02/02	CN 105829339 A	2016/08/03
		EP 3066117 A1	2016/09/14
		EP 3066117 B1	2019/01/02
		JP 2020-045362 A	2020/03/26
		KR 10-2016-0074008 A	2016/06/27
		KR 10-2310392 B1	2021/10/13
		US 10131702 B2	2018/11/20
		US 11111285 B2	2021/09/07
		US 2016-0257729 A1	2016/09/08
		US 2019-0270789 A1	2019/09/05
		US 2021-0363213 A1	2021/11/25
		WO 2015-067716 A1	2015/05/14