

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2023년 6월 22일 (22.06.2023)



(10) 국제공개번호
WO 2023/113300 A1

(51) 국제특허분류: A61K 38/08 (2006.01) C07K 7/06 (2006.01) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2022/019093

(22) 국제출원일: 2022년 11월 29일 (29.11.2022)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2021-0178126 2021년 12월 13일 (13.12.2021) KR
10-2022-0119589 2022년 9월 21일 (21.09.2022) KR

(71) 출원인: 주식회사 아이바이오킨코리아 (EYEBIOKO-REA, INC.) [KR/KR]; 47397 부산광역시 부산진구 진사로83번길 81, 2층, Busan (KR).

(72) 발명자: 양재욱 (YANG, Jaewook); 48099 부산광역시 해운대구 달맞이길 30, 7808호, Busan (KR). 조윤석 (CHO, Yunseok); 16323 경기도 수원시 장안구 정자동로41번길 12, 756동 1803호, Gyeonggi-do (KR). 장진욱 (JANG, Jin Wook); 03905 서울특별시 마포구 상암산로 1길 57, 603동 1202호, Seoul (KR). 안별님 (AHN, Byul Nim); 47327 부산광역시 부산진구 가야대로498번길 40, 1002호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 최은선 (CHOI, Eun Sun); 06646 서울특별시 서초구 서초대로48길 20, 4층, 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, CV, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR).

(54) Title: COMPOSITION FOR TREATING MACULAR DEGENERATION COMPRISING NOVEL PEPTIDE

(54) 발명의 명칭: 신규한 펩타이드를 포함하는 황반변성의 치료용 조성물

(57) Abstract: The present invention relates to a composition for preventing or treating macular degeneration comprising a novel peptide. Specifically, since the peptide of the present invention has the excellent effect of inhibiting choroidal neovascularization, which is a major cause of macular degeneration, and shows excellent stability and solubility, the peptide can be developed as an excellent treatment agent for macular degeneration.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 펩타이드를 포함하는 황반변성의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 펩타이드는 황반변성의 주요 발병 원인인 맥락막 혈관신생을 억제하는 우수한 효과를 가지고, 우수한 안정성 및 용해도를 나타내기 때문에, 우수한 황반변성 치료제로 개발이 가능하다.



WO 2023/113300 A1

명세서

발명의 명칭: 신규한 펩타이드를 포함하는 황반변성의 치료용 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 펩타이드를 포함하는 황반변성의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명의 펩타이드는 황반변성의 주요 발병 원인인 맥락막혈관신생을 억제하는 효과를 가지며, 우수한 안정성 및 용해도를 갖는다.

[2]

배경기술

- [3] 황반은 망막이라는 안구 내 신경층에서 가장 중요한 역할을 수행하는 부위로, 약 1.5mm의 반지름을 가지는 망막의 중심부위이며, 이 부위에는 빛을 느낄 수 있는 광수용체가 밀집되어 있다. 따라서 황반은 망막의 중심부로 시력의 대부분을 담당한다. 황반변성은 이러한 황반이 노화, 유전적인 요인, 독성, 염증 등에 의해 변성되는 질환이다. 황반이 변성되면서 시력이 감소되고, 심할 경우 시력을 완전히 잃기도 한다.

- [4] 황반변성은 크게 비삼출성(건성)과 삼출성(습성)으로 구분하게 되는데, 비삼출성 황반변성은 전체 황반변성의 80-90%를 차지하고 있으며 망막 및 맥락막 위축이 나타나는 후기를 제외하고는 대부분 시력에 큰 영향을 주지 않는다. 그러나 삼출성 황반변성으로 진행할 수 있어 주의가 필요하다. 삼출성 황반변성은 전체 황반변성의 10-20% 정도를 차지하지만, 치료하지 않고 그대로 방치해두면 시력이 빠르게 저하되어 많은 환자들이 진단 후 2년 내에 실명에 이르게 된다.

- [5] 삼출성 황반변성은 맥락막 신생혈관이 발생한 단계로, 시력 예후가 매우 나빠서 65세 이상 인구에서 실명의 빈도가 가장 높은 질환이다. 맥락막이라 불리는 혈관층은 망막층에 영양물질을 공급하고 망막세포에서 나오는 대사물질을 제거하는 역할을 한다. 그러나 노화 등의 원인으로 인해 맥락막의 혈관이 망막세포 부분까지 뚫고 나와 비정상적으로 생성되는 경우가 있는데, 이때의 비정상적인 혈관들을 맥락막 신생혈관이라고 한다. 이 혈관은 비정상적인 혈관이기 때문에 매우 약하고 터지기 쉬워 삼출물과 혈액이 흘러나와 황반 부위에 손상을 입히게 된다.

- [6] 황반변성의 치료는 비삼출성 황반변성의 경우 황반변성의 진행을 늦추는 것으로 알려진 항산화 비타민제의 복용과 황반변성의 위험인자인 고혈압, 고지혈증 등에 대한 치료를 한다. 삼출성 황반변성의 경우 열레이저광응고술, 광역화치료, 항체주사, 유리체절제술 등이 있으나, 아직까지 완전한 치료법은 없고 이에 관한 활발한 연구가 진행 중이다. 최근에는 애플리버셉트, 라니비주맙, 베바시주맙과 같은 항혈관내피성장인자 항체(Anti-VEGF

antibody)를 눈 속으로 주사하는 방법이 주로 사용되고 있으나, 반복적인 투여해야 하고 고가의 비용 등의 단점이 있다.

- [7] 이에, 본 발명자들은 황반변성을 효과적으로 치료할 수 있는 물질에 대한 연구 결과, 우수한 안정성 및 용해도뿐만 아니라 맥락막 혈관신생을 억제하는 우수한 효과를 갖는 신규한 펩타이드 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

[8]

[9] [선행기술문헌]

[10] [특허문헌]

[11] (특허문헌 1) 한국공개특허 제10-2020-0060397호

[12]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [13] 본 발명은 화학식 1로 표시되는 펩타이드를 포함하는 황반변성의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

- [14] 또한, 본 발명은 서열번호 1 내지 45의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 포함하는 황반변성의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[15]

과제 해결 수단

- [16] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 황반변성 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[17] [화학식 1]

[18] $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$

[19] 상기 식에서, X_1 은 프롤린(Proline),

트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline),

트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-hydroxy-D-proline),

시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline),

4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline),

4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline),

4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-dimethyl-L-proline), 및

트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,

[20] X_2 는 글리신(Glycine)이고,

[21] X_3 은 글루타민(Glutamine) 또는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,

[22] X_4 는 아스파르테이트(Aspartate), D-아스파르테이트(D-Aspartate),

글루타메이트(Glutamate), 및 D-글루타메이트(D-Glutamate)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,

- [23] X₅는 비극성 아미노산(non-polar amino acid)이고,
 [24] X₆는 없거나, 류신(Leucine) 또는 D-류신(D-Leucine)이고,
 [25] X₇는 없거나, 알라닌(Alanine), D-알라닌(D-Alanine), 및 알라닌-이소프로필에스테르(Alanine-isopropyl ester)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [26] 여기서, X₆이 없는 경우, X₇도 없다.
 [27] 일 실시태양에서, 상기 식에서 X₁은 프롤린(Proline), 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline), 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-hydroxy-D-proline), 시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline), 4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline), 4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline), 4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-dimethyl-L-proline), 및 트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [28] X₂는 글리신(Glycine)이고,
 [29] X₃는 글루타민(Glutamine) 또는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,
 [30] X₄는 아스파르테이트(Aspartate), D-아스파르테이트(D-Aspartate), 글루타메이트(Glutamate), 및 D-글루타메이트(D-Glutamate)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [31] X₅는 글리신(Glycine), 페닐-글리신(phenyl-Glycine), 알라닌(Alanine), 발린(Valine), 류신(Leucine), tert-류신(tert-Leucine) 및 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [32] X₆는 없거나, 류신(Leucine) 또는 D-류신(D-Leucine)이고,
 [33] X₇는 없거나, 알라닌(Alanine), D-알라닌(D-Alanine), 및 알라닌-이소프로필에스테르(Alanine-isopropyl ester)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산일 수 있고, 여기서, X₆이 없는 경우, X₇도 없다.
 [34] 일 실시태양에서, 상기 식에서 X₁은 프롤린(Proline), 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline), 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-hydroxy-D-proline), 시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline), 4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline), 4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline), 4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-dimethyl-L-proline), 및 트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [35] X₂는 글리신(Glycine)이고,

- [36] X₃은 글루타민(Glutamine) 또는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,
 [37] X₄는 아스파르테이트(Aspartate), D-아스파르테이트(D-Aspartate), 글루타메이트(Glutamate), 및 D-글루타메이트(D-Glutamate)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [38] X₅는 비극성 아미노산(non-polar amino acid)이고,
 [39] X₆은 류신(Leucine) 또는 D-류신(D-Leucine)이고,
 [40] X₇은 알라닌(Alanine), D-알라닌(D-Alanine), 및 알라닌-이소프로필에스테르(Alanine-isopropyl ester)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산일 수 있다.
- [41] 일 실시태양에서, 상기 식에서 X₁은 프롤린(Proline), 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline), 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-hydroxy-D-proline), 시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline), 4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline), 4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline), 4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-dimethyl-L-proline), 및 트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [42] X₂는 글리신(Glycine)이고,
 [43] X₃은 글루타민(Glutamine) 또는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,
 [44] X₄는 아스파르테이트(Aspartate), D-아스파르테이트(D-Aspartate), 글루타메이트(Glutamate), 및 D-글루타메이트(D-Glutamate)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 [45] X₅는 글리신(Glycine), 페닐-글리신(phenyl-Glycine), 알라닌(Alanine), 발린(Valine), 류신(Leucine), tert-류신(tert-Leucine) 및 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,,
 [46] X₆은 류신(Leucine) 또는 D-류신(D-Leucine)이고,
 [47] X₇은 알라닌(Alanine), D-알라닌(D-Alanine), 및 알라닌-이소프로필에스테르(Alanine-isopropyl ester)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산일 수 있다.
- [48] 일 실시태양에서, 상기 식에서 X₁은 프롤린(Proline), 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline), 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-hydroxy-D-proline), 시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline), 4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline), 4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline), 4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-dimethyl-L-proline), 및

- 트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
- [49] X₂는 글리신(Glycine)이고,
- [50] X₃은 글루타민(Glutamine) 또는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,
- [51] X₄는 글루타메이트(Glutamate) 또는 D-글루타메이트(D-Glutamate)이고,
- [52] X₅는 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)이고,
- [53] X₆은 류신(Leucine) 또는 D-류신(D-Leucine)이고,
- [54] X₇은 알라닌(Alanine), D-알라닌(D-Alanine), 및 알라닌-이소프로필에스테르(Alanine-isopropyl ester)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산일 수 있다.
- [55] 본 발명의 조성물은 서열번호 1 내지 45의 아미노산 서열로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 펩타이드를 포함할 수 있으며, 바람직하게는 서열번호 43의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 포함할 수 있다.
- [56] 본 발명의 펩타이드는 맥락막 혈관신생(CNV)을 억제하는 효과를 갖는다.
- [57] 본 발명의 황반변성은 습성 황반변성, 건성 황반변성 및 노인성 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [58] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 펩타이드를 황반변성 질환을 갖는 대상에 투여하는 것을 포함하는 황반변성의 치료방법을 제공한다.
- [59] [화학식 1]
- [60] X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-X₇
- [61] 상기 식에서, X₁은 프롤린(Proline), 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline), 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-hydroxy-D-proline), 시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline), 4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline), 4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline), 4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-dimethyl-L-proline), 및 트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
- [62] X₂는 글리신(Glycine)이고,
- [63] X₃은 글루타민(Glutamine) 또는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,
- [64] X₄는 아스파르테이트(Aspartate), D-아스파르테이트(D-Aspartate), 글루타메이트(Glutamate), 및 D-글루타메이트(D-Glutamate)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
- [65] X₅는 비극성 아미노산(non-polar amino acid)이고,
- [66] X₆은 없거나, 류신(Leucine) 또는 D-류신(D-Leucine)이고,
- [67] X₇은 없거나, 알라닌(Alanine), D-알라닌(D-Alanine), 및 알라닌-이소프로필에스테르(Alanine-isopropyl ester)로 이루어진 군에서 선택된

아미노산이고,

[68] 여기서, X_6 이 없는 경우, X_7 도 없다.

[69] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 펩타이드를 포함하는 황반변성의 치료 또는 예방의 용도를 위한 조성물을 제공한다.

[70] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 펩타이드를 포함하는 황반변성의 치료 또는 예방을 위한 조성물의 용도를 제공한다.

[71]

발명의 효과

[72] 본 발명의 펩타이드는 우수한 안정성 및 용해도를 가지며, 황반변성의 주요 발병 원인인 맥락막 혈관신생을 억제하는 우수한 효과를 가짐으로써, 황반변성의 예방 또는 치료를 위해 유용하게 사용될 수 있다.

[73]

도면의 간단한 설명

[74] 도 1 및 도 2는 본 발명의 펩타이드의 CNV에 대한 FFA(Fundus Fluorescein Angiography) 측정 및 CTF(Corrected Total Fluorescence) 산출 결과를 나타낸다.

[75] 도 3 및 도 4는 본 발명의 펩타이드의 CNV에 대한 OCT(Optical coherence tomography) 측정 및 CNV 병변 크기 산출 결과를 나타낸다.

[76] 도 5는 본 발명의 펩타이드의 CNV에 대한 망막전위도검사(Electroretinography) 결과를 나타낸다.

[77] 도 6 및 도 7은 본 발명의 실시예 43(002-175)의 펩타이드 및 이를 포함하는 점안액의 CNV에 대한 FFA(Fundus Fluorescein Angiography) 측정 및 혈관누수(vascular leakage) 정량화 결과를 나타낸다.

[78] 도 8 및 도 9는 본 발명의 실시예 43(002-175)의 펩타이드 및 이를 포함하는 점안액의 CNV에 대한 OCT(Optical coherence tomography) 측정 및 CNV 병변 크기 산출 결과를 나타낸다.

[79] 도 10 및 도 11은 본 발명의 실시예 43(002-175)의 펩타이드를 포함하는 점안액의 CNV에 대한 FFA(Fundus Fluorescein Angiography) 측정 및 신생혈관 부위 산출 결과를 나타낸다.

[80]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[81] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시태양 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시태양 및 실시예에 한정되지 않는다.

[82] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

- [83] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 항반변성의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [84] [화학식 1]
- [85] $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$
- [86] 상기 식에서, X_1 은 프롤린(Proline), 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline), 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-hydroxy-D-proline), 시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline), 4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline), 4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline), 4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-dimethyl-L-proline), 및 트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
- [87] X_2 는 글리신(Glycine)이고,
- [88] X_3 은 글루타민(Glutamine) 또는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,
- [89] X_4 는 아스파르테이트(Aspartate), D-아스파르테이트(D-Aspartate), 글루타메이트(Glutamate), 및 D-글루타메이트(D-Glutamate)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
- [90] X_5 는 비극성 아미노산(non-polar amino acid)이고,
- [91] X_6 은 없거나, 류신(Leucine) 또는 D-류신(D-Leucine)이고,
- [92] X_7 은 없거나, 알라닌(Alanine), D-알라닌(D-Alanine), 및 알라닌-이소프로필에스테르(Alanine-isopropyl ester)로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
- [93] 여기서, X_6 이 없는 경우, X_7 도 없다.
- [94] 본 발명의 펩타이드는 하기 표 1의 펩타이드로 이루어진 군으로부터 선택된 펩타이드일 수 있다.

[95] [표1]

실시 예	펩타이드 번호	아미노산 서열							서열 번호
1	002-053	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val			1
2	002-074	Hyp	Gly	Gln	Asp	Leu			2
3	002-075	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala			3
4	002-103	Hyp	Gly	D-Gln	Asp	Gly			4
5	002-104	Hyp	Gly	Gln	D-Asp	Gly			5
6	002-085	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly			6
7	002-076	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu		7
8	002-077	Hyp	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu		8
9	002-078	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu		9
10	002-105	Hyp	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu		10
11	002-106	Hyp	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu		11
12	002-107	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu		12
13	002-090	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		13
14	002-055	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu	Ala	14
15	002-080	Hyp	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu	Ala	15

16	002-081	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu	Ala	16
17	002-084	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala-IP E	17
18	002-108	Hyp	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	18
19	002-109	Hyp	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu	Ala	19
20	002-110	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu	Ala	20
21	002-111	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	D-Ala	21
22	002-086	cis-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			22
23	002-087	trans-4NH ₂ - Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			23
24	002-088	4,4-difluoro- Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			24
25	002-089	4-methylene -Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			25
26	002-100	4,4-dimethyl Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			26
27	002-091	cis-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		27
28	002-092	trans-4NH ₂ - Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		28
29	002-093	4,4-difluoro- Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		29
30	002-094	4-methylene -Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		30
31	002-101	4,4-dimethyl Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		31
32	002-095	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	32

33	002-096	cis-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	33
34	002-099	4-methylene -Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	34
35	002-102	4,4-dimethyl Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	35
36	002-130	Hyp	Gly	Gln	Glu	Gly			36
37	002-170	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val			37
38	002-167	Hyp	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu		38
39	002-168	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val	Leu		39
40	002-132	Hyp	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Ala	40
41	002-165	Hyp	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	41
42	002-166	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	42
43	002-175	Hyp	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	43
44	002-176	Hyp	Gly	Gln	Glu	tert-Leu	Leu	Ala	44
45	002-177	Hyp	Gly	Gln	Glu	phenyl- Gly	Leu	Ala	45

[96]

[97]

본 발명에서 사용된 용어 "황반변성(macular degeneration)"은 황반이 노화, 유전적인 요인, 독성, 염증 등에 의해 기능이 떨어지면서 시력이 감소되고, 심할 경우 시력을 완전히 잃기도 하는 질환을 의미한다.

[98]

본 발명에서 상기 황반변성은 습성 및 건성 황반변성, 노인성 황반변성일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[99]

본 발명에서 사용된 용어 "맥락막 혈관신생(choroidal neovascularization; CNV)"은 새로운 맥락막 모세혈관이 생성되는 과정을 의미하는 것이다.

맥락막은 안구의 고혈관막으로 이들이 발견되는 주변부에 위치한 홍채 및 망막에 영양을 공급하는 미세한 모세관의 복잡한 망상구조를 말하는데, 병리학적으로 맥락막 혈관신생은 맥락막으로부터 줄기가 형성된 비정상적인 혈관 및 부르크막의 구조 변형 및 파괴로 인해 망막 밑 공간이 침해되는 것을 의미한다.

[100] 본 발명에서 사용된 용어 "혈관신생"은 혈관이 새로 형성되는 과정, 즉, 새로운 혈관이 세포, 조직 또는 기관 내로 발생하는 것을 의미하며, "신생혈관"은 혈관신생 과정을 통해 새로 생성된 혈관을 의미한다. 본원에서 "혈관신생"과 "신생혈관"은 서로 바꾸어 기재할 수 있다.

[101] 본 발명에서 사용한 CNV 동물모델은 레이저 슬릿 시스템(Laser slit system)을 이용하여 C57BL/6 마우스의 맥락막에 레이저(laser)를 조사하여 병변을 유도한 마우스 모델이다. 1979년 처음 기술된 레이저 유도 CNV 모델은 광응고법(photocoagulation)을 사용하여 부르크(Bruch)의 막을 교란시켜 맥락막 신생혈관의 성장을 망막 영역으로 유도한 것으로, 신생혈관이 맥락막에서부터 발생한다는 점에서 사람 망막 내에서 발생하는 신생혈관 질병, 즉 습성 황반변성(wet AMD)과 발생 형태가 유사하다. 또한, 상기 레이저 유도 CNV 모델은 신생혈관 AMD에 대한 항혈관 내피 성장 인자(VEGF) 치료의 임상 효능을 예측하는 데 성공했으며, 기존 치료제들의 개발 단계에서 활용되는 동물모델이다(Gong Y, Li J, Sun Y, Fu Z, Liu C-H, Evans L, et al. (2015) Optimization of an Image-Guided Laser-Induced Choroidal Neovascularization Model in Mice. PLoS ONE 10(7)).

[102] 본 발명에서, Pro는 프롤린(Proline)이고,

[103] Hyp는 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린(Trans-4-hydroxy-L-proline)이고,

[104] D Hyp는 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린(Trans-4-Hydroxy-D-proline)이고,

[105] cis-4F-Pro는 시스-4-플루오로-L-프롤린(Cis-4-fluoro-L-proline)이고,

[106] 4,4-difluoro-Pro는 4,4-디플루오로-L-프롤린(4,4-difluoro-L-proline)이고,

[107] 4-methylene-Pro는 4-메틸렌-L-프롤린(4-methylene-L-proline)이고,

[108] 4,4-dimethyl Pro는 4,4-디메틸-L-프롤린(4,4-Dimethyl-L-proline)이고,

[109] trans-4NH₂-Pro는 트랜스-4-아미노-L-프롤린(Trans-4-amino-L-proline)이고,

[110] Gly는 글리신(Glycine)이고,

[111] Gln은 글루타민(Glutamine)이고,

[112] D-Gln는 D-글루타민(D-Glutamine)이고,

[113] Ala는 알라닌(Alanine)이고,

[114] D-Ala는 D-알라닌(D-Alanine)이고,

[115] Val은 발린(Valine)이고,

[116] Leu는 류신(Leucine)이고,

[117] D-Leu는 D-류신(D-Leucine)이고,

[118] Ile는 이소류신(Isoleucine)이고,

- [119] Met는 메티오닌(Methionine)이고,
 [120] Tert-Leu은 tert-류신(Tert-Leucine)이며,
 L-알파-tert-부틸글리신(L- α -tert-Butylglycine)이고,
 [121] Aib는 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)이고,
 [122] Isopropyl ester (IPE)는 아미노산 말단기에 이소프로필 에스테르(Isopropyl ester)로 치환된 유도체이고,
 [123] Ser은 세린(Serine)이고,
 [124] Thr은 트레오닌(Threonine)이고,
 [125] Cys는 시스테인(Cysteine)이고,
 [126] Asn는 아스파라긴(Asparagine)이고,
 [127] Phe는 페닐알라닌(Phenylalanine)이고,
 [128] Tyr은 티로신(Tyrosine)이고,
 [129] Trp는 트립토판(Tryptophan)이고,
 [130] Lys는 리신(Lysine)이고,
 [131] Arg는 아르기닌(Arginine)이고,
 [132] His는 히스티딘(Histidine)이고,
 [133] Asp는 아스파르테이트(Aspartate) 또는 아스파르트산(Aspartic acid)이고,
 [134] D-Asp는 D-아스파르테이트(D-Aspartate) 또는 D-아스파르트산(D-Aspartic acid)이고,
 [135] Glu는 글루타메이트(Glutamate) 또는 글루탐산(Glutamic acid)이고,
 [136] D-Glu는 D-글루타메이트(Glutamate) 또는 D-글루탐산(Glutamic acid)이다.
 [137] 본 발명에서 극성 아미노산(polar amino acid)은 아미노산의 화학구조상 그 결사슬이 극성을 갖는 아미노산을 의미하며, Thr, Ser, Cys, Asn, Gln, Asp, Glu, His, Lys, Arg가 포함되며 이에 한정되지 않는다.
 [138] 본 발명에서 비극성 아미노산(non-polar amino acid)은 아미노산의 화학구조상 그 결사슬이 극성을 갖지 않는 아미노산을 의미하며, Met, Leu, Pro, Ala, Gly, Val, Ile, Aib가 포함되며, 이에 한정되지 않는다.
 [139] 본 발명에 사용된 용어 "예방"은 조성물의 투여에 의해 질환의 발병을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 조성물의 투여에 의해 질환의 의심 및 발병 개체의 증상이 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
 [140] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.
 [141]
 [142] [제조예]
 [143]
 [144] 본 발명의 펩타이드는 기존에 공지된 고체상 펩타이드 합성법(Solid Phase Peptide Synthesis, SPPS)을 기반으로 합성하였고, 제조공정은 하기의 단계를

포함하였다.

[145] 단계 1: 레진 불림 및 로딩

[146] 단계 2: 고체상 펩타이드 합성법(Solid Phase Peptide Synthesis, SPPS)

[147] 단계 3: 탈 보호화 된 펩타이드 합성(Global cleavage)

[148] 단계 4: 1차 정제 및 농축/ 2차 정제 및 농축

[149] 단계 5: 동결건조

[150] 상기 고체상 펩타이드 합성법(SPPS)은 첫번째 아미노산을 레진에 로딩하여 아미노산 N- 말단의 Fmoc 탈 보호 후 아미노산 서열에 따라 아미노산 커플링을 하고, 상기 보호화 된 펩타이드는 고상반응기에서 합성되는 단계를 포함한다. 또한, 상기 아미노산 커플링은 첫번째 아미노산을 레진에 로딩 후 아미노산 N-말단의 Fmoc를 제거하는 단계; 반응 완료 후 용매를 제거하고 레진을 세척하는 단계; 서열에 따라 다음 아미노산의 커플링을 진행하는 단계; 반응 완료 후 용매를 제거하고 레진을 세척하는 단계; 이후 최종 아미노산 서열이 생성될 때까지 위의 과정을 반복하는 단계를 포함하였다.

[151] 각 아미노산의 알파 아민 그룹은 염기에 약한 Fmoc 그룹으로 보호화 되어있고, 결사슬의 작용기는 산에 약한 그룹으로 보호화 되어있다. Gly, Aib를 제외한 모든 아미노산은 L-configuration이며, 그 중 다음과 같이 몇 가지 아미노산 Hyp(tBu), Glu(tBu), Gln(Trt)는 특유의 보호그룹을 가지고 있다. 그리고 Ala, Leu, Aib, Gly과 같은 아미노산들은 결사슬의 보호기를 가지고 있지 않다. 따라서 시퀀스에 따라 아미노산 커플링 완료 후 Crude 펩타이드를 얻기 위해 펩타이드에서 레진과 보호기를 제거하였다. 그 후 정제 및 농축과 동결건조를 통하여 실시예 1 내지 45의 펩타이드 화합물을 수득하였다.

[152]

[153] [시험예 1]

[154] 펩타이드의 맥락막혈관신생 억제 효능 평가: CNV 부위의 형광값(CTF; **Corrected total fluorescence**) 측정

[155]

[156] 본 발명의 펩타이드의 맥락막혈관신생(CNV; choroidal neovascularization) 억제 효능을 평가하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.

[157] 7-8주령의 C57BL/6 마우스에 산동제를 점안하여 동공을 확장하고 Ketamine(50 mg/Kg)와 Rompun(23.32 mg/Kg)을 복강 내 주사하여 마취하였다. Slit-lamp laser injection system을 이용하여 레이저를 마우스의 각 안구의 맥락막에 12시, 3시, 6시, 9시 방향으로 4번씩 조사하였다. 이때 레이저 조사 조건은 532 nm, 80 msec, 240mW로 하였다. 레이저 조사 직후 시린지를 이용하여 PBS에 녹인 10 mg/mL 농도의 펩타이드, 또는 20 mg/mL 농도의 애플리버셉트(aflibercept)를 유리체 내에 각각 1 ul씩 주사하였다. 약물 투여 10일 후 마우스를 마취하고 복강에 2% fluorescein을 투여하여 혈관을 염색하였다. Fluorescein 투여 2~3분후 망막을 촬영하였다. 레이저에 의하여 유도된 CNV 병변은 imageJ program을 이용하여

크기 및 형광값을 측정하였고 개체간 차이를 줄이기 위하여 background를 제거해 줌으로써 CTF(Corrected total fluorescence)을 산출하여 각 군의 값을 비교하였다. 모든 시험의 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내고, one-way ANOVA 및 Kruskal-wallis test를 이용하여 유의성을 검증하였다.

[158] 상기 실험 결과를 하기 표 2, 및 도 1 및 2에 나타내었다.

[159] [표2]

실시 예	펩타이드 번호	아미노산 서열							CTF*
1	002-053	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val			+++
2	002-074	Hyp	Gly	Gln	Asp	Leu			+
3	002-075	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala			+
4	002-103	Hyp	Gly	D-Gln	Asp	Gly			+
5	002-104	Hyp	Gly	Gln	D-Asp	Gly			+
6	002-085	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly			+
7	002-076	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu		++
8	002-077	Hyp	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu		++
9	002-078	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu		++
10	002-105	Hyp	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu		+
11	002-106	Hyp	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu		+
12	002-107	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu		+
13	002-090	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		++
14	002-055	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu	Ala	++
15	002-080	Hyp	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu	Ala	++

16	002-081	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala	Leu	Ala	+
17	002-084	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala-IP E	++
18	002-108	Hyp	Gly	D-Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
19	002-109	Hyp	Gly	Gln	D-Asp	Gly	Leu	Ala	+
20	002-110	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	D-Leu	Ala	+
21	002-111	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	D-Ala	+
22	002-086	cis-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
23	002-087	trans-4NH 2-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			++
24	002-088	4,4-difluor o-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
25	002-089	4-methylen e-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
26	002-100	4,4-dimeth yl Pro	Gly	Gln	Asp	Gly			+
27	002-091	cis-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+++
28	002-092	trans-4NH 2-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+
29	002-093	4,4-difluor o-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+
30	002-094	4-methylen e-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+
31	002-101	4,4-dimeth yl Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		+
32	002-095	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+

33	002-096	cis-4F-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
34	002-099	4-methylene-Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
35	002-102	4,4-dimethyl Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	+
36	002-130	Hyp	Gly	Gln	Glu	Gly			+
37	002-170	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val			+
38	002-167	Hyp	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu		+
39	002-168	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val	Leu		+
40	002-132	Hyp	Gly	Gln	Glu	Gly	Leu	Ala	+
41	002-165	Hyp	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	+
42	002-166	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	+
43	002-175	Hyp	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	++
44	002-176	Hyp	Gly	Gln	Glu	tert-Leu	Leu	Ala	+
45	002-177	Hyp	Gly	Gln	Glu	phenyl-Gly	Leu	Ala	+
PBS									-
애플리머셉트(aflibercept)									+
*CTF 값	+	: 300,000 ~ 800,000							
	++	: 200,000 ~ 300,000							
	++	: 100,000 ~ 200,000							
	+								

- [161] 상기 표 2, 및 도 1 및 2에 나타낸 바와 같이, CNV 부위의 형광값을 측정한 결과, 본 발명의 펩타이드는 CNV 억제 효과를 갖는 것을 확인하였고, 특히 실시예 1(002-053), 실시예 7(002-076), 실시예 8(002-077), 실시예 9(002-078), 실시예 13(002-090), 실시예 14(002-055), 실시예 15(002-080), 실시예 17(002-084), 실시예 23(002-087), 실시예 27(002-091), 및 실시예 43(002-175)의 펩타이드가 매우 우수한 억제 성능을 나타내었다.
- [162] 따라서 본 발명의 펩타이드는 우수한 CNV 억제 성능을 갖는 것을 알 수 있다.
- [163]
- [164] [시험예 2]
- [165] 펩타이드의 맥락막혈관신생 억제 성능 평가: 광간섭단층영상(Optical Coherence Tomography)
- [166]
- [167] 본 발명의 펩타이드의 CNV(choroidal neovascularization; 맥락막혈관신생) 억제 성능을 평가하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.
- [168] 7-8주령의 C57BL/6 마우스에 산동제를 점안하여 동공을 확장하고 Ketamine(50 mg/Kg)와 Rompun(23.32 mg/Kg)을 복강 내 주사하여 마취하였다. Slit-lamp laser injection system을 이용하여 레이저를 마우스의 각 안구의 맥락막에 12시, 3시, 6시, 9시 방향으로 4번씩 조사하였다. 이때 레이저 조사 조건은 532 nm, 80 msec, 240mW로 하였다. 레이저 조사 직후 시린지를 이용하여 PBS에 녹인 10 mg/mL 농도의 펩타이드, 또는 20 mg/mL 농도의 애플리버셉트(aflibercept)를 유리체 내에 각각 1 μ l씩 주사하였다. 약물 투여 10일 후 마우스를 마취하고, 레이저에 의하여 유도된 CNV 병변은 각 화상(burn)당 OCT beam을 투과시켜 ImageJ program을 이용하여 μ m²으로 산출하여 나타내었다. 모든 시험의 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내고, one-way ANOVA 및 Kruskal-wallis test를 이용하여 유의성을 검증하였다.
- [169] 상기 실험 결과를 하기 표 3, 및 도 3 및 4에 나타내었다.
- [170]

[171] [표3]

실시 예	펩타이드 번호	아미노산 서열							병변의 크기 (μm^2)
1	002-053	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val			5,636
3	002-075	Hyp	Gly	Gln	Asp	Ala			6,491
7	002-076	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu		6,046
13	002-090	D-Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu		6,395
14	002-055	Hyp	Gly	Gln	Asp	Val	Leu	Ala	5,407
15	002-080	Hyp	Gly	Gln	Asp	Leu	Leu	Ala	6,672
17	002-084	Hyp	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala-IP E	5,978
34	002-099	4-methylene -Pro	Gly	Gln	Asp	Gly	Leu	Ala	8,603
37	002-170	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val			5,775
41	002-165	Hyp	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	4,960
42	002-166	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	6,102
43	002-175	Hyp	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	5,393
PBS									10,428
애플리버셉트(aflibercept)									5,437

[172] 상기 표 3, 및 도 3 및 4에 나타낸 바와 같이, CNV 병변의 크기를 측정된 결과, 본 발명의 펩타이드를 주사한 경우 CNV 병변의 크기가 감소하는 것을 확인하였다. 따라서 본 발명의 펩타이드는 우수한 CNV 억제 효능을 갖는 것을 알 수 있다.

[173]

[174] [시험예 3]

[175] 펩타이드의 맥락막혈관신생 억제 효능 평가:
망막전위도검사(Electroretinography)

[176]

[177] 본 발명의 펩타이드의 CNV(choroidal neovascularization; 맥락막혈관신생) 억제 효능을 평가하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.

[178] 7-8주령의 C57BL/6 마우스에 산동제를 점안하여 동공을 확장하고 Ketamine(50 mg/Kg)와 Rompun(23.32 mg/Kg)을 복강 내 주사하여 마취하였다. Slit-lamp laser injection system을 이용하여 레이저를 마우스의 각 안구의 맥락막에 12시, 3시, 6시, 9시 방향으로 4번씩 조사하였다. 이때 레이저 조사 조건은 532 nm, 80 msec, 240mW로 하였다. 레이저 조사 직후 시린지를 이용하여 PBS에 녹인 10 mg/mL 농도의 펩타이드, 또는 20 mg/mL 농도의 애플리버셉트(aflibercept)를 유리체 내에 각각 1 μ L씩 주사하였다. 망막전위도 분석을 위하여 12시간이상 암순응을 시켰다. 암실에서 마우스를 산동하고 마취한 후 Ground electrode는 꼬리, Reference electrode는 머리 그리고 Corneal electrode는 각막에 각각 접촉시켜 망막전위도 검사를 시행하였다. 0.9 cd \cdot sec/m² Flash intensity의 단일백색광으로 망막을 자극하여 반응값을 얻고 a-wave의 끝에서부터 b-wave의 정점까지로 정한 진폭을 측정하여 이를 망막 기능의 지표로 평가하였다. 모든 시험의 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내고, one-way ANOVA 및 Kruskal-wallis test를 이용하여 유의성을 검증하였다.

[179] 상기 실험 결과를 하기 표 4 및 도 5에 나타내었다.

[180] [표4]

실시예	펩타이드 번호	아미노산 서열							b-파 진폭(μ V)
37	002-170	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val			400
41	002-165	Hyp	Gly	Gln	Glu	Leu	Leu	Ala	510
42	002-166	Hyp	Gly	Gln	Glu	Val	Leu	Ala	380
43	002-175	Hyp	Gly	Gln	Glu	Aib	Leu	Ala	371
Naive									353
PBS									240
애플리버셉트(aflibercept)									398

[181] 상기 표 4 및 도 5에 나타낸 바와 같이, b-파 진폭을 측정한 결과, 본 발명의 펩타이드를 주사한 경우 b-파 진폭이 증가하는 것을 확인하였다. 따라서 본 발명의 펩타이드는 우수한 CNV 억제 효능을 갖는 것을 알 수 있다.

[182]

[183] [시험예 4]

[184] 펩타이드의 안정성 평가

[185]

[186] 본 발명의 펩타이드의 안정성을 평가하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.

[187] 해당 펩타이드를 수용액 상태에서 40 °C, 습도 75%, 가혹 조건하에서 함량 분석을 통해 안정성을 확인하였으며, 하기와 같은 조건으로 HPLC를 이용하여 분석하였다.

[188] 분석 칼럼: C18 (4.6 Y 250 mm, 5 μm, YMC Hydrosphere)

[189] 분석파장: 자외부흡광광도계 (210 nm)

[190] 주입량/유속: 10 μL / 0.8 mL/min

[191] 칼럼 온도: 45 °C

[192] 이동상: 0.1M 인산염완충액메탄올 혼합액 (83:17)

[193] 상기 실험 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[194] [표5]

실시에	펩타이드 번호	초기 함량(%)	7일 후 함량(%)	감소율(%)
40	002-132	96.123	95.685	0.438
41	002-165	98.155	97.555	0.600
43	002-175	96.917	96.562	0.355
44	002-176	98.390	97.785	0.605
45	002-177	98.586	98.147	0.439

[195] 상기 표 5에 나타낸 바와 같이, 안정성을 평가한 결과, 본 발명의 펩타이드 모두 7일 후의 함량이 약 95% 이상으로 유지되었고, 7일 후의 감소율 또한 약 1% 미만으로, 안정성이 매우 우수한 것을 확인하였다. 특히 실시예 43(002-175)이 가장 우수한 안정성을 나타내었다. 따라서 본 발명의 펩타이드는 우수한 안정성을 갖는 것을 알 수 있다.

[196]

[197] [시험예 5]

[198] 펩타이드의 용해도 평가

[199]

[200] 본 발명의 펩타이드의 용해도를 평가하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.

[201] 용해도 시험은 대한민국약전 방법을 기반으로 진행하였으며, 용해도는 펩타이드 0.1 g을 물 10 mL에 넣고 20 ± 5 °C에서 5분간마다 30초간씩 세계 흔들어서 섞을 때 30분 이내에 녹는 정도로 판단하였다.

[202] 상기 실험 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

[203] [표6]

실시에	펩타이드 번호	용해도(mg/ml)
40	002-132	330.0
43	002-175	500.0
44	002-176	100.0

[204] 상기 표 6에 나타낸 바와 같이, 용해도를 측정한 결과, 본 발명의 펩타이드는 우수한 용해도를 나타내었고, 특히 실시예 43(002-175)이 가장 우수한 용해도를 나타내었다. 따라서 본 발명의 펩타이드는 우수한 용해성을 갖는 것을 알 수 있다.

[205]

[206] [시험예 6]

[207] 펩타이드를 포함하는 점안액의 맥락막혈관신생 억제 효능 평가

[208]

[209] 상기 시험예를 통해 우수한 펩타이드로 확인된 실시예 43(002-175)을 포함하는 점안액의 CNV(choroidal neovascularization; 맥락막혈관신생) 억제 효능을 평가하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.

[210] 7-8주령의 C57BL/6 마우스에 산동제를 점안하여 동공을 확장하고 Ketamine(50 mg/Kg)와 Rompun(23.32 mg/Kg)을 복강 내 주사하여 마취하였다. Slit-lamp laser injection system을 이용하여 레이저를 마우스의 각 안구의 맥락막에 12시, 3시, 6시, 9시 방향으로 4번씩 조사하였다. 이때 레이저 조사 조건은 532 nm, 80 msec, 240mW로 하였다. 레이저 조사 3일 후 약물 투여 전 시린지를 이용하여 PBS에 녹인 20 mg/mL 농도의 애플리버셉트(aflibercept)를 유리체 내에 각각 1 μ L씩 주사하였으며, 농도별로 조제한 약물은 1일 2회(5 μ L/eye, AM: 9:00 FM 04:00)씩 11일간 양안에 점안하였다. 레이저 유도 6, 10, 14일 후에 마우스를 마취하고 복강에 2% fluorescein을 투여하여 혈관을 염색하였다. Fluorescein 투여 2~3분후 망막을 촬영하였다. 레이저에 의하여 유도된 CNV 병변은 imageJ program을 이용하여 크기 및 형광값을 측정하였고 개체간 차이를 줄이기 위하여 background를 제거해 줌으로써 CTF(Corrected total fluorescence)을 산출하여 각 군의 값을 비교하였다. 또한, 레이저 유도 6, 10, 14일 후에 마우스를 마취하고, 레이저에 의하여 유도된 CNV 병변은 각 화상(burn)당 OCT beam을 투과시켜 ImageJ program을 이용하여 μ m²으로 산출하여 나타내었다. 모든 시험의 결과는 평균 \pm 표준편차로 나타내고, one-way ANOVA 및 Kruskal-wallis test를 이용하여 유의성을 검증하였으며, 실험 결과를 도 6 내지 9에 나타내었다.

[211] 도 6 및 7에 나타낸 바와 같이, CNV 부위의 형광값을 측정한 결과, 본 발명의 실시예 43(002-175) 펩타이드를 포함하는 점안액은 우수한 CNV 억제 효능을

나타내었으며, 특히 투여 14일 후에는 양성대조군인 애플리버셉트와 비교하여 더욱 우수한 억제 효능을 나타내었다.

[212] 또한, 도 8 및 9에 나타낸 바와 같이, CNV 병변의 크기를 측정한 결과, 본 발명의 실시예 43(002-175) 펩타이드를 포함하는 점안액을 투여한 경우 CNV 병변의 크기가 감소하는 것을 확인하였으며, 특히 양성대조군인 애플리버셉트와 비교하여 유사한 수준을 나타내었다.

[213] 따라서, 본 발명의 실시예 43(002-175)의 펩타이드를 포함하는 점안액은 우수한 CNV 억제 효능을 갖는 것을 알 수 있다.

[214]

[215] [시험예 7]

[216] 펩타이드를 포함하는 점안액의 신생혈관 억제 효능 평가

[217]

[218] 신생혈관성 황반변성의 증상은 망막혈관종 증식(retinal angiomatous proliferation; RAP)이며, 이는 신규 진단된 신생혈관성 황반변성 환자의 약 12~15%에서 나타난다. 한편, *Vldlr*이 인간 황반변성의 기능적 후보 유전자 중 하나로 알려졌으며, 상기 *Vldlr*가 녹아웃(knockout(-/-))된 마우스에서 망막하 혈관신생과 함께 망막혈관종 증식이 나타난다. 따라서, 신생혈관성 황반변성 질환 동물 모델인 *Vldlr* knockout (-/-) 마우스를 대상으로 상기 시험예를 통해 우수한 펩타이드로 확인된 실시예 43(002-175)을 포함하는 점안액의 신생혈관 억제 효능을 평가하기 위해 하기와 같이 실험을 수행하였다.

[219] 6주령(P42)부터 14주령(P98)까지 *Vldlr*^{-/-} 마우스에 실시예 43(002-175)을 포함하는 펩타이드 점안액을 1일 2회 점안하였으며, 양성대조군으로 20 mg/mL 농도의 애플리버셉트(aflibercept)를 6주령의 마우스 유리체 내에 각각 1 μL씩 1회 안구 내 주사하였다. 마우스의 안구에 산동제를 점안하여 동공을 확장시킨 후 Ketamine(50 mg/Kg)와 Rompun(23.32 mg/Kg)을 복강 내 주사하여 마취하고 2% fluorescein을 복강 내 주사하여 혈관을 염색하였다. 망막형광촬영을 통하여 이미지를 획득하고, imageJ program을 이용하여 병변 영역을 산출하였으며, 실험 결과를 도 10 및 11에 나타내었다.

[220] 도 10 및 11에 나타낸 바와 같이, 신생혈관 부위를 산출한 결과, 양성대조군인 애플리버셉트(AF)를 투여한 군은 투여 1주 후 병변의 크기가 급격히 감소하였으나(P49), 2주차부터 서서히 다시 증가하여 8주 후 음성대조군인 vehicle 투여군과 유사한 크기를 나타내었다(P98). 반면, 본 발명의 실시예 43(002-175) 펩타이드를 포함하는 점안액을 투여한 군은 병변의 크기가 서서히 감소하였으며, 투여 8주 후 병변의 크기가 억제되고 있는 것으로 나타났다(P98).

[221] 따라서, 본 발명의 실시예 43(002-175)의 펩타이드를 포함하는 점안액은 우수한 신생혈관 억제 효능을 갖는 것을 알 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 황반변성 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]

$X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7$

상기 식에서, X_1 은 프롤린, 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린, 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린, 시스-4-플루오로-L-프롤린, 4,4-디플루오로-L-프롤린, 4-메틸렌-L-프롤린, 4,4-디메틸-L-프롤린, 및 트랜스-4-아미노-L-프롤린으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고, X_2 는 글리신이고,

X_3 은 글루타민 또는 D-글루타민이고,

X_4 는 아스파르테이트, D-아스파르테이트, 글루타메이트, 및 D-글루타메이트로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,

X_5 는 비극성 아미노산이고,

X_6 은 없거나, 류신 또는 D-류신이고,

X_7 은 없거나, 알라닌, D-알라닌, 및 알라닌-이소프로필에스테르로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,

여기서, X_6 이 없는 경우, X_7 도 없음.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 식에서, X_1 은 프롤린, 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린, 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린, 시스-4-플루오로-L-프롤린, 4,4-디플루오로-L-프롤린, 4-메틸렌-L-프롤린, 4,4-디메틸-L-프롤린, 및 트랜스-4-아미노-L-프롤린으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고, X_2 는 글리신이고,

X_3 은 글루타민 또는 D-글루타민이고,

X_4 는 아스파르테이트, D-아스파르테이트, 글루타메이트, 및 D-글루타메이트로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,

X_5 는 글리신, 페닐-글리신, 알라닌, 발린, 류신, tert-류신 및 2-아미노이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,

X_6 은 없거나, 류신 또는 D-류신이고,

X_7 은 없거나, 알라닌, D-알라닌, 및 알라닌-이소프로필에스테르로 이루어진 군에서 선택된 아미노산인 것을 특징으로 하는, 황반변성 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

상기 식에서, X_1 은 프롤린, 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린, 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린, 시스-4-플루오로-L-프롤린, 4,4-디플루오로-L-프롤린, 4-메틸렌-L-프롤린, 4,4-디메틸-L-프롤린, 및

트랜스-4-아미노-L-프롤린으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 X_2 는 글리신이고,
 X_3 은 글루타민 또는 D-글루타민이고,
 X_4 는 아스파르테이트, D-아스파르테이트, 글루타메이트, 및
 D-글루타메이트로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 X_5 는 비극성 아미노산이고,
 X_6 은 류신 또는 D-류신이고,
 X_7 은 알라닌, D-알라닌, 및 알라닌-이소프로필에스테르로 이루어진
 군에서 선택된 아미노산인 것을 특징으로 하는, 황반변성 예방 또는
 치료용 약학 조성물.

[청구항 4]

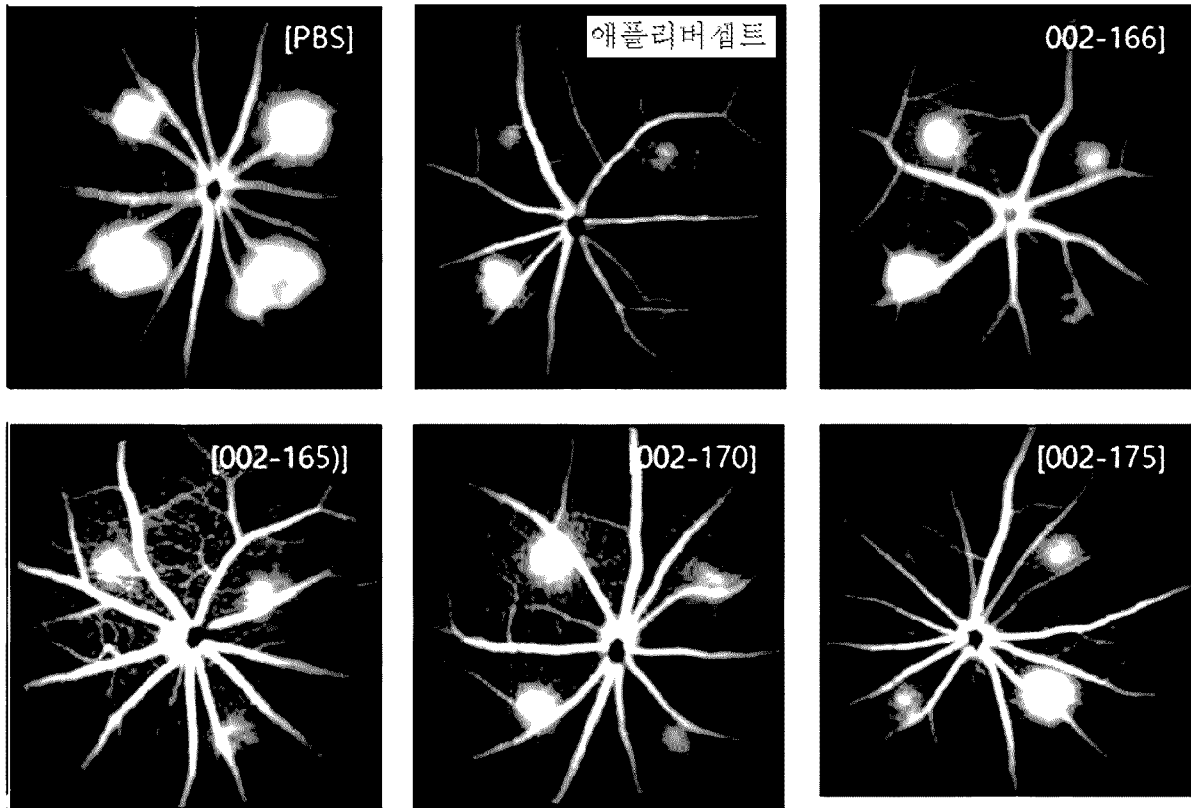
제1항에 있어서,
 상기 식에서, X_1 은 프롤린, 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린,
 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린, 시스-4-플루오로-L-프롤린,
 4,4-디플루오로-L-프롤린, 4-메틸렌-L-프롤린, 4,4-디메틸-L-프롤린, 및
 트랜스-4-아미노-L-프롤린으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 X_2 는 글리신이고,
 X_3 은 글루타민 또는 D-글루타민이고,
 X_4 는 아스파르테이트, D-아스파르테이트, 글루타메이트, 및
 D-글루타메이트로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 X_5 는 글리신, 페닐-글리신, 알라닌, 발린, 류신, tert-류신 및
 2-아미노이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 X_6 은 류신 또는 D-류신이고,
 X_7 은 알라닌, D-알라닌, 및 알라닌-이소프로필에스테르로 이루어진
 군에서 선택된 아미노산인 것을 특징으로 하는, 황반변성 예방 또는
 치료용 약학 조성물.

[청구항 5]

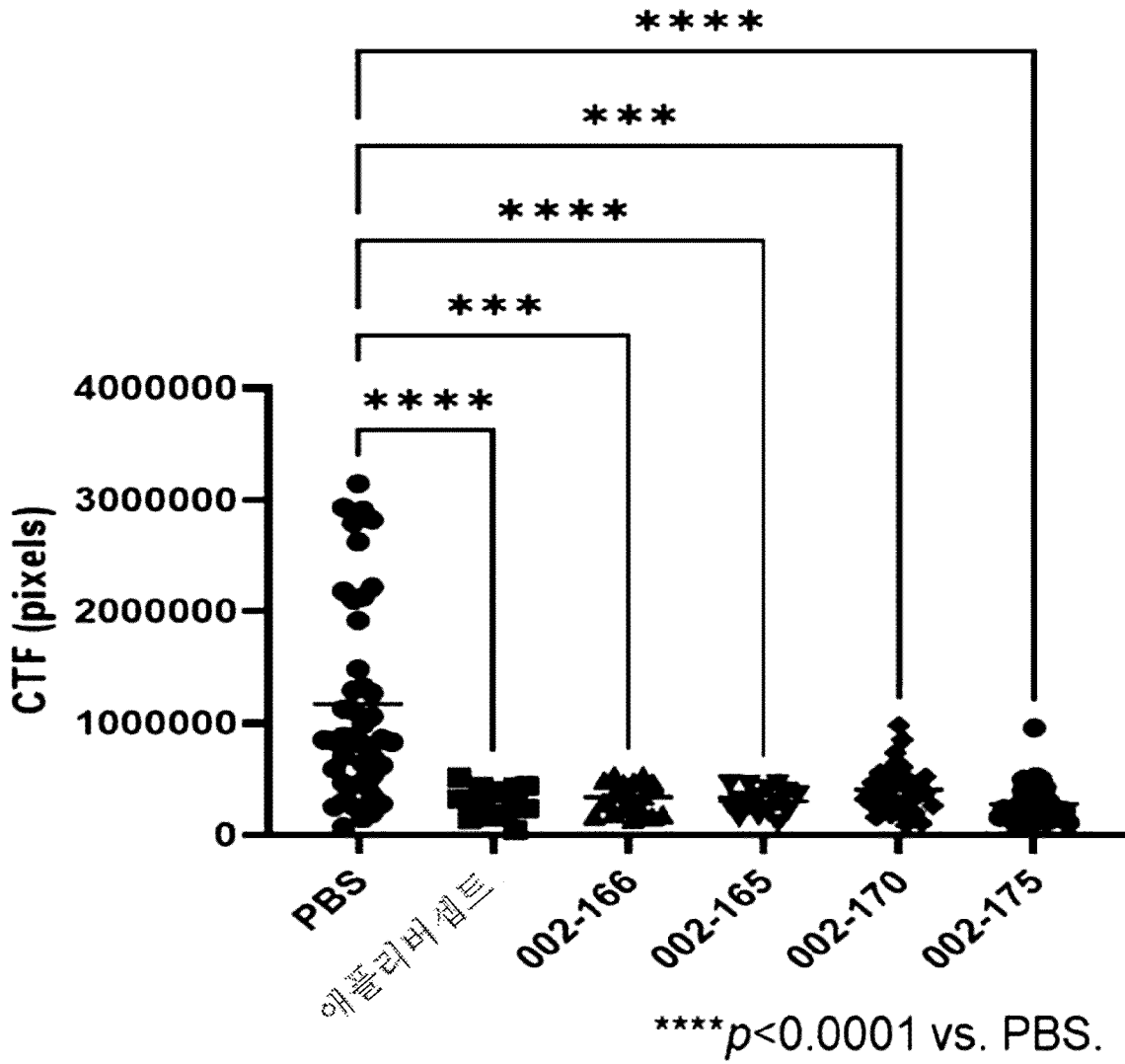
제1항에 있어서,
 상기 식에서, X_1 은 프롤린, 트랜스-4-하이드록시-L-프롤린,
 트랜스-4-하이드록시-D-프롤린, 시스-4-플루오로-L-프롤린,
 4,4-디플루오로-L-프롤린, 4-메틸렌-L-프롤린, 4,4-디메틸-L-프롤린, 및
 트랜스-4-아미노-L-프롤린으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산이고,
 X_2 는 글리신이고,
 X_3 은 글루타민 또는 D-글루타민이고,
 X_4 는 글루타메이트 또는 D-글루타메이트이고,
 X_5 는 2-아미노이소부티르산이고,
 X_6 은 류신 또는 D-류신이고,
 X_7 은 알라닌, D-알라닌, 및 알라닌-이소프로필에스테르로 이루어진
 군에서 선택된 아미노산인 것을 특징으로 하는, 황반변성 예방 또는
 치료용 약학 조성물.

- [청구항 6] 제1항에 있어서, 서열번호 1 내지 45의 아미노산 서열로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 펩타이드를 포함하는, 황반변성 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 서열번호 43의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드를 포함하는, 황반변성 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 맥락막 혈관신생(CNV)을 억제하는 것을 특징으로 하는, 황반변성 예방 또는 치료용 약학 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 황반변성은 습성 황반변성, 건성 황반변성 및 노인성 황반변성으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 황반변성 예방 또는 치료용 약학 조성물.

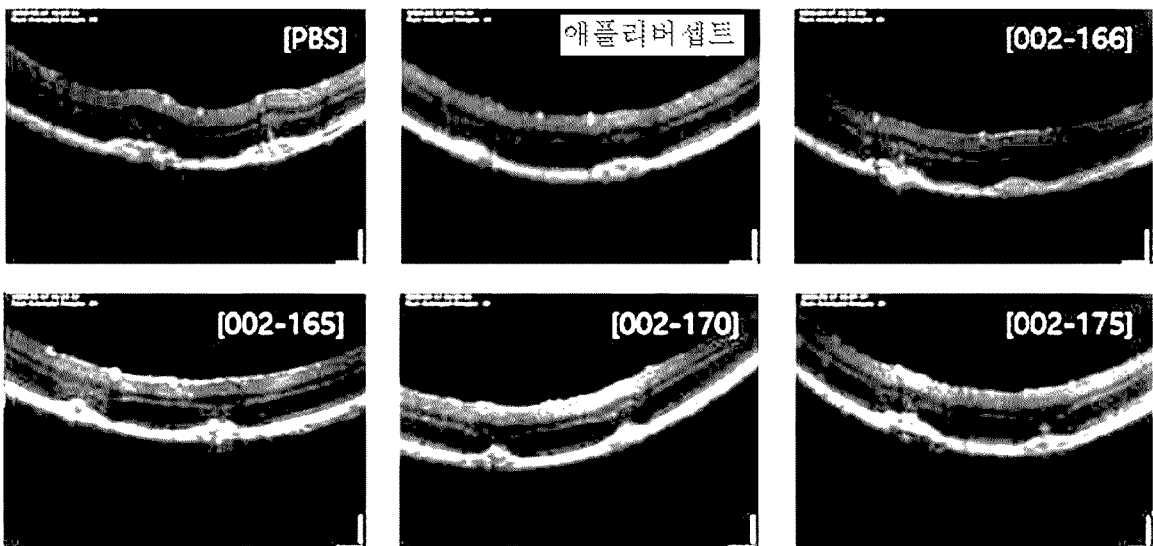
[도1]



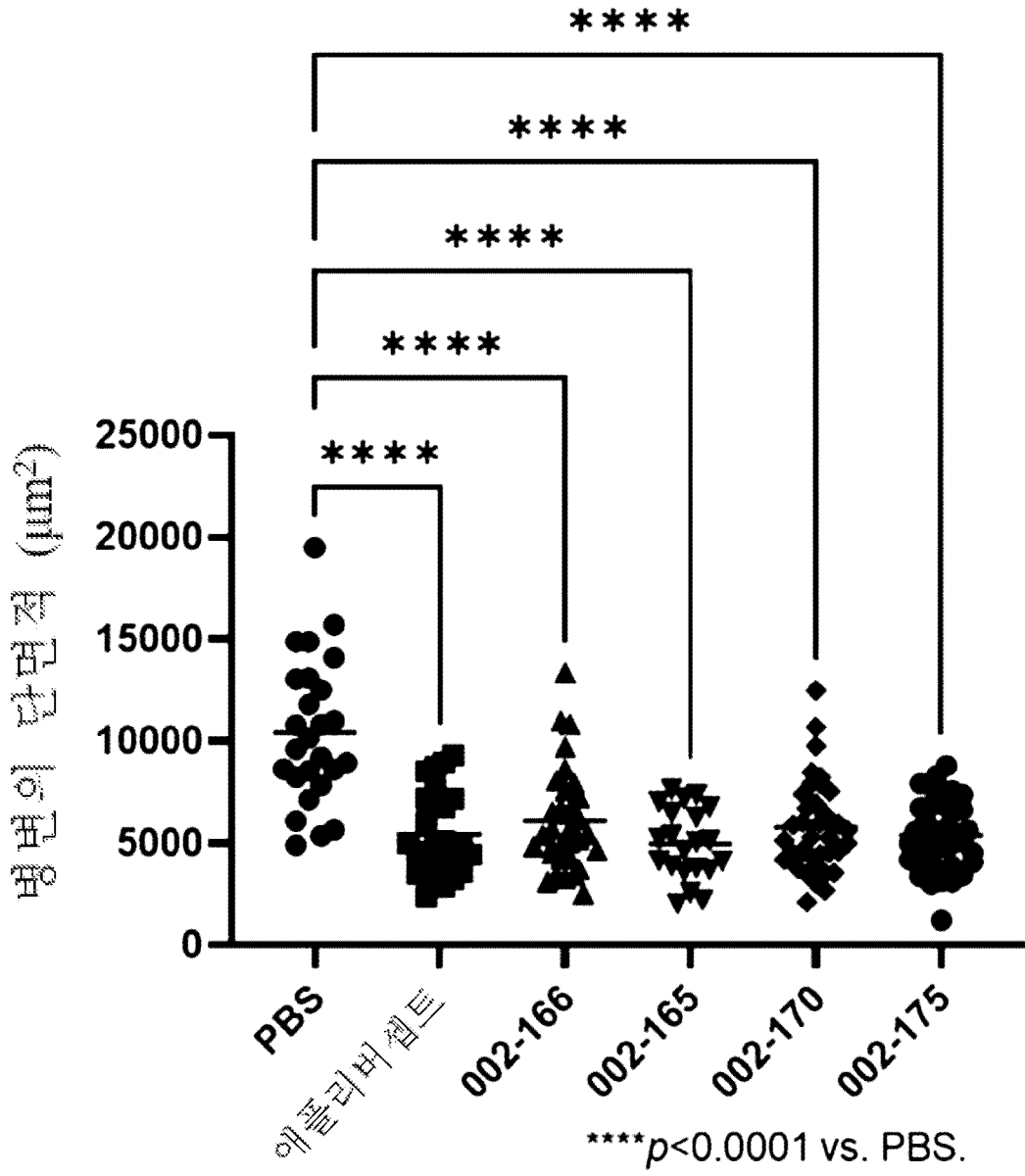
[도2]



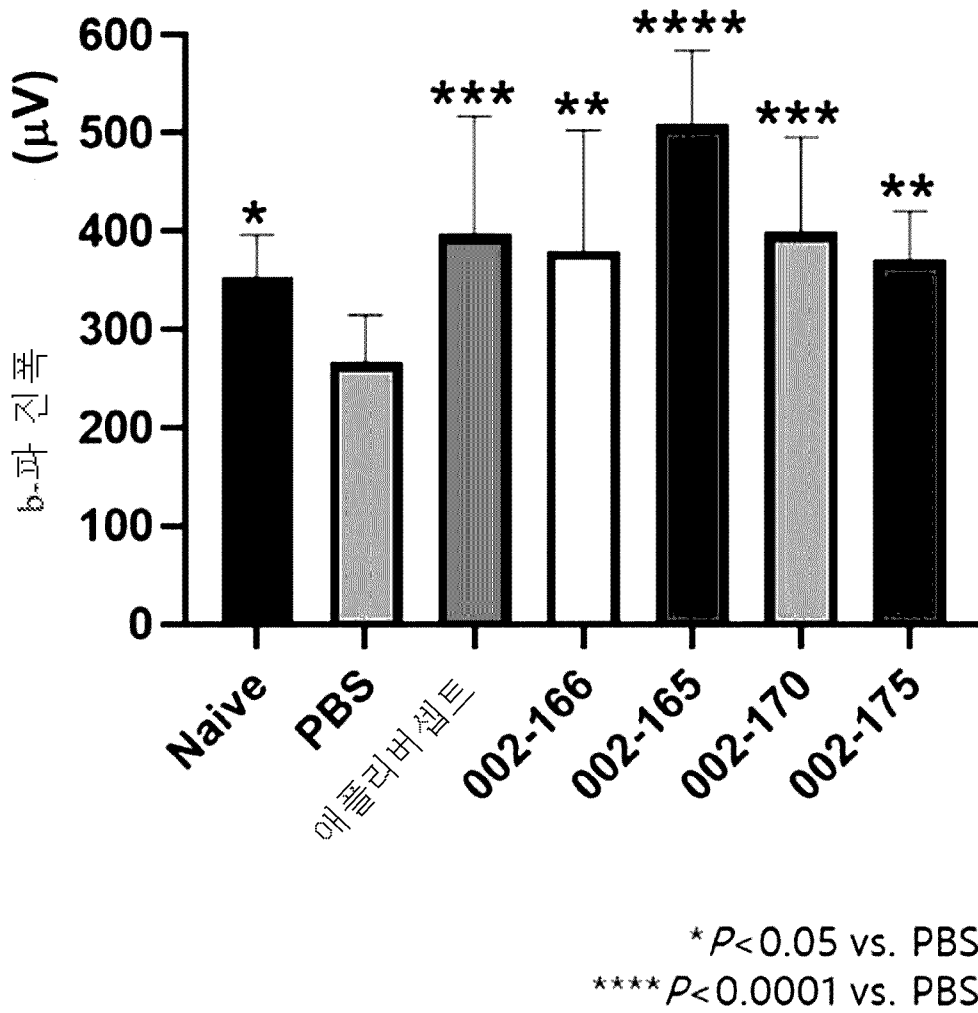
[도3]



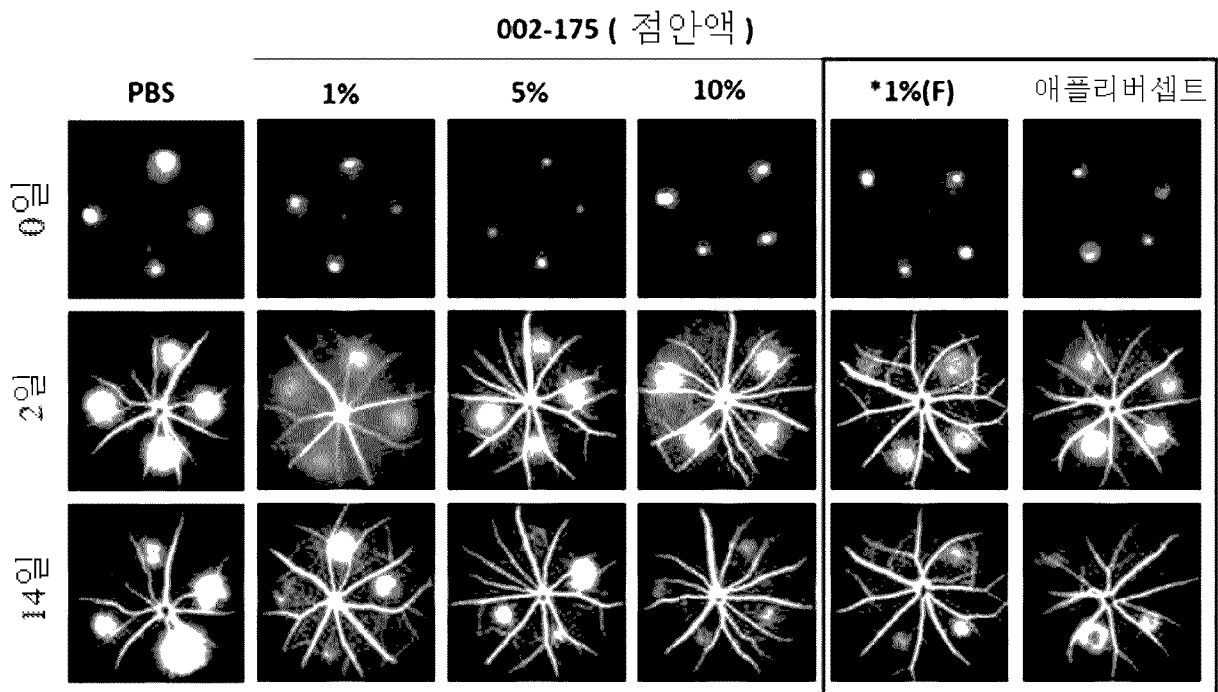
[도4]



[도5]

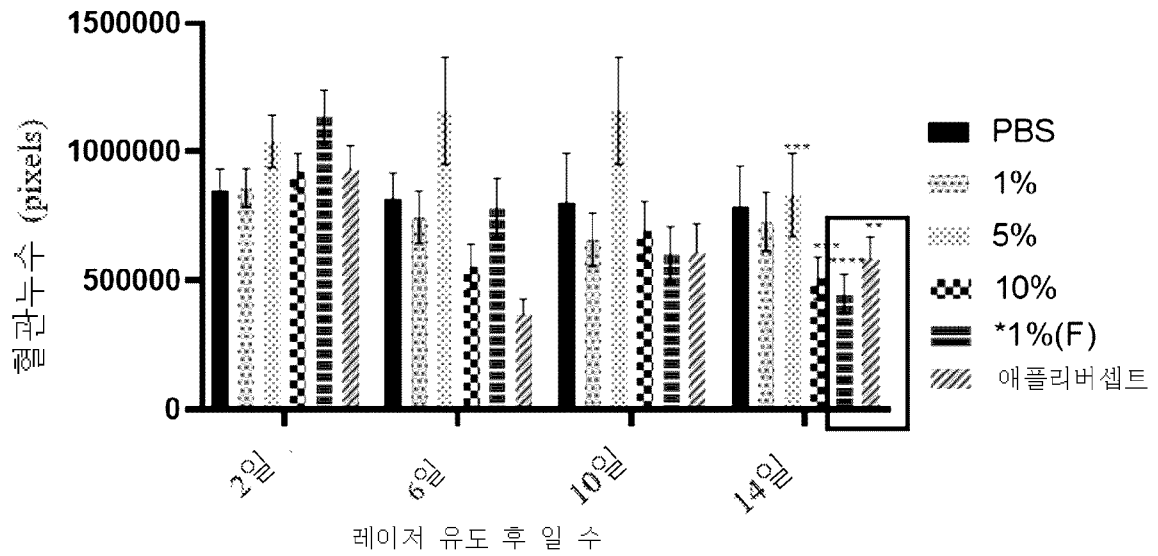


[도6]



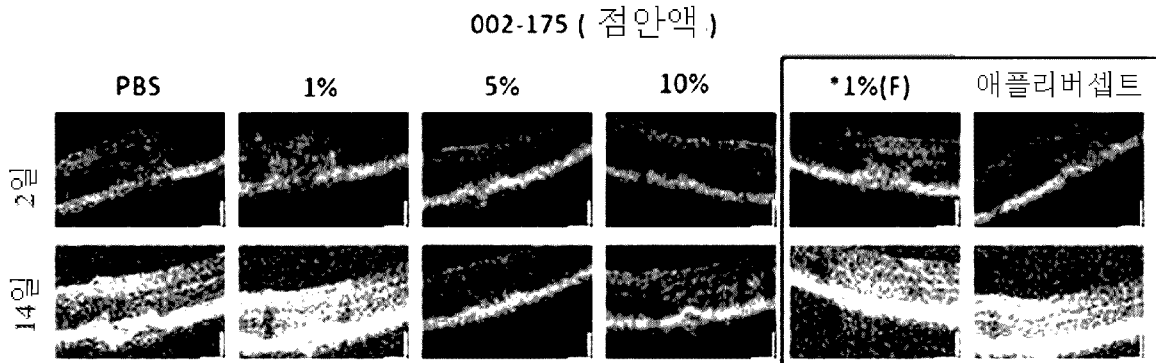
*1%(F): 1% 002-175 점안액 제제
 정정용지 (규칙 제91조) ISA/KR

[도7]



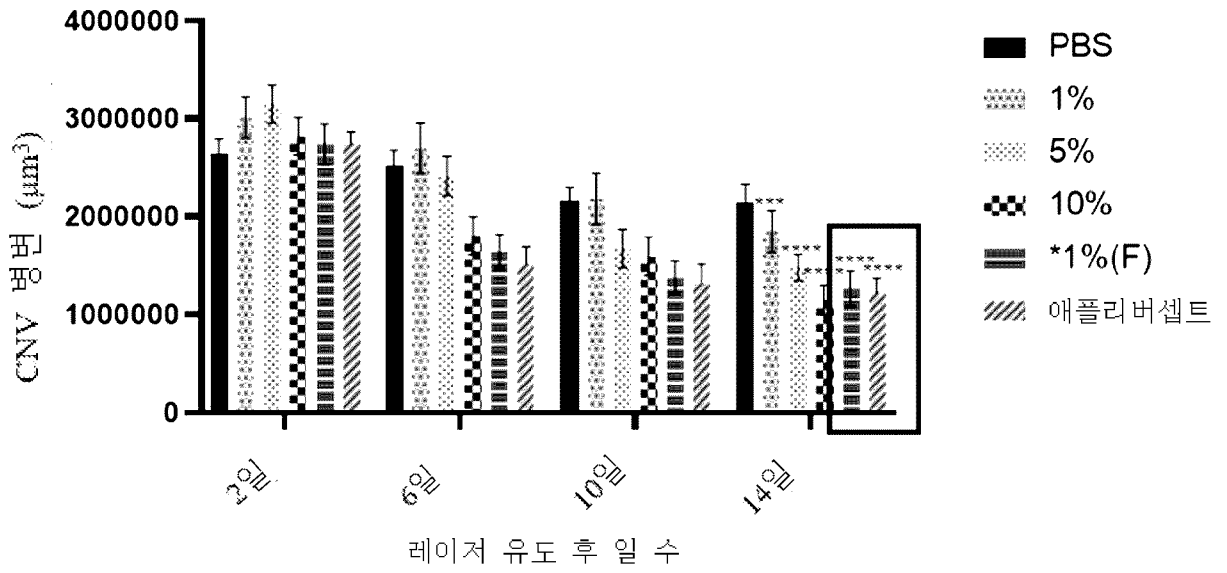
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001 vs. 레이저 유도 2일 후
 *1%(F): 1% 002-175 점안액 제제

[도8]



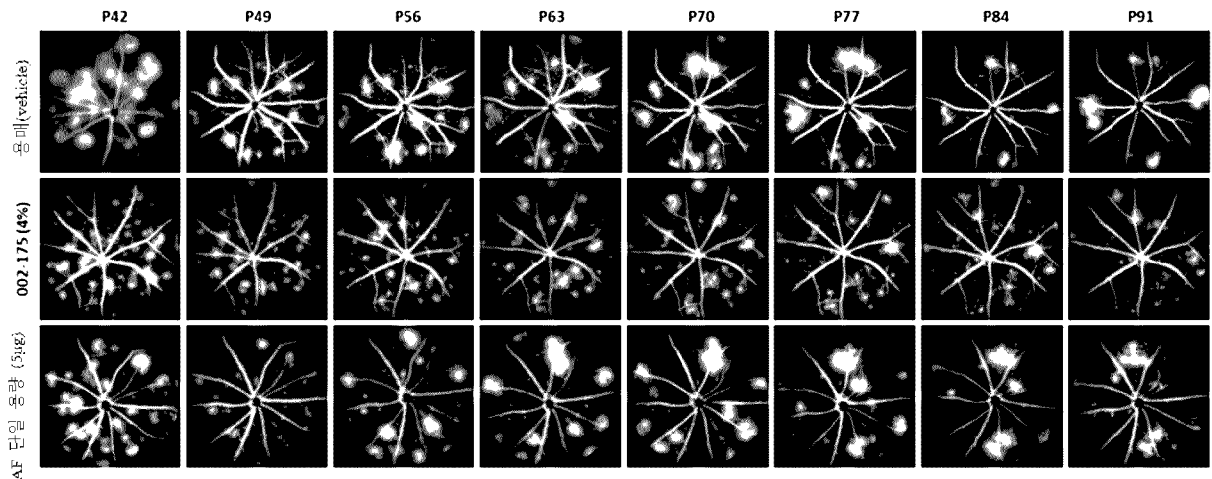
*1%(F): 1% 002-175 점안액 제제

[도9]

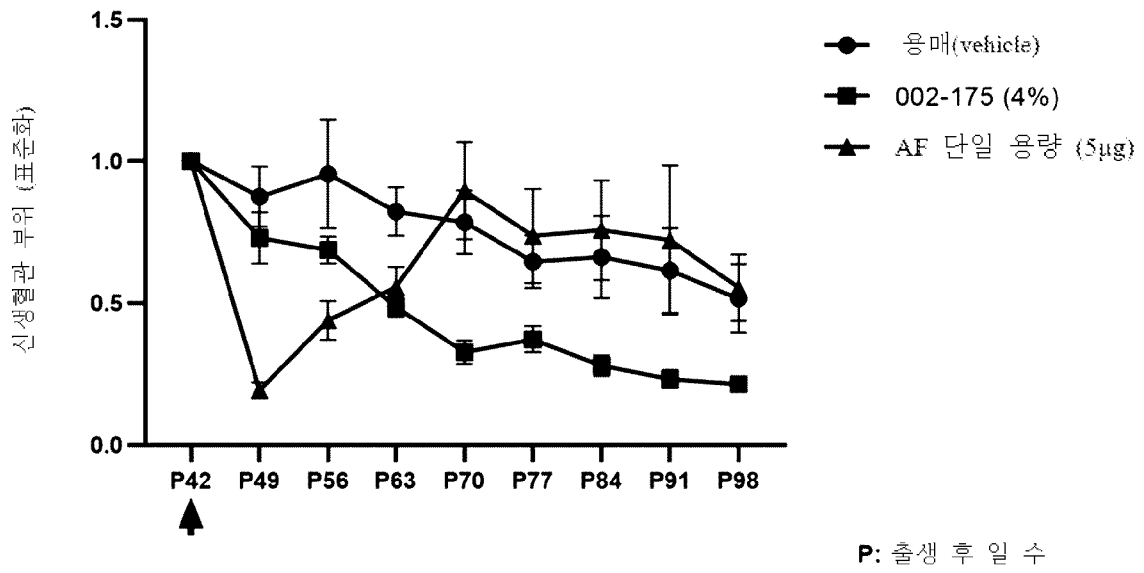


*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001 vs. 레이저 유도 2일 후

[도10]



[도11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2022/019093

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 38/08(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; C07K 7/06(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) A61K 38/08(2006.01); A23L 1/305(2006.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61P 27/02(2006.01); C07K 7/06(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: 황반변성(macular degeneration), 펩타이드(peptide), 맥락막 혈관신생(Choroidal neovascularization, CNV)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	KR 10-2017-0115731 A (EYEBIO KOREA) 18 October 2017 (2017-10-18) See claims 1-6; and paragraphs [0011]-[0030].	1-6,8-9 7
Y	KR 10-2020-0134175 A (EYEBIO KOREA) 01 December 2020 (2020-12-01) See claims 1-22; and table 1.	1-6,8-9
Y	KR 10-2018-0126406 A (YUYU PHARMA, INC.) 27 November 2018 (2018-11-27) See claims 1-21.	1-6,8-9
A	KR 10-1721059 B1 (EYEBIO KOREA) 30 March 2017 (2017-03-30) See entire document.	1-9
A	US 2012-0076787 A1 (ADAMSON, P. et al.) 29 March 2012 (2012-03-29) See entire document.	1-9
<input 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 03 March 2023		Date of mailing of the international search report 06 March 2023
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.

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.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/019093

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2017-0115731 A	18 October 2017	AU 2017-247626 A1	29 November 2018
		AU 2017-247626 B2	29 August 2019
		AU 2019-200063 A1	24 January 2019
		AU 2019-200063 B2	31 October 2019
		CN 109310731 A	05 February 2019
		CN 109310731 B	29 March 2022
		CN 110025765 A	19 July 2019
		CN 110025765 B	29 March 2022
		EP 3441081 A1	13 February 2019
		EP 3441081 B1	15 July 2020
		EP 3539559 A1	18 September 2019
		EP 3539559 B1	26 August 2020
		ES 2819030 T3	14 April 2021
		ES 2822289 T3	30 April 2021
		JP 2019-065013 A	25 April 2019
		JP 2019-519597 A	11 July 2019
		JP 6640311 B2	05 February 2020
		JP 6770169 B2	14 October 2020
		KR 10-1798183 B1	15 November 2017
		KR 10-1810158 B1	19 December 2017
		KR 10-1810163 B1	25 January 2018
		KR 10-2017-0115729 A	18 October 2017
		KR 10-2017-0115733 A	18 October 2017
		KR 10-2017-0115737 A	18 October 2017
		US 10532084 B2	14 January 2020
		US 10709768 B2	14 July 2020
		US 2019-0100572 A1	04 April 2019
		US 2019-0111112 A1	18 April 2019
		WO 2017-175963 A1	12 October 2017
		KR 10-2020-0134175 A	01 December 2020
BR 112021023477 A2	15 February 2022		
CA 3139411 A1	26 November 2020		
CN 114269769 A	01 April 2022		
EP 3974441 A1	30 March 2022		
JP 2022-533991 A	27 July 2022		
KR 10-2022-0062252 A	16 May 2022		
SG 11202112276 A	30 December 2021		
WO 2020-235932 A1	26 November 2020		
KR 10-2018-0126406 A	27 November 2018	AU 2018-281617 A1	05 December 2019
		AU 2018-281617 B2	30 June 2022
		BR 112019024040 A2	24 September 2020
		CA 3063842 A1	09 December 2019
		CN 110945012 A	31 March 2020
		EP 3643723 A1	29 April 2020
		JP 2020-520372 A	09 July 2020
		KR 10-2021-0097670 A	09 August 2021
		RU 2019141646 A	17 June 2021
		RU 2019141646 A3	28 July 2021
		SG 11201912110 A	30 January 2020
		US 2021-0024577 A1	28 January 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2022/019093

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				WO 2018-225961 A1	13 December 2018
KR	10-1721059	B1	30 March 2017	KR 10-2016-0079983 A	07 July 2016
				US 2016-0215018 A1	28 July 2016
				US 9695218 B2	04 July 2017
				WO 2016-104964 A1	30 June 2016
US	2012-0076787	A1	29 March 2012	AR 076796 A1	06 July 2011
				AU 2010-251966 A1	22 December 2011
				BR PI1013807 A2	24 September 2019
				CA 2763469 A1	02 December 2010
				CN 102458471 A	16 May 2012
				EA 201190273 A1	28 December 2012
				EP 2435075 A2	04 April 2012
				IL 216260 A	31 January 2012
				JP 2012-528112 A	12 November 2012
				KR 10-2014-0014405 A	06 February 2014
				MX 2011012691 A	19 April 2012
				SG 176202 A1	29 December 2011
				TW 201106963 A	01 March 2011
				UY 32665 A	31 December 2010
				WO 2010-136492 A2	02 December 2010
				WO 2010-136492 A3	24 February 2011
				ZA 201108586 B	29 May 2013

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 38/08(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; C07K 7/06(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 38/08(2006.01); A23L 1/305(2006.01); A61K 38/00(2006.01); A61K 39/395(2006.01); A61P 27/02(2006.01); C07K 7/06(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: 황반변성(macular degeneration), 펩타이드(peptide), 맥락막 혈관신생(Choroidal neovascularization, CNV)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y A	KR 10-2017-0115731 A (주식회사 아이바이오코리아) 2017.10.18 청구항 1-6; 단락 [0011]-[0030]	1-6,8-9 7
Y	KR 10-2020-0134175 A (주식회사 아이바이오코리아) 2020.12.01 청구항 1-22; 표 1	1-6,8-9
Y	KR 10-2018-0126406 A (주식회사 유유제약) 2018.11.27 청구항 1-21	1-6,8-9
A	KR 10-1721059 B1 (주식회사 아이바이오코리아) 2017.03.30 전체 문헌	1-9
A	US 2012-0076787 A1 (ADAMSON, P. 등) 2012.03.29 전체 문헌	1-9
<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 2023년03월03일(03.03.2023)		국제조사보고서 발송일 2023년03월06일(06.03.2023)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대 전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 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. 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
 - b. 국제조사를 목적으로 국제출원일 이후에 제출된 서열목록(규칙 13의3.1(a))
 서열목록이 출원시 국제출원의 개시 범위를 넘지 않는다는 취지의 진술서를 첨부

2. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열에 대해, 본 보고서는 WIPO 표준 ST.26을 준수하는 서열목록이 없이 유효한 조사를 할 수 있는 범위에서 작성되었습니다

3. 추가 의견:

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0115731 A	2017/10/18	AU 2017-247626 A1	2018/11/29
		AU 2017-247626 B2	2019/08/29
		AU 2019-200063 A1	2019/01/24
		AU 2019-200063 B2	2019/10/31
		CN 109310731 A	2019/02/05
		CN 109310731 B	2022/03/29
		CN 110025765 A	2019/07/19
		CN 110025765 B	2022/03/29
		EP 3441081 A1	2019/02/13
		EP 3441081 B1	2020/07/15
		EP 3539559 A1	2019/09/18
		EP 3539559 B1	2020/08/26
		ES 2819030 T3	2021/04/14
		ES 2822289 T3	2021/04/30
		JP 2019-065013 A	2019/04/25
		JP 2019-519597 A	2019/07/11
		JP 6640311 B2	2020/02/05
		JP 6770169 B2	2020/10/14
		KR 10-1798183 B1	2017/11/15
		KR 10-1810158 B1	2017/12/19
		KR 10-1810163 B1	2018/01/25
		KR 10-2017-0115729 A	2017/10/18
		KR 10-2017-0115733 A	2017/10/18
		KR 10-2017-0115737 A	2017/10/18
		US 10532084 B2	2020/01/14
		US 10709768 B2	2020/07/14
		US 2019-0100572 A1	2019/04/04
US 2019-0111112 A1	2019/04/18		
WO 2017-175963 A1	2017/10/12		
KR 10-2020-0134175 A	2020/12/01	AU 2020-277930 A1	2021/12/09
		BR 112021023477 A2	2022/02/15
		CA 3139411 A1	2020/11/26
		CN 114269769 A	2022/04/01
		EP 3974441 A1	2022/03/30
		JP 2022-533991 A	2022/07/27
		KR 10-2022-0062252 A	2022/05/16
		SG 11202112276 A	2021/12/30
		WO 2020-235932 A1	2020/11/26
KR 10-2018-0126406 A	2018/11/27	AU 2018-281617 A1	2019/12/05
		AU 2018-281617 B2	2022/06/30
		BR 112019024040 A2	2020/09/24
		CA 3063842 A1	2019/12/09
		CN 110945012 A	2020/03/31
		EP 3643723 A1	2020/04/29
		JP 2020-520372 A	2020/07/09
		KR 10-2021-0097670 A	2021/08/09
		RU 2019141646 A	2021/06/17
		RU 2019141646 A3	2021/07/28
		SG 11201912110 A	2020/01/30
		US 2021-0024577 A1	2021/01/28

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		WO 2018-225961 A1	2018/12/13
KR 10-1721059 B1	2017/03/30	KR 10-2016-0079983 A	2016/07/07
		US 2016-0215018 A1	2016/07/28
		US 9695218 B2	2017/07/04
		WO 2016-104964 A1	2016/06/30
US 2012-0076787 A1	2012/03/29	AR 076796 A1	2011/07/06
		AU 2010-251966 A1	2011/12/22
		BR PI1013807 A2	2019/09/24
		CA 2763469 A1	2010/12/02
		CN 102458471 A	2012/05/16
		EA 201190273 A1	2012/12/28
		EP 2435075 A2	2012/04/04
		IL 216260 A	2012/01/31
		JP 2012-528112 A	2012/11/12
		KR 10-2014-0014405 A	2014/02/06
		MX 2011012691 A	2012/04/19
		SG 176202 A1	2011/12/29
		TW 201106963 A	2011/03/01
		UY 32665 A	2010/12/31
		WO 2010-136492 A2	2010/12/02
		WO 2010-136492 A3	2011/02/24
		ZA 201108586 B	2013/05/29