



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0106643
(43) 공개일자 2023년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/107 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/10 (2006.01) A61K 38/16 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/20 (2017.01) A61K 47/22 (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 38/005 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7018965

(22) 출원일자(국제) 2021년11월03일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년06월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/057802

(87) 국제공개번호 WO 2022/098682

국제공개일자 2022년05월12일

(30) 우선권주장

63/111,367 2020년11월09일 미국(US)

(71) 출원인

리얼타 라이프 사이언시즈, 인크.

미국 23502 버지니아 노퍽 로워리 로드 #100 5665

(72) 발명자

크리슈나, 닐, 케이.

미국 23508 버지니아 노퍽 플레즌트 애비뉴 4811

쿠니온, 켄지

미국 23508 버지니아 노퍽 라치몬트 크레슨트 915

(74) 대리인

양영준, 이상남

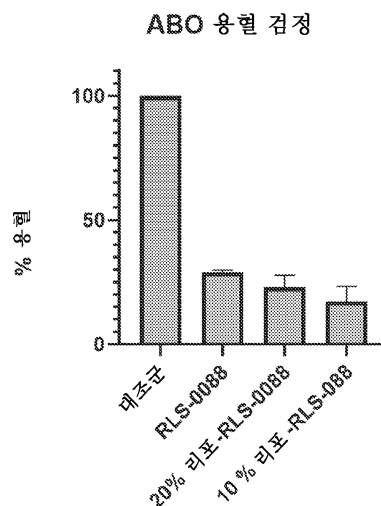
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 펩티드 제제 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 합성 펩티드를 제공한다. 본 발명은 인간 아스트로바이러스 단백질로부터 유래된 스캐램블된 펩티드인 극성 조합체 (PA) 펩티드로부터의 15 아미노산의 합성 펩티드의 변형에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 지질-기반 제제 및 정맥내 투여에 적합한 제제를 포함하는 펩티드의 제약 제제에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/10 (2013.01)

A61K 38/162 (2013.01)

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/20 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 37/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 지질-기반 담체를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 지질-기반 담체가 지질 미셀을 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 지질-기반 담체가 지질 에멀전을 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 지질-기반 담체가 약 10% w/v 내지 약 20% w/v의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 5

서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 적어도 1종의 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 적어도 1종의 부형제가 정맥내 투여에 적합한 것인 조성물.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서, 적어도 1종의 부형제가 시트레이트, 아스코르베이트, 아미노산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 시트레이트가 시트르산나트륨을 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 시트레이트가 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 아스코르베이트가 아스코르브산나트륨을 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 아스코르베이트가 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 아미노산이 L-메티오닌을 포함하는 것인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 아미노산이 약 0.01% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3이 체중의 킬로그램당 약 0.001 내지 약 200 밀리그램 (mg/kg)의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 2 및/또는 서열식별번호: 3이 약 5 내지 약 160 mg/kg의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3이 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3이 약 10 mg/ml 내지 약 80 mg/ml의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 시토카인 발현의 변경을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 시토카인 발현을 변경시키는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 투여가 비경구 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 투여가 정맥내 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 투여가 비경구 투여를 포함하는 것인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 투여가 정맥내 투여를 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2020년 11월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 63/111,367에 대해 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2021년 10월 25일에 생성된 상기 ASCII 사본은 251110_000157_SL.txt로 명명되고, 1,169 바이트의 크기이다.

배경 기술

[0005] 1. 발명의 분야

[0006] 본 발명의 실시양태는 일반적으로 합성 펩티드 및 요법 및 진단을 위한 그의 용도, 및 보다 구체적으로 지질-기반 제제 및 정맥내 투여에 적합한 제제를 포함하는 펩티드의 제약 제제에 관한 것이다.

[0007] 2. 배경

[0008] 보체계

[0009] 선천 면역계의 필수적인 성분인 보체계는 침입 병원체에 대한 방어 메커니즘으로서 중요한 역할을 하고, 적응 면역 반응을 프라이밍하며, 면역 복합체 및 아포토시스 세포를 제거하는 것을 돕는다. 3가지 상이한 경로는 보 체계를 포함한다: 고전적 경로, 렉틴 경로 및 대안적 경로. C1q 및 만노스-결합 렉틴 (MBL)은 각각 고전적 및 렉틴 경로의 구조적으로 관련된 인식 분자이다. IgM 또는 군집화된 IgG는 C1q에 대한 주요 리간드로서 역할을 하는 반면, MBL은 폴리사카라이드, 예컨대 만난을 인식한다. C1q 및 MBL에 의한 리간드 결합은 C4 및 C2의 순차적 활성화를 발생시켜 각각 고전적 및 렉틴 경로 C3-컨버타제를 형성한다. 대조적으로, 대안적 경로 활성화는 인식 분자를 요구하지 않지만, 고전적 또는 렉틴 경로에 의해 개시된 C3 활성화를 증폭시킬 수 있다. 임의의 이들 3가지 경로의 활성화는 염증성 매개자 (C3a 및 C5a) 및 막 공격 복합체 (MAC)의 형성을 발생시키며, 이는 세포 용해를 유발한다.

[0010] 보체계는 많은 보호적 면역 기능에 있어서 중요한 역할을 하지만, 보체 활성화는 폭넓은 범위의 자가면역 및 염증성 질환 과정에서 조직 손상의 중요한 매개자이다. (Ricklin and Lambris, "Complement-targeted therapeutics." Nat Biotechnol 2007; 25(11):1265-75).

[0011] 천연 발생 펩티드는 신경전달물질, 호르몬, 성장 인자 및 항-미생물제의 형태로 인간 생물학에서 중요한 생리학적 역할을 하는 필수적인 신호전달 분자이다 [1]. 그들의 본질적인 특이성 및 효율적인 특성을 고려하여, 이러한 부류의 분자는 60종 초과가 미국, 유럽 및/또는 일본에서 치료 용도를 위해 승인되어 있고, 2018년 3월 현재 155종이 현재 임상적 개발 중인 다양한 질환 적응증에 대한 인간 치료제로서 상당한 주목을 받았다 [2]. 펩티드의 유리한 특성은 종종 독성 및 오프-타겟 효과를 겪는 소분자 (<500 Da)에 비해 상당한 이점을 제공한다. 추가로, 대형 단백질-기반 분자, 예컨대 인간화 모노클로날 항체에 비해, 펩티드는 전형적으로 낮은 제조 비용을 갖고, 많은 경우에 화학적으로 합성될 수 있으며, 따라서 값비싸고 복잡한 생산 및 정제를 회피한다. 종종, 천연 발생 펩티드는 준최적 화학적 및 물리적 안정성 및 불량한 동역학 (반감기)으로 인해 직접적으로 치료 용도로 바뀔 수 없다. 따라서, 펩티드를 인간 투여에 적합한 보다 약물화가능한 분자로 합리적으로 디자인하기 위한 다수의 기술적 접근법이 빈번히 채용된다.

[0012] 보체 조절제에 대한 필요가 존재한다. 한편으로, 보체계는 병원성 유기체에 대한 필수적인 숙주 방어이다. 다른 한편으로, 그의 비점검된 활성화는 파괴적인 숙주 세포 손상을 유발할 수 있다. 현재, 자가면역 질환, 예컨대 전신 홍반 루푸스, 중증 근무력증, 및 다발 경화증을 포함하는 많은 질환 과정에서의 보체 조절이상과 연관된 공지된 이환율 및 사망률에도 불구하고, 단지 2가지 항-보체 요법만이 최근 인간에서 사용하기 위해 승인되었다: 1) 발작성 야간 혈색뇨 (PNH) 및 비정형 용혈성 요독 증후군 (aHUS)의 치료에 사용되는 C5에 대한 2가지 인간화, 장기-작용 모노클로날 항체인 에쿨리주맙 (솔리리스(Soliris)TM) 및 2) 울토미리스 (라블리주맙 (Ravulizumab)TM). PNH 및 aHUS는 매우 소수의 사람들이 걸리는 희귀 질환이다. 현재, 이상조절된 보체 활성화가 중심적 역할을 하는 보다 통상적인 질환 과정에 대해 승인된 보체 조절제는 없다. 이상조절된 보체 활성화는 만성 질환 적응증 및 급성 질환 적응증 둘 다에서 역할을 할 수 있다.

[0013] 보체계의 고전적, 렉틴 및 대안적 경로를 억제하는 펩티드를 개발할 필요가 있는데, 이는 이들 3가지 경로의 각각이 다수의 자가면역 및 염증성 질환 과정에 기여하는 것으로 입증되었기 때문이다. 고전적 및 렉틴 경로의 특이적 차단이 특히 필요한데, 이는 이들 경로 둘 다가 많은 동물 모델에서 다른 질환 중에서도 허혈 재관류-유도된 손상에 관련되었기 때문이다. 대안적 경로 결핍을 갖는 인간은 중증 박테리아 감염을 앓는다. 따라서, 침입 병원체에 대한 면역 감시를 위한 기능적인 대안적 경로가 필수적이다.

[0014] 본 발명자들은 PIC1 (또한 EPICC 펩티드로 지칭됨)로 공지된 펩티드의 신규한 패밀리를 확인하였다. PIC1 펩티드는 보체의 고전적 경로의 억제, 미엘로퍼옥시다제 (MPO) 억제, 호중구 세포외 트랩 (NET) 억제 뿐만 아니라 본질적인 항산화 및 항-미생물 활성을 포함하는 다수의 항-염증성 특성을 갖는다 [3-8]. PIC1 펩티드에 대한 전구체는 처음에 인간 영아에서 위장염을 유발하는 풍토병 병원체인 비-외피화된 정20면체 RNA 바이러스인 [9] 인간 아스트로바이러스 유형 1의 787 아미노산 캡시드 단백질 서열이 보체의 고전적 경로의 활성화를 억제할 수 있다 [10]는 발견에 기반하였다.

[0015] PIC1/EPICC 패밀리의 분자는 보체의 고전적 경로의 억제, 미엘로퍼옥시다제 억제, 호중구 세포외 트랩 억제 및 항산화 활성을 포함하는 몇몇 항-염증성 기능적 특성을 갖는 합리적으로 디자인된 펩티드의 집합을 포함한다. 원래 PIC1 펩티드는 스크램블된 아스트로바이러스 외피 단백질로부터 유래된 15 아미노산 펩티드 서열,

IALILEPICQERAA (서열식별번호(SEQ ID NO): 1)이다. 원래 PIC1 펩티드는 C-말단 단분산 24-mer PEG화된 모이 어티로 변형되어 (IALILEPICQERAA-dPEG24; PA-dPEG24; 서열식별번호: 2), 그의 수가용성을 증가시켰다. 서열 식별번호: 2의 사르코신 치환 스캔은 위치 8에서 이소류신의 사르코신으로의 대체가 펩티드, IALILEP(Sar)CCQERAA (PA-I8Sar; 서열식별번호: 3)를 발생시켰고, 이는 PEG화 없이 수용성이었음을 밝혀내었다 (미국 특허 번호 10,005,818에 기재된 바와 같음). 가용성 연구는 PA-I8Sar 펩티드가 양친매성임을 제시하였다. 지질-기반 제제 및 정맥내 투여에 적합한 제제를 포함하는 PA-I8Sar 펩티드의 상이한 제제가 개발 되었다. 정맥내 투여에 적합한 제제를 포함하는 PA-dPEG24의 상이한 제제가 또한 개발되었다.

발명의 내용

- [0016] 배경기술 섹션에서 구체화된 바와 같이, 보체계의 상이한 경로의 펩티드-기반 억제제에 대한 기술을 확인하고, 이러한 이해를 사용하여 신규한 치료적 펩티드를 개발해야 할 큰 필요가 관련 기술분야에 있다. 본 발명은 상 기 및 다른 필요를 충족시킨다. 본 발명의 실시양태는 일반적으로 합성 펩티드 및 보다 구체적으로 예를 들어 및 제한 없이, 합성 펩티드의 지질-기반 제제, 특히 지질 미셀에 존재하거나 그와 회합된 펩티드, 및 정맥내 투 여에 적합한 제제를 포함하는 합성 펩티드의 제약상 유용한 제제에 관한 것이다.
- [0017] 한 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 지질-기반 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 부 실시양태에서, 지질-기반 담체는 지질 미셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질-기반 담체는 지질 에멀전, 예를 들어, 인트라리피드(Intralipid)® 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 인트라리피드® 담체는 약 10% w/v 내지 약 20% w/v의 양으로 존재한다.
- [0018] 관련된 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 적어도 1종의 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 부형제는 정맥내 투여에 적합하다. 일부 실 시 양태에서, 적어도 1종의 부형제는 시트레이트, 아스코르베이트, 아미노산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로 부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 시트레이트는 시트르산나트륨을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시트레이 트는 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 아스코르베이트는 아스코르브산나트륨 을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아스코르베이트는 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재한다. 일부 실 시 양태에서, 아미노산은 L-메티오닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 약 0.01% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재한다.
- [0019] 본원에 기재된 임의의 조성물의 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3은 체중의 킬로그램 당 약 0.001 내지 약 200 밀리그램 (mg/kg)의 양으로 존재한다. 본원에 기재된 임의의 조성물의 일부 실시양태 에서, 서열식별번호: 2 및/또는 서열식별번호: 3은 약 5 내지 약 160 mg/kg의 양으로 존재한다. 본원에 기재된 임의의 조성물의 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3은 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 양으로 존재한다. 본원에 기재된 임의의 조성물의 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3 은 약 10 mg/ml 내지 약 80 mg/ml의 양으로 존재한다.
- [0020] 관련된 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 조성물을 시토키인 발현의 변경을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 시토키인 발현을 변경시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 투여는 비경구 투 여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내 투여를 포함한다.
- [0021] 관련된 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 조성물을 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실 시 양태에서, 투여는 비경구 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여는 정맥내 투여를 포함한다.
- [0022] 본 발명의 이들 및 다른 목적, 특색 및 이점은 첨부된 설명, 청구범위 및 도면과 함께 하기 명세서를 읽을 때 보다 명백하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0023] 본 명세서에 포함되고 그의 일부를 구성하는 첨부된 도면은 하기 기재된 몇몇 측면을 예시한다.
- 도 1은 인트라리피드®에서 제제화된 PA-I8Sar (또한 본원에서 RLS-0088로 지칭됨) (또한 본원에서 리포-RLS-0088로 지칭됨)이 히스티딘 완충제에서 제제화된 RLS-0088과 동일한 정도로 보체 활성화를 억제하였음을 제시한 다. 값은 GVBS⁺⁺ 완충제 중 인간 0 혈청 및 AB 적혈구로 이루어진 양성 대조군의 퍼센트로서 나타내어진다. 제 시된 데이터는 n=4의 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차이다.

도 2a-2b는 리포-RLS-0088의 정맥내 (IV) 투여가 RLS-0088에 비해 시간 경과에 따라 더 높은 기능성으로 보체 활성화를 억제하였음을 제시한다. 내재 경정맥 카테터를 갖는 수컷 위스타(Wistar) 래트를 단일, 볼루스, IV 주입으로서 인트라리피드® 중 200 mg/kg RLS-0088 또는 200 mg/kg의 화합물로 히스티딘 완충제 중 RLS-0088로 투여하였다. 주입 후 다양한 시점 (0.5, 2, 5, 60, 120, 및 240분)에서, 혈액의 분취물을 채취하고, 혈장을 분리하고, 분석때까지 -70°C에서 동결시켰다. 이어서 C1q 결합 검정을 수행하였다. 도 2a는 6 mg/ml RLS-0088의 Y-축 최대 값을 갖는 C1q 결합 검정의 결과를 제시하는 반면, 도 2b는 0.8 mg/ml RLS-0088의 Y-축 최대 값을 갖는 동일한 결과를 제시한다.

도 3a-3b는 ABO 비혼화성 CH50-유형 검정에서의 RLS-0071 (3a) 및 RLS-0088 (3b)의 용혈 활성의 억제에 대한 상이한 부형제의 효과를 제시한다. 데이터는 n = 3회의 독립적 실험의 평균 + SEM이다.

도 4는 상이한 RLS-0088 제제의 외관을 제시하고, 여기서 F는 동결-해동된 제제를 나타내고, L은 동결건조된 제제를 나타낸다.

도 5는 상이한 RLS-0071 제제의 외관을 제시하고, 여기서 F는 동결-해동된 제제를 나타내고, L은 동결건조된 제제를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 배경기술 섹션에서 구체화된 바와 같이, 보체계의 상이한 경로의 펩티드-기반 억제제에 대한 기술을 확인하고, 이러한 이해를 사용하여 신규한 치료적 펩티드를 개발할 큰 필요가 관련 기술분야에 있다. 본 발명은 상기 및 다른 필요를 충족시킨다. 본 발명의 실시양태는 일반적으로 합성 펩티드 및 보다 구체적으로 예를 들어 및 제한 없이, 합성 펩티드의 지질-기반 제제, 특히 지질 미셀에 존재하는 펩티드, 및 정맥내 투여에 적합한 제제를 포함하는 합성 펩티드의 제약상 유용한 제제에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명의 다양한 실시양태의 원리 및 특색의 이해를 용이하게 하기 위해, 다양한 예시적인 실시양태가 하기에 설명된다. 본 발명의 예시적인 실시양태가 상세하게 설명되지만, 다른 실시양태가 고려됨이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 그의 범주에 있어서 하기 설명 또는 실시예에 제시된 성분의 구조 및 배열의 상세사항에 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명은 다른 실시양태가 가능하며, 다양한 방식으로 실시되거나 수행될 수 있다. 또한, 예시적인 실시양태를 설명하는데 있어서, 구체적인 용어는 명확성을 위해 재분류될 것이다.
- [0026] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 단수 형태는 맥락이 명백하게 달리 나타내지 않는 한, 복수 언급대상을 포함함이 또한 주목되어야 한다. 예를 들어, 성분에 대한 언급은 또한 복수의 성분의 조성물을 포함하는 것으로 의도된다. 구성요소를 함유하는 조성물에 대한 언급은 명명된 것 외에도 다른 구성요소를 포함하는 것으로 의도된다. 다시 말해서, 단수 형태는 양의 제한을 나타내지 않지만, 오히려 언급된 항목 중 "적어도 하나"의 존재를 나타낸다.
- [0027] 본원에 사용된 용어 "및/또는"은 "및"을 의미할 수 있고/거나, 이는 "또는"을 의미할 수 있고/거나, 이는 "배타적-또는"을 의미할 수 있고/거나, 이는 "하나"를 의미할 수 있고/거나, 이는 "일부, 그러나 전부는 아님"을 의미할 수 있고/거나, 이는 "둘 다 아님"을 의미할 수 있고/거나, 이는 "둘 다"를 의미할 수 있다. 용어 "또는"은 포괄적 "또는"을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0028] 또한, 예시적인 실시양태를 설명하는데 있어서, 용어는 명확성을 위해 재분류될 것이다. 각각의 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 것과 같은 그의 가장 넓은 의미를 고려하고, 유사한 목적을 달성하기 위해 유사한 방식으로 작동하는 모든 기술적 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 개시된 기술의 실시양태는 이들 구체적인 상세사항 없이 실시될 수 있음이 이해되어야 한다. 다른 경우에, 널리 공지된 방법, 구조, 및 기술은 본 설명의 이해를 모호하게 하지 않기 위해 상세하게 제시되지 않았다. "한 실시양태", "실시양태", "예시 실시양태", "일부 실시양태", "특정 실시양태", "다양한 실시양태" 등에 대한 언급은 그렇게 기재된 개시된 기술의 실시양태(들)가 특정한 특색, 구조, 또는 특징을 포함할 수 있지만, 모든 실시양태가 반드시 특정한 특색, 구조, 또는 특징을 포함하지는 않음을 지시한다. 또한, 어구 "한 실시양태에서"의 반복된 사용은 그럴 수는 있지만, 반드시 동일한 실시양태를 지칭하지는 않는다.
- [0029] 본원에 사용된 용어 "약"은 임의의 범위의 중점(들)으로서 명시된 수 둘 다를 지칭하는 것으로 해석되어야 한다. 범위에 대한 임의의 언급은 그 범위 내의 임의의 하위세트에 대한 지지를 제공하는 것으로서 간주되어야 한다. 범위는 본원에서 "약" 또는 "대략" 또는 "실질적으로" 한 특정한 값에서 및/또는 "약" 또는 "대략" 또는 "실질적으로" 또 다른 특정한 값까지로서 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 다른 예시적인 실시

양태는 한 특정한 값에서 및/또는 다른 특정한 값까지를 포함한다. 또한, 용어 "약"은 부분적으로 값이 측정되거나 결정되는 방법에 의존할 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정되는 바와 같은 특정한 값에 대한 허용되는 오차 범위, 즉, 측정 시스템의 한계 내를 의미한다. 예를 들어, "약"은 관련 기술분야의 관행에 따라, 허용되는 표준 편차 내를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 최대 $\pm 20\%$, 바람직하게는 최대 $\pm 10\%$, 보다 바람직하게는 최대 $\pm 5\%$, 및 보다 바람직하게는 또한 최대 $\pm 1\%$ 의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정에 관하여, 상기 용어는 값의 한 자릿수 내, 바람직하게는 2배 내를 의미할 수 있다. 특정한 값이 본 출원 및 청구범위에 기재되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 용어 "약"이 내포되며, 이러한 맥락에서 특정한 값에 대한 허용되는 오차 범위 내를 의미한다.

[0030] 본 개시내용 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 측면은 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 기재는 단지 편의성 및 간결성을 위한 것임이 이해되어야 하며, 본 발명의 범주에 대한 비유연한 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 따라서, 범위의 기재는 구체적으로 개시된 모든 가능한 하위범위 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별적인 수치 값을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기재는 구체적으로 개시된 하위범위, 예컨대 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등, 뿐만 아니라 그 범위 내의 개별적인 수, 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 간주되어야 한다. 이는 범위의 폭과 무관하게 적용된다.

[0031] 유사하게, 본원에 사용된 무엇이 "실질적으로 없는", 또는 "실질적으로 순수한" 등의 특징규명은 무엇이 "적어도 실질적으로 없는", 또는 "적어도 실질적으로 순수한", 및 무엇이 "완전히 없는", 또는 "완전히 순수한" 둘 다를 포함할 수 있다.

[0032] "포함하는" 또는 "함유하는" 또는 "포괄하는"이란 적어도 명명된 화합물, 요소, 입자, 또는 방법 단계가 조성물 또는 물질 또는 방법에 존재하지만, 다른 화합물, 물질, 입자, 방법 단계가 명명된 것과 동일한 기능을 갖는다고 하더라도, 다른 이러한 화합물, 물질, 입자, 방법 단계의 존재를 배제하지 않는 것을 의미한다.

[0033] 본 설명 전반에 걸쳐, 구체적인 값 또는 파라미터를 갖는 다양한 성분이 확인될 수 있지만, 이들 항목은 예시적인 실시양태로서 제공된다. 사실, 예시적인 실시양태는 많은 필적하는 파라미터, 크기, 범위, 및/또는 값이 실행될 수 있기 때문에, 본 발명의 다양한 측면 및 개념을 제한하지 않는다. 용어 "제1", "제2" 등, "1차", "2차" 등은 임의의 순서, 양, 또는 중요성을 나타내지 않지만, 오히려 한 요소를 또 다른 것으로부터 구별하는데 사용된다.

[0034] "구체적으로", "바람직하게는", "전형적으로", "일반적으로", 및 "대개"와 같은 용어는 청구된 발명의 범주를 제한하기 위해 또는 특정 특색이 청구된 발명의 구조 또는 기능에 중요하거나, 본질적이거나, 심지어 중요함을 암시하기 위해 본원에서 이용되지 않음이 주목된다. 오히려, 이들 용어는 단지 본 발명의 특정한 실시양태에 이용될 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 대안적인 또는 추가의 특색을 강조하는 것으로 의도된다. 또한, "실질적으로" 및 "약"과 같은 용어는 임의의 정량적인 비교, 값, 측정, 또는 다른 묘사에 기인할 수 있는 불확실성의 고유한 정도를 나타내기 위해 본원에서 이용됨이 주목된다.

[0035] 본원에 개시된 치수 및 값은 나열된 정확한 수치 값에 엄격하게 제한되는 것으로 이해되지 않아야 한다. 대신, 달리 명시되지 않는 한, 각각의 이러한 치수는 나열된 값 및 그 값 주위의 기능적으로 등가의 범위 둘 다를 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "50 mm"로서 개시된 치수는 "약 50 mm"를 의미하는 것으로 의도된다.

[0036] 또한, 하나 이상의 방법 단계의 언급은 명확하게 확인된 추가의 방법 단계 또는 그들 단계 사이의 개재하는 방법 단계의 존재를 불가능하게 하지 않음이 이해되어야 한다. 유사하게, 또한, 조성물에서 하나 이상의 성분의 언급은 명확하게 확인된 것들보다 추가의 성분의 존재를 불가능하게 하지 않음이 이해되어야 한다.

[0037] 본 발명의 다양한 요소를 구성하는 이하에 기재된 물질은 예시적이고 제한적이지 않은 것으로 의도된다. 본원에 기재된 물질과 동일하거나 유사한 기능을 수행할 많은 적합한 물질은 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본원에 기재되지 않은 이러한 다른 물질은 예를 들어 본 발명의 개발의 시간 후에 개발된 물질을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 다양한 도면에 열거된 임의의 치수는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 다른 치수 및 비율이 고려되며, 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0038] 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 지칭하며, 제한 없이, 인간 및 수의과 동물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0039] 본원에 사용된 청구된 발명에 따른 합성 펩티드 및 적어도 제2 제약 활성 성분의 "조합"이라는 용어는 화합물의

적어도 2종, 그러나 임의의 목적하는 조합이 동시에 또는 순차적으로 (예를 들어, 24시간 기간 내에) 전달될 수 있음을 의미한다. 다양한 질환을 치료하는데 사용되는 경우, 본 발명의 조성물 및 방법은 동일하거나 유사한 질환에 적합한 다른 치료적 방법/작용제와 함께 이용될 수 있음이 고려된다. 이러한 다른 치료적 방법/작용제는 공동-투여되어 (동시에 또는 순차적으로) 상가적 또는 상승적 효과를 생성할 수 있다. 각각의 작용제에 대한 적합한 치료 유효 투여량은 상가 작용 또는 상승작용으로 인해 저하될 수 있다.

[0040] "질환"은 대상체가 항상성을 유지할 수 없고, 질환이 개선되지 않는 경우, 대상체의 건강이 계속 악화되는 대상체의 건강의 상태이다. 대조적으로, 대상체에서의 "장애"는 대상체가 항상성을 유지할 수 있지만, 대상체의 건강의 상태가 장애의 부재 하에서보다 덜 바람직한 건강의 상태이다. 비치료되어 방치되면, 장애는 반드시 대상체의 건강의 상태의 추가의 감소를 유발하지는 않는다.

[0041] 용어 "치료하다" 또는 상태, 장애 또는 병태의 "치료"는 (1) 상태, 장애 또는 병태에 걸리거나 그에 대한 성향이 있을 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않은 대상체에서 발달하는 상태, 장애 또는 병태의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 출현을 예방하거나 지연시키는 것; 또는 (2) 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉, 질환의 발달 또는 그의 재발 (유지 치료의 경우) 또는 그의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상을 정지시키거나, 감소시키거나, 지연시키는 것; 또는 (3) 질환을 완화시키는 것, 즉, 상태, 장애 또는 병태 또는 그의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 치료되는 대상체에 대한 이익은 통계적으로 유의하거나, 환자에게 또는 의사에게 적어도 인지가능하다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "치료적"은 치료 및/또는 예방을 의미한다. 치료적 효과는 질환 상태의 억제, 감소, 완화, 또는 근절에 의해 얻어진다.

[0043] 용량 또는 양에 적용되는 본원에 사용된 용어 "치료 유효"는 상태, 장애 또는 병태를 치료하기 (예를 들어, 예방하거나 개선시키기) 위해 대상체에게 투여되는 경우, 이러한 치료를 실행하는데 충분한 화합물 또는 제약 조성물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"은 투여되는 화합물 또는 박테리아 또는 유사체, 뿐만 아니라 질환 및 그의 중증도 및 치료되는 포유동물의 연령, 중량, 신체 상태, 및 반응성에 따라 달라질 것이다.

[0044] 본 발명의 조성물에 관하여 사용된 어구 "제약상 허용되는"은 생리학적으로 허용가능하며, 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 투여되는 경우 전형적으로 뜻밖의 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 이러한 조성물의 다른 성분을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인된 또는 미국 약전 또는 포유동물에서, 및 보다 특히 인간에서 사용하기 위한 다른 일반적으로 인식된 약전에 열거된을 의미한다.

[0045] 용어 "제약 담체" 또는 "제약상 허용되는 담체"는 화합물이 투여되는 희석제, 아주반트, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 제약 담체는 멸균 액체, 예컨대 물, 및 석유, 동물, 식물성, 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등을 포함하는 오일일 수 있다. 물 또는 수용액 염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액은 바람직하게는 특히 주사가가능한 용액에 대한 담체로서 채용된다. 대안적으로, 제약 담체는 결합제 (압축 환제에 대해), 활주제, 캡슐화제, 향미제, 및 착색제 중 1종 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는 고체 투여 형태 담체일 수 있다. 적합한 제약 담체는 이.더블유. 마틴(E.W. Martin)에 의한 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences"]에 기재되어 있다.

[0046] 용어 "유사체" 또는 "기능적 유사체"는 상기 유사체가 생체내에서 및/또는 시험관내에서 비변형된 형태와 실질적으로 동일한 생물학적 활성을 보유하도록 적어도 하나의 아미노산 치환, 결실, 또는 부가가 이루어진 폴리펩티드의 관련된 변형된 형태를 지칭한다.

[0047] 용어 "서열 동일성" 및 "퍼센트 동일성"은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 본 발명의 목적상, 이는 여기에서 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 퍼센트 동일성을 결정하기 위해, 서열을 최적 비교 목적을 위해 정렬하는 것 (예를 들어, 제2 아미노산 또는 핵산 서열과의 최적 정렬을 위해 갭이 제1 아미노산 또는 핵산의 서열에 도입될 수 있음)으로 정의된다. 이어서 상응하는 아미노산 또는 뉴클레오티드 위치에서의 아미노산 또는 뉴클레오티드 잔기를 비교한다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 또는 뉴클레오티드 잔기에 의해 점유되는 경우, 분자는 그 위치에서 동일하다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다 (즉, % 동일성=동일한 위치의 수/위치의 총 수 (즉, 중첩하는 위치) x100). 바람직하게는, 2개의 서열은 동일한 길이이다.

[0048] 몇몇 상이한 컴퓨터 프로그램은 2개의 서열 사이의 동일성의 정도를 결정하는데 이용가능하다. 예를 들어, 2개

의 서열 사이의 서열의 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 2개의 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 퍼센트 동일성은 블로섬(Blosum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6, 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6의 길이 가중치를 사용하여, 액셀리스(Accelrys) GCG 소프트웨어 패키지 (www.accelrys.com/products/gcg에서 입수가능함)에서의 GAP 프로그램에 포함된 니들만 및 운쉬(Needleman and Wunsch) (J. Mol. Biol. (48): 444-453 (1970)) 알고리즘을 사용하여 결정된다. 이들 상이한 파라미터는 약간 상이한 결과를 생성할 것이지만, 2개의 서열의 전체 퍼센트 동일성은 상이한 알고리즘을 사용하는 경우 유의하게 변경되지 않는다.

[0049]

서열 비교는 비교되는 2개의 서열의 전체 길이에 걸쳐 또는 2개의 서열의 단편에 걸쳐 수행될 수 있다. 전형적으로, 비교는 비교되는 2개의 서열의 전장에 걸쳐 수행될 것이다. 그러나, 서열 동일성은, 예를 들어, 20개, 50개, 100개 또는 그 초과인 인접한 아미노산 잔기의 영역에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0050]

관련 기술분야에 공지된 바와 같이 "서열 동일성"은 2개 이상의 폴리펩티드 서열 또는 2개 이상의 폴리뉴클레오티드 서열, 즉, 참조 서열 및 참조 서열과 비교되는 주어진 서열 사이의 관계를 지칭한다. 서열 동일성은 서열을 이러한 서열의 스트링 사이의 매치에 의해 결정된 바와 같이 최적으로 정렬하여 가장 높은 정도의 서열 유사성을 생성한 후, 주어진 서열을 참조 서열과 비교함으로써 결정된다. 이러한 정렬시, 서열 동일성은 위치별 기초로 확인되며, 예를 들어, 서열은 특정한 위치에서, 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기가 동일한 경우, 그 위치에서 "동일하다". 이어서 이러한 위치 동일성의 총 수를 참조 서열에서의 뉴클레오티드 또는 잔기의 총 수로 나누어 % 서열 동일성을 얻는다. 서열 동일성은 그들의 교차내용이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Computational Molecular Biology, Lesk, A. N., ed., Oxford University Press, New York (1988)], [Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York (1993)]; [Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey (1994)]; [Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinge, G., Academic Press (1987)]; [Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M. Stockton Press, New York (1991)]; 및 [Carillo, H., and Lipman, D., SIAM J. Applied Math., 48: 1073 (1988)]에 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는 공지된 방법에 의해 용이하게 계산될 수 있다. 서열 동일성을 결정하는 바람직한 방법은 시험되는 서열 사이에 가장 큰 매치를 제공하도록 디자인된다. 서열 동일성을 결정하는 방법은 주어진 서열 사이의 서열 동일성을 결정하는 공개적으로 입수가능한 컴퓨터 프로그램에서 성문화된다. 이러한 프로그램의 예는 GCG 프로그램 패키지 (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research, 12(1):387 (1984)), BLASTP, BLASTN 및 FASTA (Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215:403-410 (1990))를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. BLASTX 프로그램은 NCBI 및 다른 공급원 (BLAST Manual, Altschul, S. et al., NCVI NLM NIH Bethesda, Md. 20894, Altschul, S. F. et al., J. Molec. Biol., 215:403-410 (1990), 이의 교차내용은 본원에 참조로 포함됨)에서 공개적으로 입수가능하다. 이들 프로그램은 주어진 서열 및 참조 서열 사이의 가장 높은 수준의 서열 동일성을 생성하기 위해 디폴트 갭 가중치를 사용하여 서열을 최적으로 정렬한다. 예시로서, 참조 뉴클레오티드 서열과 적어도, 예를 들어, 95%, 예를 들어, 적어도 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% "서열 동일성"을 갖는 뉴클레오티드 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드란, 주어진 폴리뉴클레오티드 서열이 참조 뉴클레오티드 서열의 각각의 100개의 뉴클레오티드당 최대 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개의 점 돌연변이를 포함할 수 있음을 제외하고는 주어진 폴리뉴클레오티드의 뉴클레오티드 서열이 참조 서열과 동일한 것으로 의도된다. 다시 말해서, 참조 뉴클레오티드 서열에 비해 적어도 95%, 예를 들어, 적어도 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 갖는 폴리뉴클레오티드에서, 참조 서열에서의 뉴클레오티드의 최대 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%는 결실되거나 또 다른 뉴클레오티드로 치환될 수 있거나, 또는 참조 서열에서의 총 뉴클레오티드의 최대 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%의 다수의 뉴클레오티드는 참조 서열 내로 삽입될 수 있다. 참조 서열의 이들 돌연변이는 참조 뉴클레오티드 서열의 5' 또는 3' 말단 위치에서, 또는 참조 서열에서의 뉴클레오티드 중에서 개별적으로 또는 참조 서열 내의 하나 이상의 인접한 기에서 산재된 그들 말단 위치 사이의 어디에서나 일어날 수 있다. 유사하게, 참조 아미노산 서열과 적어도, 예를 들어, 95%, 예를 들어, 적어도 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 주어진 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드란, 주어진 폴리펩티드 서열이 참조 아미노산 서열의 각각의 100개의 아미노산당 최대 5, 4, 3, 2, 1, 또는 0개의 아미노산 변경을 포함할 수 있음을 제외하고는 폴리펩티드의 주어진 아미노산 서열이 참조 서열과 동일한 것으로 의도된다. 다시 말해서, 참조 아미노산 서열과 적어도 95%, 예를 들어, 적어도 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 주어진 폴리펩티드 서열을 얻기 위해, 참조 서열에서의 아미노산 잔기의 최대 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%는 결실되거나 또 다른 아미노산으로 치환될 수 있거나, 또는 참조 서열에서의 아미노산 잔기의 총 수의 최대 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0%의 다수의 아미노산은 참조 서열 내로 삽입될 수 있다. 참조 서열의 이들 변경은 참조 아미노산 서열의

아미노 또는 카르복시 말단 위치에서, 또는 참조 서열에서의 잔기 중에서 개별적으로 또는 참조 서열 내의 하나 이상의 인접한 기에서 산재된 그들 말단 위치 사이의 어디에서나 일어날 수 있다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다. 그러나, 보존적 치환은 서열 동일성을 결정하는 경우 매치로서 포함되지 않는다.

[0051] 본원에 사용된 용어 "면역 반응"은 선천 면역 반응, T-세포 매개 면역 반응, 및/또는 B-세포 매개 면역 반응을 포함한다. 예시적인 면역 반응은 T 세포 반응, 예를 들어, 시토카인 생산 및 세포성 세포독성, 및 B 세포 반응, 예를 들어, 항체 생산을 포함한다. 또한, 용어 "면역 반응"은 T 세포 활성화에 의해 간접적으로 영향을 받는 면역 반응, 예를 들어, 항체 생산 (체액성 반응) 및 시토카인 반응성 세포, 예를 들어, 대식세포의 활성화를 포함한다. 면역 반응에 관여하는 면역 세포는 림프구, 예컨대 B 세포 및 T 세포 (CD4+, CD8+, Th1 및 Th2 세포); 항원 제시 세포 (예를 들어, 전문 항원 제시 세포, 예컨대 수지상 세포, 대식세포, B 림프구, 랑게르한스 세포, 및 비-전문 항원 제시 세포, 예컨대 각질세포, 내피 세포, 성상세포, 섬유모세포, 희소돌기아교세포); 자연 킬러 세포; 골수 세포, 예컨대 대식세포, 호산구, 비만 세포, 호염기구, 및 과립구 (예를 들어 호중구)를 포함한다.

[0052] 면역원성 조성물의 "비경구" 투여는, 예를 들어, 피하 (s.c.), 정맥내 (i.v.), 근육내 (i.m.), 또는 피내 (i.d.) 주사, 또는 주입 기술을 포함한다.

[0053] 의학 분야의 맥락에서, 용어 "예방하다"는 질환으로부터의 사망률 또는 이환율의 부담을 감소시키는 임의의 활동을 포괄한다. 예방은 1차, 2차 및 3차 예방 수준에서 일어날 수 있다. 1차 예방은 질환의 발달을 회피하는 반면, 예방의 2차 및 3차 수준은 질환의 진행 및 증상의 발생을 예방하는 것, 뿐만 아니라 기능을 복원시키고 질환-관련 합병증을 감소시킴으로써 이미 확립된 질환의 부정적 영향을 감소시키는 것을 목표로 하는 활동을 포괄한다.

[0054] 본 발명에 따른 폴리펩티드의 "변이체"는 (i) 아미노산 잔기 중 하나 이상이 보존된 또는 비-보존된 아미노산 잔기 (바람직하게는 보존된 아미노산 잔기)로 치환되고, 이러한 치환된 아미노산 잔기는 유전 암호에 의해 코딩된 것일 수 있거나 그렇지 않은 것일 수 있는 것, (ii) 하나 이상의 변형된 아미노산 잔기, 예를 들어, 치환기의 부착에 의해 변형된 잔기가 있는 것, (iii) 폴리펩티드가 본 발명의 폴리펩티드의 대안적 스플라이스 변이체인 것, (iv) 폴리펩티드의 단편 및/또는 (v) 폴리펩티드가 또 다른 폴리펩티드, 예컨대 리더 또는 분비 서열 또는 정제를 위해 (예를 들어, His-태그) 또는 검출을 위해 (예를 들어, Sv5 에피토프 태그) 채용되는 서열과 융합된 것일 수 있다. 단편은 원래 서열의 단백질분해적 절단 (다중-부위 단백질분해를 포함함)을 통해 생성된 폴리펩티드를 포함한다. 변이체는 번역후로, 또는 화학적으로 변형될 수 있다. 이러한 변이체는 본원의 교시 내용으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자의 범주 내인 것으로 간주된다.

[0055] 본 발명의 의미 내에서, 용어 "공동 투여"는 본 발명에 따른 조성물 및 하나의 조성물에서 동시에, 또는 상이한 조성물에서 동시에, 또는 순차적으로 (바람직하게는, 24시간 기간 내에) 또 다른 치료적 작용제의 투여를 지칭하기 위해 사용된다.

[0056] 본 발명에 따르면, 관련 기술분야의 기술 내의 통상적인 분자 생물학, 미생물학, 및 재조합 DNA 기술이 채용될 수 있다. 이러한 기술은 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, 다른 것들 중에서도, 문헌 [Sambrook, Fritsch & Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York] (본원에서 "Sambrook *et al.*, 1989"); [*DNA Cloning: A Practical Approach*, Volumes I and II (D.N. Glover ed. 1985)]; [*Oligonucleotide Synthesis* (M.J. Gait ed. 1984)]; [*Nucleic Acid Hybridization* (B.D. Hames & S.J. Higgins eds.(1985))]; [*Transcription and Translation* (B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984))]; [*Animal Cell Culture* (R.I. Freshney, ed. (1986))]; [*Immobilized Cells and Enzymes* (IRL Press, (1986))]; [B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984)]; [F.M. Ausubel *et al.* (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. (1994)]을 참조한다.

[0057] **본 발명의 펩티드 조성물**

[0058] CP1의 아미노산 구조의 변형은 보체 활성화, 예컨대 C1q 활성을 조절할 수 있는 추가의 펩티드의 발견을 초래하였다. PEG화와 같은 변형은 고전적 보체 경로 활성화/억제, 미엘로퍼옥시다제 (MPO) 억제, 항산화 활성 및 NET 활성의 억제의 시험관내 검증에서 모 분자 (IALILEPICQERAA; 서열식별번호: 1)에 비해 펩티드의 가용성 뿐만 아니라 생물학적 활성의 강력한 억제를 증진시켰음이 이전에 입증되었다. C-말단 단분산 24-mer PEG화된 모이

어터를 갖는 펩티드는 매우 가용성인 것으로 밝혀졌으며, 보체계의 강한 억제를 가졌다 (IALILEPICQERAA-dPEG24; 서열식별번호: 2; PA-dPEG24). 비-PEG화된 펩티드의 사르코신 치환은 PEG화된 펩티드 (IALILEP(Sar)CCQERAA; 서열식별번호: 3; PA-I8Sar)와 유사한 가용성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 지질-기반 제제 및 시트레이트 (예를 들어, 시트르산삼나트륨 이수화물), 아스코르베이트 (예를 들어, 아스코르브산나트륨), 및/또는 아미노산 (예를 들어, L-메티오닌)을 포함하는 부형제를 갖는 제제를 포함하는 정맥내 투여에 적합한 제제를 개발하기 위해 PA-I8Sar의 상이한 제제가 탐구되었다. 시트레이트 (예를 들어, 시트르산삼나트륨 이수화물), 아스코르베이트 (예를 들어, 아스코르브산나트륨), 및/또는 아미노산 (예를 들어, L-메티오닌)을 포함하는 부형제를 갖는 PA-dPEG24의 제제는 또한 개발되었다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "펩티드(들)"는 서열식별번호: 2에 기반한 약 15개의 아미노산의 천연 발생, 또는 펩티드 모방체, 펩티드 유사체 및/또는 합성 유도체 (예를 들어 PEG화된 펩티드를 포함하나 이에 제한되지는 않음)일 수 있는 아미노산 서열을 지칭한다. 또한, 펩티드는 약 15개 미만의 아미노산 잔기, 예컨대 약 10 내지 약 15개의 아미노산 잔기 및 예컨대 약 5 내지 약 10개의 아미노산 잔기의 펩티드일 수 있다. 예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 및 15개의 아미노산의 펩티드 잔기는 본 발명의 맥락 내에서 동등하게 펩티드일 가능성이 있다. 펩티드는 또한 15개 초과인 아미노산, 예컨대, 예를 들어, 16, 17, 18, 19, 및 20개, 또는 그 초과인 아미노산일 수 있다.

[0060] 개시된 펩티드는 지질-기반 담체에서 또는 정맥내 투여에 적합한 부형제로 제제화될 수 있다. 지질-기반 담체는 인트라리피드®일 수 있다. 인트라리피드®는 정맥내로 칼로리 흡수를 증가시키기 위해 인간에서 비경구 영양 보충을 위해 사용될 수 있으며, 지질 미셀의 에멀전으로 구성된다. 펩티드는 지질 미셀과 회합될, 예를 들어 지질 미셀의 층 내로 통합될 수 있다. 정맥내 투여에 적합한 부형제는 시트레이트 (예를 들어, 시트르산나트륨 또는 시트르산삼나트륨 이수화물), 아스코르베이트 (예를 들어, 아스코르브산나트륨), 또는 아미노산 (예를 들어, L-메티오닌)을 포함할 수 있다.

[0061] 펩티드 서열 내의 아미노산에 대한 치환기는 아미노산이 속하는 부류의 다른 구성원으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 비극성 (소수성) 아미노산은 알라닌, 류신, 이소류신, 발린, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판, 및 메티오닌을 포함한다. 방향족 고리 구조를 함유하는 아미노산은 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신을 포함한다. 극성 중성 아미노산은 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 및 글루타민을 포함한다. 양으로 하전된 (염기성) 아미노산은 아르기닌 및 리신을 포함한다. 음으로 하전된 (산성) 아미노산은 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다. 예를 들어, 서열 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 기능적 등가물로서 작용하여, 침묵 변경을 발생시키는 유사한 극성의 또 다른 아미노산에 의해 치환될 수 있다.

[0062] 보존적 변화는 일반적으로 생성된 단백질의 구조 및 기능의 더 적은 변화를 초래한다. 비-보존적 변화는 생성된 단백질의 구조, 활성, 또는 기능을 변경시킬 가능성이 더 많다. 예를 들어, 본 개시내용의 펩티드는 하기 보존적 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: 지방족 아미노산, 예컨대 알라닌, 발린, 류신, 및 이소류신의 또 다른 지방족 아미노산으로의 대체; 세린의 트레오닌으로의 대체; 트레오닌의 세린으로의 대체; 산성 잔기, 예컨대 아스파르트산 및 글루탐산의 또 다른 산성 잔기로의 대체; 아미드기를 보유하는 잔기, 예컨대 아스파라긴 및 글루타민의 아미드기를 보유하는 또 다른 잔기로의 대체; 염기성 잔기, 예컨대 리신 및 아르기닌의 또 다른 염기성 잔기로의 교환; 및 방향족 잔기, 예컨대 페닐알라닌 및 티로신의 또 다른 방향족 잔기로의 대체.

[0063] 특히 바람직한 아미노산 치환은 하기를 포함한다:

[0064] a) Glu를 Ala로 또는 그 역도 마찬가지로, 그에 따라 음전하가 감소될 수 있음;

[0065] b) Arg를 Lys로 또는 그 역도 마찬가지로, 그에 따라 양전하가 유지될 수 있음;

[0066] c) Arg를 Ala로 또는 그 역도 마찬가지로, 그에 따라 양전하가 감소될 수 있음;

[0067] d) Asp를 Glu로 또는 그 역도 마찬가지로, 그에 따라 음전하가 유지될 수 있음;

[0068] e) Thr을 Ser로 또는 그 역도 마찬가지로, 그에 따라 유리 -OH가 유지될 수 있음;

[0069] f) Asn을 Gln로 또는 그 역도 마찬가지로, 그에 따라 유리 NH₂가 유지될 수 있음;

[0070] g) Leu를 또는 Val을 Ile로 또는 그 역도 마찬가지로, 대략 등가의 소수성 아미노산으로서;

[0071] h) Tyr을 Phe로 또는 그 역도 마찬가지로, 대략 등가의 방향족 아미노산으로서; 및

[0072] i) Cys를 Ala로 또는 그 역도 마찬가지로, 그에 따라 디설피드 결합이 영향을 받음.

[0073] 펩티드 서열 내의 아미노산에 대한 치환기는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 피로리신, 셀레노시스테인, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, N-포르밀-L-메티오닌, 사르코신, 또는 다른 N-메틸화된 아미노산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 아미노산으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 사르코신은 펩티드 서열 내의 아미노산을 치환한다.

[0074] 한 측면에서, 본 발명은 보체계를 조절하는 합성 펩티드의 지질-기반 제제 및 이들 펩티드를 사용하는 방법을 제공한다. 구체적으로, 일부 실시양태에서, 합성 펩티드의 지질-기반 제제는 C1 및 MBL에 결합하고, 이를 조절하고 불활성화시킬 수 있으며, 따라서 대안적 경로를 무손상으로 남겨 두면서 그의 가장 빠른 지점에서 고전적 및 렉틴 경로 활성화를 효율적으로 억제할 수 있다. 이들 펩티드의 지질-기반 제제는 대안적 경로에 영향을 미치지 않으면서 C1 및 MBL 활성화를 선택적으로 조절하고 억제하기 위한 치료적 가치가 있으며, 고전적 및 렉틴 경로의 이상조절된 활성화에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 펩티드의 지질-기반 제제는 고전적 경로 활성화를 조절하지만, 렉틴 경로 활성화는 조절하지 않는다. 펩티드의 지질-기반 제제는 예를 들어 및 제한 없이, 높은 지질 함량을 갖는 기관, 예컨대 뇌 및 척장의 질환 (예를 들어, 저산소성 허혈성 뇌병증 (HIE), 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 척장염)을 포함하는 다양한 치료적 적응증에 유용하다. 본 발명 지질-기반 제제는 또한 만성 염증성 병태, 예컨대 예를 들어 및 제한 없이, 루푸스, 항호중구성 세포질 항체-연관 혈관염 (ANCA 혈관염), 베체트병, 자가면역 신장염, 및 신장병증에 대한 피하 데포 투여에 사용될 수 있다.

[0075] 한 측면에서, 본 발명은 보체계를 조절하는 합성 펩티드의 정맥내 제제 및 이들 펩티드를 사용하는 방법을 제공한다. 구체적으로, 일부 실시양태에서, 합성 펩티드의 정맥내 제제는 C1 및 MBL에 결합하고, 이를 조절하고 불활성화시킬 수 있으며, 따라서 대안적 경로를 무손상으로 남겨 두면서 그의 가장 빠른 지점에서 고전적 및 렉틴 경로 활성화를 효율적으로 억제할 수 있다. 이들 펩티드의 정맥내 제제는 대안적 경로에 영향을 미치지 않으면서 C1 및 MBL 활성화를 선택적으로 조절하고 억제하기 위한 치료적 가치가 있으며, 고전적 및 렉틴 경로의 이상조절된 활성화에 의해 매개되는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 다른 실시양태에서, 펩티드의 정맥내 제제는 고전적 경로 활성화를 조절하지만, 렉틴 경로 활성화는 조절하지 않는다. 펩티드의 정맥내 제제는 다양한 치료적 적응증에 유용하다.

[0076] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 2의 아미노산 서열 및 변형, 예컨대 예를 들어 및 제한 없이, 서열식별번호: 2의 사르코신 치환을 포함하는, 인간 아스트로바이러스 외피 단백질로부터 유래된 합성 펩티드를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 예를 들어 그러나 제한 없이, 서열식별번호: 3을 포함하는 본원에서 논의된 임의의 펩티드의 지질-기반 제제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 지질-기반 제제는 지질 미셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지질-기반 제제는 인트라리피드®를 포함한다.

[0077] 한 실시양태에서, 본 발명은 정맥내 투여에 적합한, 예를 들어 그러나 제한 없이, 서열식별번호: 3을 포함하는 본원에서 논의된 임의의 펩티드의 제제를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 정맥내 투여에 적합한 추가의 부형제, 예컨대 예를 들어 및 제한 없이, 시트레이트 (예를 들어, 시트르산삼나트륨 이수화물), 아스코르베이트 (예를 들어, 아스코르브산나트륨), 및/또는 아미노산 (예를 들어, L-메티오닌)을 추가로 포함하는, 예를 들어 그러나 제한 없이 서열식별번호: 2 및/또는 서열식별번호: 3을 포함하는 본원에서 논의된 임의의 펩티드의 정맥내 제약 제제를 제공한다.

[0078] 표 1. 본 발명의 펩티드의 목록.

SEQ ID NO.	서열	설명
1	IALILEPICCQERAA	PA (PIC1)
2	IALILEPICCQERAA-PEG24	PA-dPEG24
3	IALILEP(Sar)CCQERAA	PA-I8Sar

[0079]

[0080] 다른 실시양태에서, 합성 펩티드는 시토카인 발현을 변경시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 3을 포함하는 합성 펩티드의 지질-기반 제제의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 시토카인 발현의 변경을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 시토카인 발현을 변경시키는 방법을 제공한다. 일부 실시

양태에서, 지질-기반 제제는 지질 미셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 서열식별번호: 3은 지질 미셀 내에 존재한다. 일부 실시양태에서, 지질-기반 제제는 인트라리피드® 및 서열식별번호: 3을 포함한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3을 포함하는 합성 펩티드의 치료 유효량을 포함하는 제약 제제를 시토크인 발현의 변경을 필요로 하는 대상체에게 정맥내로 투여하는 것을 포함하는, 시토크인 발현을 변경시키는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 정맥내 투여에 적합한 부형제, 담체, 및 다른 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 시트레이트 (예컨대 예를 들어 및 제한 없이, 시트르산나트륨 또는 시트르산나트륨 이수화물)를 포함한다. 한 실시양태에서, 부형제는 성인 대상체에서 사용하는데 적합한 항산화제 (예를 들어, 시트레이트, 시트르산삼나트륨, 시트르산삼나트륨 삼수화물)이다. 한 실시양태에서, 부형제는 소아 또는 영아 대상체에서 사용하는데 적합한 항산화제 (예를 들어, 아스코르베이트, 예컨대 아스코르브산나트륨, 및/또는 아미노산, 예컨대 L-메티오닌)이다. 일부 실시양태에서, 시트레이트는 약 1% w/v 내지 약 2.5% w/v를 포함하는 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 아스코르베이트 (예컨대 예를 들어 및 제한 없이, 아스코르브산나트륨)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아스코르베이트는 약 2.5% w/v 내지 약 4.5% w/v를 포함하는 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 아미노산 (예컨대 예를 들어 및 제한 없이, L-메티오닌)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 약 0.1% w/v 내지 약 1% w/v를 포함하는 0.01% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재할 수 있다.

[0082] 개시된 펩티드는 대안적 경로 활성화에 영향을 미치지 않으면서 C1q 및 MBL 활성화를 선택적으로 조절할 수 있으며, 따라서, 고전적 및 렉틴 경로의 이상조절된 활성화에 의해 매개되는 질환을 예방하고 치료하는데 이상적이다. 고전적 및 렉틴 경로의 특이적 차단은 특히 필요한데, 이는 이들 경로 둘 다가 많은 동물 모델에서 허혈-재관류 유도된 손상에 관련되었기 때문이다. [Castellano et al., "Therapeutic targeting of classical and lectin pathways of complement protects from ischemia-reperfusion-induced renal damage." Am J Pathol. 2010; 176(4):1648-59; Lee et al., "Early complement factors in the local tissue immunocomplex generated during intestinal ischemia/reperfusion injury." Mol. Immunol. 2010 February; 47(5):972-81; Tjernberg, et al., "Acute antibody-mediated complement activation mediates lysis of pancreatic islets cells and may cause tissue loss in clinical islet transplantation." Transplantation. 2008 Apr. 27; 85(8):1193-9; Zhang et al. "The role of natural IgM in myocardial ischemia-reperfusion injury." J Mol Cell Cardiol. 2006 July; 41(1):62-7). 대안적 경로는 침입 병원체에 대한 면역 감시에 필수적이며, 대안적 경로 결함을 갖는 인간은 중증 박테리아 감염을 앓는다. C1q 및 MBL에 결합하고 이를 불활성화시킴으로써, 펩티드는 대안적 경로를 무손상으로 남겨 두면서 고전적 및 렉틴 경로 활성화를 효율적으로 조절할 수 있다.

[0083] 본원에 사용된 용어 "조절하다"는 i) 개별적으로 또는 복합체로, 효소, 단백질, 펩티드, 인자, 부산물, 또는 그의 유도체의 생물학적 기능을 제어하거나, 감소시키거나, 억제하거나, 조절하는 것; ii) 생체내에서 또는 시험관내에서, 생물학적 단백질, 펩티드, 또는 그의 유도체의 양을 감소시키는 것; 또는 iii) 관련된 일련의 생물학적 또는 화학적 반응을 포함하는 것으로 공지된 사건, 캐스케이드, 또는 경로의 생물학적 연쇄를 중단시키는 것을 지칭한다. 따라서, 용어 "조절하다"는, 예를 들어, 대조군 샘플에 비해 보체 캐스케이드의 단일 성분의 양을 감소시키거나, 성분 또는 성분의 복합체의 형성의 속도 또는 총량을 감소시키거나, 복잡한 과정 또는 일련의 생물학적 반응의 전체 활성을 감소시켜, 세포 용해, 컨버타제 효소의 형성, 보체-유래 막 공격 복합체의 형성, 염증, 또는 염증성 질환과 같은 결과를 초래하는 것을 기재하기 위해 사용될 수 있다. 시험관내 검정에서, 용어 "조절하다"는 일부 생물학적 또는 화학적 사건의 측정가능한 변화 또는 감소를 지칭할 수 있지만, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 측정가능한 변화 또는 감소가 "조절성"이 되기 위해 전체적인 필요는 없음을 인식할 것이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 본 발명은 보체계를 조절하는 효과를 갖는 치료 활성 펩티드에 관한 것이다.

[0085] 본 발명의 제약 조성물

[0086] 본 개시내용은 상기 논의된 바와 같은 적어도 1종의 펩티드, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 안정화제, 또는 부형제를 포함하는, 보체계를 조절할 수 있는 제약 조성물을 제공한다. 제약상 허용되는 담체, 부형제, 또는 안정화제는 채용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이다. 이들은 고체, 반-고체, 또는 액체일 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 또는 시럽의 형태로 존재할 수 있다.

- [0087] 본 발명의 제약 조성물은 적절한 정도의 순도를 갖는 펩티드를 제약상 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제와 혼합함으로써 제조된다. 제제 및 이러한 제제를 제조하는 방법의 예는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 본 발명의 제약 조성물은 상기 제시된 바와 같은 다양한 장애 및 질환에 대한 예방적 및 치료적 작용제로서 유용하다. 한 실시양태에서, 조성물은 펩티드의 치료 유효량을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 보체계를 조절하는데 유효한 적어도 1종의 다른 활성 성분을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 보체계와 연관된 적어도 1종의 질환을 치료하는데 유효한 적어도 1종의 다른 활성 성분을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 보체계와 연관되지 않는 적어도 1종의 질환을 치료하는데 유효한 적어도 1종의 다른 활성 성분을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 대상체에게 이익을 나타내는데 충분한 각각의 활성 성분의 총량을 지칭한다.
- [0088] 펩티드의 치료 유효량은 몇몇 인자, 예컨대 치료되는 병태, 병태의 중증도, 투여의 시간, 투여의 경로, 채용되는 펩티드의 배설의 속도, 치료의 지속기간, 수반되는 공동-요법, 및 대상체의 연령, 성별, 중량, 및 상태 등에 따라 달라진다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 치료 유효량을 결정할 수 있다. 따라서, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 최대 치료 효과를 얻기 위해 투여량을 적정하고 투여의 경로를 변형시킬 필요가 있을 수 있다.
- [0089] 유효 일일 용량은 일반적으로 약 5 내지 약 160 mg/kg, 약 10 내지 약 160 mg/kg, 약 40 mg/kg 내지 약 160 mg/kg, 및 약 40 mg/kg 내지 약 100 mg/kg을 포함하는, 체중의 킬로그램당 약 0.001 내지 약 200 밀리그램 (mg/kg)의 범위 내이다. 이러한 용량은 1-6회(들) 일일 투여 레지멘을 통해 달성될 수 있다. 유효 투여량은 일반적으로 약 10 mg/ml 내지 약 80 mg/ml를 포함하는 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 범위 내이다. 유효 투여량은 제약 조성물에 포함되는 추가의 성분에 의존할 수 있다. 대안적으로, 최적 치료는 덜 빈번한 투여 레지멘을 갖는 서방형 제제를 통해 달성될 수 있다. 유효 투여량은 대상체의 연령에 의존할 수 있다. 예를 들어 및 제한 없이, 소아 또는 영아 대상체는 성인 대상체보다 더 낮은 제약 조성물의 투여량을 요구할 수 있다. 소아 또는 영아 대상체에 대한 유효 투여량은 약 10 mg/ml일 수 있다. 성인 대상체에 대한 유효 투여량은 약 80 mg/ml일 수 있다.
- [0090] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 3의 지질-기반 제제의 치료 유효량 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0091] 또 다른 측면에서, 본 발명은 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 정맥내 투여에 적합한 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 정맥내 제약 제제를 제공한다. 한 실시양태에서, 부형제는 시트레이트 (예를 들어, 시트르산삼나트륨 이수화물), 아스코르베이트 (예를 들어, 아스코르브산나트륨), 및/또는 아미노산 (예를 들어, L-메티오닌)을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 부형제는 성인 대상체에서 사용하는데 적합한 항산화제 (예를 들어, 시트레이트, 시트르산삼나트륨, 시트르산삼나트륨 삼수화물)이다. 한 실시양태에서, 부형제는 소아 또는 영아 대상체에서 사용하는데 적합한 항산화제 (예를 들어, 아스코르베이트, 예컨대 아스코르브산나트륨, 및/또는 아미노산, 예컨대 L-메티오닌)이다.
- [0092] 본 발명의 조성물은 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 요법을 위해 본 발명의 화합물을 그 자체로서 사용하는 것이 가능하지만, 이를 제약 제제로, 예를 들어, 의도되는 투여의 경로 및 표준 제약 관행에 관하여 선택되는 적합한 제약 부형제 및/또는 담체와 혼합하여 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 부형제 및/또는 담체는 제제의 다른 성분과 혼화성이고, 그의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 치료 용도를 위한 허용되는 부형제 및 담체는 제약 분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins (A.R. Gennaro edit. 2005)]에 기재되어 있다. 제약 부형제 및 담체의 선택은 의도되는 투여의 경로 및 표준 제약 관행에 관하여 선택될 수 있다. 경구 제제는 추가의 혼합물을 용이하게 수용한다. 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 또한 사용될 수 있으며, 예를 들어, 캡슐, 정제, 당의정, 환제, 트로키, 로젠지, 분말, 및 과립을 포함할 수 있다. 적합한 부형제의 비-제한적 예는, 예를 들어, 희석제, 완충제 (예를 들어, 중탄산나트륨), 보존제, 안정화제, 결합제, 압축제, 윤활제, 분산 증진제, 붕해제, 항산화제, 향미제, 감미제, 및 착색제를 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다.
- [0093] 본 발명의 임의의 조성물의 한 실시양태에서, 조성물은, 예를 들어, 경구, 국소, 직장, 점막, 설하, 비강, 경비/경구-위관 영양, 비경구, 복강내, 피내, 경피, 경막내, 비강, 및 기관내 투여와 같은 경로에 의한 전달을 위해 제제화된다. 본 발명의 임의의 조성물의 한 실시양태에서, 조성물은 액체, 폼, 크림, 스프레이, 분말, 또는 겔의 형태이다. 본 발명의 임의의 조성물의 한 실시양태에서, 조성물은 완충제 (예를 들어, 중탄산나트륨)를 포함한다.

- [0094] 본 발명의 방법에서 화합물 및 조성물의 투여는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 유용한 전달의 경로의 비-제한적 예는 경구, 직장, 대변 (관장제에 의해), 및 경비/경구-위관 영양을 통해, 뿐만 아니라 비경구, 복강내, 피내, 경피, 경막내, 비강, 및 기관내 투여를 포함한다. 활성제는 투여 후 전신적 일 수 있거나, 국지적 투여, 원내 투여의 사용, 또는 삽입의 부위에서 활성 용량을 보유하도록 작용하는 삽입물의 사용에 의해 국제화될 수 있다.
- [0095] 본 발명의 화합물 및 제제의 유용한 투여량은 질환의 성질, 환자의 의학적 내력, 투여의 빈도, 투여의 방식, 숙주로부터의 작용제의 청소율 등에 따라 폭넓게 달라질 수 있다. 초기 용량은 보다 더 크고, 이어서 보다 작은 유지 용량이 이어질 수 있다. 용량은 매주 또는 격주만큼 드물게 투여되거나, 유효 투여량 수준을 유지하기 위해, 보다 작은 용량으로 분할되고, 매일, 주 2회 등으로 투여될 수 있다. 다양한 용량은 치료 효과를 달성하는데 유효할 수 있음이 고려된다. 요법을 위해 본 발명의 화합물을 그 자체로서 사용하는 것이 가능하지만, 이를 제약 제제로, 예를 들어, 의도되는 투여의 경로 및 표준 제약 관행에 관하여 선택되는 적합한 제약 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합하여 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 부형제, 희석제 및/또는 담체는 제제의 다른 성분과 혼화성이고, 그의 수용자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 치료 용도를 위한 허용되는 부형제, 희석제, 및 담체는 제약 분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins (A.R. Gennaro edit. 2005)]에 기재되어 있다. 제약 부형제, 희석제 및 담체의 선택은 의도되는 투여의 경로 및 표준 제약 관행에 관하여 선택될 수 있다. 본 발명의 제제의 전달에 물리적 제한은 없지만, 그의 용이성 및 편리성 때문에, 및 경구 제제가 추가의 혼합물, 예컨대 우유, 요거트, 및 영양용 포플라를 용이하게 수용하기 때문에, 경구 전달이 소화관의 전달을 위해 바람직하다.
- [0096] 비경구 투여에 적합한 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제를 의도되는 수용자의 혈액과 등장성이 되게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제, 및 보존제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다.
- [0097] 용액 또는 현탁액은 하기 성분 중 임의의 것을 임의의 조합으로 포함할 수 있다: 예로서 제한 없이, 주사용수, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매를 포함하는 멸균 희석제; 항미생물제, 예컨대 벤질 알콜 및 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 및 중아황산나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA); 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 및 포스페이트; 및 긴장성의 조절을 위한 작용제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스.
- [0098] 작용제가 불충분한 가용성을 나타내는 경우, 작용제를 가용화하는 방법이 사용될 수 있다. 이러한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있으며, 공동-용매, 예컨대, 예를 들어, 디메틸설폭시드 (DMSO)를 사용하는 것, 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)[®] 80을 사용하는 것, 또는 수성 중탄산나트륨 중의 용해를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 작용제의 제약상 허용되는 유도체는 또한 유효 제약 조성물을 제제화하는데 사용될 수 있다.
- [0099] 조성물은 활성제와 함께, 예를 들어 및 제한 없이 희석제, 예컨대 락토스, 수크로스, 인산이칼슘, 또는 카르복시메틸셀룰로스; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 활석; 및 결합제, 예컨대 전분, 천연검, 예컨대 검 아카시아 젤라틴, 글루코스, 당밀, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스 및 그의 유도체, 포비돈, 크로스포비돈 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 이러한 결합제를 함유할 수 있다. 액체 제약상 투여가능한 조성물은, 예를 들어, 상기 정의된 바와 같은 활성제 및 임의적 제약 아주반트를 담체, 예컨대, 예로서 및 제한 없이, 물, 염수, 수성 텍스트로스, 글리세롤, 글리콜, 에탄올 등에 용해시키거나, 분산시키거나, 다르게는 혼합하여, 그에 의해 용액 또는 현탁액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 목적하는 경우, 투여되는 제약 조성물은 또한 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤화제, 유화제, 또는 가용화제, pH 완충제 등, 예컨대, 예로서 및 제한 없이, 아세테이트, 시트르산나트륨, 시클로텍스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트, 및 다른 이러한 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 투여 형태를 제조하는 실제 방법은 공지되어 있거나, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975]). 투여되는 조성물 또는 제제는 임의의 경우 치료되는 대상체의 증상을 경감시키는데 충분한 양으로 활성제의 양을 함유할 것이다.
- [0100] 활성제 또는 제약상 허용되는 유도체는 작용제를 신체로부터의 급속한 제거에 대해 보호하는 담체, 예컨대 시간 방출 제제 또는 코팅으로 제조될 수 있다. 조성물은 목적하는 특성의 조합을 얻기 위해 다른 활성제를 포함할

수 있다.

[0101] 일반적으로 피하로, 근육내로, 또는 정맥내로 주사를 특징으로 하는 비경구 투여는 또한 본원에서 고려된다. 주사제는 액체 용액 또는 현탁액, 주사 전에 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태로서, 또는 에멀전으로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 예로서 및 제한 없이, 물, 염수, 텍스트로스, 글리세롤, 또는 에탄올을 포함한다. 또한, 목적하는 경우, 투여되는 제약 조성물은 또한 소량의 비-독성 보조물질, 예컨대 습윤화제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 가용성 증진제, 및 다른 이러한 작용제, 예컨대, 예를 들어, 아세트산나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 시클로텍스트린을 함유할 수 있다.

[0102] 동결건조된 분말은 용액, 에멀전, 및 다른 혼합물로서 투여를 위해 재구성되거나, 고체 또는 겔로서 제제화될 수 있다. 멸균, 동결건조된 분말은 본원에서 제공된 작용제, 또는 그의 제약상 허용되는 유도체를 적합한 용매에 용해시킴으로써 제조된다. 용매는 안정성을 개선시키는 부형제 또는 분말 또는 분말로부터 제조된 재구성된 용액의 다른 약리학적 성분을 함유할 수 있다. 사용될 수 있는 부형제는 텍스트로스, 소르비탈, 프룩토스, 옥수수 시럽, 크실리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스 또는 다른 적합한 작용제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용매는 또한 완충제, 예컨대 시트레이트, 인산나트륨 또는 칼륨 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 이러한 완충제를 전형적으로, 약 중성 pH에서 함유할 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 조건 하에서의 용액의 후속 멸균 여과, 이어서 동결건조는 목적하는 제제를 제공한다. 일반적으로, 생성된 용액은 동결건조를 위해 바이알로 배분될 수 있다. 각각의 바이알은 예로서 및 제한 없이, 작용제의 단일 투여량 (10-1000 mg, 예컨대 100-500 mg) 또는 다중 투여량을 함유할 수 있다. 동결건조된 분말은 적절한 조건 하에서, 예컨대 약 4°C 내지 실온에서 저장될 수 있다. 주사용수로의 이러한 동결건조된 분말의 재구성은 비경구 투여에 사용하기 위한 제제를 제공한다.

[0103] 조합 요법

[0104] 본 발명의 추가의 실시양태는 본 발명의 제약 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 보체계를 조절하는 방법을 제공한다. 본 발명의 제약 제제는 단독 활성 제약 작용제로서 투여될 수 있지만, 이들은 또한 보체계를 조절하는데 유효한 1종 이상의 치료적 또는 예방적 작용제(들)와 조합으로 사용될 수 있다. 이러한 측면에서, 본 발명의 방법은 보체계를 조절하는데 유효한 1종 이상의 추가의 치료적 또는 예방적 작용제 전에, 공동으로, 및/또는 후에 본 발명의 제약 제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0105] 본 발명의 제약 제제는 함께 또는 별개로, 또는 제약 제제 및 추가의 작용제(들)를 하나의 조성물 내로 배합함으로써 조합 요법에서 추가의 작용제(들)와 함께 투여될 수 있다. 투여량은 보체계의 최대 조절을 달성하도록 투여되고 조정된다. 예를 들어, 제약 제제 및 추가의 작용제(들) 둘 다는 통상적으로, 단일-요법 레지멘에서 통상적으로 투여되는 투여량의 약 10% 내지 약 150%, 보다 바람직하게는, 약 10% 내지 약 80%의 투여량 수준으로 존재한다.

[0106] 실시예

[0107] 본 발명은 또한 하기 실시예에 의해 기재되고 입증된다. 그러나, 본 명세서에서의 어디에서나 이들 및 다른 실시예의 사용은 단지 예시적이며, 어떤 식으로도 본 발명의 또는 임의의 예시된 용어의 범주 및 의미를 제한하지 않는다. 마찬가지로, 본 발명은 여기에 기재된 임의의 특정한 바람직한 실시양태에 제한되지 않는다. 사실, 본 발명의 많은 변형 및 변동은 본 명세서를 읽을 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 수 있으며, 이러한 변동은 취지에 있어서 또는 범주에 있어서 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 이루어질 수 있다. 따라서, 본 발명은 청구범위가 권리가 있는 등가물의 전체 범주와 함께 단지 첨부된 청구범위의 관점에서 제한되어야 한다.

[0108] 실시예 1: PA-I8Sar의 지질-기반 제제

[0109] PA (IALILEPICQERAA; 서열식별번호: 1)를 20% 인트라리피드®에 가용화시켰으며, 이는 균질한 용액을 발생시켰다. 원심분리시, PA는 지질 및 수성 층으로 분리되었다. 흥미롭게도, 2 mg/ml의 농도에서, 60%의 PA는 지질 층과 회합되었으며, 단지 40%의 PA만이 수성 상에 잔류하였다. 이러한 혼합물을 4°C에서 48시간 동안 놓아둔 경우, 혼합물은 페이스트와 같이 되었으며, 이는 국소로 적용될 수 있는 충분한 점도를 가졌다.

[0110] PA-dPEG24 (RLS-0071; 서열식별번호: 2) 또는 PA-I8Sar (RLS-0088; 서열식별번호: 3)을 20% 인트라리피드®에 가용화시킨 경우, 또는 이들을 그들의 가용성 형태로 20% 인트라리피드®와 1:1 혼합한 경우 (10% 인트라리피드®를 발생시킴), 이들은 둘 다 원심분리시 잘 분리되지 않는 균질한 용액을 발생시켰다. 보체 활성화를 억제하

는 리포-RLS-0088의 능력을 시험관내 검정에서 시험하였으며, 놀랍게도 보체 활성화를 억제하는 능력은 보유되었고 용액에서 RLS-0088과 유사하였음이 밝혀졌다 (도 1). 이는 리포-RLS-0088에서 활성 약리학적 작용제가 미셀과 회합되지만, 용액에서 친수성 보체 성분과 상호작용하고 그의 활성화를 억제할 수 있었음을 고려하면 예상치 않은 것이었다. 시험관내 활성이 보존되었음을 고려하여, 리포-RLS-0088의 억제 효과를 성체 래트 내로의 IV 주사에 의해 생체내에서 시험하였다. 대조군은 성체 래트의 상이한 래트 내로 주사된 용액 중의 RLS-0088의 동일한 용량이었다. 약역학은 IV RLS-0088의 동일한 용량을 받은 것들에 비해 IV 리포-RLS-0088을 받은 래트에 대해 시간 경과에 따라 기능성의 4배 증가를 나타내었다 (C1q 결합 검정에 의해 측정됨) (도 2a-2b).

[0111] **방법**

[0112] ABO 용혈 검정

[0113] 용혈 보체 검정을 위해, AB형 공여자로부터의 인간 적혈구 (RBC)를 정제하고, 세척하고, 1.0×10^9 개의 세포/ml로 표준화하였다. 10% 최종 농도로의 O형 공여자로부터의 인간 혈청을 1.0mM의 펩티드와 합하고, 부피를 GVBS⁺⁺ 및 5.0×10^7 개의 RBC로 0.250 ml까지 만들었다. 샘플을 37℃에서 1시간 동안 인큐베이션하고, 이어서 3,000 rpm에서 5분 동안 회전시키고, 상청액을 수집하고, 412 nm에서 판독하였다.

[0114] 생체내 시험

[0115] 내재 경정맥 카테터를 갖는 수컷 위스타 래트를 단일, 볼루스, IV 주입으로서 인트라리피드® 중 200 mg/kg RLS-0088 또는 200 mg/kg의 화합물로 히스티딘 완충제 중 RLS-0088로 투여하였다. 주입 후 다양한 시점 (0.5, 2, 5, 60, 120, 및 240분)에서, 혈액의 분취물을 채취하고, 혈장을 분리하고, 분석때까지 -70℃에서 동결시켰다. 동물을 말단 혈액 채취 후 희생시키고, 전체 부검을 수행하였다. 이어서 C1q 결합 검정을 수행하였다.

[0116] C1q 결합 검정

[0117] 이뮤논(Immunlon)-2 HB ELISA 플레이트를 비카르보네이트 완충제 중 1 µg/ml C1q로 4℃에서 밤새 코팅하였다. 플레이트를 PBS-T (포스페이트 완충 염수 + 0.1% 트윈)로 세척하고, 이어서 1% 젤라틴/PBS로 실온에서 2시간 동안 차단하였다. 세척 후, 플레이트를 1% 젤라틴/PBS에 실온에서 1시간 동안 계열 희석된 혈장 샘플과 인큐베이션하고, 이어서 세척하였다. 이어서 플레이트를 실온에서 1시간 동안 1% 젤라틴/PBS에 1:1000으로 PEG화 (PA)를 결여한 펩티드 IALILEPICQERAA (서열식별번호: 1)에 대해 발생된 토끼 항체, 이어서 실온에서 1시간 동안 1% 젤라틴/PBS에서 1:1,000으로 염소 항-토끼 HRP (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 미국 미주리주 세인트 루이스)로 그 사이에 세척 단계를 가지면서 탐색하였다. 웰에의 TMB 기질 용액의 첨가 후, 반응을 1N H₂SO₄를 사용하여 정지시키고, 플레이트를 바이오텍 시너지(BioTek Synergy) HT 플레이트 판독기 상에서 450 nm에서 판독하였다.

[0118] **실시예 2: PA-I8Sar의 정맥내 제제**

[0119] PA-dPEG24 (RLS-0071) 및 PA-I8Sar (RLS-0088)은 히스티딘 완충제를 함유하는 액체에서 성공적으로 제제화되었다. 소아 및 성인 환자에의 정맥내 투여에 이용될 수 있는 이들 2가지 분자의 제제를 개발하기 위해, 하기 부형제를 이용하여 PA-dPEG24 및 PA-I8Sar을 제제화하였다:

[0120] 성인 제제를 위해 2.5% w/v로 시트레이트 (시트르산삼나트륨 이수화물)

[0121] 영아 제제를 위해 2.88% w/v로 아스코르베이트 (아스코르브산나트륨)

[0122] 영아 제제를 위해 0.16% w/v로 L-메티오닌 완충제

[0123] 시트레이트 완충제 조건에 대해, PA-dPEG24 및 PA-I8Sar을 pH 6.8에서 80 mg/ml의 농도로 제제화하였다. PA-dPEG24에 대해 제제는 얼음 상에서 유지되지 않는 경우 겔화되기 시작할 것임이 주목되었다. 이러한 겔화 거동은 PA-I8Sar에 대해서는 관찰되지 않았다.

[0124] 아스코르베이트 및 L-메티오닌 조건에 대해, PA-dPEG24 및 PA-I8Sar을 pH 6.8에서 10 mg/ml의 농도로 제제화하였다.

[0125] 이들 다양한 부형제가 PA-dPEG24 및 PA-I8Sar의 기능적 활성에 대한 임의의 영향을 가졌는지를 확인하기 위해, 제제화된 펩티드를 용혈 검정에서 시험하여 보체 활성을 억제하는 이들 분자의 능력을 결정하였다. 용혈 보체

검정을 위해, 이전에 기재된 바와 같이, AB형 공여자로부터의 인간 적혈구 (RBC)를 정제하고, 세척하고, 1×10^9 개의 세포/ml로 표준화하였다. 20% 최종 농도로의 0형 공여자로부터의 인간 혈청을 증가하는 농도의 제제화된 펩티드와 합하고, 부피를 GVBS++ 완충제 및 0.5 ml RBC로 0.15 ml까지 만들었다. 샘플을 3,000 rpm에서 5분 동안 회전시키고, 상청액을 수집하고, 412 nm에서 판독하였다. 값은 펩티드 첨가 없이 GVBS++ 완충제 중 인간 0 혈청 및 AB 적혈구로 이루어진 양성 대조군의 퍼센트로서 나타내어진다. 시트레이트, 아스코르베이트 및 메티오닌 부형제에서 제제화된 PA-dPEG24 및 PA-I8Sar은 원래 히스티딘 제제화된 분자에 비해 용혈 검정에서 보체 활성화의 용량-의존적 억제를 유지할 수 있었다 (도 3a-3b). 이들 실험 조건 하에서, 아스코르베이트, 시트레이트 또는 히스티딘에서 제제화된 PA-dPEG24는 메티오닌에서 제제화된 펩티드에 비해 약간 증가된 보체 억제 활성을 가졌다 (도 3a). PA-I8Sar의 경우에, 4종의 부형제의 각각을 포함하는 제제는 유사한 수준의 활성을 입증하였다 (도 3b). 이들 발견은 PA-dPEG24 및 PA-I8Sar이 이들 펩티드의 기능적 활성을 유지하는 4종의 상이한 부형제에서 효율적으로 가용화될 수 있음을 입증하였다.

[0126] 실시예 4: RLS-0088에 대한 안정한 액체 제제의 제조

[0127] 물질

[0128] 표 2. 조성 표

성분	제제 ID (% wt)
	F32
RLS-0088	4.0
메티오닌	0.48
트레할로스	5.0
히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (HP-β-CD)	10.0
EDTA, Na2	0.05
DI수*	80.47
pH	3.0

[0129]

[0130] * 양은 RLS-0088의 순도 및 물 함량에 의해 보정될 필요가 있다.

[0131] 표 3. 배합 표

성분	제제 ID (g)
	F32
RLS-0088*	0.216
메티오닌	0.024
트레할로스	0.250
히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (HP-β-CD)	0.500
EDTA, Na2	0.0025
DI수*	4.008
10N NaOH 또는 1N HCl로 pH를 조정함	3.0
배치 크기 (g)	5.0

[0132]

[0133] * RLS-0088 양= 순수한 RLS-0088/(순도%)/(100%- 물 함량 %) = 0.2g/(95.5%)/(100%-2.9%) = 0.216g.

[0134] **프로토콜**

[0135] 제제에 대한 비히클 (F32V)의 제조

[0136] F32V 비히클을 하기와 같이 표 4에 따라 50 mL 팔콘(Falcon) 튜브에서 제조하였다. 튜브를 볼텍싱하여 모든 고체를 용해시켰다.

[0137] 표 4. F32V 비히클

성분	F32V
메티오닌	0.096
트레할로스	1.000
히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (HP-β-CD)	2.000
EDTA·Na2	0.010
DI수*	16.031

[0138]

[0139] 제제 (F32)의 제조

[0140] RLS-0088을 칭량하고, F32에 대한 15 mL 팔콘 튜브 내로 옮겼다. 상응하는 비히클을 사용하여 배치 크기까지 QS를 하기 표 5에 따라 제조하였다.

[0141] 표 5.

샘플 ID	F32
RLS-0088 (g)	0.216
F32V (g)	4.784
조정 후의 pH	3.02
배치 크기 (g)	5.000

[0142]

[0143] 각각의 튜브를 볼텍싱하여 고체를 용해시켰다. NaOH 또는 HCl 용액을 사용하여 각각의 샘플을 표적 pH 값으로 조정하였다. 용액을 0.2 μm 나일론 필터에 의해 여과하였다. 여액을 2개의 HPLC 바이알 내로 옮기고, 하나는 25℃ 챔버에서 유지하고, 또 다른 것은 2-8℃ 챔버에서 유지하였다. 여액을 T0 및 24시간에서 검정하였다. 24 시간에서, 여액의 입도를 애큐사이저(Accusizer)에 의해 점검하였다. 나머지 제제에 대해, 0.8 mL/바이알의 제제를 4개의 2 mL 리포라이징 유리 바이알 내로 옮겼다. 바이알을 -20℃로 동결시켰다. 동결 후, 2개의 바이알을 동결건조시켰다. 동결된 및 동결건조된 바이알을 용융시키고, 재구성하고, 2-8℃ 또는 25℃에서 유지하였다. 샘플을 표 6에 따라 시험하였다.

[0144] 표 6. 시험 프로토콜

처리		-20°C에서 동결된 F32		동결건조된 F32	
용융 또는 재구성 후의 저장 온도		2-8 °C	25 °C	2-8 °C	25 °C
시험	T0	검정	검정	검정	검정
	24h	-	검정, 미립자 물질*, pH	-	검정, 미립자 물질*, pH
	48h	검정, 미립자 물질*, pH	-	검정, 미립자 물질*, pH	-

[0145]

[0146] * 애플사이에 의해 시험됨.

[0147] 100 mg의 각각의 샘플을 10 mL 부피측정 플라스크 내로 옮김으로써 HPLC 샘플을 제조하였다. 희석제에 의해 5 mL까지 QS.

[0148] 결과.

[0149] 도 4는 상이한 저장 조건 하에서 RLS-0088을 함유하는 제제의 바이알을 제시한다. 하기 표 7은 애플사이에 결과물을 제시한다.

[0150] 표 7. 애플사이에 결과

샘플 ID	입자 크기 (μm)	입자 수 / mL	입자 수 / 35mL*
F32_25°C_24h	10	137	4785
	25	17	598
F32_2-8°C_48h	10	171	5981
	25	34	1196
F32_L_25°C_24h	10	68	2392
	25	17	598
F32_L_2-8°C_48h	10	68	2392
	25	0	0
F32_F_25°C_24h	10	85	2990
	25	17	598
F32_F_2-8°C_48h	10	68	2392
	25	0	0
허용 기준 (USP 26 <788>)		1개의 용기당 10 μm 카운트 <= 6000	
		1개의 용기당 25 μm 카운트 <= 600	

[0151]

[0152] * 1400 mg/70 kg 인간에 기반함; 1400 mg/ (40mg/mL) = 35 mL. 주: F: 동결-해동됨; L: 동결건조됨

[0153] 모든 F32 샘플은, 동결-해동된 또는 동결건조된-재구성된과 무관하게, 25°C에서 24시간 동안 및 2-8°C에서 48시간 동안 저장한 후, USP 26 <788>에서의 미립자 물질 허용 기준을 충족시키거나 그에 가까웠다.

[0154] HPLC 결과

[0155] 샘플 제조를 표 8에 따라 수행하였다.

[0156] 표 8. HPLC 샘플

샘플	API 중량 (mg)	비히클	비히클 중량 (g)	표적 농도 (mg/g)*	pH_T0	외관
F32	216.5	F32V	4.776	40.2	3.1	24h 후 25°C에서 가시적 입자를 갖지 않으며 약간 탁함 그리고 48h 후 2- 8°C에서 투명함/흐림.

[0157]

[0158] 표적 농도는 모든 고체가 용해된 경우 이론적 검정이다 = API 중량 * 순도 * (100 % - 물 함량) / (비히클 중량 + API 중량)

[0159] 안정성 결과는 하기 표 9에 제시된다.

[0160] 표 9. 안정성 결과

샘플 ID (pH)	샘플 크기 (mg)	제1 주사의 PA	제2 주사의 PA	평균 PA	회석제 중 API 농도 (mg/mL)	부피까 지 QS (mL)	검정 (mg/g)	회수율 % vs. T0	순도 %
F32_T0	102.5	12931	13120	13026	0.854	5	41.7	-	95.98
F32_25°C_24h	95.8	12278	12259	12268	0.804	5	42.0	100.7	95.75
F32_2-8°C_48h	102.5	13130	13162	13146	0.850	5	41.5	99.6	96.55
F32_L_25°C_T0	96.7	11830	11831	11831	0.766	5	39.6	-	93.32
F32_L_25°C_24h	100.0	12109	12182	12145	0.787	5	39.4	99.3	92.33
F32_L_2-8°C_T0	99.5	12049	12019	12034	0.780	5	39.2	-	93.43
F32_L_2-8°C_48h	101.4	12315	12287	12301	0.797	5	39.3	100.4	93.24
F32_F_25°C_T0	99.0	12551	12548	12550	0.813	5	41.1	-	95.59
F32_F_25°C_24h	100.0	12718	12715	12716	0.824	5	41.2	100.3	95.19
F32_F_2-8°C_T0	97.6	12371	12346	12359	0.801	5	41.0	-	95.83
F32_F_2-8°C_48h	101.7	13170	12981	13076	0.847	5	41.7	101.5	95.90

[0161]

[0162] 주: F: 동결-해동; L: 동결건조

[0163] F32 제제는 25°C에서 적어도 24시간 동안 및 2-8°C에서 적어도 48시간 동안 안정하였다. 동결건조된-재구성된 및 동결-해동된 제제 F32는 모두 25°C에서 24시간 동안 및 2-8°C에서 48시간 동안 안정하였다.

[0164] 오스몰랄농도

[0165] 표 10. 오스몰랄농도.

샘플	오스몰랄농도 (mOsm)
F32 (신선하게 제조됨)	411 (회석 없음)
F32 (25°C_24h)	169 (DI수에 의해 1:1 v/v 희석한 후) *
F32V	316 (회석 없음)

[0166]

[0167] 삼투압계는 회석 없는 F32 제제의 오스몰랄농도를 측정하는데 실패하였다. 따라서, 샘플을 측정을 위해 DI수에 의해 1:1 v/v 희석하였다. F32의 오스몰랄농도는 411 mOsm이며, 이는 IV 주사/주입을 위해 허용된다.

[0168] 결론

[0169] F32 제제는 25°C에서 적어도 24시간 동안 및 2-8°C에서 적어도 48시간 동안 안정하였다. 동결건조된-재구성된 및 동결-해동된 제제 F32는 모두 25°C에서 24시간 동안 및 2-8°C에서 48시간 동안 안정하였다. 모든 F32 샘플은, 이들이 동결-해동되었는지 또는 동결건조된-재구성되었는지 여부와 무관하게, 25°C에서 24시간 동안 및 2-8°C에서 48시간 동안 저장한 후, USP 26 <788>에서의 미립자 물질 허용 기준을 충족시켰다. F32의 오스몰랄농도는 411 mOsm이며, 이는 IV 주사/주입을 위해 허용된다.

[0170] 실시예 5: RLS-0071에 대한 안정한 액체 및 동결건조된 소아 제제의 제조

[0171] 이 실시예의 목적은 (i) F7, F8, F9, F10 제제를 제조하고, (ii) 기존의 동결건조 사이클을 사용하여 바이알에서 제제를 동결건조시키고, (iii) 동결건조물을 재구성하고, 동결된 바이알을 해동시키고, 불순물 및 미립자 물질을 시험 검정함으로써, 소아 용도를 위한 RLS-0071의 안정한 액체 및 동결건조된 제제를 제조하는 것이었다.

[0172] 물질

[0173] 표 11 및 12는 상이한 제제의 조성을 제시한다.

[0174] 표 11. 조성 표.

성분	제제 ID (% wt)			
	F7	F8	F9	F10
RLS-0071	1.0	1.0	1.0	1.0
메티오닌	-	0.25	0.25	0.25
EDTA·Na ₂	-	0.05	0.05	0.05
트레할로스	10.0	8.7	8.2	-
수크로스	-	-	-	7.6
완충제 1 (시트르산)	-	-	90.5	91.1
WFI	89.0	90.0	-	-
pH 조정	5.3			

[0175]

[0176] 표 12. 배합 표

성분	제제 ID (mg/40g)			
	F7	F8	F9	F10
RLS-0071	400.0	400.0	400.0	400.0
메티오닌	-	100.0	100.0	100.0
EDTA·Na ₂	-	20.0	20.0	20.0
트레할로스	4000.0	3480.0	3280.0	-
수크로스	-	-	-	3040.0
완충제 1 (시트르산)	-	-	40g까지 QS	40g까지 QS
WFI	40g까지 QS	40g까지 QS	-	-
pH 조정	5.3			

[0177]

[0178] 프로토콜

[0179] 제제 (F7 - F10)을 하기와 같이 제조하였다. 400 mg의 RLS-0071을 칭량하고, F7 - F10에 대한 팔콘 튜브 내로 옮겼다. 메티오닌, EDTA·Na₂, 트레할로스 및 수크로스를 칭량하고, 상응하는 팔콘 튜브 내로 옮겼다. 제제를 WFI 또는 완충제를 사용하여 40 g으로 만들었다. 각각의 바이알을 볼텍싱하여 고체를 용해시켰다. NaOH 또는 HCl 용액을 사용하여 각각의 샘플을 표적 pH 값으로 조정하였다.

[0180] 이어서 제제를 하기와 같이 동결건조시켰다: F7-F10을 0.2 μm 필터에 의해 여과하였다. 4 mL의 각각의 여액을 10mL 깨끗한 리포라이징 유리 바이알에 분취하였다. 유리 바이알을 기존의 동결건조 사이클을 사용하여 동결건조시켰다. 이어서 동결건조된 바이알을 재구성하고, 재구성된 및 해동된 용액을 2-8℃에서 12-24시간 동안 및 25℃에서 2시간 동안 저장하였다. 이어서 용액을 미립자 물질 및 불순물에 대해 검정하였다.

[0181] 결과.

[0182] 도 5는 상이한 저장 조건 하에서 RLS-0071을 함유하는 제제의 바이알을 제시한다. 하기 표 13 및 14는 HPLC 및 미립자 물질 결과를 제시한다.

[0183] 표 13. HPLC 결과.

샘플 ID		계산된 농도(mg/mL)	회수율 (%)	분해 (%)	외관	pH	오스몰랄농도 (mOsm)
F7	T0	9.80	100.00	0.00	투명함	5.31	331
	Lyo_T0	9.77	99.65	0.35	투명함	-	-
	Lyo- 25°C_2h	9.70	99.00	1.00	투명함	5.29	-
	Lyo- 5°C_22h	9.71	99.04	0.96	투명함	-	-
F8	T0	9.78	100.00	0.00	투명함	5.29	315
	Lyo_T0	9.66	98.80	1.20	투명함	-	-
	Lyo- 25°C_2h	9.71	99.33	0.67	투명함	5.30	-
	Lyo- 5°C_22h	9.77	99.90	0.10	투명함	-	-
F9*	T0	7.59	100.00	0.00	침전물 (비-여과) 투명함 (여과 후)	5.30	314
	Lyo_T0	7.45	98.15	1.85	투명함	-	-
	Lyo- 25°C_2h	7.41	97.63	2.37	더 적은 입자	5.29	-
	Lyo- 5°C_22h	7.38	97.18	2.82	투명함	-	-
F10	T0	9.88	100.00	0.00	투명함	5.30	323
	Lyo_T0	9.71	98.28	1.72	투명함	-	-
	Lyo- 25°C_2h	9.77	98.85	1.15	투명함	5.19	-
	Lyo- 5°C_22h	9.81	99.23	0.77	투명함	-	-

[0184]

[0185] 표 14. 미립자 물질

ID	F7	F8	F9	F10
Lyo_T0	>10μm: 374	>10μm: 276	>10μm: 160	>10μm: 718
	>25μm: 30	>25μm: 10	>25μm: 26	>25μm: 92
Lyo-25°C_2h	>10μm: 680	>10μm: 582	>10μm: 752	>10μm: 1182
	>25μm: 52	>25μm: 164	>25μm: 92	>25μm: 342
Lyo-5°C_22h	>10μm: 2412	>10μm: 3794	>10μm: 1258	>10μm: 3050
	>25μm: 314	>25μm: 564	>25μm: 240	>25μm: 610

[0186]

[0187] *주: 제제를 DI-수로 20배 희석하였다 (1:20, v/v)

[0188] 결론

[0189] 제제의 제조 동안, F9는 흐린 침전을 가졌다. 여과 후, 검정 시험은 침전이 활성임을 제시하였다 (API). F7, F8 및 F10의 미립자 물질 시험의 결과는 물을 사용하여 용액을 구성하는 것이 완충제보다 더 양호하였음을 제시하였다. 동결건조 결과로부터, EDTA-Na2 및 메티오닐을 갖는 F8은 F7에 비해 유의한 변화를 갖지 않는 것으로 보였다. F7은 제제가 동결건조되는 경우 보다 양호한 리드 제제인 것으로 제시되었다. F8은 제제가 수성인 경우 보다 양호한 리드 제제인 것으로 제시되었다.

[0190] 실시예 6: 제약 제제의 투여

[0191] 서열식별번호: 3의 지질-기반 제제의 치료 유효량을 포함하는 제약 제제는 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하기 위해 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 투여는 임의의 적절한 경로 (예를 들어, 주사, 주입, 삼입)에 의한 것일 수 있다.

[0192] 서열식별번호: 3의 지질-기반 제제의 치료 유효량을 포함하는 제약 제제는 대상체에서 보체계를 조절하기 위해 보체계의 조절을 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 투여는 임의의 적절한 경로 (예를 들어, 주사, 주입, 삼입)에 의한 것일 수 있다.

[0193] 정맥내 투여에 적합한 부형제와 조합으로 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량을 포함하는 제약 제제는 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하기 위해 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는

대상체에게 투여된다. 부형제는 대상체의 연령에 기반하여 선택될 수 있다.

[0194] 정맥내 투여에 적합한 부형제와 조합으로 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량을 포함하는 제 약 제제는 대상체에서 보체계를 조절하기 위해 보체계의 조절을 필요로 하는 대상체에게 정맥내로 투여된다. 부형제는 대상체의 연령에 기반하여 선택될 수 있다.

[0195] 실시양태의 목록

[0196] 하기는 본 설명에 의해 제공되는 실시양태의 비-완전한 목록이다.

[0197] 1. 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 지질-기반 담체를 포함하는 조성물.

[0198] 2. 지질-기반 담체가 지질 미셀을 포함하는 것인 실시양태 1의 조성물.

[0199] 3. 지질-기반 담체가 지질 에멀전을 포함하는 것인 실시양태 1 또는 2의 조성물.

[0200] 4. 지질-기반 담체가 약 10% w/v 내지 약 20% w/v의 양으로 존재하는 것인 실시양태 3의 조성물.

[0201] 5. 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3의 치료 유효량 및 적어도 1종의 부형제를 포함하는 조성물.

[0202] 6. 적어도 1종의 부형제가 정맥내 투여에 적합한 것인 실시양태 5의 조성물.

[0203] 7. 적어도 1종의 부형제가 시트레이트, 아스코르베이트, 아미노산, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 실시양태 5 또는 6의 조성물.

[0204] 8. 시트레이트가 시트르산나트륨을 포함하는 것인 실시양태 7의 조성물.

[0205] 9. 시트레이트가 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재하는 것인 실시양태 8의 조성물.

[0206] 10. 아스코르베이트가 아스코르브산나트륨을 포함하는 것인 실시양태 7의 조성물.

[0207] 11. 아스코르베이트가 약 1% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재하는 것인 실시양태 10의 조성물.

[0208] 12. 아미노산이 L-메티오닌을 포함하는 것인 실시양태 7의 조성물.

[0209] 13. 아미노산이 약 0.01% w/v 내지 약 5% w/v의 양으로 존재하는 것인 실시양태 12의 조성물.

[0210] 14. 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3이 체중의 킬로그램당 약 0.001 내지 약 200 밀리그램 (mg/kg)의 양으로 존재하는 것인 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나의 조성물.

[0211] 15. 서열식별번호: 2 및/또는 서열식별번호: 3이 약 5 내지 약 160 mg/kg의 양으로 존재하는 것인 실시양태 1 내지 14 중 어느 하나의 조성물.

[0212] 16. 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3이 약 1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 양으로 존재하는 것인 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나의 조성물.

[0213] 17. 서열식별번호: 2 또는 서열식별번호: 3이 약 10 mg/ml 내지 약 80 mg/ml의 양으로 존재하는 것인 청구항 1 내지 13 중 어느 하나의 조성물.

[0214] 18. 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 조성물을 시토카인 발현의 변경을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 시토카인 발현을 변경시키는 방법.

[0215] 19. 투여가 비경구 투여를 포함하는 것인 청구항 18의 방법.

[0216] 20. 투여가 정맥내 투여를 포함하는 것인 실시양태 18 또는 19의 방법.

[0217] 21. 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나에 따른 조성물을 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 예방하는 방법.

[0218] 22. 투여가 비경구 투여를 포함하는 것인 실시양태 21의 방법.

[0219] 23. 투여가 정맥내 투여를 포함하는 것인 실시양태 21 또는 22의 방법.

[0220] 서열 표

SEQ ID NO.	서열	설명
1	IALILEPICCQERAA	PA (PIC1)
2	IALILEPICCQERAA-PEG24	PA-dPEG24
3	IALILEP(Sar)CCQERAA	PA-I8Sar

[0221]

[0222]

몇몇 가능한 실시양태가 상기 개시되어 있지만, 본 발명의 실시양태는 그렇게 제한되지 않는다. 이들 예시적인 실시양태는 완전한 것이거나 본 발명의 범주를 불필요하게 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 대신 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 발명을 실시할 수 있도록 본 발명의 원리를 설명하기 위해 선택되고 기재되었다. 사실, 본원에 기재된 것들 외에도 본 발명의 다양한 변형은 상기 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하게 될 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 해당하는 것으로 의도된다.

참고문헌

1. Fosgerau K and Hoffmann T (2014) Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Disc Today* 20: 122-129.
2. Ali AM, Atmaj J, Van Oosterwijk N, Groves MR, Domling A (2019) Stapled peptide inhibitors: a new window for target drug discovery. *Comp Struct Biotech J* 17: 263-281
3. Sharp JA, Hair PS, Pallera HK, Kumar PS, Mauriello CT, et al. (2015) Peptide Inhibitor of Complement C1 (PIC1) Rapidly Inhibits Complement Activation after Intravascular Injection in Rats. *PLoS ONE* 10: e0132446.
4. Hair PS, Sass LA, Krishna NK, Cunnion KM (2017) Inhibition of Myeloperoxidase Activity in Cystic Fibrosis Sputum by Peptide Inhibitor of Complement C1 (PIC1). *PLoS ONE* 12: e0170203.
5. Hair PS, Cunnion KM, Krishna NK (2017) Peptide Inhibitor of Complement C1 Inhibits the Peroxidase Activity of Hemoglobin and Myoglobin. *Int J Pept* 2017: 9454583.
6. Gregory Rivera M, Hair PS, Cunnion KM, Krishna NK (2018) Peptide Inhibitor of Complement C1 (PIC1) demonstrates antioxidant activity via single electron transport (SET) and hydrogen atom transfer (HAT). *PLoS ONE* 13: e0193931.
7. Hair PS, Enos AI, Krishna NK, Cunnion KM (2018) Inhibition of Immune Complex Complement Activation and Neutrophil Extracellular Trap Formation by Peptide Inhibitor of Complement C1. *Front Immunol* 9: 558.
8. Hair PS, Rivera MG, Enos AI, Pearsall SE, Sharp JA, et al. (2017) Peptide Inhibitor of Complement C1 (PIC1) Inhibits Growth of Pathogenic Bacteria. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* DOI 10.1007/s10989-017-9651-z.
9. Matsui SM, Kiang D, Ginzton N, Chew T, Geigenmuller-Gnirke U (2001) Molecular biology of astroviruses: selected highlights. *Novartis Found Symp* 238: 219-233; discussion 233-216.
10. Bonaparte RS, Hair PS, Banthia D, Marshall DM, Cunnion KM, et al. (2008) Human

[0223]

astrovirus coat protein inhibits serum complement activation via C1, the first component of the classical pathway. *J Virol* 82: 817-827.

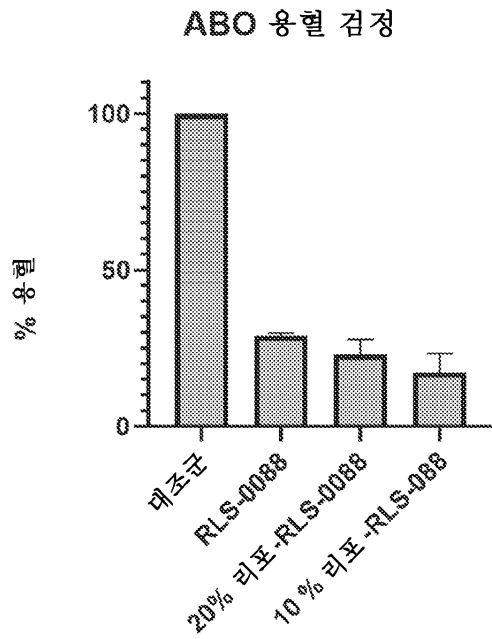
11. Hair PS, Enos AI, Krishna NK, Cunnion KM. (2019) Inhibition of complement activation, myeloperoxidase, NET formation and oxidant activity by PIC1 peptide variants. *PLoS ONE* 14: e0226875.

12. Cunnion KM, Lee JC, Frank MM (2001) Capsule production and growth phase influence binding of complement to *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun* 69: 6796-6803.

[0224]

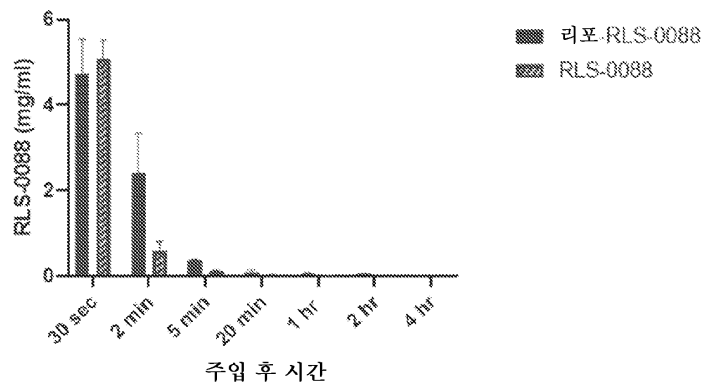
도면

도면1



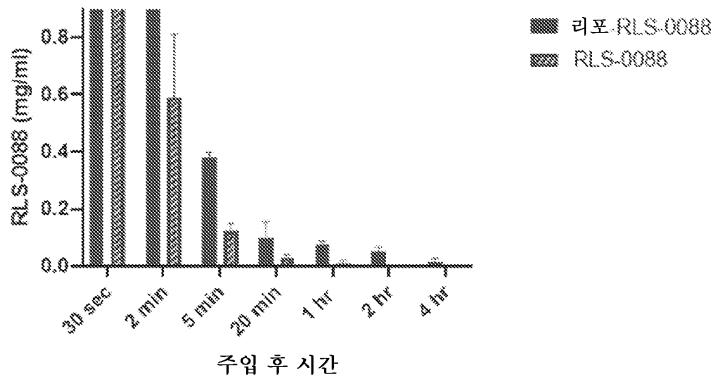
도면2a

완충제 vs 인트라피드 중 RLS-0088 (200 mg/kg)이 주어진
래트로부터의 오버레이된 C1q 결합 PK 결과

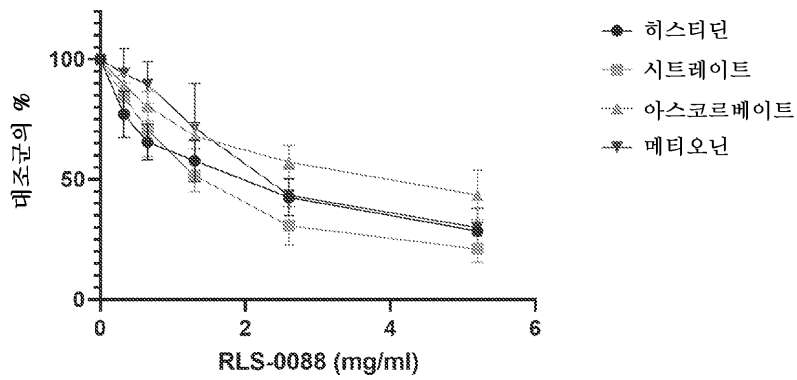


도면2b

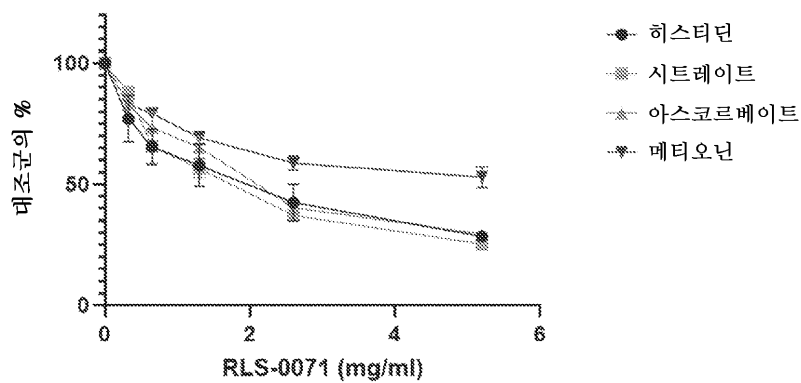
완충제 vs 인트라피드 중 RLS-0088 (200 mg/kg)이 주어진
레트로부터의 오버레이된 C1q 결합 PK 결과



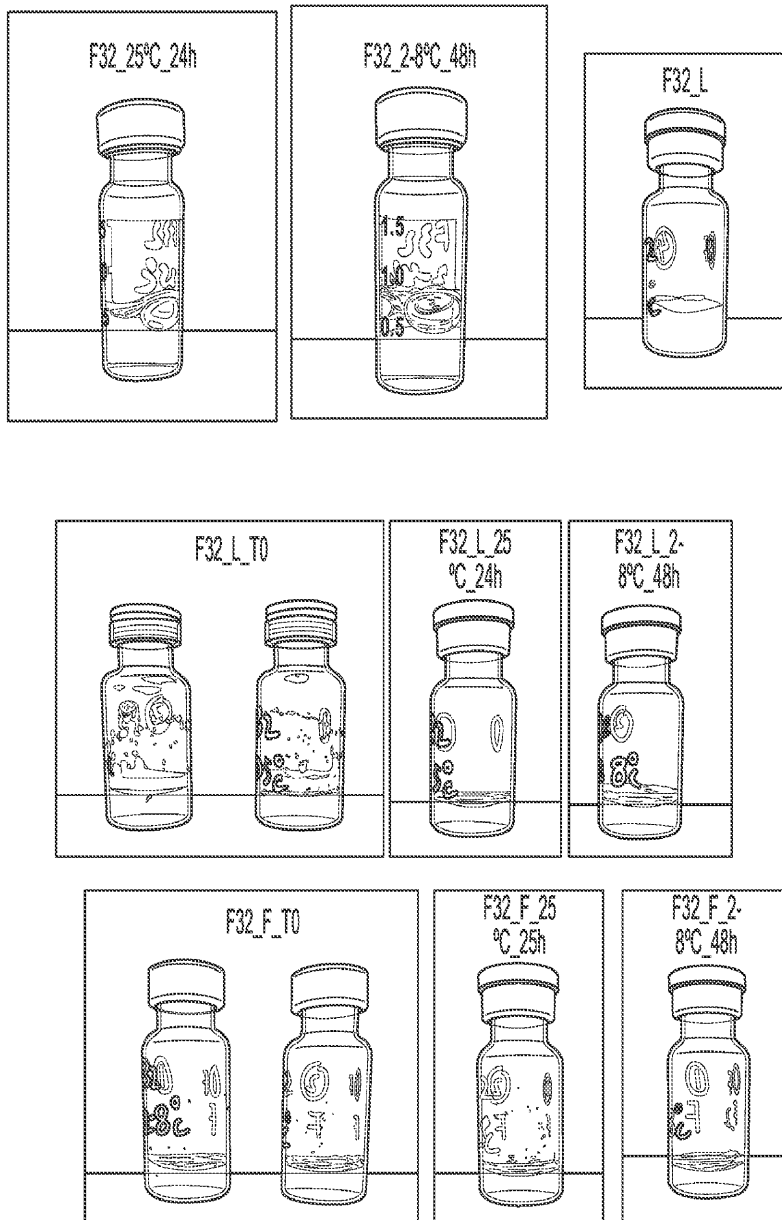
도면3a



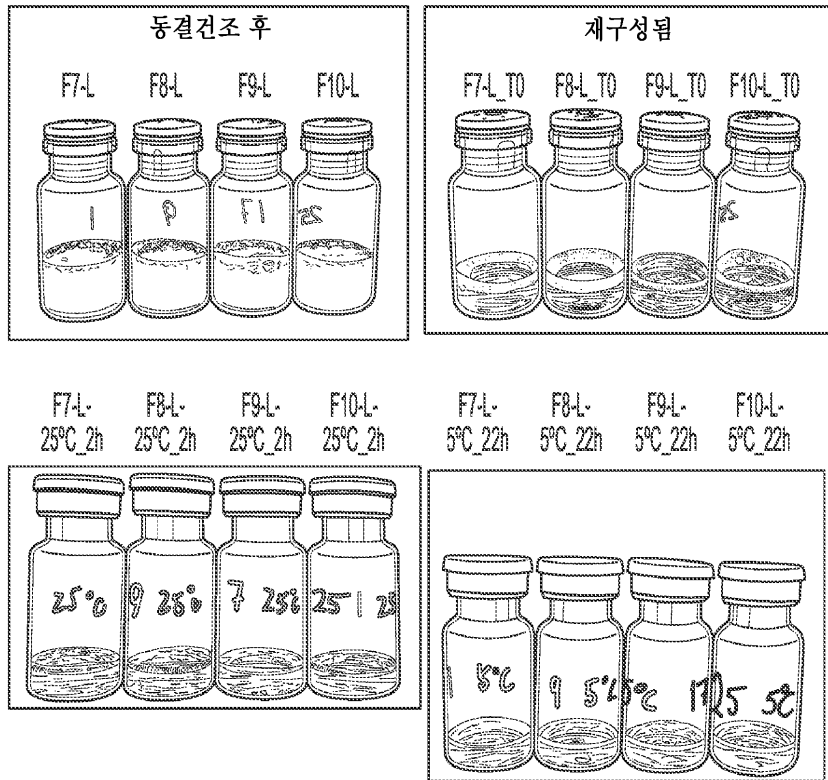
도면3b



도면4



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> REALTA LIFE SCIENCES, INC.

<120> PEPTIDE FORMULATIONS AND METHODS OF USE

<130> 251110.000157

<140><141><150> 63/111,367

<151> 2020-11-09

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1

Ile Ala Leu Ile Leu Glu Pro Ile Cys Cys Gln Glu Arg Ala Ala

1 5 10 15

<210> 2

<211> 15

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> C-term PEG24

<400> 2

Ile Ala Leu Ile Leu Glu Pro Ile Cys Cys Gln Glu Arg Ala Ala

1 5 10 15

<210> 3

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Sarcosine

<400> 3

Ile Ala Leu Ile Leu Glu Pro Xaa Cys Cys Gln Glu Arg Ala Ala

1 5 10 15