



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0037185
(43) 공개일자 2018년04월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/08 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
C07K 14/005 (2006.01) C09D 189/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 7/08 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7002411
(22) 출원일자(국제) 2016년06월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년01월25일
(86) 국제출원번호 PCT/SG2016/050291
(87) 국제공개번호 WO 2016/209173
국제공개일자 2016년12월29일
(30) 우선권주장
62/184,354 2015년06월25일 미국(US)

(71) 출원인
난양 테크놀로지컬 유니버시티
싱가포르 639798, 난양 애비뉴 50
(72) 발명자
조, 남-준
싱가포르 639798, 난양 애비뉴 50
잭맨, 조슈아 알렉산더
싱가포르 639798, 난양 애비뉴 50
(74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 122 항

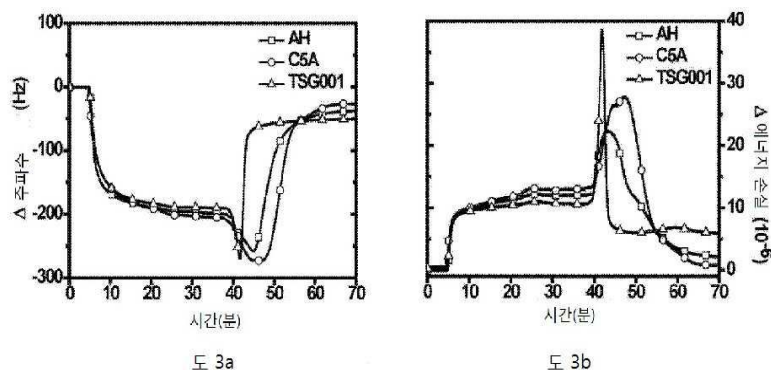
(54) 발명의 명칭 광범위의 항감염성 펩티드

(57) 요약

본원은 항감염성 펩티드 및 그의 용도를 제공하며, 하나의 실시양태에서 본원은 하기 아미노산 서열을 포함하는, 가닥 내 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 제공한다:

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다). 항감염성 펩티드는 D 아미노산, L 아미노산 또는 그의 조합을 포함할 수도 있다. 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 폐길화되거나, 친수성 중합체를 포함하도록 개질되거나 스테이플화되거나 지질화된다. 또한 본원은 항감염성 펩티드를 포함하는 조성물 및 상기 항감염성 펩티드를 사용하는 치료 및 소독 방법을 제공한다. 본원에 제공된 감염성 펩티드는 광범위의 박테리아 및 바이러스에 대해 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 31/04 (2018.01)

A61P 31/12 (2018.01)

C07K 14/005 (2013.01)

C09D 189/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 아미노산 서열을 포함하는, 가닥 내 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드:

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12).

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드:

a. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13);

b. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14);

c. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15);

d. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16);

e. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17); 또는

f. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

청구항 3

제1항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4), GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6), GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 4

제1항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4) 또는 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6).

청구항 5

제1항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 펩티드:

GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDILTALQSSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 6

하기 아미노산 서열로 구성된 펩티드:

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12).

청구항 7

제6항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 펩티드:

a. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13);

b. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14);

c. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15);

d. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16);

e. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17); 또는

f. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

청구항 8

제6항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4), GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6), GSSWLRDILTALQSSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 9

제6항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4) 또는 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6).

청구항 10

제6항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 펩티드:

GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
아미노산 잔기가 L 아미노산인 펩티드.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
아미노산 잔기가 D 아미노산인 펩티드.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
아미노산 잔기가 D 및 L 아미노산의 혼합물인 펩티드.

청구항 14

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
아미노산 서열이 L 아미노산을 함유하는 펩티드.

청구항 15

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
아미노산 서열이 D 아미노산을 함유하는 펩티드.

청구항 16

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
아미노산 서열이 D 및 L 아미노산의 혼합물을 함유하는 펩티드.

청구항 17

하기 아미노산 서열을 포함하는, 가닥 내 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드:

a. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 W, F, Y 또는 H이고; X_6 은 W, F, Y 또는 H이다)(서열번호: 27);

b. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 W, F, Y 또는 H이고; X_6 은 K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T이다)(서열번호: 28);

c. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 W, F, Y 또는 H이고; X_6 은 A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T이다)(서열번호: 29);

d. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T이고; X_6 은 W, F, Y 또는 H이다)(서열번호: 30);

e. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T이고; X_6 은 K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T이다)(서열번호: 31);

f. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T이고; X_6 은 A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T이다)(서열번호: 32);

g. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T이고; X_6 은 W, F, Y 또는 H이다)(서열번호: 33);

h. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T이고; X_6 은 K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T이다)(서열번호: 34);

i. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 A, C, G, P, S, T이고; X_2 는 A, C, G, P, S, T이고; X_3 은 A, I, L, P 또는 V이고; X_4 는 W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V이고; X_5 는 A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T이고; X_6 은 A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T이다)(서열번호: 35);

j. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 G, P 또는 A이고; X_2 는 G, P 또는 A이고; X_3 은 V, I, L 또는 M이고; X_4 는 W, F, Y 또는 H이고; X_5 는 W, Y 또는 F이고; X_6 은 K, R, Q, E 또는 N이다)(서열번호: 36);

k. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, T, A 또는 Q이고; X_2 는 G, P 또는 A이고; X_3 은 V, I, L 또는 M이고; X_4 는 W, F, Y 또는 H이고; X_5 는 W, Y 또는 F이고; X_6 은 K, R, Q, E 또는 N이다)(서열번호: 37);

l. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 G, P 또는 A이고; X_2 는 G, P 또는 A이고; X_3 은 V, I, L 또는 M이고; X_4 는 W, F, Y 또는 H이고; X_5 는 K, R, Q, E 또는 N이고; X_6 은 W, Y 또는 F이다)(서열번호: 38);

m. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, T, A 또는 Q이고; X_2 는 G, P 또는 A이고; X_3 은 V, I, L 또는 M이고; X_4 는 W, F, Y 또는 H이고; X_5 는 K, R, Q, E 또는 N이고; X_6 은 W, Y 또는 F이다)(서열번호: 39);

n. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, T, A 또는 Q이고; X_2 는 G, P 또는 A이고; X_3 은 V, I, L 또는 M이고; X_4 는 W, F, Y 또는 H이고; X_5 는 A, S, G 또는 T이고; X_6 은 W, Y 또는 F이다)(서열번호: 40); 또는

o. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 G, P 또는 A이고; X_2 는 G, P 또는 A이고; X_3 은 V, I, L 또는 M이고; X_4 는 W, F, Y 또는 H이고; X_5 는 A, S, G 또는 T이고; X_6 은 W, Y 또는 F이다)(서열번호: 18).

청구항 18

하나, 2개 또는 그 초과인 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체에 연결된, 가닥 내 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하며 상기 펩티드가 하기 아미노산 서열을 포함하는 페길화(pegylated) 펩티드:

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12).

청구항 19

제18항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 페길화 펩티드:

a. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는

K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13);

b. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14);

c. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15);

d. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16);

e. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17);

f. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

청구항 20

제18항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 폐길화 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4), GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6), GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTLQSWL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 21

제18항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 폐길화 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4) 또는 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6).

청구항 22

제18항에 있어서,

하기 아미노산 서열을 포함하는 폐길화 펩티드:

GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTLQSWL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 23

하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체에 연결된 펩티드를 포함하며 상기 펩티드가 하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12).

청구항 24

제23항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

- a. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13);
- b. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14);
- c. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15);
- d. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16);
- e. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17); 또는
- f. $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

청구항 25

제23항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4), GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6), GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 26

제23항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4) 또는 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6).

청구항 27

제23항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 28

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체가 펩티드의 N-말단에 연결된 폐길화 펩티드.

청구항 29

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체가 펩티드의 C-말단에 연결된 폐길화 펩티드.

청구항 30

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체가 펩티드의 N-말단에 연결된 페길화 펩티드.

청구항 31

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체가 펩티드의 C-말단에 연결된 페길화 펩티드.

청구항 32

NH₂-PEG12-아미드-PEG12-펩티드의 구조를 포함하는 페길화 펩티드로서, 상기 펩티드가 가닥 내 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함하는, 페길화 펩티드:

X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S, G 또는 A이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W 또는 L이고; X₅는 W, K, A 또는 L이고; X₆은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12).

청구항 33

제32항에 있어서,

펩티드가 하기 아미노산 서열을 포함하는 페길화 펩티드:

a. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V이고; X₄는 W이고; X₅는 W 또는 K이고; X₆은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13);

b. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V이고; X₄는 W이고; X₅는 W이고; X₆은 K 또는 A이다)(서열번호: 14);

c. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W 또는 A이고; X₆은 W 또는 K이다)(서열번호: 15);

d. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W, K 또는 A이고; X₆은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16);

e. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W 또는 A이고; X₆은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17); 또는

f. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W, K 또는 A이고; X₆은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

청구항 34

제32항에 있어서,

펩티드가 하기 아미노산 서열을 포함하는 페길화 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSA(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4), GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6), GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTLQSA(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSA(서열번호: 9).

청구항 35

제32항에 있어서,

펩티드가 하기 아미노산 서열을 포함하는 페길화 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSA(서열번호: 3),

GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4) 또는 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6).

청구항 36

제32항에 있어서,

펩티드가 하기 아미노산 서열을 포함하는 폐길화 펩티드:

GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSA(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSA(서열번호: 9).

청구항 37

NH₂-PEG12-아미드-PEG12-펩티드의 구조를 포함하는 폐길화 펩티드로서, 상기 펩티드가 하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S, G 또는 A이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W 또는 L이고; X₅는 W, K, A 또는 L이고; X₆은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12).

청구항 38

제37항에 있어서,

하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

a. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V이고; X₄는 W이고; X₅는 W 또는 K이고; X₆은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13);

b. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V이고; X₄는 W이고; X₅는 W이고; X₆은 K 또는 A이다)(서열번호: 14);

c. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W 또는 A이고; X₆은 W 또는 K이다)(서열번호: 15);

d. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W, K 또는 A이고; X₆은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16);

e. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W 또는 A이고; X₆은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17); 또는

f. X₁X₂SWLRDX₃X₄TX₅LQSX₆L(여기서, X₁은 S 또는 G이고; X₂는 S 또는 G이고; X₃은 V 또는 I이고; X₄는 W이고; X₅는 W, K 또는 A이고; X₆은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

청구항 39

제37항에 있어서,

펩티드가 하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

SGSWLRDVWTKLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTKLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTKLQSA(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4), GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6), GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSA(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSA(서열번호: 9).

청구항 40

제37항에 있어서,

펩티드가 하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1), GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2), GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3), GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4) 또는 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6).

청구항 41

제37항에 있어서,

펩티드가 하기 아미노산 서열로 구성된 폐길화 펩티드:

GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5), GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7), AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8) 또는 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

청구항 42

제18항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 잔기가 L 아미노산인 폐길화 펩티드.

청구항 43

제18항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 잔기가 D 아미노산인 폐길화 펩티드.

청구항 44

제18항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 잔기가 D 및 L 아미노산의 혼합물인 폐길화 펩티드.

청구항 45

제23항 내지 제27항, 제30항, 제31항 및 제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 서열이 L 아미노산을 포함하는 폐길화 펩티드.

청구항 46

제23항 내지 제27항, 제30항, 제31항 및 제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 서열이 D 아미노산을 포함하는 폐길화 펩티드.

청구항 47

제23항 내지 제27항, 제30항, 제31항 및 제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

아미노산 서열이 D 및 L 아미노산의 혼합물을 포함하는 폐길화 펩티드.

청구항 48

제18항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 PEG 중합체가 500 내지 5000달톤(dalton) 범위의 분자량을 갖는 폐길화 펩티드.

청구항 49

제18항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체가 분지되어 있는 폐길화 펩티드.

청구항 50

제18항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체가 분지되지 않은 폐길화 펩티드.

청구항 51

하나, 2개 또는 그 초과인 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체에 연결된 제1항에 따른 펩티드를 포함하는 폐길화 펩티드.

청구항 52

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 53

제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 54

미생물 성장을 억제하는 효과량의 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 55

바이러스 복제를 억제하는 효과량의 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 56

미생물 성장을 억제하는 효과량의 제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 57

바이러스 복제를 억제하는 효과량의 제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드 및 담체를 포함하는 조성물.

청구항 58

제52항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,
담체가 수용액인 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서,
수용액이 멸균수인 조성물.

청구항 60

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드의 효과량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 61

제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드의 효과량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서,
약학적으로 허용가능한 담체가 수용액인 약학 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서,

수용액이 멸균수인 약학 조성물.

청구항 64

제60항 또는 제61항에 있어서,
조성물이 국소 투여용으로 제형화된 약학 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서,
조성물이 겔 제형인 약학 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서,
효과량이 겔 제형에서 0.1% 내지 5%의 펩티드인 약학 조성물.

청구항 67

제60항 또는 제61항에 있어서,
조성물이 피하, 정맥내 또는 복강내 투여용으로 제형화된 약학 조성물.

청구항 68

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 200mg 내지 300mg으로 포함하는 동결건조 조성물을 함유하는 바이알(vial).

청구항 69

약학 조성물을 함유하는 바이알로서, 상기 약학 조성물이 1ml 수용액 중에 제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 200mg 내지 300mg으로 포함하는 바이알.

청구항 70

제69항에 있어서,
수용액이 멸균수인 바이알.

청구항 71

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 포함하는 소독액.

청구항 72

제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드를 포함하는 소독액.

청구항 73

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드의 효과량을 미생물과 접촉시킴을 포함하는, 미생물의 성장, 복제 또는 감염성을 억제하는 방법.

청구항 74

제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드의 효과량을 미생물과 접촉시킴을 포함하는, 미생물의 성장, 복제 또는 감염성을 억제하는 방법.

청구항 75

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드의 효과량을 박테리아와 접촉시킴을 포함하는, 박테리아 성장을 억제하는 방법.

청구항 76

제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드의 효과량을 박테리아와 접촉시킴을 포함하는, 박테리아 성장을 억제하는 방법.

청구항 77

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 펩티드의 효과량을 바이러스로 감염된 세포와 접촉시킴을 포함하는, 세포 내 바이러스 복제를 억제하는 방법.

청구항 78

제18항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 폐길화 펩티드의 효과량을 세포와 접촉시킴을 포함하는, 세포 내 바이러스 복제를 억제하는 방법.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서,

세포가 생체내(*in vivo*), 시험관내(*in vitro*) 또는 생체외(*ex vivo*)에 있는 방법.

청구항 80

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 미생물 감염을 치료하는 방법.

청구항 81

제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상의 질환을 예방하는 방법.

청구항 82

제74항, 제80항 또는 제81항에 있어서,

미생물이 박테리아인 방법.

청구항 83

제82항에 있어서,

박테리아가 그람-양성인 방법.

청구항 84

제83항에 있어서,

그람-양성 박테리아가 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 장구균(*enterococci*), 연쇄구균(*streptococci*), 클로스트리듐 디피셀(*Clostridium difficile*), 프로피오니박테리움 아크네(*Propionibacterium acnes*) 또는 탄저균(*Bacillus anthracis*)인 방법.

청구항 85

제82항에 있어서,

박테리아가 그람-음성인 방법.

청구항 86

제85항에 있어서,

그람-음성 박테리아가 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*) 또는 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)인 방법.

청구항 87

제82항에 있어서,

박테리아가 메티실린(Methicillin)-감수성 황색포도상구균, 메티실린-내성 황색포도상구균, 반코마이신-감수성 장구균, 반코마이신-내성 장구균, 페니실린-감수성 폐렴연쇄상구균(*Streptococcus pneumoniae*), 페니실린-내성 폐렴연쇄상구균, 시프로플록사신-내성 또는 클린다마이신-내성인 방법.

청구항 88

제75항 또는 제76항에 있어서,

억제된 박테리아 성장이 그람-양성 박테리아 성장인 방법.

청구항 89

제88항에 있어서,

그람-양성 박테리아 성장이 황색포도상구균, 장구균, 연쇄구균, 클로스트리듐 디피셀, 프로피오니박테리움 아크네 또는 탄저균 성장인 방법.

청구항 90

제75항 또는 제76항에 있어서,

억제된 박테리아 성장이 그람-음성 박테리아 성장인 방법.

청구항 91

제90항에 있어서,

그람-음성 박테리아 성장이 녹농균, 모락셀라 카타랄리스 또는 헤모필루스 인플루엔자 박테리아 성장인 방법.

청구항 92

제75항 또는 제76항에 있어서,

억제된 박테리아 성장이 메티실린-감수성 황색포도상구균, 메티실린-내성 황색포도상구균, 반코마이신-감수성 장구균, 반코마이신-내성 장구균, 페니실린-감수성 폐렴연쇄상구균, 페니실린-내성 폐렴연쇄상구균, 시프로플록사신-내성 또는 클린다마이신-내성 성장인 방법.

청구항 93

제84항 또는 제89항에 있어서,

장구균이 엔테로코쿠스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*)인 방법.

청구항 94

제84항 또는 제89항에 있어서,

연쇄구균이 폐렴연쇄상구균인 방법.

청구항 95

제77항 또는 제78항에 있어서,

억제된 바이러스 복제가 플라비비리데(*flaviviridae*) 과, 토가비리데(*togaviridae*) 과, 필로비리데(*filoviridae*) 과, 아레나비리데(*arenaviridae*) 과, 폭스비리데(*poxviridae*) 과, 부니아비리데(*bunyaviridae*) 과 또는 레트로비리데(*retroviridae*) 과에 속하는 바이러스에 의한 복제인 방법.

청구항 96

제77항 또는 제78항에 있어서,

억제된 바이러스 복제가 뎅기열 바이러스, 치쿤구니아(Chikungunya) 바이러스, 에볼라 바이러스, HIV 또는 인플루엔자 바이러스에 의한 복제인 방법.

청구항 97

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 성장을 억제하는 방법.

청구항 98

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 감염을 치료하는 방법.

청구항 99

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 100

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상의 질환을 예방하는 방법.

청구항 101

제97항, 제98항, 제99항 또는 제100항에 있어서,
박테리아 감염이 그람-양성 감염인 방법.

청구항 102

제101항에 있어서,
그람-양성 감염이 *황색포도상구균*, *장구균*, *연쇄구균*, *클로스트리듐 디피셀*, *프로피오니박테리움 아크네* 또는 *탄저균* 감염인 방법.

청구항 103

제97항, 제98항, 제99항 또는 제100항에 있어서,
박테리아 감염이 그람-음성 감염인 방법.

청구항 104

제103항에 있어서,
그람-음성 감염이 *녹농균*, *모락셀라 카타랄리스* 또는 *헤모필루스 인플루엔자* 감염인 방법.

청구항 105

제97항, 제98항, 제99항 또는 제100항에 있어서,
박테리아 감염이 메티실린-감수성 *황색포도상구균*, 메티실린-내성 *황색포도상구균*, 반코마이신-감수성 *장구균*, 반코마이신-내성 *장구균*, 페니실린-감수성 *페렴연쇄상구균*, 페니실린-내성 *페렴연쇄상구균*, 시프로플록사신-내성 또는 클린다마이신-내성 감염인 방법.

청구항 106

제102항에 있어서,
*장구균*이 엔테로코쿠스 페칼리스인 방법.

청구항 107

제102항에 있어서,

연쇄구균이 페렴연쇄상구균인 방법.

청구항 108

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 바이러스 복제를 억제하는 방법.

청구항 109

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 110

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 111

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 효과량으로 포함하는 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상의 질환을 예방하는 방법.

청구항 112

제108항, 제109항, 제110항 또는 제111항에 있어서,

바이러스 감염이 플라비비리대 과, 토가비리대 과, 필로비리대 과, 폭스비리대 과, 아레나비리대 과, 부니아비리대 과 또는 레트로비리대 과에 속하는 바이러스에 의한 감염인 방법.

청구항 113

제108항, 제109항, 제110항 또는 제111항에 있어서,

바이러스 감염이 뎡기열 바이러스, 치쿤구니아 바이러스, 에볼라 바이러스, HIV 또는 인플루엔자 바이러스에 의한 감염인 방법.

청구항 114

제97항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서,

효과량이 매일 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량(dose)인 방법.

청구항 115

제97항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서,

효과량이 매일 2회 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량인 방법.

청구항 116

제97항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 대상에게 피하로 투여되는 방법.

청구항 117

제97항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물이 대상에게 정맥내 또는 복강내로 투여되는 방법.

청구항 118

제97항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서,
조성물이 대상에게 국소로 투여되는 방법.

청구항 119

제80항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서,
대상이 인간인 방법.

청구항 120

제52항 내지 제59항의 구성물을 대상과 접촉시킴을 포함하는, 무생물 또는 생체 물질(biological material)을 소독하는 방법.

청구항 121

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 따른 펩티드를 함유하는 와이프(wipe)를 대상과 접촉시킴을 포함하는, 무생물 또는 생체 물질을 소독하는 방법.

청구항 122

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 항감염성 펩티드에 대한 연결기(linkage) 또는 이를 이용한 코팅을 포함하는 무생물 표면 또는 생물체 표면.

발명의 설명

기술 분야

1. 도입

본원은 항감염성 펩티드 및 그의 용도를 제공한다. 이러한 항감염성 펩티드는 박테리아 및 바이러스에 대해 유용하다. 또한, 본원은 상기 항감염성 펩티드를 포함하는 구성물을 제공한다.

배경 기술

본 출원은 2015년 6월 25일자로 출원된 미국 가특허출원 62/184,354 호를 우선권으로 주장하면서, 본원에서 그 전체를 참고문헌으로 인용한다.

본 출원은 2016년 6월 22일자로 작성되고 크기가 23,659바이트이며 제목이 "SeqListing_14312_001_228"인 텍스트 파일로서, 본 출원과 동시에 제출한 서열목록을 참고문헌으로 포함한다.

2. 배경기술

항생제는 박테리아 감염을 치료하기 위한 가장 일반적인 약물 분류이고 약학 산업의 중요한 부분이다. 미국에서는 항생제에 대해 연간 100억 달러가 넘는 많은 비용이 지출되고 있다. 전세계적 경비는 이러한 추정치보다 훨씬 더 많으며 이 경비의 대부분은 외래 환자 처방에 대한 것이다. 많은 상이한 종류의 질병에 대해 항생제의 유일한 처방 및 과다처방이 있다. 때로는 질환의 원인이 박테리아일 가능성이 낮을 수도 있지만 의사는 조심스럽게 항생제를 환자에게 주고 싶어한다. 항생제의 이러한 높은 사용은 약물 내성 박테리아를 생성하기 때문에 주요한 공중 보건 문제이다. 이들은 일반적인 항생제로 죽일 수 없는 박테리아이며 신체에 퍼지는 심각한 감염을 일으킬 수 있다. 박테리아 내성, 특히 "슈퍼 박테리아(super bacteria)"로 불리는 다중약물 내성 박테리아 균주에 대한 상당한 우려가 있어 왔다. 가장 큰 문제는 이러한 약물 내성 박테리아에 의한 감염은 일반적인 항생제로는 치료될 수 없다는 점이다.

약물-내성 박테리아 감염 치료에 대한 시장 잠재력은 매우 크다. 항생제-내성 박테리아 균주는 예를 들어 유럽에서 매년 약 200만명의 환자에게 영향을 미치는 것으로 추정된다. 미국에서, 항생제 내성의 비용은 매년 200억 달러 이상이고 환자들은 1 내지 2주의 추가적 병원 보호를 요구한다. 상이한 항생제-내성 박테리아 중에서, 메티실린-내성 황색포도상구균(MRSA)이 공지되어 있는데 이것은 급성 박테리아 피부 및 피부 구조체 감염(acute bacterial skin and skin structure infections; ABSSSI)을 비롯한, 피부 및 연조직 감염의 주요 원인으로 확

인되었다. MRSA는 피부 대 피부의 접촉으로 쉽게 전염된다. 또한, 이는 오래된 또는 새로 개발된 그램-양성 항생제 약물에 대한 내성을 보인다. 전세계적으로 5,300만명 초과인 사람들이 MRSA 캐리어인 것으로 추정된다. 미국 단독에서 MRSA 감염의 연간 비용은 140억 달러 초과이다. MRSA 피부 감염은 단순히 하나의 예이지만, 이 경우의 수치만으로도 다중약물 내성 박테리아 군주에 의해 야기되는 감염으로 인한 인명 및 경제적 비용이 상당함을 보여준다.

[0008] 시장의 요구가 충족되지 않음을 주목하는 것이 중요하다. 신규한 항생제의 개발은 많은 기업의 경우 우선 순위가 낮는데, 그 이유는 치료 시간이 짧고 새로운 부류의 항생제를 확인하는 것이 어렵기 때문이다. 1960년대 내지 2011년 사이에 단지 4종의 신규한 부류의 항생제만이 개발되었고 시장화되었다. 현재, 단지 4개의 큰 제약회사들이 신규한 항생제들을 개발하기 위한 활동적인 연구 및 개발 프로그램을 갖고 있다. 비교하자면, 1980년대에는 신규한 항생제를 개발하기 위해 노력하는 20여개의 대기업이 있었다. 항생제 연구의 하강은 3가지의 주요한 이유를 갖는다. 항생제들이 이미 상당히 연구되어 왔기 때문에 신규한 부류의 항생제를 발견하기가 어렵다. 처방없이 구입할 수 있는 많은 일반적인 항생제들이 있으며, 기업들은 이러한 약품으로 경쟁이 심하고 이 경쟁이 신규한 항생제로부터의 가능한 이익을 감소시킬 수 있다는 점을 걱정하고 있다. 신규한 약물을 개발하기 위해서는 비용이 많이 들고 긴 시간이 걸리기 때문에, 약물들은 특허로 보호되어야만 하고 일반적인 항생제에 의해 충족되지 못한 요구사항을 충족시켜야만 한다. 게다가, 미국식품의약관리국(FDA)을 비롯한 규제 기관에서 신규한 항생제를 승인받는 것은 더욱 어려워졌다.

[0009] 최근에는, 슈퍼 박테리아의 수가 증가하고 있기 때문에 이 문제에 대해 보다 관심이 많아지고 있다. FDA는 감염성질환인증제품(QIDP)으로 지칭되는 신규한 제품의 카테고리를 만들었다. 이 카테고리의 약물은 FDA로부터 특칭(special designation)을 받아 승인 검토 과정을 단축시키고 독적 판매 기간이 5년 연장된다. 이러한 이점이 중요한데, 그 이유는 신규한 항생제가 환자에게 보다 빠르게 도달할 수 있고 제약회사들의 신규한 항생제 개발을 위한 보다 더 많은 경제적인 동기가 존재하기 때문이다. 특히 필요한 것은 통상의 항생제-내성 균주를 포함하는, 급성 박테리아 피부 및 피부 구조 감염의 치료에 있다. 이러한 감염을 위한 현재 치료법은 절개와 배액이며, 항생제가 박테리아 감염을 치료할 수 있다면 항생제도 제공될 수 있다. 표준 항생제들에 내성이기 때문에, 이러한 경우에 사용되는 몇몇의 다른 항생제들이 있다. 표 1은, 이들의 기작 및 장기적인 도전을 비롯하여 항생제를 설명한다.

표 1

[0010]

MRSA 피부 감염을 치료하기 위해 사용되는 항생제의 요약		
약물	상태	쟁점
반코마이신	병원에서 MRSA 환자들을 치료하기 위한 최상의 선택 항생제	불량한 약물 특성은 정맥내 투여를 요구한다.
트리메토프림-설파메톡사졸	MRSA 치료(배수 동반)에서 임상적에 의해 사용됨	어떠한 연구도 효과를 지지하지 못함; 임상학적 치료 결과를 개선하지 못함.
클린다마이신	MRSA 치료(배수 동반)에서 임상적에 의해 사용됨	어떠한 연구도 효과를 지지하지 못함; 임상학적 치료 결과를 개선하지 못함.
무피로신	MRSA 치료의 경우 국소 항생제	약물-내성 박테리아는 빠르게 생겨나서 장시간 동안 사용할 수 없음.
푸시드산	MRSA 치료의 경우 국소 항생제	약물-내성 박테리아는 빠르게 생겨나서 장시간 동안 사용할 수 없음.
피나플록사신	QIDP 지정 하에서 2014년에 승인됨	귀 감염용으로 승인됨. 심각한 부작용을 갖고 빠른 박테리아 변이를 갖는 플루오로퀴놀론의 일원임.
달반스(달바반신)	QIDP 지정 하에서 2014년에 승인됨	2세대 반코마이오신이며, 여전히 정맥내 투여를 요구함.
시백스트로(테디졸리드 포스페이트)	QIDP 지정 하에서 2014년에 승인됨	옥사졸리딘은 부류의 일원이며 항생제 내성은 보고되지 않음.
오르벡티브(오리타반신)	QIDP 지정 하에서 2014년에 승인됨	2세대 반코마이오신이며, 여전히 정맥내 투여를 요구함.

[0011] 이러한 통계로부터 알 수 있는 바와 같이, 2가지 주요한 문제점들이 있다. 제한된 수의 국소 항생제만이 존재한다는 점과 모든 부류의 항생제들이 빠르게 출현하는 내성 균주와 관련된 문제점을 갖는다는 점이다. 하나의 대안은 막-활성인 항균성 펩티드이지만, 이러한 펩티드는 매우 값비싼 생산 비용(긴 아미노산 서열 때문에)을 갖고 90년대에 2개의 실패한 임상 시험이 존재하며, 이로서 위험을 회피하고자 하는 제약 회사들이 작은 분자 항생제를 고집하게 되었고, 이 때문에 넓은 적용례를 발견하지 못하였다. 그러나, 약물-내성 박테리아의 증가가

임박함에 따라, 신규한 부류의 항생제들에 대한 인식이 증가하고 있으며, 몇몇 부류의 항바이러스 펩티드들이 현재 초기 단계 및 후기 단계의 임상 실험에 있다. 주목할 것은, 약물 내성 박테리아 군주의 출현에 대한 장벽이 높으면서 장기 치료를 위한 기본으로서 작용하는 막 간섭(membrane interference)의 장래성에도 불구하고 어떠한 막-활성 항박테리아 펩티드도 현재 임상 개발 중이지 않다는 점이다.

[0012] 바이러스 치료도 유사한 도전에 직면해 있는데, 바이러스의 출현과 재출현이 신규한 항바이러스 약물이 개발될 수 있는 속도를 빠르게 뛰어 넘고 있다. 이러한 차이(gap)는 광범위 항바이러스 약물의 개발에 동기를 제공해왔고 외피보유 바이러스들의 지질 이중층이 항바이러스성의 핵심이다. 바이러스의 외피를 표적화하는 막 활성 거동을 갖는 작은 분자들은 대체로 무분별한 활성을 갖는 반면, 항바이러스 펩티드는 보다 선택적이고 신규한 항바이러스 치료의 기본을 형성할 큰 잠재력을 갖는다. 중요하게, 바이러스의 외피를 표적화하는 것은 치료학적으로 매력적인데, 그 이유는 약물-내성 바이러스 군주의 발달에 대한 매우 높은 장벽이 존재하기 때문이다. 이것은 외피가 바이러스 게놈에서 인코딩되지 않고 오히려 숙주 세포로부터 유도되기 때문이다. 바이러스 외피를 표적화하는 2종의 항바이러스 펩티드들이 보고되어 왔고 국소 살균제로서 작용할 수 있다. 그러나, 이러한 펩티드들에는 항박테리아 활성이 완전히 부족하다.

[0013] 항감염성 펩티드의 임상학적 개발을 동기화하기 위해서, 바이러스 및 박테리아 둘 다에 대해 광범위 활성을 갖는 펩티드를 발명하는 것이 중요하다. 하나의 바람직한 실시양태에서, 박테리아 피부 감염을 치료하기 위해서, 국소 제형을 갖는 항생제는 환자 및 의사들이 사용하기에 쉽다. 그러나, 국소 항생제는 심각한 문제가 있는데, 박테리아가 쉽게 변이할 수 있기 때문이다. MRSA 피부 감염을 치료하기 위해서 사용되는 다른 유형의 항생제들은 정맥내 투여를 요구하거나 의문스러운 효율을 갖는다. 시장은 이러한 문제점들을 해결하기 위해서 장기 잠재력을 갖는 신규한 항생제를 필요로 한다. 이상적인 항생제는 i) 국소 제형; ii) 변이 발달에 대한 높은 장벽, iii) 적은 부작용; iv) 높은 효율; 및 v) 광범위인 특성을 갖는다. 다른 적당하게 적합한 치료 특성들과 함께, 이러한 종류의 항생제는 정맥내, 복강내, 피하, 국소, 경구, 비강 및 기타 투여 경로를 통한 인간 및 동물에서의 넓은 범위의 박테리아, 바이러스 및 진균 감염을 치료하기에 적합하다.

[0014] **지카 바이러스**

[0015] 항감염성 펩티드에 대한 요구가 증대되고 있는 예는 진행중인 지카 바이러스 (ZIKV) 전염병이며, 전 세계적 공중 위생 비상 사태로 판명되었다(문헌[Gulland, BMJ 352, i657(2016), Lucey] 및 문헌[Gostin, JAMA 315, 865(2016)] 참고). ZIKV는 반세기 이전에 발견되었지만, 최근까지 이것은 제한된 지리적 범위와 인간 감염 사례가 거의 없는 열대병으로 분류되어 방치되어 왔다(문헌[Faye *et al.*, PLoS Negl Trop Dis 8, e2636(2014)] 참고). 2007년에, 마이크로네시아의 야프섬의 인구의 70% 이상이 감염되었고 이것은 아프리카 또는 아시아 밖에서의 인간 감염의 첫 사례였다(문헌[Duffy *et al.*, New England Journal of Medicine 360, 2536 (2009)] 참고). 2016년에, ZIKV의 전 세계적 확산은 적어도 4개 대륙에 걸쳐 전염병 수준에 이르렀고, ZIKV 감염과 신생아의 소두증 발생 사이의 연관성(문헌[Mlakar *et al.*, New England Journal of Medicine 374, 951(2016)] 참고) 및 길랭-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome)(문헌[Cao-Lormeau *et al.*, The Lancet,(2016)] 참고)과 같은 신경 손상을 비롯한, 순환하는 군주에 의해 야기되는 병원균의 임상적 징후에 대한 관심이 늘어나고 있다. 게다가, 모기 벡터 및 인간의 혈액 및 성행위를 포함하여 가능한 많은 전염 경로가 있다(문헌[Musso *et al.*, Emerging Infectious Diseases 21, 359(2015)] 참고). 세계적으로 바이러스 확산의 속도가 빨라지므로, ZIKV 감염을 방지하거나 약화시키는 대책이 부족한 것이 큰 문제이며 현재 어떠한 승인된 백신이나 치료법도 없다(문헌[Malone *et al.*, PLoS Negl Trop Dis 10, e0004530(2016)] 참고).

[0016] ZIKV는 플라비비리과 과의 일원이며 Dengue, 황열, 일본 뇌염 및 웨스트 닐 바이러스와 관련된 모기-매개 플라비바이러스이다(문헌[Chan *et al.*, Journal of Infection,(2016)] 참고). 다른 플라비바이러스와 같이, ZIKV는 약 11,000개의 염기 게놈을 보유하는 외피보유, 양성 스트랜드 RNA 바이러스이다(문헌[Mukhopadhyay *et al.*, Nature Reviews Microbiology 3, 13(2005)] 참고). RNA 게놈은 캡시드 단백질과 함께 포장되어 있고, 외피(E) 당단백질, 막(M) 단백질, 및 지질 이중층에 매립되어 있는 전구체 막(prM) 단백질로 구성된 정이십면체 껍질 내에 둘러싸여 있다(문헌[Lindenbach *et al.*, Flaviviridae, p 712-746. Fields Virology 1, (2013)] 참고). 플라비바이러스 입자는 3개의 형태 - 미성숙한 상태(미감염), 성숙한(감염) 상태 또는 숙주 막-결합 상태로 존재하고, 성숙 과정은 뾰족뾰족한 표면으로부터 부드러운 표면 형태로의 구조적 형질전환을 동반한다. 감염성 ZIKV 입자는 약 40 내지 55nm 직경을 갖는 구라는 점이 오랫동안 알려져 왔다(문헌[Dick, Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 46, 521(1952)] 참고).

[0017] 최근에, 저온 전자 현미경을 사용하여, 시로히(Sirohi) 등은, ZIKV 입자의 구조가 다른 플라비바이러스의 구조

와 유사하지만, ZIKV E 단백질은 융합 루프(fusion loop) 주변에 고도로 가변적인 뚜렷한 영역을 갖는데, 이것이 항체에 대한 민감성에 영향을 미칠 수도 있음에 주목해야 한다고 밝혔다(문헌[Sirohi *et al.*, Science 352, 467(2016)] 참고). 게다가, 코스츠크코(Kostyuchenko) 등은 ZIKV와 다른 플라비바이러스 사이의 구조적 유사성을 보고하였고, 또한 ZIKV 입자는 조밀한 구조로 인해서 특히 높은 열 안정성을 나타냄도 확인하였다(문헌[Kostyuchenko *et al.*, Structure of the thermally stable Zika virus. Nature advance online publication, doi:10.1038/nature17994 (2016)] 참고). ZIKV 입자의 높은 구조적 안정성을 고려하면, ZIKV 입자를 탈안정화시키는 치료 약물이 질환 결과를 줄이거나 바이러스 확산을 한정하기에 유용한 약물일 것이라고 제안되어 왔다(문헌[Kostyuchenko *et al.*, Structure of the thermally stable Zika virus. Nature advance online publication, doi:10.1038/nature17994(2016)] 참고). 실로, 왕 및 샤이는 또한 바이러스 입자를 직접 방해하는 플라비바이러스 침입 억제제의 개발을 추천해 왔다(문헌[Wang, ACS Infectious Diseases 1, 428(2015)] 참고).

[0018] 이러한 목표를 향해, 플라비바이러스 광범위 중화 항체는 미성숙 바이러스 입자의 ZIKV E 단백질에 결합하여 ZIKV 감염에 대해 보호하는 것으로 입증되었지만, 이러한 보호는 보체-의존성 작동인자 작용을 통해 발생할 수도 있다(문헌[Dai *et al.*, Cell Host & Microbe 19, 696(2016)] 참고). 또한, 혈장 샘플에서의 ZIKV는, 감광성 아모토살렌 삽입형 약물(photosensitive amotosalen intercalating agent) 및 자외선 A 조명의 조합에 노출되면, 불활성화될 수 있음이 보고되어 왔다(문헌[Aubry *et al.*, Transfusion 56, 33(2016)] 참고). 그러나, 바이러스 침입 예방 차원에서 ZIKV 입자를 탈안정화시키는 항바이러스 약물, 특히 치료 선택성 및 광범위 적용가능성을 갖는 약물은 찾기 힘들다. 이와 관련하여, 외피보유 바이러스를 둘러싸는 지질 막의 파괴는 바이러스 침입 억제제를 개발하려는 최근의 추세이고, 높은 선택성과 효능으로 이러한 목표를 달성하게 하는 막-활성 화합물을 확인하고자 하는 강한 동기들이 있어 왔다(문헌[Vigant *et al.*, Nature Reviews Microbiology 13, 426(2015), Jackman *et al.*, "Nanomedicine for Infectious Disease Applications: Innovation towards Broad-Spectrum Treatment of Viral Infections," Small 12, No. 9(2016): 1133-1139, (2015)] 참고).

발명의 내용

[0019] **3. 요약**

[0020] 하나의 양태에서, 본원은 항감염성 펩티드를 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 광범위 항바이러스 활성 뿐만 아니라 항박테리아 활성을 보유하고, 인간 세포주 및 질 박테리아에 대해 낮은 세포독성을 나타낸다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 치료 지수는 10 초과이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 수용액에 가용성이다.

[0021] 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 표 2a에 설명된 펩티드를 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다. 또 다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 표 2a에서 설명한 펩티드의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 표 2b에 설명된 펩티드를 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다. 또 다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 표 2b에서 설명한 펩티드의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화되거나 친수성 중합체를 포함하도록 개질된다. 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 스테이플화되거나 지질화된다. 일부 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 D 아미노산, L 아미노산 또는 그의 조합을 포함한다.

[0022] 또 다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12). 또 다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 는 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13). 또 다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 는 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14). 또 다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 는 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W

또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 는 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

[0023] 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 는 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

[0024] 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 표 4에 설명된 펩티드를 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다. 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 표 4에서 설명한 펩티드의 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $SGSWLRDVWTWLQSKL$ (서열번호: 1). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDVWTWLQSKL$ (서열번호: 2). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDVWTWLQSQAL$ (서열번호: 3). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDVWTKLQSWL$ (서열번호: 4). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDIWTKLQSWL$ (서열번호: 5). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDIWTALQSWL$ (서열번호: 6). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDILTALQSL$ (서열번호: 7). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $AGSWLRDIWTLQSQAL$ (서열번호: 8). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 가닥에 16 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖고 하기 아미노산 서열을 포함한다: $AGSWLRDILTLLQSQAL$ (서열번호: 9).

[0025] 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $SGSWLRDVWTWLQSKL$ (서열번호: 1). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $GSSWLRDVWTWLQSKL$ (서열번호: 2). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $GSSWLRDVWTWLQSQAL$ (서열번호: 3). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $GSSWLRDVWTKLQSWL$ (서열번호: 4). 또다른 실

시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: AGSWLRDIWTWLQSA(서열번호: 8). 또다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: AGSWLRDILTLLQSA(서열번호: 9).

[0026] 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 표 2a에 설명된 펩티드를 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 표 2b에 설명된 펩티드를 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다.

[0027] 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

[0028] 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2

개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고, X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQXS_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19).

[0029]

또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 표 4에 설명된 펩티드를 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $SGSWLRDVWTWLQSKL$ (서열번호: 1). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDVWTWLQSKL$ (서열번호: 2). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDVWTWLQSAL$ (서열번호: 3). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDVWTKLQSWL$ (서열번호: 4). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDIWTKLQSWL$ (서열번호: 5). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDIWTALQSWL$ (서열번호: 6). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $GSSWLRDILTALQSLL$ (서열번호: 7). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $AGSWLRDIWTWLQSAL$ (서열번호: 8). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된, 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다: $AGSWLRDILTALQSAL$ (서열번호: 9).

[0030]

또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: $SGSWLRDVWTWLQSKL$ (서열번호: 1). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐

길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDVWTWLQSWL(서열번호: 4). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDIWTWLQSWL(서열번호: 5). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8). 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐길화 펩티드이고 폐길화 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 중합체와 연결된 펩티드를 포함하되, 펩티드는 하기 아미노산 서열로 구성된다: AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9).

- [0031] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 폐길화 펩티드는 500 내지 5000달톤의 분자량 범위의, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체를 포함한다. 특정 실시양태에서, PEG 중합체는 분지되어 있다. 다른 실시양태에서, PEG 중합체는 분지되어 있지 않다.
- [0032] 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드의 아미노산 잔기는 L 아미노산이다. 일부 실시양태에서, 항감염성 펩티드의 아미노산 잔기는 D 아미노산이다. 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드의 아미노산 잔기는 D 아미노산과 L 아미노산의 혼합물이다.
- [0033] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 및 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 미생물(microbial) 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 바이러스 복제를 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 담체는 수용액, 예를 들어 증류수이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 약학 조성물이고 담체는 약학적으로 허용가능한 담체이다. 약학 조성물은 임의의 투여 경로, 예를 들어 국소, 피하, 정맥내 또는 복강내 투여를 위해 제형화될 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 약학 조성물은 국소 투여용으로 제형화된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 약학 조성물은 겔로서 국소 투여용으로 제형화된다(여기서, 항감염성 펩티드의 효과량은 겔 제형에서 0.1% 내지 5%임).
- [0034] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 200mg 내지 300mg을 포함하는 동결건조된 조성물을 함유하는 바이알을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원은 1ml의 수용액(예를 들어, 멸균수)에 200mg 내지 300mg의 펩티드를 포함하는 약학 조성물을 함유하는 바이알을 제공한다.
- [0035] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 효과량을 미생물(microorganism)과 접촉시킴을 포함하는, 미생물의 성장, 복제 또는 감염성을 억제하는 방법을 제공한다. 미생물은 생체내, 시험관내 또는 생체외에 존재할 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 본원은 본원의 항감염성 펩티드의 효과량을 박테리아와 접촉시킴을 포함하는, 박테리아 성장의 억제 방법을 제공한다. 상기 박테리아는 생체내, 시험관내 또는 생체외에 존재할 수도 있다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 효과량을, 바이러스-감염 세포와 접촉시킴을 포함하는, 세포 내 바이러스 복제를 억제하는 방법을 제공한다. 세포는 생체내, 시험관내 또는 생체외에 존재할 수도 있다.
- [0036] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 미생물 감염을 치료하거나 대상에서 미생물에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 미생물 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상의 질환을 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태

에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상에게 투여되는 항감염성 펩티드의 효과량은 매일 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상에게 투여되는 항감염성 펩티드의 효과량은 매일 2회 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량이다. 항감염성 펩티드 또는 약학 조성물은 임의의 경로로 대상에게 투여될 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 대상에게 피하로, 국소로, 정맥내로 또는 복강내로 투여된다.

[0037] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 감염을 치료하거나 박테리아와 관련되거나 이에 의해 야기되는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본원은, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상의 질환을 예방하는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상에게 투여되는 항감염성 펩티드의 효과량은 매일 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상에게 투여되는 항감염성 펩티드의 효과량은 하루에 2회씩 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량이다. 항감염성 펩티드 또는 약학 조성물은 임의의 경로를 통해 대상에게 투여될 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 대상에게 피하로, 국소로, 정맥내로 또는 복강내로 투여될 수도 있다.

[0038] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 바이러스 감염 또는 대상 내 바이러스와 관련되거나 이에 의해 야기되는 질환을 예방하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 바이러스 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 약학 조성물을 대상에게 투여함을 포함하는, 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련되는 대상의 질환을 예방하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상에게 투여되는 항감염성 펩티드의 효과량은 매일 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량이다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 따라 대상에게 투여되는 항감염성 펩티드의 효과량은 매일 2회 펩티드 10mg 내지 300mg의 투여량이다. 항감염성 펩티드 또는 약학 조성물은 임의의 경로를 통해 대상에게 투여될 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 대상에게 피하로, 국소로, 정맥내로 또는 복강내로 투여된다.

[0039] 특정 실시양태에서, 미생물은 박테리아이다. 일부 실시양태에서, 박테리아는 그람-양성이다. 그람-양성 박테리아는 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 장구균(*enterococci*)(예를 들어, 엔테로코쿠스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*)), 연쇄구균(*streptococci*)(예를 들어, 폐렴연쇄상구균(*Streptococcus pneumonia*)), 클로스트리듐 디피셀(*Clostridium difficile*), 프로피오니박테리움 아크네(*Propionibacterium acnes*) 또는 탄저균(*Bacillus anthracis*)일 수도 있다. 다른 실시양태에서, 박테리아는 그람-음성이다. 그람-음성 박테리아는 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 모락셀라 카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*) 또는 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)일 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 메티실린(Methicillin)-감수성 황색포도상구균, 메티실린-내성 황색포도상구균, 반코마이신-감수성 장구균, 반코마이신-내성 장구균, 페니실린-감수성 폐렴연쇄상구균, 페니실린-내성 폐렴연쇄상구균, 시프로플록사신-내성 또는 클린다마이신-내성이다.

[0040] 특정 실시양태에서, 바이러스는 플라비비리데(*flaviviridae*)과, 토가비리데(*togaviridae*)과, 필로비리데(*filoviridae*)과, 레트로비리데(*retoviridae*)과, 아레나비리데(*arenaviridae*)과, 부니아비리데(*bunyaviridae*)과 또는 포스비리데(*poxviridae*)과에 속하는 바이러스이다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 뎅기열 바이러스, 치쿤구니아(*Chikungunya*) 바이러스, 에볼라 바이러스, HIV 또는 인플루엔자 바이러스이다.

[0041] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 포함하는 소독액 또는 조성물을 제공한다. 또다른 양태에서, 본원은, 소독액 또는 조성물과 물체를 접촉시킴을 포함하는, 무생물 또는 생체 물질을 소독하는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 함유하는 와이프(wipe)와 물체를 접촉시킴을 포함하는, 무생물 또는 생체 물질을 소독하는 방법을 제공한다.

[0042] 또다른 양태에서, 본원은 항감염성 펩티드에 의한 코팅 또는 항감염성 펩티드와의 연결기를 포함하는, 무생물 표면 또는 생물체 표면을 제공한다.

도면의 간단한 설명

4. 도면의 간단한 설명

도 1a, 도 1b 및 도 1c.

도 1a: 바이러스 입자들을 직접 용균시킴으로써 바이러스 중화가 발생하여, 바이러스 감염을 예방한다("바이러스 침입 억제"). 도 1b: 25℃에서, 완충액(---), 50 v/v% 2,2,2-트라이플루오로에탄올(TFE)(직선), 및 POPC 지질 소포(---)에서의 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)에 대한 원편광 이색성 스펙트럼을 기록하였다. 도 1c: 항감염성 펩티드 TSG001 (서열번호: 1)의 경우, 평균 소포 직경의 함수로서 물 분획 분배 계수(Mole fraction partition coefficients)인 K_x 를 나타낸다($n=3$ 의 독립적인 실험에 대한 평균 $\pm$ 표준편차). ND는, 최소 분배로 인하여 분배 계수가 측정되지 않은 경우의 측정되지 않음을 의미한다.

도 2a, 도 2b, 도 2c 및 도 2d.

도 2a는 플라크 감소(plaque reduction assay)법에서 펩티드 농도의 함수로서 ZIKV 균주 FSS13025에 대한 항감염성 펩티드 TSG001 (서열번호: 1)의 중화 효율이다. 도 2b는 바이러스 수율 감소 분석법(virus yield reduction assay)에서 펩티드 농도의 함수로서 ZIKV 균주 FSS13025에 대한 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)의 중화 효율이다. 도 2c는 50 μ M 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)에 의한 처리 이후의 % 살아있는 세포로서 표현되는, 다양한 세포주의 세포 생존율이다. 도 2d는 50 μ M 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)에 의한 처리 이후의 질 마이크로플로라 박테리아 성장 억제의 평가이다. 검정색 컬럼은 음성 대조군(펩티드 없음)이고, 백색 컬럼은 50 μ M TSG001로 처리한 것이고, 사선 컬럼은 양성 대조군(항생체에 의해 처리됨)이다.

도 3a 및 도 3b: QCM-D 주파수(도 3a) 및 에너지 손실 동력학적 곡선(도 3b)은 표면 흡착된 소포(50 mol% DOPC 및 50 mol% 콜레스테롤)와, TSG001(서열번호: 1), AH(서열번호: 10) 또는 C5A(서열번호: 11) 펩티드 사이의 상호작용을 나타낸다. 화살표는 펩티드가 흡착된 소포 층으로 첨가된 시점을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

5. 상세한 설명

예를 들어, ZIKV 바이러스, 뎅기 바이러스(DENV), 치쿤구니아 바이러스, 황열병 바이러스, 리프트 밸리 열 바이러스(Rift Valley fever virus), 및 일본 뇌염 바이러스를 포함하는 많은 임상적으로 중요한 바이러스들에 대한 치료능력이 있고 광범위 항감염성 활성을 가지면서 EC50값이 0.5 내지 3 μ M 또는 1 내지 3 μ M인, 짧고 양친매성인 펩티드가 개발되어 왔다. 매우 인상적으로, 상기 펩티드들은 또한, 황색포도상구균 피부 박테리아에 대해 강한 항박테리아 활성이 입증되었고(MIC 값은 예를 들어 6 μ M 또는 1.5 μ M), 펠리틴에 필적하는 항박테리아 활성 및 보다 더 매력적인 치료 프로파일(낮은 세포독성; > 50 μ M)을 갖는다. 이는 또한 많은 다른 의학적으로 중요한 박테리아에 대해서도 작용한다. 이러한 펩티드는 약물 후보로서 특히 매력적인데, 그 이유는 이 펩티드가 막-교란 기작을 통해 작용하여 약물-내성 바이러스 및 바이러스 균주의 진화에 대한 장벽이 높기 때문이다. 이것은 강력한 광범위 항바이러스 및 항박테리아 활성을 갖는 첫번째 공지된 펩티드이다.

본원에 기술된 펩티드는 강력한 항바이러스 및 항박테리아 활성을 갖는 공지된 유일한 펩티드이다. 본 발명자와 경쟁하는 연구자들의 항바이러스 펩티드는 거의 0의 항박테리아 활성을 갖는다. 펩티드는 의학적 및 생체방어상 중요한 많은 바이러스들을, 플라비비리과 과, 토가비리과 과, 필로비리과 과, 레트로비리과 과, 및 오르토믹소비리과(Orthomyxoviridae) 과의 일원을 표적으로 삼지만, 이에 한정되지는 않는다. 예시 바이러스로는 뎅기, 치쿤구니아 바이러스, 에볼라, HIV, 지카 바이러스 및 인플루엔자를 포함한다. 작용의 기작은 펩티드가 표준 및 항생제-내성 박테리아 균주를 표적화하도록 하는 것이다. 펩티드는 통상적인 항균성 펩티드의 치료 지수(많은 경우에, 1 미만)에 비해, 우수한 치료 지수(병원균에 따라 전형적으로 10 초과)를 갖는다. 펩티드는 클리닉에서 가장 치료적인 펩티드에 비해 짧은 아미노산 서열을 갖는다(예를 들어, 이 펩티드는 16개의 아미노산을 갖는데 반해, 로슈(Roche)에 의해 판매되는 항-HIV 약물 엔푸비르티드는 36개의 아미노산을 갖는다). 펩티드는 용이한 제형의 경우 물에 매우 가용성이다. 경쟁자들의 항바이러스 펩티드는 불량하게 가용성이고 제형에서 유기 용매를 요구한다. 박테리아 및 바이러스들은 제품(본원에 기술된 항감염성 펩티드)에 대해 내성을 갖기에는 매우 높은 장벽을 갖는다(사실상 0).

5.1 항감염성 펩티드

본원은 항감염성 펩티드(예를 들어, 합성 펩티드)를 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성

펩티드는 하기 표 2a 또는 표 2b에 열거된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 하기 표 2a 또는 표 2b에 열거된 아미노산 서열로 필수적으로 구성된다.

[0049] [표 2a]

항감염성 펩티드
항감염성 펩티드 공통 서열의 아미노산 서열(서열번호)
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : 작은 아미노산; X_2 : 작은 아미노산; X_3 : 지방산 측쇄를 갖는 소수성 아미노산; X_4 : 소수성 아미노산; X_5 : 친수성 아미노산 또는 극성 아미노산; X_6 : 친수성 아미노산 또는 극성 아미노산(서열번호: 21).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : 작은 아미노산; X_2 : 작은 아미노산; X_3 : 지방산 측쇄를 갖는 소수성 아미노산; X_4 : 소수성 아미노산; X_5 : 친수성 아미노산; X_6 : 친수성 아미노산(서열번호: 22).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : 작은 아미노산; X_2 : 작은 아미노산; X_3 : 지방산 측쇄를 갖는 소수성 아미노산; X_4 : 소수성 아미노산; X_5 : 극성 아미노산; X_6 : 극성 아미노산(서열번호: 23).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : 작은 아미노산; X_2 : 작은 아미노산; X_3 : 지방산 측쇄를 갖는 소수성 아미노산; X_4 : 소수성 아미노산; X_5 : 친수성 아미노산; X_6 : 극성 아미노산(서열번호: 24).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : 작은 아미노산; X_2 : 작은 아미노산; X_3 : 지방산 측쇄를 갖는 소수성 아미노산; X_4 : 소수성 아미노산; X_5 : 극성 아미노산; X_6 : 친수성 아미노산(서열번호: 25).

[0050]

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1: 세린, 글리신 또는 알라닌에 대한 보존적 아미노산 치환; X_2: 세린, 글리신 또는 알라닌에 대한 보존적 아미노산 치환; X_3: 발린 또는 이소류신에 대한 보존적 아미노산 치환; X_4: 트립토판 또는 류신에 대한 보존적 아미노산 치환; X_5: 트립토판, 리신, 알라닌 또는 류신에 대한 보존적 아미노산 치환; X_6: 트립토판, 리신, 알라닌 또는 류신에 대한 보존적 아미노산 치환(서열번호: 26).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1: A, C, G, P, S, T; X_2: A, C, G, P, S, T; X_3: A, I, L, P 또는 V; X_4: W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5: W, F, Y 또는 H; X_6: W, F, Y 또는 H(서열번호: 27).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1: A, C, G, P, S, T; X_2: A, C, G, P, S, T; X_3: A, I, L, P 또는 V; X_4: W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5: W, F, Y 또는 H; X_6: K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T(서열번호: 28).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1: A, C, G, P, S, T; X_2: A, C, G, P, S, T; X_3: A, I, L, P 또는 V; X_4: W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5: W, F, Y 또는 H; X_6: A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T(서열번호: 29).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1: A, C, G, P, S, T; X_2: A, C, G, P, S, T; X_3: A, I, L, P 또는 V; X_4: W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5: K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T; X_6: W, F, Y 또는 H(서열번호: 30).

[0051]

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : A, C, G, P, S, T; X_2 : A, C, G, P, S, T; X_3 : A, I, L, P 또는 V; X_4 : W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5 : K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T; X_6 : K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T(서열번호: 31).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : A, C, G, P, S, T; X_2 : A, C, G, P, S, T; X_3 : A, I, L, P 또는 V; X_4 : W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5 : K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T; X_6 : A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T(서열번호: 32).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : A, C, G, P, S, T; X_2 : A, C, G, P, S, T; X_3 : A, I, L, P 또는 V; X_4 : W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5 : A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T; X_6 : W, F, Y 또는 H(서열번호: 33).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : A, C, G, P, S, T; X_2 : A, C, G, P, S, T; X_3 : A, I, L, P 또는 V; X_4 : W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5 : A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T; X_6 : K, Y, R, H, N, Q, S 또는 T(서열번호: 34).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$, 여기서: X_1 : A, C, G, P, S, T; X_2 : A, C, G, P, S, T; X_3 : A, I, L, P 또는 V; X_4 : W, F, Y, H, A, I, L, P 또는 V; X_5 : A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T; X_6 : A, C, G, P, S, I, L, V 또는 T(서열번호: 35).

[0052]

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQ SX_6L$, 여기서: X_1 : G, P 또는 A; X_2 : G, P 또는 A; X_3 : V, I, L 또는 M; X_4 : W, F, Y 또는 H; X_5 : W, Y 또는 F; X_6 : K, R, Q, E 또는 N(서열번호: 36).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQ SX_6L$, 여기서: X_1 : S, T, A 또는 Q; X_2 : G, P 또는 A; X_3 : V, I, L 또는 M; X_4 : W, F, Y 또는 H; X_5 : W, Y 또는 F; X_6 : K, R, Q, E 또는 N(서열번호: 37).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQ SX_6L$, 여기서: X_1 : G, P 또는 A; X_2 : G, P 또는 A; X_3 : V, I, L 또는 M; X_4 : W, F, Y 또는 H; X_5 : K, R, Q, E 또는 N; X_6 : W, Y 또는 F(서열번호: 38).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQ SX_6L$, 여기서: X_1 : S, T, A 또는 Q; X_2 : G, P 또는 A; X_3 : V, I, L 또는 M; X_4 : W, F, Y 또는 H; X_5 : K, R, Q, E 또는 N; X_6 : W, Y 또는 F(서열번호: 39).
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQ SX_6L$, 여기서: X_1 : S, T, A 또는 Q; X_2 : G, P 또는 A; X_3 : V, I, L 또는 M; X_4 : W, F, Y 또는 H; X_5 : A, S, G 또는 T; X_6 : W, Y 또는 F(서열번호: 40).

[0053]

$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQ SX_6L$, 여기서: X_1 : G, P 또는 A; X_2 : G, P 또는 A; X_3 : V, I, L 또는 M; X_4 : W, F, Y 또는 H; X_5 : A, S, G 또는 T; X_6 : W, Y 또는 F(서열번호: 18).

[0054]

[0055] [표 2b]

함감염성 펩티드	
함감염성 펩티드 공통 서열의 아미노산 서열(서열 번호)	
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S, G 또는 A이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W 또는 L이고; X_5 는 W, K, A 또는 L이고; X_6 은 W, K, L 또는 A이다)(서열번호: 12)	
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 K이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 13)	
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W이고; X_6 은 K 또는 A이다)(서열번호: 14)	
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 15)	
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 16)	
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W 또는 A이고; X_6 은 W, K 또는 A이다)(서열번호: 17)	
$X_1X_2SWLRDX_3X_4TX_5LQSX_6L$ (여기서, X_1 은 S 또는 G이고; X_2 는 S 또는 G이고; X_3 은 V 또는 I이고; X_4 는 W이고; X_5 는 W, K 또는 A이고; X_6 은 W 또는 K이다)(서열번호: 19)	

[0056]

[0057]

당업계의 숙련자들이 아는 바와 같이, 아미노산은 아미노산 잔기의 화학적 및 물리적 특성에 따라 상이한 부류로 분류될 수 있다. 예를 들어, 일부 아미노산 잔기는 그의 측쇄에 따라 친수성 또는 극성 아미노산으로서 분류되는 반면, 다른 아미노산은 소수성 또는 비극성 아미노산으로 분류된다. "극성 아미노산"이라는 용어는 당업계의 숙련자들에게 공지된 용어이다. 전형적으로, "극성 아미노산"은 생리학적 pH에서 하전되거나 하전되지 않고 일반적으로 친수성인 측쇄를 갖는 친수성 아미노산을 지칭하되, 이들은 수용액에 의해 당겨지는 아미노산 측쇄를 가짐을 의미한다. 극성 아미노산의 예는 아스파르테이트, 글루타메이트, 글루타민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파라긴, 세린, 트레오닌, 및 티로신을 포함한다. 소수성 아미노산은 당업계에 공지되어 있다. 전형적으로, 소수성 아미노산은 지방족 측쇄 또는 방향족 측쇄를 갖도록 추가로 분류될 수 있다. 지방족 아미노산 및 방향족 아미노산은 당업계에 공지되어 있다. 전형적으로, 지방족 아미노산은 수소 및 탄소 원자를 함유하는 측쇄를 갖는다. 지방족 아미노산의 예는 알라닌, 이소류신, 프롤린, 및 발린을 포함한다. 전형적으로, 방향족 아미노산은 방향족 고리를 함유하는 측쇄를 포함한다. 방향족 아미노산의 예는 페닐알라닌, 티로신, 히스티딘 및 트립토판을 포함한다. 일부 예에서, 아미노산은 작은 아미노산으로 분류되는데, 그의 크기가 작기 때문이다. 작은 아미노산의 예는 알라닌, 시스테인, 글리신, 프롤린, 세린 및 트레오닌을 포함한다.

[0058]

당업계의 숙련자들은, 아미노산이 유사한 화학적 및 물리적 특성을 갖는 아미노산으로 치환될 수도 있음을 알 것이다. 이러한 치환체는 전형적으로 보존적 치환(conservative substitution)으로 지칭된다. 구체적인 실시양태에서, 보존적 치환은 펩티드의, 구조 또는 기능 또는 둘 다를 바꾸지 않는다. 예를 들어, 소수성 아미노산이 또다른 소수성 아미노산 대신 치환될 수도 있고, 중성 친수성 아미노산이 또다른 중성 친수성 아미노산 대신 치환될 수 있고, 산성 아미노산이 또다른 산성 아미노산 대신에 치환될 수도 있고, 염기성 아미노산이 또다른 염기성 아미노산 대신에 치환될 수도 있고, 방향족 아미노산이 또다른 방향족 아미노산 대신에 치환될 수도 있다. 보존적 아미노산 치환체의 예는 하기 표 3에서와 같다.

표 3

[0059]

원래의 잔기	보존적 치환
Ala	Ser, Gly, Thr
Arg	Lys, Gln, His, Lys
Asn	Asp, Gln, His, Lys, Ser, Thr
Asp	Asn, Glu
Cys	Ser
Gln	Arg, Asn, Glu, His, Lys, Met
Gly	Ala, Pro
His	Asn, Arg, Gln, Tyr
Ile	Leu, Val, Met
Leu	Ile, Met, Phe, Val
Lys	Arg, Asn, Gln, Glu
Met	Gln, Ile, Leu, Val
Phe	Leu, Trp, Tyr, Met

Ser	Ala, Asn, Thr
Thr	Ser, Ala, Asn
Trp	Phe, Tyr
Tyr	His, Phe, Trp
Val	Ile, Leu, Met

[0060] 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 하기 표 4에 열거된 아미노산 서열을 포함하거나 이들로 구성된다.

표 4

[0061]

항감염성 펩티드 TSG001-TSG009의 아미노산 서열	
항감염성 펩티드의 명칭	아미노산 서열(서열 번호)
TSG001	SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1)
TSG002	GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2)
TSG003	GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3)
TSG004	GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4)
TSG005	GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5)
TSG006	GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6)
TSG007	GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7)
TSG008	AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8)
TSG009	AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9)

[0062] 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1)을 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 아미노산 서열 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9)를 포함하거나 이것에 의해 구성된다.

[0063] 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 표 4에 열거된 아미노산 서열로 필수적으로 구성된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1)로 구성된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2)로 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 GSSWLRDVWTWLQSAL(서열번호: 3)로 구성된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4)로 구성된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5)로 구성된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6)로 구성된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 GSSWLRDILTALQSLL(서열번호: 7)로 구성된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 AGSWLRDIWTWLQSAL(서열번호: 8)로 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 필수적으로 아미노산 서열 AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9)로 구성된다.

[0064] 구체적인 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 섹션 6에 기술된 펩티드의 기본 구조 및 기능 특성에 상당한 영향을 미치지 않는 부가적인 아미노산 잔기(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개 아미노산 잔기) 및 본원에 개시된 펩티드 서열을 포함한다. 예를 들어, 섹션 5.8 및 섹션 6에 기술된 것과 같이 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법에 의해 평가될 때, 부가적인 아미노산 잔기는 펩티드의 EC50 및 CC50에 대해 유의한 영향을 미치지 않고 섹션 6에 기술된 펩티드의 구조가 유지된다. 구체적인 실시양태에서,

부가적인 아미노산 잔기는 5배 초과로 EC50을 증가시키지 않고 5배 초과로 CC50을 줄이지 않는다.

- [0065] 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 16개 내지 26개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 16개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 17개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 18개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 19개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 20개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 21개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 22개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 23개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 24개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 25개의 아미노산 잔기를 갖는다. 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 펩티드를 포함하고 가닥에 26개의 아미노산 잔기를 갖는다.
- [0066] 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a, 표 2b 또는 표 4의 아미노산 서열을 포함하지만, N-말단 또는 C-말단으로부터 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 보존적 아미노산이 결핍되어 있다. 일부 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a, 표 2b 또는 표 4의 아미노산 서열을 포함하지만, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 보존적 아미노산이 N-말단으로부터 결핍되고 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 보존적 아미노산이 C-말단으로부터 결핍되어 있다.
- [0067] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 펩티드 태그(예를 들어, HIS-태그 또는 FLAG-태그)에 (직접적 또는 간접적으로) 연결된다. 일부 실시양태에서, 연결기(linker) 서열(예를 들어, 1 내지 5, 1 내지 10 또는 5 내지 10 아미노산 링커, 예를 들어 글리신 링커)을 사용하여 펩티드 태그를 본원에 기술된 항감염성 펩티드에 연결한다. 다른 실시양태에서, 펩티드 태그는 항감염성 펩티드에 직접 연결된다. 펩티드 태그와 항감염성 펩티드 사이의 연결은 공유결합 또는 비-공유결합일 수도 있다.
- [0068] 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 아미노산 잔기는 L 아미노산이다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 아미노산 잔기는 D 아미노산이다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 아미노산 잔기는 D와 L 아미노산의 혼합물이다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 아미노산 서열은 L 아미노산을 함유한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 아미노산 서열은 D 아미노산을 함유한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 아미노산 서열은 D와 L 아미노산의 혼합물을 함유한다.
- [0069] 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드(섹션 5.1, 섹션 5.2, 및 섹션 6 참고)는 하나, 2개 또는 그 초과 아미노산 유도체를 포함한다. 예를 들어, 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 비-자연 발생적 또는 유전적-인코딩되지 않은 아미노산을 포함한다. 유전적-인코딩되지 않은 아미노산의 비-제한적인 예는 α-아미노 헥산산, α-아미노 발레산, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카복실산, 2,3,-다이아미노부티르산, 2,3-다이아미노프로피온산, 2,4-다이아미노 부티르산, 2-플루오로페닐알라닌, 3-벤조티엔일 알라닌, 3-플루오로페닐알라닌, 4-클로로페닐알라닌, 4-플루오로페닐알라닌, A-2-티엔일알라닌, A-알라닌, A-아미노이소부티르산, 시트룰린, 사이클로헥실알라닌, 헐일글리신, 호모아르기닌, 호모시스테인, 호모세린, 메티오닌 설펍사이드, N-아세틸 리신, N-아미노페닐알라닌, N-메틸글리신, N-메틸이소류신, N-메틸발린, 나프틸알라닌, 노르류신, 오르니틴, 페니실라민, 피리딜알라닌, t-부틸알라닌, 및 t-부틸글리신을 포함한다.
- [0070] 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 개질된 펩티드 연결기를 포함한다. 개질된 펩티드 연결기의 비-제한적인 예는 $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (시스 및 트랜스), $-\text{COCH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 를 포함한다.
- [0071] 측쇄 가교결합(side chain crosslinking)은 펩티드 나선을 안정화하고/하거나 모방하고자 하는 목적의 다수의 전략 중 하나이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 스테이플화 펩티드이다. 구체적 실시

시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과에 포함된다. 예를 들어, 스테이플화 펩티드 및 스테이플화 펩티드의 제조 방법의 설명에 대해 본원에서 참고로 각각 인용되는, 미국특허 공개공보 제 2010/0093086A1 호 및 문헌[Bird et al., "Hydrocarbon double-stapling remedies the proteolytic instability of a lengthy peptide therapeutic," PNAS 107(32): 14093-14098(2010)]을 참고한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 지질화되어 있다(lipidated). 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과에 지질 또는 지방산이 펩티드에 첨가된다. 예를 들어, 펩티드 지질화 및 펩티드의 지질화 방법의 설명에 대해 본원에서 참고로 인용 중인 문헌[Zhang and Bulaj, "Converting Peptides into drug leads by lipidation," Curr. Med. Chem. 19(11): 1602-1618(2012)] 및 문헌["Peptide lipidation stabilizes structure to enhance biological function," Mol. Metabol. 2(4): 468-479(2013)]을 참고한다.

[0073] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 폐결화되어 있다. 본원에 기술된 펩티드의 폐결화에 대한 설명에 대해서 섹션 5.2 및 6을 참고한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 친수성 중합체에 (직접적 또는 간접적으로) 연결되어 있다. 친수성 중합체의 설명에 대한 섹션 5.2를 참고한다.

[0074] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 섹션 5.7에 기술된 미생물들 중 하나, 2개 또는 그 초과에 대해 효과적이다. 예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 이러한 항감염성 펩티드를 포함하는 조성물(섹션 5.4를 참고함)은 하기 결과들 중 하나, 2개 또는 그 초과를 달성하는데 효과적이다: (i) 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 미생물의 성장의 억제; (ii) 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 미생물의 복제의 억제; (iii) 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 미생물의 사멸; (iv) 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 미생물에 의한 감염의 치료; (v) 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 미생물에 의한 감염의 예방; (vi) 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 미생물에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 치료; (vii) 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 미생물에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 예방; (viii) 무생물 표면 또는 생물체 표면의 소독, 및/또는 (viii) 무생물 또는 생체 물질의 소독. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 바이러스 과(family)에 대해 효과적이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 바이러스들에 대해 효과적이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 박테리아 과들에 대해 효과적이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 박테리아에 대해 효과적이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 바이러스 과들 및 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 박테리아 과들에 대해 효과적이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 바이러스 과들 및 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 박테리아에 대해 효과적이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 박테리아 과들에 대해 효과적이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 바이러스 및 1종, 2종 또는 그 초과에 섹션 5.7에 기술된 박테리아에 대해 효과적이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 질 마이크로플로라에 대해 효과적이지 않다. 예를 들어, 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 질 마이크로플로라의 박테리아의 MIC는 50 μ M 초과이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 질 미세환경의 박테리아 중 1종, 2종 또는 그 초과에 대해 효과적이지 않다. 구체적인 실시양태에서, 질 미세환경의 박테리아는 *락토바실루스 젠세니*(*Lactobacillus jensenii*)이다. 구체적인 실시양태에서, 질 미세환경의 박테리아는 *락토바실루스 그립파투스*(*Lactobacillus crispatus*)이다. 구체적인 실시양태에서, 질 미세환경의 박테리아는 *락토바실루스 아시도필루스*(*Lactobacillus acidophilus*)이다.

[0075] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 양친매성 나선이다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 약하게 나선형이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 나선 분율(fraction helicity)은 증류수에서 0.1 내지 0.5이고, 포스페이트-완충된 염수에서는 0.1 내지 0.6이다. 나선 분율은 본원에 기술되거나 당업계의 숙련자들에게 공지된 임의의 기법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 원색색은 하기와 같이 사용될 수도 있다: CD 실험은 1mm 경로 길이(헬마(Hellma))의 석영 큐벳을 사용하여 AVIV 모델 420 분광광도계(AVIV Model 420 spectrometer; 미국 뉴저지주 레이크우드 소재의 AVIV 바이오메디칼(AVIV Biomedical)) 상에서 수행하였다. 스펙트럼 데이터를 0.5nm의 스텝 크기 및 4초의 평균 시간으로 수집하였다.

모든 스펙트럼은 1-nm의 밴드폭을 사용하여 190 내지 260nm에서 25℃에서 기록하고 3회 스캔에 대해 평균하였다. CD 스펙트럼은, 50 μM 펩티드에 2.5 mM POPC 지질 소포를 첨가하기 이전 및 이후에 기록하였다. 단지 완충액에서만 또는 단지 리포솜에서만 기준선을 스캔하는 것은, 동일한 기기 설정을 사용하여 수행하되, 기준선의 기여는 펩티드를 포함하는 개별적인 데이터 스캔으로부터 뺐다. 보정된 스펙트럼은 평균 잔기 몰 타원율 (Θ)로 표현되고 펩티드의 나선 분율은 하기와 같이 계산된다.

$$fH = ([\Theta]_{222} - 3,000)/(-36,000 - 3000)$$

상기 식에서,

$[\Theta]_{222}$ 는 222nm에서의 몰 타원율이다.

예를 들어, 나선 분율을 측정하기 위한 기법을 설명하기 위해 본원에서 도입된, 문헌[J. D. Morrisett, J. S. David, H. J. Pownall, A. M. Gotto Jr, Interaction of an apolipoprotein(apolP-alanine) with phosphatidylcholine. *Biochemistry* **12**, 1290-1299(1973)]을 참고한다.

구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 쯔비터이온성 지질 소포에서 상당한 나선 유도를 경험한다(예를 들어, 20% 초과 증가). 다시 말해서, 용액에서(PBS에서)의 그의 2차 구조 상태에서부터 지질막으로(PBS 내) 삽입될 때의 그의 2차 구조 상태에서의 나선도 증가가 존재한다. 펩티드의 나선도가 지질막에서 커지면, 이것은 지질막으로의 회합을 선호하는 것이며, 이는 이것이 안정하기 때문이다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 쯔비터이온성 지질 소포에서 21% 내지 50% 또는 21% 내지 30%의 나선 유도 증가를 경험한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 쯔비터이온성 지질 소포에서 하기 표 5에 설명된 나선 유도를 경험한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 쯔비터이온성 지질 소포에서 알파-나선형 상태로 접힌다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 나선도는 쯔비터이온성 지질 소포에서 83%이다. 구체적인 실시양태에서, 나선 유도는 원이색성에 따라 측정된다(예를 들어, 섹션 5.8 참고). 다른 실시양태에서, 단백질 알고리즘 또는 FTIR 분광광도법을 사용하여 나선 유도가 측정된다. 예를 들어, FTIR 분광광도법의 설명을 위한 문헌[Haris, Parvez I., and Dennis Chapman. "The conformational analysis of peptides using Fourier transform IR spectroscopy." *Biopolymers* **37.4**(1995): 251-263]을 참고한다.

표 5

펩티드	PBS에서의 나선 분율	리포솜에서의 나선 분율	나선 유도 분율	나선 유도율 %
TSG001(서열번호: 1)	0.56	0.83	0.27	27
TSG002(서열번호: 2)	0.42	0.64	0.22	22
TSG003(서열번호: 3)	0.37	0.66	0.29	29
TSG004(서열번호: 4)	0.24	0.51	0.27	27
TSG005(서열번호: 5)	0.41	0.65	0.24	24
TSG006(서열번호: 6)	0.17	0.26	0.09	9
TSG007(서열번호: 7)	0.65	0.68	0.03	3
TSG008(서열번호: 8)	0.38	0.56	0.18	18
TSG009(서열번호: 9)	0.51	0.71	0.2	20

임의의 구체적인 이론으로 구속하고자 하는 것은 아니지만, 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 막 곡률 센서(membrane curvature sensor)로서 작용하며, 이는 고도로 휜 막, 예를 들어 작은, 외막형 바이러스에 대해 우선적으로 활성이다. 예를 들어, 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 쯔비터이온성 지질 이중층으로의 강한 분배를 나타낸다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 지질-물 분배 계수(분배 상수로도 공지됨)는, 직경이 200nm 미만인 높은 곡률의 쯔비터이온성 지질 소포의 경우 약 10^5 이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 보다 큰 소포로는 무시할 정도로 분배된다. 무시할 정도의 분배란, 지질-물 분배 계수가 1×10^4 미만임을 의미한다. 구체적인 실시양태에서, 쯔비터이온성 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 지질 이중층으로의 펩티드의 분배는 형광분석법에 따라 측정된다(예를 들어, 섹션 5.8 참고).

구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 양이온성이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 순 전하(net charge)는 +1이다. 예를 들어, TSG001(서열번호: 1), TSG002(서열번호: 2),

TSG004(서열번호: 4), 및 TSG005(서열번호: 5) 각각의 순 전하는 +1이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 순 전하는 0이다. 예를 들어, TSG003(서열번호: 3), TSG006(서열번호: 6), TSG007(서열번호: 7), TSG008(서열번호: 8), 및 TSG009(서열번호: 9) 각각의 순 전하는 0이다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a, 2b 또는 4에 기술된 펩티드이다.

[0084] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 응집에 대한 낮은 경향을 갖는다. 응집에 대한 경향은, 280nm 파장에서의 흡광도 측정에 의해 결정될 수 있으며, 이는 트립토판, 티로신 및 페닐알라닌의 갯수에 의해 정의되는 몰 흡광 계수에 기초하여 펩티드의 몰 농도를 결정할 수 있다. 응집에 대한 낮은 경향(다시 말해서, 우수한 분산)은, 펩티드가 수용액(예를 들어, 증류수)에서 잘 재구성됨을 의미하고 60% 초과인 것으로 정의된다(여기서, %는 (흡광도 측정에 의해 측정된 몰 질량 실험치)/(건조 질량 및 분자량에 기초한 몰 질량 이론치) $\times$ 100으로 정의된다). 대조적으로, 응집에 대한 높은 경향성(다시 말해서, 불량한 분산)은 60% 미만으로 정의된다(여기서, %는 (흡광도 측정에 의해 측정된 몰 질량 실험치)/(펩티드의 건조 질량 및 분자량에 기초하여 계산된 몰 질량 이론치) $\times$ 100으로 정의된다).

[0085] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 섹션 5.7에서 기술된 바이러스에 대해 본원에 기술된 EC50를 갖는다. 당업계의 숙련자라면, "EC50"이 최대치 반응의 1/2를 달성하기 위해 요구되는 활성 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물)의 농도를 지칭함을 알고 있다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 EC50는 0.1 μ M 내지 20 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, EC50는 0.1 μ M 내지 2.5 μ M, 0.1 μ M 내지 5 μ M, 0.1 μ M 내지 10 μ M, 0.1 μ M 내지 15 μ M, 0.1 μ M 내지 20 μ M, 1 μ M 내지 2.5 μ M, 1 μ M 내지 5 μ M, 1 μ M 내지 15 μ M, 1 μ M 내지 15 μ M 또는 1 μ M 내지 20 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, EC50는 20 μ M 미만, 15 μ M 미만, 10 μ M 미만, 5 μ M 미만, 2.5 μ M 미만, 1 μ M 미만 또는 0.1 μ M 미만이다. 구체적인 실시양태에서, EC50는 섹션 5.8 및/또는 섹션 6에서 기술한 바와 같이 측정된다.

[0086] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 섹션 5.7에 기술된 바이러스에 대해 본원에서 기술한 IC50을 갖는다. 당업계의 숙련자라면, "IC50"이 소정의 생물학적 과정 또는 생물학적 과정(예를 들어 박테리아 또는 바이러스 감염)의 요소를 1/2로 억제하는데 요구되는 활성 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물)의 농도를 지칭함을 알고 있다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 IC50는 0.1 μ M 내지 20 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, IC50는 0.1 μ M 내지 2.5 μ M, 0.1 μ M 내지 5 μ M, 0.1 μ M 내지 10 μ M, 0.1 μ M 내지 15 μ M, 0.1 μ M 내지 20 μ M, 1 μ M 내지 2.5 μ M, 1 μ M 내지 5 μ M, 1 μ M 내지 10 μ M, 1 μ M 내지 15 μ M 또는 1 μ M 내지 20 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 IC50는 20 μ M 미만, 15 μ M 미만, 10 μ M 미만, 5 μ M 미만, 2.5 μ M 미만, 1 μ M 미만 또는 0.1 μ M 미만이다. 구체적인 실시양태에서, IC50는 섹션 5.8 및/또는 섹션 6에서 기술한 바와 같이 측정된다.

[0087] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 CC50을 갖는다. 당분야의 숙련자라면 "CC50"이 치료된 개체수의 세포의 1/2까지 세포독성하도록 하기 위해 요구되는 활성 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물)의 농도를 지칭함을 알고 있다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 CC50는 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 예를 들어 세포주로부터의 인간 세포)에서 1 μ M 내지 200 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, CC50는, 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 예를 들어 세포주로부터의 인간 세포)에서, 10 μ M 내지 25 μ M, 10 μ M 내지 50 μ M, 10 μ M 내지 100 μ M, 10 μ M 내지 150 μ M, 10 μ M 내지 200 μ M, 15 μ M 내지 25 μ M, 15 μ M 내지 50 μ M, 15 μ M 내지 100 μ M, 15 μ M 내지 150 μ M, 15 μ M 내지 200 μ M, 25 μ M 내지 50 μ M, 25 μ M 내지 100 μ M, 25 μ M 내지 150 μ M, 25 μ M 내지 200 μ M, 50 μ M 내지 75 μ M, 50 μ M 내지 100 μ M, 50 μ M 내지 125 μ M, 50 μ M 내지 150 μ M, 50 μ M 내지 200 μ M, 75 μ M 내지 100 μ M, 75 μ M 내지 125 μ M, 75 μ M 내지 150 μ M, 75 μ M 내지 200 μ M, 125 μ M 내지 150 μ M, 125 μ M 내지 200 μ M 또는 150 μ M 내지 200 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 CC50는 동물 세포(예를 들어, 인간 세포, 예를 들어 세포주로부터의 인간 세포)에서 10 μ M 초과, 25 μ M 초과, 50 μ M 초과, 75 μ M 초과, 100 μ M 초과, 125 μ M 초과 또는 150 μ M 초과이다. 구체적인 실시양태에서, CC50는 섹션 5.8 및/또는 섹션 6에서 설명한 바와 같이 측정된다.

[0088] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된 치료 지수("TI")를 갖는다. 당업계의 숙련자라면, 치료 지수가, 세포독성을 야기하는 활성 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물)의 양에 대한 치료 효과를 갖도록 요구되는 활성 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물)의 양의 비교를 지칭함을 알 것이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 TI는 1 내지 150이다. 구체적인 실시양태에서, TI는 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 15, 2 내지 20, 20 내지 25, 10 내지 25, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 125, 10 내지 150, 25 내지 50, 25 내지 100, 25 내지 125, 25 내지 150, 50 내지 75, 50 내지 100, 50 내지 125, 50 내지 150, 75 내지 100, 75 내지 125 또는 75 내지 150이

다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 TI는 10 초과, 25 초과, 50 초과, 75 초과, 100 초과 또는 125 초과이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 TI는 1 내지 150이다. 구체적인 실시양태에서, 뎅기열 혈청형 1(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1 PRS41393), 뎅기열 혈청형 2(예를 들어, 뎅기열 혈청형 2 뉴기니 C), 뎅기열 혈청형 3(예를 들어, 뎅기열 혈청형 3 H87), 뎅기열 혈청형 4(예를 들어, 뎅기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2)에 대해 TI는 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 15, 2 내지 20, 20 내지 25, 10 내지 25, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 125, 10 내지 150, 25 내지 50, 25 내지 100, 25 내지 125, 25 내지 150, 50 내지 75, 50 내지 100, 50 내지 125, 50 내지 150, 75 내지 100, 75 내지 125 또는 75 내지 150이다. 구체적인 실시양태에서, 뎅기열 혈청형 1(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1 PRS41393), 뎅기열 혈청형 2(예를 들어, 뎅기열 혈청형 2 뉴기니 C), 뎅기열 혈청형 3(예를 들어, 뎅기열 혈청형 3 H87), 뎅기열 혈청형 4(예를 들어, 뎅기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2)에 대해 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 TI는 10 초과, 25 초과, 50 초과, 75 초과, 100 초과 또는 125 초과이다. 구체적인 실시양태에서, TI는 섹션 5.8 및/또는 6에서 기술한 바와 같이 측정된다.

[0089] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 오르토크소바이러스과 바이러스에 의한 감염에 대한 항바이러스제로서 효과적이지 않다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 항바이러스제로서 효과적이지 않다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 단순 헤르페스 바이러스 1(HSV-1) 감염(예를 들어, 문헌[Kern et al., Antimicrob Agents Chemother. 49(3): 1039-1045(2005)]에 기술된 HSV-1에 의한 감염)에 대한 항바이러스제로서 효과적이지 않다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 라크로스(LaCrosse) 뇌염 바이러스(LACV) 감염(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 DQ380208.1 호와 같은, LACV H44-71017에 의한 감염)에 대한 항바이러스제로서 효과적이지 않다.

[0090] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 오르토크소바이러스과의 바이러스에 의한 감염에 대한 항바이러스제로서 효과적이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대한 항바이러스제로서 효과적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 단순 헤르페스 바이러스 1(HSV-1) 감염(예를 들어, 문헌[Kern et al., Antimicrob Agents Chemother. 49(3): 1039-1045(2005)]에 기술된 HSV-1에 의한 감염)에 대한 항바이러스제로서 효과적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 라크로스 뇌염 바이러스(LACV) 감염(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 DQ380208.1 호와 같은 LACV H44-71017에 의한 감염)에 대한 항바이러스제로서 효과적이다.

[0091] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 본원에 기술된, 혈액독소 수준, 예를 들어 용혈 활성을 갖는다. 당업계의 숙련자라면, 용혈 활성(예를 들어, 최소 용혈 농도("MHC")로서 계산됨)은 적혈구를 용해하기 위해 요구되는 활성 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물)의 최소 농도를 지칭한다. 구체적인 실시양태에서, 용혈 활성은 최소 용혈 농도이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MHC는 0.5 μ M 내지 100 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, MHC는 0.5 μ M 내지 10 μ M, 0.5 μ M 내지 25 μ M, 0.5 μ M 내지 50 μ M, 0.5 μ M 내지 100 μ M, 1 μ M 내지 5 μ M, 1 μ M 내지 10 μ M, 1 μ M 내지 25 μ M, 1 μ M 내지 50 μ M, 1 μ M 내지 100 μ M, 10 μ M 내지 15 μ M, 10 μ M 내지 25 μ M, 10 μ M 내지 50 μ M, 10 μ M 내지 100 μ M, 10 μ M 내지 15 μ M, 20 μ M 내지 30 μ M, 20 μ M 내지 50 μ M, 20 μ M 내지 100 μ M, 50 μ M 내지 75 μ M 또는 50 μ M 내지 100 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MHC는 2 μ M 초과, 5 μ M 초과, 10 μ M 초과, 25 μ M 초과, 50 μ M 초과 또는 75 μ M 초과이다. 구체적인 실시양태에서, MHC는 섹션 5.8 및/또는 6에 기술된 바와 같이 측정된다.

[0092] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 섹션 5.7에 기술된 박테리아에 대해, 본원에 기술된 최소 억제 농도("MIC")를 갖는다. 당업계의 숙련자라면, MIC가 박테리아의 가지적 성장을 억제하기 위해서 요구되는 활성 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물)의 최소 농도를 지칭함을 알 것이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 0.1 μ M 내지 20 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 0.1 μ M 내지 2.5 μ M, 0.1 μ M 내지 5 μ M, 0.1 μ M 내지 10 μ M, 0.1 μ M 내지 15 μ M, 0.1 μ M 내지 20 μ M, 1 μ M 내지 2.5 μ M, 1 μ M 내지 5 μ M, 1 μ M 내지 15 μ M, 1 μ M 내지 15 μ M 또는 1 μ M 내지 20 μ M이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 20 μ M 미만, 15 μ M 미만, 10 μ M 미만, 5 μ M 미만, 2.5 μ M 미만 또는 1 μ M 미만이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 0.1 μ g/mL 내지 64 μ g/mL이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의

MIC는 0.1 µg/mL 내지 2.5 µg/mL, 0.1 µg/mL 내지 5 µg/mL, 0.1 µg/mL 내지 10 µg/mL, 0.1 µg/mL 내지 15 µg/mL, 0.1 µg/mL 내지 20 µg/mL, 1 µg/mL 내지 2.5 µg/mL, 1 µg/mL 내지 5 µg/mL, 1 µg/mL 내지 15 µg/mL, 1 µg/mL 내지 15 µg/mL 또는 1 µg/mL 내지 20 µg/mL이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 20 µg/mL 미만, 15 µg/mL 미만, 10 µg/mL 미만, 5 µg/mL 미만, 2.5 µg/mL 미만 또는 1 µg/mL 미만이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 20 µg/mL 내지 25 µg/mL, 20 µg/mL 내지 30 µg/mL, 20 µg/mL 내지 35 µg/mL, 20 µg/mL 내지 40 µg/mL, 20 µg/mL 내지 45 µg/mL, 20 µg/mL 내지 50 µg/mL, 20 µg/mL 내지 55 µg/mL, 20 µg/mL 내지 60 µg/mL 또는 20 µg/mL 내지 64 µg/mL이다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 64 µg/mL 미만, 55 µg/mL 미만, 45 µg/mL 미만, 35 µg/mL 미만 또는 25 µg/mL 미만이다. 구체적인 실시양태에서, MIC는 섹션 5.8 및/또는 섹션 6에 기술된 바와 같이 측정된다.

[0093]

구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a, 표 2b 또는 표 4에 설명된 아미노산 서열을 포함하며 가닥에 16개 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고, (i) 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 따라 측정시, 인간 세포(예를 들어, 인간 세포주로부터의 인간 세포, 예를 들어 Caski, HEC1A, Caco-2, 및 ME180, 또는 인간 이외의 세포주로부터의 인간 이외의 세포, 예를 들어 배로, MDCK 또는 MCBK 세포)에서의 15 µM 내지 200 µM의 CC50, (ii) 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 측정시, 인간 적혈구 세포에 대한 2 µM 내지 100 µM의 MHC, 및 (iii) 1 내지 150의 TI를 나타낸다. 구체적인 실시양태에서, TI는 땀기열 혈청형 1(예를 들어, 땀기열 혈청형 1 PRS41393), 땀기열 혈청형 2(예를 들어, 땀기열 혈청형 2 뉴기니 C), 땀기열 혈청형 3(예를 들어, 땀기열 혈청형 3 H87), 땀기열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2)에 대해 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 15, 2 내지 20, 2 내지 25, 10 내지 25, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 125, 10 내지 150, 25 내지 50, 25 내지 100, 25 내지 125, 25 내지 150, 50 내지 75, 50 내지 100, 50 내지 125, 50 내지 150, 75 내지 100, 75 내지 125 또는 75 내지 150이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a, 표 2b 또는 표 4에 설명된 아미노산 서열로 구성되며, (i) 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 측정시, 인간 세포(예를 들어, 인간 세포주로부터의 인간 세포, 예를 들어 Caski, HEC1A, Caco-2, 및 ME180; 또는 인간 이외의 세포주로부터의 인간 이외의 세포, 예를 들어 배로, MDCK 또는 MCBK 세포)에서의 15 µM 내지 200 µM의 CC50, (ii) 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 측정시 인간 적혈구 세포에 대한 2 µM 내지 100 µM의 MHC, 및 (iii) 1 내지 150의 TI를 나타낸다. 구체적인 실시양태에서, TI는 땀기열 혈청형 1(예를 들어, 땀기열 혈청형 1 PRS41393), 땀기열 혈청형 2(예를 들어, 땀기열 혈청형 2 뉴기니 C), 땀기열 혈청형 3(예를 들어, 땀기열 혈청형 3 H87), 땀기열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D) 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2)에 대해 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 15, 2 내지 20, 2 내지 25, 10 내지 25, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 125, 10 내지 150, 25 내지 50, 25 내지 100, 25 내지 125, 25 내지 150, 50 내지 75, 50 내지 100, 50 내지 125, 50 내지 150, 75 내지 100, 75 내지 125 또는 75 내지 150이다. 이러한 실시양태에 따르면, 항감염성 펩티드는, 특정 실시양태에서, 황색포도상구균(예를 들어, 메티실린-감수성 및 메티실린-내성), 장구균(예를 들어, 반코마이신-감수성 및 반코마이신-내성), 연쇄구균(예를 들어, 페니실린-감수성 및 페니실린-내성), 탄저균, 녹농균, 모락셀라 카타랄리스, 헤모필루스 인플루엔자, 클로스트리듐 디피셀, 및 프로피오니박테리움 아크네에 대해 0.1 µM 내지 20 µM의 MIC를 나타낸다. 이러한 실시양태에 따르면, 항감염성 펩티드는, 특정 실시양태에서, 황색포도상구균(예를 들어, 메티실린-감수성 및 메티실린-내성), 장구균(예를 들어, 반코마이신-감수성 및 반코마이신-내성), 연쇄구균(예를 들어, 페니실린-감수성 및 페니실린-내성), 탄저균, 녹농균, 모락셀라 카타랄리스, 헤모필루스 인플루엔자, 클로스트리듐 디피셀, 및 프로피오니박테리움 아크네에 대해 0.1 µg/mL 내지 20 µg/mL의 MIC를 나타낸다.

[0094]

구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a, 표 2b 또는 표 4에서 설명된 아미노산 서열을 포함하고 가닥에 16개 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고, (i) 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 측정시 0.1 µM 내지 20 µM의 MIC, 및 (ii) 1 내지 100의 TI를 갖는다. 구체적인 실시양태에서, TI는 황색포도상구균(예를 들어, 메티실린-감수성 및 메티실린-내성), 장구균(예를 들어, 반코마이신-감수성 및 반코마이신-내성), 연쇄구균(예를 들어, 페니실린-감수성 및 페니실린-내성), 탄저균, 녹농균, 모락셀라 카타랄리스, 헤모필루스 인플루엔자, 클로스트리듐 디피셀, 및 프로피오니박테리움 아크네에 대해 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 15, 2 내지 20, 2 내지 25, 10 내지 25, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 125, 10 내지 150, 25 내지 50, 25 내지 100, 25 내지 125, 25 내지 150, 50 내지 75 또는 50 내지 100이다. 이러한 실시양태에 따르면, 항감

염성 펩티드는, 특정 실시양태에서, *황색포도상구균*(예를 들어, 메티실린-감수성 및 메티실린-내성), *장구균*(예를 들어, 반코마이신-감수성 및 반코마이신-내성), *연쇄구균*(예를 들어, 페니실린-감수성 및 페니실린-내성), *탄저균*, *녹농균*, *모락셀라 카타칼리스*, *헤모필루스 인플루엔자*, *클로스트리듐 디피셀*, 및 *프로피오니박테리움 아크네*에 대해 0.1 µg/mL 내지 20 µg/mL의 MIC를 나타낸다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a, 표 2b 또는 표 4에 설명된 아미노산 서열로 구성되며 (i) 당업계 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 측정시 0.1 µM 내지 20 µM의 MIC를 갖고, (ii) 1 내지 100의 TI를 갖는다. 구체적인 실시양태에서, TI는 *황색포도상구균*(예를 들어, 메티실린-감수성 및 메티실린-내성), *장구균*(예를 들어, 반코마이신-감수성 및 반코마이신-내성), *연쇄구균*(예를 들어, 페니실린-감수성 및 페니실린-내성), *탄저균*, *녹농균*, *모락셀라 카타칼리스*, *헤모필루스 인플루엔자*, *클로스트리듐 디피셀*, 및 *프로피오니박테리움 아크네*에 대해 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 15, 2 내지 20, 20 내지 25, 10 내지 25, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 125, 10 내지 150, 25 내지 50, 25 내지 100, 25 내지 125, 25 내지 150, 50 내지 75 또는 50 내지 100을 갖는다. 이러한 실시양태에 따르면, 항감염성 펩티드는, 특정 실시양태에서, *황색포도상구균*(예를 들어, 메티실린-감수성 및 메티실린-내성), *장구균*(예를 들어, 반코마이신-감수성 및 반코마이신-내성), *연쇄구균*(예를 들어, 페니실린-감수성 및 페니실린-내성), *탄저균*, *녹농균*, *모락셀라 카타칼리스*, *헤모필루스 인플루엔자*, *클로스트리듐 디피셀*, 및 *프로피오니박테리움 아크네*에 대해 0.1 µg/mL 내지 20 µg/mL의 MIC를 나타낸다. 이러한 실시양태에 따르면, 항감염성 펩티드는, 특정 실시양태에서, 땀기열 혈청형 1(예를 들어, 땀기열 혈청형 1 PRS41393), 땀기열 혈청형 2(예를 들어, 땀기열 혈청형 2 뉴기니 C), 땀기열 혈청형 3(예를 들어, 땀기열 혈청형 3 H87), 땀기열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2)에 대해 2 내지 5, 2 내지 10, 2 내지 15, 2 내지 20, 20 내지 25, 10 내지 25, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 125, 10 내지 150, 25 내지 50, 25 내지 100, 25 내지 125, 25 내지 150, 50 내지 75, 50 내지 100, 50 내지 125, 50 내지 150, 75 내지 100, 75 내지 125 또는 75 내지 150의 TI를 나타낸다.

[0095] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 증류수에서 가용성이다(예를 들어, 매우 가용성이다). 증류수 또는 또다른 수용액에서의 항감염성 펩티드의 용해도는, 당업계에 공지되거나 본원에 기술된 임의의 기법에 따라 측정될 수도 있다(섹션 6 참고). 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상은, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법을 사용하여 증류수에서 재구성된다.

[0096] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 비-면역원성이거나 낮은 면역원성을 갖는다. 당업계의 숙련자들에게 공지된 임의의 기법은 항감염성 펩티드의 면역원성을 평가하기 위해서 사용될 수 있다.

[0097] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 막-파열(membrane-disrupting) 기작을 통해 작용한다. 막-파열 기작의 예는 하기 중 하나 이상을 포함한다: 막에서의 공극 형성, 막 가용화, 막 유동성의 손상, 막 표면의 코팅, 및 막에서의 병원균성 단백질 또는 당의 기능 또는 막 구조의 형태학적 변화를 유발하는 임의의 과정. 이러한 방법은 물리적 및/또는 화학적 방법에 의해 발생할 수 있다.

[0098] 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 섹션 6에 기술된 항감염성 펩티드이다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 섹션 5.2에서 기술된 바와 같이 폐길화 또는 개질화된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 섹션 5.3에서 기술된 바와 같이 합성된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 섹션 5.4에 기술된 바와 같이 조성물의 일부로서 제형화된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 섹션 5.5에 기술된 방법으로 사용된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 섹션 5.8에 기술된 분석법에 사용된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 섹션 5.9에 기술된 키트의 구성요소이다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 다중결합된다(multimerized). 멀티머는 2개, 3개 또는 그 초과 항감염성 펩티드를 포함할 수도 있다.

[0100] 하나의 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2a에 기술된 펩티드이다. 하나의 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 2b에 기술된 펩티드이다. 하나의 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표 4의 펩티드이다.

[0101] 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 단리된 것이다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 합성된 것이다.

[0102] 5.2 폐길화 항감염성 펩티드

[0103] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드(섹션 5.1 및 섹션 6 참고)는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)

중합체(들)로 개질된다("항감염성 펩티드"는, 본원에 사용시, 섹션 5.1 및 6에 기술된 펩티드 뿐만 아니라 그의 폐길화 형태를 포함한다). 예를 들어, 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체에 연결된다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 표 2a 또는 표 2b에 설명된 아미노산 서열을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체에 연결되며, 여기서 펩티드는 표 4에 기술된 아미노산 서열을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된다. 특정 실시양태에서, PEG 중합체(들)은 펩티드에 공유결합된다. 다른 실시양태에서, PEG 중합체(들)은 펩티드에 비-공유결합된다. 구체적인 실시양태에서, PEG 중합체(들)은 펩티드에 직접적으로 연결된다. 다른 실시양태에서, PEG 중합체(들)은 펩티드에 간접적으로 연결된다. 구체적인 실시양태에서, PEG 중합체(들)의 분자량 범위는 500 내지 1,000달톤, 500 내지 2,000달톤, 500 내지 3,000달톤, 500 내지 4,000달톤 또는 500 내지 5,000달톤이다. 구체적인 실시양태에서, PEG 중합체의 분자량 범위는 1,000 내지 5,000달톤, 2,000 내지 5,000달톤, 3,000 내지 5,000달톤 또는 4,000 내지 5,000달톤이다. 또다른 실시양태에서, PEG 중합체(들)의 분자량은 500 내지 5,000달톤이다. PEG 중합체(들)은 분지될 수 있거나, 분지되지 않을 수 있거나, 두 갈래로 갈라질 수도 있다. 특정 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체는 분지되어 있다. 일부 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체는 분지되어 있지 않다. 특정 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체는 두 갈래로 갈라져 있다.

[0104] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 하나의 PEG 단량체를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 올리고머화된 PEG(PEG 중합체)를 함유한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 2개 내지 수백개의 PEG 단량체를 함유한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 1 내지 5개, 5 내지 10개, 10 내지 15개, 15 내지 20개, 10 내지 20개, 20 내지 25개, 20 내지 30개, 30 내지 40개, 40 내지 50개, 50 내지 60개, 60 내지 70개, 70 내지 80개, 80 내지 90개, 90 내지 100개 또는 100 내지 200개의 PEG 유닛을 함유한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 24개의 PEG 단량체를 함유한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 2개의 PEG 중합체를 함유하되, 여기서 각각의 PEG 중합체는 12개의 PEG 단량체를 함유한다.

[0105] 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 예를 들어 펩티드의 N-말단, 펩티드의 C-말단, 펩티드의 리신 잔기 또는 펩티드의 아르기닌 잔기에서 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체에 연결될 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체는 펩티드의 N-말단에 연결된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체는 펩티드의 C-말단에 연결된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체는 펩티드의 리신 잔기에 연결된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체는 펩티드의 아르기닌 잔기에 연결된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는, 펩티드의 N-말단, 펩티드의 C-말단, 펩티드의 리신, 및/또는 펩티드의 아르기닌 잔기 중 2 이상에서 2개 이상의 PEG 중합체에 연결된다.

[0106] 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 SGWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 1)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 24-유닛 PEG 중합체를 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 2)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 24-유닛 PEG 중합체를 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 3)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 24-유닛 PEG 중합체를 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 4)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 24-유닛 PEG 중합체를 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 24-유닛 PEG 중합체를 함유한다.

[0107] 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 SGWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 1)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 2개의 12-유닛 PEG 중합체들을 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 2)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 2개의 12-유닛 PEG 중합체들을 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 3)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-

말단에 연결된 2개의 12-유닛 PEG 중합체들을 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSSWLRDVWTKLQSWL(서열번호: 4)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 2개의 12-유닛 PEG 중합체들을 함유한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 아미노산 서열 GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6)을 포함하거나, 이것으로 필수적으로 구성되거나, 이것으로 구성된 항감염성 펩티드는 항감염성 펩티드의 N-말단에 연결된 2개의 12-유닛 PEG 중합체들을 함유한다. 본원에 사용될 때, "PEG12"는 12개의 PEG 단량체 유닛의 PEG 중합체를 지칭한다.

[0108] 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드(여기서, 펩티드는 가닥에 16 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고 표 2a 또는 표 2b에 기술된 아미노산 서열을 포함한다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드(여기서, 펩티드는 표 2a 또는 표 2b에 기술된 아미노산 서열로 구성된다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드(여기서, 펩티드는 가닥에 16 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고 표 4에 기술된 아미노산 서열을 포함한다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드(여기서, 펩티드는 표 4에 기술된 아미노산 서열로 구성된다). 특정 실시양태에서, 펩티드는 C-말단에서 아미드화된다.

[0109] 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드- NH_2 (여기서, 펩티드는 가닥에 16 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고 표 2a 또는 표 2b에 기술된 아미노산 서열을 포함한다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드- NH_2 (여기서, 펩티드는 표 2a 또는 표 2b에 기술된 아미노산 서열로 구성된다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드- NH_2 (여기서, 펩티드는 가닥에 16 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고 표 4에 기술된 아미노산 서열을 포함한다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드- NH_2 (여기서, 펩티드는 표 4에 기술된 아미노산 서열로 구성된다). 특정 실시양태에서, 펩티드는 C-말단에서 아미드화된다.

[0110] 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드-COOH(여기서, 펩티드는 가닥에 16 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고 표 2a 또는 표 2b에 기술된 아미노산 서열을 포함한다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드-COOH(여기서, 펩티드는 표 2a 또는 표 2b에 기술된 아미노산 서열로 구성된다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드-COOH(여기서, 펩티드는 가닥에 16 내지 24개의 아미노산 잔기를 갖고 표 4에 기술된 아미노산 서열을 포함한다). 구체적인 실시양태에서, 폐길화 펩티드는 하기 구조를 포함한다: NH_2 -PEG12-아미드-PEG12-펩티드-COOH(여기서, 펩티드는 표 4에 기술된 아미노산 서열로 구성된다).

[0111] 특정 실시양태에서, 친수성 중합체가 항감염성 펩티드에 추가된다. 친수성 중합체는 항감염성 펩티드에 (직접으로 또는 간접적으로) 연결될 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 연결기(예를 들어, 1 내지 5개, 5 내지 10개 또는 1 내지 10개의 아미노산 연결기, 예를 들어 글리신 연결기)를 사용하여 친수성 중합체를 항감염성 펩티드에 연결한다. 친수성 중합체는 항감염성 펩티드에 공유결합으로 또는 비-공유결합으로 연결될 수도 있다. 친수성 중합체는 PEG의 기능상 유사체인 기본적으로 비구조화된(unstructured), 친수성 아미노산 중합체일 수 있다. 친수성 중합체의 예는 XTEN(아뮤닉스(Amunix); 이것은 864개 아미노산 길이를 갖고 6개의 아미노산(A, E, G, P, S 및 T)으로 구성된다), PAS(XL-프로틴 게임베하(XL-Protein GmbH); 단지 3종의 작은 비-하전된 아미노산인 프롤린, 알라닌 및 세린만으로 심지어 보다 제한된 세트로 구성된 랜덤 코일 중합체), 폴리(메타크릴레이트), 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴산, 폴리아크릴아미드, N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아미드(HPMA), 다이비닐 에터-말레산 무수물(다이베마(DIVEMA)), 폴리옥사졸린, 폴리포스페이트, 폴리포스파젠, 및 통상적인 PEG의 유도체(예를 들어, 하이드록시-PEG)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 2개, 3개 또는 그 초과인 친수성 중합체는 항감염성 펩티드에 연결된다. 친수성 중합체(들)은 C-말단에서, N-말단에서 또는 C-말단과 N-말단 둘 다에서 펩티드에 연결될 수 있다.

[0112] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6에서) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법에 의해 평가시, 생체 내에서 펩티드의 반감기를 증가시킨다. 예를 들어, 펩티드의 반감기의 평가 기법의 설명에 대한 문헌으로서, 본

원에서 참고로 인용되는 문헌[Bird, Gregory H., et al. "Hydrocarbon double-stapling remedies the proteolytic instability of a lengthy peptide therapeutic." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.32(2010): 14093-14098]를 참고한다. 예를 들어, 하나의 인간 이외의 동물들(예를 들어, 마우스)에게 특정 농도의 항감염성 펩티드가 투여될 수도 있고, 동일한 종류의 또다른 인간 이외의 동물들(예를 들어, 마우스)에게는 폐길화되거나 친수성 중합체를 포함하는 동일한 항감염성 펩티드가 투여될 수도 있다. 펩티드들을 투여한 후 다양한 시점에서, 각각의 동물로부터 혈액을 뽑아, 각각의 시점에서 각각의 동물로부터의 혈액 내 펩티드의 농도를, 예를 들어 액체 크로마토그래피/질량 분석법(LC/MS)에 의해 평가할 수도 있다.

[0113]

특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법에 의해 평가할 때, 생체내 펩티드의 반감기를 2 내지 5배, 2 내지 10배, 2 내지 20배, 2 내지 25배, 2 내지 50배, 2 내지 75배 또는 2 내지 100배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법에 의해 평가할 때, 생체내 펩티드의 반감기를 5 내지 10배, 5 내지 20배, 5 내지 25배, 5 내지 50배, 5 내지 75배 또는 5 내지 100배 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법에 의해 평가할 때, 생체내 펩티드의 반감기를 10 내지 20배, 10 내지 25배, 10 내지 50배, 10 내지 75배 또는 10배 내지 100배 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법에 의해 평가할 때, 생체내 펩티드의 반감기를 25배 내지 50배, 25 내지 75배 또는 25 내지 100배 증가시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법에 의해 평가할 때, 생체내 펩티드의 반감기를 50 내지 75배 또는 2 내지 100배 증가시킨다.

[0114]

구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 평가할 때, 외피보유 바이러스(enveloped virus)(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1 PRS41393), 뎅기열 혈청형 2(예를 들어, 뎅기열 혈청형 2 뉴기니 C), 뎅기열 혈청형 3(예를 들어, 뎅기열 혈청형 3 H87), 뎅기열 혈청형 4(예를 들어, 뎅기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대한 펩티드의 EC50이 2 내지 5배 초과로, 2 내지 10배 초과로, 2 내지 20배 초과로, 2 내지 25배 초과로, 2 내지 50배 초과로 또는 2 내지 75배 초과로 증가시키지 않는다. 일부 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 평가할 때, 외피보유 바이러스(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1 PRS41393), 뎅기열 혈청형 2(예를 들어, 뎅기열 혈청형 2 뉴기니 C), 뎅기열 혈청형 3(예를 들어, 뎅기열 혈청형 3 H87), 뎅기열 혈청형 4(예를 들어, 뎅기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대해 펩티드의 EC50을 5 내지 10배 초과로, 5 내지 20배 초과로, 5 내지 25배 초과로, 5 내지 50배 초과로 또는 5 내지 75배 초과로 증가시키지 않는다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 평가할 때, 외피보유 바이러스(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1 PRS41393), 뎅기열 혈청형 2(예를 들어, 뎅기열 혈청형 2 뉴기니 C), 뎅기열 혈청형 3(예를 들어, 뎅기열 혈청형 3 H87), 뎅기열 혈청형 4(예를 들어, 뎅기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대해 펩티드의 EC50을 10 내지 20배 초과로, 2 내지 25배 초과로, 10 내지 50배 초과로 또는 10 내지 75배 초과로 증가시키지 않는다. 일부 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 폐길화(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 기법에 의해 평가할 때, 외피보유 바이러스(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1(예를 들어, 뎅기열 혈청형 1 PRS41393), 뎅기열 혈청형 2(예를 들어, 뎅기열 혈청형 2 뉴기니 C), 뎅기열 혈청형 3(예를 들어, 뎅기열 혈청형 3 H87), 뎅기열 혈청형 4(예를 들어, 뎅기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대해 펩티드의 EC50을 10 내지 20배 초과로, 2 내지 25배 초과로, 10 내지 50배 초과로 또는 10 내지 75배 초과로 증가시키지 않는다.

열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대해 펩티드의 EC50을 25 내지 50배 초과로 또는 25 내지 75배 초과로 증가시키지 않는다.

[0115] 구체적 실시양태에서, SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1)을 포함하거나 이것으로 필수적으로 구성되거나 이것으로 구성된 펩티드의 폐길화는, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 분석법을 사용하여, 섹션 6에 기술된 적절한 양으로, 외피보유 바이러스(예를 들어, 땀기열 혈청형 1(예를 들어, 땀기열 혈청형 1 PRS41393), 땀기열 혈청형 2(예를 들어, 땀기열 혈청형 2 뉴기니 C), 땀기열 혈청형 3(예를 들어, 땀기열 혈청형 3 H87), 땀기열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대한 펩티드의 EC50을 증가시킨다. 또다른 구체적 실시양태에서, GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2)를 포함하거나 이것으로 필수적으로 구성되거나 이것으로 구성된 펩티드의 폐길화는, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 분석법을 사용하여, 섹션 6에 기술된 적절한 양으로, 외피보유 바이러스(예를 들어, 땀기열 혈청형 1(예를 들어, 땀기열 혈청형 1 PRS41393), 땀기열 혈청형 2(예를 들어, 땀기열 혈청형 2 뉴기니 C), 땀기열 혈청형 3(예를 들어, 땀기열 혈청형 3 H87), 땀기열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대한 펩티드의 EC50을 증가시킨다.

[0116] 구체적 실시양태에서, SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1)을 포함하거나 이것으로 필수적으로 구성되거나 이것으로 구성된 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는, 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 분석법을 사용할 때, 섹션 6에 기술된 적절한 양으로, 외피보유 바이러스(예를 들어, 땀기열 혈청형 1(예를 들어, 땀기열 혈청형 1 PRS41393), 땀기열 혈청형 2(예를 들어, 땀기열 혈청형 2 뉴기니 C), 땀기열 혈청형 3(예를 들어, 땀기열 혈청형 3 H87), 땀기열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대한 펩티드의 EC50을 증가시킨다. 또다른 구체적 실시양태에서, GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2)을 포함하거나 이것으로 필수적으로 구성되거나 이것으로 구성된 펩티드로의 친수성 중합체의 첨가는 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 분석법을 사용하여, 섹션 6에 기술된 적절한 양으로, 외피보유 바이러스(예를 들어, 땀기열 혈청형 1(예를 들어, 땀기열 혈청형 1 PRS41393), 땀기열 혈청형 2(예를 들어, 땀기열 혈청형 2 뉴기니 C), 땀기열 혈청형 3(예를 들어, 땀기열 혈청형 3 H87), 땀기열 혈청형 4(예를 들어, 땀기열 혈청형 4 H241), 치쿤구니아 바이러스(예를 들어, 치쿤구니아 바이러스 181/25), 황열병 바이러스(예를 들어, 황열병 바이러스 17D), 및 일본 뇌염 바이러스(예를 들어, 일본 뇌염 바이러스 14-14-2), 에볼라 바이러스 및/또는 마르부르크 바이러스)에 대한 펩티드의 EC50을 증가시킨다.

[0117] 본원에 사용될 때, 숫자와 함께 사용될 때, "약" 또는 "대략적으로"라는 용어는 지칭된 숫자의 1%, 5% 또는 10% 내의 임의의 숫자임을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 또는 "대략적으로"는 언급된 정확한 숫자를 지칭한다.

[0118] 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1 및 6 참고)는 펩티드의 폐길화에 대해 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라 또는 본원에 기술된 임의의 방법(예를 들어 섹션 6 참고)에 따라, 하나, 2개 또는 그 초과 PEG 중합체에 연결될 수 있다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1 및 6 참고)는 당업계의 숙련자들에게 공지된 기법을 사용하여 하나, 2개 또는 그 초과 친수성 중합체에 연결될 수 있다. 본원에 제공된 방법은, 다르게 언급하지 않는 한, 분자생물학, 미생물학, 유전자 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성과 개질, 핵산 혼성화, 및 당업계의 기술에서의 관련 분야를 포괄한다.

[0119] 구체적 실시양태에서, 섹션 5.1에 기술된 항감염성 펩티드는 당분야의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 기법에 의해 폐길화된다. 또다른 구체적 실시양태에서, 섹션 6에 기술된 항감염성 펩티드는 당분야의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 기법에 의해 폐길화된다. 또다른 구체적 실시양태에서, 폐길화 항감염성 펩티드는 섹션 5.3에 기술된 바와 같이 합성된다. 구체적 실시양태에서, 폐길화 항감염성 펩티드는 섹션 5.4에 기술된 바와 같은 조성물의 일부로서 제형화된다. 구체적 실시양태에서, 폐길화 항감염성 펩티드는 섹션 5.5에 기술된 방법에 사용된다. 구체적 실시양태에서, 폐길화 항감염성 펩티드는 섹션 5.8에 기술된 분석법에 사용된다. 구체적 실시양태에서, 폐길화 항감염성 펩티드는 섹션 5.9에 기술된 키트의 구성요

소이다.

- [0120] 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과의 친수성 중합체에 연결된 항감염성 펩티드는 섹션 5.4에 기술된 조성물의 일부로서 제형화된다. 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과의 친수성 중합체에 연결된 항감염성 펩티드는 섹션 5.5에 기술된 방법에 사용된다. 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과의 친수성 중합체에 연결된 항감염성 펩티드는 섹션 5.8에 기술된 분석법에 사용된다. 구체적인 실시양태에서, 하나, 2개 또는 그 초과의 친수성 중합체에 연결된 항감염성 펩티드는 섹션 5.9에 기술된 키트의 구성요소이다.
- [0121] 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 단리된 것이다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 합성된 것이다.
- [0122] **5.3 항감염성 펩티드의 합성**
- [0123] 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2, 및 섹션 6 참고)는, 펩티드의 합성에 대해 당 업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 특히, 화학적 합성 또는 재조합 발현 기법에 의해, 또는 본원에 기술된 임의의 방법에 의해(예를 들어, 섹션 6 참고) 제조될 수 있다. 본원에 제공된 방법은, 다르게 언급되지 않는 한, 분자 생물학, 미생물학, 유전자 분석, 재조합 DNA, 유기 화학, 생화학, PCR, 올리고뉴클레오타이드 합성 및 개질, 핵산 혼성화, 및 당분야의 기술 내의 관련 분야에서의 통상적인 기법을 포괄한다. 이들 기법들은 본원에서 언급된 참고문헌들에 기술되어 있고 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌[Maniatis *et al.*(1982) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]; 문헌[Sambrook *et al.*(1989), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press]; 문헌[Sambrook *et al.* (2001) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons(1987 and annual updates)]; 문헌[Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons(1987 and annual updates) Gait(ed.)(1984) Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press]; 문헌[Eckstein(ed.)(1991) Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, IRL Press; Birren *et al.*(eds.)(1999) Genome Analysis: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press]을 참고한다.
- [0124] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 합성으로 제조된다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 통상적인 단계별 용액 또는 고상 합성을 사용하여 제조될 수도 있다(예를 들어, 문헌[Chemical Approaches to the Synthesis of peptides and Proteins, Williams *et al.*, Eds., 1997, CRC Press, Boca Raton Fla.]과 여기에 인용된 참고문헌; 문헌[Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, Atherton & Sheppard, Eds., 1989, IRL Press, Oxford, England]과 여기에 인용된 참고문헌 참고).
- [0125] 대안으로, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 예를 들어 문헌[Liu *et al.*, 1996, Tetrahedron Lett. 37(7):933-936]; 문헌[Baca, *et al.*, 1995, J. Am. Chem. Soc. 117:1881-1887]; 문헌[Tam *et al.*, 1995, Int. J. Peptide Protein Res. 45:209-216]; 문헌[Schnolzer and Kent, 1992, Science 256:221-225]; 문헌[Liu and Tarn, 1994, J. Am. Chem. Soc. 116(10):4149-4153]; 문헌[Liu and Tarn, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:6584-6588]; 문헌[Yamashiro and Li, 1988, Int. J. Peptide Protein Res. 31:322-334]에 기술된 바와 같이, 분절 축합에 의해 제조될 수도 있다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 합성하는데 유용한 다른 방법들은 문헌[Nakagawa *et al.*, 1985, J. Am. Chem. Soc. 107:7087-7092]에 기술되어 있다.
- [0126] 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 표준 F-moc 고상 합성법에 의해 만들어진다. 예를 들어, 항감염성 펩티드는 표준 F-moc 고상 합성법에 의해 만들어지고 역상, 고-성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제된다. 정제된 펩티드의 분자량은 MALDI 질량 분석기에 의해 측정된다. 동결건조된 펩티드 샘플은 장기간 저장을 위해 -20℃로 유지된다. 부분표본(aliquot)은 상온에서 탈이온수에 상기 펩티드를 2mg/mL의 스탁 농도까지 용해시킴으로써 제조되고, 그다음 사용할 때까지 -20℃로 저장된다. 용액 내 펩티드의 몰 농도는 280nm에서 흡광도 측정에 의해 측정시, 아미노산 서열 내에 존재하는 각각의 방향족 트립토판 잔기의 몰 흡광 계수를 고려함으로써 계산된다.
- [0127] 연결기를 포함하는 항감염성 펩티드는 합성 중 적절한 단계에서 항감염성 펩티드에 연결기(들)를 첨가함으로써 합성될 수 있다. 적합한 보호용 반응식 및 화합물질은 공지되어 있으며, 당업계의 숙련자들에게 명백할 것이다.
- [0128] 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 재조합으로 제조된다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된(예를 들어, 섹션 5.1 및 6) 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열이 본원에 제공된다. 유전자 코드의 축중으로 인하여, 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 임의의 핵산이 본원에 포함된다. 구체적인 실시양태에서,

표 2a 또는 표 2b에 열거된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열이 본원에 제공된다. 또다른 실시양태에서, 표 4에 열거된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열이 본원에 제공된다. 구체적인 실시양태에서, 섹션 6에 기술된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열이 본원에 제공된다.

[0129] 본원에 사용될 때, 용어 "핵산"은 DNA 분자들(예를 들어, cDNA 또는 게놈 DNA)과 RNA 분자들(예를 들어, mRNA), 및 뉴클레오타이드 유사체를 사용하여 발생된 DNA 또는 RNA의 유사체를 포괄하고자 한다. 핵산은 단일-가닥 또는 이중-가닥일 수 있다.

[0130] 또한, 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열에 혼성화(hybridizing)할 수 있는 핵산 서열이 본원에서 제공된다. 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산의 분절에 혼성화할 수 있는 핵산이 본원에 제공된다. 다른 실시양태에서, 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산의 전체 가닥에 혼성화할 수 있는 핵산이 본원에 제공된다. 핵산에 대한 혼성화 조건에 대한 일반적인 파라미터들은 하기 문헌에 기술되어 있다: 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning - A Laboratory Manual(2nd Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York(1989)] 및 문헌[Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, vol. 2, Current Protocols Publishing, New York(1994)]. 혼성화는 고도로 가혹한 조건, 중간으로 가혹한 조건 또는 낮게 가혹한 조건 하에서 수행될 수도 있다. 당업계의 숙련자라면, 낮은, 중간 및 높은 가혹한 조건이 서로 상호작용하고 또한 문제의 핵산에 의존하는 많은 인자들에 따르게 된다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 높은 가혹한 조건은 핵산(들)의 용점과 5°C 이내의 온도, 낮은 염 농도(예를 들어, 250 mM 미만), 및 높은 보조-용매 농도(예를 들어, 1-20%의 보조-용매, 예를 들어, DMSO)를 포함할 수도 있다. 다른 한편으로, 낮은 가혹한 조건은, 핵산(들)의 용점 밑으로 10°C 초과하는 온도, 높은 염 농도(예를 들어, 1000 mM 초과) 및 보조-용매의 부재를 포함한다.

[0131] 일부 실시양태에서, 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열이 분리된다. 특정 실시양태에서, "단리된" 핵산 서열은, 핵산의 천연 공급원에 존재하는 다른 핵산 분자들로부터 분리된 핵산 분자를 지칭한다. 다시 말해서, 단리된 핵산 서열은 천연적으로 이것과 회합되지 않은 이중 핵산을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, "단리된" 핵산 서열, 예를 들어 cDNA 분자에는 실질적으로 다른 세포 물질, 또는 재조합 기법에 의해 제조되는 경우의 배양 배지, 또는 화학적으로 합성되는 경우의 화학적 전구체 또는 기타 화합물질이 없을 수 있다. "실질적으로 세포 물질이 없는"이라는 용어는, 핵산 서열이, 이것이 분리되거나 재조합으로 제조된 세포의 세포 구성요소들로부터 분리되어 있는 핵산 서열의 제제를 의미한다. 따라서, 세포 물질이 실질적으로 없는 핵산 서열은 다른 핵산 서열의 (건조 중량 기준으로) 약 30중량% 미만, 약 20중량% 미만, 약 10중량% 미만 또는 약 5중량% 미만을 갖는 핵산 서열의 제제를 포함한다. "실질적으로 배양 배지가 없는"이라는 용어는 제제의 체적의 약 50% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만 또는 약 5% 미만으로 배양 배지가 존재하는 핵산 서열의 제제를 포함한다. "실질적으로 화학적 전구체 또는 다른 화합물질이 없는"이라는 용어는, 핵산 서열의 합성에 동반되는 화학적 전구체 또는 다른 화합물질로부터 핵산 서열이 분리되어 있는 제제를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 핵산 서열의 이러한 제제는 관심있는 핵산 서열 이외의 화학적 전구체 또는 화합물을 (건조 중량 기준으로) 약 50중량% 미만, 약 30중량% 미만, 약 20중량% 미만, 약 10중량% 미만, 약 5중량% 미만으로 갖는다.

[0132] 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는, 발현 벡터를 비롯한, 벡터들이 본원에 제공된다. 구체적인 실시양태에서, 벡터는 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열의 발현을 지향할 수 있는 발현 벡터이다. 발현 벡터들의 비-제한적인 예는, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 플라스미드 및 바이러스 벡터, 예를 들어 복제 결함 레트로바이러스, 아데노바이러스, 아데노-회합 바이러스 및 바콜로바이러스를 포함한다. 발현 벡터는 또한, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 형질전환 동물 및 포유동물 이외의 세포/유기체, 예를 들어 포유동물 N-연결된 글리코실화를 수행하도록 유전자조작된 포유동물 세포/유기체를 포함할 수도 있다.

[0133] 발현 벡터는 숙주 세포에서 핵산의 발현에 적합한 형태로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 발현 벡터는 발현될 핵산에 작동가능하게 연결된 것으로, 발현을 위해 사용될 숙주 세포를 기반으로 선택된 하나 이상의 조절 서열(regulatory sequence)을 포함한다. 발현 벡터에서, "작동가능하게 연결된"이라는 용어는, (예를 들어, 생체내 전사/번역 시스템에서 또는 숙주 세포로 벡터가 도입될 때 숙주 세포에서) 관심있는 핵산 서열의 발현을 허용하는 방식으로 관심있는 핵산 서열이 조절 서열(들)에 연결됨을 의미한다. 조절 서열은 프로모터, 증진제 및 기타 발현 제어 구성요소(예를 들어, 폴리아데닐화 신호)를 포함한다. 조절 서열은 많은 유형의 숙주 세포에서 핵산 서열의 구성적 발현을 지향하는 것, 특정 숙주 세포(예를 들어, 조직-특이적 조절 서열)에서만 핵산 서열의 발현을 지향하는 것, 및 구체적인 시약(예를 들어 유도가능한 조절 서열)에 의해 자극될 때, 핵산 서열의 발현을 지향하는 것을 포함한다. 당업계의

숙련자들에게, 발현 벡터의 디자인이 형질전환될 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질 발현의 수준 등의 선택과 같은 인자들에 좌우될 수 있음을 알 것이다. "숙주 세포"라는 용어는 핵산 서열 및 이러한 세포의 자손 또는 증식 자손으로 형질전환(tranformation)되거나 형질주입(transfection)되는 특정 대상 세포를 포괄하도록 의도된다. 그러한 세포의 자손은, 후속 세대에서 발생할 수도 있는 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해, 또는 숙주 세포 계능으로의 핵산 서열의 통합으로 인해, 핵산 서열로 형질전환되거나 형질주입된 모세포와 동일하지 않을 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 숙주 세포는 세포주이다.

[0134] 발현 벡터는 전핵 세포(예를 들어, *이. 콜라이*) 또는 진핵 세포(예를 들어, 곤충 세포(박콜로바이러스 발현 벡터를 사용함, 예를 들어 본원에서 그 전체를 참고로 인용하는 문헌[Treanor et al., 2007, JAMA, 297(14):1577-1582] 참고), 효모 세포, 식물 세포, 우유, 조류 또는 포유동물 세포)를 사용하여 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 발현을 위해 고안될 수 있다. 효모 숙주 세포의 예는, 이로서 한정하는 것은 아니지만, *에스. 폼베*(*S. pombe*) 및 *에스. 세레비시아*(*S. cerevisiae*)를 포함한다. 조류 세포의 예는 이로서 한정하는 것은 아니지만, EB66 세포를 포함한다. 포유동물 숙주 세포의 예는, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 클루셀 퍼(Cruce11 Per).C6 세포, 베로 세포, CHO 세포, VERO 세포, BHK 세포, HeLa 세포, COS 세포, MDCK 세포, 293 세포, 3T3 세포 또는 WI38 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 골수종 세포, 예를 들어, NS0 세포, 45.6 TG1.7 세포, AF-2 클론 9B5 세포, AF-2 클론 9B5 세포, J558L 세포, MOPC 315 세포, MPC-11 세포, NCI-H929 세포, NP 세포, NS0/1 세포, P3 NS1 Ag4 세포, P3/NS1/1-Ag4-1 세포, P3U1 세포, P3X63Ag8 세포, P3X63Ag8.653 세포, P3X63Ag8U.1 세포, RPMI 8226 세포, Sp20-Ag14 세포, U266B1 세포, XG3AG8.653 세포, Y3.Ag.1.2.3 세포, 및 YO 세포를 포함한다. 곤충 세포의 비-제한적인 예는 5/9, 521, *트리코플루시아 니*(*Trichoplusia ni*), *스포도테라 푸루기페르다*(*Spodoptera frugiperda*) 및 *봄빅스 모리*(*Bombyx mori*)를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드의 발현을 위해 포유동물 세포 배양 시스템(예를 들어, 중국 햄스터 난소 또는 아기 햄스터 신장 세포)이 사용된다. 또다른 실시양태에서, 식물 세포 배양 시스템이 항감염성 펩티드의 발현을 위해 사용된다. 예를 들어, 식물 세포 및 상기 식물 세포 배양 시스템을 사용하는 단백질 제조 방법에 대한 미국특허 제 7,504,560 호; 제 6,770,799 호; 제 6,551,820 호; 제 6,136,320 호; 제 6,034,298 호; 제 5,914,935 호; 제 5,612,487 호 및 제 5,484,719 호, 및 미국특허출원 공개공보 제 2009/0208477 호, 제 2009/0082548 호, 제 2009/0053762 호, 제 2008/0038232 호, 제 2007/0275014 호, 및 제 2006/0204487 호를 참고한다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 숙주 세포는 단리될 수 있다. 즉, 세포가 대상의 신체 밖에 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 발현하도록 숙주 세포가 유전자조작된다. 구체적인 실시양태에서, 숙주 세포는 세포주로부터의 세포이다.

[0135] 발현 벡터는 통상적인 형질전환 또는 형질주입 기법을 통해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 이러한 기법은, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 칼슘 포스페이트 또는 칼슘 클로라이드 공침, DEAE-텍스트란-매개된 형질주입, 리포펙션(lipofection) 및 전기천공법을 포함한다. 숙주 세포를 형질전환 또는 형질주입하기 위한 적절한 방법은 문헌[Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Press, New York] 및 기타 실험실용 매뉴얼에서 발견될 수 있다. 특정 실시양태에서, 숙주 세포는 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 발현 벡터로 일시적으로 형질감염된다. 다른 실시양태에서, 숙주 세포는 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 발현 벡터로 안정적으로 형질주입된다.

[0136] 포유동물 세포의 안정한 형질주입을 위해서, 사용된 발현 벡터 및 형질주입 기법에 따라, 단지 작은 분율의 세포만이 외래 DNA를 그들의 계능에 통합함이 공지되어 있다. 이러한 인테그란트(integrant)를 확인하고 선택하기 위해서, (예를 들어, 항생제에 대한 내성의 경우) 선택가능한 마커를 인코딩하는 핵산 서열은 일반적으로 관심 있는 핵산 서열과 함께 숙주 세포로 도입된다. 선택가능한 마커의 예는, 약물, 예를 들어 G418, 하이그로마이신 및 메토폭세이트에 대한 내성을 부여하는 것을 들 수 있다. 도입된 핵산 서열에 의해 안정하게 형질주입된 세포는 약물 선택에 의해 확인될 수 있다(예를 들어, 선택가능한 마커 유전자를 도입한 세포는 생존하겠지만 다른 세포는 죽을 것이다).

[0137] 숙주 세포를 사용하는 항감염성 펩티드의 재조합 발현에 대한 대안으로서, 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 발현 벡터는 예를 들어 T7 프로모터 조절 서열 및 T7 폴리머라제를 사용하여 시퀀스내에서 전사 및 번역될 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 커플링된 전사/번역 시스템, 예를 들어 프로메가(Promega) TNT (등록상표), 또는 전사 및 번역을 위해 필수적인 구성요소들을 포함하는 세포 추출물 또는 세포 용해물이 항감염성 펩티드를 제조하기 위해서 사용될 수도 있다.

[0138] 항감염성 펩티드가 제조되면, 이것은 단백질의 단리 또는 정제를 위해 당업계에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환, 친화도, 구체적으로 특이 항원에 대한 친화도에 의해, 단백질 A

에 의해, 및 크기 컬럼 크로마토그래피)에 의해, 원심분리, 용해도 차이 또는 단백질의 단리 또는 정제를 위한 임의의 기타 표준 기법에 의해 단리되거나 정제될 수도 있다.

[0139] 따라서, 본원은 항감염성 펩티드를 제조하는 방법이 제공된다. 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 항감염성 펩티드를 인코딩하는 핵산 서열을 함유하는 숙주 세포를 적합한 배지에서 배양하여 펩티드를 제조함을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 배지 또는 숙주 세포로부터 펩티드를 단리함을 추가로 포함한다.

[0140] 5.4. 조성물

[0141] 본원은 본원(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2, 및 섹션 6 참고)에 기술된 항감염성 펩티드를 효과량으로 포함하는 조성물(예를 들어, 약학 조성물)을 제공한다. 또한, 본원은 본원(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2, 및 섹션 6 참고)에 기술된 항감염성 펩티드의 효과량 및 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물(예를 들어, 약학 조성물)을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 담체는 수용액이다. 구체적인 실시양태에서, 수용액은 멸균수이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 수용액은 증류수이다. 구체적인 실시양태에서, 담체는 약학적으로 허용가능한 담체이다. 본원은 또한 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 효과량(섹션 5.1, 섹션 5.2, 및 섹션 6 참고) 및 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본원은 효과량의 항감염성 펩티드 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공하되, 여기서, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 비히클은 부형제, 희석제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 약학 조성물이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 2개, 3개 또는 그 초과 포함한다.

[0142] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 것이다(섹션 5.5 참고). 예를 들어, 항감염성 펩티드는 대상에게 투여될 수 있거나 단독으로 또는 조성물의 구성성분으로서 시험관내 세포 배양액 분석에 사용될 수 있다. 본 발명의 항감염성 펩티드는 인간 또는 수의과 약물에서의 사용을 위해 또는 본원에 기술된 생체내, 생체외 또는 시험관내 방법에서의 사용을 위해 임의의 편리한 방식으로 투여하기 위해 제형화될 수도 있다.

[0143] 약학 조성물의 제형은 대상으로의 투여 경로에 따라 변할 수도 있다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 경구로, 피부내로, 근육내로, 복강내로, 경피적으로(percutaneously), 정맥내로, 피하로, 비강내로, 경막외로, 설하로, 뇌내로, 질내로, 경피로(transdermally), 직장으로, 점막으로, 흡입에 의해 또는 귀, 코, 눈 또는 피부로의 국소적으로 투여될 수 있다. 투여 모드는, 건강 관리 종사자의 제량에 맡기고, 의학적 상태의 부위 또는 박테리아 또는 바이러스 감염의 유형에 부분적으로 의존할 수 있습니다.

[0144] 예를 들어, 항감염성 펩티드는 환자에게 경구로 또는 비경구로, 제제의 통상적인 형태, 예를 들어 캡슐, 정제, 마이크로정제, 과립, 트로취, 분말, 알약, 주사제, 좌약, 현탁액 및 시럽으로 투여될 수 있다. 적합한 제형은 통상적인, 유기 또는 부가 첨가제, 예를 들어 부형제(예를 들어, 수크로스, 글루코스, 락토스, 셀룰로스, 소비톨, 활석, 만니톨, 칼슘 포스페이트, 전분 또는 칼슘 카보네이트), 결합제(예를 들어, 셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리프로필피롤리돈, 아라비아 고무, 젤라틴, 폴리에틸렌글리콜, 전분 또는 수크로스), 봉해제(예를 들어, 전분, 하이드록시프로필전분, 카복시메틸셀룰로스, 저-치환된 하이드록시프로필셀룰로스, 칼슘 포스페이트, 중탄산나트륨 또는 칼슘 시트레이트), 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 경질 무수 실리카 또는 나트륨 라우릴 설페이트), 풍미제(예를 들어, 시트르산, 글리신, 멘톨 또는 주황색 분말), 방부제(예를 들어, 나트륨 벤조에이트, 메틸파라벤, 나트륨 바이설파이트 또는 프로필파라벤), 안정화제(예를 들어, 시트르산, 아세트산 또는 나트륨 시트레이트), 현탁화제(예를 들어, 메틸셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 또는 폴리비닐 피롤리돈), 분산제(예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 희석제(예를 들어, 물), 및 밀납(예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 백색 바셀린)을 사용하여 일반적으로 사용되는 방법에 의해 제조될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원은 부가적인 담체, 희석제 또는 비히클 없이 항감염성 펩티드를 함유하는 캡슐을 제공한다.

[0145] 또다른 예에서, 국소 도포의 경우에, 조성물은 5 중량% 이하(0.5 내지 5%) 하이드록시메틸셀룰로스, 5 중량% 이하(0.5 내지 5%) 글리세린, 및 PEG 3 중량% 이하(0.3 내지 3%)의 하나, 2개 또는 그 조합을 포함하는 수용액에 항감염성 펩티드를 포함할 수도 있다. 또다른 예에서, 국소 도포 조성물은 국소 살균제를 위한 통상적인 겔 제형으로서 제형화된다. 또다른 예에서, 조성물은 겔, 캡슐, 정제, 필름 또는 질내 링으로서 제형화된다.

[0146] 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 리포솜, 마이셀, 나노입자 또는 다가 전해질 현탁액과 같은 현탁액으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 리포솜, 마이셀, 나노입자 또는 다가 전해질의 표면에 비공유결합으로 또는 공유결합으로 연결된다. 연결은 직접적일 수 있거나 가요성 묶음(tether)(예를 들어, PEG 스

페이지 제외)을 경유할 수도 있다.

- [0147] 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물의 pH는 4 내지 7.5, 4.5 내지 7.5, 5 내지 7.5, 5.5 내지 7.5, 6 내지 7.5 또는 6.5 내지 7.5이다. 또다른 구체적 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물의 pH는 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 6.5, 약 7 또는 약 7.5이다.
- [0148] 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 미생물 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 미생물 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드 및 담체를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은, 조성물의 부재시 박테리아 성장에 비해 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상 또는 1,000배 이상으로 미생물 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 미생물 성장에 비해, 미생물 성장을 2배 내지 5배, 2배 내지 10배, 2배 내지 20배, 5배 내지 100배, 10배 내지 50배, 10배 내지 100배 또는 100배 내지 1,000배로 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 억제되는 미생물 성장은 섹션 5.7에 기술된 미생물의 성장이다.
- [0149] 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 바이러스 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 바이러스 성장을 억제하는 효과량의 항감염성 펩티드 및 담체를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 바이러스 성장에 비해 바이러스 성장을 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상 또는 1000배 이상으로 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 바이러스 성장에 비해 바이러스 성장을 2배 내지 5배, 2배 내지 10배, 2배 내지 20배, 5배 내지 100배, 10배 내지 50배, 10배 내지 100배 또는 100배 내지 1,000배로 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 억제되는 바이러스 성장은 섹션 5.7에 기술된 바이러스의 성장이다.
- [0150] 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 바이러스 복제를 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 바이러스 복제를 억제하는 효과량의 항감염성 펩티드 및 담체를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 바이러스 복제에 비해, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상 또는 1000배 이상으로 바이러스 복제를 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 바이러스 복제에 비해, 2배 내지 5배, 2배 내지 10배, 2배 내지 20배, 5배 내지 100배, 10배 내지 50배, 10배 내지 100배 또는 100배 내지 1,000배로 바이러스 복제 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 세포 복제에 비해, 적어도 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 내지 3 로그, 1 내지 5 로그, 1 내지 8 로그, 1 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 2 내지 5 로그, 2 내지 7 로그, 2 로그 내지 8 로그, 2 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 3 내지 5 로그, 3 내지 7 로그, 3 내지 8 로그, 3 내지 9 로그, 4 내지 6 로그, 4 내지 8 로그, 4 내지 9 로그, 5 내지 6 로그, 5 내지 7 로그, 5 내지 8 로그, 5 내지 9 로그, 6 내지 7 로그, 6 내지 8 로그, 6 내지 9 로그, 7 내지 8 로그, 7 내지 9 로그, 또는 8 내지 9 로그로 바이러스 복제를 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 세포 복제에 비해, 바이러스 복제 성장을 0.5 로그 내지 2.5 로그, 1 로그 내지 3 로그, 2 내지 4 로그, 3 로그 내지 5 로그, 4 로그 내지 6 로그, 5 로그 내지 7 로그, 6 로그 내지 8 로그, 7 로그 내지 9 로그 또는 8 로그 내지 10 로그로 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 억제되는 바이러스 복제는 섹션 5.7에 기술된 바이러스의 복제이다.
- [0151] 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 바이러스를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 바이러스를 죽이는 효과량의 항감염성 펩티드 및 담체를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 개체군 내 바이러스의 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 개체군 내 바이러스의 10% 내지 20%, 10% 내지 30%, 10% 내지 40%, 10% 내지 50%, 10% 내지 60%, 10% 내지 70%, 10% 내지 80%, 10% 내지 90% 또는 10% 내지 100%를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 개체군 내 바이러스의 10% 내지 40%, 20% 내지 60%, 30% 내지 50%, 40% 내지 60%,

50% 내지 70%, 60% 내지 80%, 70% 내지 90%, 90% 내지 95%, 90% 내지 98% 또는 90% 내지 100%를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 섹션 5.7에 기술된 바이러스이다.

[0152] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 박테리아 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 조성물은 박테리아 성장을 억제하는 효과량의 항감염성 펩티드 및 담체를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 박테리아 성장에 비해, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상 또는 1000배 이상으로 박테리아 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 박테리아 성장에 비해 2배 내지 5배, 2배 내지 10배, 2배 내지 20배, 5배 내지 100배, 10배 내지 50배, 10배 내지 100배 또는 100배 내지 1,000배로 박테리아 성장을 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 억제되는 박테리아 성장은 섹션 5.7에 기술된 박테리아의 성장이다.

[0153] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 박테리아 복제를 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 박테리아의 복제를 억제하는 효과량의 항감염성 펩티드 및 담체를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 박테리아 복제에 비해, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 20배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상 또는 1000배 이상으로 박테리아 복제를 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 조성물의 부재시 박테리아 복제에 비해, 2배 내지 5배, 2배 내지 10배, 2배 내지 20배, 5배 내지 100배, 10배 내지 50배, 10배 내지 100배 또는 100배 내지 1,000배로 박테리아 복제를 억제하는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 억제되는 박테리아 복제는 섹션 5.7에 기술된 박테리아의 복제이다.

[0154] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 박테리아를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 조성물은 박테리아를 죽이는 효과량의 항감염성 펩티드 및 담체를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 개체군 내 박테리아의 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상, 99% 이상 또는 100%를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 개체군 내 박테리아의 10% 내지 20%, 10% 내지 30%, 10% 내지 40%, 10% 내지 50%, 10% 내지 60%, 10% 내지 70%, 10% 내지 80%, 10% 내지 90% 또는 10% 내지 100%를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 개체군 내 박테리아의 10% 내지 40%, 20% 내지 60%, 30% 내지 50%, 40% 내지 60%, 50% 내지 70%, 60% 내지 80%, 70% 내지 90%, 90% 내지 95%, 90% 내지 98% 또는 90% 내지 100%를 죽이는 효과량으로 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 섹션 5.7에 기술된 박테리아이다.

[0155] 구체적인 실시양태에서, 약학 조성물은 국소 투여를 위해 제형화된다. 구체적인 실시양태에서, 국소 투여용으로 제형화된 약학 조성물은 겔 제형이다. 구체적인 실시양태에서, 겔 제형 내 항감염성 펩티드의 효과량은 0.1% 내지 5%이다. 구체적인 실시양태에서, 약학 조성물은 질내 링으로서 사용하기 위해 제형화된다. 구체적인 실시양태에서, 국소 투여용으로 제형화된 약학 조성물은 섹션 5.5에 기술된 치료의 예방법에 사용된다. 구체적인 실시양태에서, 국소 투여용으로 제형화된 약학 조성물은 섹션 5.5에 기술된 치료의 치료법에 사용된다.

[0156] 구체적인 실시양태에서, 약학 조성물은 전신 투여용으로 제형화된다. 구체적인 실시양태에서, 전신 투여용으로 제형화된 약학 조성물은 동결건조된 분말 또는 덩어리이다. 구체적인 실시양태에서, 동결건조된 분말 또는 덩어리는 10mg 내지 300mg의 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 동결건조된 분말 또는 덩어리는 10mg 내지 100mg, 50 내지 150mg, 100 내지 200mg, 150mg 내지 250mg 또는 200mg 내지 300mg의 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 동결건조된 분말 또는 덩어리는 200mg 내지 300mg의 항감염성 펩티드를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 동결건조된 분말 또는 덩어리는 1mL의 수용액에 재현탁된다. 구체적인 실시양태에서, 약학 조성물은 하루에 한번 대상에게 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 조성물은 하루에 2번 대상에게 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 전신 투여용으로 제형화된 항감염성 펩티드는 섹션 5.5에 기술된 치료의 예방 방법에 사용된다. 구체적인 실시양태에서, 전신 투여용으로 제형화된 항감염성 펩티드는 섹션 5.5에 기술된 치료의 방법에 사용된다.

[0157] 구체적인 실시양태에서, 조성물은 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 포함하는 소독액이다(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2, 및 섹션 6 참고). 구체적인 실시양태에서, 소독액은 무생물을 소독하기 위해 제형화된다. 소독액이 무생물을 소독하기 위해 제형화되면, 소독액은 와이프 또는 스프레이일 수 있다. 또다른 실시양태에서, 조성물

은 생체 물질 또는 비-생체 물질을 소독하기 위해 제형화된다. 생체 물질(들)은 이로서 한정하는 것은 아니지만, 생물학적 유체(예를 들어, 혈액), 혈액 성분들, 조직, 기관 및 세포 배양액을 포함한다. 생물체 표면은 피부(예를 들어, 손, 수술을 위해 준비중인 부위 등)를 포함한다. 생물체 표면을 소독하는 경우, 본원에 기술된 항감염성 펩티드(들)은 국소 크림, 연고, 로션, 젤, 분말, 액체, 고체, 세제 또는 비누로서 제형화된 형태로 투여될 수 있다.

[0158] 구체적인 실시양태에서, 소독액은 대상, 예를 들어 섹션 5.6에 기술된 대상을 소독하기 위해 제형화된다. 소독액이 대상을 소독하기 위해서 제형화되면, 소독액은 손 또는 신체 세척비누, 상처 드레싱, 젤, 로션, 크림, 연고, 외과적 스크립, 또는 피부, 상처 또는 표면에 분사될 수 있는 스프레이일 수도 있다. 구체적인 실시양태에서, 소독용 제형은 수성계 또는 글리세롤계이다.

[0159] 소독용 항감염성 펩티드-함유 조성물은 요구되는 경우 하나 이상의 추가적인 화합물을 포함하되, 단 이러한 추가적인 화합물은 펩티드의 항바이러스 및/또는 항-박테리아 활성에 상당히 부정적으로 영향을 미치지 않는다. 예를 들어, 이러한 화합물들은 미생물과 관련된 소독을 개선하도록 하는 항균제(예를 들어, 항박테리아제, 항진균제)일 수도 있다.

[0160] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 무생물 표면(예를 들어, 의료 장치) 또는 생물체 표면인 표면에 코팅된다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 공유결합 또는 비-공유결합적 방법을 통해 상기 표면에 직접적으로 또는 간접적으로 코팅될 수 있다.

[0161] 구체적인 실시양태에서, 소독액은 본원에 기술된 방법에 사용하기 위한 것이다(섹션 5.5 참고).

[0162] 5.5 사용방법

[0163] 하나의 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 미생물과 접촉시킴을 포함하는, 미생물의 성장, 복제 또는 감염성을 억제하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)의 효과량과 미생물을 접촉시킴을 포함하는, 미생물의 성장, 복제 또는 감염성을 억제하는 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 미생물은 시험관내 또는 생체외에 존재한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 미생물은 생체내에 존재한다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 미생물은 섹션 5.7 또는 6에 기술된 미생물이다.

[0164] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)과 박테리아를 접촉시킴을 포함하는 박테리아 성장의 억제 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 세포와 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)의 효과량을 접촉시킴을 포함하는, 박테리아 성장의 억제 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 시험관내 또는 생체외에 존재한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 생체내에 존재한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 섹션 5.7 또는 섹션 6에 기술된 박테리아이다. 특정 실시양태에서, 박테리아 성장 억제는, 박테리아가 상기 펩티드 또는 조성물과 접촉하지 않은 경우의 박테리아 갯수에 비해, 박테리아의 갯수 측면에서 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 15배 이상, 20배 이상, 25배 이상, 30배 이상, 35배 이상, 40배 이상, 45배 이상 또는 50배 이상의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 박테리아 성장의 억제는, 박테리아가 펩티드 또는 조성물과 접촉하지 않은 경우의 박테리아 갯수에 비해, 박테리아 갯수 측면에서 1 로그 이상, 2 로그 이상, 3 로그 이상, 4 로그 이상, 5 로그 이상, 6 로그 이상, 7 로그 이상, 8 로그 이상, 9 로그 이상, 10 로그 이상의 감소를 유발한다.

[0165] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)과 세포를 접촉시킴을 포함하는, 세포 내에서의 박테리아 성장의 억제 방법을 제공한다. 세포는 박테리아에 의한 감염 이전에 또는 박테리아에 의한 감염 이후에 접촉될 수도 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에서는 박테리아에 의해 감염된 세포와 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 효과량(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 접촉시킴을 포함하는, 세포 내 박테리아 성장의 억제 방법이다. 구체적인 실시양태에서, 세포는 시험관내 또는 생체외에 존재한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 세포는 생체내에 존재한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아이다. 특정 실시양태에서, 박테리아 성장의 억제는, 상기 세포가 펩티드 또는 조성물과 접촉하는 않은 경우의 박테리아 갯수에 비해, 박테리아 갯수의 측면에서 2배 이상, 3배

이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 15배 이상, 20배 이상, 25배 이상, 30배 이상, 35배 이상, 40배 이상, 45배 이상, 50배 이상 감소한다. 일부 실시양태에서, 박테리아 성장의 억제, 상기 세포가 펩티드 또는 조성물과 접촉하지 않는 경우의 박테리아 갯수에 비해, 박테리아 갯수의 측면에서 1 로그 이상, 2 로그 이상, 3 로그 이상, 4 로그 이상, 5 로그 이상, 6 로그 이상, 7 로그 이상, 8 로그 이상, 9 로그 이상, 10 로그 이상 감소한다.

[0166] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)과 세포를 접촉시킴을 포함하는, 세포 내 바이러스 복제를 억제하기 위한 방법을 제공한다. 상기 세포는 바이러스에 의한 감염 이전에 또는 바이러스에 의한 감염 이후에 접촉될 수도 있다. 하나의 실시양태에서, 본원은 바이러스에 의해 감염된 세포와, 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 접촉시킴을 포함하는, 세포 내 바이러스 복제의 억제 방법을 제공한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 세포는 시험관내 또는 생체외에 있다. 다른 구체적인 실시양태에서, 세포는 생체내에 있다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 바이러스이다. 특정 실시양태에서, 바이러스 복제의 억제는, 세포가 상기 펩티드 또는 조성물과 접촉되지 않은 경우의 바이러스 입자의 갯수에 비해, 바이러스 입자의 측면에서 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 15배 이상, 20배 이상, 25배 이상, 30배 이상, 35배 이상, 40배 이상, 45배 이상, 50배 이상의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 바이러스 복제는, 세포가 상기 펩티드 또는 그의 조성물과 접촉하지 않은 경우의 바이러스 입자의 갯수에 비해 1 로그 이상, 2 로그 이상, 3 로그 이상, 4 로그 이상, 5 로그 이상, 6 로그 이상, 7 로그 이상, 8 로그 이상, 9 로그 이상, 10 로그 이상의 감소를 유발한다. 또다른 양태에서, 본원에는 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물을 사용하는 예방 및 치료 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 이를 포함하는 조성물이 예방적으로 사용된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 이를 포함하는 조성물은 치료적으로 사용된다.

[0167] 또다른 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)를 투여함을 포함하는, 대상에서의 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)의 효과량을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 미생물 감염의 치료 방법을 제공한다. 또다른 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 대상에게 투여함을 포함하는, 대상 내에서 미생물에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 미생물은 섹션 5.7 및 6에 기술된 미생물이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.

[0168] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물에 의한 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합에 의한, 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 관련된 질환의 치료는 유리한 효과 또는 치료 효과를 유발한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물에 의한 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료법의 조합에 의한, 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 관련된 질환의 치료는, (i) 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 심각도의 감소 또는 개선; (ii) 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 지속 기간의 감소; (iii) 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 퇴행; (iv) 미생물의 입자/역가의 감소; (v) 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환과 관련된 장기 부전의 감소; (vi) 대상의 입원의 감소; (vii) 입원기간의 감소; (viii) 대상의 생존율 증가; (ix) 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 제거; (x) 미생물 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 억제; (xi) 세포, 조직, 장기 또는 대상으로부터의 다른 세포, 조직, 장기 또는 대상으로의 미생물의 확산의 예방; 및/또는 (xii) 또다른 치료의 치료 효과의 강화 또는 개선 중 하나, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 초과 또는 전부를 유발한다.

[0169] 또다른 양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 투여함을 포함하는, 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된, 대상에서의 질환의 예방 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)의 효과량을 투여함을 포함하는, 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상 내의 질환의

예방 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 미생물은 섹션 5.7 또는 6에 기술된 미생물이다. 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.

[0170] 구체적인 실시양태에서, 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련되는 질환을 예방하기 위해서, 대상으로의 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물의 투여 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합은 예방 효과/유리한 효과 중 하나 이상을 유발한다. 구체적인 실시양태에서, 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위한, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합의 대상으로의 투여는, (i) 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 그의 증상의 발달 또는 개시의 억제; (ii) 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 그의 증상의 재발의 억제; 및 (iii) 미생물 감염 및/또는 복제의 감소 또는 억제 중 하나, 2개 또는 그 초과 또는 전부를 유발한다.

[0171] 또다른 양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 성장의 억제 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 성장의 억제 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.

[0172] 또다른 양태에서, 본원에서는, 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 감염의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 대상에게 투여함을 포함하는, 대상에서의 박테리아 감염의 치료 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.

[0173] 또다른 양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 투여함을 포함하는, 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된, 대상에서의 질환의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 투여함을 포함하는, 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 대상 내 질환의 치료 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.

[0174] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합에 의한, 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 치료는 유리한 효과 또는 치료 효과를 유발한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합에 의한, 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 치료는, (i) 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 심각도의 감소 또는 개선; (ii) 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 지속 기간의 감소; (iii) 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 퇴행; (iv) 박테리아의 갯수/역가의 감소; (v) 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환과 관련된 장기 부전의 감소; (vi) 대상의 입원의 감소; (vii) 입원기간의 감소; (viii) 대상의 생존율 증가; (ix) 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 제거; (x) 박테리아 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 진행의 억제; (xi) 세포, 조직, 장기 또는 대상으로부터의 다른 세포, 조직, 장기 또는 대상으로의 박테리아의 확산의 예방; 및/또는 (xii) 또다른 치료의 치료 효과의 강화 또는 개선 중 하나, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 초과 또는 전부를 유발한다.

[0175] 또다른 양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 투여함을 포함하는, 질환이 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된, 대상에서의 질환의 예방 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 투여함을 포함하는, 질환이 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된, 대상에서의 질환의 예방 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 섹션 5.7 또는 6에 기술된

박테리아이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.

- [0176] 구체적인 실시양태에서, 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위해서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합의, 대상으로의 투여는 하나 이상의 예방 효과/유리한 효과를 유발한다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위한, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물, 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합의 대상으로의 투여는, (i) 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 그의 증상의 발달 또는 개시의 억제; (ii) 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 이와 관련된 증상의 재발의 억제; 및 (iii) 박테리아 감염 및/또는 복제의 감소 또는 억제 중 하나, 2개 또는 그 초과 또는 전부를 유발한다.
- [0177] 또다른 양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 투여함을 포함하는, 대상에서의 바이러스 복제의 억제 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 투여함을 포함하는, 대상에서의 바이러스 복제의 억제 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 바이러스이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.
- [0178] 또다른 양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 투여함을 포함하는, 대상에서의 바이러스 감염의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 투여함을 포함하는, 대상에서의 바이러스 감염의 치료 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 바이러스이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.
- [0179] 또다른 양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 투여함을 포함하는, 질환이 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된, 대상에서의 질환의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 투여함을 포함하는, 질환이 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된, 대상에서의 질환의 치료 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 바이러스이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.
- [0180] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물, 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합에 의한, 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 치료는, 유리한 효과 또는 치료 효과를 유발한다. 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물, 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합에 의한, 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 치료는 (i) 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 심각도의 감소 또는 개선; (ii) 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 지속 기간의 감소; (iii) 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 퇴행; (iv) 바이러스의 갯수/역가의 감소; (v) 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환과 관련된 장기 부전의 감소; (vi) 대상의 입원의 감소; (vii) 입원기간의 감소; (viii) 대상의 생존율 증가; (ix) 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 제거; (x) 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 진행의 억제; (xi) 세포, 조직, 장기 또는 대상으로부터의 다른 세포, 조직, 장기 또는 대상으로의 바이러스의 확산의 예방; 및/또는 (xii) 또다른 치료의 치료 효과의 강화 또는 개선 중 하나, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 그 초과 또는 전부를 유발한다.
- [0181] 또다른 양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 투여함을 포함하는, 질환이 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 예방 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 본원은 대상에게 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 효과량으로 투여함을 포함하는, 질환이 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 예방 방법을 제공한다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 섹션 5.7 또는 6에 기술된 바이러스이다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 대상은 섹션 5.6에 기술된 대상이다.

- [0182] 구체적 실시양태에서, 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위해서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합의 대상으로의 투여는 예방 효과/유리한 효과 중 하나 이상을 유발한다. 구체적 실시양태에서, 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위해서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물 또는 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 또다른 치료의 조합의 대상으로의 투여는, (i) 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 이와 관련된 증상의 발달 또는 개시의 억제; (ii) 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 재발의 억제; 및 (iii) 바이러스 감염 및/또는 복제의 감소 또는 억제 중 하나, 2개 또는 그 초과 또는 전부를 유발한다.
- [0183] 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은 다양한 경로를 통해 대상에게 전달될 수도 있다. 이는, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 비강내, 기관내, 경구, 피부내, 근육내, 복강내, 경피, 정맥내, 결막 및 피하 경로를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은, 대상에게, 예를 들어 대상의 피부에 국소적으로 투여된다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은 대상에게 비강내로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은 근육내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은 대상에게 피하로 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은 대상에게 복강으로 투여된다.
- [0184] 본원에 기술된 감염 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 효과적인 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물의 양은, 예를 들어 질환의 특성을 비롯한 여러가지의 인자들에 좌우될 것이다. 사용될 정확한 투여량은 투여 경로, 및 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 심각도에 좌우될 것이다. 예를 들어, 효과적인 투여량은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태(연령, 체중, 건강을 포함함), 환자가 인간 또는 동물인지 여부, 투여되는 다른 약물, 및 치료가 예방 또는 치료인지 여부에 따라 변할 수도 있다.
- [0185] 구체적 실시양태에서, 대상에게 투여되는 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물의 "효과량"은, (i) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 감염, 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 심각도의 감소 또는 개선; (ii) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 감염, 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 지속기간의 감소; (iii) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 감염, 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 진행의 예방; (iv) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 감염, 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 퇴행의 야기; (v) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 감염, 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 발달 또는 개시의 예방; (vi) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 감염, 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환 또는 증상의 재발의 예방; (vii) 하나의 세포로부터 또다른 세포로, 하나의 조직으로부터 또다른 조직으로 또는 하나의 장기로부터 또다른 장기로의 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 확산의 감소 또는 예방; (viii) 하나의 대상으로부터 다른 대상으로의 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 확산의 예방 또는 감소; (ix) 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염과 관련된 장기 부전의 감소; (x) 대상의 입원 감소; (xi) 입원 기간의 감소; (xii) 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염 또는 이에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 갖는 대상의 생존율의 증가; (xiii) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 감염 또는 이에 의해 야기되거나 관련된 질환의 제거; (xiv) 미생물 복제의 억제 또는 감소; (xv) 미생물, 박테리아 또는 바이러스의 갯수/역가의 감소; 및/또는 (xvi) 또다른 치료의 치료 효과 또는 예방 효과를 강화 또는 개선하는 것 중 하나, 2개, 3개, 4개 또는 그 초과를 달성하기에 충분한 항감염성 펩티드 또는 조성물의 양을 지칭한다.
- [0186] 특정 실시양태에서, 효과량은 미생물 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환으로부터 완전히 보호하지는 못하지만, 미생물-감염된 미처리된 대상에 비해 미생물의 감소된 갯수 또는 낮은 역가를 유발한다. 특정 실시양태에서, 효과량은, 미생물 감염을 갖는 미처리된 대상에 비해, 미생물의 역가/갯수 측면에서 0.5배 이상, 1배 이상, 1.5배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 15배 이상, 20배 이상, 25배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상, 125배 이상, 150배 이상, 175배 이상, 200배 이상, 300배 이상, 400배 이상, 500배 이상, 750배 이상 또는 1,000배 이상의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 효과량은, 미생물-감염된 미처리된 대상에 비해 미생물의 역가/갯수의 측면에서 약 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 내지 3 로그, 1 내지 5 로그, 1 내지 8 로그, 1 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 2 내지 5 로그, 2 내지 7 로그, 2 로그 내지 8 로그, 2 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 3 내지 5 로그, 3 내지 7 로그, 3 내지 8 로그, 3 내지 9 로그, 4 내지 6 로그, 4 내지 8 로그, 4 내지 9 로그, 5 내지 6 로그, 5 내지 7 로그, 5 내지 8 로그, 5 내지 9 로그, 6 내지 7 로그, 6 내지 8 로그, 6 내지 9 로그, 7 내

지 8 로그, 7 내지 9 로그 또는 8 내지 9 로그의 감소를 유발한다. 미생물의 역가, 갯수 또는 총 부담(burden)의 감소의 이점은, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 감염의 덜 심각한 증상, 감염의 보다 적은 증상들, 및 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 길이의 감소를 포함한다.

[0187] 특정 실시양태에서, 효과량은 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환으로부터 완전히 보호되지는 못하지만, 박테리아 감염된 미처리된 대상에 비해 박테리아의 낮은 역가 또는 감소된 갯수를 유발한다. 특정 실시양태에서, 효과량은, 박테리아-감염된 미처리된 대상에 비해 박테리아의 역가/갯수의 측면에서 0.5배 이상, 1배 이상, 1.5배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 15배 이상, 20배 이상, 25배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상, 125배 이상, 150배 이상, 175배 이상, 200배 이상, 300배 이상, 400배 이상, 500배 이상, 750배 이상 또는 1,000배 이상의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 효과량은 박테리아-감염된 미처리된 대상에 비해 약 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 내지 3 로그, 1 내지 5 로그, 1 내지 8 로그, 1 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 2 내지 5 로그, 2 내지 7 로그, 2 로그 내지 8 로그, 2 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 3 내지 5 로그, 3 내지 7 로그, 3 내지 8 로그, 3 내지 9 로그, 4 내지 6 로그, 4 내지 8 로그, 4 내지 9 로그, 5 내지 6 로그, 5 내지 7 로그, 5 내지 8 로그, 5 내지 9 로그, 6 내지 7 로그, 6 내지 8 로그, 6 내지 9 로그, 7 내지 8 로그, 7 내지 9 로그, 또는 8 내지 9 로그의 박테리아의 역가/갯수의 감소를 유발한다. 박테리아의 역가, 갯수 또는 총 부담의 감소의 이점은 이로서 한정하는 것은 아니지만, 감염의 덜 심각한 증상, 감염의 보다 적은 증상들, 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 길이의 감소를 포함한다.

[0188] 특정 실시양태에서, 효과량은 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환으로부터 완전히 보호되지는 못하지만, 바이러스 감염된 미처리된 대상에 비해 바이러스의 낮은 역가 또는 감소된 갯수를 유발한다. 특정 실시양태에서, 효과량은 바이러스 감염된 미처리된 대상에 비해 0.5배 이상, 1배 이상, 1.5배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 15배 이상, 20배 이상, 25배 이상, 50배 이상, 75배 이상, 100배 이상, 125배 이상, 150배 이상, 175배 이상, 200배 이상, 300배 이상, 400배 이상, 500배 이상, 750배 이상 또는 1,000배 이상의 바이러스 역가/갯수의 감소를 유발한다. 일부 실시양태에서, 효과량은 바이러스 감염된 미처리된 대상에 비해 약 1 로그 이상, 약 2 로그 이상, 약 3 로그 이상, 약 4 로그 이상, 약 5 로그 이상, 약 6 로그 이상, 약 7 로그 이상, 약 8 로그 이상, 약 9 로그 이상, 약 10 로그 이상, 1 내지 3 로그, 1 내지 5 로그, 1 내지 8 로그, 1 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 2 내지 5 로그, 2 내지 7 로그, 2 로그 내지 8 로그, 2 내지 9 로그, 2 내지 10 로그, 3 내지 5 로그, 3 내지 7 로그, 3 내지 8 로그, 3 내지 9 로그, 4 내지 6 로그, 4 내지 8 로그, 4 내지 9 로그, 5 내지 6 로그, 5 내지 7 로그, 5 내지 8 로그, 5 내지 9 로그, 6 내지 7 로그, 6 내지 8 로그, 6 내지 9 로그, 7 내지 8 로그, 7 내지 9 로그 또는 8 내지 9 로그의 바이러스 역가/갯수의 감소를 유발한다. 바이러스의 역가, 갯수 또는 총 부담의 감소의 이점은, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 감염의 덜 심각한 증상, 감염의 보다 적은 증상들, 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환의 길이의 감소를 포함한다.

[0189] 일부 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염, 또는 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 치료하기 위해서, 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드가 단위 투여량인 10mg 내지 300mg으로 대상에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염, 또는 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 치료하기 위해서, 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 단위 투여량인 10mg 내지 50mg, 10mg 내지 100mg, 10mg 내지 150mg, 10mg 내지 200mg 또는 10mg 내지 250mg으로 대상에게 투여한다. 일부 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염, 또는 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 치료하기 위해서, 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 단위 투여량인 50mg 내지 100mg, 50mg 내지 150mg, 50mg 내지 200mg, 50mg 내지 250mg 또는 50mg 내지 300mg으로 대상에게 투여한다. 특정 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염, 또는 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 치료하기 위해서, 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 단위 투여량인 100mg 내지 150mg, 100mg 내지 200mg, 100mg 내지 250mg 또는 100mg 내지 300mg으로 대상에게 투여한다.

[0190] 일부 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위해서 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 단위 투여량인 10mg 내지 300mg으로 대상에게 투여한다. 특정 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을

예방하기 위해서 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 단위 투여량인 10mg 내지 50mg, 10mg 내지 100mg, 10mg 내지 150mg, 10mg 내지 200mg, 또는 10mg 내지 250mg으로 대상에게 투여한다. 특정 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위해서 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 단위 투여량인 50mg 내지 100mg, 50mg 내지 150mg, 50mg 내지 200mg, 50mg 내지 250mg 또는 50mg 내지 300mg으로 대상에게 투여한다. 특정 실시양태에서, 미생물, 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환을 예방하기 위해서 하루에 1회, 2회 또는 3회로 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 단위 투여량인 100mg 내지 150mg, 100mg 내지 200mg, 100mg 내지 250mg 또는 100mg 내지 300mg으로 대상에게 투여한다.

[0191] **5.5.1 살균 및 소독 용도**

[0192] 또다른 양태에서, 본원은 생물체 표면 또는 생체 물질을 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)과 접촉시킴을 포함하는, 상기 표면 또는 물질의 소독 방법을 제공한다. 예를 들어, 구체적인 실시양태에서, 본원은 생물학적 유체를, 본원에 기술된 감염성 펩티드 또는 그의 조성물과 접촉시킴을 포함하는, 생체 물질의 소독 방법을 제공한다. 예시적인 생체 물질은 전혈; 혈액응고방지제-처리된 전혈(AWB); AWB로부터 수득된 충전 적혈구(packed red cell); AWB로부터 수득된 혈소판-강화 플라즈마(platelet-rich plasma; PRP); AWB 또는 PRP로부터 수득된 혈소판 농축물(PC); AWB 또는 PRP로부터 수득된 혈장; 혈장으로부터 분리되고 생리적 유체에 재현탁된 적혈구; 혈장으로부터 분리되고 생리적 유체에 재현탁된 혈소판; 혈액 제제; 및 혈액 이외의 세포를 포함한다. 하나의 예에서, 생체 물질의 소독 방법은 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물을 생체 물질(예를 들어, 혈액 제제) 또는 생물체 표면과 특정 기간의 시간 동안 접촉시킴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 고체 지지체 또는 세미-고체 위에서 부동화되고 생체 물질은 상기 고체 지지체 위를 지나거나 이를 통과하는 생물학적 유체이다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은, 생체 물질 또는 생물체 표면이 사용되기 이전에, 생체 물질 또는 생물체 표면을, 예를 들어 완충액 린스로 세척하여 과량의 항감염성 펩티드를 제거함을 포함한다.

[0193] 특정 실시양태에서, 항감염성 펩티드는 무생물 표면(예를 들어, 의료 장치) 또는 생물체 표면 위에 부동화된다. 펩티드는 공유결합 또는 비-공유결합 수단에 의해 부동화될 수도 있다. 부동화는 연결기를 통한 것일 수도 또는 직접적인 것일 수도 있다.

[0194] 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드들 중 하나 이상은 화장품 또는 개인 위생 제품의 첨가물로서 사용된다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드들 중 하나 이상은 연고 또는 크림의 첨가제로서 사용된다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드들 중 하나 이상은 비누의 첨가제로서 사용된다.

[0195] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물은 기능성 영양제(예를 들어, 음료보충물)로서 사용된다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물은 식품 보충물(예를 들어, 니신)로서 사용된다. 구체적인 실시양태에서, 항감염성 펩티드 또는 이를 포함하는 조성물은 스킨케어 제품으로서 사용된다.

[0196] 또다른 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물은 세포 배양액 또는 기타 실험실 기법에 사용된다.

[0197] 또다른 양태에서, 본원은 무생물(예를 들어, 무생물 표면 또는 기타 비-생물 표면, 예를 들어 카운터탑, 의료 기기(예를 들어, 의료 장치 등))의 소독 방법으로서, 상기 물체를 본원에 기술된 조성물(섹션 5.4 참고)과 접촉시킴을 포함하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 구체적인 실시양태에서, 본원은 무생물(예를 들어, 무생물 표면 또는 기타 비-생물 표면, 예를 들어 카운터탑, 의료 기기(예를 들어, 의료 장치 등))의 소독 방법으로서, 상기 물체를 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물과 특정 시간 동안 접촉시킴을 포함하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은, 상기 물체를 사용하기 이전에, 상기 무생물을, 예를 들어 완충액 린스로 세척하여, 과량의 항감염성 펩티드를 제거함을 포함한다.

[0198] 의료 장치의 예는, 의사, 간호사, 의료 기사, 예를 들어 혈액 또는 혈액 제제를 수집하는 사람 또는 치과의사("의료 장치"가 "치과 장비"를 포괄하도록 의미하는 것과 같음)에 의해 사용되는 것을 포함한다. "의료 장치"라는 용어는 동물 또는 인간 신체의 의학적 개입 또는 이로부터의 유체의 체크, 세정, 및/또는 수집에 사용되는 임의의 도구를 의미하고자 한다. 이러한 도구는, 이로서 한정하는 것은 아니지만, 외과 기기, 예를 들어, 이로서 제한하는 것은 아니지만, 탐침, 메스, 클램프, 포셉(forcep), 바늘; 그 안에 노즐, 실링, 튜브, 여과기, 용

기 및 저장소 전부를 포함하는 타액 또는 혈액을 제거하기 위한 흡입 장치; 내시경, 광섬유, 변환기, 와이어, 수술 루프, 개인으로부터 수집 시점에서 및/또는 개인으로의 전달 이전에 혈액 또는 혈액 제제가 통과하는, 필터 및 인-라인 및 아웃-라인 튜브를 포함한다. 이러한 의료 장치는 앞에서 논의된 바와 같이, 항감염성 펩티드의 부동화를 위한 고체 지지체로서 작용할 수도 있다.

[0199] 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 하나 이상은 가정용 또는 산업용 세척 제품의 첨가제로서 사용된다.

[0200] 또한, 수영장, 온수-욕조(hot-tub), 자쿠지, 욕조, 및 월풀 욕조, 에어컨 및 가습기에서 발견되는 물 또는 물의 용기의 미생물 오염의 감소 방법으로서, 특정 시간 동안 물 또는 물의 용기를 본원에 개시된 항감염성 펩티드를 포함하는 조성물과 접촉시킴을 포함하는, 방법이 고려된다.

[0201] 본원에 개시된 항감염성 펩티드를 사용함으로써 소독을 달성하기 위한 충분한 시간은, 소독될 물질 및 펩티드의 선택에 좌우된다. 또한, 유용한 항감염성 펩티드 농도 및 소독을 위한 시간은 상호의존적임을 알 것이다. 특정 실시양태에서, 소독을 위해 사용되는 조성물은 대상, 예를 들어 인간 대상에게 투여하기에 적합하지 않다. 조성물이 대상에게 투여되지 않는 경우에는, 대상에서의 사용에 대해 허용가능하지 않을 정도의 고 농도로 항감염성 펩티드를 조성물에 포함할 수도 있고, 항감염성 펩티드의 제형은 대상에서의 사용에 적합하지 않은 것일 수도 있다. 예를 들어, 대상에게 투여하도록 의도되지 않은 상황에서 소독제로서 사용하기 위한 조성물은 계면활성제(예를 들어, 세제), 방부제, 용매(예를 들어, DMSO) 소독약, 냄새를 위해 제공되는 화합물, 또는 어느 경로로든지 대상, 예를 들어 인간에게 투여하기에 적합하지 않은 기타 화합물을 포함할 수도 있다.

[0202] 특정 실시양태에서, 소독에 사용하기 위해 조성물에 존재하는 항감염성 펩티드의 양은 박테리아 배양액에서 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아의 막의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 파괴(disrupt)시키기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 소독에 사용하기 위해 조성물에 존재하는 항감염성 펩티드의 양은 세포 배양액에서 섹션 5.7 또는 6에 기술된 바이러스의 외피의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 파괴시키기에 충분한 양이다. 특정 실시양태에서, 소독에 사용하기 위해 조성물에 존재하는 항감염성 펩티드의 양은 박테리아 배양액에서 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아의 막의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 파괴시키기에 충분한 양이고, 세포 배양액에서 섹션 5.7에서 기술된 바이러스의 외피의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 파괴시키기에 충분한 양이다.

[0203] 특정 실시양태에서, 소독에 사용하기 위한 조성물에 존재하는 항감염성 펩티드의 양은 박테리아 배양액에서 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 죽이기에 충분한 양이다. 일부 실시양태에서, 소독에 사용하기 위한 조성물에 존재하는 항감염성 펩티드의 양은 세포 배양액에서 섹션 5.7 또는 6에 기술된 바이러스의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 죽이기에 충분한 양이다. 특정 실시양태에서, 소독에 사용하기 위한 조성물에 존재하는 항감염성 펩티드의 양은 박테리아 배양액에서 섹션 5.7 또는 6에 기술된 박테리아의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 죽이기에 충분하고 세포 배양액에서 섹션 5.7에 기술된 바이러스의 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 죽이기에 충분한 양이다.

[0204] 사용되는 적합한 온도는 소독/살균될 물질과 상용성일 수 있도록 선택될 것이다. 예를 들어, 물질이 생체 물질, 예를 들어 혈액 또는 그의 성분인 경우, 혈액 또는 그의 성분은 20℃ 이상, 25℃ 이상 또는 30℃ 이상의 온도에서 항감염성 펩티드와 접촉될 수 있다. pH 및 삼투압은 본원에서 이전에 논의된 바와 같이 조절될 수 있되, 단 이러한 조건들은 소독/살균될 물질의 생존율을 유지하는 것과 일치해야 한다.

[0205] **5.5.2 병용 치료**

[0206] 다양한 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 이러한 항감염성 펩티드를 포함하는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)은 하나 이상의 다른 치료(예를 들어, 항바이러스 치료, 항박테리아 치료 또는 면역 치료)와 함께 대상에게 투여될 수도 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 약학 조성물)은 하나 이상의 치료와 함께 대상에게 투여될 수도 있다. 하나 이상의 기타 치료는 감염 질환(예를 들어 바이러스 또는 박테리아 감염에 의해 야기되거나 또는 이와 관련된 질환)의 치료 또는 예방에 유리할 수도 있거나, 감염성 질환과 관련된 징후 또는 증상(예를 들어, 바이

러스 또는 박테리아 감염에 의해 야기되거나 이와 관련된 질환)을 개선할 수도 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기타 치료는, 통증 완화제, 항열-치료제 또는 호흡을 완화하거나 돕는 치료법이다. 두 가지 이상 치료법의 투여와 관련하여 사용되는 용어 "병용"은 하나의 치료법이 다른 치료법과 비교하여 투여되는 순서를 제한하지 않는다. 예를 들어, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물은 다른 치료제의 투여 이전에, 동시에 또는 이후에 대상에게 투여될 수도 있다. 특정 실시양태에서, 치료제들은 5분 미만, 30분 미만, 1시간 미만, 약 1시간, 약 1 내지 약 2시간, 약 2시간 내지 약 3시간, 약 3시간 내지 약 4시간, 약 4시간 내지 약 5시간, 약 5시간 내지 약 6시간, 약 6시간 내지 약 7시간, 약 7시간 내지 약 8시간, 약 8시간 내지 약 9시간, 약 9시간 내지 약 10시간, 약 10시간 내지 약 11시간, 약 11시간 내지 약 12시간, 약 12시간 내지 18시간, 18시간 내지 24시간, 24시간 내지 36시간, 36시간 내지 48시간, 48시간 내지 52시간, 52시간 내지 60시간, 60시간 내지 72시간, 72시간 내지 84시간, 84시간 내지 96시간, 또는 96시간 내지 120시간의 간격을 두고 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 2종 이상 치료제들은 동일한 환자 방문시에 시행된다.

[0207] 일부 실시양태에서, 병용 치료는 본원(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6)에 기술된 2종 이상의 상이한 항감염성 펩티드의 투여를 포함한다.

[0208] 5.6 환자 개체군

[0209] 본원에 사용될 때, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물의 투여의 문맥에 사용될 때, "대상" 및 "환자"라는 용어는 동물을 지칭하기 위해서 상호교환적으로 사용된다. 특정 실시양태에서, 대상은 조류이다. 일부 실시양태에서, 대상은 비-영장류(예를 들어, 낙타, 당나귀, 얼룩말, 소, 돼지, 말, 염소, 양, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류(예를 들어, 원숭이, 침팬치, 및 인간)를 포함하는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 대상은 인간 이외의 동물이다. 일부 실시양태에서, 대상은 농장 동물(예를 들어, 당나귀, 소, 돼지, 말, 염소 또는 양) 또는 애완 동물(예를 들어, 고양이 또는 개)이다. 일부 실시양태에서, 대상은 개(canine)이다. 특정 실시양태에서, 대상은 고양이(feline)이다. 일부 실시양태에서, 대상은 말이다. 특정 실시양태에서, 동물 대상은 소이다. 구체적인 실시양태에서, 대상은 인간이다.

[0210] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및 섹션 6 참고) 또는 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)은 무경험(naive) 대상, 즉 섹션 5.7 또는 6에 기술된 감염원에 의해 야기된 질환을 앓고 있지 않거나 앓은 적이 없고 섹션 5.7에 기술된 감염원으로 현재 감염되지 않은 대상에게 투여될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은 섹션 5.7 또는 6에 기술된 감염원에 의해 감염될 위험이 있는 무경험 대상에게 투여된다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 본원에 기술된 조성물은 섹션 5.7 또는 6에 기술된 감염원에 의해 감염되고/되거나 감염된 적이 있는 대상에게 투여될 수도 있다.

[0211] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물은 섹션 5.7 또는 6에 기술된 감염원에 의한 감염으로 진단된 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드 또는 조성물은, 징후가 분명해지거나 징후가 심각해지기 이전에(예를 들어, 환자가 입원을 요구하기 이전에) 섹션 5.7 또는 6에 기술된 감염원으로 감염된 환자에게 투여된다.

[0212] 5.7 미생물

[0213] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 미생물은 박테리아이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 그람-양성이다. 구체적인 실시양태에서, 그람-양성 박테리아는 황색포도상구균(예를 들어, ATCC 29213), 장구균, 연쇄구균, 탄저균(예를 들어, ATCC 14575), 클로스트리듐 디피셀(예를 들어, ATCC 700057) 또는 프로피오니박테리움 아크네스(예를 들어, ATCC 11827)이다. 구체적인 실시양태에서, 장구균은 엔테로코쿠스 페칼리스(예를 들어, ATCC 29212)이다. 구체적인 실시양태에서, 연쇄구균은 페렴연쇄상구균(예를 들어, ATCC 49619)이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 그람-음성이다. 구체적인 실시양태에서, 그람-음성 박테리아는 녹농균(예를 들어, ATCC 27853), 모락셀라 카타칼리스(예를 들어, ATCC 25238) 또는 헤모필루스 인플루엔자(예를 들어, ATCC 10211)이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아는 메티실린-감수성 황색포도상구균, 메티실린-내성 황색포도상구균, 반코마이신-감수성 장구균, 반코마이신-내성 장구균, 페니실린-감수성 페렴연쇄상구균, 페니실린-내성 페렴연쇄상구균, 시프로플록사신-내성 박테리아 또는 클린다마이신-내성 박테리아이다.

[0214] 구체적인 실시양태에서, 박테리아의 평균 입경은 50nm 내지 1,200nm이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아의 평균 입경은 50nm 내지 200nm, 50nm 내지 300nm, 50nm 내지 400nm, 50nm 내지 500nm, 50nm 내지 600nm, 50nm 내지 700nm, 50nm 내지 800nm, 50nm 내지 900nm, 50nm 내지 1,000nm, 50nm 내지 1,100nm 또는 50nm 내지

1,200nm이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아의 평균 입경은 50nm 내지 1,200nm, 100nm 내지 1,200nm, 200nm 내지 1,200nm, 300nm 내지 1,200nm, 400nm 내지 1,200nm, 500nm 내지 1,200nm, 600nm 내지 1,200nm, 700nm 내지 1,200nm, 800nm 내지 1,200nm, 900nm 내지 1,200nm 또는 1,000nm 내지 1,200nm이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아의 평균 입경은 50nm 내지 300nm, 100nm 내지 500nm, 300nm 내지 700nm, 500nm 내지 900nm 또는 700nm 내지 1,200nm이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아의 평균 입경은 50nm 내지 2,000nm, 100nm 내지 2,000nm, 200nm 내지 2,000nm, 300nm 내지 2,000nm, 400nm 내지 2,000nm, 500nm 내지 2,000nm, 600nm 내지 2,000nm, 700nm 내지 2,000nm, 800nm 내지 2,000nm, 900nm 내지 2,000nm, 1,000nm 내지 2,000nm, 1,200nm 내지 2,000nm, 1,500nm 내지 2,000nm 또는 1,750nm 내지 2,000nm이다. 구체적인 실시양태에서, 박테리아의 평균 입경은 50nm 내지 300nm, 100nm 내지 500nm, 300nm 내지 700nm, 500nm 내지 900nm, 또는 700nm 내지 1,200nm이다. 구체적인 실시양태에서, 평균 입경은 주요 축의 평균 직경이다.

[0215] 구체적인 실시양태에서, 본원에 기술된 미생물은 바이러스이다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 *플라비리대* 과, *토가비리대* 과, *필로리리대* 과, *레트로비리대* 과, *부니아비리대* 과, *포크스비리대* 과 또는 *아레나비리대* 과에 속하는 바이러스이다. 구체적인 실시양태에서, 바이러스는 탱기열 바이러스(DENV), 치쿤구니아 바이러스(CHIKV), 에볼라 바이러스(EBOV), 인간 면역결핍 바이러스 1(HIV-1) 또는 인플루엔자 바이러스이다. 구체적인 실시양태에서, *플라비리대* 과에 속하는 바이러스는 DENV이다. 구체적인 실시양태에서, DENV는 혈청형 1(DENV-1)이다. 구체적인 실시양태에서, DENV-1은 DENV-1 PRS41393이다(예를 들어, 바이러스의 설명의 경우 문헌 [Warfield, Kelly L., et al. "Inhibition of endoplasmic reticulum glucosidases is required for in vitro and in vivo dengue antiviral activity by the iminosugar uv-4." Antiviral research 129(2016): 93-98] 참고). 구체적인 실시양태에서, DENV는 혈청형 2(DENV-2)이다. 구체적인 실시양태에서, DENV-2는 DENV-2 뉴기니 C(예를 들어, ATCC No. VR-1584 참고)이다. 구체적인 실시양태에서, DENV는 혈청형 3(DENV-3)이다. 구체적인 실시양태에서, DENV-3은 DENV-3 H37(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 M93130 호)이다. 구체적인 실시양태에서, DENV는 혈청형 4(DENV-4)이다. 구체적인 실시양태에서, DENV-4는 DENV-4 H24(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 AY947539 호)이다. 구체적인 실시양태에서, *플라비리대* 과에 속하는 바이러스는 황열병 바이러스(YFV)이다. 구체적인 실시양태에서, YFV는 YFV 17D이다(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 X03700 호 및 문헌[Rice, Charles M., et al. "Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution." Science 229.4715(1985): 726-733] 참고). 구체적인 실시양태에서, *플라비리대* 과에 속하는 바이러스는 일본 뇌염 바이러스(JEV)이다. 구체적인 실시양태에서, JEV는 JEV 14-14-2(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 JN604986 호 참고)이다. 구체적인 실시양태에서, *플라비리대* 과에 속하는 바이러스는 지카 바이러스(ZIKV)이다. 구체적인 실시양태에서, 지카는 지카 FSS 13025이다(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 JN860885 호, 및 문헌[Haddow, Andrew D., et al "Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage" PLoS Negl Trop Dis 6.2(2012): e177] 참고). 체적인 실시양태에서, *토가비리대* 과에 속하는 바이러스는 CHIKV이다. 구체적인 실시양태에서, CHIKV는 CHIKV 181/25이다(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 L37661 호 참고). 구체적인 실시양태에서, *토가비리대* 과에 속하는 바이러스는 베네수엘라 이콰인 뇌염 바이러스(VEEV)이다. 구체적인 실시양태에서, VEEV는 VEEV TC-83(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 L01443 호 참고)이다.

[0216] 구체적인 실시양태에서, *필로리리대* 과에 속하는 바이러스는 EBOV 또는 마르부르그 바이러스(MARV)이다. 구체적인 실시양태에서, *레트로비리대* 과에 속하는 바이러스는 HIV-1이다. 구체적인 실시양태에서, HIV-1은 HIV-1_{Bal}이다(예를 들어, 유전자은행 기탁번호: DQ318211). 구체적인 실시양태에서, HIV-1은 HIV-1 RF이다(예를 들어, 문헌[Otto MJ, Garber S, Winslow D, Reid CD, Aldrich P, Jadhav PK, Patterson CE, Hoge CN, Cheng YS. In vitro isolation and identification of HIV variants with reduced sensitivity to C-2 symmetrical inhibitors of HIV-1 protease. Proc Natl Acad Sci USA 90:7543-7547, 1993] 참고). 구체적인 실시양태에서, *아레나비리대* 과에 속하는 바이러스는 후닌 바이러스이다. 구체적인 실시양태에서, JUNV는 JUNV 캔디드(Candid) #1이다. 예를 들어, 후닌 바이러스의 설명을 위해 문헌[Emonet, Sebastien F., et al. "Rescue from cloned cDNAs and in vivo characterization of recombinant pathogenic Romero and live-attenuated Candid# 1 strains of Junin virus, the causative agent of Argentine hemorrhagic fever disease." Journal of virology 85.4(2011): 1473-1483] 참고. 구체적인 실시양태에서, *부니아비리대* 과에 속하는 바이러스는 리프트 밸리 열 바이러스(RVFLV)이다. 구체적인 실시양태에서, RVFLV는 RVFLV MP12이다(예를 들어, 유전자은행 기탁번호 제 DQ380208.1 호 참고). 구체적인 실시양태에서, *포크스비리대* 과에 속하는 바이러스는 백신니아 바이러스(VACV)이다. 구체적인 실시양태에서, VACV는 VACV NYC8H1이다(예를 들어, 문헌[Monath, Thomas P. et al. "ACAM2000 clonal Vero cell culture vaccinia virus(New York City Board of Health strain)-a second-generation

smallpox vaccine for biological defense." International journal of infectious diseases 8(2004): 31-44)] 참고).

[0217] 구체적 실시양태에서, 바이러스는 평균 입경이 25nm 내지 200nm인 외피보유 바이러스이다. 구체적 실시양태에서, 바이러스는 평균 입경이 25nm 내지 75nm, 50nm 내지 100nm, 75nm 내지 125nm, 100nm 내지 150nm, 125nm 내지 175nm, 또는 150nm 내지 200nm인 외피보유 바이러스이다. 구체적 실시양태에서, 바이러스는 평균 입경이 25nm 내지 75nm, 25nm 내지 100nm, 25nm 내지 125nm, 25nm 내지 150nm, 25nm 내지 175nm 또는 25nm 내지 200nm인 외피보유 바이러스이다. 구체적 실시양태에서, 바이러스는 평균 입경이 25nm 내지 200nm, 50nm 내지 200nm, 75nm 내지 200nm, 100nm 내지 200nm, 125nm 내지 200nm, 150nm 내지 200nm 또는 175nm 내지 200nm인 외피보유 바이러스이다. 구체적 실시양태에서, 바이러스는 평균 입경이 25nm 미만, 50nm 미만, 75nm 미만, 100nm 미만, 125nm 미만, 150nm 미만 또는 175nm 미만인 외피보유 바이러스이다.

[0218] 구체적 실시양태에서, 박테리아는 섹션 6에 기술된 박테리아이다.

[0219] 구체적 실시양태에서, 바이러스는 섹션 6에 기술된 바이러스이다.

[0220] 5.8 분석법

[0221] 또한, 본원은 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및/또는 섹션 6 참고)와의 병용 및/또는 본원에 기술된 상기 항감염성 펩티드의 사용 방법(예를 들어, 섹션 5.5 참고)에 대한 분석법을 제공한다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드와 관련하여 사용될 수 있는 분석법에 대해서는 섹션 6을 참고한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드는 낮은 EC50, IC50과 MIC, 및 높은 CC50 및 MHC를 갖는다.

[0222] 5.8.1 EC50

[0223] 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 EC50은 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된(예를 들어, 섹션 6 참고) 임의의 기법을 사용하여 측정될 수 있다. 50% 효능 농도(EC50)는, 미처리된 감염된 세포를 0% 효능으로 하고 미감염된 세포를 100% 효능으로 사용한다(XLfit 5.4; 수식 205). 이것은 4-PL 곡선 피팅이다.

[0224] 5.8.2 MIC

[0225] 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 MIC는 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된(예를 들어, 섹션 6 참고) 임의의 기법을 사용하여 측정될 수 있다. MIC는 유기체의 가시적 성장을 억제하는 약물의 최소 농도로서 기록된다. 이것은 가시적으로(예를 들어, 인큐베이션 기간 이후에 우무평판 상에서의 콜로니 성장) 또는 흡광도 측정에 의해 측정될 수 있다.

[0226] 5.8.3 치료 지수

[0227] 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 치료 지수는 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된(예를 들어, 섹션 6 참고) 임의의 기법을 사용하여 측정될 수 있다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 치료 지수는 CC50/EC50 비에 의해 계산될 수 있다. 예를 들어, CC50/EC50 비의 계산 방법에 대해서는 섹션 6을 참고한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 TI는 10을 넘는다.

[0228] 5.8.4 원평광 이색성 분광법

[0229] 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 나선도는 원이색성(CD) 분광광도법에 의해 평가될 수 있다. 원평광 이색성 분광법은 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된(예를 들어, 섹션 6 참고) 임의의 기법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0230] CD 실험은, 1mm 경로 길이는 갖는 큐벳(예를 들어, 석영 큐벳)을 사용하여 분광광도계(예를 들어, AVIV 모델 420 분광광도계(AVIV 바이오메디칼, 미국 뉴저지 레이크우드 소재) 상에서 수행할 수 있다. 스펙트럼 데이터는, 예를 들어 4초의 평균 시간 및 예를 들어 0.5nm의 스텝 크기로 수집되었다. 모든 스펙트럼은 1-nm의 밴드폭을 사용하여 190nm로부터 260nm까지 예를 들어 25°C에서 기록하고 3회 스캔에 대해 평균화하였다. CD 스펙트럼은, 50 μM 펩티드에 2.5 mM POPC 지질 소포를 첨가하기 이전 및 첨가한 이후에 기록될 수 있다. 단지 완충액 또는 단지 리포솜에서의 기준선 스캔이 동일한 기기 설정을 사용하여 수행될 수 있고, 이것의 기여는 펩티드에 의한 개별적인 데이터로부터 뺄 수도 있다. 보정된 스펙트럼은 평균 잔기 몰 타원율(θ)로 표현될 수도 있고, 펩티드의 나선 분율은 문헌[J. D. Morrisett, J. S. David, H. J. Pownall, A. M. Gotto Jr, Interaction of an apolipoprotein(apoLP-alanine) with phosphatidylcholine. Biochemistry 12, 1290-1299(1973)]에 따라 계산된다:

- [0231] $fH = ([\Theta]_{222} - 3,000)/(-36,000 - 3000)$
- [0232] 여기서, $[\Theta]_{222}$ 는 222nm에서의 물 타원율이다.
- [0233] CD는 섹션 6에서 기술된 바와 같이 수행될 수도 있다.
- [0234] **5.8.5 세포변성 효과(CPE) 분석법**
- [0235] 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 항바이러스 활성은 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된(예를 들어, 섹션 6 참고) 임의의 방법에 따라 측정될 수도 있다.
- [0236] 예를 들어, 플레이트(예를 들어, 96-웰 플레이트)에 특정 농도(예를 들어, 웰 당 10,000개의 세포)로 세포(예를 들어, 배로 세포)를 시딩하고 특정 시간 동안(예를 들어, 밤새) 인큐베이션함으로써 CPE가 측정될 수 있다. 펩티드는 무혈청 배지(예를 들어, MEM)에서 계대 희석하고(예를 들어, 2배로 계대 희석하고) 최종 감염 다중도(MOI)가 0.1인 바이러스를 준비하였다. 펩티드 희석물은, 세포를 감염시키기 이전에 특정 시간 동안(예를 들어, 37°C에서 1시간 동안) 바이러스와 함께 인큐베이션하였다. 1%의 최종 FBS 농도를 위해 2% FBS(및 Pen/Strep 및 L-glut)로 보충된 배지(예를 들어, MEM)를 첨가하였다. 특정 시간 동안(예를 들어, 5일), 세포를 고정하고 5% 글루타르알데하이드 용액 내 0.1% 크리스탈 바이올렛으로 염색하였다. 광밀도를 540nm에서 측정하고, 이를 사용하여 미처리된 감염된 세포를 0% 효능으로 하고 미감염된 세포를 100% 효능으로 함으로써 50% 효능 농도(EC50)를 계산하였다(XLfit 5.4; 수식 205).
- [0237] CPE 분석법은 섹션 6에 기술된 것과 같이 수행될 수도 있다.
- [0238] **5.8.6 IC50**
- [0239] 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 IC50는 당분야의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다.
- [0240] 예를 들어, 세포(예를 들어, 배로 세포)를 플레이트(예를 들어, 24-웰 플레이트)에 특정 농도(예를 들어, 웰 당 1×10^5 세포)로 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 그다음, 펩티드의 계대 희석물(예를 들어, 6개의 2배 계대 희석물)을 준비하였다. 특정 시간 동안(예를 들어, 1시간 동안 37°C) 펩티드 희석물을 바이러스와 함께 인큐베이션하였다. 이후에 세포를 특정 시간 동안(예를 들어, 1시간) 감염시키고 접종물을 제거하였다. 새로운 배지를 첨가하고 세포를 예를 들어, 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 상청액을 수확하고, 세포 파괴물(cell debris)을 제거하고, -80°C에서 저장할 수도 있다. 세포를 플레이트(예를 들어, 24-웰 플레이트)에 웰 마다 특정 농도(예를 들어, 1×10^5 세포)로 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 상청액의 계대 희석물(예를 들어, 4개의 10배 계대 희석물)을 준비하였다. 특정 시간 동안(예를 들어, 1시간 동안 37°C에서) 세포를 희석물로 감염시켰다. 접종물을 제거하고 0.8% 메틸셀룰로스를 첨가하였다. 4일 내지 10일 이후에, 바이러스에 따라, 크리스탈 바이올렛을 사용하여 플라크에 대해 플레이트를 분석하였다. 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 단지 바이러스만을 갖는 경우에 비해 플라크의 갯수에 기초하여 IC50을 계산하였다.
- [0241] IC50은 섹션 6에 기술된 바와 같이 특정될 수도 있다.
- [0242] **5.8.7 세포독성 분석**
- [0243] CC50은 당업계의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 세포 독성 분석은 배로 세포에서 셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 키트(프로메가 #G7570)를 사용하여 하기와 같이 수행될 수 있다: (i) 항감염성 펩티드의 계대 희석물을 배지(예를 들어, MEM)(1% FBS로 보충됨, 1x 페니실린/스트렙토마이신, 1x L-glut)으로 보충됨)에서 준비하고; (ii) 특정량의 세포(예를 들어, 1×10^4 배로 세포(ATCC #CCL-81))를 플레이트(예를 들어, 블랙-웰 96-웰 플레이트)에 시딩하고 무혈청 배지(예를 들어, MEM)에서 특정 시간 동안(예를 들어, 최종 농도의 2배에서 1시간 동안)에서 희석물과 함께 인큐베이션하고; (iii) 보충된 배지(예를 들어, MEM)를 최종 농도가 될 때까지 첨가하고, 특정 기간(예를 들어, 3일, 6일 또는 9일) 동안 세포를 인큐베이션하고; (iv) 제조사의 프로토콜에 기재된 바와 같이 세포 생존율을 루시페라제 활성으로 측정하였다.
- [0244] 세포독성 분석은 질 및 직장 부분과 관련된 세포에서 수행할 수 있고, 당업계의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 방법에 의해 수행될 수도 있다. 예를 들어, 특정한 총 체적(예를 들어, 200 μ L)에서 세포 농도의 밀도(예를 들어, 5×10^4 세포/웰)에서 특정 시간 동안(예를 들어, 화합물을 첨가하기 이전에 24시간) Ca Ski, HEC1A 및 Caco-2 세포를 웰(예를 들어, 96-웰 편평한 바닥 플레이트)에 넣고; 펩티드의 농도를 계대 희석하고

(예를 들어, 2배 농도로 계대 희석), 특정 체적으로(예를 들어, 200 μ L) 3세트씩(in triplicate) 시딩 세포에 첨가하고, 그다음 배지를 제거하고; 플레이트를 특정 시간 동안(예를 들어, 24시간 37°C/5% CO₂) 인큐베이션하고; 인큐베이션 이후에, 세포를 첨가제 없이 배지(예를 들어, RPMI-1640)로 3회 세척하고; 각각의 특정화된 세포주를 위한 특정 체적(예를 들어, 200마이크로리터)의 완전 배지를 플레이트에 첨가하고, 특정 시간 동안(예를 들어, 추가로 24시간) 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션되도록 하고, 테트라졸륨 염료 XTT를 사용하여 세포독성을 평가하였다.

[0245] CC50값(세포 생존율 50% 감소)은 선형 회귀 분석을 사용하여 결정되었다.

[0246] 구체적인 실시양태에서, CC50은 인간 세포 또는 세포주에서 측정된다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 CC50을 평가하기 위해 사용될 수 있는 인간 세포주의 비-제한적인 예는 CaSki(ATCC CRL-1550), HEC1A(ATCC HTB-112), ME180(ATCC HTB-33), 및 Caco-2(ATCCHTB-37) 세포이다. 구체적인 실시양태에서, CC50은 인간의 말초혈액 단핵 세포에서 측정된다. 구체적인 실시양태에서, CC50은 백혈병 T-세포와 함께 정상 인간 악성 조직 백혈구를 공동-배양함으로써 준비될 수도 있는 MT-2에서 측정된다. 구체적인 실시양태에서, CC50은 인간-이외의 세포에서 측정된다. 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 CC50을 평가하기 위해서 사용될 수 있는 인간-이외의 세포주의 비-제한적인 예는 배로(예를 들어, 배로 E6 세포, ATCC CRL-1586), 개의 원위세뇨관 세포(MDCK, ATCC CCL-34), 및 C6/36(ATCC CRL-1660) 세포이다.

[0247] CC50은 섹션 6에서 기술한 바와 같이 측정될 수도 있다.

[0248] 5.8.8 용혈반응 분석

[0249] 본원에 기술된 항감염성 펩티드의 용혈반응 활성은, 당분야의 숙련자들에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 수행될 수 있다. 용혈반응 활성은 섹션 6에 기술된 바와 같이 측정될 수도 있다.

[0250] 예를 들어, 인간 적혈구에 대한 용해반응(lytic) 활성은 오렌(Oren) 등의 문헌[Z. Oren, Y. Shai, Selective lysis of bacteria but not mammalian cells by diastereomers of melittin: structure-function study. Biochemistry 36, 1826-1835(1997)]으로부터 개조된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 구체적으로, 새로운 인간 적혈구 세포(hRBC)를 씻고 포스페이트-완충된 염수(PBS) 용액으로 3회 세척하고, 10분 동안 900 g에서 원심분리하고, 8.0%(v/v)의 적혈구 농도에서 PBS 완충액으로 재현탁하였다. 10 mM PBS 완충액에 재현탁된 펩티드를, 동일한 체적으로 hRBC에 첨가하여 100 μ L의 총 체적으로 4%(v/v)의 최종 농도의 hRBC를 달성하고 이것을 약하게 진탕하면서 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 직후, 샘플을 5분 동안 1500 g에서 원심분리하였다. 540nm에서 상청액의 흡광도를 측정함으로써, 헤모글로빈 방출을 측정하였다. 0% 용혈 및 100% 용혈은 PBS 및 1중량% 트립톤 X에 hRBCs를 각각 현탁시킴으로써 획득되었다. 용액의 백분율은 하기 식에 따라 계산하였다:

[0251] 용혈의 백분율 = $[\text{Abs}_{\text{pept}} - \text{Abs}_{\text{음성 대조군}}] / [\text{Abs}_{\text{양성 대조군}} - \text{Abs}_{\text{음성 대조군}}] \times 100\%$,

[0252] 여기서, Abs는 흡광도(a.u.)이다. CC50값은 50% 용혈로서 정의된다.

[0253] 5.8.9 박테리아 생존율 테스트

[0254] 본원에 기술된 항감염성 펩티드로 처리된 박테리아의 생존율은 당업계의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 박테리아 생존율은 섹션 6에 기술된 바와 같이 측정될 수도 있다.

[0255] 예를 들어, 박테리아는 그들의 성장을 허용하는 배지(예를 들어, MRS 배지(백톤 디킨슨 카탈로그 제 288130 호)에서 성장될 수 있다. 상이한 박테리아는 상이한 성장 요구사항을 갖고 이것은 박테리아 생존율을 평가할 때, 고려되어야만 한다. 박테리아 스타크이 제조될 수도 있고 -80°C에서 용액(예를 들어, 15% 글리세롤)에 저장될 수 있다. 브로스(예를 들어, MRS 브로스)는 특정 중량의 적절한 분말(예를 들어, 55 그램)을 특정 체적(예를 들어, 1L)의 탈이온수에 용해시킴으로써 제조될 수도 있다. 브로스를 끓여서 상기 분말이 완전히 용해되도록 하고 특정 온도(예를 들어, 121°C/17.5 psi)에서 특정 시간(예를 들어, 15분) 동안 살균하였다. 살균 후, 사용하기 이전에 브로스를 특정 온도(예를 들어, 4°C)에 저장할 수도 있다. 브로스(예를 들어, MRS 브로스)에 스타크(예를 들어, 글리세롤 스타크)으로부터의 각각 박테리아 균주의 루프(예를 들어, 10 μ L 루프)를 접종하고 배양액을 특정 시간 동안(예를 들어, 37°C에서 24시간) 동안 (예를 들어, 유산소-상태로(aerobically) 또는 무산소-상태로(anerobically)(예를 들어, 가스팩 EZ 언에어로빅 컨테이너 시스템 파우치(GasPak EZ Anaerobic Container System pouches)(카탈로그 제 260678 호)를 사용하는 무산소-상태 통에서) 인큐베이션하였다. 결과물인 배양액

을 사용하여 동일한 절차를 사용하여 새롭게 성장한 액체 스타크를 준비할 수도 있다. 마지막 인큐베이션 이후에, 박테리아 밀도는 브로스(예를 들어, MRS 브로스)에서 특정 수준(예를 들어, 0.06)의 OD₆₂₅로 조정된다. 테스트 약물의 계대 희석물(예를 들어, 6개의 2배 계대 희석물)을 준비하고 특정 체적으로(예를 들어, 100 µL) 웰(예를 들어, 96웰 둥근바닥 플레이트)에 3세트씩 첨가하였다. 분석 대조군으로서, 최고 테스트 농도(예를 들어, 1.25 U/mL/1.25 µg/mL)의 대조용 약물(예를 들어, 페니실린/스트렙토마이신 용액)의 계대 희석물(예를 들어, 6개의 2배 계대 희석물)을 제조하고 웰(예를 들어, 96웰 둥근바닥 플레이트)에 3세트씩 첨가하였다. 조절된 밀도(예를 들어, 앞에서 기술한 바와 같음)를 갖는 박테리아 배양액 각각을 플레이트의 적절한 웰에 첨가하였다. 전술한 바와 같이 특정 시간 동안(예를 들어, 24시간) 배양액을 (예를 들어, 유산소-상태로 또는 무산소-상태로) 인큐베이션하고 박테리아 성장을 분광광도계(예를 들어, 스펙트라마क्स(Spectramax) 340 PC384(모러클러 디바이스(Molecular Devices)))를 사용하여 특정 파장(예를 들어, 490nm)에서 분광법으로 평가하였다.

[0256] **5.8.10 생균수 분석 및 콜로니 형성 유닛 측정**

[0257] 박테리아 성장을 억제하는 항감염성 펩티드의 능력은 콜로니 형성 유닛(colony forming units; CFU)을 측정하는 생균수 분석을 사용하여 측정될 수 있다. CFU 수는 당분야의 숙련자에게 공지되거나 본원에 기술된 임의의 분석법에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 생균수 분석법을 수행하여 콜로니 형성 유닛을 측정하기 위해서, 밤새 배양액으로부터 집중된 박테리아를 배지(예를 들어, LB 배지)에서 중간-대수기(mid-logarithmic)까지 성장시켰다. 10 mM 포스페이트 완충액(PB)에 재현탁된(예를 들어, 특정 체적(예를 들어, 100 µL)의 박테리아(1.9×10^7 CFU/mL)) 특정 농도의 박테리아를 동일 체적의 펩티드(예를 들어, 10 µM)와 함께 특정 온도(예를 들어, 37°C)에서 특정 시간(예를 들어, 3시간) 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 혼합물의 계대 희석물을 우무평판(예를 들어, MH 우무평판) 위에 플레이팅하고, 그다음 특정 온도(예를 들어, 37°C)에서 특정 시간(예를 들어, 밤새) 인큐베이션하여 CFU를 측정하였다. 박테리아 및 펩티드를 10 mM 포스페이트 완충액 염수(PBS)에 재현탁함으로써, 생리학적 염(150 mM NaCl)의 효과를 분석할 수도 있다.

[0258] **5.9 키트**

[0259] 본원에서는, 본원에서 제공되는, 본원에 기술된 하나 이상의 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및/또는 섹션 6 참고)와 같은, 본원에 기술된 조성물(예를 들어, 약학 조성물)의 성분, 하나 이상으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 약학 팩 또는 키트를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 키트는 하나 이상의 용기에 하나 이상의 본원에 기술된 항감염성 펩티드(예를 들어, 섹션 5.1, 섹션 5.2 및/또는 섹션 6 참고) 또는 그의 조성물(예를 들어, 섹션 5.4 참고)을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 키트는 항감염성 펩티드 또는 그의 조성물을 사용하기 위한 지침서를 포함한다. 또다른 구체적인 실시양태에서, 키트에는, 인간 투여에 대한 제조, 사용 또는 판매에 대한 기관의 승인을 반영하는 것으로서, 의약품 또는 생물 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 정한 양식의 통지서(notice)가 포함되어 있다.

[0260] 구체적인 실시양태에서, 키트는 200mg 내지 300mg의 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 포함하는 동결건조된 조성물을 함유하는 제 1 바이알을 포함한다.

[0261] 구체적인 실시양태에서, 키트는 200mg 내지 300mg의 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 포함하는 동결건조된 조성물을 함유하는 제 1 바이알, 및 1mL의 수용액을 함유하는 제 2 바이알을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 상기 수용액은 멸균수이다.

[0262] 구체적인 실시양태에서, 키트는 200mg 내지 300mg의 본원에 기술된 항감염성 펩티드를 포함하는 약학 조성물을 함유하는 제 1 바이알, 및 1mL의 수용액을 함유하는 제 2 바이알을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 상기 수용액은 멸균수이다.

[0263] 본원에 포괄되는 키트는 앞의 방법에 사용될 수 있다(예를 들어, 섹션 5.5, 섹션 5.7, 및 섹션 6 참고).

[0264] **6. 실시예**

[0265] **6.1 실시예 1: 광범위 항감염성 펩티드**

표 6

항감염성 펩티드의 아미노산 서열	
펩티드	아미노산 서열(SEQ ID NO)
P1 또는 TSG001	SGSWLRDVTWLQSKL(서열번호: 1)

P2 또는 TSG002	GSSWLRDVVTWLQSKL(서열번호: 2)
P3 또는 TSG003	GSSWLRDVVTWLQSAL(서열번호: 3)
P4 또는 TSG004	GSSWLRDVTKLQSWL(서열번호: 4)
P5 또는 TSG005	GSSWLRDIWTKLQSWL(서열번호: 5)
P6 또는 TSG006	GSSWLRDIWTALQSWL(서열번호: 6)
P7 또는 TSG007	GSSWLRDILTALQSL(서열번호: 7)
P8 또는 TSG008	AGSWLRDIWTKLQSAL(서열번호: 8)
P9 또는 TSG009	AGSWLRDILTLLQSAL(서열번호: 9)

표 7

항감염성 펩티드 P1(다르게는 TSG001(서열번호: 1)로 지칭됨)의 항박테리아 스펙트럼		
유기체명	MIC(μ M)	치료 지수
황색포도상구균(MSSA)	2	20
황색포도상구균(MRSA)	4	10
황색포도상구균(MRSA)	2	20
엔테로코쿠스 페칼리스 (VSE)	2	20
엔테로코쿠스 페칼리스 (VRE)	4	10
엔테로코쿠스 파에시움(VRE)	2	20
페렴연쇄상구균(PSSP)	8	5
페렴연쇄상구균(PASP)	8	5
화농 연쇄상구균	4	10
B군 연쇄상구균	8	5
스트렙토코쿠스 살리바리우스	4	10
탄저균 스톤	1	39
치구균	16	2
헤모필루스 인플루엔자	4	10
모락셀라 카타랄리스	1	78
클로스트리듐 디피셀	16	2
프로피오니박테리움 아크네	8	5

MIC는 최소 억제 농도를 의미한다.

표 8

BSL-4 레벨 바이러스에 대한 항바이러스 활성		
	EBOV	MARV
TSG1(서열번호: 1)	0.934	0.637
TSG2(서열번호: 2)	1.015	0.922
TSG X1X	13.45	14.35
TSG X2X	29.91	44.34

에볼라 및 마르부르크 바이러스를 테스트하였다. TSG1 및 TSG2는 각각 TSG001(서열번호: 1) 및 TSG002(서열 번호: 2) 펩티드를 지칭한다. 값은 EC50값(μ M)이다. X...X 지정은 폐길화 버전을 지칭한다. TSG001 펩티드의 폐 길화 버전은 허용가능한 수준의 높은 항바이러스 활성을 보유하고 있다.

표 9

표준 인간 세포주에 대한 세포독성			
CC50 [μ M]			
	3일	6일	8일
AH(대조군)	192.44	127.46	190.45
C5A(대조군)	41.73	28.99	144.95

P1(서열번호: 1)	40.83	43.12	153.39
P2(서열번호: 2)	367.4	35.77	16.13
P3(서열번호: 3)	24.52	21.29	38.63
P4(서열번호: 4)	111.03	81.11	114.48
P6(서열번호: 6)	14.92	15.89	17.45
시도포비어	>375	N/D	N/D
6-아자우리딘	>10	N/D	N/D
VEEV 억제제	>50	N/D	N/D
리바비린	>750	>750	>750

[0272] 상기 값은 CC50 값(μ M)이다. N/D는 "측정되지 않음"이다.

표 10

[0273]

BSL-2 레벨 바이러스에 대한 항바이러스 활성												
	6-아자우리딘		시도포비어		AH 펩티드		C5A 펩티드		P1		P2	
	1시간	0시간	1시간	0시간	1시간	0시간	1시간	0시간	1시간	0시간	1시간	0시간
CHIKV 181/25	0.29	0.17			6.01	17.98	3.09	>12.5	2.52	2.24	3.41	3.21
DENV-1 PRS41393					2.55	13.93	0.65	5.28	2.04	3.42	1.55	3.87
DENV-2 뉴기니 C					0.18	>18.75	0.34	4.76	1.95	3.91	1.68	2.74
DENV-3 H37					7.22	17.86	1.93	3.86	1.90	6.43	2.65	5.09
DENV-4 H241					3.46	10.38	1.31	1.65	1.64	3.50	1.88	3.97
JEV-14-14-2					0.54	>18.75	0.47	2.95	2.01	4.26	2.40	4.06
JUNV 캔디드 #1					>75	>75	>75	>75	>75	>75	>75	>75
LACV H44-71017					7.09	>50	1.22	8.65	1.70	>12.5	2.03	5.51
RVFV MP12					5.11	33.67	0.77	4.95	1.84	6.39	1.43	7.12
VACV NYCBH			>375	>375	>50	>50	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5
VEEV TC-83					>50	>50	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	10.67	>12.5
YFV 17D					21.72	>50	0.29	8.35	1.53	11.42	2.18	7.50

1시간: 1시간 동안 펩티드와 함께 바이러스들을 예비-인큐베이션함.
0시간: 감염 직후 펩티드/대조군 첨가.

[0274] 값은 EC50 값(μ M)이다. 1시간은, 1시간 동안 바이러스가 표시된 펩티드와 함께 예비-인큐베이션된 샘플을 지칭한다. 0시간은, 감염 직후에 세포에 펩티드/대조군이 첨가된 샘플을 지칭한다.

표 11

[0275]

BSL-2 레벨 바이러스에 대한 항바이러스 활성										
	P3		P4		P6		리바비린		VEEV 억제제	
	1시간	0시간	1시간	0시간	1시간	0시간	1시간	0시간	1시간	0시간
CHIKV 181/25	2.18	6.21	7.69	9.52	3.44	6.98				
DENV-1 PRS41393	3.37	6.12	8.51	6.24	1.45	1.56	144.29	205.65		
DENV-2 뉴기니 C	1.73	7.10	6.26	8.63	0.67	2.65	266.81	359.95		
DENV-3 H37	1.73	6.36	6.14	17.54	1.49	1.63	207.81	175.95		
DENV-4 H241	1.91	6.66	7.21	6.50	1.50	2.11	252.85	394.92		
JEV-14-14-2	<18.75	16.26	4.68	>75	1.63	>200	>750	12.32		
JUNV 캔디드 #1	>75	>75	>75	>75	7.98	1.09	73.20	63.73		
LACV H44-71017	2.07	12.06	4.42	31.96	2.47	10.29	161.03	142.94		

RVFV MP12.	3.27	7.20	9.02	19.28	1.20	4.36	124.17	140.41		
VACV NYCBH	>12.5	>12.5	>50	>50	7.91	>50				
VEEV TC-83	11.24	>12.5	37.27	>50	4.07	>12.5			>50	>50
YFV 17D	2.14	11.20	7.99	34.99	0.79	3.50	202.51	257.63		
1시간: 1시간 동안 펩티드와 함께 바이러스들을 예비-인큐베이션함.										
0시간: 감염 직후 펩티드/대조군 첨가.										

값은 EC50 값(μM)이다.

6.1.1 항감염성 펩티드의 독성

3일, 6일 및 8 일에 배로 세포에서의 펩티드의 독성을 측정하기 위해서(표 9), 세포를 블랙-월(black-walled) 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 그다음날, 테스트 제품의 계대 회석물을 준비하였다. 성장 배지를 세포로부터 흡입하고 화합물 회석물을 첨가하였다. 배지만으로 인큐베이션된 세포가 대조군으로서 작용한다. 3일, 6일 및 8일 이후에, 배지를 흡입하고(매일 플레이트 한 세트씩), 프로메가의 셀타이터-글로 키트를 사용하여 ATP 함량의 평가를 위해 세포를 용해시켰다. 결과물인 루시페라제 발광을 정량화하고 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 CC50을 계산하기 위해서 사용하였다. 대조군으로서 사용되는 AH 펩티드는 하기 아미노산 서열 SGSWLRDVWDWICTVLDTDFKTWLQSKL(서열번호: 10)을 갖는다. 대조군으로 사용된 C5A 펩티드는 하기 아미노산 서열 SWLRDIWDWICEVLSDFK(서열번호: 11)를 갖는다.

6.1.2 항감염성 펩티드의 항바이러스 활성

펩티드의 항바이러스 활성을 측정하기 위해서(표 10 및 표 11), 배로 세포를 96웰 플레이트에 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 테스트 제품의 계대 회석물을 배지에 준비하였다. 모든 펩티드들에 대해 2가지 조건을 평가하였다: (1) 펩티드 회석물과 함께 바이러스를 예비-인큐베이션하는 조건; 및 (2) 감염 직후에 펩티드 회석물을 첨가하는 조건. 예비-인큐베이션 조건은 하기와 같이 수행되었다: (i) 펩티드 회석물을 배지에 준비하고 37°C에서 1시간 동안 바이러스와 함께 인큐베이션하고; (ii) 대조군 억제제 및 배지만을 병렬로 인큐베이션하고; (iii) 배로 세포를 예비-인큐베이션 믹스로 감염시키고 바이러스-특이적 시간 동안 배양하였다. 어떠한 예비배양도 없는 조건은 하기와 같이 수행하였다: (i) 배로 세포를 1시간 동안 바이러스로 감염시키고; (ii) 펩티드 회석액을 배지에 준비하고 감염된 세포에 첨가하고; (iii) 대조군 억제제 및 배지만을 병렬로 인큐베이션하고; (iv) 세포를 37°C에서 바이러스-특이적 시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 이후에, 그다음 세포를 고정하고 크리스탈 바이올렛/글루타르산 다이알데하이드 용액으로 염색하였다. 광밀도를 측정하고, 미감염된(세포만) 대조군을 0%로 하고 화합물이 없는 대조군(바이러스만)을 100%로 하여 OD의 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 EC50을 계산하였다. 인큐베이션 시간은 하기와 같다: CHIKV 181/25: 3일; DENV-1 PRS41393: 5일; DENV-2 뉴기니 C: 5일; DENV-3 H87: 5일; DENV-4 H241: 5일; JEV 14-14-2: 10일; JUNV 캔디드(Candid) #1: 8일; LACV H44-71017: 4일; RVFV MP12: 4일; VACV NYCBH: 4일; VEEV TC-83: 3일; 및 YFV 17D: 6일. 세포독성을 측정한 날은 하기와 같다: CHIKV 181/25: 3일; DENV-1 PRS41393: 6일; DENV-2 뉴기니 C: 6일; DENV-3 H87: 6일; DENV-4 H241: 6일; JEV 14-14-2: 8일; JUNV Candid #1: 8일; LACV H44-71017: 3일; RVFV MP12: 3일; VACV NYCBH: 3일; VEEV TC-83: 3일; 및 YFV 17D: 6일.

6.1.3 항감염성 펩티드의 항박테리아 활성

표 7은 항감염성 펩티드 P1(서열번호: 1)의 항박테리아 스펙트럼의 요약을 제공한다. 요약에서, 항감염성 펩티드 P1(본원에서 "TSG001"로도 지칭됨)은 내성 분리군을 비롯한 그람-양성 호기성 생물(황색포도상구균, 장구균, 연쇄구균, 및 탄저균), 까다로운(fastidious) 그람-음성 호흡기 병원균(에이치. 인플루엔자 및 엠. 카타칼리스), 엠. 스메그마티스(*M. smegmatis*), 및 피평가된 그람-음성 혐기성 생물(씨. 다이피셀 및 피. 에크니)에 대해 활성이다. 항감염성 펩티드 P1(서열번호: 1)은 그람-음성 호기성 생물(이. 콜라이, 케이. 뉴모니에 및 녹농균)에 대해 불활성이었다.

항감염성 펩티드 P1은 건조 분말로서 제공되고 -20°C에서 저장되었다. 스탁 용액은 분석하는 날에 물에 2,560 $\mu\text{g/mL}$ 로 만들었다. 적절한 용매를 비교 약물들에 첨가하고, 스탁 용액을 상온에서 1시간 동안 정치시키고, 소분하고, -80°C로 얼리기 이전에 자동 살균하였다. 분석하는 날, 테스트 플레이트에 최대 농도의 40배의 비교 약물의 얼린 스탁 용액의 새로운 부분표본을 -80°C로부터 회수하고, 해동하고, 테스트를 위해 사용하였다. 테스트 유기체는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection; ATCC) 및 임상 실험실에서 이전에 구해놓았다. 받은 직후, 분리군은 적절한 조건 하에서 각각의 유기체에 대해 적절한 우무 배지에 바로 넣었다. 혐

기성 유기체를 함유하는 플레이트들은 백트론 II 무산소-상태 챔버(Bactron II Anaerobic Chamber; 셸돈 메뉴팩처링 인코포레이티드(Sheldon Manufacturing Inc.), 미국 오레곤주 코벨리우스 소재)에서 48시간 동안 35℃에서 무산소-상태로 배양하였다. 호기성 유기체는 35℃에서 18 내지 24시간 동안 인큐베이션하였다. 이러한 성장 플레이트로부터 수확한 콜로니들은 동결보호제를 함유하는 적절한 배지에서 재현탁하였다. 각각의 현탁액의 부분 표본들을 그다음 -80℃로 냉동시켰다. 분석하기 전에, 유기체들을 해동하고 적절한 우무평판 위에서 계대배양하고, 전술한 바와 같이 인큐베이션하였다.

[0284] 하기 품질관리 분리균은 테스트되는 분리균들 중 일부로서 포함되었다: *클로스트리듐 디피셀* ATCC 700057, *대장균* ATCC 25922, *황색포도상구균* ATCC 29213, *엔테로코쿠스 페칼리스* ATCC 29212, *녹농균* ATCC 27853, 및 *페렴연쇄상구균* ATCC 49619. 혐기성 유기체의 경우, 감수성 테스트는 BBL 브루셀라 브로스(BRU; 벡톤 디킨슨(Becton Dickinson)); 미국 메릴랜드주 스파크 소재; 로트번호 2311123)에서 수행하였다. BRU 브로스는 비타민 K1(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)); 미국 미조리주 세인트루이스 소재; 로트 번호 MKBNS958V), 헤민(시그마-알드리치; 로트 번호 SLBD8813V), 및 5% 용혈된 말 혈액(laked horse blood)(클리브랜드 사이언티픽(Cleveland Scientific)); 미국 오하이오주 베쓰 소재; 로트 번호 222808)로 보충하였다. 혐기성 유기체를 위한 우무평판은 보충된 브루셀라 우무평판(Supplemented Brucella Agar plates)(레멜(Remel), 미국 켄사스 레넥사 소재; 로트 번호 484569)이다

[0285] 호기성 유기체의 경우, MIC 분석을 위해 사용된 배지가 뮤엘러-힌튼 브로스(MHB II-벡톤 디킨슨; 로트 번호 4293655)이되, *헤모필루스 인플루엔자*는 예외적으로 헤모필루스 테스트 배지(Haemophilus Test Medium)(HTM; 테크노바(Teknova)); 미국 캘리포니아주 홀리스터 소재; 로트 번호 H580025K1401)에서 시험되었다. MHB II는, 연쇄구균의 경우에 3% 용혈된 말 혈액(클리브랜드 사이언티픽; 로트 번호 222808)으로 보충되었다. 호기성 유기체 용으로 사용된 우무평판들은 트립티카제 소이 아가(trypticase soy agar)+5% 양 혈액(레멜; 로트 번호 629110)이되, *에이치.인플루엔자*는 예외적으로 초콜렛 아가(벡톤 디킨슨, 로트 번호 4260888)에 바로 넣었다.

[0286] MIC 분석 플레이트는 CLSI 브로스 미량희석 절차를 사용하여 준비하였다(예를 들어, 문헌[Jorgensen, James H., and John D. Turnidge. "Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods." Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. American Society of Microbiology, 2015. 1253-1273] 참고). 자동화 액체 핸들러(바이오맥(Biomek) 2000 및 바이오맥 FX, 베크만 쿼터(Beckman Coulter), 미국 캘리포니아주 풀러튼 소재)를 사용하여 계대 희석 및 액체 이동을 수행하였다. 표준 96-웰 미량희석판(코스타(Costar) 3795)의 제 2 내지 제 12 컬럼에서의 모든 웰을 150 μ L의 적절한 용매로 채웠다. 300 μ L의 각각의 테스트 약물(40 배)을 플레이트의 제 1 컬럼 내 각각의 웰에 첨가하였다. 이 플레이트를 사용하여 약물 "마더 플레이트(mother plate)"를 준비하고, 이것이 복제 "도터 플레이트(daughter plate)"를 위한 약물 계대 희석물을 제공하였다. 바이오맥 2000을 사용하여 마더 플레이트 내 제 11 컬럼 전반에 걸쳐서 계대 배양(serial transfer)을 완료하였다. 제 12 컬럼의 웰은 어떠한 약물도 함유하지 않으며, 유기체 성장 대조군 웰을 나타낸다. 도터 플레이트에는 멀티드롭(Multidrop) 384를 사용하여 전술한 테스트 배지의 웰 마다 185 μ L를 적가하였다. 도터 플레이트는, 하나의 단계로 마더 플레이트의 각각의 웰로부터의 5 μ L의 약물 용액을 각각의 도터 플레이트의 각각의 상응하는 웰로 옮기는 바이오맥 FX 장치에서 완성되었다.

[0287] 배지 및 약물을 함유하는 혐기성 도터 플레이트를 백트론 II 무산소-상태 챔버로 옮겨서 접종 이전 1시간 동안 줄어들도록 하였다. 각각의 유기체의 표준화된 접종물은 CLSI 방법(문헌[Jorgensen, James H., and John D. Turnidge. "Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods." Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. American Society of Microbiology, 2015. 1253-1273] 참고)에 따라 준비하였다. 현탁액은 0.5 맥파랜드(McFarland) 표준과 동일하게 준비되었다. 현탁액은 상기 유기체에 적절한 브로스에서 추가로 희석되었다. 혐기성 플레이트에는 무산소 조건 하에서 낮은 농도로부터 높은 농도로 수동으로 10 μ L의 표준화된 접종물을 접종하여, 결과적으로 약 1×10^5 콜로니-형성-유닛/mL이 수득되었다. 도터 플레이트의 웰들은 궁극적으로 185 μ L의 브로스, 5 μ L의 약물 용액, 및 10 μ L의 박테리아 접종물을 함유하였다. 각각의 분석을 위해서, 약물 용액을 포함하는 배지의 하나의 여분의 플레이트(어떠한 접종물도 포함하지 않음)는 테스트 배지 내 약물의 용해도를 평가할 목적을 위해 준비되었다. 혐기성 플레이트를 3장 높이로 적층하고, 맨 위 플레이트 위를 뚜껑으로 덮고, BD 가스팩 EZ 연에어로빅 컨테이너 시스템(BD GasPak EZ Anaerobe Container System)에 넣고 46 내지 48시간 동안 35℃에서 인큐베이션하였다.

[0288] 호기성 유기체에 대한 접종물을 폭으로 나뉜 살균 저장소(베크만 쿼터)에 제공하고 바이오맥 2000을 사용하여 플레이트에 접종하였다. 도터 플레이트를 바이오맥 200 작업면에 역으로 놓아서, 낮은 약물 농도로부터 높은 약

물 농도로 접종하였다. 바이오맥 2000은 10 μ L의 호기성 배양균의 표준화된 접종물을 각각의 웰에 전달하였다. 이러한 접종으로 약 5×10^5 콜로니-형성-유닛/mL의 도터 플레이트의 최종 세포 농도가 획득되었다. 도터 플레이트의 웰은 결국에는 185 μ L의 브로스, 5 μ L의 약물 용액, 및 10 μ L의 박테리아 접종물을 함유하였다. 각각의 테스트 배지의 경우에, 약물 용액을 포함하는 하나의 여분의 플레이트를 테스트 배지에서의 약물의 용해도 평가를 위한 목적을 위해 준비하였다(미-접종 용해도 대조용 플레이트). 호기성 플레이트를 3 내지 4장 높이로 적층하고, 맨 위 플레이트 위를 뚜껑으로 덮고, 플라스틱 백에 넣고, 약 20시간 동안 35°C에서 인큐베이션하되, 치구균은 예외적으로 48시간 동안 인큐베이션하였다. 마이크로플레이트는 플레이트 뷰어를 사용하여 바닥으로부터 관찰하고, MIC를 읽고 유기체의 가시적 성장을 억제하는 약물의 최저 농도로서 기록하였다. 미-접종 용해도 대조용 플레이트는 약물 침전의 증거에 대해 관찰되었다.

6.2 실시예 2: 항감염성 펩티드

6.2.1 항감염성 펩티드의 용혈 프로파일의 분석

인간 적혈구 세포에 대한 펩티드의 용혈반응 활성은 샤이(Shai) 등의 문헌[Oren, Z.; Shai, Y. Biochemistry 1997, 36, 1826-1835]으로부터 개조된 방법을 사용하여 측정하였다. 새로운 인간 적혈구 세포(hRBCs)를 씻고 포스페이트-완충된 염수로 3회 세척하고, 10분 동안 900 g으로 원심분리하고, 결과물인 팩킹 혈액 세포를 PBS에서 8.0%(v/v)의 적혈구 농도까지 재-현탁하였다. 10mM 포스페이트 완충액에 재현탁된 동일한 체적의 펩티드를 hRBCs에 첨가하여 총 체적 100 μ L에서 4%(v/v) hRBC의 최종 농도에 달성하였고 약하게 진탕하면서 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후에, 샘플을 5분 동안 1500 g로 원심분리하였다. 540nm에서 상청액의 흡광도 측정에 의해 헤모글로빈 방출을 측정하였다. 0% 용혈 및 100% 용혈에 대한 대조군은 PBS 및 1중량% 트립톤 X에 hRBC를 각각 현탁시킴으로써 획득되었다. 용혈의 백분율은 하기 식에 따라 계산된다:

$$\text{용혈의 \%} = [\text{Abs}_{\text{pept}} - \text{Abs}_{\text{음성 대조군}}] / [\text{Abs}_{\text{양성 대조군}} - \text{Abs}_{\text{음성 대조군}}] \times 100\%.$$

최소 용혈 농도(MHC)는 10% 용혈을 만들기 위해서 요구되는 펩티드의 최소 농도로서 정의되었다.

표 12

항감염성 펩티드 TSG001-TSG009(SEQ ID NOS:1-9)에 대한 및 비교 펩티드AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)에 대한 용혈 데이터		
항감염성 펩티드	MHC(μ M)	순위
TSG001(서열번호: 1)	50	1
TSG002(서열번호: 2)	50	2
TSG003(서열번호: 3)	50	3
TSG004(서열번호: 4)	50	4
TSG005(서열번호: 5)	13	5
TSG006(서열번호: 6)	3	6
TSG007(서열번호: 7)	1.5	7
TSG008(서열번호: 8)	1.5	8
TSG009(서열번호: 9)	1.5	9
비교용 펩티드	MHC(μ M)	순위
AH(서열번호: 10)	50	N/A
C5A(서열번호: 11)	13	N/A

항감염성 펩티드는 가장 바람직한 용혈 프로파일에 따라 순서를 매겼다(즉, 용혈 프로파일과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 높은 MHC 값을 갖기 때문이다).

표 12에 나타난 데이터는, 항감염성 펩티드 TSG001-TSG005(서열번호: 1-5)는 우수한 용혈반응 활성 프로파일을 가짐을 나타낸다.

6.2.2 항감염성 펩티드의 항바이러스 활성의 분석

(a) 물질 및 방법

시험된 바이러스에 대한 펩티드의 항바이러스 활성을, 바이러스들에 의해 야기되는 세포 내 세포변성 효과(CPE)의 세포-기반 억제 분석법에 대해 테스트하였다. 세포를 96웰 플레이트 내 웰 당 10,000개의 세포로 시딩

하고 밤새 인큐베이션하였다. 펩티드들은 무혈청 MEM에서 2배로 계대 희석하고 바이러스들은 0.1의 최종 감염 다중도(MOI)가 되도록 준비하였다. 펩티드 희석물은, 세포를 접종하기 이전에, 1시간 동안 37℃에서 바이러스와 함께 인큐베이션하였다. 2% FBS(및 Pen/Strep 및 L-gln)로 보충된 MEM을 1%의 최종 FBS 농도가 되도록 첨가하였다. 5일 후에, 세포를 고정하고 5% 글루타르알데하이드 용액 내 0.1% 크리스탈 바이올렛으로 염색하였다. 광밀도를 540nm에서 측정하여, 이를 사용하여 미처리된 감염된 세포를 0% 효능으로 하고 미감염된 세포를 100% 효능으로 함으로써 50% 효능 농도(EC50)를 계산하였다(XLfit 5.4; 수식 205).

[0300] DENV의 경우에, DENV(DENV-1(PRS41393), DENV-2(뉴기니 C), DENV-3(H87) 또는 DENV-4(H241))는 곤충(C6/36; ATCC #CRL-1660)과 배로 세포 사이를 순차적으로 통과하였고, 실험을 위해 사용된 DENV는 33℃에서 성장한 C6/36 세포로부터 유도되었다.

[0301] 실험을 위해 사용된 JEV(14-14-2), CHIKV(181/25), 및 YFV(17D)는 배로 세포에서 37℃에서 성장된 것이다.

[0302] (b) 결과

[0303] 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004, 및 TSG006은 DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, CHIKV, 및 YFV 감염(하기 표 13 내지 19 참고)에 대해 항감염성 활성을 나타냈다. TSG001, TSG002, TSG004, 및 TSG006은 JEV에 대해 항감염성 활성을 나타냈다(하기 표 19 참고).

표 13

[0304]

DENV-1에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 항바이러스 활성		
항감염성 펩티드	EC50(μM)	순위
TSG006(서열번호: 6)	1.45	1
TSG002(서열번호: 2)	1.55	2
TSG001(서열번호: 1)	2.04	3
TSG003(서열번호: 3)	3.37	4
TSG004(서열번호: 4)	8.51	5
비교용 펩티드	EC50(μM)	순위
C5A(서열번호: 11)	0.65	N/A
AH(서열번호: 10)	2.55	N/A

[0305] 항감염성 펩티드는 가장 바람직한 항-DENV-1 활성에 따라 순위를 매겼다(즉, 항-DENV-1 활성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

표 14

[0306]

DENV-2에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 항바이러스 활성		
항감염성 펩티드	EC50(μM)	순위
TSG006(서열번호: 6)	0.67	1
TSG002(서열번호: 2)	1.68	2
TSG003(서열번호: 3)	1.73	3
TSG001(서열번호: 1)	1.95	4
TSG004(서열번호: 4)	6.26	5
비교용 펩티드	EC50(μM)	순위
AH(서열번호: 10)	0.18	N/A
C5A(서열번호: 11)	0.34	N/A

[0307] 항감염성 펩티드는 가장 바람직한 항-DENV-2 활성에 따라 순위를 매겼다(즉, 항-DENV-1 활성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

표 15

[0308]

DENV-3에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 항바이러스 활성		
항감염성 펩티드	EC50(μ M)	순위
TSG006(서열번호: 6)	1.49	1
TSG003(서열번호: 3)	1.73	2
TSG001(서열번호: 1)	1.90	3
TSG002(서열번호: 2)	2.65	4
TSG004(서열번호: 4)	6.14	5
비교용 펩티드	EC50(μ M)	순위
C5A(서열번호: 11)	1.93	N/A
AH(서열번호: 10)	7.22	N/A

[0309]

항감염성 펩티드는 가장 바람직한 항-DENV-3 활성에 따라 순위를 매겼다(즉, 항-DENV-3 활성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

표 16

[0310]

DENV-4에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 항바이러스 활성		
항감염성 펩티드	EC50(μ M)	순위
TSG006(서열번호: 6)	1.50	1
TSG001(서열번호: 1)	1.64	2
TSG002(서열번호: 2)	1.88	3
TSG003(서열번호: 3)	1.91	4
TSG004(서열번호: 4)	7.21	5
비교용 펩티드	EC50(μ M)	순위
C5A(서열번호: 11)	1.31	N/A
AH(서열번호: 10)	3.46	N/A

[0311]

항감염성 펩티드는 가장 바람직한 항-DENV-4 활성에 따라 순위를 매겼다(즉, 항-DENV-4 활성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

표 17

[0312]

CHIKV에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 항바이러스 활성		
항감염성 펩티드	EC50(μ M)	순위
TSG003(서열번호: 3)	2.18	1
TSG001(서열번호: 1)	2.52	2
TSG002(서열번호: 2)	3.41	3
TSG006(서열번호: 6)	3.44	4
TSG004(서열번호: 4)	7.69	5
비교용 펩티드	EC50(μ M)	순위
C5A(서열번호: 11)	3.09	N/A
AH(서열번호: 10)	6.01	N/A

[0313]

항감염성 펩티드는 가장 바람직한 항-CHIKV 활성에 따라 순위를 매겼다(즉, 항-CHIKV 활성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

표 18

[0314]

YFV에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 항바이러스 활성		
항감염성 펩티드	EC50(μ M)	순위

TSG006(서열번호: 6)	0.79	1
TSG001(서열번호: 1)	1.53	2
TSG003(서열번호: 3)	2.14	3
TSG002(서열번호: 2)	2.18	4
TSG004(서열번호: 4)	7.99	5
비교용 펩티드	EC50(μM)	순위
C5A(서열번호: 11)	0.29	N/A
AH(서열번호: 10)	21.72	N/A

[0315] 항감염성 펩티드는 가장 바람직한 항-YFV 활성에 따라 순위를 매겼다(즉, 항-YFV 활성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

표 19

[0316] JEV에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 항바이러스 활성

항감염성 펩티드	EC50(μM)	순위
TSG006(서열번호: 6)	1.63	1
TSG001(서열번호: 1)	2.01	2
TSG002(서열번호: 2)	2.40	3
TSG004(서열번호: 4)	4.68	4
TSG003(서열번호: 3)	>18.75	5
비교용 펩티드	EC50(μM)	순위
C5A(서열번호: 11)	0.47	N/A
AH(서열번호: 10)	0.54	N/A

[0317] 항감염성 펩티드는 가장 바람직한 항-JEV 활성에 따라 순위를 매겼다(즉, 항-JEV 활성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

[0318] 6.2.3 항감염성 펩티드의 세포독성 프로파일의 분석

[0319] 펩티드의 세포독성 효과는, 셀타이터-글로 키트(프로메가 #G7570)를 사용하여 배로 세포에서 측정되었다. 펩티드의 계대 희석물은 MEM(1% FBS, 1x 페니실린/스트렙토마이신, 1x L-gln로 보충됨)에 준비하였다. 블랙-웰 96-웰 플레이트에 시딩된 1×10^4 배로 세포(ATCC #CCL-81)를, 무혈청 MEM에서 최종 농도의 2배에서 1시간 동안 희석물과 함께 인큐베이션하였다. 그다음, 보충된 MEM를 최종 농도까지 첨가하고 세포를 각각 3일, 6일 및 9일 동안 인큐베이션하였다. 세포 생존율은, 제조사의 프로토콜에서 기술된 바와 같이 루시페라제 활성에 의해 측정되었다.

표 20

[0320] 배로 세포에서의 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 세포독성 데이터

항감염성 펩티드	CC50(μM)	순위
TSG001(서열번호: 1)	153.39	1
TSG004(서열번호: 4)	114.48	2
TSG003(서열번호: 3)	38.63	3
TSG006(서열번호: 6)	17.45	4
TSG002(서열번호: 2)	16.13	5
비교용 펩티드	EC50(μM)	순위
AH(서열번호: 10)	127.46	N/A
C5A(서열번호: 11)	28.99	N/A

[0321] 항감염성 펩티드는 가장 바람직한 세포독성 프로파일에 따라 순위를 매겼다(즉, 세포독성과 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 낮은 EC50 값을 갖기 때문이다).

[0322] 표 20에 나타난 데이터는, 항감염성 펩티드 TSG001, TSG003, 및 TSG004가 우수한 세포독성 프로파일을 가짐을 나타냈다.

[0323] **6.2.4 항감염성 펩티드의 치료 지수의 분석**

[0324] 각각의 펩티드의 치료 지수는 CC50/EC50 비에 기초하여 각각의 바이러스 균주에 대해 측정하였다. 평균 치료 지수는 펩티드의 순위를 매기기 위해서 7개의 바이러스 균주 패널을 통틀어서 계산하였다. 모든 경우에서, TSG001(서열번호: 1)이 우수한 치료 지수를 가졌다.

표 21

[0325]

나타낸 바이러스에 대한 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 치료 지수							
	치료 지수						
항감염성 펩티드	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	CHIKV	YFV	JEV
TSG001(서열번호: 1)	75.19	78.66	80.73	93.53	60.87	100.25	76.31
TSG002(서열번호: 2)	10.41	9.60	6.09	8.58	4.73	7.40	6.72
TSG003(서열번호: 3)	11.46	22.33	22.33	20.23	17.72	18.05	NA
TSG004(서열번호: 4)	13.45	18.29	18.64	15.88	14.89	14.33	24.46
TSG006(서열번호: 6)	12.03	26.04	11.71	11.63	5.07	22.09	10.71
AH(서열번호: 10)	49.98	708.11	17.65	36.84	21.21	5.87	236.04
C5A(서열번호: 11)	44.60	85.26	15.02	22.13	9.38	99.97	61.68

표 22

[0326]

항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004와 TSG006, 및 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)의 평균 치료 지수		
항감염성 펩티드	평균 치료 지수	순위
TSG001(서열번호: 1)	80.79	1
TSG004(서열번호: 4)	17.13	2
TSG003(서열번호: 3)	16.31	3
TSG006(서열번호: 6)	14.18	4
TSG002(서열번호: 2)	7.65	5
비교용 펩티드	평균 치료 지수	순위
AH(서열번호: 10)	153.67*	N/A
C5A(서열번호: 11)	48.29	N/A
* 상이한 플라비바이러스 전반에 걸쳐서 AH 펩티드의 치료지수의 가변성이 존재한다. 대조적으로, TSG001(서열번호: 1)은 보다 더욱 믿을 수 있지만, 모든 테스트 플라비바이러스에 대해 안정한 활성을 갖는다.		

[0327] 항감염성 펩티드는 가장 바람직한 치료 지수에 따라 순위를 매겼다(즉, 치료 지수와 관련하여, 순위 1은 가장 바람직한 펩티드이며, 이것이 가장 높은 치료 지수를 갖기 때문이다).

[0328] 표 21 및 표 22에 나타난 데이터들은, 항감염성 펩티드 TSG001, TSG002, TSG003, TSG004 및 TSG006이 우수한 치료 프로파일을 가짐을 보여준다.

[0329] **6.2.5 펩티드 개질**

[0330] 전술한 것(섹션 6.2.3(a) 참고)과 동일한 방법을 사용하여, 동일한 바이러스 패널에 대한 TSG001 및 TSG002의 폐길화 버전(각각, 라벨링된 TSGX1X 및 TSGX2X)의 항바이러스 활성이 평가되었다.

[0331] TSGX1X는 NH₂-PEG12-아미드-PEG12-SGSWLRDVWTWLQSKL-NH₂(폐길화 TSG001(서열번호: 1))이다.

[0332] TSGX2X는 NH₂-PEG12-아미드-PEG12-GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2)-NH₂(폐길화 TSG002(서열번호: 2))이다.

[0333] 2개의 PEG12 빌딩 블록들[Fmoc-PEG12-OH]이 통상적인 고상 펩티드 합성을 사용하여 N-말단에 순차적으로 부착되었다. 펩티드의 분자 질량은 각각 3160.7 Da이고, PEG 체는 1217.44 Da이었다.

[0334] EC50 값은 하기 표 23에 보고하였는데, TSG00X1X 및 TSG00X2X는 DENV 및 JEV 균주에 대해 강한 항바이러스 활

성을 유지한 반면, CHKV 및 YFV에 대한 항바이러스 활성은 감소됨을 입증하였다.

표 23

항감염성 펩티드에 대한 EC50 값							
	표시된 바이러스에 대한 EC50(μM)						
화합물	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4	CHKV	YFV	JEV
TSG001(서열번호: 1)	2.04	1.95	1.90	1.64	2.52	1.53	2.01
TSGX1X	4.98	3.86	2.28	3.54	31.50	22.44	0.64
TSG002(서열번호: 2)	1.55	1.68	2.65	1.88	3.41	2.18	2.40
TSGX2X	7.08	6.44	2.82	4.99	31.96	11.67	1.10

6.2.6 필로바이러스에 대한 항바이러스 활성

에볼라 바이러스(EBOV) 및 마르부르그 바이러스(MARV)는 질병 관리 본부의 분류 시스템에서 카테고리 A 세균전(bio-warfare) 약물이다. 이러한 바이러스들은 바이오테러리즘 목적을 위해 단리되어 배양될 수 있다는 공포가 남아있다. TSG001 및 TSG002의 폐길화 및 비-폐길화 버전의 항바이러스 활성은 이들 2개의 바이러스들에 대해 테스트하였다. 특히, 베로 E6 세포는 40,000 세포/웰의 밀도로 96-웰 플레이트에 놓았다. 테스트 약물을 37℃에서 1시간 동안(최종 MOI = 0.1-0.5) 바이러스와 함께 인큐베이션하였다. 바이러스 및 화합물의 혼합물을 상기 세포로 옮기고 48시간 동안 인큐베이터에 놓았다. 그다음, 감염된 세포를 10% 완충된 포르말린에 고정하고, 세포-기반 ELISA 분석법을 수행하여, 피어스 슈퍼 시그널 ELISA 피코 화학발광 기판 키트(Pierce Super Signal ELISA pico chemiluminescent substrate kit, 미국 일리노이주 락포드 소재의 써모 사이언티픽 소재)를 사용하여 바이러스의 억제율을 측정하였다. 세포는 PBS로 3회 세척하고, 1시간 동안 블로킹하였다. 그다음, 블록 내의 희석된 제 1 항체를 2시간 동안 첨가하고, 세포를 다시 PBS로 2회 세척하였다. 그다음, 블록 내 희석된 제 2 항체(HRP-공액된 염소 항-마우스)를 1시간 동안 첨가하였다. 바이러스의 양은, 통상적인 플레이트 리더기 상에서 발광을 읽음으로써 측정되었다.

EC50 값은 하기 표 24에 보고하고 비-폐길화 펩티드가 강력한 항바이러스 활성을 가짐을 입증하였다.

표 24

필로바이러스에 대한 항감염성 펩티드의 항바이러스 활성		
	나타낸 바이러스에 대한 EC50 값	
화합물	EBOV	MARV
TSG001(서열번호: 1)	0.934	0.637
TSGX1X	13.45	14.35
TSG002(서열번호: 2)	1.015	0.922
TSGX2X	29.91	44.34

6.3 실시예 3. 여러가지의 바이러스에 대한 폐길화 항감염성 펩티드의 억제 효과

이 실시예는, 하기 바이러스들에 대한 세포변성 효과(CPE)-기반 EC50 분석법을 사용하여 2종의 항감염성 펩티드들의 항바이러스 활성을 설명한다: YFV 17D, VACV NYCBH, VEEV TC-83, LACV H44-71017, RVFV MP12, DENV 혈청형 1 내지 4, JEV 14-14-2, 인플루엔자 A/캘리포니아/07/2009 바이러스(H1N1), 및 CHIKV 181/25.

CPE-기반 EC50 분석법을 수행하기 위해서, 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 테스트 제품의 계대 희석물을 배지에 준비하였다. 2개의 조건들을 평가하였다: (1) 펩티드 희석물과 함께 바이러스를 예비인큐베이션하는 조건(TSGX1X 및 TSGX2X); 및 (2) 감염 직후에 펩티드 희석물을 첨가하는 조건(TSGX1X 단독). TSGX1X는 NH₂-PEG12-아미드-PEG12-SGSWLRDVWTWLQSKL-NH₂(폐길화 TSG001(서열번호: 1))로 지칭된다. TSGX2X는 NH₂-PEG12-아미드-PEG12-GSSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 2)-NH₂(폐길화 TSG002(서열번호: 2))로 지칭된다. 예비인큐베이션의 경우: (i) 항감염성 펩티드 희석물을 배지에 준비하고 37℃ 조건(인플루엔자 바이러스의 경우에는 35℃)에서 1시간 동안 바이러스와 함께 인큐베이션하고; (ii) 대조군 억제제 및 배지 단독을 병렬로 인큐베이션하고; (iii) 세포를 예비인큐베이션된 믹스로 감염시키고 바이러스-특이적 시간 동안 인큐베이션하였다. 예비인큐베이션이 없는 조건의 경우: (i) 1시간 동안 세포를 바이러스로 감염시키고; (ii) 펩티드 희석

물을 배지에 준비하여 감염된 세포에 첨가하고; (iii) 대조군 억제제 및 배지만을 병렬로 인큐베이션하고; 및 (iv) 세포를, 37℃(MDCK 세포의 경우 35℃)에서 바이러스-특이적 시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 이후에, 그다음 세포를 고정하고 크리스탈 바이올렛/글루타르산 다이알데하이드 용액으로 염색하였다. 광밀도를 측정하고 미감염된(세포만) 대조군을 0%로 하고 화합물이 없는 대조군(바이러스만)을 100%로 하여 OD의 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 EC50을 계산하였다.

[0343]

세포독성 분석법(CC50)을 수행하기 위해서, 세포를 블랙-웰 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 항감염성 펩티드의 계대 희석물을 제조하였다. 성장 배지를 세포로부터 흡입하고, 화합물 희석액을 첨가하였다. 배지만으로 배양된 세포를 대조군으로 하였다. 3일, 6일 및 8일(MDCK의 경우 7일)에, 배지를 흡입하고(매일 플레이트 한 세트씩), 프로메가의 셀타이터-글로 키트를 사용하여 ATP 함량의 평가를 위해 세포를 용해시켰다. 결과물인 루시페라제 발광을 정량화하고 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 CC50을 계산하였다. 모든 인큐베이션 시간이 세포독성에 대해 평가된 것은 아니다. 표 25 및 표 26은 세포독성이 평가된 날짜의 요약 제공한다. CC50 데이터를 표 27에 나타냈다. 표 28은 예비인큐베이션 조건에서 각각의 바이러스에 대한 각각의 펩티드의 효능의 요약을 제공한다. 표 29는 예비-인큐베이션 조건에서 각각의 바이러스에 대한 각각의 펩티드의 효능의 요약을 제공한다.

표 25

[0344]

인큐베이션 및 세포독성의 시점	
인큐베이션 시간	세포독성 일
3, 4	3
5, 6, 7	6
8+	8

표 26

[0345]

인큐베이션 시간(일) 및 세포독성이 측정된 해당 날짜		
	배양 시간	세포독성 일
CHIKV 181/25	3	3
DENV-1 PRS41393	5	6
DENV-2 뉴기니 C	5	6
DENV-3 H87	5	6
DENV-4 H241	5	6
JEV 14-14-2	10	8
IVF A/CA/07/09	5	7
LACV H44-71017	4	3
RVFV MP12	4	3
VACV NYCBH	4	3
VEEV TC-83	3	3
YFV 17D	6	6

표 27

[0346]

다양한 시점 및 나타낸 세포주에서 시험된 각각의 펩티드의 세포독성				
	3일	6일	8일	7일
	베로	베로	베로	MDCK
TSGX1X	20.88	21.17	37.43	>200
TSGX2X	29.28	37.87	60.74	>75
시도포비어	>375	N/D	N/D	N/D
6-아자우리딘	3.83	N/D	N/D	N/D
VEEV 억제제	>50	N/D	N/D	N/D
리바비린	576.6	>750	>750	N/D
자나미비르	N/D	N/D	N/D	>375

[0347] 값들은 CC50(μ M)이다.

표 28

[0348]

예비-인큐베이션 조건에서의 각각의 바이러스에 대한 각각의 펩티드의 효능의 요약							
	TSGX1X	TSGX2X	6-아자우리딘	시도포비어	리바비린	VEEV 억제제	자나미비르
CHIKV 181/25	31.50	31.96	0.4	N/D	N/D	N/D	N/D
DENV-1 PRS41393	4.98	7.08	N/D	N/D	89.12	N/D	N/D
DENV-2 뉴기니 C	3.86	6.44	N/D	N/D	203.42	N/D	N/D
DENV-3 H87	2.28	2.82	N/D	N/D	93.93	N/D	N/D
DENV-4 H241	3.54	4.99	N/D	N/D	209.11	N/D	N/D
IVF A/CA/07/09	>75	>75	N/D	N/D	N/D	N/D	2.81
JEV 14-14-2	0.64	1.10	N/D	N/D	33.89	N/D	N/D
LACV H44-71017	>75	>75	N/D	N/D	120.30	N/D	N/D
RVFV MP12	24.65	25.35	N/D	N/D	57.79	N/D	N/D
VACV NYCBH	0.41	18.80	N/D	142.4	N/D	N/D	N/D
VEEV TC-83	>75	>75	N/D	N/D	N/D	18.60	N/D
YFV 17D	22.44	11.67	N/D	N/D	212.06	N/D	N/D

[0349] 나타낸 값들은 EC50(μ M)이다. "N/D"는 "수행하지 않음"이다.

[0350] 함께 고려하면, TSGX1X 및 TSGX2X는 CHIKV, DENV, JEV, RVFV, VACV, 및 YFV에 의한 감염에 대해 효과적이다.

표 29

[0351]

예비-인큐베이션이 없는 조건에서의 각각의 바이러스에 대한 각각의 펩티드의 효능의 요약							
	TSGX1X	TSGX2X	6-아자우리딘	시도포비어	리바비린	VEEV inhibitor	자나미비르
CHIKV 181/25	27.25	N/D	21.54	N/D	N/D	N/D	N/D
DENV-1 PRS41393	10.45	N/D	N/D	N/D	150.13	N/D	N/D
DENV-2 뉴기니 C	9.52	N/D	N/D	N/D	185.47	N/D	N/D
DENV-3 H87	5.08	N/D	N/D	N/D	165.21	N/D	N/D
DENV-4 H241	12.01	N/D	N/D	N/D	283.97	N/D	N/D
IFV A/CA/07/09	>75	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	121.64
JEV 14-14-2	1.27	N/D	N/D	N/D	38.44	N/D	N/D
LACV H44-71017	>75	N/D	N/D	N/D	284.99	N/D	N/D
RVFV MP12	>75	N/D	N/D	N/D	166.81	N/D	N/D
VACV NYCBH	6.30	N/D	N/D	49.88	N/D	N/D	N/D
VEEV TC-83	>75	N/D	N/D	N/D	N/D	28.88	N/D
YFV 17D	>75	N/D	N/D	N/D	170.02	N/D	N/D

[0352] 나타낸 값들은 EC50(μ M)이다. "N/D"는 "측정되지 않음"이다.

[0353] 함께 고려하면, TSGX1X는 CHIKV, DENV, JEV, RVFV, VACV, 및 YFV에 의한 감염에 대해 효과적이다.

[0354] 6.4 실시예 4. HSV-1 및 인플루엔자 A 바이러스(H1N1 & H3N2)에 대한 테스트 제품 TSG001의 항바이러스 활성의 측정

[0355] 본 실시예는 HSV-1, 인플루엔자 A/홍콩/1/1968 바이러스(H3N2), 인플루엔자 A/캘리포니아/07/2009 바이러스(H1N1)에 대한 CPE 분석에서 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)의 항바이러스 활성을 설명하고, 인큐베이션

의 3일째의 베로 세포에서, 및 인큐베이션의 6일째의 MDCK 세포에서의 펩티드의 세포독성을 나타낸다.

[0356] CPE-기반 EC50 분석을 수행하기 위해서, 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 배양하였다. 다음날, 테스트 제품의 계대 희석물을 배지에 준비하고 37℃(HSV-1) 또는 35℃(H3N2 및 H1N1)에서 1시간 동안 바이러스와 함께 인큐베이션하였다. 대조군 억제제 및 배지만을 병렬로 인큐베이션하였다. 베로 세포는 예비인큐베이션 믹스로 감염되고 바이러스-특이적 시간(HSV-1: 3일; H3N2 및 H1N1: 6일) 동안 인큐베이션되었다. 인큐베이션 후, 그다음 세포를 고정하고 크리스탈 바이올렛/글루타르산 다이알데하이드 용액으로 염색하였다. 광학 밀도를 측정하고, 미감염된(세포만) 대조군을 0%로 하고 화합물이 없는 대조군(바이러스만)을 100%로 하여 OD의 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 EC50을 계산하였다.

[0357] 세포독성 분석법을 수행하기 위해서, 세포를 블랙-웰 96-웰 플레이트에 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 테스트 제품의 계대 희석물을 제조하였다. 성장 배지를 세포로부터 흡입하고, 화합물 희석액을 첨가하였다. 배지만으로 인큐베이션된 세포를 대조군으로 하였다. 3일(베로) 및 7일(MDCK)에 배지를 흡입하고 프로메가의 셀 타이터-글로 키트를 사용하여 ATP 함량의 평가를 위해 세포를 용해시켰다. 결과물인 루시페라제 발광을 정량화하고 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 CC50을 계산하기 위해서 사용하였다.

[0358] 결과를 하기 표 30에 나타냈다. EC50 및 CC50을 위해 각각의 바이러스의 경우 사용된 출발 농도는 200 μM이었다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 HSV-1 및 인플루엔자 A 바이러스 감염에 대해 높은 EC50을 가졌다.

표 30

[0359]

HSV-1 및 인플루엔자 A 바이러스에 대한 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)의 효능 및 세포독성 데이터						
	TSG001(서열번호: 1)		아사이클로비르		자나미비르	
	EC50(μM)	CC50(μM)	EC50(μM)	CC50(μM)	EC50(μM)	CC50(μM)
HSV-1(베로 세포)	>200	>200	2.819	>100	N/D	N/D
H3N2(MDCK 세포)	>200	>200	N/D	N/D	4.516	>100
H1N1(MDCK 세포)	>200	>200	N/D	N/D	N/D	N/d

[0360] ND=측정되지 않음

[0361] **6.5 실시예 5: ZIKV에 대한 항감염성 펩티드의 항바이러스 활성**

[0362] **6.5.1 4일째에 플라크-감소 중화 분석법에 의해 측정된 ZIKV에 대한 항감염성 펩티드의 항바이러스 활성**

[0363] 본 실시예는 ZIKV에 대한 플라크-감소 중화 분석법에서 2종의 항감염성 펩티드들의 항바이러스 활성을 설명한다. 이 실시예는 또한 4일째의 베로 세포에서의 펩티드의 세포독성도 설명한다.

[0364] 베로 세포는 24-웰 플레이트에 웰 당 1×10^5 개의 세포로 첨가하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 20 μM에서 출발하여 11개의 펩티드의 2배 계대 희석물을 준비하였다. ZIKV FSS 13025를 약 150 PFU으로 희석하였다. 펩티드 희석물을 37℃에서 1시간 동안 바이러스와 함께 인큐베이션하였다.

[0365] 세포는 37℃에서 1시간 동안 펩티드-바이러스 혼합물로 감염시켰다. 접종물을 제거하고 1% FBS 보충된 배지 내 0.8%(w/v) 메틸셀룰로스(피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)), 2 mL를 첨가하였다. 4일 이후에, 플레이트를 고정하고 크리스탈 바이올렛 염색에 의해 플라크에 대해 분석하였다. 간단하게, 세포를 고정액(DPBS 내 5% 글루타르산 다이알데하이드(시그마 알드리치 소재))으로 고정하고 그다음 고정액 내 0.1% 크리스탈 바이올렛(시그마 알드리치)으로 염색하였다. 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 바이러스만의 샘플에 비해 플라크의 갯수에 기초하여 IC₅₀을 계산하였다.

[0366] 시험된 항감염성 펩티드 각각은 시험된 세포에서, 특히 L-이성질체에서 항-ZIKV 활성 및 우수한 세포독성을 나타냈다(표 31).

표 31

[0367]

ZIKV에 대한 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1) L- 및 D-이성질체에 대한 IC50 및 CC50 데이터		
항감염성 펩티드	IC50(μM)	CC50(μM)

TSG001 L-이성질체(서열번호: 1)	1.01	>20
TSG001 D-이성질체(서열번호: 1)	0.49	11.65

[0368] **6.5.2 3일째의 수율 감소 분석에 의해 측정된 ZIKV에 대한 항감염성 펩티드의 항바이러스 활성**

[0369] 배로 세포를 24-웰 플레이트에 시딩하고 이들을 밤새 인큐베이션함으로써, 수율 감소 중화 분석을 수행하였다. 다음날, 20 μ M에서 시작하여 항감염성 펩티드의 6개의 2배 계대 희석물을 준비하였다. ZIKV FSS 13025를 약 -150 플라크 형성 유닛(PFU)까지 희석하였다. 테스트 희석물을 37°C에서 1시간 동안 바이러스와 함께 인큐베이션하였다. 접종물을 제거한 이후에, 1시간 동안 세포를 감염시켰다. 새로운 배지를 첨가하고 세포를 3일 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 상청액을 수확하고 세포 파괴물을 제거하고 -80°C에서 저장하였다.

[0370] 바이러스의 역가를 측정하기 위해서, 37°C에서 1시간 동안 세포를 믹스로 감염시켰다. 접종물을 제거하고 0.8% 메틸셀룰로스를 첨가하였다. 4일 후에, 플라크에 대해 플레이트를 분석하였다. 4-PL 곡선 피팅을 사용하여 바이러스만인 경우에 비해 플라크의 갯수에 기초하여 IC50을 계산하였다.

[0371] 각각의 시험된 항감염성 펩티드는 시험된 세포, 특히 L-이성질체에서 항-ZIKV 활성 및 우수한 세포독성을 나타냈다(표 32).

표 32

ZIKV에 대한 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1) L- 및 D-이성질체 버전에 대한 IC50 및 CC50 데이터		
	IC50(μ M)	CC50(μ M)
TSG001 L-이성질체(서열번호: 1)	1.148	>20
TSG001 D-이성질체(서열번호: 1)	0.646	11.65

[0373] **6.5.3 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)의 항-ZIKV 활성**

[0374] 지카 바이러스(ZIKV) 전염병은 전 세계적 공중 보건 위기이며 현재 승인된 치료법이 없다. ZIKV 감염성을 강력하게 폐기시키는 막 곡물-민감성 펩티드가 고안되었다. 억제 농도는 인간 건강에 중요한 포유류 또는 박테리아 세포주의 생존률에 영향을 미치지 않았다. 이들 결과는, 바이러스 외피 표적화는 ZIKV에 대한 효과적인 항바이러스 전략임을 제안하고, 예방 및 치료 적용에 사용될 수 있음을 제안한다.

[0375] 새롭게 고안된, 바이러스 외피 표적화에 기초한 ZIKV에 대한 강력한 항바이러스 활성을 보유하는 짧은 양친매성 펩티드가 본 실시예에 기술되어 있다. 막 곡물 민감성을 부여하는 보다 긴, 바이러스-인코딩된 아미노산 서열에 의해 영감을 받아서(문헌[Cho et al., ACS Chemical Biology 4, 1061(2009); Jackman et al., Small 11, 2372(2015)]; 문헌[Jackman et al., Journal of the American Chemical Society, (2016)]) 참고), 본원에서 고안된 추정 서열(P1: SGSWLRDVWTWLQSKL(서열번호: 1))은 단지 16개의 아미노산을 갖고 임상적으로 승인된, 37 개 아미노산 길이의 HIV 침입 억제제 T-20/엔푸비르타이드(문헌[Lalezari et al., New England Journal of Medicine 348, 2175(2003)] 참고)보다 눈에 띄게 짧았다(도 1a). 원형광 이색성 분광법 실험은, 막-결합 펩티드가 상당한 나선 유도(27% 증가)를 겪어서, 쯔비터이온성 지질 소포에서 보다 활성인 나선형 상태(83% 나선도)로 접힘을 입증하였다(도 1b). 형광분석법 실험은, 쯔비터이온성 지질 이중층으로의 트립토판-함유 펩티드의 강한 분배를 나타냈는데, 이 때, 지질-물 분배 상수는 200nm 미만의 높은 곡물 소포에 대해 대략 10^5 이며(문헌[Melo et al., Nature Reviews Microbiology 7, 245(2009)] 참고), 따라서 이러한 영역에서의 결합-접힘 평형은 활성인 결합된 형태를 선호한다(문헌[Krauson et al., Journal of the American Chemical Society 137, 16144(2015)] 참고)(도 1c). 다른 한편으로, 펩티드의 보다 큰 소포로의 분배는 무시가능하며, 이는 펩티드가 막 곡물 센서로서 거동하고 예를 들어 작은 외피보유 바이러스와 같은 고도로 굵은 막에 대해 우선적으로 활성임을 나타낸다. 중요하게, 세포변성 효과 분석에서의 모기-매개 외피보유 바이러스의 패널에 대한 펩티드의 항바이러스 효능의 기능성 스크린은 강한 억제를 나타냈다. 세포변성 효과의 50%를 억제하는 펩티드 농도(EC50)는 뎅기열 바이러스의 모든 4개의 혈청형, 뿐만 아니라 일본 뇌염, 황열 및 치쿤구니아 바이러스에 대해 3 μ M 미만이었다. 종합하면, 외피보유 바이러스에 대한 펩티드의 광범위 억제 활성 및 그의 막 곡물-선택성은 ZIKV에 대한 그의 항바이러스 활성 뿐만 아니라 해당 작용 기작을 평가하기 위한 동기를 제공하였다.

표 33

[0376]

항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)의 항바이러스 활성	
바이러스	EC50(μM)
덴기열-1 PRS41393	2.04
덴기열-2 뉴기니 C	1.95
덴기열-3 H87	1.90
덴기열-4 H241	1.64
황열 17D	1.53
일본 뇌염 SA 14-14-2	2.01
치쿤구니아 181/25	2.52

[0377]

항바이러스 테스트는, ZIKV 균주 FSS 13025를 사용하여 수행하였는데, 이 ZIKV 균주 FSS 13025 균주는 아시아 혈통에 속하고 캄보디아에서의 2010 발생자로부터의 소아과 환자로부터 단리되었다(문헌[Haddow et al., PLoS Negl Trop Dis 6, e1477(2012)] 참고). 플라크 감소 분석법(PRNT)을 수행하여, 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포로부터의 베로 세포에서의 ZIKV 감염에 대한 펩티드의 중성화 활성을 측정하였다. 펩티드(TSG001, 서열번호:1)는 농도-의존적 거동으로 ZIKV에 대해 강한 억제력을 보였고, 50% 플라크 감소 중화 역가(PRNT50) 값은 1.0 μM였다(도 2a). 수율 감소 실험은 추가로 항바이러스 활성을 입증하였고, 바이러스 수율을 50%까지 감소시키는 펩티드의 농도(IC50)는 1.1 μM인 것으로 측정되었다(도 2b). 세포독성 실험은 베로 세포 뿐만 아니라, 적혈구, 상피 세포 및 자궁 내막 세포주를 비롯한 몇몇의 포유동물 세포주에 대해 수행하였다(도 2c). 50 μM의 최고 테스트 농도에서 모든 시험된 세포주에 대해 최소 세포독성이 관찰되었는데, 이것은 막 곡률-선택도와 일치하며 높은 치료 지수를 나타낸다. 게다가, 질 미세환경의 천연 방어에 기여하는 몇몇의 중요한 락토바실루스 박테리아 종의 생존율에 대한 펩티드 처리의 영향도 평가되었다(문헌[Fernandez-Romero et al., Advanced Drug Delivery Reviews 92, 27(2015)] 참고)(도 2d). 다시, 시험된 박테리아 종에 대해 최소 독성이 존재하였는데, 이는 펩티드가 살균 적용례에 매우 적합함을 지지한다. 종합하면, 결과는, 펩티드가 관련된 포유동물 및 박테리아 세포주에 비해 ZIKV 입자를 선택적으로 표적화함을 입증하였다.

[0378]

이러한 연구에서의 발견은, 막-활성 약물이 ZIKV 입자의 감염성을 떨어뜨릴 수 있다는 첫번째 증거이며 이러한 항바이러스 활성은 인간 건강에 중요한 관련 포유동물 및 박테리아 세포주에 대해서는 낮은 독성을 가지면서 고도로 표적화된 방식으로 발생한다. 인간화 항체 및 백신의 개발은 ZIKV 치료 옵션의 장기적 개발에서 중요한 목표로 남을 것이지만, 외피-표적화 약물은 약물 콕테일(drug cocktail)에서 상승 효과적으로 작용할 수 있는 보완적 접근법을 나타내고, 바이러스 외피가 숙주 세포 막으로부터 유래하기 때문에, 이러한 부류의 약물에 대해 저항성 바이러스 균주의 출현에 대한 높은 장벽이 존재한다. 24 유닛 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 쇄가 N-말단에 부착되어 있는 펩티드 유사체는 중화 활성을 보유하며, 이는 보다 긴 반감기와 단백질 가수분해 열화에 대해 보다 큰 내성을 갖는 치료적으로 효과적인 제형을 개발할 가능성을 지지한다(문헌[Roberts et al., Advanced Drug Delivery Reviews 64, 116(2012)] 참고). 게다가, 막-활성 펩티드는, HIV 보호용으로 강한 생체의 성능 및 긴 내구성을 갖는 국소 살균제 적용례로서 큰 관심을 받았고(문헌[Denton et al., Journal of virology 85, 7582(2011); Maskiewicz et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 56, 3336(2012)]; 문헌[Veazey et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy 60, 693(2016)]), 및 ZIKV 외피를 파괴하는 본 연구에서의 펩티드의 입증된 능력은 이 적용례를 위해 적합하다.

[0379]

종합하면, 이 실시예는 바이러스 외피의 표적화에 의한 ZIKV 입자의 파괴는 ZIKV 감염에 대한 효과적인 억제 전략을 대표함이 입증되었다. ZIKV 입자는 다른 플라비바이러스에 비해 보다 큰 열 안정성 및 보다 조밀한 구조를 갖는 것으로 이해되는 반면, 이들의 바이러스 외피는 막-활성 화합물에 의한 처리에 대해 취약한 상태로 남아있음이 확인되었다. 선택적 표적화(예를 들어, 막 곡률 민감성)를 갖는 막-활성 침입 억제제는 ZIKV 대체의 중요한 부분이 될 수 있을 뿐만 아니라, 다른 출현 및 재출현하는 외피보유 바이러스에 대한 광범위의 신속한 반응을 제공할 수 있다.

[0380]

6.6 실시예 6: 시험관내 세포-기반 분석법에서의 TSG001에 의한 항-HIV 활성 및 세포독성의 평가

[0381]

이러한 실시예는, 화합물 TSG001에 의한 인간 말초혈액 단핵세포(PBMC)에서의 HIV-1_{eaL} 억제, HIV-1 살바이러스제 활성 및 질과 직장 환경 및 정상 질 세포종 락토바실루스와 관련된 세포에 대한 독성을 설명한다.

[0382]

6.6.1 물질 및 방법

- [0383] **인간 PBMC:** HIV 및 HBV에 대해 혈청 반응 음성인 것으로 측정된 새로운 PBMC는 바이올로지칼 스페셜티 코포레이션(Biological Specialty Corporation)(미국 펜실바니아주 콜마 소재)로부터 수득된 혈액으로부터 분리되었다.
- [0384] **세포주:** 독성 평가에 사용된 Ca Ski(ATCC CRL-1550), HEC1A(ATCC HTB-112), ME180(ATCC HTB-33) 및 Caco-2(ATCC HTB-37) 세포주는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC), 미국 버지니아주 만나사스 소재)으로부터 구하였다. HIV-1 살바이러스 분석법에 사용된 MT-2 세포는 AIDS 연구 및 참고 프로그램(AIDS Research and Reference Program; 미국 메릴랜드주 락빌 소재)로부터 구하였다. 세포는 공급자가 권장하는 바와 같이 번식시키고 액체 질소 내에서 저장하였다.
- [0385] **박테리아:** 락토바실루스 젠세니(ATCC 25258), 락토바실루스 크리스파투스(*Lactobacillus crispatus*; ATCC 33820) 및 락토바실루스 아시도필루스(*Lactobacillus acidophilus*; ATCC 11975)는 ATCC로부터 구하였다. 각각의 균주는 MRS 배지(벡톤 디킨슨(Becton Dickinson) 카탈로그 #288130)에서 키우고, 이는 ATCC에 의해 나타낸 바와 같이, 조건적(facultative) 무산소-상태 성장 조건을 허용한다. 박테리아 스타크를 준비하고 -80℃에서 15% 글리세롤에 저장하였다.
- [0386] **바이러스:** HIV-1 억제 분석에 사용된 HIV-1_{caL} 및 HIV-1_{RF}는 AIDS 연구 및 참조 프로그램(미국 메릴랜드주 락빌 소재)으로부터 구하였다. 바이러스들은 -80℃에 저장하였다. 농축된 HIV-1_{RF}를 준비하기 위해서, 바이러스 풀을 4℃에서 15분 동안 1000 RPM에서 원심분리하였다. 상청액을 적절한 플라스틱 튜브로 옮기고 4℃에서 90분 동안 32,500 x g(15,000 +/- 200 RPMs)에서 원심분리하였다. 상청액을 기울여서 따르고, 바이러스 펠렛을 페놀 레드 없이 완전한 RPMI 1640의 체적의 분획(예를 들어, 1/200)에서 재-현탁하였다. 모든 재-현탁된 펠렛들을 혼합하고, 냉동용기에 소분하여 넣고, 사용 전까지 -80℃에 저장하였다.
- [0387] **조직 배양액 배지:** 사용된 조직 배양액 배지의 함량을 표 34에 제공한다.

표 34

[0388]

배지 성분들						
배지 성분/체적	ME180 세포	Ca Ski 세포	HEC1A 세포	Caco-2 세포	MT-2 세포	인간 PBMCs
기본 배지 (500 mL)	RPMI-1640 (론자 12-702F)	RPMI-1640 (론자 12-702F)	McCoy's 5A (론자 12-688F)	EMEM (ATCC 30-2003)	RPMI-1640 (론자 12-918)	RPMI-1640 (론자-12-918F)
FBS 농도 (% v/v) (인비트로젠 16140-071)	10	10	10	20	10	15
페니실린/스트렙토마이신U/mL,mg/mL (론자 17-602E)	100/100	100/100	100/100	100/100	100/100	100/100
L-글루타민 mmol/리터 (론자 - 17-605E)	2	2	2	2	2	2

- [0389] **인간 PBMC 분리:** 류코페레즈된(leukopheresed) 인간 기증자 혈액은 바이올로지칼 스페셜티 코포레이션(미국 펜실바니아주 콜마 소재)에서 구하였다. 류코페레즈된 혈액 세포는 둘베코 포스페이트 완충액 염수(DPBS, 론자, 카탈로그 #17-512F)로 2회 세척하였다. 세척한 후, DPBS로 세포를 1:1로 희석하고 50 mL 들이의 원뿔형 원심분리 튜브에 15 mL의 피콜-하이팩(Ficoll-Hypaque) 밀도 구배로 층을 만들었다. 튜브를 30분 동안 600 X g에서 원심분리하였다. PBMC를 함유하는 구배 내 밴드는 생성된 계면으로부터 부드럽게 흡입되었다. 분리된 세포는 낮은 속력의 원심분리에 의해 DPBS로 3회 세척하였다. 최종 세척한 이후에, 세포는 트립판 블루 색소 배제법에 의해 열거되고, 조직 배양액 배지(15% FBS, 2 mmol/L L-글루타민, 2 µg/mL PHA-P(시그마 알드리치, 카탈로그 #L1932), 100 유닛/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640)에서 1×10^6 세포/mL로 재현탁되고, 37℃/5% CO₂에서 48시간 내지 72시간 동안 인큐베이션하였다. 이 인큐베이션 이후에, PBMC를 원심분리에 의해 수집하고 조직 배양액 배지(15% FBS, 2 mmol/L L-글루타민, 100 U/mL 페니실린, 100 µg/mL 스트렙토마이신 및 3.6 ng/mL 재조합 인간 IL-2가 보충된 RPMI 1640)에 재현탁시켰다. 그다음, 사용하기 전까지 배양균 체

적의 1/2를 매 3일 마다 새로운 IL-2 함유 조직 배양액 배지로 교환함으로써 배양액을 유지하였다.

[0390] (a) 인간 PBMC에서의 HIV-1_{US/92/727} 활성의 평가

[0391] 72시간 동안 PHA-P와 함께 증식되도록 유도된 PBMC를 사용하여 분석을 수행하였다. 개별 기증자들의 세포가 사용될 때 발생하는 가변성을 최소화하기 위해 3명의 기증자로부터의 PHA-P 자극된 PBMC를 함께 모았다. 원심분리에 의해 PBMC를 수집하고, 1×10^6 세포/mL의 새로운 조직 배양액 배지에 재-현탁시키고, 50 μ L/웰에서 96-웰 둥근바닥 마이크로역가 플레이트의 내부 벽에 놓았다. 테스트 화합물을 반-로그 증가법(half-logarithmic increments)으로 희석하고, 각각의 농도의 화합물-함유 배지를 100 μ L씩 3개씩 세포를 함유하는 둥근-바닥 96-웰 플레이트의 지정된 웰로 옮겼다. 화합물을 웰에 첨가한 직후에, 50 μ L의 바이러스의 예정된 희석물을 첨가하였다. 5% CO₂/37°C의 배양액에서 7일 이후에 후술하는 바와 같이 조직 배양액 상청액에서의 세포-부재 HIV-1 RT 활성을 측정함으로써 HIV-1 복제를 정량화하였다. 세포독성은 후술하는 바와 같이 테트라졸륨 염료 XTT를 사용하여 평가하였다.

[0392] **역전사효소(RT) 활성 분석:** 역전사효소 활성은 표준 방사성 도입 중합 분석법(standard radioactive incorporation polymerization assay)을 사용하여 세포 상청액에서 측정하였다. 삼중수소화 티미딘 트라이포스 페이트(TTP)는 1 Ci/mL로 구입하고 효소 반응마다 1 μ L씩 사용하였다. 폴리 rA 및 올리고 dT는 -20°C로 유지된 스탁 용액으로부터 각각 0.5mg/mL 및 1.7 유닛/mL 농도로 준비하였다. RT 반응 완충액은 매일 기준으로 새롭게 제조하고 125 μ L의 1M EGTA, 125 μ L의 dH₂O, 125 μ L의 20% 트리톤 X-100, 50 μ L의 1M 트리스(pH 7.4), 50 μ L의 1M DTT, 및 40 μ L의 1M MgCl₂로 구성되었다. 각각의 반응의 경우, 1 μ L의 TTP, 4 μ L의 dH₂O, 2.5 μ L의 rAdT 및 2.5 μ L의 반응 완충액이 혼합되었다. 이러한 반응 혼합물의 10마이크로리터(10 μ L)를, 15 μ L의 바이러스 함유 상청액과 함께, 둥근바닥 마이크로역가 플레이트에 두었다. 플레이트를 60 내지 90분 동안 축축한 인큐베이터 내에서 37°C에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 이후에, 10 μ L의 반응 체적을 적절한 플레이트 포맷 내 DEAE 필터매트(퍼킨 엘머(Perkin Elmer), 카탈로그 # 1450-522) 위에 점착시키고(spotted), 각각 나트륨(150mM) 시트레이트(15mM) 완충액(인비트로젠, 카탈로그 #15557-036)에서 5분 동안 5회, 각각 탈이온수(임퀘스트(ImQuest))에서 1분 동안 2회, 각각 70% 시약 알콜(피셔(Fisher), 카탈로그 # L-7168)로 1분 동안 2회로 세척하고, 그다음 공기-건조시켰다. 건조된 필터매트를 플라스틱 시브에 놓고 각각의 시브에 4 mL의 옵티-플루오르 O(Opti-Fluor O)(퍼킨 엘머, 카탈로그 #1205-440) 섬광 유체를 첨가하였다. 도입된 방사능은 월랙(Wallac) 1450마이크로베타 트리룩스 액체 섬광 계수기를 사용하여 정량화하였다.

[0393] 세포 생존율 및 화합물 세포독성을 위한 XTT 염색:

[0394] 테스트 물질에 대한 TC50 값으로서 보고되는 세포독성은, 테트라졸륨 염료 XTT((2,3-비스(2-메톡시-4-니트로-5-실포페닐)-5-[(페닐아미노)카보닐]-2H-테트라졸륨 하이드록사이드)의 감소를 측정함으로써 유도되었다. XTT(시그마-알드리치, 카탈로그 # X4626-500mg)는 대사적으로 활성인 세포에서 미토콘드리아 효소 NADPH 옥시다제에 의해 가용성 포르마잔 생성물로 대사된다. XTT 용액은 첨가제 없이 RPMI-1640내 1mg/mL의 스탁으로서 매일 준비하였다. 페나진 메토설페이트(PMS, 시그마-알드리치, 카탈로그 #P9625-1G) 용액은 DPBS에서 0.15mg/mL로 제조하고 -20°C에서 내광성 용기에서 물리적으로 저장하였다. 사용하기 직전에 XTT 용액 1mL 당 40 μ L의 PMS를 첨가함으로써 XTT/PMS 스탁을 제조하였다. 50 μ L의 XTT/PMS를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 5% CO₂에서 37°C에서 4시간 동안 플레이트를 인큐베이션하였다. 4시간 인큐베이션은, 각각의 분석에 대한 지정된 갯수의 세포에 의한 XTT 염료 감소에 대해 선형 반응 범위 이내임이 이미 실험적으로 확인되어 있었다. 플레이트들을 접착성 플레이트 커버(adhesive plate cover)로 밀봉하고 가용성 포르마잔 생성물을 혼합하도록 몇번 뒤집고, 모러클러 디바이스 스펙트라맥스 플러스(Molecular Devices SpectraMax Plus) 384 96웰 플레이트 포맷 분광광도계를 사용하여 450nm(650nm 기준 파장)에서 측정하였다.

[0395] **데이터 분석:** 마이크로소프트 엑셀 2010을 사용하여 데이터를 분석하고 그래프를 그렸다. EC50(바이러스 복제의 50% 억제), TC50(세포 생존율의 50% 감소) 및 치료 지수(TI, TC50/EC50)를 제공하였다. EC 값 및 TC 값은 선형 회귀 분석법을 사용하여 측정하였다.

[0396] (b) 정상 질 세포종 락토바실루스의 억제

[0397] 1리터의 탈이온수에 55그램의 분말을 용해시킴으로써 MRS 브로스를 제조하였다. 브로스를 끓여서 분말을 완전히 용해하고 15분 동안 121°C/17.5 psi에서 살균하였다. 살균 후에, 브로스를 사용하기 이전까지 4°C에서 저장하였다. 글리세롤 스탁으로부터 각각의 박테리아 균주(락토바실루스 젤레니, 락토바실루스 크리스파투스 및 락토바

실루스 아시도필루스)의 10 μ L 루프를 사용하여 MRS 브로스를 접종하고, 배양액을 37°C에서 24시간 동안 가스팩 EZ 엔에어로빅 컨테이너 시스템 파우치(GasPak EZ Anaerobic Container System pouches)(BD, 카탈로그 # 260678)를 사용하여 무산소-병에서 무산소-상태로 배양하였다. 생성물인 배양액을 사용하여, 동일한 절차를 사용하여 새롭게 성장된 액체 스타크를 준비하였다. 최종 배양 이후에, 박테리아 밀도는 MRS 브로스에서 0.06의 OD625로 조정되었다. 화합물의 6개의 계대 1/2-로그 희석물을 준비하고 96-웰 둥근바닥 플레이트에 100 μ L의 체적으로 3개씩 첨가하였다. 분석 대조군으로서, 각각 1.25 U/mL 및 1.25 μ g/mL의 높은 테스트(high test)에서 페니실린/스트렙토마이신 용액의 6개의 계대 2배 희석액을 제조하고, 96-웰 둥근바닥 플레이트에 3개씩 첨가하였다. 전술한 조절된 밀도를 갖는 락토바실루스의 각각의 배양액을 플레이트의 적절한 웰에 첨가하였다. 배양액은 전술한 바와 같이 24시간 동안 무산소-상태로 배양하였고 박테리아 성장은 스펙트라맥스 340 PC384(모리콜러 디바이스)를 사용하여 490nm에서 분광광도법으로 평가하였다.

[0398] **데이터 분석:** 스펙트라맥스 플레이트 리더(Spectramax plate reader)에 의해 발생된 미가공 데이터를 선형 회귀 분석을 사용하는 스프레드시트(마이크로소프트 엑셀)로 옮기고, 그 결과 박테리아 성장의 50% 감소를 유발하는 테스트 화합물의 농도가 결정되었다.

[0399] **(c) 질 및 직장 부분과 관련된 세포에 대한 세포독성의 평가**

[0400] 200 μ L의 총 체적으로 5.0 x 10⁴ 세포/웰의 밀도로 화합물을 첨가하기 이전에, 24시간에 96-웰 편평한 바닥의 플레이트에 ME180, Ca Ski, HEC1A 및 Caco-2 세포를 첨가하였다. 각각의 화합물의 6개의 농도를 계대 반-로그 희석하였고(노녹시놀-9 대조군(본원에서 "N9"로서 지칭함)) 또는 1:2(TSG001), 배지를 제거한 이후에 시딩된 세포로 200 μ L의 체적으로 3세트씩 첨가하였다. 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 이후에, 첨가제 없이 RPMI-1640으로 세포를 세척하였다. 각각의 특정된 세포주에 대해 200 마이크로리터(200 μ L)의 완전 배지를 상기 플레이트에 첨가하고 추가로 24시간 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이션되도록 하였다. 전술한 바와 같이 테트라졸륨 염료 XTT를 사용하여 세포독성을 평가하였다.

[0401] **데이터 분석:** 마이크로소프트 엑셀 2010을 사용하여 데이터를 분석하고 그래프를 그렸다. TC50(세포 생존율의 50% 감소)가 제공되었다. 선형 회귀 분석을 사용하여 TC50 값을 측정하였다. 개별적인 화합물 독성을 요약한 부록에, 데이터의 그래프와 함께 독성에 대한 미가공 데이터를 제공한다.

[0402] MT-2 세포를 100 μ L의 체적으로 1 x 10⁴ 세포/웰의 밀도로 96-웰 편평한 바닥의 플레이트에 첨가하였다. 6개의 농도의 화합물 TSG001 및 대조군 노녹시놀-9(N-9)를 RPMI-1640 분석 배지에 제조하고 각각의 농도의 95 μ L를 37°C/5% CO₂에서 1시간 동안 농축된 HIV-1_{RF} 바이러스 스타크와 혼합하여 6 내지 7 로그의 바이러스 활성(5 μ L의 100X 바이러스 스타크)을 수득하였다. 독성의 평가를 위해서 95 μ L의 화합물을 5 μ L의 RPMI-1640 분석 배지와 혼합하였다. 바이러스 대조군의 경우, 95 μ L의 배지를 5 μ L의 100X 바이러스 스타크와 혼합하였다. 1시간 노출 기간 끝에, 6회 계대 10배 희석을 수행하였다. 100마이크로리터(100 μ L)의 계대 희석물을 예비-시딩된 MT2 세포를 갖는 플레이트로 옮겼다. 각각의 희석물을 4세트씩 플레이트팅하였다. 화합물 독성에 대해 평가되는 샘플은 2세트씩 플레이트팅하였다. 상기 플레이트를 37°C/5% CO₂에서 7일 동안 인큐베이션하였다. 이들을 현미경으로 관찰하고 바이러스-유도된 세포변형 효과 및 약물-유도된 세포독성에 대해 3일째 및 6일째에 평가하였다.

[0403] **6.6.2 결과**

[0404] **(a) 인간 PBMC에서의 HIV-1에 대한 독성 및 효능에 대한 TSG001의 평가**

[0405] 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 인간 PBMC에서 항-HIV-1 활성에 대해 평가하고, 이것이 CCR-5 트로픽 HIV-1_{US/92/727}에 대해 3.47 μ M의 EC50을 갖는 것으로 측정되었다. TSG001은, 치료 지수(TI)가 8.93인, 31.0 μ M의 TC50을 갖는 PBMC에 대해 독성이었다. AZT를 병렬로 평가하였는데 그의 EC50은 0.0029 μ M이었다. 이들 데이터를 하기 표 35에 나타낸다.

표 35

[0406]

HIV-1 _{US/92/727} 에 대한 인간 PBMC에서의 TSG001(서열번호 1)의 효능 및 독성			
	TC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)	TI
AZT	>1.0	0.00292	>342.5
TSG001(서열번호: 1)	31.0	3.47	8.93

[0407] (b) 질 및 직장 환경을 대표하는 세포주의 평가

[0408] 질 및 직장 환경을 대표하는 세포에 대한 독성에 대해 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)를 평가하였다. 상기 화합물을 24시간 동안 상기 세포에 노출하고, 그다음 세포를 첨가 후 48시간 후에 세포변성 효과(CPE)에 대해 평가하였다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 Ca Ski, HEC1A, 및 Caco-2 세포에 대해 평가된 최고 농도(50 μ M)까지 비-독성인 것으로 발견되었다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 37.0 μ M의 TC50을 가지며 ME180 세포에 대해 독성이었다. 노녹시놀-9(N-9)는 병렬로 평가하였는데 각각의 세포주에서 예상된 농도에서 독성이었다. 이들 데이터를 표 36에 나타낸다.

표 36

[0409]

질 및 직장 환경을 대표하는 세포에서의 TSG001(서열번호: 1)에 의한 세포독성의 평가				
	ME180 TC ₅₀	Ca Ski TC ₅₀	HEC1A TC ₅₀	Caco-2 TC ₅₀
N-9(μ g/mL)	74.0	61.3	62.9	55.1
TSG001(μ M)	37.04	>50	>50	>50

[0410] (c) TSG001에 의한 정상 질 세포종 락토바실루스에 대한 독성의 평가

[0411] 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 엘. 아시도필루스, 엘. 젠세니 및 엘. 크리스파투스인 3종의 균주에 대한 독성을 평가하였고 평가된 최고 농도(50 μ M)까지 모든 3종의 균주들에 대해서 비-독성인 것으로 발견되었다. 페니실린/스트렙토마이신 용액은 양성 대조군으로서 병렬로 평가하였고 예상된 농도에서 활성이었다. 탈이온수는 음성 대조군으로서 사용되었다. 이들 데이터는 표 37에 나타낸다.

표 37

[0412]

TSG(서열번호: 1)에 의한 정상 세포종 락토바실루스에 대한 독성의 평가			
	엘. 아시도필루스 TC ₅₀	엘. 젠세니 TC ₅₀	엘. 크리스파투스 TC ₅₀
페니실린/스트렙토마이신 용액(희석액)	1:31,746	1:40,486	1:40,000
TSG001(μ M)	>50	>50	>50
탈이온수(희석액)	>1:100	>1:100	>1:100

[0413] (d) MT-2 세포에서의 HIV-1RF에 대한 TSG001의 살바이러스 활성의 평가

[0414] 6개의 농도의 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)을 1시간 동안 HIV-1_{RF}와 함께 인큐베이션하고 그다음 계대 10배 증가로 희석하고 MT-2 세포에 노출하였다. 바이러스 노출 후 3일째 및 6일째에, 융합세포의 존재에 대해 "+" 또는 "-"로 세포를 점수를 매겼다. TCID50은 평가된 각각의 농도에서 측정되었다. 3일째에, 바이러스 대조군의 TCID50은 5.3이었다. TSG001(서열번호: 1)의 TCID50은 50 μ M 내지 0.15 μ M의 농도에서 3.9 내지 5.8이었다. 바이러스 역가에서의 최고 로그 감소는 50 μ M에서 1.4였다. 6일째에, 바이러스 대조군의 TCID50은 6.5였다. TSG001(서열번호: 1)의 TCID50은 50 μ M 내지 0.15 μ M의 농도에서 5.0 내지 >6.6이었다. 바이러스 역가에서의 최고 로그 감소치는 50 μ M에서 1.5 로그 감소였다. N-9가 병렬로 평가되었는데, 예상한 바와 같은 바이러스 역가의 감소 수준을 보였다. 이러한 데이터들을 하기 표 38에 나타낸다.

표 38

[0415]

MT-2 세포에서의 TSG001(서열번호: 1) HIV-1 _{RF} 살바이러스 활성의 평가					
샘플	스탁 용액	노출 동안 약물의 농도	TCID50 샘플 - 바이러스	TCID50 세포독성	바이러스 역가의 로그 감소치
바이러스 대조군					5.3

노독시놀 9 - 3일	10,000 μ g/mL	1000	≤ 2.5	≤ 2.5	≥ 2.8
		100	≤ 2.0	≤ 2.0	≥ 3.3
		10	5.3	0	0
		1	5	0	0.3
		0.1	5	0	0.3
		0.01	5	0	0.3
TSG001 - 3일	5,000 μ M	50	3.9	≤ 0.5	1.4
		15	5	0	0.3
		5	5.3	0	0
		1.5	5.6	0	0
		0.5	5.8	0	0
		0.15	5.3	0	0
바이러스 대조군					6.5
노독시놀 9 - 6일	10,000 μ g/mL	1000	≤ 3.8	≤ 2.5	≥ 2.7
		100	3.6	< 1.5	2.9
		10	≥ 6.6	0	0
		1	≥ 6.6	0	0
		0.1	5.8	0	0.7
		0.01	6	0	0.5
TSG001 - 6일	5,000 μ M	50	≤ 5	≤ 0.5	1.5
		15	5.6	0	0.9
		5	5.8	0	0.7
		1.5	5.8	0	0.7
		0.5	6.3	0	0.2
		0.15	> 6.6	0	0

[0416] 6.6.3 결론

[0417] 살마바이러스 분석에서 HIV-1_{RF}에 대해 평가할 때, 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)는 3.47 μ M의 EC₅₀ 값으로 인간 PBMC에서 활성인 것으로 발견되었고 50 μ M에서 바이러스 역가에서 1.5 로그 감소치를 획득하였다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 정의된 EC₅₀보다 약 10배 높은 농도에서 PBMCs 및 ME180 세포에 독성이었다. TSG001은 50 μ M인 최고 평가 농도까지 상피 세포인 Ca Ski, HEC1A 및 Caco-2에 대해 또는 정상 질 세포종 락토 바실루스에 대해 독성이 아니었다.

[0418] 6.7 실시예 7: 평가된 박테리아에 대한 TSG001, 시프로플록사신, 및 클린다마이신의 실험관 내 활성

[0419] 이 실시예는, 다양한 박테리아의 균주 및 종에 대한 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)의 항박테리아 활성을 기술한다.

[0420] 6.7.1 물질 및 방법

[0421] 개별적인 약물 로트에 대한 구체적인 정보는 하기에 나타낸다. 일단 적절한 용매가 비교용 약물에 첨가되면, 소분하고 -80°C로 냉동시키기 이전에, 자동 살균하기 위해서 스타크 용액을 상온에서 약 1시간 동안 정치하도록 하였다. 분석하는 날, 테스트 플레이트의 최고 농도의 40배인 비교용 약물의 얼린 스타크 용액의 새 부분표본을 -80°C로부터 꺼내고, 해동하고, 테스트를 위해 사용하였다.

표 39

[0422]

이 실시예에 사용된 화합물						
약물	공급원	카탈로그 번호	로트 번호	저장 온도	시험된 농도 범위($\mu\text{g/ml}$)	용매
TSG001(서열번호: 1)	N/A			-20℃	64-0.06	물
시프로플록사신	USP	1134335	J1L040	-20℃	64-0.002	물
클린다마이신	시그마	M3761	021M1533V	4℃	64-0.06	물

[0423]

(a) 유기체

[0424]

시험된 유기체는 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(ATCC)으로부터 및 임상검사실로부터 구하였다. 받은 직후, 각각의 유기체에 대해 적절한 우무 배지에 적절한 조건 하에서 분리균들을 희석도말하였다. 혐기성 유기체-함유 플레이트는 벡트론 II 무산소-상태 챔버(셸돈 매뉴팩처링 인코포레이티드(Sheldon Manufacturing Inc.), 미국 오레곤주 코넬리우스 소재)에서 48시간 동안 35℃에서 무산소-상태로 인큐베이션하였다. 호기성 유기체는 35℃에서 18시간 내지 24시간 동안 인큐베이션하였다. 이러한 성장 플레이트로부터 수확된 콜로니는 동결보호제를 함유하는 적절한 배지에 재현탁되었다. 그다음, 각각의 현탁액의 액적은 -80℃에서 냉동되었다. 분석하기 전에, 유기체를 해동하고, 적절한 우무평판 상에서 계대-배양하고, 전술한 바와 같이, 인큐베이션하였다.

[0425]

하기 품질 관리 분리균(Quality Control isolate)은 시험된 분리균의 일부로서 포함되었다: *클로스트리듐 디피셀* ATCC 700057, *대장균* ATCC 25922, *황색포도상구균* ATCC 29213, *엔테로코쿠스 페칼리스* ATCC 29212, *녹농균* ATCC 27853, 및 *페렴연쇄상구균* ATCC 49619.

[0426]

(b) 테스트 배지

[0427]

혐기성 유기체의 경우, 감수성 테스트를 BBL 블루셀라(Brucella) 브로스(BRU; 벡톤 디킨슨; 미국 메릴랜드주 스파크 소재; 로트 번호 231 1123)에서 수행하였다. BRU 브로스는 비타민 K1(시그마-알드리치; 미국 미조리주 세인트루이스 소재; 로트 번호 MKBNS958V), 헤민(시그마-알드리치; 로트 번호 SLBD8813V), 및 5% 용혈된 말 혈액(클리브랜드 사이언티픽; 미국 오하이오주 배스 소재; 로트 번호 222808)으로 보충하였다. 혐기성 유기체용 우무평판은 보충된 브루셀라 우무평판(레멜, 미국 켄사스주 레넥사 소재; 로트 번호 484569)이었다.

[0428]

호기성 유기체의 경우, MIC 분석에 사용되는 배지는 뮐러-힌톤(Mueller-Hinton) 브로스(MHB II-벡톤 디킨슨; 로트 번호 4293655)였고, 예외적으로 헤모필루스 인플루엔자는 헤모필루스 테스트 배지(Haemophilus Test Medium)(HTM; 테크노바(Teknova); 미국 캘리포니아주 홀리스트 소재; 로트 번호 H580025K1401)에서 테스트하였다. MHB II는, 연쇄구균의 경우에 3% 용혈된 말 혈액(클리브랜드 사이언티픽; 로트 번호 222808)으로 보충하였다. 호기성 유기체를 위해 사용된 우무평판은 트립티카제 소이 아가(trypsinase soy agar) + 5% 양 혈액(레멜; 로트 번호 629110)이되, 예외적으로 *H. 인플루엔자*는 초코렛 아가(Chocolate Agar)(벡톤 디킨슨, 로트 번호 4260888)에 희석도말되었다.

[0429]

(c) MIC 분석 방법론

[0430]

MIC 분석 플레이트는 CLSI 브로스 미량희석법 절차(예를 들어, 문헌[Jorgensen, James H., and John D. Turnidge. "Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods." Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. American Society of Microbiology, 2015. 1253-1273]를 사용하여 제조되었다. 자동화된 액체 핸들러(바이오맥 2000 및 바이오맥 FX, 베크만 쿼터, 미국 캘리포니아주 풀러튼 소재)를 사용하여 계대 희석 및 액체 전달을 수행하였다. 표준 96-웰 미량희석 플레이트(코스타르(Costar) 3795)의 제 2 내지 12 컬럼에서의 모든 웰은 150 μL 의 적절한 용매로 충전하였다. 300 μL 의 각각의 테스트 약물(40X에서)을 플레이트의 제 1 컬럼 내 각각의 웰에 첨가하였다. 이 플레이트를 사용하여 약물 "마더 플레이트"를 준비하고 이것은 복제 "도터 플레이트"를 위한 계대 약물 희석물을 제공하였다. 바이오맥 2000을 사용하여 마더 플레이트 내 제 11 컬럼을 통한 계대 이동을 완성하였다. 제 12 컬럼의 웰은 어떠한 약물도 함유하지 않으며, 이것은 유기체 성장 대조군 웰이다.

[0431]

도터 플레이트는 멀리드랩 384를 사용하여 전술한 테스트 배지의 웰 마다 185 μL 씩 떨어뜨렸다. 도터 플레이트는, 마더 플레이트의 각각의 웰로부터의 약물 용액 5 μL 를 단일 단계로 각각의 도터 플레이트의 각각의 상응하는 웰로 이동시키는 바이오맥 FX 장치 상에서 완성되었다.

- [0432] 배지 및 약물을 함유하는 혐기성 도터 플레이트를 백트론 II 무산소-상태 챔버로 옮기고 접종 전 1시간 동안 감소되도록 두었다.
- [0433] 각각의 유기체의 표준화된 접종물은 CLSI 방법(예를 들어, 문헌[Jorgensen, James H., and John D. Turnidge. "Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods." Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. American Society of Microbiology, 2015. 1253-1273] 참고)에 따라 제조하였다. 현탁액은 0.5 맥파랜드 기준물질에 필적하게 제조하였다. 현탁액은 유기체에 적합한 브로스에 추가적으로 희석하였다. 혐기성 플레이트는 무산소 조건 하에서 낮은 약물 농도로부터 높은 약물 농도로 표준화된 접종물 10 µL로 수동으로 접종하여, 약 1×10^5 콜로니-형성-유닛/mL을 만들었다. 도터 플레이트의 웰은 궁극적으로 185 µL의 브로스, 5 µL의 약물 용액, 및 10 µL의 박테리아 접종물을 함유하였다. 각각의 분석의 경우에, 테스트 배지 내 약물의 용해도를 평가하기 위해서 약물 용액(접종물은 없음)을 포함하는 배지의 여분의 플레이트를 하나 준비하였다. 혐기성 플레이트는 3장 높이로 적층하고, 맨 위 플레이트 위를 뚜껑으로 덮고, BD 가스팩 EZ 언에어로빅 컨테이너 시스템에 넣고 46 내지 48시간 동안 35°C에서 인큐베이션하였다.
- [0434] 호기성 유기체를 위한 접종물을 폭으로 나뉜 살균 저장소(베크만 쿼터)에 제공하고 바이오맥 2000을 사용하여 플레이트에 접종하였다. 도터 플레이트를 바이오맥 200 작업면에 역으로 놓아서, 낮은 약물 농도로부터 높은 약물 농도로 접종하였다. 바이오맥 2000은 10 µL의 호기성 배양균의 표준화된 접종물을 각각의 웰에 전달하였다. 이러한 접종으로 약 5×10^5 콜로니-형성-유닛/mL의 도터 플레이트 내 최종 세포 농도가 수득되었다. 도터 플레이트의 웰은 결국에는 185 µL의 브로스, 5 µL의 약물 용액, 및 10 µL의 박테리아 접종물을 함유하였다. 각각의 테스트 배지의 경우에, 약물 용액을 포함하는 하나의 여분의 플레이트를 테스트 배지에서의 약물의 용해도 평가를 위해 준비하였다(미-접종 용해도 대조용 플레이트). 호기성 플레이트를 3 내지 4장 높이로 적층하고, 맨 위 플레이트를 뚜껑으로 덮고, 플라스틱 백에 넣고, 약 20시간 동안 35°C에서 인큐베이션하되, 치구균은 예외적으로 48시간 동안 인큐베이션하였다. 물론, 황색포도상구균 ATCC 29213의 동일한 접종물을 사용하여 MHB II를 함유하는 패널 및 10% 인간 혈청으로 보충된 MHB II를 함유하는 패널을 접종하였다.
- [0435] 마이크로플레이트는 플레이트 뷰어를 사용하여 바닥으로부터 관찰하고, MIC를 읽고 유기체의 가시적 성장을 억제하는 약물의 최저 농도로서 기록하였다. 미-접종 용해도 대조용 플레이트는 약물 침전의 흔적에 대해 관찰하였다.
- [0436] **6.7.2 결과**
- [0437] 시험관내 감수성 테스트 결과를 하기 표 40 내지 42에 나타냈다. 품질 관리 유기체 및 이들의 개별적인 품질 관리 항생제에 대해 수득된 MIC 값의 평가는, 모든 것들이 CLSI(예를 들어, 문헌[Jorgensen, James H., and John D. Turnidge. "Susceptibility test methods: dilution and disk diffusion methods." Manual of Clinical Microbiology, Eleventh Edition. American Society of Microbiology, 2015. 1253-1273]에 의해 제정된 범주에 속함을 나타냈다. 클린다마이신 및 *썬. 다이피셀* ATCC 700057의 경우, 브로스 미량희석물 MIC는 아가 희석 테스트법의 경우 허용가능한 범주 미만의 하나의 희석물이다. 이러한 침전은 MIC 종말점의 해석을 방해하지 않지만, 이러한 웰 내 약물의 용해된 농도에서 침전물이 관찰되는 경우에는, 영향을 미칠 가능성이 있다.
- [0438] 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은, MIC의 범위가 2 내지 16 µg/mL인, 평가된 호기성 그램-양성 박테리아 분리군(*황색포도상구균*, *장구균*, *연쇄구균*, 및 비. *탄저균*)에 대해 활성이다. 이러한 활성은 MRSA, VRE, PRSP, 뿐만 아니라 시프로플록사신 및 클린다마이신-내성 분리군에 대해서도 유지되었다.
- [0439] 평가된 호기성 그램-음성 분리군(*이. 콜라이*, *케이. 뉴모니에*, *녹농균*, *엘. 카타칼리스*, 및 *에이치. 인플루엔자*)의 경우, 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 까다로운 분리군에 대해서만 활성이었는데 *엘. 카타칼리스*에 대한 MIC는 1 µg/mL이고 *에이치. 인플루엔자*에 대한 MIC는 8 µg/mL이었다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 *이. 콜라이*, *케이. 뉴모니에* 및 *녹농균*에 대해서는 비활성이었다(MICs >64 µg/mL).
- [0440] 시험된 단독의 마이크로박테리아 분리군(*엘. 스메그마티스*)의 경우, 32 µg/mL의 MIC로서, 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)에 대해 일부 활성이 관찰되었다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 평가된 그램-양성 혐기성 분리군인 *썬. 다이피셀*(MIC: 32 µg/mL) 및 *피. 아크네*(MIC: 16 µg/mL)에 대해 활성이었다.

표 40

[0441]

평가된 박테리아에 대하여 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1), 시프로플록사신, 및 클린다마이신의 생체 외 활성							
	황색포도상구균	황색포도상구균	황색포도상구균	엔테로코쿠스 페칼리스	엔테로코쿠스 페칼리스	엔테로코쿠스 페시움	페렴연쇄상구균
타입	MSSA	MRSA	MRSA	VSE	VRE	VRE	PSSP
TSG001 (서열번호: 1) (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	4	8	4	4	8	4	16
시프로플록사신 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	0.5(0.12-0.5) ¹	>64	64	0.5(0.25-2)	32	>64	1
클린다마이신 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	0.12(0.06-0.25)	≤ 0.06	≤ 0.06	16(4-16)	>64	>64	≤ 0.06 (0.03-0.12)

[0442]

MSSA는 메티실린-감수성 황색포도상구균을 지칭한다. MRSA는 메티실린-내성 황색포도상구균을 지칭한다. VSE는 반코마이신-감수성 장구균을 지칭한다. VRE는 반코마이신-내성 장구균을 지칭한다. PSSP는 페니실린-감수성 폐렴연쇄상구균을 지칭한다.

표 41

[0443]

평가된 박테리아에 대해 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1), 시프로플록사신 및 클린다마이신의 생체 외 활성								
	페렴연쇄상구균	화농연쇄구균	스트렙토코커스 아갈락티아	스트렙토코커스 살리바리우스	탐저균 스테르	마이코박테리아 스메그마티스	헤모필루스 인플루엔자	모락셀라 카탈리스
타입	PRSP							
TSG001 (서열번호: 1) (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	16	8	16	8	2	32	8	1
시프로플록사신 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	2	0.25	0.5	1	0.03	0.25	0.015(0.004-0.03)	0.03
클린다마이신 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	>64	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	16	4	1

¹MIC는 48시간의 배양 후에 측정되었다.

[0444]

PRSP는 페니실린-내성 폐렴연쇄상구균으로 지칭된다.

표 42

[0445]

평가된 박테리아에 대한 항감염성 펩티드 P1(서열번호: 1), 시프로플록사신 및 클린다마이신의 시험관내 활성						
	대장균	대장균	녹농균	폐렴간균	클로스트리듐 다이피셀 ¹	프로피오니박테리움 아크네 ¹
타입		ΔacrAB				
TSG001(서열번호: 1) (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	>64	>64	>64	>64	32	16
시프로플록사신 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	0.008(0.004-0.015)	0.004	0.25 (0.25-1)	0.25	8	0.5

클린다마이신 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)	>64	4	>64	>64	$1(2-8)^2$	≤ 0.06
¹ MIC는 48시간의 배양 후에 측정되었다.						
² 클린다마이신의 경우 괄호에는 아가 희석물 CLSI QC 범위를 보여준다.						

[0446] 요약하면, 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 내성 분리균을 비롯한 그램-양성 호기성 생물(황색포도상구균, 장구균, 연쇄구균, 및 탄저균), 까다로운 그램-음성 호흡기 병원균(에이치. 인플루엔자 및 엠.카타칼리스), 엠.스메그마티스, 및 평가된 그램-음성 혐기성 생물(씨. 다이퍼셀 및 피.아크네)에 대해 활성이다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 그램-음성 호기성 생물(이.콜라이, 케이. 뉴모니에 및 녹농균)에 대해 비활성이다.

[0447] 6.8 실시예 8: 황색포도상구균에 대해 항감염성 펩티드의 항박테리아 활성

[0448] 비교용 펩티드 AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)와 함께, 항감염성 펩티드 TSG001 내지 TSG009(서열번호: 1 내지 9)의 항박테리아 활성을, 다양한 황색포도상구균에 대해 평가하였다(표 43). 이러한 목적으로, 황색포도상구균(ATCC 25923)(아메리칸 타입 컬처 콜렉션, 미국 버지니아주 만나사스 소재)을 37°C에서 밤새 LB 브로스에 배양하였다. 밤샘 배양액의 현탁액을 새 LB 브로스에 접종하고 OD600값이 약 0.5(대수 증식기)에 도달할 때까지 유산소-상태 조건 하에서 배양하였다. 박테리아 세포는 10분 동안 1,500 x g에서 원심분리하여 수확하고, PB 또는 PBS로 2회 세척하고, 실험을 위한 적절한 용액에 재-현탁하였다. 박테리아 세포 현탁액을 0.1의 OD600 (황색포도상구균의 경우에 1×10^7 CFU/mL에 상응함)까지 희석하였다. 실험 이전에, 그다음 박테리아 세포를 PB 또는 PBS로 1:10로 희석하였다. 테스트 화합물의 최소 억제 농도(MIC) 값은 PB 또는 PBS 용액에서 측정하였다. PB 및 PBS 경우에, MIC 측정은 MH 우무평판 방법에 의해 수행되었다. PB 또는 PBS내 테스트 화합물 용액의 2배 계대 희석물을 96-웰 마이크로역가 플레이트에 먼저 준비하였다. 테스트 화합물의 농도는 50 μL 의 체적으로 0.3 μM 내지 100 μM 의 범위였다. 그다음, PB 또는 PBS에 현탁된 50 μL 의 황색포도상구균(1×10^6 CFU/mL)을 5×10^5 CFU/mL의 최종 세포 밀도를 위해 각각의 웰에 첨가하였다. 샘플을 37°C에서 3시간 동안 인큐베이션하였고, 그다음 MH 우무평판 상에 희석도말하였다. 상기 플레이트를 37°C에서 밤새 인큐베이션하고 콜로니 성장을 억제하는 최저 테스트 화합물 농도에 기초하여 MIC값을 기록하였다. PB는 10mM의 칼륨 포스페이트 완충액, pH 7.2로 정의되고 PBS는 종래의 포스페이트-완충된 염수이다.

[0449] MIC 값에 기초할 때, 항감염성 펩티드는 효과적인 항박테리아제인 반면, AH 및 C5A 펩티드는 항박테리아 활성을 나타내지 않았다. 대부분의 막-활성 펩티드는 염 조건에 민감한 반면, 상기 항감염성 펩티드는 PB 조건 및 PBS 조건에서 동일한 MIC 값을 가졌다.

표 43

황색포도상구균에 대한 항박테리아 활성		
펩티드	PB에서의 MIC(μM)	PBS에서의 MIC(μM)
AH(서열번호: 10)	>100	>100
C5A(서열번호: 11)	>100	>100
TSG001(서열번호: 1)	1.5	1.5
TSG002(서열번호: 2)	1.5	1.5
TSG003(서열번호: 3)	1.5	1.5
TSG004(서열번호: 4)	1.5	1.5
TSG005(서열번호: 5)	1.5	1.5
TSG006(서열번호: 6)	1.5	1.5
TSG007(서열번호: 7)	1.5	1.5
TSG008(서열번호: 8)	1.5	1.5
TSG009(서열번호: 9)	1.5	1.5

[0451] MIC는 평균 억제 농도(μM)를 의미한다.

[0452] 6.9 실시예 9: 항감염성 펩티드의 원평광 이색성 스펙트럼

[0453] 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)에 대한 원평광 이색성 분광법 실험은, 막-결합 펩티드가 상당한 나선 유도(27% 증가)를 겪어서 쓰비터이온성 지질 소포에 보다 활성인 나선형 상태로 접힘(83% 나선도)을 입증하였다 (도 1b). 대조적으로, AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11) 펩티드 둘 다에서의 CD 측정은 막-회합 상태에서 나선 유도가 부족하였다. AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11) 펩티드 둘 다는 완충액 및 50% TFE에서 높은 분률의 나선도(둘 다의 환경에서 거의 87%임)를 가졌다. 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)와 대조적으로, AH(서열번호: 10) 펩티드는 유사하게 높은 나선형 특성을 유지한 반면($\approx 84\%$), C5A(서열번호: 11) 펩티드는 나선도 측면에서 뚜렷한 감소를 보였다(약 64%). C5A(서열번호: 11) 펩티드에서의 구조적 변화는 이전의 형광분석 측정치와 일치하며, 이는 지질 막이 C5A 펩티드의 2차 구조를 조절함을 나타낸다. 중요하게, 본 연구에서의 CD 측정은, 막 결합이 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1), AH(서열번호: 10), 및 C5A(서열번호: 11) 펩티드의 2차 구조에 대한 주목할 만한 상이한 영향을 가짐을 입증하였다. 가장 선호가능한 나선 유도 거동은, 이러한 3종의 펩티드들 중에서 단지 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)을 사용할 때만 관찰되었다.

[0454] 나선 유도 순위(보다 큰 양성 나선 유도가 막 활성화 바람직하다): (1) 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1): + 27% 나선 유도; (2) AH(서열번호: 10): -3% 나선 유도; 및 (3) C5A(서열번호: 11): -23% 나선 유도.

[0455] **방법:** CD 측정은 1mm 경로 길이를 갖는 석영 큐벳(헬마)을 사용하여 AVIV 모델 420 분광광도계(AVIV 바이오메디칼, 미국 뉴저지주 레이크우드 소재)에서 수행하였다. 스펙트럼 데이터는 4초의 평균 시간 및 0.5nm의 스텝 크기로 수집되었다. 모든 스펙트럼은 1nm의 밴드폭을 사용하여 190nm로부터 260nm까지 25°C에서 기록하였고 3회의 스캔에 대해 평균하였다. 50 μ M 펩티드에 2.5 mM의 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린(POPC) 지질 소포를 첨가하기 전 및 후에 CD 스펙트럼을 기록하였다. 완충액 단독 또는 리포솜 단독에서의 기준선은 동일한 기기 설정을 사용하여 스캔하고, 이것의 기여는 펩티드를 포함하는 개별적인 데이터 스캔으로부터 뺐다. 보정된 스펙트럼은 평균 잔기 몰 타원율(Θ)로 표현하고, 펩티드의 나선 분율은 하기와 같이 계산하였다:

[0456]
$$fH = ([\Theta]_{222} - 3,000)/(-36,000 - 3000)$$

[0457] 상기 식에서, $[\Theta]_{222}$ 는 222nm에서의 몰 타원율이다.

[0458] **6.10 실시예 10: 항감염성 펩티드의 막 분배 데이터**

[0459] 막 분배에 대한 소포 크기의 영향을 측정하기 위해서, 고유 트립토판 형광분석 실험을 수행하여 소포 크기의 함수로서 각각의 펩티드에 대한 물분율 분배 계수를 계산하였다. 물분획 분배 계수 K_x 는 각각의 펩티드에 대한 소포의 함수이다($n=3$ 의 독립적인 실험에 대한 평균 $\pm$ 표준 편차). ND는, 분배 계수가 최소 분배로 인해서 측정될 수 없는 경우에 측정되지 않음을 의미한다. 소포 크기는 평균 소포 직경으로서 보고되며, 이 소포 직경은 소포 현탁액에 대한 통상적인 동적 광 산란 측정법에 의해 측정되었다.

표 44

[0460] 막 분배 계수($K_x \times 10^5$)

화합물	64nm 직경 소포	85nm 직경 소포	117nm 직경 소포	159nm 직경 소포	360nm 직경 소포	665nm 직경 소포
TSG001 (서열번호: 1)	7.7 $\pm$ 0.8	7.2 $\pm$ 0.0	6.6 $\pm$ 0.8	6.7 $\pm$ 0.4	ND	ND
TSG002 (서열번호: 2)	6.1 $\pm$ 0.2	5.4 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.1	4.3 $\pm$ 0.4	ND	ND
TSG003 (서열번호: 3)	12.7 $\pm$ 0.9	8.3 $\pm$ 0.9	6.6 $\pm$ 0.8	6.1 $\pm$ 0.4	6.7 $\pm$ 0.6	5.6 $\pm$ 0.1
TSG004 (서열번호: 4)	14.5 $\pm$ 1.6	14.1 $\pm$ 0.6	14.4 $\pm$ 0.9	12.2 $\pm$ 1.2	ND	ND
TSG005 (서열번호: 5)	12.2 $\pm$ 0.8	11.2 $\pm$ 0.1	8.0 $\pm$ 0.4	10.9 $\pm$ 0.2	ND	ND
TSG006 (서열번호: 6)	27.5 $\pm$ 0.8	24.4 $\pm$ 0.8	23.2 $\pm$ 0.8	24.2 $\pm$ 0.1	22.2 $\pm$ 0.2	12.5 $\pm$ 0.2
AH (서열번호: 10)	6.4 $\pm$ 1.2	7.4 $\pm$ 0.3	6.8 $\pm$ 0.4	6.7 $\pm$ 0.9	ND	ND
C5A (서열번호: 11)	56.7 $\pm$ 1.0	52.9 $\pm$ 2.3	52.2 $\pm$ 1.7	55.4 $\pm$ 0.6	54.5 $\pm$ 1.8	45.2 $\pm$ 0.9

[0461] **방법:** 형광분석 실험은 캐리 이클립스 형광분석계(Cary Eclipse fluorescence spectrophotometer)(베리안 인코포레이티드(Varian, Inc.), 호주 소재) 상에서 수행되었다. 모든 측정치는 5 mm의 슬릿 폭 및 0.1cm 경로 길이 큐벳을 사용하여 수행하였다. 트립토판 형광은 280nm에서 여기하고 300 내지 400nm 사이의 발광을 스캐닝하여 측정하였다. 발광 스펙트럼은 10 mM 칼륨 포스페이트 완충액, pH 7.2를 사용하여 측정하되, 150 μ M까지(10 μ M의 단계적 증가) 단일층(unilamellar) POPC 지질 소포로 적정하였다. 각각의 적정점의 경우에, 펩티드의 최대 발광(μ Max)에서의 형광 세기(I)는 완충액 내 펩티드의 형광 세기(I_0)에 의해 정상화되었다(normalized). 물 분획 분배 계수(K_x)는 하기 수식식에 실험 데이터를 피팅하여 결정하였다:

$$I/I_0 = 1 + (I_{\max} - 1)(K_x[L]/K_x[L] + [W]),$$

[0463] 상기 식에서, $I_{\max}$ 는 펩티드-지질 결합의 포화 이후의 세기이고, [L]은 물 지질 농도이고, [W]는 물의 물 농도이다(55.3 M).

[0464] 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1), TSG002(서열번호: 2), TSG004(서열번호: 4) 및 TSG005(서열번호: 5)는, AH(서열번호: 10) 펩티드와 유사하게 막 곡률에 민감하였다.

[0465] 항감염성 펩티드 TSG003(서열번호: 3) 및 TSG006(서열번호: 6)은 C5A(서열번호: 11) 펩티드와 유사하게 막 곡률에 민감하지 않았다.

[0466] 정량적인 값에 기초할 때, 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 AH(서열번호: 10) 펩티드와 가장 유사한 막 곡률 민감성을 보존한다. 특히, 형광분석법 실험은, 트립토판-함유 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1) 펩티드의 썬비터이온성 지질 이중층으로의 강한 분배를 나타내며, 여기서 지질-물 분배 상수는 200nm 미만의 직경을 갖는 높은 곡률 소포의 경우 약 10^5 임을 나타냈고, 따라서 이러한 영역에서의 결합-접합 평형은 활성인 결합 상태를 선호한다. 다른 한편으로, 펩티드는 보다 큰 소포로의 무시가능한 분배를 나타냈는데, 이는 펩티드가 막 곡률 센서로서 거동한다는 점 및 펩티드가 작은 외피보유 바이러스와 같이 고도로 흰 막에 대해 우선적으로 활성이라는 점을 나타낸다.

[0467] 6.11 실시예 11: 항감염성 펩티드에 대한 석영 결정 미량 저울-손실(qcm-d)의 측정

[0468] 펩티드의 소포-포획 능력을 특징화하기 위해서, 금 표면에 흡착된 지질 소포 층을 동반하는 표면-민감성 측정 접근법을 사용하였다. 제어된 막 조성(50 몰% 1,2-다이올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 및 50몰% 콜레스테롤) 및 크기(약 80nm 직경, 동적 광산란 측정법에 의해 측정됨)를 갖는 소포는 압출법에 의해 제조하고, 그다음 기관 위에 침착시켰다(도 3a 및 도 3b). 소포는 흡착되어 조밀한 층(close-packed layer)을 형성한다. QCM-D 기법은 진동하는 티타늄 옥사이드-코팅된 석영 결정의 에너지 손실 및 공명 진동수를 측정하는 음파 센서 기법이다. 흡착물이 금-코팅된 센서 표면에 붙으면, 석영 결정의 진동수의 쉬프트(Δf) 및 에너지 손실의 쉬프트(ΔD)가 존재하며, 이는 시간의 함수로서 추적될 수 있고, 각각 흡착물의 음향 질량(acoustic mass) 및 점탄성에 상응한다.

[0469] 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1), AH(서열번호: 10) 및 C5A(서열번호: 11)와, DOPC 지질 및 콜레스테롤로 구성된 표면-흡착된 소포 사이의 상호작용을 먼저 평가하였다. 압출된 소포(약 80nm 직경)를 거의 포화될 때까지 금 기관 위에 침착시켰다. 상응하는 QCM-D 흡착 속도론(kinetics)은 조밀한 흡착된 소포 층의 형성과 일치한다(Δf 는 약 -180 Hz이고 ΔD 는 약 10×10^{-6} 이다). 그다음, 펩티드를 $t = 40$ 분에서 첨가하자(도 3a 및 도 3b에서 화살표) 결과적으로 소포 파열이 일어났다. 소포 파열의 정도는 순 양성 Δf 이동 및 음성 ΔD 이동에 의해 명백해지는 바와 같이, 흡수된 소포 층의 구조적 변형으로 해석되었다.

[0470] 파열 시간은, 초기 펩티드의 부착으로부터 대부분의 흡착된 소포의 파열이 존재할 때까지의 기간으로서 정의된다(기준선에 비해, $\Delta f > -70$ Hz). 파열 시간은 $n=3$ 의 독립적인 실험에 대한 평균 $\pm$ 표준편차로 보고되었다. 파열 시간에 기초하여, 항감염성 펩티드는 소포 파열 속도에 따라 순위를 매겼는데, 여기서 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1)은 그의 나선 유도와 일치하게 가장 빠른 소포 파열을 명백하게 입증하였다.

[0471] 펩티드는 소포 파열 속도의 순위와 관련하여 순위를 매겼다(1은 바이러스 외피 조성물을 모방한 작은 지질 소포의 가장 신속한 파열로 인해, 가장 바람직하다): (1) 항감염성 펩티드 TSG001(서열번호: 1): 5.9 ± 2.3 분; (2) AH(서열번호: 10): 14.7 ± 3.5 분; 및 (3) C5A(서열번호: 11): 15.9 ± 2.8 분.

[0472] **방법:** QCM-D 실험은 Q-센스 E4 기기(바이올린 사이언티픽(Biolin Scientific), 스웨덴 골든블로그 소재)에서 수행되었다. 실험 데이터는 몇몇의 배진동(overtone)($n = 3, 5, 7, 9$)에서 수집되고 진동수의 변화(Δf) 및 에너지 손실의 변화(ΔD)를 시간 함수로서 모니터링하였다. 보고된 측정값은 3번째 배진동($n = 3$)으로부터의 값이고 따라서 정규화되었다($\Delta f_n=3/3$). 모든 측정치는 금 코팅을 입힌 QCM-D 센서 결정(바이올린 사이언티픽)에서 수행되었다. 기판을 1% w/w 나트륨 도데실 설페이트(SDS) 용액으로 세척하고, 그다음 물 및 에탄올로, 순차적으로 씻어냈다. 질소 공기의 스트림으로 부드럽게 건조시킨 후, 실험 직전에 약 1분 동안 결정을 산소 플라즈마 처리(해릭 플라즈마(Harrick Plasma), 미국 뉴욕주 이타카 소재)에 적용하였다.

[0473] **6.12 펩티드의 용해도**

[0474] 증류수에서의 용해도를 평가하였다. 동결건조된 펩티드를 2mg/mL의 농도로 증류수에서 재구성하였다. 이론적인 물 질량은 펩티드의 질량 농도 및 물 질량으로 측정하였다. 실험적인 물 질량은 280nm 흡광도 측정으로 측정되었다. TSG001, AH 및 C5A의 결과는 표 45에 설명된다. 본질적으로, C5A는 물에 용이하게 용해되지 않고 용해를 위해서는 DMSO가 요구된다.

표 45

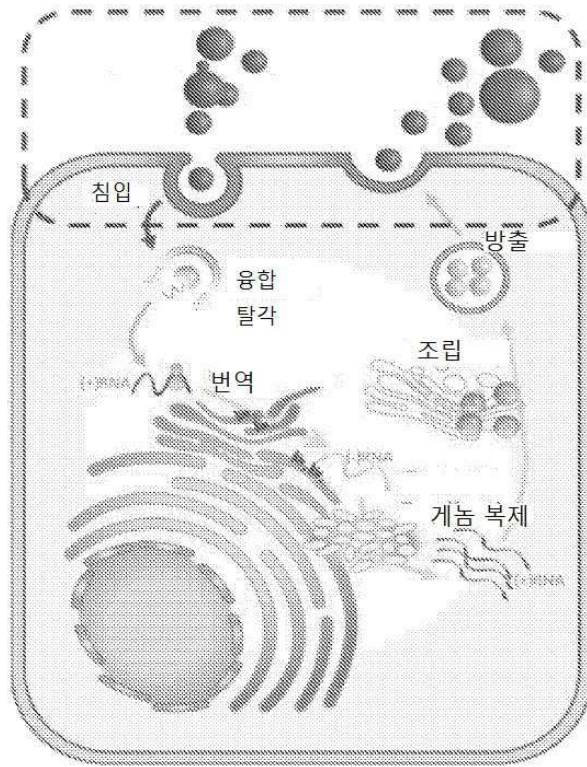
[0475]

펩티드	실험적인 물 질량(μM)	이론적인 물 질량(μM)	증류수에서의 재구성(%)	용액의 가시적 외관
TSG001	826	1020	81	투명함
AH(대조군)	475	609	78	투명함
C5A(대조군)	428	866	49	흐림

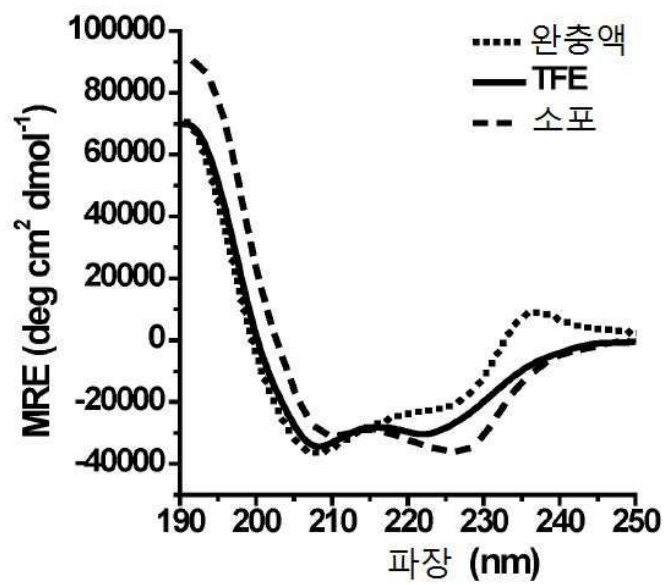
[0476] 본 명세서에 인용된 모든 공개문헌, 특허 및 특허출원은, 각각의 개별적인 공개문헌 또는 특허출원이 구체적으로 및 개별적으로 참고문헌으로서 인용된 것과 같이, 본원에서 참고문헌으로서 인용된다. 전술한 발명은 이해를 명확하게 하기 위해 설명하고 예시하는 방식으로 다소 상세하게 기술하고 있지만, 당분야의 숙련자들에게는 본 발명의 교시의 측면에서 첨부된 특허청구범위의 진의 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서 특정한 변화 및 개조가 가능할 수도 있음이 명백할 것이다.

도면

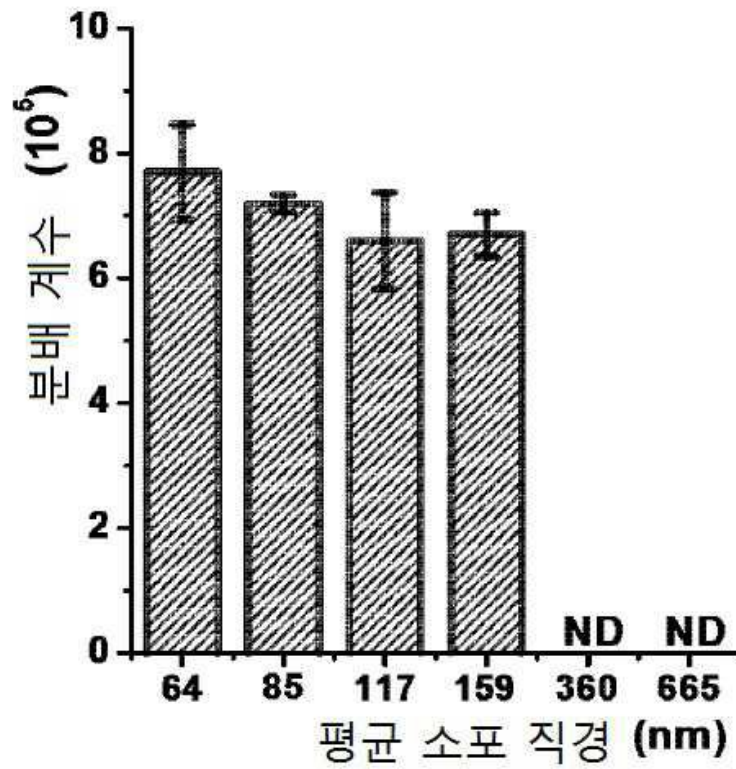
도면1a



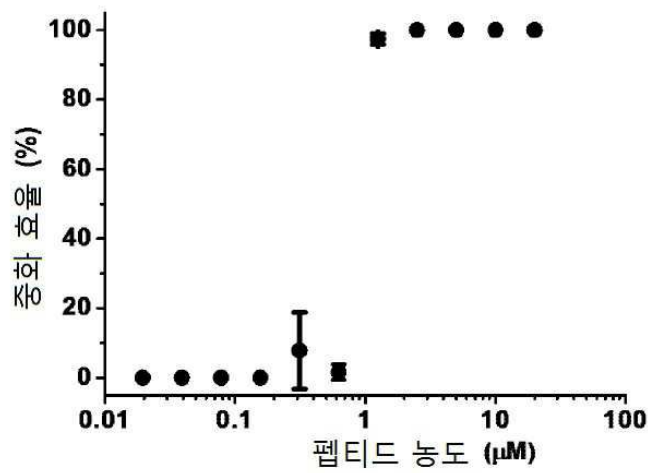
도면1b



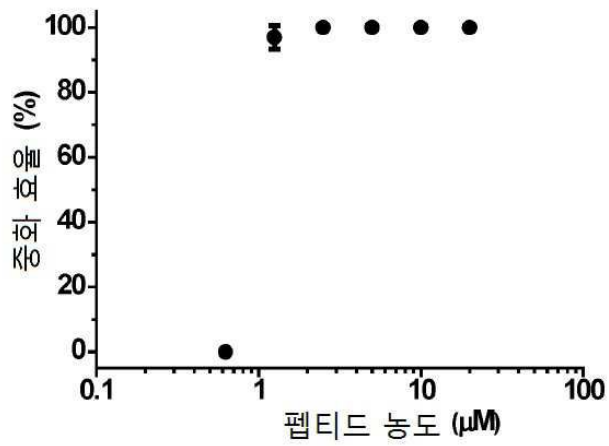
도면1c



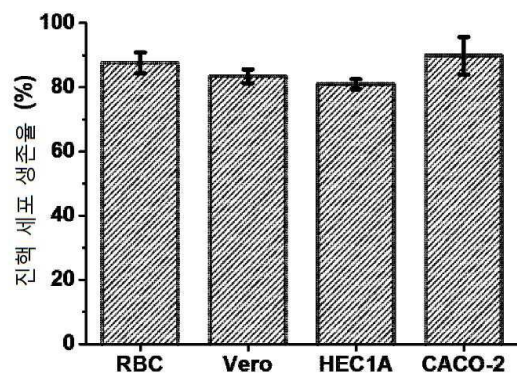
도면2a



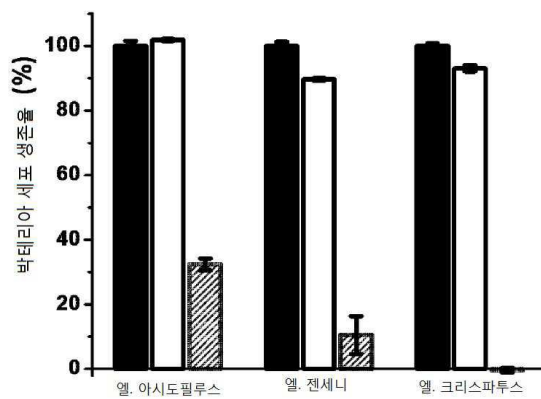
도면2b



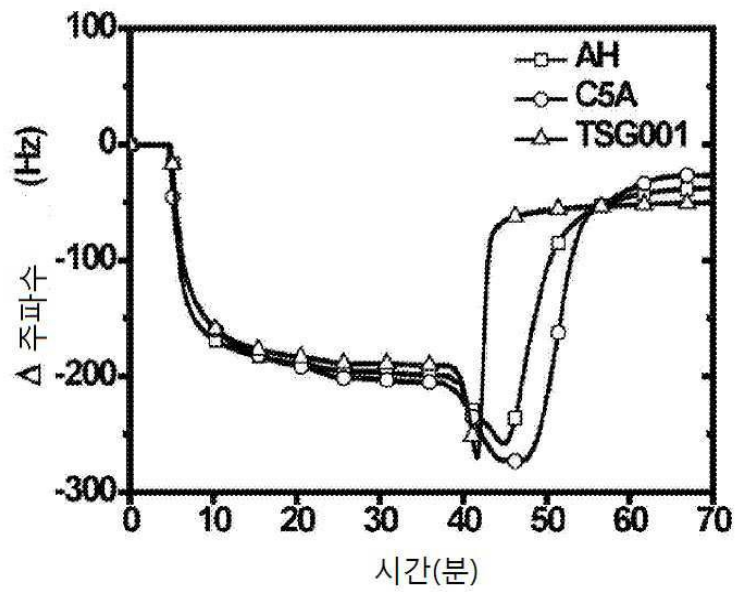
도면2c



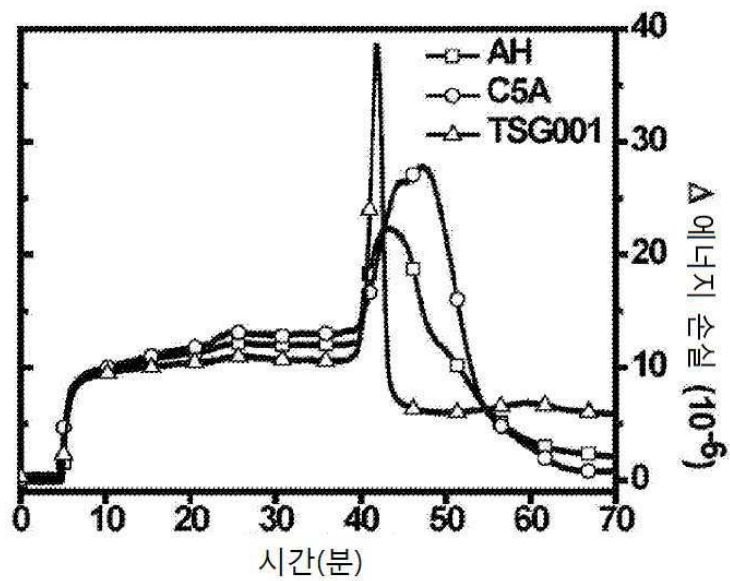
도면2d



도면3a



도면3b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Nanyang Technological University

<120> BROAD-SPECTRUM ANTI-INFECTIVE PEPTIDES

<130> 14312-001-228

<140> TBA

<141> On even date herewith

<150> 62/184,354

<151> 2015-06-25

<160> 40

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptides - TSG001

<400> 1

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

1 5 10 15

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptides - TSG002

<400> 2

Gly Ser Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

1 5 10 15

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptides - TSG003

<400> 3

Gly Ser Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Thr Trp Leu Gln Ser Ala Leu

1 5 10 15

<

210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptides - TSG004

<400> 4

Gly Ser Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Thr Lys Leu Gln Ser Trp Leu

1 5 10 15

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptides - TSG005

<400> 5

Gly Ser Ser Trp Leu Arg Asp Ile Trp Thr Lys Leu Gln Ser Trp Leu

1 5 10 15

<210>

> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptides - TSG006

<400> 6

Gly Ser Ser Trp Leu Arg Asp Ile Trp Thr Ala Leu Gln Ser Trp Leu

1 5 10 15

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide - TSG007

<400> 7

Gly Ser Ser Trp Leu Arg Asp Ile Leu Thr Ala Leu Gln Ser Leu Leu

1 5 10 15

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide - TSG008

<400> 8

Ala Gly Ser Trp Leu Arg Asp Ile Trp Thr Trp Leu Gln Ser Ala Leu

1 5 10 15

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide - TSG009

<400> 9

Ala Gly Ser Trp Leu Arg Asp Ile Leu Thr Leu Leu Gln Ser Ala Leu

1 5 10 15

<210> 10

<211>

> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> AH peptide

<400> 10

Ser Gly Ser Trp Leu Arg Asp Val Trp Asp Trp Ile Cys Thr Val Leu

1 5 10 15

Thr Asp Phe Lys Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

20 25

<210> 11

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C5A peptide

<400> 11

Ser Trp Leu Arg Asp Ile Trp Asp Trp Ile Cys Glu Val Leu Ser Asp

1 5 10 15

Phe Lys

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptides consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser, Gly or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Lys, Ala or Leu

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Lys, Leu or Ala

<400> 12

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val

<220><221> misc_feature

<

222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp or Lys

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Lys or Ala

<400> 13

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Lys or Ala

<400> 14

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp or Lys

<400> 15

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 16

<211>

> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Lys or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Lys or Ala

<400> 16

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Lys or Ala

<400> 17

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Gly, Pro or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val, Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Ala, Ser, Gly or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Tyr or Phe

<400> 18

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ser or Gly

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val or Ile

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Lys or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp or Lys

<400> 19

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C-terminal of C5A peptide

<400>

20

Thr Trp Leu Gln Ser Lys Leu

1 5

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa is small amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid with an aliphatic side chain

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<

223> Xaa is hydrophilic amino acid or polar amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is hydrophilic amino acid or polar amino acid

<400> 21

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa is small amino acid

<220>

><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid with an aliphatic side chain

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is hydrophilic amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is hydrophilic amino acid

<400> 22

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210

> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa is small amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid with an aliphatic side chain

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is polar amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is polar amino acid

<400> 23

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa is small amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid with an aliphatic side chain

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is hydrophilic amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is polar amino acid

<400> 24

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa is small amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid with an aliphatic side chain

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is hydrophobic amino acid

```

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is polar amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa is hydrophilic amino acid
<400> 25
Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu
1          5          10          15

<210> 26
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence
<220><221> misc_feature
<222> (1)..(2)
<223> Xaa is conservative amino acid substitution for serine,
glycine or alanine
<220><221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa is conservative amino acid substitution for valine or
isoleucine
<220><221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa is conservative amino acid substitution for tryptophan or
leucine
<220><221>
> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa is conservative amino acid substitution for tryptophan,
lysine, alanine or leucine
<220><221> misc_feature
<222> (15)..(15)
<223> Xaa is conservative amino acid substitution for tryptophan,

```

lysine, alanine or leucine

<400> 26

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<400> 27

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Lys, Tyr, Arg, His, Asn, Gln, Ser or Thr

<400> 28

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser, Ile, Leu, Val or Thr

<400> 29

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Lys, Tyr, Arg, His, Asn, Gln, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<400> 30

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Lys, Tyr, Arg, His, Asn, Gln, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Lys, Tyr, Arg, His, Asn, Gln, Ser or Thr

<400> 31

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Lys, Tyr, Arg, His, Asn, Gln, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser, Ile, Leu, Val or Thr

<400> 32

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser, Ile, Leu, Val or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<400> 33

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 34
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Anti-infective peptide consensus sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature

 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val
 <220><221> misc_feature
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser, Ile, Leu, Val or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa = Lys, Tyr, Trp, Arg, His, Asn, Gln, Ser or Thr
 <400> 34
 Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu
 1 5 10 15

<210> 35
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Anti-infective peptide consensus sequence
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser or Thr
 <220><221> misc_feature
 <222> (8)..(8)

<223> Xaa = Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr, His, Ala, Ile, Leu, Pro or Val

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser, Ile, Leu, Val or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Ala, Cys, Gly, Pro, Ser, Ile, Leu, Val or Thr

<400> 35

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Gly, Pro or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val, Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Tyr or Phe

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Lys, Arg, Gln, Glu or Asn

<400> 36

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Ser, Thr, Ala or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Gly, Pro or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val, Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Trp, Tyr or Phe

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Lys, Arg, Gln, Glu or Asn

<400> 37

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 38

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(2)

<223> Xaa = Gly, Pro or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val, Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Lys, Arg, Gln, Glu or Asn

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Tyr or Phe

<400> 38

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Ser, Thr, Ala or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Gly, Pro or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val, Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Lys, Arg, Gln, Glu or Asn

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Tyr or Phe

<400> 39

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Anti-infective peptide consensus sequence

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Ser, Thr, Ala or Gln

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = Gly, Pro or Ala

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = Val, Ile, Leu or Met

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Trp, Phe, Tyr or His

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Ala, Ser, Gly or Thr

<220><221> misc_feature

<222> (15)..(15)

<223> Xaa = Trp, Tyr or Phe

<400> 40

Xaa Xaa Ser Trp Leu Arg Asp Xaa Xaa Thr Xaa Leu Gln Ser Xaa Leu

1 5 10 15