



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0122983
(43) 공개일자 2013년11월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/16 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7025456(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년03월31일
심사청구일자 2013년10월25일
(62) 원출원 특허 10-2007-7025124
원출원일자(국제) 2006년03월31일
심사청구일자 2011년03월31일
(85) 번역문제출일자 2013년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/011768
(87) 국제공개번호 WO 2006/105345
국제공개일자 2006년10월05일
(30) 우선권주장
60/666,681 2005년03월31일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아밀린 파마슈티칼스, 엘엘씨.
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운센터 드
라이브 9360
아스트라제네카 파마슈티컬스 엘피
미국, 텔라웨어주, 윌밍톤, 콩코드 파이크 1800
(72) 발명자
바이어, 크리스티안
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드
라이브 9360
라우게로, 케빈, 디
미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드
라이브 9360
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 비만 및 섭식 장애의 조절, 예방 및 치료를 위한 조성물 및 방법

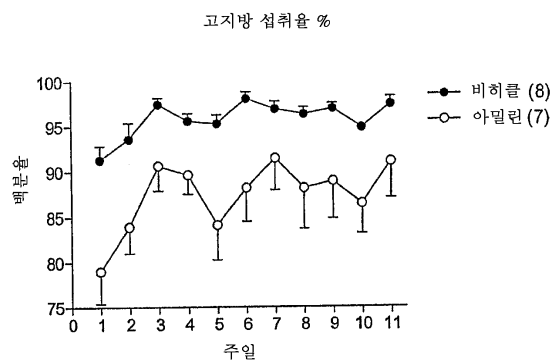
(57) 요약

본 발명은 비만, 식이 및 영양과 연관된 상태 또는 장애를 예방, 치료 또는 조절하는 조성물 및 방법을 제공한다. 제공된 방법은 일반적으로 비만, 식이 및 영양과 연관된 상태 또는 장애를 예방, 치료 또는 조절하기 위하여 대상체에게 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다.

<색인어>

섭식 장애, 비만, 폭식, 음식 갈망, 아밀린, 아밀린 효능제, 음식 선호도

대표도 - 도2



(72) 발명자

맥, 크리스틴, 엠.

미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드
라이브 9360

파케스, 데이비드, 지.

미국 92121 캘리포니아주 샌 디에고 타운 센터 드
라이브 9360

(30) 우선권주장

60/667,335 2005년03월31일 미국(US)

60/675,441 2005년04월28일 미국(US)

60/760,583 2006년01월20일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

폭식 조절이 필요한 대상체에게 상기 대상체에 의한 폭식을 조절하거나 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 폭식을 조절하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련된 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 각각의 전체 내용이 모든 목적으로 본 명세서에 포함되어 있는 2005년 3월 31일자 미국 가특허출원 제 60/667,335 호, 2005년 3월 31일자 미국 가특허출원 제 60/666,681 호, 2005년 4월 28일자 미국 가특허출원 제 60/675,441 호, 및 2006년 1월 20일자 미국 가특허출원 제 60/760,583 호를 우선권으로 주장한다.

[0003] 본 발명은 의학 분야, 특히 건강, 다이어트 및 영양의 분야에 관한 것이다. 본 발명은 펩타이드의 용도, 더욱 특히는 아밀린 및 아밀린 효능제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 아밀린, 칼시토닌, 칼시토닌 유전자 관련된 펩타이드 (CGRP), 아드레노메둘린 (adrenomedullin; ADM) 및 인터메딘 (intermedin; 또한 "AFP-6"으로도 공지됨)을 포함한 펩타이드 호르몬의 아밀린 패밀리 (family)는 일반적으로 대사적 상태 및 장애에 연루되는 펩타이드 호르몬의 패밀리이다. 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬의 생물학적 작용은 일반적으로 두 개의 밀접하게 관련된 II 형 G 단백질-커플링된 수용체인 칼시토닌 수용체 (CTR) 및 칼시토닌 수용체 유사 수용체 (CRLR)에 대한 결합을 통해서 매개되는 것으로 보고되었다. 클로닝 및 기능적 시험은 CGRP, ADM 및 아밀린이 CTR 또는 CRLR 및 수용체 활성 변형성 단백질 (RAMP)의 다양한 조합과 상호작용하는 것을 나타내었다. RAMP와 CTR 또는 CRLR의 공동-발현은 칼시토닌, CGRP, ADM 및 아밀린에 대한 기능적 수용체를 생성시키는데 필요한 것으로 믿어진다. AFP-6에 대한 특이적 수용체는 보고되지 않았지만; 결합시험은 AFP-6이 아밀린 패밀리의 공지된 모든 수용체에 결합하는 것을 시사한다.

[0005] 일반적으로, 아밀린은 위 배출을 조절하고, 글루카곤 분비 및 음식 섭취를 억제하며, 따라서 순환 중의 글루코스 출현의 비율을 조절한다. 인간 실험에서, 아밀린 유사체인 프람린타이드 (pramlintide)는 체중 또는 체중 증가를 감소시키는 것으로 나타났다. 아밀린은 당뇨병 및 비만과 같은 대사성 상태를 치료하는데 유용할 수 있다. 아밀린은 또한, 통증, 골 질환, 위염을 치료하거나, 지질, 특히 트리글리세라이드를 조절하거나, 지방의 선택적 상실 및 체지방조직 (lean tissue)의 보존과 같은 체조성에 영향을 미치기 위해서 사용될 수 있다 (참조예: 미국 특허 제 5,175,145, 5,677,279, 5,405,831, 6,114,304 호 및 미국 특허출원공개 제 2002-0010133, 2003-0130177, 2004-0022807 및 2005-0197287 호).

[0006] 호르몬 칼시토닌 (CT)은 유도된 고칼슘혈증에 대한 반응으로 그의 분비 및 그의 빠른 저칼슘혈증 효과에 관하여 명명되었다. CT는 혈장 칼슘 수준에 대한 효과를 가지며, 골다공증을 치료하기 위해서 광범하게 사용된다. 치료학적으로, 연어 CT (sCT)는 골밀도를 증가시키고, 최소의 부작용을 가지고 골절율을 감소시키는 것으로 보인다. CT는 또한, 지난 25 년에 걸쳐서 골격의 하나 또는 그 이상의 부분에서 확대되거나 변형된 뼈를 생성시키는 만성 골격장애인 뼈의 파제트병에 대한 치료제로서 성공적으로 사용되어 왔다. CT는 또한, 골다공증 중에 겪는 뼈의 통증에 대한 그의 진통작용에 관해서 사용되지만, 이 효과에 대한 기전은 명확하게 이해되지 않았다.

[0007] 칼시토닌 유전자 관련된 펩타이드 (CGRP)는 그의 수용체가 신경계 및 심혈관계를 포함하여 체내에 광범하게 분포되어 있는 신경펩타이드이다. 이 펩타이드는 감각 신경전달을 변조시키는 것으로 보이며, 지금까지 발견된 가장 강력한 내인성 혈관확장성 펩타이드 중의 하나이다. CGRP에 대해서 보고된 생물학적 효과에는 다음이 포함된다: 염증에서 물질 P의 변조. 신경근 접합부에서 니코틴작용성 수용체 활성, 췌장 효소 분비의 촉진, 위산 분비의 감소, 말초 혈관확장, 심장 촉진, 신경-변조, 칼슘 대사의 조절, 골원성 자극, 인슐린 분비, 체온의 상승 및 음식 섭취의 감소 (Wimalawansa (1997) *Crit Rev Neurobiol.* 11:167-239).

[0008] 아드레노메둘린 (ADM)은 대부분, 펩타이드를 꽤 함유하는 다수의 조직에 의해서 편재하여 발현된다. 힌손 등은

문헌 (Hinson *et al.* (2000) *Endocrine Reviews* 21:138-167)에서 혈관확장, 세포 성장, 호르몬 분비의 조절, 및 나트륨배설증가를 포함한 광범한 생물학적 작용에 의한 심혈관계, 세포 성장, 중추신경계 및 내분비계에 대한 ADM의 효과를 상세히 설명하였다.

- [0009] AFP-6 (즉, 인터메딘)의 발현은 주로 뇌하수체 및 위장관에서 일어난다. 생체내 시험에서, AFP-6 투여는 정상 및 특발성 고혈압 랫트 모두에서 혈압 감소를 유도하고, 마우스에서 AFP-6의 생체내 투여는 위 배출 및 음식 섭취의 억제를 유도한다 (Roh *et al.* (2004) *J. Biol. Chem.* 279:7264-7274).
- [0010] 약 64%의 미국인이 과체중이거나 비만인 것으로 추정되었으며 (대략 약 9700만 명의 성인), 일반적으로, 이들의 수는 증가하고 있는 것으로 믿어진다. 비만이거나 과체중인 것은 실질적으로 고혈압; 이상지질혈증; 제 2 형 당뇨병; 관상심장 질환; 졸증; 당뇨병 질환; 골관절염; 수면성 무호흡 및 호흡기 문제; 및 자궁내막, 유방, 전립선 및 대장암으로 인한 질병율의 위험을 증가시킬 수 있다. 체중이 더 높은 것은 또한, 모든 원인의 사망율의 증가와 연관된다. 또한, 비만이나 과체중이 되는 것은 사람이 그 또는 그녀 자신에 대하여 부정적인 자아상을 갖도록 만들 수 있다.
- [0011] 인간에게서, 과체중이거나 비만인 환자는 25 또는 그 이상의 체질량지수 (Body Mass Index; BMI)를 갖는 사람으로 생각된다. BMI는 체중-대-키의 관계 (또는 비)를 표현하는 통상적인 척도이다. 이것은 킬로그램으로 나뉜 사람의 체중을 미터로 나뉜 그 또는 그녀의 키로 나누는 수학적 방식이다 (즉, $wt/(ht)^2$). 25 내지 29.9의 BMI를 갖는 개체는 과체중으로 간주하는 한편, 30 내지 39.9의 BMI를 갖는 개체는 비만으로 간주하고, 40 또는 그 이상의 BMI를 갖는 개체는 병적으로 비만인 것으로 간주한다. 성인에게서의 과체중 및 비만의 확인, 평가 및 치료에 대한 NIH 임상적 지침 (NIH Clinical Guidelines)에 따르면, 25 또는 그 이상의 BMI를 갖는 모든 성인 (18 세 또는 그 이상의 연령)은 과체중 및 비만의 결과로 조기 사망 및 폐질의 위험이 있는 것으로 생각된다. 이들 건강상의 위험은 개체의 비만의 중증도가 증가함에 따라서 더욱 더 증가한다.
- [0012] 이러한 이유로, 비만을 치료하는 데는 엄청난 관심이 있다. 기존의 치료법에는 표준 식이 및 운동, 매우 낮은 칼로리의 식이, 행동적 요법, 식욕억제제, 발열성 약물, 음식 흡수 억제제를 포함하는 약물요법, 턱 결찰법 (jaw wiring), 허리 코드 (waist cords) 및 풍선과 같은 기계적 장치, 및 위 바이패스 (gastric bypass)와 같은 수술이 포함된다 (Jung *et al.* (1991) *Clinical Endocrinology* 35:11-20; Bray (1992) *Am. J. Clin. Nutr.* 55:538S-544S).
- [0013] 그러나, 일반적으로 지방의 상실은 바람직하지만, 제지방 체중 (lean body mass) (단백질)의 상실은 아니다. 제지방 체중은 대사적으로 및 생리학적으로 매우 활동성이며, 크기는 유전적으로 규정되고 유지된다. 제지방 체중은 체단백질을 모두 함유한다. 모든 단백질 분자는 항상성을 유지하는 역할을 갖기 때문에 실제 단백질 저장소는 없다. 체단백질의 상실은 개체에 건강에 유해한 것으로 믿어진다. 제지방 체중에서 대부분의 단백질은 골격근량에 포함된다. 제지방 체중은 중량 기준으로 50-60%가 근육량이며, 나머지는 뼈와 힘줄이다. 단백질은 근육, 내장, 적혈구 및 결합조직에서 중요한 세포 구조를 구성한다. 대사를 통제하는 효소, 및 면역기능을 유지시키는 항체도 또한 단백질이다. 따라서, 제지방을 감소시키면서도 제지방 체중의 상실은 방지하거나 최소화시키는 것이 바람직하다.
- [0014] 그의 형태와는 무관하여 칼로리 제한은 체단백질의 이화작용을 야기하며, 음성 질소평형 (negative nitrogen balance)을 생성시킬 수 있다. 따라서, 단백질-보충된 식이는 칼로리 제한 중에 질소 상실을 줄이기 위한 수단으로서 인기를 얻었다. 단백질-보존 변형된 단식 (protein-sparing modified fasting)은 청소년에서 체중 감소에 효과적인 것으로 보고되었다 (Lee *et al.* (1992) *Clin. Pediatr.* 31:234-236). 그러나, 이러한 식이는 단지 온건한 질소 보존을 제공할 수 있다. 지방 상실은 촉진시키지만 제지방 체중은 보존하거나 그의 상실을 최소화하는 효과적인 방법에 대한 필요성이 존재한다.
- [0015] 섭식은 식욕, 음식 이용성, 가족, 동료, 및 문화적 관례, 및 자발적인 조절을 위한 시도를 포함한 다수의 인자에 의해서 조절된다. 건강을 위해서 필요한 것보다 더 마른 체중을 위한 다이어트는 현재의 패션 경향, 특별한 음식에 대한 판매 촉진운동에 의해서, 및 일부의 활동 및 직업에서 매우 조장되고 있다. 섭식 장애는 음식 섭취의 극단적이고 건강하지 못한 감소 또는 심한 과식과 같은 섭식 행동에 있어서의 심각한 장애뿐만 아니라, 체형이나 체중에 대한 걱정이나 극단적인 우려의 느낌을 수반한다. 연구자들은, 어떤 시점에서 음식을 평상시보다 더 적거나 많은 양을 먹는 것과 같은 자발적인 행동이 어떻게, 그리고 왜 일부의 사람에게서 조절을 넘어서 이동하여 섭식 장애로 발전하는지를 조사하고 있다. 식욕 조절의 기본적 생물학 및 장기간의 과식 또는 단식에 의한 그의 변화에 대한 연구는 엄청난 복잡성을 폭로하였지만, 결국은 섭식 장애에 대한 새로운 약물학적 치료

법을 제공할 가능성을 갖는다.

[0016] 섭식 장애의 주된 유형은 신경성 식욕부진 및 신경성 폭식증이다. 세번째 유형으로 폭식증이 제시되었지만, 아직 정식 정신의학적 진단으로 승인되지는 않았다. 섭식 장애는 청년기 또는 성인 전기 중에 빈번하게 발생하지만, 일부의 보고는 이들의 발현이 소아기 중에, 또는 성인기에서 나중에 나타날 수 있음을 시사하였다. 섭식 장애는 빈번하게는 우울증, 물질 남용, 및 불안 장애와 같은 다른 정신의학적 장애와 함께 공동으로 나타난다. 또한, 섭식 장애를 앓고 있는 사람은 사망을 초래할 수 있는 심각한 심장 상태 및 신부전을 포함하는 광범한 신체적 건강상의 합병증을 겪을 수 있다. 따라서, 실질적이며 치료가능한 질환으로서 섭식 장애를 인식하는 것은 매우 중요하다.

[0017] 체조성을 변형시킬 뿐만 아니라, 비만 및 섭식 장애와 연관된 상태 및 장애를 조절, 예방 또는 치료하는 방법 및 조성물에 대한 필요성이 남아 있다.

[0018] 본 명세서에 언급된 모든 특허, 특허출원 및 공보는 본 명세서에 온전히 참고로 포함된다.

[0019] 발명의 요약

[0020] 한가지 관점에서, 제공된 방법은 대상체에서 폭식을 조절하는 방법에 있어서의 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서, 폭식의 조절이 필요한 대상체에게 대상체에 의한 폭식을 조절하거나 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 폭식을 조절하는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서는, 필시 폭식할 것 같은 날에 대상체에게 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 폭식을 조절하는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서는, 대상체가 폭식을 할 것 같지 않은 날에 대상체에게 공복감을 억제하는 적어도 하나의 다른 약물을 더 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 폭식을 조절하는 방법이 제공된다. 일부의 구체예에서, 공복감을 억제하는 적어도 하나의 다른 약물은 시부트라민, 오를리스타트, PYY 또는 PYY 유사체, CB-1 길항제, 예를 들어, 리모나반트, 랩틴 또는 랩틴 유사체, 또는 펜테르민이다. 일부의 구체예에서, 공복감을 억제하는 적어도 하나의 다른 약물은 생체내에서 아밀린보다 더 긴 반감기를 갖는다.

[0021] 한가지 구체예에서는, 스트레스 조건에 대한 반응으로 대상체에 의한 폭식을 조절하거나 감소시키는데 효과적인 양의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 폭식의 조절이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 폭식을 조절하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 스트레스 조건에 대한 반응이 아닌 대상체에 의한 폭식을 조절하거나 감소시키는데 효과적인 양의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 폭식의 조절이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하여, 폭식을 조절하는 방법이 제공된다.

[0022] 대상체가 폭식을 조절하는 것이 필요한 일부 구체예에서, 폭식을 조절하는 것은 폭식 에피소드 (episode)의 발생빈도의 감소, 폭식 에피소드의 지속기간의 감소, 폭식 에피소드 중에 소비된 총량의 감소, 폭식 에피소드의 발생을 저지하는데 있어서의 곤란성의 감소, 또는 이들의 모든 조합을 포함한다. 대상체가 폭식을 조절하는 것이 필요한 일부의 구체예에서, 대상체는 육체적으로 배고프지 않은 경우에 대량의 음식을 먹거나, 대상체는 불쾌하게 배부를 때까지 음식을 먹거나, 대상체는 감정적으로 걱정될 때까지 음식을 먹거나, 대상체는 강박장애와 같은 불안 장애로 진단되었거나, 상기 대상체가 충동조절 문제를 갖는 것으로 진단되었거나, 대상체가 약물 남용자 또는 알콜 남용자와 같은 물질 남용자인 것으로 진단되었거나, 또는 이들이 어떤 조합을 이룬다.

[0023] 한가지 관점에서, 제공된 방법은 대상체의 음식 선호도 (food preference)를 변화시키기 위한 아밀린, 또는 아밀린 유사체 또는 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 용도를 포함한다. 한가지 구체예에서는, 음식 선호도를 변화시키는 것을 바라는 대상체에게 투여의 부재 하에서 대상체의 음식 선호도에 비해서 대상체의 음식 선호도를 변화시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 음식 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다.

[0024] 일부의 구체예에서, 음식 선호도의 변화는 고지방 음식에 대한 선호도의 감소, 고지방 음식의 섭취의 감소, 단 음식에 대한 선호도의 감소, 단 음식의 섭취의 감소, 초콜릿으로 만든 음식에 대한 선호도의 감소, 초콜릿으로 만든 음식의 섭취의 감소, 자극적 음식의 선호도의 감소, 자극적 음식의 섭취의 감소, 또는 이들의 모든 조합을 포함한다. 일부의 구체예에서, 음식 선호도의 변화는 저지방 음식에 대한 선호도의 증가, 저지방 음식의 섭취의 증가, 또는 둘 다를 포함한다.

[0025] 한가지 구체예에서는, 음식 선호도를 변화시키기 바라는 대상체에게 스트레스 조건에 대한 반응으로 대상체의 음식 선호도를 변화시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 음식 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서는, 음식 선호도를 변화시키기 바라는 대상체에게

스트레스 조건에 대한 반응이 아닌 대상체의 음식 선호도를 변화시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 음식 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다.

[0026] 하나의 관점에서, 제공된 방법은 대상체의 음식 갈망을 치료, 감소 또는 예방하기 위한 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함한 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체의 음식 갈망을 치료, 감소 또는 예방하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 음식 갈망을 치료, 감소 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일부의 구체예에서, 대상체는 단맛, 초콜릿, 자극적 음식, 짠 음식, 지방질 음식, 또는 이들의 모든 조합을 갈망한다. 일부의 구체예에서, 대상체의 음식 갈망을 치료하는 것은 특정 음식에 대한 갈망의 빈도수의 감소, 특정 음식에 대한 갈망의 지속기간의 감소, 특정 음식에 대한 갈망의 감도의 감소, 특정 음식의 갈망을 제지하는데 있어서의 곤란성의 감소, 특정 음식을 먹는 빈도수의 감소, 또는 이들의 모든 조합을 포함한다.

[0027] 한가지 관점에서, 제공된 방법은 대상체에서 감소된 칼로리 섭취와 연관된 스트레스를 감소시키기 위한 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서, 대상체에게 감소된 칼로리 섭취와 연관된 대상체의 스트레스를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 감소된 칼로리 섭취와 연관된 스트레스를 감소시키는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서, 감소된 칼로리 섭취와 연관된 대상체의 스트레스는 우울증으로 나타난다.

[0028] 한가지 관점에서, 제공된 방법은 대상체에서 체중 감량을 야기하는 약물을 복용함으로써 야기된 스트레스를 감소시키기 위한 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 관점에서, 대상체에게 체중 감량을 야기하는 약물을 복용함으로써 야기된 대상체의 스트레스를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 체중 감량을 야기하는 약물을 복용함으로써 야기된 스트레스를 감소시키는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서, 체중 감량을 야기하는 약물을 복용함으로써 야기된 대상체의 스트레스는 시부트라민 및 리모나반트와 같이 뇌를 표적으로 하는 약물에 의해서 야기된다.

[0029] 한가지 관점에서, 제공된 방법은 대상체의 대사율을 조절하는 방법에서의 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체의 대사율을 증가시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 대사율을 증가시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체의 대사율을 보존하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 대사율을 보존하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체의 대사율 저하를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 대사율 저하를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부의 구체예에서, 대상체의 대사율에서의 이러한 저하는 감소된 칼로리 식이, 제한된 식이 또는 체중 감량에 기인할 수 있다.

[0030] 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서 적어도 하나의 대사성 플레토 (metabolic plateau)를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 적어도 하나의 대사성 플레토를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부의 구체예에서, 대사성 플레토를 감소시키는 것은 대사성 플레토의 지속기간의 감소, 대사성 플레토의 발생빈도의 감소, 대사성 플레토의 발생의 지연, 또는 이들의 모든 조합이다.

[0031] 대상체의 대사율이 조절되거나 대상체에서 대사성 플레토가 감소되는 일부의 구체예에서, 대상체의 대사율은 동일한 기간에 걸쳐 실질적으로 유사하거나 동일한 조건 하에서 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하지 않지만 다른 식으로는 동일한 대상체에 비해서 적어도 약 5%까지 증가한다.

[0032] 대상체의 대사율이 조절되거나 대상체에서 대사성 플레토가 감소되는 일부의 구체예에서, 대상체는 감소된 칼로리 식이 중이거나, 제한 식이 중이거나, 체중이 감량되었거나, 체중 감량 중이거나, 감소된 칼로리 식이를 시작하고 있거나, 제한 식이를 시작하고 있다. 대상체의 대사율이 조절되거나 대상체에서 대사성 플레토가 감소되는 일부의 구체예에서는, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여에 의해서 대상체의 제지방량이 감소되지 않거나, 제지방량이 증가한다. 일부의 구체예에서, 대상체는 감소된 대사율을 발현할 위험이 있다. 대상체가 감소된 칼로리 식이 또는 제한 식이를 시작하는 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여는 감소된 칼로리 식이 또는 제한 식이를 시작할 시점에 또는 그 전에 시작한다. 대상체의 대사율이 증가하는 일부의 구체예에서, 대상체는 경계선 인격장애와 같은 정신의학적 장애로 진단되었다.

[0033] 또 다른 일반적 관점에서, 제공된 방법은 대상체에서 지방 조성 또는 분포를 변화시키기 위한 아밀린, 또는 아

밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체의 대사율을 증가시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 대사율을 증가시킴으로써 대상체에서 지방량 (fat mass)을 감소시키는 방법이 제공된다. 대상체의 지방량이 대사율의 증가에 의해서 감소되는 일부의 구체예에서, 대상체의 체지방량은 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여에 의해서 감소되지 않거나, 유지되거나, 또는 증가한다. 대상체의 지방량이 대사율의 증가에 의해서 감소되는 일부의 구체예에서, 지방량은 총체질량의 백분율로서, 예를 들어, 총체질량의 적어도 1%까지 감소한다. 대상체의 지방량이 대사율의 증가에 의해서 감소되는 일부의 구체예에서, 대상체는 감소된 칼로리 식이 또는 제한식이 중이다.

[0034] 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체의 지방 분포를 변화시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 지방 분포를 변화시키는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서 더 바람직한 지방 분포를 생성시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 더 바람직한 지방 분포를 생성시키는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서 이소성 지방 침착을 예방하거나 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 이소성 지방 침착을 예방 또는 감소시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서 내장 지방의 양을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 내장 지방의 양을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0035] 대상체의 지방 분포가 변화되는 일부의 구체예에서, 이 방법은 다낭성 난소 증후군, 대사 증후군 및 심혈관 질환으로 구성된 군으로부터 선택된 대사성 장애가 발생할 위험을 감소시킨다. 대상체의 지방 분포가 변화되는 일부의 구체예에서, 이 방법은 아밀린 또는 아밀린 효능제 투여 시점에서의 대상체에 비해 피하 지방 대 내장 지방의 더 높은 비를 제공한다. 대상체의 지방 분포가 변화되는 일부의 구체예에서, 이 방법은 피하 지방 대 이소성 지방의 더 높은 비를 제공한다. 대상체의 지방 분포가 변화되는 일부의 구체예에서, 이 방법은 이소성 지방의 감소 또는 내장 지방의 감소 또는 이들 둘 다를 제공한다. 대상체의 지방 분포가 변화되는 일부의 구체예에서, 이 방법은 또한, 예를 들어, 근육 세포량의 증가의 결과로서 체지방 체중의 증가를 제공한다. 대상체의 지방 분포가 변화되는 일부의 구체예에서, 내장 지방 또는 이소성 지방 또는 둘 다는 피하 지방에 대한 것보다 더 큰 비율로 대사된다.

[0036] 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 병적으로 비만인 대상체에서 체중을 감소시키기 위한 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함한 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 대상체의 체중을 병적으로 비만인 상태 이하로 감소시키고, 대상체에게 대상체의 체중을 더 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여 병적으로 비만인 대상체에서 체중을 감소시키는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서, 제공된 방법은 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하기 전에 일차적으로 대상체의 BMI를 40 이하의 수준으로 감소시키는 것을 포함한다. 병적으로 비만인 대상체의 체중을 감소시키는 일부의 구체예에서, 병적으로 비만인 대상체는 40 또는 그 이상의 체질량지수를 갖는다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체의 체중을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 40 이하의 BMI를 갖는 대상체에서 체중을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0037] 병적으로 비만인 대상체의 체중을 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하기 전에 감소시키는 일부의 구체예에서, 대상체의 체중은 칼로리 섭취를 감소시키거나, 육체적 활동을 증가시킴으로써, 또는 약물요법, 배리아트릭 수술 (bariatric surgery)에 의해서, 또는 이들의 모든 조합에 의해서 감소된다. 한가지 구체예에서, 배리아트릭 수술은 위 바이패스 수술이다. 일부의 구체예에서, 이 방법은 유효량의 적어도 하나의 제 2 비만-감소제, 예를 들어, 시부트라민, 오를리스타트, 랩틴 또는 리모나반트를 투여하는 것을 포함한다. 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 적어도 제 2 비만-감소제와 동시에 또는 순차적으로 공동-투여된다.

[0038] 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 대상체에서 체중을 감소시키기 위하여 1일에 1 회 또는 그 이상의 볼루스 용량 (bolus dose)으로 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물과 동시에 또는 순차적으로 공동-투여된다. 일부의 구체예에서, 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물은 볼루스 용량으로 또는 연속적 용량으로 투여된다.

[0039] 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 대상체에게 대상체에서 체중을 감소시키는 연속적 용량으로 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물과 동시에 또는 순차적

으로 공동-투여된다. 일부의 구체예에서, 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물은 볼루스 용량으로 또는 연속적 용량으로 투여된다.

[0040] 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 배리아트릭 수술을 받은 대상체에서 골 손실 (bone loss)을 치료하기 위하여 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제를 사용하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서의 골 손실을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여 배리아트릭 수술을 받은 대상체에서 골 손실을 감소시키는 방법이 제공된다. 골 손실이 아밀린 또는 아밀린 효능제에 의해서 치료되는 일부의 구체예에서, 이 방법은 골 손실을 치료하는데 효과적인 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물, 예를 들어, 리세드로네이트, 알렌드로네이트, 칼록시펜, 칼시토닌 또는 테리파리타이드를 투여하는 것을 더 포함한다.

[0041] 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 대상체에서 열발생을 증가시키기 위한 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서 열발생을 증가시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 열발생을 증가시키는 방법이 제공된다.

[0042] 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 대상체에게서 산화적 대사를 증가시키기 위한 아밀린, 또는 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체를 포함하는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서 산화적 대사를 증가시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 산화적 대사를 증가시키는 방법이 제공된다.

[0043] 본 발명은 또한, 비만, 섭식 장애 및 관련된 상태, 장애 및 질환의 조절, 치료 및 예방, 및 이들 상태를 치료하는데 유용한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 아밀린 또는 아밀린 효능제 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0044] 체조성을 변형시킬 뿐만 아니라, 비만 및 섭식 장애와 연관된 상태 및 장애를 조절, 예방 또는 치료하는 방법 및 조성물에 대한 필요성이 남아 있다.

과제의 해결 수단

[0045] 본 발명자들은 비만, 섭식 장애 및 관련된 상태 및 장애의 조절, 치료 및 예방하는데 유용한 다양한 방법 및 조성물을 발견하였다. 한가지 관점에서는, 체중 감량을 바라는 대상체에서 체중을 감소시키고, 대사율의 변화 및 열 발생과 같은 체중 감량과 연관된 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 또 다른 관점에서는, 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여 병적으로 비만인 대상체에서 체중을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한, 배리아트릭 수술과 연관된 골 손실을 감소시키는 방법도 제공된다. 또 다른 관점에서는, 폭식, 음식 갈망, 및 음식-관련된 스트레스 장애와 같은 폭식과 연관된 상태 및 장애를 조절, 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다.

[0046] 본 발명은 또한, 아밀린 및 아밀린 효능제가 스트레스 및 비-스트레스 조건 하에서 대상체에서 음식 선호도를 변화시킬 수 있다는 놀라운 발견에 관한 것이다. 따라서, 또 다른 관점에서는, 음식 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다. 음식 선호도의 변화는 특정한 음식 유형에 대한 선호도에 있어서의 변화, 특정한 음식 유형의 섭취량에 있어서의 변화, 갈망, 갈망의 지속시간, 갈망의 강도, 갈망을 저지하는 곤란성에 있어서의 변화, 및 이들의 모든 조합을 포함한다. 일부의 구체예에서, 음식 선호도는 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극성 음식 및 이들의 모든 조합에 대한 선호도를 포함한다.

[0047] 본 발명에 기술된 방법은 이러한 상태 및 장애를 조절, 예방 또는 치료하기 위하여 아밀린 또는 아밀린 효능제를 사용한다.

[0048] "비만"은 일반적으로 30 이상의 체질량지수로 정의되지만, 본 발명의 목적에 따라, 체중을 감소시키거나 체중 증가를 방지하는 것이 필요하거나 그를 원하는 30 미만의 체질량지수를 갖는 대상체를 포함하는 모든 대상체가 "비만"의 범주 내에 포함된다. 따라서, 30 미만 및 25 및 그 이상 (과체중으로 간주됨), 또는 25 이하의 BMI를 갖는 대상체도 본 발명의 대상체에 포함된다. 병적 비만은 40 또는 그 이상의 BMI를 의미한다. 한가지 구체예에서, "그의 필요가 있는 대상체"는 비만이다. 인슐린 저항성이거나, 글루코스 불내성이거나, 어떤 형태라도 당뇨병 (예를 들어, 제 1 형, 제 2 형 또는 임신성 당뇨병)을 갖는 대상체는 이 방법이 유용할 수 있다. 또 다

른 구체예에서, 대상체는 폭식 또는 음식 갈망과 같은 섭식과 연관된 상태를 앓거나, 그러한 상태에 걸리기 쉬울 수 있다.

[0049] "대상체"는 인간을 포함한 모든 포유동물을 포함할 수 있다. "대상체"는 또한 애완동물 (예를 들어, 개, 고양이, 말)뿐만 아니라 다른 동물들 (예를 들어, 소, 양, 돼지, 염소)도 포함할 수 있다. 본 발명에 기술된 방법이 유용할 수 있는 대상체는 과체중이거나 비만일 수 있으며; 그러나 이들은 또한 마를 수도 있다. 본 발명에 기술된 방법이 유용할 수 있는 대상체는 체중 감량을 원할 수 있거나, 폭식과 같은 섭식 장애 또는 음식 갈망과 같은 섭식 상태를 가질 수 있다. 본 발명에 기술된 방법이 유용할 수 있는 대상체는 음식 선호도를 변화시키는 것을 바랄 수 있다. 이들은 이들 상태 이외에도 대사적 장애 또는 상태를 가질 수 있다. 대사적 장애의 예로는 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린-저항성, 및 이상지질혈증이 포함된다. 대상체는 어떤 연령이라도 될 수 있다. 따라서, 이들 장애는 청년 및 성인 (여기서는 65 세 또는 그 이하인 사람으로 정의된다)에서 뿐만 아니라 유아, 소아, 청소년 및 노인 (여기서는 65세를 초과하는 것으로 정의됨)에서도 발견될 수 있다. 실제로, 집단의 특성의 부분은 노인 및 청년에서의 섭식 장애와 같은 특정한 상태를 갖는 경향이 있을 수 있다.

[0050] "대사율"은 단위 시간당, 방출/소비된 에너지의 양을 의미한다. 단위 시간당 대사는 음식 소비, 열로서 방출된 에너지, 또는 대사과정에서 사용된 산소에 의해서 추정될 수 있다. 일반적으로, 사람이 체중 감량을 원하는 경우에는 더 높은 대사율을 갖는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 높은 대사율을 갖는 사람은 활동을 행하기 위하여 그 활동을 위해 낮은 대사율을 갖는 사람보다 더 많은 에너지를 소비할 수 있다 (신체는 더 많은 칼로리를 태운다).

[0051] 본 명세서에서 사용된 것으로서 "체지방량" 또는 "체지방 체중"은 근육 및 뼈를 의미한다. 체지방 체중은 중추 신경계 (뇌 및 척수), 골수 및 내부 기관 내에 작은 백분율의 지방 (대략 3%)을 함유한다. 체지방 체중은 밀도로 측정된다. 지방량 및 체지방량을 측정하는 방법은 수중 체중측정 (underwater weighing), 공기치환 혈량측정 (air displacement plethysmograph), x-선, 이중-에너지 x-선 흡수측정 (absorptiometry)(DEXA) 스캔, MRIs 및 CT 스캔을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 하나의 구체예에서, 지방량 및 체지방량은 수중 체중측정을 사용하여 측정된다.

[0052] "지방 분포"는 신체 내에서 지방 침착의 위치를 의미한다. 지방 침착의 이러한 위치에는 피하, 내장 및 이소성 지방 저장부 (depots)가 포함된다.

[0053] "피하 지방"은 피부의 표면 바로 아래의 지질의 침착물을 의미한다. 대상체에서 피하 지방의 양은 피하 지방의 측정을 위해서 이용할 수 있는 어떤 방법을 사용하여서도 측정될 수 있다. 피하 지방을 측정하는 방법은 본 기술분야, 예를 들어, 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 6,530,886 호에 공지되어 있다.

[0054] "내장 지방"은 복강내 지방조직으로서의 지방의 침착물을 의미한다. 내장 기관은 생명유지 기관 (vital organs)을 둘러싸며, 간에 의해서 대사되어 혈중 콜레스테롤을 생성할 수 있다. 내장 지방은 다낭성 난소 증후군, 대사성 증후군, 및 심혈관 질환과 같은 상태의 증가된 위험과 연관되었다.

[0055] "이소성 지방 저장"은 체지방 체중을 구성하는 조직 및 기관 (예를 들어, 골격근, 심장, 간, 췌장, 신장, 혈관) 내 및 그 주위의 지질 침착물을 의미한다. 일반적으로, 이소성 지방 저장은 신체 내의 고전적인 지방조직 외부의 지질의 축적이다.

[0056] 본 명세서에서 사용되었으며, 본 기술분야에서 잘 이해되는 바와 같이, "치료"는 임상적 결과를 포함한 유익하거나 바람직한 결과를 수득하기 위한 방법이다. 질환, 장애 또는 상태를 "치료하는" 또는 "완화하는"은 장애를 치료하지 않는 경우에 비해서 상태 또는 장애 또는 질병의 정도 또는 원치 않는 임상적 증상 또는 둘 다를 완화시키고/시키거나, 진행의 과정을 느리게 또는 연장시키는 것을 의미한다. 본 명세서에 기술된 방법의 목적에 따라서, 유용하거나 바람직한 임상적 결과에는 검출가능한 것이든 아니든 간에 하나 또는 그 이상의 증상의 경감 또는 개선, 장애 정도의 감소, 장애의 안정화된 (즉, 악화되지 않은) 상태, 장애 진행의 지연 또는 둔화, 장애의 개선 또는 완화, 및 관해 (부분적 또는 완전)가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우에 예상되는 생존에 비해서 수명이 연장되는 것을 의미한다. 또한, 치료하는 것은 반드시 1회 용량의 투여에 의해서 일어나지는 않으며, 종종 일련의 용량을 투여한 후에 일어난다. 따라서, 치료학적 유효량, 완화시키기에 충분한 양, 또는 질환, 장애 또는 상태를 치료하기에 충분한 양을 1 회 또는 그 이상 투여로 투여할 수 있다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 것으로서 단수 형태 "하나", "한" 및 "그"는 다른 식으로 나타내거나 문맥으로부터 명백하지 않은 한은 복수의 의미를 포함한다. 예를 들어, 문맥으로부터 명백한 것으로서 아미린 효능제는 하나 또

는 그 이상의 아밀린 효능제를 포함할 수 있다.

[0058] 하나의 관점에서, 본 발명에서 제공된 방법은 대상체에서 대사율을 증가시키거나, 대상체에서 대사율의 저하를 감소시키거나, 대상체에서 대사율을 보존하기 위해서 사용된다. 한가지 구체예에서, 대사율은 에너지 공급원으로서 제지방 체조직에 비해서 제지방을 선택적으로 사용하는 것을 수반할 수 있다. 한가지 관점에서, 제지방 체중은 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여에 의해서 감소되지 않는다. 또 다른 관점에서, 제지방 체중의 감소는 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여에 의해서 완화되거나 예방된다. 또 다른 관점에서, 제지방 체중은 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여에 의해서 증가된다. 에너지 공급원으로서 지방에 대한 이러한 선택성은 치료기간의 시작 및 종료시에 총 체중과 지방 함량을 측정함으로써 확인된 지방조직의 양을 제지방 체조직과 비교함으로써 측정될 수 있다. 대사율의 증가는 일정 기간에 걸쳐 대상체가 칼로리 또는 또 다른 에너지 공급원을 사용하는 수준이 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없이 실질적으로 유사하거나 동일한 조건 하에서 또 다른 기간에 걸쳐 대상체가 칼로리 또는 다른 에너지 공급원을 사용하는 수준에 비해서 더 높은 것이다. 일부의 구체예에서, 비록 대상체의 칼로리 섭취가 아밀린 또는 아밀린 효능제 투여가 없는 경우에 비해서 감소된 경우라 할지라도, 대상체의 대사율은 증가한다. 칼로리 섭취는 예를 들어, 감소된 칼로리 식이, 제한 식이, 또는 증가된 포식감 (satiety) 또는 공복감의 감소로 인하여 아밀린 또는 아밀린 효능제 투여가 없는 경우에 비해서 감소될 수 있다. 한가지 구체예에서, 대사율은 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없이 실질적으로 유사하거나 동일한 조건 하에서 또 다른 시간에 걸쳐서 대상체에 의한 칼로리 또는 다른 에너지 공급원의 이용 수준에 비해 대상체에서 적어도 약 5% 증가하며, 다른 구체예에서 대사율은 대상체에서 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 또는 35% 증가한다. 대사율의 증가는 호흡열량계 (respiratory calorimeter)를 사용하여 측정한다. 이 구체예에서 사용된 것으로서 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 대상체에게서 대사율을 증가시키는데 효과적인 양이다.

[0059] 또 다른 구체예에서는, 대상체에서 대사율의 저하를 감소시키는 방법이 제공된다. 대사율에서의 이러한 감소는 예를 들어, 감소된 칼로리 식이, 제한 식이 또는 체중 감량에 기인하여 대사율의 저하를 유도하는 어떤 상태 또는 영양적 또는 육체적 레지멘 (regimen)의 결과일 수 있다. 제한 식이는 반드시 칼로리를 기준으로 하지 않고 식이에서 허용된 음식의 유형 또는 음식의 양 또는 둘 다에 대한 허용 또는 금지, 또는 둘 다를 포함한다. 예를 들어, 개체가 식이요법을 함에 따라서 신체는 더 낮은 칼로리 섭취를 기준으로 한 감소된 대사율에 의해서 상쇄된다. 본질적으로, 신체는 음식에 대한 필요성을 하향-조절함으로써 더 적은 음식으로 생활해나간다. 식이요법이 계속함에 따라서, 칼로리 섭취에 대한 역치가 감소된다. 식이요법이 끝나면, 저하된 칼로리 섭취 역치 및 더 낮은 기초대사율로 인하여 개체는 일반적으로 표준 식이를 먹으면서도 체중이 증가한다 (NIH Technology Assessment Conference Panel (1992) *Ann. Intern. Med.* 116:942-949; Wadden (1993) *Ann. Intern. Med.* 119:688-693). 한가지 관점에서는, 대상체에서 감소된 칼로리 식이 또는 체중 감량의 결과인 대사율의 손실을 감소시키는 방법이 제공된다. 이러한 방법을 이용함으로써, 대상체의 대사율에서의 저하는 대상체에서 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 95%까지 감소한다. 이러한 방법의 경우에, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 대사율의 손실 또는 감소를 유도하는 상태 또는 영양적 또는 육체적 레지멘이 개시되는 시점에 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나, 아밀린 또는 아밀린 효능제 투여는 상태 또는 영양적 또는 육체적 레지멘이 개시되기 전에 시작하는 것도 생각된다. 하나의 경우에, 대사율은 호흡열량계를 사용하여 측정된다. 이 구체예에서 사용된 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 대상체에서 대사율의 저하를 감소시키는데 효과적인 양이다.

[0060] 또 다른 관점에서는, 대사성 플레토를 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 대상체에게 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서, 대상체는 예를 들어, 감소된 칼로리 식이, 증가된 운동 또는 이들의 조합으로 인하여 체중 감량 중이거나, 체중이 감량되었다. "대사성 플레토"는 신체가 칼로리 또는 에너지 투입에서의 변화를 조정하는 동안의 정지상 대사율의 시간 간격을 의미한다. 칼로리 투입 또는 소모에서의 변화는 예를 들어, 감소된 칼로리 식이 또는 증가된 육체적 활동의 결과일 수 있다. 이러한 플레토는 예를 들어, 체중 감량이 느리거나 정지되는 경우에 체중 감량 레지멘 중에 관찰될 수 있다. 한가지 구체예에서, 본 발명의 방법은 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없고 다른 식으로는 동일한 대상체에서 실질적으로 유사하거나 동일한 조건 하에서의 동일한 기간에 걸친 대사성 플레토의 지속기간과 비교하여 대상체에서 대사성 플레토의 지속기간을 감소시킨다. 또 다른 구체예에서, 제공된 방법은 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없고 다른 식으로는 동일한 대상체에서 실질적으로 유사하거나 동일한 조건 하에서의 동일한 기간에 걸친 대사성 플레토의 빈도수와 비교하여 대사성 플레토의 빈도수를 감소시킨다. 또 다른 구체예에서, 제공된 방법은 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없고 다른 식으로는 동일한 대상체에서 실질적으로 유사하거나 동일한 조건 하에서의 동일한 기간에 걸친 대사성 플레토의 발현과 비교하여 대사성 플레토의 발현을

지연시킨다. 한가지 구체예에서, 대사성 플레토는 체중 감량이 감소되거나 체중 감량이 없는 기간을 기록함으로써 확인된다. 한가지 구체예에서는, 적어도 하나의 대사성 플레토가 감소한다. 다른 구체예에서는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 개의 대사성 플레토가 감소한다. 또 다른 관점에서, 대사성 플레토는 동일 또는 유사한 조건 하에서 아밀린 또는 아밀린 효능제가 투여되지 않은 대상체에 비해서 하루가 지연된다. 다른 관점에서, 대사성 플레토는 대상체에서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1 주일, 10일, 2 주일 또는 2 주일이 지연된다.

[0061] 또 다른 구체예에서는 대상체에서 대사율을 보존하는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서, 대상체는 예를 들어, 감소된 칼로리 식이, 제한 식이 또는 예견되는 체중 감량의 개시에 기인하여 대사율이 손실되는 위험이 있을 수 있다. 대사율의 보존은 일정 기간에 걸친 대상체에 의한 칼로리 또는 다른 에너지 공급원의 사용 수준을 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없고 다른 식으로는 동일한 대상체에서 실질적으로 유사하거나 동일한 조건 하에서의 동일한 기간에 걸친 칼로리 또는 다른 에너지 공급원의 사용 수준에 비해서 유지시키는 것이다. 한가지 관점에서, 대사율은 대사율의 감소를 제공하는 현상이 개시되기 전의 대상체의 대사율의 15% 이내에서 유지된다. 다른 관점에서, 대사율은 대상체의 대사율의 10% 이내, 7% 이내, 5% 이내, 3% 이내 또는 그 미만에서 유지된다. 한가지 관점에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 감소된 칼로리 식이, 제한 식이 또는 운동 레지멘을 개시할 때에 투여된다.

[0062] 대사율은 이러한 비율을 측정하기 위해서 이용할 수 있는 어떤 방법을 사용하여서도, 예를 들어, 호흡열량계를 사용함으로써 평가될 수 있다. 대사율을 시험하기 위한 이러한 방법 및 장치는 본 기술분야에서 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 제 4,572,208, 4,856,531, 6,468,222, 6,616,615, 6,013,009 및 6,475,158 호에 기술되어 있다. 대신으로, 동물의 대사율은 식이 기간 후에 동물에 의해서 이화된 체지방조직 대비 지방조직의 양을 측정함으로써 평가될 수 있다. 따라서, 총 체중 및 지방 함량은 식이 기간의 종료시에 측정될 수 있다. 랫트에서, 총 체지방을 측정하기 위하여 빈번하게 사용되는 방법은 복막후 지방 패드, 복막후강 내에 위치하는 지방체, 후복벽과 후벽측복막 사이의 영역을 수술에 의해서 제거하는 것이다. 패드 중량은 동물의 체지방량과 직접적으로 연관되는 것으로 생각된다. 랫트에서 체중과 체지방 사이의 관계는 선형이기 때문에, 비만 동물은 체지방과 복막후 지방 패드 중량의 상응하게 높은 비율을 갖는다.

[0063] 또 다른 관점에서는, 대상체에서 대사율을 증가시킴으로써 지방량을 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 대상체의 대사율을 증가시킴으로써 지방량을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 지방량은 총체지방량의 백분율로서 표현될 수 있다. 일부의 구체예에서, 지방량은 치료의 기간에 걸쳐서 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20% 또는 적어도 25%까지 감소한다. 한가지 관점에서, 대상체의 체지방량은 치료의 기간에 걸쳐서 감소하지 않는다. 또 다른 관점에서, 대상체의 체지방량은 치료의 기간에 걸쳐서 유지되거나 증가한다. 또 다른 관점에서, 대상체는 감소된 칼로리 식이 또는 제한 식이를 하는 중이다. "감소된 칼로리 식이"는 대상체가 동일한 대상체의 표준 식이에 비해서 1 일에 더 적은 칼로리를 섭취하는 것을 의미한다. 하나의 예로서, 대상체는 1일에 적어도 50 더 적은 칼로리를 소비한다. 다른 예에서는 대상체가 1일에 적어도 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 더 적은 칼로리를 소비한다.

[0064] 한가지 구체예에서는, 대상체에서 지방 분포를 변화시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 대상체에서 지방 분포를 변화시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부의 구체예에서, 이 방법은 피하 지방보다 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40% 또는 50% 더 큰 비율로 내장 지방 또는 이소성 지방 또는 둘 다의 대사를 수반한다. 한가지 구체예에서, 이 방법은 바람직한 지방 분포를 제공한다. 한가지 구체예에서, 바람직한 지방 분포는 피하 지방 대비 내장 지방, 이소성 지방 또는 둘 다의 비가 증가한 것이다. 한가지 관점에서, 이 방법은 예를 들어, 근육세포량의 증가의 결과로서 체지방 중량의 증가를 수반한다.

[0065] 또 다른 관점에서는 대상체에서 피하 지방의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 피하 지방의 양을 감소시킬 필요가 있는 대상체에게 대상체에서 피하 지방의 양을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서, 피하 지방의 양은 대상체에서 적어도 약 5%까지 감소한다. 다른 구체예에서, 피하 지방의 양은 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하기 전의 대상체에 비해서 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40% 또는 50%까지 감소한다.

[0066] 본 발명에 기술된 방법은 대상체에서 내장 지방의 양을 감소시키기 위해서 사용된다. 한가지 예로서, 내장 지방은 대상체에서 적어도 약 5%까지 감소한다. 다른 예에서, 내장 지방은 대상체에서 아밀린 또는 아밀린 효능

제를 투여하기 전의 대상체에 비해 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40% 또는 50%까지 감소한다. 내장 지방은 대상체에서 내장 지방의 양을 측정하는데 이용할 수 있는 어떤 수단을 이용하여서도 측정될 수 있다. 이러한 방법에는 예를 들어, CT 스캐닝 및 MRI를 이용한 복부 단층촬영 (abdominal tomography)이 포함된다. 내장 지방을 측정하는 그 밖의 다른 방법은 예를 들어, 미국 특허 제 6,864,415, 6,850,797 및 6,487,445 호에 기술되어 있다.

[0067] 한가지 구체예에서는, 대상체에서 이소성 지방의 축적을 방지하거나 이소성 지방의 양을 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 필요한 대상체에게 대상체에서 이소성 지방의 축적을 방지하거나 이소성 지방의 양을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 한가지 예에서, 이소성 지방의 양은 적어도 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40% 또는 50%까지 감소한다. 대신으로, 이소성 지방의 양은 대상체에서 피하 지방에 비해 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%까지 비례적으로 감소한다. 이소성 지방은 이소성 지방을 측정하기 위해서 이용할 수 있는 어떤 방법을 사용하여서도 대상체에서 측정될 수 있다.

[0068] 또 다른 구체예에서는, 대상체에서 더 바람직한 지방 분포를 생성시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 바람직한 지방 분포를 생성시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여는 대상체에서 내장 지방 또는 이소성 지방, 또는 둘 다의 양을 감소시킨다. 한가지 구체예에서, 이 방법은 피하 지방을 감소시키는 것보다 내장 또는 이소성 지방 또는 둘 다의 배합물의 양을 선택적으로 감소시킨다. 이러한 방법은 피하 지방 대비 내장 지방 또는 이소성 지방의 더 높은 비율을 제공한다. 이러한 개선된 비율은 심혈관 질환, 다낭성 난소 증후군, 대사성 증후군 또는 이들의 어떤 조합의 발생 위험의 감소를 제공할 수 있다. 한가지 구체예에서, 이소성 또는 내장 지방은 피하 지방에 비해서 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 더 큰 비율로 대사된다.

[0069] 또 다른 관점에서, 제공된 방법은 글루코코르티코 스테로이드와 함께 치료학적 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제의 사용을 포함한다. 글루코코르티코 스테로이드는 지방량을 증가시키고 체지방량을 감소시키는 부작용을 갖는다. 따라서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 글루코코르티코 스테로이드가 유용한 조건 하에서 글루코코르티코 스테로이드와 함께 사용될 수 있는 것으로 생각된다.

[0070] 또 다른 구체예에서는 인체계측 파라미터 (예를 들어, 허리 둘레, 엉덩이 둘레, 허리-대-엉덩이 비)를 변화시키는 방법이 제공된다. 허리 둘레는 복부 비만의 척도이다. 한가지 구체예에서는, 대상체의 허리 둘레를 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 필요한 대상체에게 대상체의 허리 둘레를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서, 대상체의 허리 둘레는 적어도 약 1%까지 감소한다. 다른 구체예에서, 대상체의 허리 둘레는 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여 전의 대상체에 비해서 적어도 약 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% 또는 10%까지 감소한다. 한가지 구체예에서, 대상체의 허리 둘레는 적어도 약 1 cm까지 감소한다. 다른 구체예에서, 대상체의 허리 둘레는 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하기 전의 대상체에 비해서 적어도 약 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm 또는 6 cm까지 감소한다.

[0071] 또 다른 구체예에서는, 대상체의 엉덩이 둘레를 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 필요한 대상체에게 대상체의 엉덩이 둘레를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서, 대상체의 엉덩이 둘레는 적어도 약 1%까지 감소한다. 다른 구체예에서, 대상체의 허리 둘레는 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여 전의 대상체에 비해서 적어도 약 2%, 3%, 4%, 5% 또는 6%까지 감소한다. 한가지 구체예에서, 대상체의 허리 둘레는 적어도 약 1 cm까지 감소한다. 다른 구체예에서, 대상체의 허리 둘레는 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하기 전의 대상체에 비해서 적어도 약 2 cm, 3 cm, 4 cm, 5 cm 또는 6 cm까지 감소한다.

[0072] 또한, 일차적으로 대상체의 체중을 병적으로 비만인 체중 이하의 수준으로 감소시킨 다음에, 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하여 대상체의 체중을 더 감소시킴으로써 병적으로 비만인 대상체의 체중을 감소시키는 방법이 제공된다. 대상체의 체중을 병적으로 비만인 수준 이하로 감소시키는 방법은 칼로리 섭취의 감소, 육체적 활동의 증가, 약물요법, 위 바이패스 수술과 같은 배리아트릭 수술, 또는 전술한 방법들의 모든 조합을 포함한다. 한가지 관점에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여는 대상체의 체중을 감소시킨다. 또 다른 구체예에서는, 대상체의 체중을 더 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여함으로써 40 또는 그 미만의 BMI를 갖는 대상체에서 체질량지수 (BMI)를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0073] 또 다른 관점에서는, 대사성 장애의 발생 위험을 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 대상체에게

대상체의 체중을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다.

[0074] 또 다른 관점에서는, 섭식 장애를 조절하거나 변형시키는 방법이 제공되며, 여기서 이 방법은 필요한 대상체에게 대상체에 의한 섭식 장애를 조절 또는 변형시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서는, 폭식을 조절하는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 필요한 대상체에게 대상체에 의한 섭식 장애를 조절 또는 억제하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 한가지 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 대상체가 필시 폭식할 것 같은 날에 투여한다. 한가지 관점에서, 폭식은 1) 유사한 상황 하에서 유사한 기간 동안에 대부분의 사람들이 먹을 수 있는 것보다 확실히 더 대량인 양의 음식을 불연속적인 기간 내에 (예를 들어, 2-시간 이내에) 먹는 것과, 2) 에피소드 중에 먹는 것에 대한 조절이 결여되었다는 감각 (예를 들어, 사람이 먹는 것을 중지할 수 없거나 사람이 무엇을 얼마나 많이 먹는지 조절할 수 없는 느낌)을 특징으로 한다. 한가지 구체예에서, 폭식을 조절하는데 사용하기 위한 아밀린 효능제에는 아밀린보다 더 긴 생체내 반감기를 갖는 효능제가 포함된다.

[0075] 한가지 구체예에서는, 폭식을 감소시키는 방법이 제공되는데, 여기서 이 방법은 폭식을 조절하는 것이 필요한 대상체에게 대상체에 의한 폭식을 조절하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 폭식의 감소는 폭식 에피소드의 발생빈도, 폭식 에피소드의 지속기간, 폭식 에피소드 중에 소비된 총량, 폭식 에피소드의 발생을 저지하는데 있어서의 곤란성, 또는 이들의 모든 조합을 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없는 경우의 이러한 발생빈도, 지속기간, 양 및 저항성에 비해서 감소시키는 것을 포함한다. 그에 의해, 예를 들어, 한가지 구체예에서 이 방법은 폭식 에피소드의 발생빈도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 폭식 에피소드의 지속기간을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 폭식 에피소드 중에 소비된 총량을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 폭식 에피소드의 발생을 저지하는데 있어서의 곤란성을 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0076] 일부의 구체예에서, 폭식은 구체적으로 스트레스 또는 비-스트레스 조건 하에서 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극적 음식, 고지방 음식 또는 이들의 모든 조합을 폭식하는 것이다. 한가지 구체예에서, 폭식은 구체적으로 고지방 음식을 포함한 자극적 음식을 폭식하는 것이다. 한가지 구체예에서, 폭식은 구체적으로 스트레스 및 비-스트레스 조건 하 모두에서 단 음식을 폭식하는 것이다.

[0077] 폭식은 설문지 및 폭식 스케일 (Binge Eating Scale; BES)을 사용하여 결정 또는 측정될 수 있다. 폭식 중증도는 총 BES 스코어 (각각의 개별적 아이템에 대한 스코어를 합하여 계산됨)를 기준으로 하여 3 개의 카테고리 (경증, 중등증, 중증)로 분류될 수 있다. 따라서, 대상체의 BES 스코어를 감소시키는데 효과적인 양의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하여 대상체의 BES 스코어를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여는 대상체의 BES 카테고리를 예를 들어, 중증으로부터 중등증으로, 중등증으로부터 경증으로, 또는 중등증으로부터 경증으로 변화시킨다.

[0078] 몇 가지의 폭식의 징후에는 육체적으로 배고프지 않은 경우에 대량의 음식을 먹는 것, 빠르게 먹는 것, 사람이 그 또는 그녀가 얼마나 많이 먹을지에 대해서 당황하게 느껴서 음식을 감추는 것, 불쾌하게 배부를 때까지 먹는 것, 또는 이들의 모든 조합이 포함된다. 다수의 폭식자들은 감정적 폭식자이며, 즉 그들의 폭식이 그들의 감정적 상태에 의해서 유발된다 (예를 들어, 일부의 폭식자들은 그들이 슬플 때에 먹거나, 일부는 그들이 기쁠 때에 먹거나, 일부는 그들이 스트레스 하에 있을 때에 먹는다). 대다수의 폭식자들은 강박장애와 같은 불안 장애; 충동조절 문제; 또는 경계선 인격장애 또는 우울증과 같은 인격장애를 앓고 있다. 한가지 구체예에서, 폭식은 스트레스 조건에 대한 반응이다. 그 밖의 다른 폭식자들은 약물 남용자 또는 알콜 남용자와 같은 물질 남용자이다. 대식증으로 진단된 폭식자들과 같이 폭식장애를 갖는 모든 사람이 과체중은 아니다.

[0079] 폭식을 하는 여성은 종종 하루 중의 특정 시간에 그렇게 하며, 따라서 치료는 대상체가 언제 가장 폭식할 것 같은 지에 따라서 조정되어야 한다. 예를 들어, 대상체가 주로 오후 7 시 이후의 밤에 폭식을 한다면, 대상체에게는 오후 7 시 또는 그 직전에 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하여야 한다. 한가지 구체예에서, 대상체는 이들이 폭식을 할 가망이 있는 시간에 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여한다. 다른 구체예에서, 대상체는 이들이 폭식을 할 가망이 있기 적어도 약 15 분, 적어도 약 30 분, 적어도 약 45 분, 적어도 약 1 시간, 적어도 약 1 시간 30 분, 또는 적어도 약 2 시간 전에 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여한다.

[0080] 이 구체예에서 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 폭식에 대한 대상체의 갈망을 억제하거나 조절하는데 효과적인 양이다. 따라서, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 대상체 및 폭식에 대한 그들의 갈망의 수준에 따라서 변화할 것이다. 더구나, 폭식에 대한 대상체의 갈망이 하루의 한 시점에서 다른 시점에서보다 덜 한 경우에, 투약량은 이에 따라 대상체가 폭식에 대해서 더 적은 갈망을 갖는 시점에서는 저용량을 제공하고, 대상체

가 폭식에 대해서 더 큰 갈망을 갖는 시점에서는 더 고용량을 제공하도록 조정될 수 있다. 한가지 구체예에서, 대상체는 이들이 폭식에 대해서 큰 갈망을 갖는 시점에 최고 용량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여한다. 다른 구체예에서, 대상체는 이들이 폭식에 대한 큰 갈망을 갖기 적어도 약 15 분, 적어도 약 30 분, 적어도 약 45 분, 적어도 약 1 시간, 적어도 약 1 시간 30 분, 또는 적어도 약 2 시간 전에 최고 용량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여한다. 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제 투약량은 25 μg 내지 240 μg 이거나, 더 고용량 또는 저용량일 수도 있다.

[0081] 폭식 및 그 밖의 다른 섭식 행동을 조절하는 특징의 방법에서 아밀린 또는 아밀린 효능제는 단지 치료의 과정에서 대상체에게 투여되는 항비만제 또는 체중 감소제이다.

[0082] 폭식을 조절하는 다른 방법에서, 대상체는 공복감을 억제하거나 식욕을 조절하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물을 더 투여할 수도 있다. 이러한 약물에는 리모나반트, 시부트라민, 오를리스타트, 엑센딘 또는 그의 유사체, PYY 또는 그의 유사체, CB-1, 랩틴 및 펜테르민이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0083] 또 다른 구체예에서는, 대상체에서 음식 선호도를 변화시키는 방법이 제공되며, 여기서 이 방법은 필요한 대상체에게 대상체에서 음식 선호도를 변화시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함한다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 발명의 방법은 스트레스 조건 하에서의 음식 선호도의 변화뿐만 아니라 비-스트레스 조건 하에서의 음식 선호도의 변화를 포함한다. 한가지 구체예에서, 음식 선호도는 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극적 음식, 고지방 음식, 저지방 음식 및 이들의 모든 조합에 대한 선호도를 포함한다. 그 자체로서, 예를 들어, 한가지 구체예에서는 단 음식에 대한 선호도를 변화시키기 원하는 대상체에게 단 음식에 대한 선호도를 변화시키는데 효과적인 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 단 음식에 대한 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 초콜릿으로 만든 음식에 대한 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 자극적 음식에 대한 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 고지방 음식에 대한 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 저지방 음식에 대한 선호도를 변화시키는 방법이 제공된다.

[0084] 음식 선호도의 변화는 이러한 음식에 대한 선호도의 감소, 이러한 음식의 섭취량의 감소, 다른 음식 유형에 비해 한가지 음식 유형에 대한 선호도의 증진, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여가 없는 상태에서의 이러한 음식에 대한 갈망의 빈도수, 이러한 음식에 대한 갈망의 지속기간, 이러한 음식에 대한 갈망의 강도, 이러한 음식에 대한 갈망을 저지하는데 있어서의 곤란성, 이러한 음식에 대한 갈망에 대한 반응으로 섭식하는 빈도수 및 이들의 모든 조합과 대비한 이러한 빈도수, 지속기간, 강도 또는 저항성에서의 변화를 포함한다.

[0085] 또 다른 구체예에서, 이 방법은 단 음식에 대한 대상체의 선호도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 초콜릿으로 만든 음식에 대한 대상체의 선호도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 자극적 음식에 대한 대상체의 선호도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 고지방 음식에 대한 대상체의 선호도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 저지방 음식에 대한 대상체의 선호도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 단 음식보다 자극적 음식에 대한 대상체의 선호도를 증진시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 초콜릿으로 만든 음식보다 자극적 음식에 대한 대상체의 선호도를 증진시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 고지방 음식보다 저지방 음식에 대한 대상체의 선호도를 증진시키는 것을 포함할 수 있다.

[0086] 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서 음식 갈망을 치료, 감소 또는 예방하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체의 음식 갈망을 치료, 감소 또는 예방하는 방법이 제공된다. 음식 갈망은 특정 유형의 음식에 대한 대상체의 갈망을 의미하는 것이다. 가장 통상적인 음식 갈망에는 초콜릿과 같은 달콤한 음식에 대한 갈망, 및 짭짤한 스낵 및 지방성 스낵과 같은 자극적 음식에 대한 갈망이 포함된다. 음식 갈망은 본 기술분야에서 공지된 것이든지 음식 갈망을 연구하는 사람에 의해서 창안된 것이든지 설문지를 사용함으로써 측정될 수 있다. 이러한 설문지는 바람직하게는 숫자 스케일 상에 음식 갈망의 수준의 위치를 정하는데, 대상체가 음식 갈망을 갖지 않는다면 그 대상체는 0으로 표시하고, 대상체가 중증의 음식 갈망을 갖는다면 10으로 표시한다 (1-10 스케일 상인 경우). 설문지는 또한, 바람직하게는 어떤 유형의 음식에 대해서 대상체가 갈망하는지에 대한 질문을 포함할 수 있다.

[0087] 한가지 구체예에서, 이 방법은 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극적 음식, 고지방 음식 등에 대한 대상체의 갈망의 빈도수를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극적 음식, 고지방 음식 등에 대한 대상체의 갈망의 지속기간을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또

다른 구체예에서, 이 방법은 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극적 음식, 고지방 음식 등에 대한 대상체의 갈망의 강도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극적 음식, 고지방 음식 등에 대한 대상체의 갈망을 저지하는데 있어서의 곤란성을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 단 음식, 초콜릿으로 만든 음식, 자극적 음식, 고지방 음식 등에 대한 반응으로 섭식하는 대상체의 빈도수를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 대상체의 단 음식 섭취를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 대상체의 초콜릿으로 만든 음식 섭취를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 대상체의 자극적 음식 섭취를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 이 방법은 대상체의 고지방 음식 섭취를 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0088] 음식 갈망을 치료하는 방법을 위한 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 특정한 유형의 음식에 대한 대상체의 갈망을 감소시키는데 효과적인 양이다. 따라서, 유효량은 치료되는 대상체 및 특정한 음식에 대한 그들의 갈망의 강도에 따라서 변화할 것이다. 예를 들어, 스트레스로 고통을 받는 사람은 그렇지 않은 사람보다 달콤한 음식을 더 갈망할 수 있으며, 따라서 더 고용량의 아밀린 또는 아밀린 효능제가 필요할 수 있다. 또한, 다낭성 난소 증후군을 앓고 있는 사람은 탄수화물이 많은 음식을 갈망할 것이며, 따라서 더 고용량의 아밀린 또는 아밀린 효능제가 필요할 수 있다.

[0089] 또 다른 구체예에서는, 감소된 칼로리 섭취와 연관된 스트레스를 감소시키는 것이 필요한 대상체에게 감소된 칼로리 섭취와 연관된 스트레스를 감소시키는데 효과적인 양의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 감소된 칼로리 섭취와 연관된 스트레스를 감소시키는 방법이 제공된다. 감소된 칼로리 섭취와 연관된 스트레스는 대상체에 의해서 소비된 칼로리의 감소에 의해서 유도되는 우울증 또는 불안증의 느낌을 의미하는 것이다. 스트레스를 감소시킨다는 것은 대상체의 우울증 상태를 개선시키거나 (대상체의 웰빙 및 기분의 전반적인 감각을 개선시킴으로써), 불안증에 대한 대상체의 느낌을 감소시키는 것을 의미하는 것이다. 감소된 칼로리 섭취와 연관된 스트레스를 감소시키는 방법을 위한 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 대상체의 우울증 (또는 웰빙 또는 기분의 감각)을 개선시키는데 효과적인 양 또는 대상체의 우울증의 느낌을 감소시키는데 효과적인 양이다. 따라서, 유효량은 치료되는 대상체 및 그들의 감소된 칼로리 섭취에 의해서 야기된 우울증 또는 불안증의 강도에 따라서 변화할 것이다.

[0090] 체중을 감소시킨다는 것은 대상체가 치료의 과정에 걸쳐서 (치료의 과정이 며칠, 몇 주일, 몇 개월 또는 몇 년 이든지 그/그녀의 전체 체중을 상실하는 것을 의미한다. 대신으로, 체중을 감소시키는 것은 체지방량에 대한 지방량의 비율이 감소하는 것으로 정의될 수 있다 (즉, 대상체는 반드시 전체 체중의 상응하는 감량이 없이, 지방량은 상실하지만 체지방량은 유지하거나 증가한다). 이 구체예에서 투여되는 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 치료의 과정에 걸쳐서 대상체의 체중을 감소시키는데 효과적인 양이거나, 대신으로 치료의 과정에 걸쳐서 대상체의 지방량의 백분율을 감소시키는데 효과적인 양이다. 특정의 구체예에서, 대상체의 체중은 치료의 과정에 걸쳐서 적어도 약 1%까지, 적어도 약 5%까지, 적어도 약 10%까지, 적어도 약 15%까지, 또는 적어도 약 20%까지 감소된다. 대신으로, 대상체의 지방량 백분율은 치료의 과정에 걸쳐서 적어도 1%까지, 적어도 5%까지, 적어도 10%까지, 적어도 15%까지, 적어도 20%까지, 또는 적어도 25%까지 감소된다.

[0091] 특정의 구체예에서는, 대상체에게 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량을 볼루스 용량으로 1일에 1 회 또는 그 이상 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 체중을 감소시키는 방법이 제공된다. 볼루스 용량은 (연속적 주입과는 반대로) 의약의 간헐적 투약이다. 대상체는 1일에 하나 또는 그 이상의 볼루스 용량을 투여할 수 있다. 볼루스 용량은 이것이 대상체에게 언제 투여되든지 동일할 수 있거나, 대상체에 하루의 특정 시점에서 다른 시점에 비해 더 큰 볼루스 용량이 투여되도록 조정될 수 있다. 특정의 제제, 예를 들어, 서방출성 제제로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 경우에, 볼루스 용량은 덜 빈번하게, 예를 들어, 매 3일 마다 한번, 1 주일에 한번, 1 달에 두번, 매달 한번 투여될 수 있다. 더구나, 볼루스 용량 사이의 시간은 바람직하게는 이전의 볼루스 용량으로 투여된 약물이 대상체의 혈류에서 제거되도록 하기에 충분히 길게 한다. 일부의 구체예에서는 아밀린보다 더 긴 반감기를 갖는 아밀린 효능제가 투여된다.

[0092] 다른 구체예에서는, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량을 대상체에게 연속적 용량으로 투여하는 것을 포함하여 대상체에서 체중을 감소시키는 방법이 제공된다. 연속적 용량이란 예를 들어, 정맥내 주사 또는 경피적 패치에 의해서 약물을 연속적으로 주입하는 것을 의미한다. 대신으로, 연속적 용량은 약물을 일정 기간에 걸쳐서 대상체의 시스템 내로 방출하는 조절 방출성 캡셀제 또는 정제의 형태로 경구적으로 투여될 수 있다. 연속적 용량으로 투여되는 경우에, 약물은 약 1 시간의 기간에 걸쳐서 방출되며, 더욱 바람직하게는 약물은 약 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18 또는 24 시간의 기간에 걸쳐서 방출된다.

[0093] 일부의 구체예에서는, 아밀린 또는 아밀린 효능제를 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 다른 하나의 약물과 공동-투여하지 않는 체중 감량방법이 제공된다. 다른 구체예에서는, 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물을 대상체에게 아밀린 또는 아밀린 효능제와 함께 공동-투여하는 체중 감량방법이 제공된다. 이러한 다른 약물은 공복감의 억제, 식욕의 조절, 대사의 증가 등을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 다수의 수단 중의 어떤 것에 의해서라도 체중 감량효과를 가질 수 있다. 한가지 구체예에서, 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물을 아밀린 또는 아밀린 효능제와 함께 공동-투여한다. "공동-투여"는 아밀린 또는 아밀린 효능제를 제 2의 비만-감소성 화합물과 단일 투여로서 투여하거나, 별도의 용량으로 동시에 투여하거나, 또는 순차적으로 투여하는 것을 의미한다. 순차적 투여는 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 제 2의 약물의 전 또는 후에 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 의미한다. 하나의 관점에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물을 투여하기 약 30 분 전 또는 후에, 더욱 바람직하게는 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물을 투여하기 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12 시간 전 또는 후에 투여된다. 체중 감량을 야기하는 것으로 공지된 적어도 하나의 다른 약물은 볼루스 용량으로, 또는 연속적 용량으로 투여될 수 있다.

[0094] 아밀린 또는 아밀린 효능제는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 것으로서, 통상적으로 소유된 미국 특허출원 제 60/667,335 및 60/760,583 호 및 PCT 출원 대리인 서류 제 0110-PCT-0 호 (2006년 3월 31일에 출원됨)에 기술된 바와 같이, 스트레스 및 그의 영향을 감소시키거나, 그로부터 보호하며, 불안해소, 항우울 및 항정신병 효과를 갖는다.

[0095] 또 다른 구체예에서는, 체중 감량을 야기하는 약물을 복용하는 것과 연관된 스트레스를 감소시키는 것이 필요한 대상체에게 체중 감량을 야기하는 약물을 복용하는 것과 연관된 스트레스를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여 체중 감량을 야기하는 약물을 복용하는 것과 연관된 스트레스를 감소시키는 방법이 제공된다. 체중 감량을 야기하는 약물을 복용하는 것과 연관된 스트레스라는 것은 대상체에 의해서 소비된 칼로리의 감소에 의해서 유도된 우울증 또는 불안증의 느낌을 의미하는 것이다. 스트레스를 감소시키는 것은 우울증의 상태를 개선시키거나 (대상체의 웰빙 및 기분의 전반적인 감각을 개선시킴으로써), 또는 불안증의 느낌을 감소시키는 것을 의미한다.

[0096] 리모나반트 및 시부트라민과 같이 뇌를 표적화함으로써 식욕을 조절하는 시판 중이거나 임상연구 중인 약물은 이들을 복용하는 대상체가 우울증 또는 불안증의 느낌을 갖도록 야기할 수 있다. 리모나반트는 뇌에 있는 엔도카나비노이드 수용체뿐만 아니라 음식 갈망에서 역할을 하는 것으로 공지된 지방조직 내에 존재하는 수용체를 표적화한다. 시부트라민은 뇌에서 노르에피네프린 및 세로토닌의 활성을 증가시킴으로써 작용하는 것으로 생각된다. 아밀린 또는 아밀린 효능제는 대상체의 우울상태를 개선시키고/시키거나 대상체의 불안 수준을 감소시킴으로써 이러한 약물의 사용에 의해서 야기된 대상체의 불안증 또는 우울증의 느낌을 개선시킨다.

[0097] 체중 감량을 야기하는 약물을 복용함으로써 야기되는 스트레스를 감소시키는 방법을 위한 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 우울증 (또는 웰빙 또는 기분의 감각)을 개선하는데 효과적인 양 또는 불안증의 느낌을 감소시키는데 효과적인 양이다. 따라서, 유효량은 치료할 대상체, 및 체중 감량을 야기하는 약물의 사용에 의해서 야기된 대상체의 불안증 또는 우울증의 강도에 따라 달라진다.

[0098] 또 다른 관점에서, 배리아트릭 수술을 받은 대상체에서 골 손실을 감소시키는 것이 필요한 대상체에게 대상체에서의 골 손실을 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여 배리아트릭 수술을 받은 대상체에서 골 손실을 감소시키는 방법이 제공된다. 골 손실은 수술-전의 대상체의 골 밀도에 비해서 골 밀도가 감소한 것을 의미한다. 골 손실을 감소시킨다는 것은 배리아트릭 수술을 받고 본 발명의 방법으로 치료되지 않은 유사한 대상체에 비해서 골 손실을 방지하거나 골 손실의 양을 감소시키는 것을 의미한다. 골 손실은 골 밀도를 측정하는 DEXA 골 밀도측정법을 사용하는 것을 포함하는 어떤 공지된 방법을 사용하여서도 측정될 수 있다. 배리아트릭 수술에는 더 사팔라-우드 마이크로파우치 루와이 (Sapala-Wood Micropouch roux-en-Y gastric bypass) 위 바이패스 수술, 조절형 위밴드 삽입술 (adjustable gastric banding), 수직 밴드 위 성형술 (vertical banded gastroplasty), 루와이 위 바이패스, 담도췌장 우회술 (biliopancreatic diversion) 및 십이지장 전환술 (duodenal switch)이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0099] 배리아트릭 수술을 받은 대상체에서 골 손실을 감소시키는 방법을 위한 아밀린 또는 아밀린 효능제의 유효량은 골 흡수를 방지하거나 느리게 하는데 효과적인 양이다. 아밀린 또는 아밀린 효능제 이외에도, 대상체는 골 손실을 방지하거나 느리게 하는 것으로 본 기술분야에서 공지된 추가의 약물을 투여할 수 있다. 이러한 약물에는

리세드로네이트, 알렌드로네이트, 랄록시펜, 칼시토닌 및 테리파리타이드가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0100] 또 다른 구체예에서는, 열발생을 증가시키는 것이 필요한 대상체에게 대상체에서 열발생을 증가시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 열발생을 증가시키는 방법이 제공된다. 열발생은 신체의 대사율을 증가시킴으로써 열로써 칼로리를 유리시키는 과정이다. 열발생은 보충물, 영양소, 운동 및 추위에 대한 노출을 포함한 몇 가지 기전에 의해서 활성화된다.
- [0101] 또 다른 구체예에서는, 대상체에서 산화적 대사를 증가시키는 것이 필요한 대상체에게 대상체에서 산화적 대사를 증가시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 산화적 대사를 증가시키는 방법이 제공된다. 산화적 대사는 탄수화물 (당류)로부터 에너지를 만들기 위해서 산소가 사용되는 과정이다.
- [0102] 또 다른 관점에서는, 포만감을 유도하는 것이 필요하거나 그런 것을 바라는 대상체에게 대상체에서 포만감 또는 포식감을 유도하기에 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하여는 것을 포함하여, 포만감을 유도하는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서는, 포만감을 유도하는 것이 필요하거나 그런 것을 바라는 대상체에게, 대상체가 투여가 없는 상태에서 포만감 또는 포식감을 유도하는 것보다 적은 음식을 먹은 후에 대상체에서 포만감 또는 포식감을 유도하기에 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하여는 것을 포함하여, 포만감을 유도하는 방법이 제공된다. 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 투여는 적어도 약 5% 적은 음식, 적어도 약 10% 적은 음식, 적어도 약 15% 적은 음식, 적어도 약 20% 적은 음식, 또는 적어도 약 25% 적은 음식을 먹은 후에 포만감 또는 포식감을 유도한다.
- [0103] 또 다른 관점에서는, 대상체에게 대상체에서 공복감을 조절하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 공복감을 조절하는 방법이 제공된다.
- [0104] 추가의 관점에서는, 대상체에게 대상체에서 포식감을 연장시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 포식감을 연장시키는 방법이 제공된다.
- [0105] 또 다른 관점에서는, 대상체에게 대상체에서 음식에 대한 집착을 감소시키거나, 개선하거나 또는 예방하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 음식에 대한 대상체의 집착을 감소시키거나, 개선하거나 예방하는 방법이 제공된다.
- [0106] 또 다른 관점에서는, 대상체에게 대상체를 위한 식사 또는 스낵에 대한 대용물로서 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 칼로리 섭취를 감소시키는 방법이 제공된다. 추가의 관점에서는, 대상체에게 대상체에 의해서 섭취되는 식사의 크기를 감소시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 식사의 크기를 감소시킴으로써 칼로리 섭취를 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0107] 또 다른 관점에서는, 대상체에게 대상체가 음식 섭취를 조절하거나 억제하도록 야기하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 음식 섭취를 조절하는 방법이 제공된다. 또 다른 관점에서는, 대상체에게 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 감소된 칼로리 또는 제한 식이에 순응하는 것을 보장하거나 도와주는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체가 필시 과식할 것 같거나 달거나 자극적인 음식을 먹을 것 같은 하루의 특정 시점에 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 칼로리 섭취를 조절하는 방법이 제공된다.
- [0108] 추가의 관점에서는, 대상체에게 유효량의 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 신체의 항상성 경향이 더 건강한 설정점 (set point)으로 조정되도록 대상체의 설정점을 조절하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체에서의 체중 감량 또는 대상체에 의해 상실된 체중을 유지시키는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 체중 감량을 유지시키거나 상실된 체중을 유지시키는 방법이 제공된다. 한가지 구체예에서, 체중 감량은 대상체의 설정점을 재-설정함으로써 유지된다.
- [0109] 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체에 의해서 복용된 비만-감소제의 유해한 부작용을 개선하거나, 온화하게 하거나, 예방하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 비만-감소제의 유해한 부작용을 개선하거나, 온화하게 하거나, 예방하는 방법이 제공된다. 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 비만-감소제의 유해한 생리학적 부작용을 개선하거나, 온화하게 하거나, 예방하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 비만-감소제의 유해한 생리학적 부작용을 개

선하거나, 온화하게 하거나, 예방하는 방법이 제공된다.

- [0110] 또 다른 구체예에서는, 대상체에게 대상체에 의해서 복용된 비만-감소제의 유해한 위장관 부작용을 개선하거나, 온화하게 하거나, 예방하는데 유효한 양으로 아밀린 또는 아밀린 효능제를 투여하는 것을 포함하여, 대상체에서 비만-감소제의 유해한 위장관 부작용을 개선하거나, 온화하게 하거나, 예방하는 방법이 제공된다. 이러한 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 위보호 효과를 갖는다.
- [0111] 추가로, 아밀린 또는 아밀린 효능제가 적어도 하나의 다른 비만 감소성 (또는 항비만성) 또는 체중감소성 약물과 공동-투여되는, 본 명세서에 기술된 본 발명의 어떤 관점에서라도, 적어도 하나의 다른 비만 감소성 (또는 항비만성) 또는 체중감소성 약물과 함께 아밀린 또는 아밀린 효능제를 사용하는 것은 상승적 효과를 제공한다.
- [0112] 아밀린 또는 아밀린 효능제가 적어도 하나의 다른 비만 감소성 (또는 항비만성) 또는 체중감소성 약물과 공동-투여되는, 본 명세서에 기술된 구체예에서, 적어도 하나의 다른 비만 감소성 (또는 항비만성) 또는 체중감소성 약물과 함께 아밀린 또는 아밀린 효능제를 사용하는 것은 동일한 효과를 가지면서 화합물 중의 적어도 하나에 대하여 더 적은 투약량의 필요성을 제공한다.
- [0113] 또 다른 관점에서, 본 명세서에 기술된 방법에서 유용한 아밀린 또는 아밀린 효능제는 비만 또는 섭식 장애 또는 상태를 조절, 예방 또는 치료하는데 유용한 하나 또는 그 이상의 다른 활성성분과 배합될 수도 있다. 예를 들어, 한가지 구체예에서는, 아밀린 또는 아밀린 효능제를 대상체의 BMI를 감소시키는데 유효한 양으로 적어도 하나의 제 2 비만-감소제와 함께 투여함으로써 40 또는 그 미만의 BMI를 갖는 대상체의 BMI를 감소시키는 방법이 제공된다. 이러한 제 2 비만-감소성 화합물에는 시부트라민, 오를리스타트, 랩틴 및 리모나반트가 포함된다. 예를 들어, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 하나 또는 그 이상의 다른 화합물과 단일 투약형으로, 또는 필요한 대상체에게 동시에 또는 순차적으로 투여하기 위한 별개의 투약형으로 배합될 수 있다. 한가지 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 제 2 비만-감소성 화합물과 공동-투여되는데, 예를 들어, 제 2 비만 감소성 화합물과 단일 투여로, 또는 별개의 용량으로 동시에, 또는 화합물의 투여를 초, 본 또는 시간까지 시간적으로 분리될 수 있도록 순차적으로 투여된다. 순차적 투여는 또한, 비만 감소제 예를 들어, 아밀린 또는 아밀린 효능제의 첫번째 과정에 이어서 또 다른 비만 감소제의 적어도 하나의 과정의 투여를 포함할 수 있다. 치료 과정은 중복될 수 있거나 중복되지 않을 수 있다.
- [0114] 순차적으로 투여하는 경우에, 배합물은 두 개 또는 그 이상의 투여로 투여될 수 있다. 대응 구체예에서는, 하나 또는 그 이상의 아밀린 또는 아밀린 효능제 및 하나 또는 그 이상의 추가의 활성성분을 상이한 경로로 투여할 수 있다. 숙련된 전문가들은 또한, 비만 또는 섭식 장애 또는 상태의 조절, 예방, 개선, 약화 또는 치료를 증대시키거나 상승적으로 증진시키는 작용을 할 수 있는 다양한 활성성분이 아밀린 또는 아밀린 효능제와 함께 투여될 수 있음을 인지할 것이다.
- [0115] 본 발명에서 제공된 방법에 따르면, 적어도 하나의 다른 비만 감소성 (또는 항비만성) 또는 체중감소성 약물과 공동-투여되는 경우에, 아밀린 또는 아밀린 효능제는 (1) 공동-제제화되어 투여되거나, 배합제제로 동시에 송달될 수 있거나; (2) 별개의 제제로 교대로 또는 병행하여 송달될 수 있거나; 또는 (3) 본 기술분야에서 공지된 다른 어떤 병용요법 레지멘에 의해서라도 송달될 수 있다. 교대요법 (alternation therapy)으로 송달되는 경우에, 제공된 방법은 활성성분들을 예를 들어, 별개의 용액, 에멀전, 현탁제, 정제, 환제 또는 캡슐제로, 또는 별개의 시린지 내의 상이한 주사제에 의해서 순차적으로 투여 또는 송달하는 것을 포함할 수 있다. 일반적으로, 교대요법 중에 각각의 활성성분의 유효량은 순차적으로, 즉 연속적으로 투여되는 반면에, 동시요법 (simultaneous therapy)에서는 두 개 또는 그 이상의 활성성분의 유효량을 함께 투여한다. 간헐적인 병용요법의 다양한 순서가 사용될 수도 있다.
- [0116] 특정의 구체예에서, 본 발명에 제공된 화합물은 시판품으로 이용할 수 있는 다른 식이보조제 (diet aids), 또는 예를 들어, PYY 및 PYY 효능제, GLP-1 및 GLP-1 효능제, DPPIV 억제제, CCK 및 CCK 효능제, 엑센딘 및 엑센딘 효능제, GIP 및 GIP 효능제, 및 랩틴 및 랩틴 효능제와 같은 다른 항비만제와 함께 사용될 수 있다. 현재 개발 중인 것으로 제공된 방법에서 사용하기 위한 추가의 항비만제도 또한 본 발명의 방법에서 흥미롭다. 그 밖의 다른 항비만제에는 펜테르민, 펜플루라민, 시부트라민, 리모나반트 및 오를리스타트가 포함된다.
- [0117] 그 자체로서, 한가지 관점에서 아밀린 또는 아밀린 효능제는 비만증, 또는 섭식 장애 또는 상태를 조절, 예방 또는 치료하기 위한 병용요법의 일부분으로 사용될 수 있다. 비만을 치료하거나 체중을 감소시키기 위한 병용요법의 일부분으로 사용되는 바람직한 화합물에는 항우울제 (부프로피온), 노르아드레날린 재흡수 억제제 (GW320659), 선택적 세로토닌 2c 수용체 효능제, 선택적 5HT 2c 수용체 효능제, 항경련제 (토피라메이트, 조니

사마이드), 일부의 도파민 길항제 및 칸나비노이드-1 수용체 길항제 (CB-1 수용체 길항제)(리모나반트)를 포함하는, 신경전달물질 또는 신경 이온채널에 영향을 미치는 중추신경계 약제; 랩틴 유사체, 랩틴 수용 및/또는 랩틴 수용체 촉진제, 모양체 향신경성 인자 (ciliary neurotropic factor)(액소킨 (Axokine)), 신경펩타이드 Y 및 아구티 (agouti)-관련 펩타이드 길항제, 프로-오피오멜라노코르틴 및 코카인 및 암페타민 조절된 전사 촉진제, α -멜라노사이트-자극 호르몬 유사체, 멜라노코르틴-4 수용체 효능제, 및 단백질-타이로신 포스파타제-1B 억제제, 피옥시즘 증식제 활성화 수용체- γ 수용체 길항제, 단시간-작용형 브로모크립틴 (에르고세트), 소마토스파틴 효능제 (옥트레오타이드), 및 아디포넥틴/Acrp30 (파목신 (Famoxin) 또는 지방산 대사적 산화반응 유도제)를 포함하는 것으로 인슐린 대사/활성에 영향을 미치는 약제를 포함하는 랩틴/인슐린/중추신경계 경로 약제; 콜레시스토키닌 활성화 (CCK), PYY 활성화, NPY 활성화 및 PP 활성을 증가시키고, 글루카곤-양 펩타이드-1 활성을 증가시키는 약제 (엑센틴 4, 리라글루타이드, 디펩티드 펩타이드 IV 억제제), 및 그렐린 활성을 감소시키는 약제 뿐만 아니라 아밀린 유사체 (프람린타이드)를 포함하는 위장-신경 경로 약제; 안정시 대사를 증가시킬 수 있는 약제 (선택적 β -3 자극제/효능제, 비-커플링 단백질 동족체, 및 갑상선 수용체 효능제); 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 피토스타놀 유사체, 기능적 오일, P57, 아밀라제 억제제, 성장호르몬 단편, 테하이드로에피안드로스테론 설페이트의 합성 유사체, 아디포사이트 11B-하이드록시스테로이드 테하이드로게나제 유형 1 활성화의 길항제, 코르티코트로핀-방출 호르몬 효능제, 지방산 합성의 억제제 (세룰레닌 및 C75), 카복시펩타이드 억제제, 인다논/인다놀, 아미노스테롤 (트로두스케민/트로돌라민), 및 그 밖의 다른 위장 리파제 억제제 (ATL962)를 포함하는 그 밖의 더 다양한 약제; 텍스트로암페타민과 같은 암페타민; 펜테르민, 벤즈페타민, 펜디메트라진, 마진돌 및 디에틸프로피온을 포함하는 그 밖의 교감신경흥분성 아드레날린성 약제가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0118] 그 밖의 다른 바람직한 화합물에는 에코피팜; 옥신토모둘린 (OM); 글루코스-의존성 인슐린-친화성 폴리펩타이드 (GIP); 개스트린-방출 펩타이드; 뉴로메딘 B; 엔테로스타틴; 암페부타몬, SR-58611; CP-045598; AOD-0604; QC-BT16; rGLP-1; 1426 (HMR-1426); N-5984; ISIS-113715; 솔라베그론; SR-147778; Org-34517; 멜라노탄-II; 세틸 리스타트; c-2735; c-5093; c-2624; APD-356; 라다팍신; 플루아스테론; GP-389255; 856464; S-2367; AVE-1625; T-71; 올레오일-에스트론; 펩타이드 YY [3-36] 인트라나살; 안드로젠 수용체 효능제; PYY 3-36; DOV-102677; 타가토즈; SLV-319; 1954 (Aventis Pharma AG); 옥신토모둘린, 티아키스 (Thiakis); 브로모크립틴, PLIVA; 당뇨병/고지혈증 치료제, 이숨(Yissum); CKD-502; 갑상선 수용체 베타 효능제; 베타-3 아드레날린 수용체 효능제; CKD-A 효능제; 갈라닌 길항제; 도파민 D1/D2 효능제; 멜라노코르틴 변조물질; 베론가민; 신경펩타이드 Y 길항제; 멜라닌-농축 호르몬 수용체 길항제; 이중 PPAR 알파/감마 효능제; CGEN-P-4; 키나제 억제제; 인간 MCH 수용체 길항제; GHS-R 길항제; 그렐린 수용체 효능제; DG70 억제제; 코티닌; CRF-BP 억제제; 유로코르틴 효능제; UCL-2000; 임펜타민; β -3 아드레날린 수용체; 펜타펩타이드 MC4 효능제; 트로두스케민; GT-2016; C-75; CPOP; MCH-1 수용체 길항제; RED-103004; 아미노스테롤; 옥세린-1 길항제; 신경펩타이드 Y5 수용체 길항제; DRF-4158; PT-15; PTPase 억제제; A37215; SA-0204; 글리코리피드 대사산물; MC-4 효능제; 프로둘레스탄; PTP-1B 억제제; GT-2394; 신경펩타이드 Y5 길항제; 멜라노코르틴 수용체 변조물질; MLN-4760; PPAR 감마/델타 이중 효능제; NPY5RA-972; 5-HT2C 수용체 효능제; 신경펩타이드 Y5 수용체 길항제 (페닐 우레아 유사체); AGRP/MC4 길항제; 신경펩타이드 Y5 길항제 (벤즈이미다졸); 글루코코르티코이드 길항제; MCHR1 길항제; 아세틸-CoA 카복실라제 억제제; R-1496; HOB1 변조물질; NOX-B11; 펩타이드 YY 3-36 (엘리젠); 5-HT 1 변조물질; 췌장 리파제 억제제; GRC-1087; CB-1 길항제; MCH-1 길항제; LY-448100; 봄베신 BRS3 효능제; 그렐린 길항제; MC4 길항제; 스테아로일-CoA 대세투라제 (desaturase) 변조물질; H3 히스타민 길항제; PPARpan 효능제; EP-01492; 호르몬-민감성 리파제 억제제; 지방산-결합성 단백질 4 억제제; 티올락톤 유도제; 단백질 타이로신 포스파타제 1B 억제제; MCH-1 길항제; P-64; PPAR 감마 리간드; 멜라닌 농축 호르몬 길항제; 티아졸 가스트로-프로키네틱스 (gastro-prokinetics); PA-452; T-226296; A-331440; 임뮤노드럭 백신; 당뇨병/비만 치료제 (Bioagency, Biofrontera Discovery GmbH); P-7 (Genfit); DT-011M; PTP1B 억제제; 항-당뇨병성 펩타이드 컨쥬게이트; KATP 효능제; 비만 치료제 (Lexicon); 5-HT2 효능제; MCH-1 수용체 길항제; GMAD-1/GMAD-2; STG-a-MD; 신경펩타이드 Y 길항제; 혈관형성 억제제; G 단백질-커플링된 수용체 효능제; 니코틴성 치료제 (ChemGenex); 항비만제 (Abbott); 신경펩타이드 Y 변조물질; 멜라닌 농축 호르몬; GW-594884A; MC-4R 효능제; 히스타민 H3 길항제; 오르판 GPCR 변조물질; MITO-3108; NLC-002; HE-2300; IGF/IBP-2-13; 5-HT2C 효능제; ML-22952; 신경펩타이드 Y 수용체 길항제; AZ-40140; 항비만 치료제 (Nisshin Flour); GNTI; 멜라노코르틴 수용체 변조물질; 알파-아밀라제 억제제; 신경펩타이드 Y1 길항제; 베타-3 아드레날린 수용체 효능제; ob 유전자 생성물 (Eli Lilly & Co.); SWR-0342-SA; 베타-3 아드레날린 수용체 효능제; SWR-0335; SP-18904; 경구용 인슐린 모사체; 베타 3 아드레날린 수용체 효능제; NPY-1 길항제; β -3 효능제; 비만 치료제 (7TM Pharma); 11베타-하이드록시스테로이드 테하

이드로게나제 (HSD) 1 억제제; QRX-431; E-6776; RI-450; 멜라노코르틴-4 길항제; 멜라노코르틴 4 수용체 효능제; 비만 치료제 (CuraGen); 랩틴 모사제; A-74498; 제 2-세대 랩틴; NBI-103; CL-314698; CP-114271; 베타-3 아드레날린 수용체 효능제; NMI-8739; UCL-1283; BMS-192548; CP-94253; PD-160170; 니코틴성 효능제; LG-100754; SB-226552; LY-355124; CKD-711; L-751250; PPAR 억제제; G-단백질 치료제; 비만 치료제 (Amylin Pharmaceuticals Inc.); BW-1229; 모노클로날 항체 (ObeSys/CAT); L-742791; (S)-시부트라민; MBU-23; YM-268; BTS-78050; 투비 (tubby)-양 단백질 유전자; 지노믹스 (genomics)(섭식 장애; Allelix/Lilly); MS-706; GI-264879A; GW-409890; FR-79620 유사체; 비만 치료제 (Hybrigenics SA); ICI-198157; ESP-A; 5-HT2C 효능제; PD-170292; AIT-202; LG-100641; GI-181771; 항비만 치료제 (Genzyme); 랩틴 변조물질; GHRH 모사제; 비만 치료제 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.); SB-251023; CP-331684; BIBO-3304; 콜레스테롤-3-온; LY-362884; BRL-48962; NPY-1 길항제; A-71378; @-디테스메틸시부트라민; 아미드 유도체; 비만 치료제 (Bristol-Myers Squibb Co.); 비만 치료제 (Ligand Pharmaceuticals Inc.); LY-226936; NPY 길항제; CCK-A 효능제; FPL-14294; PD-145942; ZA-7114; CL-316243; SR-58878; R-1065; BIBP-3226; HP-228; 탈리베그론; FR-165914; AZM-008; AZM-016; AZM-120; AZM-090; 보메로페린; BMS-187257; D-3800; AZM-131; 유전자 발견 (Axys/Glaxo); BRL-26830A; SX-013; ERR 변조물질; 아디프신; AC-253; A-71623; A-68552; BMS-210285; TAK-677; MPV-1743; 비만 치료제 (Modex); GI-248573; AZM-134; AZM-127; AZM-083; AZM-132; AZM-115; 엑소피람; SSR-125180; 비만 치료제 (Melacure Therapeutics AB); BRL-35135; SR-146131; P-57; AZM-140; CGP-71583A; RF-1051; BMS-196085; 매니팍신; 베타-3 효능제; DMNJ (Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology); BVT-5182; LY-255582; SNX-024; 갈라닌 길항제; 뉴로킨-3 길항제; 텍스펜플루라민; 마진돌; 디에틸프로피온; 펜디메트라진; 벤즈페타민; 암페부트몬; 세르트랄린; 메트포르민; AOD-9604; ATL-062; BVT-933; GT389-255; SLV319; HE-2500; PEG-엑소킨; L-796568; 및 ABT-239가 포함된다.

[0119] 일부의 구체예에서, 아밀린 또는 아밀린 효능제와 함께 사용하기 위한 화합물에는 리모나반트, 시부트라민, 오를리스타트, PYY 또는 그의 유사체, CB-1 길항제, 랩틴, 펜테르민 및 액센딘 유사체가 포함된다. 투약량 범위의 예에는 펜테르민 수지 (아침에 30 mg), 펜플루라민 하이드로클로라이드 (1일 2 회 20 mg), 및 펜테르민 수지 (아침에 15 mg)와 펜플루라민 하이드로클로라이드 (저녁 식사 전에 30 mg)의 배합물, 및 시부트라민 (10-20 mg)이 포함된다 (Weintraub *et al.* (1984) *Arch. Intern. Med.* 144:1143-1148).

[0120] 다른 구체예에서, 제공된 방법은 아밀린 또는 아밀린 효능제를 적어도 하나의 다른 항비만제와 함께 투여하는 것을 포함하는데, 단 여기서 적어도 하나의 다른 항비만제는 NPY1 수용체 길항제, NPY5 수용체 길항제, NPY2 수용체 길항제, NPY4 수용체 길항제, 랩틴, 랩틴 유도체, 랩틴 효능제, CNTF, CNTF 효능제/변조물질, CNTF 유도체, MCH1R 길항제, MCH2R 길항제, 멜라노코르틴 4 효능제, MC4 수용체 효능제, 칸나비노이드 수용체 (CB-1) 길항제/역 효능제, 그렐린 길항제, 5HT2c 효능제, 세로토닌 재흡수 억제제, 세로토닌 수송 억제제, 액센딘, 액센딘 유도체, 액센딘 효능제, GLP-1, GLP-1 유사체, GLP-1 효능제, DPP-IV 억제제, 아편양제 길항제, 오렉신 길항제, 대사성 (metabotropic) 글루타메이트 서브타입 5 수용체 길항제, 히스타민 3 길항제/역 효능제, 또는 토피라메이트는 아니다. 특정의 구체예에서, 제공된 방법은 아밀린 또는 아밀린 효능제를 적어도 하나의 다른 항비만제와 함께 투여하는 것을 포함하는데, 단 여기서 적어도 하나의 다른 항비만제는 펜테르민, 리모나반트 또는 시부트라민이 아니다.

[0121] 아밀린 또는 아밀린 효능제는 또한, 글루코스-의존성 인슐린-친화성 폴리펩타이드 (GIP) 유사체와 같은 대사성 증후군을 치료하는데 유용한 화합물과 함께 투여될 수도 있다. 다른 구체예에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 다른 진통제, 면역억제제, 또는 다른 소염제와 함께 사용될 수 있다.

[0122] 본 명세서에 기술된 방법과 관련하여 유용한 화합물에는 아밀린 및 아밀린 효능제가 포함된다. 일반적으로, 아밀린 및 아밀린 효능제에는 아밀린, 아드레노메둘린 ("ADM"), 칼시토닌 ("CT"), 칼시토닌 유전자 관련된 펩타이드 ("CGRP"), 인터메딘 (또한 "AFP-6"으로도 공지됨), 및 관련된 펩타이드와 같은 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬이 포함된다. 천연 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬은 효능제 펩타이드 유사체 및 유도체인 것으로 본 기술분야에서 공지되어 있다. 특정의 천연 펩타이드, 효능제 펩타이드 유사체 및 유도체는 본 명세서에 기술되어 있지만, 본 명세서에 기술된 특성을 갖는 어떤 공지된 아밀린 패밀리 펩타이드라도 본 명세서에 기술된 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0123] 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 인지될 수 있는 바와 같이, 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬은 생리적으로 발현되는 경우에 일반적으로 C-말단에서 아미드화되지만, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 목적에 따라 필요하지는 않다. 즉, 이들 펩타이드의 C-말단은 유리 -OH 또는 -NH₂ 기를 가질 수 있다. 본 명세서에 기

술된 바와 같이, 이들 펩타이드는 또한 다른 해독후 변형을 가질 수도 있다.

[0124] "아밀린"은 아밀린으로 불리며, 췌장의 베타 세포로부터 분비되는 인간 펩타이드 호르몬, 및 그의 중 변이체를 의미하며, 그의 예는 그의 내용이 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 5,234,906 호에 기술되어 있다. 더욱 특히, 아밀린은 영양분 섭취에 대한 반응으로 췌장의 베타 세포에 의해서 통상적으로 인슐린과 함께 공동-분비되는 37-아미노산 폴리펩타이드 호르몬이다 (참조예: Koda *et al.* (1992) *Lancet* 339:1179-1180). 이러한 개념에서, "아밀린", "야생형 아밀린" 및 "천연 아밀린", 즉 비변형 아밀린은 상호교환적으로 사용된다. 아밀린은 또한, 때때로 "IAPP"로도 불린다.

[0125] "효능제"는 아밀린의 생물학적 활성을 유발시키는, 예를 들어, 아밀린보다 더 우수한 효력, 또는 본 명세서에 기술된 것으로서 수용체 결합/경쟁시험과 같은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 평가할 때에 아밀린에 비해서 5 배의 크기 이내 (+ 또는 -), 예를 들어, 4, 3, 2, 또는 1 배의 크기의 효력을 갖는 화합물을 의미한다. 예를 들어, 아밀린 효능제는 천연 아밀린보다 3, 5, 10, 50, 100, 1000 배 또는 그 이상의 활성을 가질 수 있다. 대신으로, 효능제는 예를 들어, 어디에서든지 천연 아밀린 보다 2, 5, 10, 15 또는 20 배 적은 활성을 갖는다.

[0126] 한가지 구체예에서, 용어 효능제는 천연 아밀린의 효과와 유사한 생물학적 효과를 유발하는 화합물, 예를 들어, (1) 천연 인간 표준 펩타이드와 유사하게 본 명세서에 기술된 음식 선호도를 변화시키는 활성을 갖고/갖거나, (2) 천연 표준 펩타이드와 유사하게 본 명세서에 기술된 바와 같은 대사를 변화시키는 활성을 갖는 화합물을 의미한다. 한가지 구체예에서, 용어 효능제는 천연 아밀린의 효과와 유사한 생물학적 효과를 유발하는 화합물, 예를 들어, 천연 인간 표준 펩타이드와 유사하게 본 명세서에 기술된 바와 같이 비만증 또는 섭식 장애 또는 상태를 조절, 예방 또는 치료하는 활성을 갖는 화합물을 의미한다. 한가지 구체예에서, 용어 효능제는 천연 아밀린의 효과와 유사한 생물학적 효과를 유발하는 화합물, 예를 들어, (1) 천연 인간 표준 펩타이드와 유사하게 음식 섭취, 위 배출, 췌장 분비, 또는 체중 감량시험 (참고로 포함되어 있으며, 2005년 2월 11일에 출원된 PCT 출원 제 PCT/US2005/004631 호)에서 활성을 갖고/갖거나, (2) 표준 수용체 시험에서 또는 아밀린을 사용한 경쟁적 결합시험에서 특이적으로 결합하는 화합물을 의미한다. 한가지 구체예에서, 효능제는 이러한 시험에서 1 μ M보다 우수한 친화성, 및 또 다른 구체예에서는 1-5 μ M보다 우수한 친화성을 가지고 결합할 것이다. 이러한 효능제는 아밀린의 활성 단편을 포함하는 폴리펩타이드 또는 작은 화학적 분자를 포함할 수 있다. 일부의 구체예에서, 효능제는 작은 화학적 분자가 아니라 펩타이드이다. 그러나, 특정의 구체예에서, 연어 칼시토닌, 칼시토닌, CGRP, ADM, AFP-6 및/또는 그들의 각각의 유사체는 단서적 언어에 의해서 아밀린 효능제의 범주로부터 제외될 수 있는 것으로 생각된다. 특정의 구체예에서, 아밀린 효능제는 작은 화학적 분자가 아니며, 작은 화학적 분자는 단서적 언어에 의해서 아밀린 효능제의 범주로부터 제외될 수 있다.

[0127] "유사체"는 그의 서열이 아밀린 또는 아밀린 펩타이드의 일부분에 대해서 적어도 약간의 아미노산 동일성을 가지며, 삽입, 치환, 연장 및/또는 결실을 포함하는 아밀린의 서열로부터 유도되는 펩타이드를 의미한다. 유사체는 천연 아밀린과 적어도 50 또는 55% 아미노산 서열 동일성, 또는 천연 아밀린과 적어도 70%, 80%, 90% 또는 95% 아미노산 서열 동일성을 가질 수 있다. 한가지 구체예에서, 이러한 유사체는 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환 (비-천연 아미노산 및 L 및 D 형태를 포함)을 포함할 수 있다. 유사체는 효능제를 갖는 화합물 및 길항적 활성을 갖는 화합물을 포함한다. 아밀린 효능제 유사체는 본 명세서에 기술된 것과 같은 유사체이며, 아밀린 효능제와 같이 작용한다. 본 명세서에서 정의된 것으로서 유사체는 또한 유도체를 포함한다.

[0128] "유도체"는 천연 아밀린 또는 유사체의 아미노산 서열을 갖지만, 추가로 하나 또는 그 이상의 그의 아미노산 측쇄기, α -탄소 원자, 말단 아미노기, 또는 말단 카복실산기의 화학적 변형을 갖는 분자로 정의된다. 화학적 변형은 화학적 부위의 첨가, 새로운 결합의 생성, 및 화학적 부위의 제거를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 아미노산 측쇄기에서의 변형은 라이신 ϵ -아미노기의 아실화, 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신의 N-알킬화, 글루탐산 또는 아스파르트산 카복실산기의 알킬화, 및 글루탐산 또는 아스파르트산의 탈아미드화를 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 말단 아미노의 변형은 데스아미노, N-저급 알킬, N-디-저급 알킬, 속박된 알킬 (예를 들어, 측쇄, 사이클릭, 융합된, 아다만틸) 및 N-아실 변형을 포함하나, 제한되지는 않는다. 말단 카복실기의 변형에는 아미드, 저급 알킬 아미드, 속박된 알킬 (예를 들어, 측쇄, 사이클릭, 융합된, 아다만틸) 알킬, 디알킬 아미드, 및 저급 알킬 에스테르 변형이 포함되나, 제한되지는 않는다. 저급 알킬은 C1-C4 알킬이다. 또한, 하나 또는 그 이상의 측쇄기, 또는 말단기는 통상적으로 숙련된 합성 화학자에게 공지된 보호기에 의해서 보호될 수 있다. 아미노산의 α -탄소는 모노- 또는 디메틸화될 수 있다.

[0129] 일반적으로, 아미노산 서열에 관하여 용어 "변형"은 치환, 삽입, 연장, 결실 및 유도체화를 단독으로 또는 조합

하여 포함한다. 일부의 구체예에서, 펩타이드는 "비-필수" 아미노산 잔기의 하나 또는 그 이상의 변형을 포함할 수 있다. 이와 관련하여, "비-필수" 아미노산 잔기는 펩타이드 (예를 들어, 유사체 펩타이드)의 활성 (예를 들어, 효능제 활성)을 무효로 만들거나 실질적으로 감소시키지 않고 신규의 아미노산 서열에서 변화될 수 있는, 예를 들어, 결실되거나 치환될 수 있는 잔기이다. 일부의 구체예에서, 펩타이드는 "필수" 아미노산 잔기의 하나 또는 그 이상의 변형을 포함할 수도 있다. 이와 관련하여, "필수" 아미노산 잔기는 신규 아미노산 서열에서 변화, 예를 들어, 결실 또는 치환되는 경우에 표준 아미노산의 활성이 실질적으로 감소되거나 무효가 되는 잔기이다. 필수 아미노산 잔기가 변화되는 이러한 구체예에서, 변형된 펩타이드는 제공된 방법에서 사용하는 아미노산의 활성을 가질 수 있다. 치환, 삽입 및 결실은 N-종말 또는 C-종말 말단에서 일어날 수 있거나, 성분 펩타이드 호르몬의 내부 부분에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 연속적 방식으로 또는 펩타이드 분자 전체에 걸쳐서 간격을 두는 두 가지 모두로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 치환을 포함할 수 있다. 단독으로 또는 치환과 함께, 펩타이드는 연속적 방식으로 또는 펩타이드 분자 전체에 걸쳐서 간격을 두는 두 가지 모두로 다시 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 삽입을 포함할 수 있다. 단독으로 또는 치환 및/또는 삽입과 함께, 펩타이드는 연속적 방식으로 또는 펩타이드 분자 전체에 걸쳐서 간격을 두는 두 가지 모두로 다시 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 결실을 포함할 수 있다. 단독으로 또는 치환, 삽입 및/또는 결실과 함께, 펩타이드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상의 아미노산 부가를 포함할 수도 있다.

[0130] 치환은 보존적 아미노산 치환을 포함한다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄 또는 물리화학적 특성 (예를 들어, 정전기적, 수소 결합성, 이소스테릭, 소수성 특성)을 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 아미노산은 천연적으로 존재하거나 비천연적 (unnatural)인 것일 수 있다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산의 패밀리는 본 기술분야에서 공지되어 있다. 이들 패밀리에는 염기성 측쇄 (예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 타이로신, 메티오닌, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 로이신, 이소로이신, 프롤린, 페닐알라닌, 트립토판), β -분지된 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소로이신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 타이로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산이 포함된다. 치환은 또한 비-보존적 변화를 포함할 수도 있다.

[0131] "아미노산 또는 "아미노산 잔기"는 천연 아미노산, 비천연 아미노산 및 변형된 아미노산을 의미한다. 반대로 명시되지 않는 한, 일반적으로 또는 명칭에 의해서 구체적으로 아미노산을 언급한 것은 어떤 것이라도, 이들의 구조가 입체이성체 형태를 허용한다면 D 및 L 입체이성체 둘 다를 언급한 것을 포함한다. 천연 아미노산은 알라닌 (Ala), 아르기닌 (Arg), 아스파라긴 (Asn), 아스파르트산 (Asp), 시스테인 (Cys), 글루타민 (Gln), 글루탐산 (Glu), 글리신 (Gly), 히스티딘 (His), 이소로이신 (Ile), 로이신 (Leu), 라이신 (Lys), 메티오닌 (Met), 페닐알라닌 (Phe), 프롤린 (Pro), 세린 (Ser), 트레오닌 (Thr), 트립토판 (Trp), 타이로신 (Tyr) 및 발린 (Val)을 포함한다. 비천연 아미노산에는 호모라이신, 호모아르기닌, 호모세린, 아세티딘카복실산, 2-아미노아디프산, 3-아미노아디프산, 베타-알라닌, 아미노프로피온산, 2-아미노부티르산, 4-아미노부티르산, 6-아미노카프로산, 2-아미노헥사노산, 2-아미노이소부티르산, 3-아미노이소부티르산, 2-아미노피멜산, 삼급-부틸글리신, 2,4-디아미노이소부티르산, 데스모신, 2,2'-디아미노피멜산, 2,3-디아미노프로피온산, N-에틸글리신, N-에틸아스파라긴, 호모프롤린, 하이드록시라이신, 알로-하이드록시라이신, 3-하이드록시프롤린, 4-하이드록시프롤린, 이소데스모신, 알로-이소로이신, N-메틸알라닌, N-메틸글리신, N-메틸이소로이신, N-메틸펜틸글리신, N-메틸발린, 나프탈라닌, 노르발린, 노르로이신, 오르니틴, 펜틸글리신, 피페콜산, 피로글루타메이트 및 티오프롤린이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 추가의 비천연 아미노산에는 예를 들어, 측쇄 기능이 또 다른 기능기로 화학적으로 변형된 N-메틸화된 D 및 L 아미노산 또는 잔기와 같이, 그들의 N-말단 아미노기 또는 그들의 측쇄기 상에서 가역적 또는 비가역적으로 화학적으로 차단되거나, 화학적으로 변형된 변형된 아미노산 잔기를 포함한다. 예를 들어, 변형된 아미노산은 메티오닌 설폭사이드; 메티오닌 설폰; 아스파르트산의 변형된 아미노산인 아스파르트산-(베타-메틸 에스테르); 글리신의 변형된 아미노산인 N-에틸글리신; 또는 알라닌의 변형된 아미노산인 알라닌 카복사미드를 포함한다. 혼입될 수 있는 추가의 잔기는 문헌 (Sandberg *et al.* (1998) *J. Med. Chem.* 41:2481-2491)에 기술되어 있다.

[0132] 출원 전체에 걸쳐서 대응예는 마쿠쉬 그룹 (Markush group)으로, 예를 들어, 하나 이상의 존재가능한 아미노산을 함유하는 각각의 아미노산 위치로 쓰여져 있음을 주목하여야 한다. 특히, 마쿠쉬 그룹의 각각의 구성원은 독립적으로 고려되어야 하며, 따라서 또 다른 구체예를 포함하는 것으로 생각되며, 마쿠쉬 그룹은 단일 유닛으로 읽지 않아야 한다.

- [0133] 본 기술분야에서 잘 이해되는 바와 같이 "서열 동일성"은 서열들을 비교함으로써 결정되는 것으로서, 두 개 또는 그 이상의 폴리펩타이드 서열 또는 두 개 또는 그 이상의 폴리뉴클레오타이드 서열 사이의 관계이다. 본 기술분야에서 "동일성"은 또한 이러한 서열의 스트링 (strings) 사이의 매치 (match)에 의해서 측정되는 것으로서, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열 사이의 서열 관련성의 정도를 의미한다. 동일성은 문헌 (*Computational Molecular Biology*, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York (1988); *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; *Computer Analysis of Sequence Data, Part I*, Griffin, A.M. and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey (1994); *Sequence Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press (1987); *Sequence Analysis Primer*, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., Stockton Press, New York (1991); 및 Carillo, H., and Lipman, D., *SIAM J Applied Math*, 48:1073 (1988))에 기술된 것을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 공지된 방법에 의해서 쉽게 계산될 수 있다. 동일성을 결정하는 방법은 시험된 서열들 사이에서 최대의 매치가 제공되도록 디자인된다. 또한, 동일성을 결정하는 방법은 공개적으로 이용할 수 있는 프로그램으로 체계화된다. 두 개의 서열 사이의 동일성을 결정하기 위해서 사용될 수 있는 컴퓨터 프로그램에는 GCG (Devereux *et al.* (1984) *Nucleic Acids Research* 12:387); 3 개는 뉴클레오타이드 서열 질문을 위해서 디자인되며 (BLASTN, BLASTX 및 TBLASTX), 2 개는 단백질 서열 질문을 위해서 디자인되는 (BLASTP 및 TBLASTN) 5 개의 BLAST 프로그램 한 조 (Coulson (1994) *Trends in Biotechnology* 12:76-80; Birren *et al.* (1997) *Genome Analysis* 1:543-559))가 포함되나, 이것으로 제한되지는 않는다. BLAST X 프로그램은 NCBI 및 다른 공급원으로 부터 공개적으로 이용할 수 있다 (*BLAST Manual*, Altschul, S., *et al.*, NCBI NLM NIH, Bethesda, MD 20894; Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410). 잘 알려져 있는 스미스 워터맨 알고리즘 (Smith Waterman algorithm)이 또한 동일성을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0134] 폴리펩타이드 서열 비교를 위한 파라미터에는 일반적으로 다음이 포함된다: 알고리즘 (Algorithm: Needleman and Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48:443-453); 비교 매트릭스 (Comparison matrix: BLOSSUM62 (Hentikoff and Hentikoff (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915-10919; 갭 페널티 (Gap penalty): 12; 갭 길이 페널티: 4. 이들 파라미터와 함께 사용될 수 있는 프로그램은 제네틱스 컴퓨터 그룹 (Genetics Computer Group ("GCG"), Madison, WI)으로부터 "갭 (gap)" 프로그램으로 공개적으로 이용할 수 있다. 말단 갭에 대한 페널티가 없는 것과 함께 상기의 파라미터는 펩타이드 비교를 위한 데폴트 파라미터이다. 한가지 구체예에서는, NCBI의 BLASTP 프로그램이 10의 값, 3의 워드 (word) 크기, BLOSUM62 매트릭스, 11의 갭 연장 코스트 (cost), 1의 말단 갭 연장 코스트, 7의 블라스트 연장 (비트 (bits)로서)을 위한 드롭오프 (dropoff)(X), 갭이 있는 정렬 (gapped alignment)을 위한 15의 X 드롭오프 값 (비트로서), 및 갭이 있는 정렬을 위한 25의 최종 X 드롭오프 값 (비트로서)을 제외하고는 조성적 조정 (compositional adjustment)이 없는 데폴트 파라미터와 함께 사용된다.
- [0135] 핵산 분자 서열 비교를 위한 파라미터에는 다음의 것들이 포함된다: 알고리즘 (Algorithm: Needleman and Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48:443-453); 비교 매트릭스: 매치- +10; 미스매치 = 0; 갭 페널티: 50; 갭 길이 페널티: 3. 본 명세서에서 사용된 것으로서, "동일성 %"는 핵산 분자 서열 비교를 위한 데폴트 파라미터로서 상기의 파라미터 및 GCG로부터의 "갭" 프로그램, 버전 10.2를 사용하여 결정된다.
- [0136] 본 명세서 전체에 걸쳐서, 아미노산 서열은 표준 펩타이드에 인접한 위치 a에서 위치 b의 아미노산으로 언급될 수 있다. 예를 들어, 1-7 h아밀린은 이 예에서의 표준 펩타이드인 인간 아밀린 (서열 1)의 위치 1부터 위치 7까지의 아미노산 서열을 나타낸다. 표준 펩타이드에 대한 변형은 변형에 인접한 변형의 위치로 나타낼 수 있다. 예를 들어, (2Asp 7Lys) 1-7 h아밀린은 2 위치에서 Cys의 Asp로의 변형 및 7 위치에서 Cys의 Lys로의 변형을 갖는 인간 아밀린의 위치 1에서 7까지의 아미노산 서열을 나타낸다. 또 다른 예로서, ¹⁸Arg^{25,28}Pro-h아밀린은 18 위치에서 His의 Arg로의 변형, 25 위치에서 Ala의 Pro로의 변형, 및 28 위치에서 Ser의 Pro로의 변형을 갖는 인간 아밀린의 아미노산 서열을 나타낸다.
- [0137] 인간 아밀린 (h아밀린 또는 h-아밀린)은 다음의 아미노산 서열을 갖는다: Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (서열 1). 랫트 아밀린 (r아밀린)은 다음의 서열을 갖는다: KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY (서열 2). 모든 종으로부터 유래하는 아밀린의 용도가 고려된다.
- [0138] 본 명세서에 기술된 방법에서의 사용에 고려되는 아밀린 효능제는 그의 기술내용이 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 5,686,411, 6,114,304, 및 6,410,511 호 및 PCT 출원 공개 제 WO 93/10146에 기술

된 것을 포함한다. 이러한 화합물은 하기 화학식 I을 갖는 것을 포함한다:

[0139] <화학식 I>

[0140] 1A_1 -X-Asn-Thr- 5 Ala-Thr-Y-Ala-Thr- 10 Gln-Arg-Leu-B₁-Asn- 15 Phe-Leu-C₁-D₁-E₁- 20 F₁-G₁-Asn-H₁-Gly- 25 I₁-J₁-Leu-K₁-L₁-
 30 Thr-M₁-Val-Gly-Ser- 35 Asn-Thr-Tyr (서열 3)

[0141] 상기 식에서,

[0142] A₁은 Lys, Ala, Ser 또는 수소이고;

[0143] B₁은 Ala, Ser 또는 Thr이며;

[0144] C₁은 Val, Leu 또는 Ile이고;

[0145] D₁은 His 또는 Arg이며;

[0146] E₁은 Ser 또는 Thr이고;

[0147] F₁은 Ser, Thr, Gln 또는 Asn이며;

[0148] G₁은 Asn, Gln 또는 His이고;

[0149] H₁은 Phe, Leu 또는 Tyr이며;

[0150] I₁은 Aka 또는 Pro이고;

[0151] J₁은 Ile, Val, Ala 또는 Leu이며;

[0152] K₁은 Ser, Pro, Leu, Ile 또는 Thr이고;

[0153] L₁은 Ser, Pro 또는 Thr이며;

[0154] M₁은 Asn, Asp 또는 Gln이고;

[0155] X 및 Y는 서로 화학적으로 결합하여 분자내 연결을 형성하는 측쇄를 갖는 독립적으로 선택된 아미노산 잔기이다.

[0156] C-말단 부분은 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시클로알킬아미노, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 알킬옥시, 아릴옥시, 아르알킬옥시 또는 카복실일 수 있다. X 및 Y에 대해 적합한 측쇄에는 디설파이드 결합을 형성할 수 있는 알킬 설프하이드릴; 사이클릭 락탐을 형성할 수 있는 알킬 산 및 알킬 아민; 축합하고 환원되어 알킬 아민 가교 (bridge)를 형성할 수 있는 알킬 알데히드 또는 알킬 할라이드 및 알킬아민; 또는 연결되어 알킬, 알케닐, 알키닐, 에테르 또는 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 측쇄로부터 유도된 기가 포함된다. 알킬쇄의 예는 약 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬기를 포함한다.

[0157] 추가의 관점으로 본 발명에 제공된 조성물 및 사용방법은 가교되지 않고, X 및 Y가 Ala, Ser, Cys, Val, Leu 및 Ile 또는 Ser 또는 Cys의 알킬, 아릴 또는 아르알킬 에스테르 및 에테르로부터 독립적으로 선택되는 서열 3의 효능제 유사체에 관련된 것이다.

[0158] 화합물의 예로는 모두 치료된 시험동물에서 아밀린의 생체내 활성을 나타내는 (예를 들어, 현저한 고락테이트혈 증 (hyperlactemia)에 이어서 고글리신혈증을 야기시키는) 데스- 1 Lys-h-아밀린 (서열 4), 28 Pro-h-아밀린 (서열 5), 25,28,29 Pro-h-아밀린 (서열 6), 18 Arg- 25,28 Pro-h-아밀린 (서열 7), 및 데스- 1 Lys- 18 Arg- 25,28 Pro-h-아밀린 (서열 8)이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 아밀린의 특징적인 활성을 갖는 이외에도, 본 명세서에 제공된 특 정의 화합물은 또한 인간 아밀린과 비교한 경우에 더 바람직한 용해도 및 안정성 특징을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물의 예로는 25 Pro- 26 Val- 28,29 Pro-h-아밀린 (서열 9), 25,28,29 Pro-h-아밀린, 및 18 Arg- 25,28 Pro-h-아밀린이 포함된다.

- [0159] 그 밖의 다른 화합물로는 $^{18}\text{Arg}^{25,28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 10), $\text{데스-}^1\text{Lys}^{18}\text{Arg}^{25,28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 11), $\text{데스-}^1\text{Lys}^{25,28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 12), $^{25}\text{Pro}^{26}\text{Val}^{28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 13), $^{23}\text{Leu}^{25}\text{Pro}^{26}\text{Val}^{28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 14), $^{23}\text{Leu}^{25}\text{Pro}^{26}\text{Val}^{28}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 15), $\text{데스-}^1\text{Lys}^{23}\text{Leu}^{25}\text{Pro}^{26}\text{Val}^{28}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 16), $^{18}\text{Arg}^{23}\text{Leu}^{25}\text{Pro}^{26}\text{Val}^{28}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 17), $^{18}\text{Arg}^{23}\text{Leu}^{25,28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 18), $^{18}\text{Arg}^{23}\text{Leu}^{25,28}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 19), $^{17}\text{Ile}^{23}\text{Leu}^{25,28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 20), $^{17}\text{Ile}^{25,28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 21), $\text{데스-}^1\text{Lys}^{17}\text{Ile}^{23}\text{Leu}^{25,28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 22), $^{17}\text{Ile}^{18}\text{Arg}^{23}\text{Leu}^{26}\text{Val}^{29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 23), $^{17}\text{Ile}^{18}\text{Arg}^{23}\text{Leu}^{26}\text{Val}^{29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 24), $^{17}\text{Ile}^{18}\text{Arg}^{23}\text{Leu}^{25}\text{Pro}^{26}\text{Val}^{28,29}\text{Pro-h-아밀린}$ (서열 25), $^{13}\text{Thr}^{21}\text{His}^{23}\text{Leu}^{26}\text{Ala}^{28}\text{Leu}^{29}\text{Pro}^{31}\text{Asp-h-아밀린}$ (서열 26), $^{13}\text{Thr}^{21}\text{His}^{23}\text{Leu}^{26}\text{Ala}^{29}\text{Pro}^{31}\text{Asp-h-아밀린}$ (서열 27), $\text{데스-}^1\text{Lys}^{13}\text{Thr}^{21}\text{His}^{23}\text{Leu}^{26}\text{Ala}^{28}\text{Pro}^{31}\text{Asp-h-아밀린}$ (서열 28), $^{13}\text{Thr}^{18}\text{Arg}^{21}\text{His}^{23}\text{Leu}^{26}\text{Ala}^{29}\text{Pro}^{31}\text{Asp-h-아밀린}$ (서열 29), $^{13}\text{Thr}^{18}\text{Arg}^{21}\text{His}^{23}\text{Leu}^{28,29}\text{Pro}^{31}\text{Asp-h-아밀린}$ (서열 30), 및 $^{13}\text{Thr}^{18}\text{Arg}^{21}\text{His}^{23}\text{Leu}^{25}\text{Pro}^{26}\text{Ala}^{28,29}\text{Pro}^{31}\text{Asp-h-아밀린}$ (서열 31)이 포함된다.
- [0160] 본 명세서에 기술된 방법에서의 사용에 고려되는 아밀린 효능제에는 인터메딘 또는 AFP-6 펩타이드가 포함된다. "인터메딘" 또는 "AFP-6"은 모든 생리학적 형태의 인간 펩타이드 호르몬 및 그의 중 변이체를 의미한다. 천연 AFP-6 펩타이드는 본 기술분야에서 기능적 AFP-6 펩타이드 유사체, 유도체 및 하이브리드로 공지되어 있다. 본 기술분야에서 공지된 생물학적 활성을 나타내는, 본 기술분야에서 공지된 어떤 AFP-6 펩타이드, 유사체 또는 유도체라도 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다. 한가지 구체예에서, AFP-6 펩타이드, 유사체 또는 유도체는 적어도 하나의 천연 AFP-6의 호르몬 활성을 갖는다. 특정의 구체예에서, AFP-6 펩타이드, 유사체, 유도체 및 하이브리드는 천연 AFP-6가 특이적으로 결합할 수 있는 수용체의 효능제이다.
- [0161] 본 명세서에 기술된 방법에서의 사용에 고려되는 아밀린 효능제에는 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 가특허출원 제 60/617,468 호 및 PCT 출원 제 PCT/US05/036456 호에 기술된 바와 같은 AFP-6 유사체가 포함된다. 인터메딘으로도 공지되어 있는 성숙 AFP-6 펩타이드는 아미노산 서열 TQAQLLRVGCVLGTQVQNLSHRLWQLMGPAQRQDSAPVDPSSPHSY (서열 32)를 갖는다. AFP-6 또는 AFP-6 유사체는 C-종말 말단에서 아미드화될 수 있거나 아미드화될 수 없다. 이러한 AFP-6 유사체에는 하기 화학식 II를 갖는 화합물, 및 그의 생물학적 활성 단편이 포함된다:
- [0162] <화학식 II>
- [0163] $X_1\text{-}X_2\text{-}X_3\text{-}X_4\text{-}X_5\text{-}X_6\text{-}X_7\text{-}X_8\text{-}QVQNL\text{SHRLWQL}\text{-}X_{21}\text{-}X_{22}\text{-}X_{23}\text{-}X_{24}\text{-}X_{25}\text{-}X_{26}\text{-}X_{27}\text{-}X_{28}\text{-SAPV}\text{-}X_{33}\text{-PSSPHSY}$ (서열 33)
- [0164] 상기 식에서,
- [0165] X는 존재하지 않거나, TQAQLLRVG (서열 34), 서열 34의 하나 또는 그 이상의 연속적 아미노산, N-아릴, 또는 C1-C18 알킬, 치환된 알킬 또는 헤테로아릴 부위로부터 선택된 치환체를 갖는 N-아실이며;
- [0166] X_2 는 M, S, C, 치환된 L, K, D, 또는 E (여기서 측쇄는 아미드 결합을 통해서 연결될 수 있다), 또는 X_8 과 함께 결합, 예를 들어, 디설파이드 또는 아미드 결합을 형성할 수 있는 아미노산이고;
- [0167] X_3 은 V, D, L, G, N, A 또는 S이며;
- [0168] X_4 는 V, D, L, G, N, A, S 또는 T이고;
- [0169] X_5 는 V, D, L, G, N, A 또는 S이며;
- [0170] X_6 은 V, D, L, G, N, A, S이거나, 존재하지 않고;
- [0171] X_7 은 T, S, Hse (호모SER), Ahb ((S)-2-아미노-3-하이드록시-3-메틸부타노산) 또는 (Ahp) (2R,3R)-2-아미노-3-하이드록시-4-메틸펜타노산이며;
- [0172] X_8 은 M, S, C, 치환된 L, K, D, 또는 E, 또는 X_2 와 함께 결합, 예를 들어, 디설파이드 또는 아미드 결합을 형성할 수 있는 아미노산이고;

- [0173] X_{21} 은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;
- [0174] X_{22} 는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;
- [0175] X_{23} 은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;
- [0176] X_{24} 는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;
- [0177] X_{25} 는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;
- [0178] X_{26} 은 R이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{26} 이 존재하지 않으면 X_{27} 도 존재하지 않으며;
- [0179] X_{27} 은 Q이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{27} 이 존재하지 않으면 X_{26} 도 존재하지 않으며;
- [0180] X_{28} 은 D 또는 E이고;
- [0181] X_{33} 은 D 또는 E이다.
- [0182] 또 다른 구체예에서, AFP-6 유사체 또는 활성 부분은 화학식 III의 아미노산 서열을 갖는 화합물, 또는 그의 생물학적 활성 단편으로 구성된다:
- [0183] <화학식 III>
- [0184] X_1 - X_2 -QNLSHRLWQL- X_{13} - X_{14} - X_{15} - X_{16} - X_{17} - X_{18} - X_{19} - X_{20} -SAPV- X_{25} -PSSPHSY (서열 35)
- [0185] 상기 식에서,
- [0186] X_1 은 Q이거나, 존재하지 않으며;
- [0187] X_2 는 V이거나, 존재하지 않고;
- [0188] X_{13} 은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;
- [0189] X_{14} 는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;
- [0190] X_{15} 는 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;
- [0191] X_{16} 은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않고;
- [0192] X_{17} 은 M, G, P, A이거나, 존재하지 않으며;
- [0193] X_{18} 은 R이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{18} 이 존재하지 않으면 X_{19} 도 존재하지 않으며;
- [0194] X_{19} 는 Q이거나, 존재하지 않고, 여기서 X_{19} 가 존재하지 않으면 X_{18} 도 존재하지 않으며;
- [0195] X_{20} 은 D 또는 E이고;
- [0196] X_{25} 는 D 또는 E이다.

[0197] 본 발명에 기술된 방법에서 사용하기 위한 AFP-6 유사체의 예의 아미노산 서열에는 다음의 서열들이 포함된다:

RVGCVLGTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 36)
 GCVLGTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 37)
 CVLGTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 38)
 QVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 39)
 VQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 40)
 VQNLSHRLQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 41)
 TQAQLLRVGCVLGTCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 42)
 TQAQLLRVGCVLGTCCVQNLSHRLWQLDSAPVDPSSPHSY (서열 43)
 VGCVLGTCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 44)
 CVLGTCCVQNLSHRLWQLRQESAPVEPSSPHSY (서열 45)
 TQAQLLRVGCNLTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 46)
 TQAQLLRVGCNTATCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 47)
 RVGCGNLTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 48)
 TQAQLLRVGCNTATCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 49)
 TQAQLLRVGCNLTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 50)
 TQAQLLRVGMVLGTMQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 51)
 GMVLGTMQVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 52)
 VGMVLGTMQVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 53)
 RVGCGNLTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVDPSSPHSY (서열 54)
 VGCNLTCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 55)
 VCNTATCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 56)
 GCNTATCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVDPSSPHSY (서열 57)
 TQAQLLRVGCVLGTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQESAPVEPSSPHSY (서열 58)
 TQAQLLRVGCVLGTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVEPSSPHSY (서열 59)
 GTMQVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 60)
 VGCVLGTCCVQNLSHRLWQLMGPAGRQDSAPVEPSSPHSY (서열 61)
 VGCVLGTCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 62)
 GCNTATCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 63)
 GCSNLTCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 64)
 GCGNLTCCVQNLSHRLWQLRQDSAPVEPSSPHSY (서열 65)
 GCVLGTCCVQNLSHRLWQLRQESAPVEPSSPHSY (서열 66).

[0198]

[0199] 그 밖의 다른 예시적인 AFP-6 유사체 및 유도체는 각각 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 6,965,013 호 및 PCT 공개 제 WO 2004/048547 호에 기술되어 있다. 본 발명에 기술된 방법에서 사용하는데 고려되는 아미린 효능제에는 그의 내용이 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 6,087,334 호에서 확인된 유사체가 포함된다. 이러한 유용한 아미린 효능제에는 화학식 IV의 유사체 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:

[0200] <화학식 IV>

[0201] X_1 - X_{aa1} - X_2 - X_{aa2} - X_3 - X_{aa3} - X_4 - X_{aa4} - X_5 - X_{aa5} - X_6 (서열 67)

[0202] 상기 식에서,

[0203] X_1 은 Lys, Arg이거나, 존재하지 않으며;

[0204] X_2 는 $X_{aa6}X_{aa7}X_{aa8}X_{aa9}$ (서열 68) 또는 Z - X_{aa10} SerThr이고, 단 X_2 가 Z - X_{aa10} SerThr이면, X_1 및 X_{aa1} 은 둘 다 존재하지 않으며;

[0205] X_3 은 AlaThr, AlaSer, SerMet, GluThr 또는 ValThr이고;

[0206] X_4 는 ArgLeuAla, HisLeuAla, ArgIleAla, LysIleAla, ArgMetAla, HisMetAla, LysMetAla 또는 ArgLeuThr이며;

[0207] X_5 는 PheLeu, PheIle, PheMet, TyrLeu, TyrIle, TyrMet, TrpIle 또는 TrpMet이고;

- [0208] X₆은 ArgSerSerGlyTyr (서열 69), LysSerSerGlyTyr (서열 70), HisSerSerGlyTyr (서열 71), ProSerSerGlyTyr (서열 72), ArgSerArgGlyTyr (서열 73), ArgThrSerGlyTyr (서열 74), ArgAlaSerGlyTyr (서열 75), AlaSerSerGlyTyr (서열 76), ArgSerAlaGlyTyr (서열 77), HisSerAlaGlyTyr (서열 78), ArgSerGlyTyr (서열 79), ArgSer, LysSer, HisSer, ArgThr, ProSer 또는 Arg이며;
- [0209] Xaa₁은 Cys이거나, 존재하지 않고;
- [0210] Xaa₂는 Cys 또는 Ala이며;
- [0211] Xaa₃은 Gln, Ala 또는 Asn이고;
- [0212] Xaa₄는 Asn, Ala 또는 Gln이며;
- [0213] Xaa₅는 Val, Ala, Ile, Met, Leu, 펜틸Gly, 또는 t-부틸Gly이고;
- [0214] Xaa₆은 Asn, Gln 또는 Asp이며;
- [0215] Xaa₇은 Thr, Ser, Met, Val, Leu 또는 Ile이고;
- [0216] Xaa₈은 Ala 또는 Val이며;
- [0217] Xaa₉는 Thr 또는 Ser이고;
- [0218] Xaa₁₀은 Leu, Val, Met 또는 Ile이며;
- [0219] Z는 약 1 내지 약 8 개의 탄소 원자의 알카노일기이거나 존재하지 않는다.
- [0220] 본 발명에 기술된 방법에서의 사용에 고려되는 아밀린 효능제에는 각각 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허출원 제 60/543,275 호 및 PCT 출원 제 PCT/US2005/004631 호에 기술된 아밀린 패밀리 펩타이드, 유사체 및 유도체 (여기서는 LHC (loop helix C-terminus) 펩타이드라 칭함)가 포함된다.
- [0221] 제공된 방법에서 사용하기 위한 LHC 펩타이드는 칼시토닌, 아밀린, CGRP 또는 본 명세서에 기술된 3 가지의 어떤 조합에 대한 효능제로 작용하거나, 아밀린, 칼시토닌 또는 CGRP의 수용체 중의 적어도 하나에 결합한다. 예시적인 LHC 펩타이드의 수용체 결합 활성 및 생물학적 활성은 미국 특허출원 제 60/543,275 호 및 PCT 출원 제 PCT/US2005/004631 호에 기술되어 있다. 일반적 관점에서, 이들 폴리펩타이드 효능제는 아밀린 또는 칼시토닌 및 이들의 유사체의 적어도 루프 (loop) 부분, 칼시토닌 또는 그의 유사체의 α 나선 (helix) 부분의 적어도 일부분의 α 나선 부분 또는 아밀린 α 나선 부분 및 칼시토닌 α 나선 부분 또는 그들의 각각의 유사체의 일부분을 갖는 α 나선 부분, 및 아밀린 또는 칼시토닌 또는 이들의 유사체의 C-말단 테일 (tail)을 가지며, 단 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체의 C-말단 테일은 프롤린 (Pro), 하이드록시프롤린 (Hyp), 호모세린 (Hse) 또는 Hse의 유도체가 아니다.
- [0222] 특정의 구체예에서, 이들 LHC 펩타이드는 아밀린 또는 아밀린 유사체 루프 부분, 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분, 및 아밀린 또는 아밀린 유사체 C-말단 테일을 갖는다. 다른 구체예에서, 이들 LHC 펩타이드는 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 루프 부분, 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분, 및 아밀린 또는 아밀린 유사체 C-말단 테일을 갖는다. 또 다른 구체예에서, 이들 LHC 펩타이드는 아밀린 또는 아밀린 유사체 루프 부분, 아밀린 또는 아밀린 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분, 및 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분, 및 아밀린 또는 아밀린 유사체 C-말단 테일을 갖는다. 또 다른 구체예에서, 이들 LHC 펩타이드는 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 루프 부분, 아밀린 또는 아밀린 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분 및 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분, 및 아밀린 또는 아밀린 유사체 C-말단 테일을 갖는다. 또 다른 구체예에서, 이들 LHC 펩타이드는 아밀린 또는 아밀린 유사체 루프 부분, 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 α 나선 부분의 일부분, 또는 아밀린 또는 아밀린 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분 및 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 α 나선 부분의 적어도 일부분, 및 칼시토닌 또는 칼시토닌 유사체 C-말단 테일을 갖는다.
- [0223] 특정의 구체예에서, 이들 LHC 펩타이드의 루프 부분은 아밀린 또는 칼시토닌 루프, 및 그의 유사체로부터 치환, 삽입 또는 결실을 포함하는 1, 2, 3 또는 4 개 이하의 변형을 더 포함할 수 있다. 이들 LHC 펩타이드는

아세틸, 이소카프로일, 3,6-디옥시옥타노산 또는 1-아미노-4,7,10-트리옥사-13-트리데칸아민 석시님산과 같이 소수성 또는 친수성 특징을 가질 수 있는 N-캡 (cap) 부분을 포함하는 루프의 N-말단 부분에서 추가의 변형을 가질 수 있다. 이것은 언급하기에 너무 많은 다수의 변형이 허용되며, 본 출원에 더 예시된 것을 기초로 하여 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 이해될 수 있는 영역이다.

[0224] 이러한 유용한 아밀린 효능제는 화학식 V의 아미노산 서열을 포함하는 LHC 펩타이드를 포함할 수 있다:

[0225] <화학식 V>

[0226] Xaa₁ X Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Y Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂
Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈ Xaa₂₉ Xaa₃₀ Xaa₃₁ Xaa₃₂ (서열 80)

[0227] 상기 식에서,

[0228] Xaa₁은 A, C, hC (호모Cys), D, E, F, I, L, K, hK (호모Lys), R, hR (호모Arg), S, Hse (호모Ser), T, G, Q, N, M, Y, W, P, Hyp (하이드록시Pro), H, V이거나, 존재하지 않으며;

[0229] Xaa₃은 A, D, E, N, Q, G, V, R, K, hK, hR, H, I, L, M이거나, 존재하지 않고;

[0230] Xaa₄는 A, I, L, S, Hse, T, V, M이거나, 존재하지 않으며;

[0231] Xaa₅는 A, S, T, Hse, Y, V, I, L 또는 M이고;

[0232] Xaa₆은 T, A, S, Hse, Y, V, I, L 또는 M이며;

[0233] Xaa₈은 A, V, I, L, F 또는 M이고;

[0234] Xaa₉는 L, T, S, Hse, V, I 또는 M이며;

[0235] Xaa₁₀은 G, H, Q, K, R, N, hK 또는 hR이고;

[0236] Xaa₁₁은 K, R, Q, N, hK, hR 또는 H이며;

[0237] Xaa₁₂는 L, I, V, F, M, W 또는 Y이고;

[0238] Xaa₁₃은 A, F, Y, N, Q, S, Hse 또는 T이며;

[0239] Xaa₁₄는 A, D, E, G, N, K, Q, R, H, hR 또는 hK이고;

[0240] Xaa₁₅는 A, D, E, F, L, S, Y, I, V 또는 M이며;

[0241] Xaa₁₆은 L, F, M, V, Y 또는 I이고;

[0242] Xaa₁₇은 H, Q, N, S, Hse, T 또는 V이며;

[0243] Xaa₁₈은 K, hK, R, hR, H, u (Cit) 또는 n (Orn)이고;

[0244] Xaa₁₉는 F, L, S, Hse, V, I, T이거나, 존재하지 않으며;

[0245] Xaa₂₀은 H, R, K, hR, hK, N, Q이거나, 존재하지 않고;

[0246] Xaa₂₁은 T, S, Hse, V, I, L, Q, N이거나, 존재하지 않으며;

[0247] Xaa₂₂는 F, L, M, V, Y 또는 I이고;

[0248] Xaa₂₃은 P 또는 Hyp이며;

[0249] Xaa₂₄는 P, Hyp, R, K, hR, hK 또는 H이고;

- [0250] Xaa₂₅는 T, S, Hse, V, I, L, F 또는 Y이며;
- [0251] Xaa₂₆은 N, Q, D 또는 E이고;
- [0252] Xaa₂₇은 T, V, S, F, I 또는 L이며;
- [0253] Xaa₂₈은 G 또는 A이고;
- [0254] Xaa₂₉는 S, Hse, T, V, I, L 또는 Y이며;
- [0255] Xaa₃₀은 E, G, K, N, D, R, hR, hK, H 또는 Q이고;
- [0256] Xaa₃₁은 A, T, S, Hse, V, I, L, F 또는 Y이며;
- [0257] Xaa₃₂는 F, P, Y, Hse, S, T 또는 Hyp이고;
- [0258] X 및 Y는 결합을 생성시킬 수 있으며, 디설파이드 결합; 아마이드 결합; 사이클릭 락탐을 형성할 수 있는 알킬 산 및 알킬 아민; 축합하고 환원되어 알킬 아민 또는 이민 가교를 형성할 수 있는 알킬 알데히드 또는 알킬 할라이드 및 알킬아민; 또는 연결되어 알킬, 알케닐, 알키닐, 에테르 또는 티오에테르 결합을 형성할 수 있는 측쇄와 같이 서로에 대해 화학적으로 결합하여 분자내 연결을 형성하는 측쇄를 갖는 독립적으로 선택된 잔기이다.
- [0259] 알킬쇄는 약 1 내지 약 6 개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬기를 포함할 수 있다. 특정의 구체예에서, 분자내 연결은 디설파이드, 아마이드, 이민, 아민, 알킬 또는 알켄 결합일 수 있다. 특정의 구체예에서, X 및 Y는 Ser, Asp, Glu, Lys, Orn 또는 Cys로부터 독립적으로 선택된다. 특정의 구체예에서, X 및 Y는 Cys 및 Cys이다. 다른 구체예에서, X 및 Y는 Ser 및 Ser이다. 또 다른 구체예에서, X 및 Y는 Asp 및 Lys 또는 Lys 및 Asp이다.
- [0260] 유용한 아밀린 효능제는 또한, 화학식 VI의 아미노산 서열을 포함하는 LHC 펩타이드를 포함할 수 있다
- [0261] <화학식 VI>
- [0262] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ P Xaa₂₄ T N Xaa₂₇ G S Xaa₃₀ Xaa₃₁ Xaa₃₂ (서열 81)
- [0263] 상기 식에서,
- [0264] Xaa₁은 A, C, D, F, I, K, S, T이거나, 존재하지 않고;
- [0265] Xaa₂는 C, D, S이거나, 존재하지 않으며;
- [0266] Xaa₃은 A, D, N이거나, 존재하지 않고;
- [0267] Xaa₄는 A, L, T이거나, 존재하지 않으며;
- [0268] Xaa₅는 A 또는 S이고;
- [0269] Xaa₆은 T, A, S 또는 V이며;
- [0270] Xaa₇은 C, K 또는 A이고;
- [0271] Xaa₈은 A, V, L 또는 M이며;
- [0272] Xaa₉는 L 또는 T이고;
- [0273] Xaa₁₀은 G, H 또는 Q이며;
- [0274] Xaa₁₁은 K, R, Q 또는 hArg이고;
- [0275] Xaa₁₂는 L, W 또는 Y이며;

- [0276] Xaa₁₃은 A, F, N, Q, S 또는 T이고;
- [0277] Xaa₁₄는 A, D, E, G, N, K, Q 또는 R이며;
- [0278] Xaa₁₅는 A, D, E, F, L, S 또는 Y이고;
- [0279] Xaa₁₆은 L 또는 F이며;
- [0280] Xaa₁₇은 H, Q, S 또는 V이고;
- [0281] Xaa₁₈은 K, R, hArg, u (Cit) 또는 n (Orn)이며;
- [0282] Xaa₁₉는 F, L, S이거나, 존재하지 않고;
- [0283] Xaa₂₀은 H, Q이거나, 존재하지 않으며;
- [0284] Xaa₂₁은 T, N이거나, 존재하지 않고;
- [0285] Xaa₂₂는 F, L, M, V 또는 Y이며;
- [0286] Xaa₂₄는 P 또는 R이고;
- [0287] Xaa₂₇은 T 또는 V이며;
- [0288] Xaa₃₀은 E, G, K 또는 N이고;
- [0289] Xaa₃₁은 A 또는 T이며;
- [0290] Xaa₃₂는 F, P 또는 Y이다.
- [0291] 유용한 아밀린 효능제는 또한, 화학식 VII의 아미노산 서열을 포함하는 LHC 펩타이드를 포함할 수 있다
- [0292] <화학식 VII>
- [0293] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ T XXa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ L Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ L Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ P Xaa₂₄
T N Xaa₂₇ G S Xaa₃₀ Xaa₃₁ Xaa₃₂ (서열 82)
- [0294] 상기 식에서,
- [0295] Xaa₁은 A, C, F, I, K, S이거나, 존재하지 않고;
- [0296] Xaa₂는 C, D 또는 S이며;
- [0297] Xaa₃은 A, D 또는 N이고;
- [0298] Xaa₄는 A, L 또는 T이며;
- [0299] Xaa₅는 A 또는 S이고;
- [0300] Xaa₇은 C 또는 K이며;
- [0301] Xaa₈은 A 또는 V이고;
- [0302] Xaa₉는 L 또는 T이며;
- [0303] Xaa₁₀은 G, H 또는 Q이고;
- [0304] Xaa₁₁은 K, R 또는 hArg이며;

- [0305] Xaa₁₃은 A, F, N, S 또는 T이고;
- [0306] Xaa₁₄는 A, D, E, G, N, Q 또는 R이며;
- [0307] Xaa₁₅는 A, E, F, L, S 또는 Y이고;
- [0308] Xaa₁₇은 H, S 또는 V이며;
- [0309] Xaa₁₈은 K, R, hArg, u (Cit) 또는 n (Orn)이고;
- [0310] Xaa₁₉는 F, L 또는 S이며;
- [0311] Xaa₂₀은 H 또는 Q이고;
- [0312] Xaa₂₁은 T 또는 N이며;
- [0313] Xaa₂₂는 F, L, M, V 또는 Y이고;
- [0314] Xaa₂₄는 P 또는 R이며;
- [0315] Xaa₂₇은 T 또는 V이고;
- [0316] Xaa₃₀은 E, G, K 또는 N이며;
- [0317] Xaa₃₁은 A 또는 T이고;
- [0318] Xaa₃₂는 F, P 또는 Y이다.
- [0319] 유용한 아밀린 효능제는 또한, 화학식 VIII의 아미노산 서열을 포함하는 LHC 펩타이드를 포함할 수 있다
- [0320] <화학식 VIII>
- [0321] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Xaa₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁
Xaa₂₂ P Xaa₂₄ T N Xaa₂₇ G S Xaa₃₀ Xaa₃₁ Xaa₃₂ (서열 83)
- [0322] 상기 식에서,
- [0323] Xaa₁은 A, C, D, F, K, T이거나, 존재하지 않고;
- [0324] Xaa₂는 A, C, D, S이거나, 존재하지 않으며;
- [0325] Xaa₃은 A, D, N이거나, 존재하지 않고;
- [0326] Xaa₄는 A, L, T이거나 존재하지 않으며;
- [0327] Xaa₅는 A 또는 S이고;
- [0328] Xaa₆은 A, S, T 또는 V이며;
- [0329] Xaa₇은 A, C 또는 K이고;
- [0330] Xaa₈은 A, L, M 또는 V이며;
- [0331] Xaa₉는 L 또는 T이고;
- [0332] Xaa₁₀은 G, H 또는 Q이며;
- [0333] Xaa₁₁은 K, Q 또는 R이고;
- [0334] Xaa₁₂는 L, W 또는 Y이며;

- [0335] Xaa₁₃은 A, N, Q, S 또는 T이고;
- [0336] Xaa₁₄는 A, D, E, G, K, N, Q 또는 R이며;
- [0337] Xaa₁₅는 A, D, E, F, L, S 또는 Y이고;
- [0338] Xaa₁₆은 F 또는 L이며;
- [0339] Xaa₁₇은 H, Q, S 또는 V이고;
- [0340] Xaa₁₈은 K 또는 R이며;
- [0341] Xaa₁₉는 F, L, S이거나, 존재하지 않고;
- [0342] Xaa₂₀은 H, K, Q이거나, 존재하지 않으며;
- [0343] Xaa₂₁은 Q, T이거나, 존재하지 않고;
- [0344] Xaa₂₂는 F, L 또는 Y이며;
- [0345] Xaa₂₄는 P 또는 R이고;
- [0346] Xaa₂₇은 T 또는 V이며;
- [0347] Xaa₃₀은 E, K 또는 N이고;
- [0348] Xaa₃₁은 A 또는 T이며;
- [0349] Xaa₃₂는 F, Y이거나, 존재하지 않는다.
- [0350] 일반적인 관점에서, 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 서열은 치환, 삽입, 결실, 연장 및/또는 유도체화의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 개 또는 그 이상의 변형을 더 포함한다. 특정의 구체예에서, 화학식 V, VI, VII 또는 VIII의 서열은 24 위치에서의 결실을 포함한다. 특정의 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치 22 및 23에서의 아미노산 사이에 삽입된 Val을 포함한다. 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치 22와 23 사이에 삽입된 Gln을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치 22와 23 사이에 Gln-Thr-Tyr의 서열을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 서열은 위치 22와 23 사이에 Leu-Gln-Thr-Tyr (서열 84)의 서열을 포함한다. 또 다른 일반적 관점에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 변형은 N-종말 말단에서 일어날 수 있다. 특정의 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 N-말단 부분은 부가된 옥틸글리신을 갖는다. 다른 구체예에서, 화학식 V, VI 또는 VII의 N-말단 부분은 부가된 이소캡 (isocap)을 갖는다. 다른 구체예는 PCT 출원 제 PCT/US2005/004631 호에 기술되어 있으며, 참고로 포함되어 있다.
- [0351] 지적된 위치(들)에서의 변형을 갖는, 인간 아밀린 (서열 1; h아밀린), 랫트 아밀린 (서열 2; r아밀린), 및 연어 아밀린 (sCT) CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRNTGSGTP (서열 85)을 기준으로 하여 기술된 화합물의 예로는 다음의 화합물이 포함된다:
- (1-7 h 아밀린)⁽¹⁸Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 86);
- (1-7 h 아밀린)^{(11,18}Arg²²Leu 8-27sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 87);
- (1-7 h 아밀린)^{(11,18}Arg²⁴Pro 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 88);
- (1-7 h 아밀린)^{(11,18}Arg 8-24 sCT)(30-37 h 아밀린) (서열 89);
- (1-7 h 아밀린)^{(11,18}Arg 8-21 sCT)(27-37 r 아밀린) (서열 90);
- (⁸Val⁹Leu¹⁰Gly 1-15 h 아밀린)⁽¹⁸Arg 16-27 sCT)(31-37 h 아밀린) (서열 91);
- (¹Ala 1-7 h 아밀린)^{(11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 92);
- (³Ala 1-7 h 아밀린)^{(11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 93);
- [0352]

(⁴Ala 1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 94);
 (⁶Ala 1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 95);
 (²Ala^{11,18}Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 96);
 (이소캡-⁷Ala^{11,18}Arg 5-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 97);
 (⁴Ala^{11,18}Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 98);
 (⁵Ala^{11,18}Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 99);
 (⁶Ala^{11,18}Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 100);
 (1-7 h 아밀린)(¹¹Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 101);
 (¹³Ser¹⁴Gln¹⁵Glu 1-16 h 아밀린)(¹⁷Arg³⁰Asn³²Tyr 17-32 sCT) (서열 102);
 (³Ala^{11,18}Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 103);
 (아세틸-^{2,7}Agy^{11,18}Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 104);
 (아세틸-^{2,7}Agy 1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 105);
 (이소캡-⁷Ala¹⁰Aib¹¹Lys(For)¹⁷Aib¹⁸Lys(For) 5-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 106);
 (이소캡-⁷Ala¹⁰Aib¹¹Lys(For)¹⁷Aib¹⁸Lys(For) 5-24sCT)(30-37 h 아밀린) (서열 107);
 (이소캡-⁷Ala¹⁰Aib¹¹Lys(For)¹⁷Aib¹⁸Lys(For) 5-22 sCT)(^{28,29}Pro 28-37 h 아밀린) (서열 108);
 (이소캡-⁷Ala¹⁰Aib¹¹Lys(For)¹⁷Aib¹⁸Lys(For) 5-21 sCT)(^{28,29}Pro 27-37 h 아밀린) (서열 109);
 (1-7 h 아밀린)(LLQQWQKLQKLKQ (서열 110))(²⁸Pro²⁹Arg³²Thr 27-37 h 아밀린) (서열 111);
 (1-7 h 아밀린)(LLQQLQKLQKLKQY (서열 112))(²⁸Pro²⁹Arg³²Thr 28-37 h 아밀린) (서열 113);
 (⁶Ser 1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 114);
 (⁶Val 1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 115);
 (1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-18 sCT)(²⁸Pro²⁹Arg³²Thr 27-37 h 아밀린) (서열 116);
 (1-7 h 아밀린)(¹¹Arg 8-17 sCT)(²⁸Pro²⁹Arg³²Thr 27-37 h 아밀린) (서열 117);
 (1-7 h 아밀린)(¹¹Arg 8-16 sCT)(²⁷Tyr²⁸Pro²⁹Arg³²Thr 27-37 h 아밀린) (서열 118);
 (1-7 h 아밀린)(¹¹Arg 8-15sCT)(²⁷Tyr²⁸Pro²⁹Arg³²Thr 27-37 h 아밀린) (서열 119);
 (1-7 h 아밀린)(¹¹Arg 8-14 sCT)(²⁷Tyr²⁸Pro²⁹Arg³²Thr 27-37 h 아밀린) (서열 120);
 (1-7 h 아밀린)(^{11,18}Lys(For) 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 121);
 (⁶D-Thr 1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 122);
 (아세틸-1-7 h 아밀린)(^{11,18}Lys(PEG5000) 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 123);
 (아세틸-¹Ala 1-7 h 아밀린)(¹¹Lys(PEG5000)¹⁸Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 124);
 (아세틸-¹Ala 1-7 h 아밀린)(¹¹Arg¹⁸Lys(PEG5000) 8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 125);
 (1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-21 sCT)(19-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 126);
 (1-7 h 아밀린)(^{11,18}Arg 8-21 sCT)(¹⁸Leu 18-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 127);
 (1-7 h 아밀린)(8-27 sCT)(33-37 h 아밀린) (서열 128);

[0353]

(⁵Ser 1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 129);
 (1-12 h 아미린)(¹⁸Arg 13-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 130);
 (1-12 h 아미린)(¹⁸Arg 13-24 sCT)(30-37 h 아미린) (서열 131);
 (⁵Ser¹⁵Glu¹⁸Arg 1-18h 아미린)(19-24 sCT)(30-37 h 아미린) (서열 132);
 (⁶Hse 1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 133);
 (⁶Ahb 1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 134);
 (⁶Ahp 1-7h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 135);
 (⁶Thr(OPO₃H₂) 1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 136);
 (⁷Ala^{11,18}Arg 5-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 137);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}Om 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 138);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}Cit 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 139);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}호모 Lys 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 140);
 (L-옥틸글리신 -1-7h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 141);
 (N-3,6-이옥사옥타노일-1-7-h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 142);
 (시클로(1-7)-¹Asp⁷Lys^{11,18}Arg 1-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 143);
 (시클로(2-7)-²Asp⁷Lys 1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 144);
 (시클로(2-7) h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 145);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린-9Anc) (서열 146);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린-L-octylglycine) (서열 147);
 (N-이소카프로일-1-7-h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27sCT)(33-37 h 아미린) (서열 148);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}호모 Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 149);
 (¹Phe 1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 150);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-24 sCT)(³²Thr 30-37 h 아미린) (서열 151);
 (1-7 h 아미린)(^{11,18}Arg 8-27 sCT)(33-37 h 아미린) (서열 152);
 (¹⁵Glu¹⁸Arg 1-18 h 아미린)(19-24 sCT)(30-37 h 아미린) (서열 153);
 (¹³Ala¹⁴Asp¹⁵Phe 1-18 h 아미린)(19-23 sCT)(30-37 h 아미린) (서열 154); 및
 (2-18 h 아미린)(19-23 sCT)(30-36 h 아미린) (서열 155).

[0354]

[0355]

상기한 바와 같은 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에서 유용한 펩타이드는 산 또는 아미드 형태일 수 있다.

[0356] 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에서 또한 사용하기 위한 펩타이드의 예로는 다음의 펩타이드가 포함된다:

KCNTATCVLGKLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 156)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPRNTGSENTY (SEQ ID서열 157)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPTNTGSENTY (SEQ ID서열 158)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY (서열 159)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPTNVGSNTY (서열 160)
 KCNTATCVLGRLANFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 161)
 ACNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 162)
 KCNAATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 163)
 KCNTAACVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 164)
 CANLSTCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 165)
 이소카프로일-STAVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 166)
 CSNASTCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 167)
 CSNLATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 168)
 CSNLSACVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 169)
 KCNTATCVLGRLSQELHKLQTYPRNTGSENTY (서열 170)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSGTP (서열 171)
 CSAIATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 172)
 Ac-(Agy)SNLST(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 173)
 Ac-K(Agy)NTAT(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 174)
 이소카프로일-STAVL(Aib)RLSQELRLQTYPRNTGSGTP (서열 175)
 이소카프로일-STAVLG[K(For)]LSQELH[K(For)]LQTYPRNTGSGTP (서열 176)
 이소카프로일-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRNTGSENTY (서열 177)
 이소카프로일-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNVGSNTY (서열 178)
 KCNTATCLLQQLQKLLQKLQYPRNTGSENTY (서열 179)
 KCNTASCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 180)
 KCNTAVCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 181)
 KCNTATCVLGRLSQELHRYPRNTGSENTY (서열 182)
 KCNTATCVLG[K(For)]LSQELH[K(For)]LQTYPRNTGSENTY (서열 183)
 KCNTA(d-Thr)CVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 184)
 KCNTA(dAh)CVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 185)
 Ac-ACNTATCVLGRLSQELHK(PEG5000)LQTYPRNTGSENTY (서열 186)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLQTYPRNTGSENTY (서열 187)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLQTYPRNTGSENTY (서열 188)
 KCNTATCVLGKLSQELHKLQTYPRNTGSENTY (서열 189)
 KCNTSTCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 190)
 KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 191)
 KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY (서열 192)
 KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY (서열 193)
 KCNTA(Hse)CVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 194)
 KCNTA(Ahb)CVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 195)

[0357]

KCNTA(Ahp)CVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 196)
 KCNTAT(OPO₃H₂)CVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 197)
 KCNTATCVLG(Orn)LSQELH(Orn)LQTYPRNTGSNTY (서열 198)
 KCNTATCVLG(Cit)LSQELH(Cit)LQTYPRNTGSNTY (서열 199)
 KCNTATCVLG(hK)LSQELH(hK)LQTYPRNTGSNTY (서열 200)
 L-옥틸글리신 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 201)
 N-3,6-디옥사옥타노일-CNTATCVLGRLSQELHRLQTVPRNTGSNTY (서열 202)
 KCNTATCMLGRYTQDFHRLQTYPRNTGSNTY (서열 203)
 DSNLSTKVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 204)
 KDNTATKVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 205)
 CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 206)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY(9Ane) (서열 207)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY(L-octylglycine) (서열 208)
 N-이소카프로일-KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 209)
 KCNTATCVLG(hR)LSQELH(hR)LQTYPRNTGSNTY (서열 210)
 FCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 211)
 KCNTATCVLGRLSQELH(Cit)LQTYPRNTGSNTY (서열 212)
 KCNTATCVLGRLSQELH(Orn)LQTYPRNTGSNTY (서열 213)
 ICNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 214)
 1-옥틸글리신 -CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 215)
 이소카프로일-CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 216)
 KCNTATCVLG(Cit)LSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 217)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY(4ABU) (서열 218)
 이소카프로일-KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY(4ABU) (서열 219)
 KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRNTVGSEAF (서열 220)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPTNVGSEAF (서열 221)
 KCNTATCVLGRLSRSLHRLQTYPRNTGSNTY (서열 222)
 KCNTATCVTHRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 223)
 KCNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRNTGSNTY (서열 224)
 CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNT (서열 225)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQNFVPRNTGSNTY (서열 226)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSETF (서열 227)
 ACDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSNTY (서열 228)
 KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRNTGSKAF (서열 229)
 KCDTATCVTHRLAGLLSRSQTYPRNTGSNTY (서열 230)

[0358]

KCNTATCVLGRLLADALHRLQTYPRNTGSENTY (SEQ ID서열 231)
 KCNTATCVLGRLLAAFLHRLQTYPRNTGSENTY (SEQ ID서열 232)
 SCNTATCVLGRLLADFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 233)
 KCNTATCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 234)
 KCNTATCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 235)
 KCNTATCVLGRLLNEYLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 236)
 SCNTATCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 237)
 KCNTATCVLGRLLTEFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 238)
 KCNTATCVLGRLLAEFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 239)
 KCNTATCVLGRLLTDYLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 240)
 KCNTATCVLGRLLAQFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 241)
 KCNTATCVLGRLLADFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 242)
 KCNTATCVLGRLLADFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 243)
 KCNTATCVLGRLLADFLHRLQTYPRNTGSGTP (서열 244)
 CNTATCVLGRLLADFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 245)
 KCDTATCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 246)
 KCNTATCVLGRLLDFLHRLQTYPRNTGSENTY (서열 247)
 KCNTATCVLGRLLAAALHRLQTYPRNTGSENTY (서열 248)
 TCDTATCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 249)
 CSNLSTCATQRLANELVRLQTYPRNTGSENTY (서열 250)
 KCNTATCATQRLANELVRLQTYPRNTGSENTY (서열 251)
 CSNLSTCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 252)
 KCNTATCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 253).

[0359]

[0360]

일부의 구체예에서는, 아미노산 서열 KCNTATCVLGRLLSQELHRLQTYPRNTGSENTY (서열 253)이 기술된 방법에서 특히 유용하다.

[0361]

본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 발명에 기술된 조성물 및 방법에서 유용한 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬은 또한, 아드레노메둘린 (ADM) 펩타이드를 포함한다. "아드레노메둘린" 또는 "ADM"은 인간 펩타이드 호르몬 및 그의 중 변이체를 의미한다. ADM은 연속적인 효소적 분해 및 아미드화를 통해서 185 개의 아미노산 프리프로호르몬 (preprohormone)으로부터 생성된다. 이 과정은 52 아미노산 생물활성 펩타이드의 유리를 제공한다. 본 기술분야에서 공지된 생물학적 활성을 나타내는 어떤 공지된 ADM 펩타이드, 유사체 또는 유도체라도 본 발명에 기술된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 한가지 구체예에서, ADM 펩타이드, 유사체 및 유도체는 천연 ADM 펩타이드의 적어도 하나의 호르몬 활성을 갖는다. 특정의 구체예에서, ADM 펩타이드, 유사체 및 유도체는 천연 ADM이 특이적으로 결합할 수 있는 수용체의 효능제이다.

[0362]

본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 발명에 기술된 조성물 및 방법에서 유용한 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬은 또한, 칼시토닌 (CT) 펩타이드를 포함한다. "칼시토닌" 또는 "CT"는 인간 펩타이드 호르몬, 및 연어 칼시토닌 (sCT)를 포함한 그의 중 변이체를 의미한다. CT는 더 큰 프로호르몬 (prohormone)으로부터 분해된 32 아미노산 펩타이드이다. 이것은 아미노 말단이 환의 형상을 지니도록 만드는 단일 디설파이드 결합을 함유한다. 천연 CT 펩타이드는 본 기술분야에서 기능적 CT 펩타이드 유사체, 유도체 및 하이브리드로서 공지되어 있다. 본 기술분야에서 공지된 생물학적 활성을 나타내는, 본 기술분야에서 공지된 어떤 CT 펩타이드, 유사체 또는 유도체라도 본 발명에 기술된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 한가지 구체예에서, CT 펩타이드, 유사체 및 유도체는 천연 CT 펩타이드의 적어도 하나의 호르몬 활성을 갖는다. 특정의 구체예에서, CT 펩타이드, 유사체 및 유도체는 천연 CT가 특이적으로 결합할 수 있는 수용체의 효능제이다. CT 펩타이드 유사체, 유도체 및 하이브리드에는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 4,652,627, 4,606,856, 4,604,238, 4,597,900, 4,537,716, 4,497,731, 4,495,097, 4,444,981, 4,414,149, 4,401,593 및 4,397,780 호에 기술된 것이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0363]

본 명세서에 기술된 바와 같이, 본 발명에 기술된 조성물 및 방법에서 유용한 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬은 또한, 칼시토닌 유전자 관련된 펩타이드 (CGRP)를 포함한다. "칼시토닌 유전자 관련된 펩타이드" 또는 "CGRP"는 어떤 생리학적 형태라도 인간 펩타이드 호르몬 및 그의 중 변이체를 의미한다. CGRP는 37 아미노산 펩타이드이며, 칼시토닌 프리-mRNA의 교대 스플라이싱 (alternative splicing)으로부터 코딩화되고 발현된다. 본 기술분야에서 공지된 생물학적 활성을 나타내는, 본 기술분야에서 공지된 어떤 CGRP, CGRP 유사체 또는 CGRP 유도체라도 본 발명에 기술된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있다. 한가지 구체예에서, CGRP 펩타이드, 유사체 및 유

도체는 천연 CGRP의 적어도 하나의 호르몬 활성을 갖는다. 특정의 구체예에서, CGRP 펩타이드, 유사체 및 유도체는 천연 CGRP가 특이적으로 결합할 수 있는 수용체의 효능제이다. CGRP 펩타이드, 유사체 및 유도체는 본 기술분야에서 공지된 바와 같이 아미드화될 수 있거나, 산 형태일 수 있다. CGRP 유사체 및 유도체의 예로는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 4,697,002 및 4,687,839 호에 기술된 것이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0364] 효능제 및 유사체의 유도체도 또한 제공된 방법에서 포함되는데, 여기서 개개 아미노산의 입체화합은 하나 또는 그 이상의 특정 부위에서 (L)/S로부터 (D)/R로 전환될 수 있다. 또한, 제공된 방법 내에 포함되는 것은 Asn, Ser 및/또는 Thr 잔기의 글리코실화에 의해서 변형된 효능제 및 유사체이다. 제공된 방법에서 유용한 화합물은 또한, 본 명세서에 기술된 펩타이드 (천연, 효능제, 유사체 및 유도체)의 생물학적 활성 단편일 수도 있다.

[0365] 보다 적은 펩타이드 특징을 함유하는 아밀린의 효능제 및 유사체가 제공된 방법 내에 포함된다. 이러한 펩타이드 모사체 (mimetics)에는 예를 들어, -CO-NH- 아미드 결합에 대한 다음의 치환 중의 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다: 덤시펩타이드 (-CO-O-), 이미노메틸렌 (-CH₂-NH-), 트랜스-알켄 (-CH=CH-), 베타-엔아미노니트릴 (-C(=CH-CN)-NH-), 티오아미드 (-CS-NH-), 티오메틸렌 (-S-CH₂- 또는 -CH₂-S-), 메틸렌 (-CH₂-C2-) 및 레트로-아미드 (-NH-CO-).

[0366] 제공된 방법에서 사용하기 위한 화합물은 다양한 무기 및 유기산 및 염기와 염을 형성한다. 이러한 염에는 유기 및 무기산, 예를 들어, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 포름산, 메탄설폰산, 톨루엔설폰산, 말레산, 푸마르산, 및 캄포설폰산을 사용하여 제조된 염이 포함된다. 염기를 사용하여 제조된 염에는 예를 들어, 암모늄염, 알칼리 금속염 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨염) 및 알칼리 토금속염 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘염)이 포함된다. 특정의 구체예에서, 화합물은 아세테이트, 하이드로콜로라이드 및 트리플루오로아세테이트 염을 형성한다.

[0367] 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에서 유용한 아밀린 효능제는 또한 상술한 바와 같은 아밀린 및 그의 유사체의 단편뿐만 아니라 그의 내용이 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 EP 289287에 기술된 것을 포함한다. 아밀린 효능제 유사체는 또한 서열 1에 대해서 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 99% 아미노산 동일성을 갖는 화합물, 또는 아밀린 활성을 갖는 본 명세서에 구체적으로 기술된 아밀린 유사체 중의 어떤 것이라도 될 수 있다. 아밀린 효능제는 또한 작은 화학적 분자 및 비-펩타이드 분자, 예를 들어, 소분자 화합물을 기본으로 하는 것을 포함한다. 일부의 구체예에서, 아밀린 효능제는 작은 화학적 분자가 아니다.

[0368] 아밀린 패밀리 펩타이드 또는 유사체의 유도체도 또한 본 기술분야에서 공지되어 있다. 이러한 유도체에는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 다양한 길이의 지방산 쇠 (예를 들어, 스테아릴, 팔미토일, 옥타노일 등)와 같은 하나 또는 그 이상의 수용성 중합체 분자에, 또는 폴리-his, 폴리-arg, 폴리-lys, 폴리-ala, 및 폴리-his-ala, 폴리-arg-ala, 및 폴리-lys-ala와 같은 폴리아미노산의 배합물과 같은 폴리아미노산의 첨가에 의해 컨쥬게이트된 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬 및 그의 유사체가 포함된다. 펩타이드 또는 그의 유사체에 대한 변형은 또한, 짧은 알킬 및 속박된 알킬 (예를 들어, 측쇄, 사이클릭, 융합된, 아다만틸) 및 방향족기와 같은 소분자 치환체를 포함할 수도 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 이러한 중합체-컨쥬게이션 (conjugation) 및 소분자 치환체 변형은 N- 또는 C-말단에서 또는 펩타이드 내의 아미노산 잔기의 측쇄에서 단독으로 일어날 수 있다. 대신으로, 펩타이드를 따라서 다수의 유도체화 부위가 존재할 수 있다. 라이신, 아스파르트산, 글루탐산, 또는 시스테인에 의한 하나 또는 그 이상의 아미노산의 치환은 유도체화를 위한 추가의 부위를 제공할 수 있다 (참조 예: 미국 특허 제 5,824,784 및 5,824,778 호). 일부의 구체예에서, 펩타이드는 1, 2, 또는 3 개의 중합체 분자에 컨쥬게이트될 수 있다.

[0369] 수용성 중합체 분자의 예는 약 500 내지 약 20,000 달톤 범위의 분자량을 가질 수 있다. 일부의 예에서, 수용성 중합체 분자는 아미노, 카복실 또는 티올기에 연결되며, N 또는 C 말단에 의해서, 또는 라이신, 아스파르트산, 글루탐산, 또는 시스테인의 측쇄에 연결될 수 있다. 대신으로, 수용성 중합체 분자는 디아민 및 디카복실기와 연결될 수도 있다. 일부의 구체예에서, 펩타이드는 라이신 아미노산 상의 입실론 아미노기를 통해서 1, 2 또는 3 개의 PEG 분자에 연결된다.

[0370] 유도체는 또한, 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기에 대한 화학적 변화를 갖는 아밀린 패밀리 펩타이드 호르몬 또는 유사체를 포함한다. 이러한 화학적 변화에는 아미드화, 글리코실화, 아실화, 설페이트화, 포스포릴화, 아세틸화 및 폐환이 포함된다. 화학적 변화는 N- 또는 C-말단에서 또는 펩타이드의 서열 내의 아미노산 잔기의 측쇄에서 단독으로 일어날 수 있다. 한가지 구체예에서, 이들 펩타이드의 C-말단은 유리 -OH 또는 -NH₂ 기를

가질 수 있다. 또 다른 구체예에서, N-종말 말단은 이소부틸옥시카보닐기, 이소프로필옥시카보닐기, n-부틸옥시카보닐기, 에톡시카보닐기, 이소카프로일기 (이소캡), 옥타닐기, 옥틸 글리실기 (G(Oct)), 또는 8-아미노옥탄산기에 의해서 캡핑될 (capped) 수 있다. 한가지 구체예에서, 폐환은 디설파이드 가교의 형성을 통해서 일어날 수 있다. 대신으로, 펩타이드를 따라서 화학적 변화의 다수의 부위가 존재할 수 있다.

[0371] 본 명세서에서 사용된 것으로서 "아밀린 활성"은 이하에 기술하는 바와 같이 본 기술분야에서 공지된 활성들 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 아밀린 활성은 또한, 음식 선호도를 변화시키거나, 폭식을 조절하거나, 음식 갈망을 조절하거나, 또는 이들이 조합된 아밀린의 능력을 포함할 수 있다. 일반적으로, 아밀린 효능제 또는 아밀린 효능제 유사체는 하나 또는 그 이상의 수용체와 직접 또는 간접적으로 상호작용하거나 그에 결합함으로써 아밀린의 작용을 모사하는 화합물을 나타내는 것으로 인식된다. 이들은 또한, 아밀린모사제 (amylinomimetics)로 불릴 수도 있다.

[0372] 아밀린 효능제 및/또는 유사체로서의 활성은 중격의지핵 (nucleus accumbens) 수용체 결합시험, 가자미근 시험 (soleus muscle assay), 위 배출 시험 (gastric emptying assay)을 포함한 다양한 스크리닝 시험을 수행함으로써, 또는 포유동물에서 저칼슘혈증을 유도하거나 식후 고혈당을 감소시키는 능력에 의해서 확인되고 정량화될 수 있다. 아밀린 활성에 대하여 화합물을 시험하는 방법은 본 기술분야에서 공지되어 있다. 아밀린 효능제를 시험하는 스크리닝 방법 및 검정방법의 예는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 5,264,372 호 및 5,686,411 호에 기술되어 있다.

[0373] 수용체 결합시험은 막-결합된 아밀린 수용체에 특이적으로 결합하는 화합물의 능력을 측정하는 경쟁시험이다. 시험에서 사용된 막제제의 공급원은 중격의지핵 및 주변 부분으로부터 유래하는 막을 포함하는 전뇌 기저부이다. 시험할 화합물은 이들 수용체 제제에 결합하는데 대해서 ¹²⁵I Bolton Hunter rat) 아밀린과 경쟁한다. 결합된 양 (B)이 리간드의 농도의 로그의 함수로 도시된 경쟁곡선 (competition curve)은 4-파라미터 로지스틱 방정식 (4-parameter logistic equation)에 대한 비선형 회귀 (INPLOT program, GraphPAD Software, San Diego, CA), 또는 데린 (DeLean) 등의 ALLFIT 프로그램 (ALLFIT, Version 2.7 (NIH, Bethesda, Md. 20892))에 의한 분석을 사용하여 컴퓨터에 의해서 분석된다 (Munson *et al.* (1980) *Anal. Biochem.* 107:220-239).

[0374] 가자미근에서 아밀린 효능제/유사체의 생물학적 활성시험은 아밀린 효능제 활성이 인슐린-자극된 글리코겐 합성의 억제를 측정함으로써 평가될 수 있는 이전에 기술된 방법을 사용하여 수행될 수 있다 (Leighton *et al.* (1988) *Nature* 335:632-635; Cooper *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:7763-7766). 간략하면, 예시적인 방법은 12-h 단식시킨 수컷 위스타 랫트 (Wistar rats)로부터 제조된 가자미근 스트립 (strips)을 포함한다. 근육의 건 (tendon)은 스테인레스 스틸 클립 (clips)에 부착시키기 전에 절찰시킨다. 근육 스트립을 3.5 ml 크렙스-링거 (Krebs-Ringer) 비카보네이트 완충액, 7 mM N-2-하이드록시에틸-페페라진-N'-2-에탄-설폰산, pH 7.4, 및 5.5 mM 피루베이트를 함유하는 삼각 플라스크 내에서 전-배양한다. 플라스크를 밀봉하고 O₂ 및 CO₂ (19:1, v/v)로 연속적으로 가스를 공급한다. 이 매질 중의 근육을 진동 수욕 중에서 37°C로 30 분 동안 전-배양한 후에, 근육 스트립을 [U-¹⁴C] 글루코스 (0.5 µCi/ml) 및 인슐린 (100 µU/ml)이 첨가된 동일한 매질 (피루베이트 제외)을 함유하는 유사한 바이알에 옮긴다. 플라스크를 밀봉하고, 1-h 배양 중의 처음 15 분 동안 재-가스 공급한다. 배양기간의 종료시에 근육을 블렛팅하고, 액체 N₂ 중에서 빠르게 동결시킨다. 배양매질 내의 락테이트의 농도는 분광광도측정에 의해서 결정할 수 있으며, 글리코겐 내의 [U-¹⁴C] 글루코스 혼입을 측정한다.

[0375] 위 배출의 속도를 측정하는 방법은 예를 들어, 문헌 (Young *et al.* (1995) *Diabetologia* 38:642-648)에 기술되어 있다. 페놀 레드 방법에서는, 의식이 있는 랫트에게 가바즈 (gavage)에 의해서 메틸 셀룰로스 및 페놀 레드 지시약을 함유하는 무색소 겔 (acoloric gel)을 투여한다. 가바즈한 지 20 분 후에, 동물을 할로테인을 사용하여 마취시키고, 위를 노출시키고, 유문 및 하부 식도 괄약근에서 클램핑한다. 위 내용물은 560 nm의 파장에서 흡광도에 의해서 측정된, 알칼리 용액 중의 페놀 레드의 강도로부터 유도될 수 있다. 트리튬화 글루코스 방법에서, 의식이 있는 랫트는 물 중의 트리튬화 글루코스로 가바즈한다. 랫트를 끝을 리도카인으로 마취시킨 꼬리에 의해서 속박시킨다. 꼬리 혈액으로부터 분리된 혈장 내의 트리튬을 다양한 시점에서 수거하여 베타 계수기 (beta counter)에서 검출한다. 시험 화합물은 통상적으로 가바즈하기 약 1 분 전에 투여한다.

[0376] 아밀린 효능제 화합물은 수용체 결합시험에서 약 1 내지 5 nM 미만, 일부의 구체예에서는 약 1 nM 미만, 일부의 구체예에서는 약 50 pM 미만 정도에서 활성을 나타낼 수 있다. 가자미근 시험에서, 아밀린 효능제 화합물은 약

1 내지 10 마이크로몰 미만 정도에서 EC₅₀ 값을 나타낼 수 있다. 위 배출 시험에서, 아밀린 효능제 화합물은 100 µg/랫트 정도의 ED₅₀ 값을 나타낸다.

[0377] 본 명세서에 기술된 펩타이드는 화학적 펩타이드 합성기술을 사용하여, 예를 들어, 자동화 또는 반자동화 펩타이드 합성기, 표준 재조합 기술 또는 둘 다를 사용하여 제조될 수 있다. 마찬가지로, 펩타이드의 유도체는 표준 화학적, 생물화학적, 또는 생체내 방법을 사용하여 생산될 수 있다.

[0378] 펩타이드는 통상적인 기술에 따라서 용액 중에서, 또는 고체 지지체 상에서 합성될 수 있다. 다양한 자동화 합성기는 시판품으로 이용할 수 있으며, 공지된 프로토콜(protocol)에 따라서 사용될 수 있다(참조예: Stewart *et al.* (1984) *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2d. ed., Pierce Chemical Co.; Tam *et al.* (1983) *J. Am. Chem. Soc.* 105:6642; Merrifield (1986) *Science* 232:341-347; 및 Barany *et al.* (1979) *The Peptides*, Gross *et al.*, eds., Academic Press, NY, 10284). 고체상 펩타이드 합성은 자동화 또는 반자동화 펩타이드 합성기를 사용하여 수행될 수 있다. 일반적으로, 이러한 기술을 사용하여 α-N-카바모일 보호된 아미노산과 수지 상의 성장하는 펩타이드 쇄에 부착된 아미노산을 디이소프로필에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 디시클로헥실카보디이미드 및 1-하이드록시벤조트리아졸과 같은 커플링제의 존재 하에서, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리딘 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 불활성 용매 중에서 실온에서 커플링시킨다. α-N-카바모일 보호기는 생성된 펩타이드-수지로부터 트리플루오로아세트산 또는 피페리딘과 같은 시약을 사용하여 제거하며, 커플링 반응은 펩타이드 쇄에 부가될 다음의 목적하는 N-보호된 아미노산을 사용하여 반복한다. 적합한 N-보호기는 본 기술분야에서 잘 공지되어 있으며, 예로는 t-부톡시카보닐(tBoc) 및 플루오레닐메톡시카보닐(Fmoc)이 있다. 예를 들어, 고체상 펩타이드 합성은 NMP/HOBt(옵션 1) 시스템 및 캡핑에 의한 tBoc 또는 Fmoc 화학을 사용하여 자동화 펩타이드 합성기(예를 들어, Model 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA)에 의해서 수행될 수 있다(참조: Applied Biosystems User's Manual for the ABI 430A Peptide Synthesizer, Version 1.3B July 1, 1988, section 6:49-70). 펩타이드는 또한, 어드밴스드 켈테크 합성기(Advanced ChemTech Synthesizer; Model MPS 350, Louisville, KY)를 사용하여 조립될 수도 있다. 펩타이드는 워터스 델타-프레프 3000 시스템(Waters® DELTA-PREP™ 3000 system; Waters Corp., Milford, MA) 및 C4, C8 또는 C18 정제용 칼럼(10 µ, 2.2×25 cm; Grace Vydac, Hesperia, CA)을 사용하여 RP-HPLC(정제용 및 분석용)에 의해서 정제될 수 있다. 펩타이드는 쉽게 합성된 다음에, 특별한 활성을 갖는 펩타이드를 확인하도록 디자인된 시험에서 스크리닝될 수 있다. 펩타이드를 합성 및 정제하는 다른 방법들은 숙련된 전문가에게 공지되어 있다.

[0379] 본 명세서에 기술된 펩타이드는 대신으로 본 기술분야에서 잘 알려져 있는 재조합체 기술에 의해서 생산될 수 있다(참조예: Sambrook *et al.* (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor, NY). 재조합체 기술에 의해서 생산된 펩타이드는 폴리뉴클레오타이드로부터 발현될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는, 펩타이드의 이러한 다양한 단편을 코드화하는 DNA 및 RNA를 포함하는 폴리뉴클레오타이드가 코돈 사용의 변성을 고려하여 야생형 cDNA로부터 수득될 수 있거나, 원하는 바에 따라 조작될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 이들 폴리뉴클레오타이드 서열은 미생물 숙주 내에 mRNA의 전사 및 해독을 촉진시키는 코돈을 혼입시킬 수 있다. 이러한 제조 서열은 본 기술분야에서 잘 알려진 방법에 따라서 쉽게 제작될 수 있다. 상기의 폴리뉴클레오타이드는 또한, 임의로 N-말단 메티오닐 잔기를 코드화할 수도 있다. 상기의 폴리뉴클레오타이드는 또한, 임의로 적절한 아미드 형성을 위해서 C-말단 글리실 잔기를 코드화할 수도 있다. 본 발명에서 제공된 조성물 및 방법에서 유용한 비-펩타이드 화합물은 본 기술분야에서 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다. 예를 들어, 포스페이트-함유 아미노산 및 이러한 아미노산을 함유하는 펩타이드는 본 기술분야에서 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다(참조예: Bartlett *et al.*, (1986) *Bioorg. Chem.* 14:356-377).

[0380] 펩타이드 코드화 서열을 함유하고 발현하는 것으로서, 예를 들어, 박테리아, 효모, 해조류, 곤충 세포, 식물 세포, 및 포유동물 및 조류 세포와 같은 동물 세포를 포함하는 다양한 종류의 세포 유형이 사용될 수 있다. 미생물, 예를 들어, 재조합 박테리오파지, 플라스미드 또는 코스미드 DNA 발현 벡터에 의해서 형질전환된 박테리아; 효모 발현 벡터에 의해서 형질전환된 효모; 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 바큘로바이러스(baculovirus))에 의해서 감염된 곤충 세포 시스템; 바이러스 발현 벡터(예를 들어, 콜리플라워 모자이크 바이러스(cauliflower mosaic virus; CaMV); 담배 모자이크 바이러스(tobacco mosaic virus; TMV))에 의해서 형질감염되거나 박테리아 발현 벡터(예를 들어, Ti 또는 pBR322 플라스미드)에 의해서 형질전환된 식물 세포 시스템; 또는 동물 세포 시스템을 포함하는(단, 이들로 제한되지는 않는다) 다양한 종류의 발현 벡터/숙주 시스템이 사용될 수 있다. 재조합 단백질 생산에 유용한 포유동물 세포 및 세포 라인에는 VERO(아프리카 녹색 원숭이 신장) 세포, HeLa 세포, 차이니즈 햄스터 난소(Chinese hamster ovary; CHO) 세포 라인, COS 세포(예를 들어, COS-7), WI38(인간 폐 섬유아세포), 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포, HepG2, 3T3, RIN, 마딘-다비 개 신장 상피(Madin-Darby

canine kidney epithelial; MDCK) 세포, A549, PC12, K562 및 293 세포가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 폴리펩타이드의 재조합체 발현을 위한 예시적 프로토콜은 본 기술분야에서 잘 알려져 있다.

[0381] 숙주세포 스트레인 (strain)은 발현된 펩타이드를 처리하거나, 펩타이드 활성을 제공하는데 유용할 수 있는 특성의 해독-후 변형을 생성시키는 특별한 능력을 위해서 선택될 수 있다. 폴리펩타이드의 이러한 변형에는 아세틸화, 카복실화, 글리코실화, 포스포릴화, 지질화, 아실화 및 아미드화, 예를 들어, 카복시-말단 아미드화가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 폴리펩타이드로부터 "프리프로 (prepro)" 형태를 분해시키는 해독-후 처리는 또한 정확한 삽입, 접힘 (folding) 및/또는 기능에 중요할 수 있다. CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38 등과 같은 다양한 숙주세포는 이러한 해독-후 활성을 위하여 특수한 세포 기구 및 특징적 기전을 가지며, 도입된 외래 유전자의 정확한 변형 및 처리가 보장되도록 선택될 수 있다.

[0382] 본 명세서에 기술된 펩타이드는 자동화 펩타이드 합성 및 재조합체 기술의 조합을 사용하여 생산될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 폐질화 (PEGylation)에 의한 결실, 치환 및 삽입을 포함하는 변형의 조합을 함유할 수 있다. 이러한 펩타이드는 단계적으로 생산될 수 있다. 예를 들어, 제 1 단계에서는 결실, 치환, 삽입 및 이들의 어떤 조합의 변형을 함유하는 중간체 펩타이드가 기술된 바와 같이 재조합체 기술에 의해서 생산될 수 있다. 그 후, 임의의 정제단계 후에, 중간체 펩타이드는 적절한 폐질화 시약 (예를 들어, Nektar Therapeutics, San Carlos, CA로부터)에 의한 화학적 변형에 의해 폐질화되어 원하는 펩타이드를 수득한다. 펩타이드의 아미드화도 또한, 단계적으로 수행될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는, 상술한 공정이 결실, 치환, 삽입, 유도체화, 및 본 기술분야에서 잘 알려져 있고 여기서 고려되는 그 밖의 다른 변형방법으로부터 선택된 변형의 조합을 함유하는 펩타이드에 적용하기 위해서 보편화될 수 있음을 알 수 있을 것이다.

[0383] 본 명세서에 기술된 펩타이드는 또한, 예를 들어, 미국 출원공개 제 2003-0191291, 2003-0208046 및 2004-0115774 호에 기술된 것을 포함하는, 본 기술분야에서 공지된 화학적 리게이션 (chemical ligation) 체계를 사용하여 생산될 수도 있다. 화학적 리게이션은 각각의 부위가 독특하게 다른 것과 비-가역적인 공유결합을 형성할 수 있는 상호 반응성인 기능기를 갖는 두 개의 화학적 부위의 공유적 결합을 수반하는 화학선택적 반응을 의미한다. 제 1 및 2 성분 상에 존재하는 독특하고, 상호 반응성인 기능기를 사용하여 리게이션 반응이 화학선택적이 되도록 할 수 있다. 예를 들어, 펩타이드와 폴리펩타이드의 화학적 리게이션은 산화적이며 독특하고 상호 반응성인 C-말단 및 N-말단 아미노산 잔기를 보유하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 분절들의 화학선택적 반응을 수반한다. 화학적 리게이션은 (1) 독특하게 반응성인 C-말단기를 보유하는 제 1 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 (2) 독특하게 반응성인 N-말단기를 보유하는 제 2 펩타이드 또는 폴리펩타이드의 공유적 리게이션을 포함하는데, 여기서 C-말단 및 N-말단 반응성 기는 그들 사이에서 비-가역적인 공유결합을 형성한다. 또한, 이것은 N-말단에 대한 N-말단 및 C-말단에 대한 C-말단 리게이션도 포함한다. 특히, 화학적 리게이션은 비보호된 펩타이드 분절의 리게이션에 적용될 수 있는 모든 화학선택적 반응 화학을 포함한다. 이러한 목적으로 몇 가지 상이한 화학이 이용되는데, 그의 예로는 천연 화학적 리게이션, 옥심 형성 화학적 리게이션, 티오에스테르 형성 리게이션 (Schnolzer *et al.* (1992) *Science* 256:221-225; Gieselman *et al.* (2001) *Org. Lett.* 3:1331-1334), 티오에테르 형성 리게이션 (Englebrechtsen *et al.* (1995) *Tot. Leffs.* 36:8871-8874), 하이드라존 형성 리게이션 (Gaertner *et al.* (1994) *Bioconj. Chem.* 5:333-338), 및 티아졸리딘 형성 리게이션 및 옥사졸리딘 형성 리게이션 (Zhang *et al.* (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:9184-9189; PCT 공개 제 WO 95/00846; 미국 특허 제 5,589,356 호); 및 스타우딩어 (Staudinger) 아미드 형성 화학적 리게이션 (Saxon *et al.* (2000) *Org. Lett.* 2:2141-2143)이 포함된다.

[0384] 소정의 리게이션 화학을 위한 반응조건은 일반적으로, 리게이션을 위해서 사용된 펩타이드 또는 폴리펩타이드 분절의 원하는 상호작용을 유지하도록 선택된다. 예를 들어, pH 및 온도, 리게이션 성분의 수용성, 제 1 분절 대 제 2 분절의 비, 수분 함량 및 반응 혼합물의 조성은 리게이션을 최적화하도록 변화될 수 있다. 리게이션 분절을 상이한 정도로 가용화시키는 시약의 첨가 또는 배제를 더 사용하여 목적하는 리게이션 반응의 특이성 및 속도를 조절할 수 있는데, 즉 펩타이드 또는 폴리펩타이드 분절의 용해도를 조작함으로써 반응성 기의 노출 및 제시를 조절할 수 있다. 반응조건은 하나 또는 그 이상의 내부 및/또는 외부 대조물과 비교하여 목적하는 화학선택적 반응 생성물을 분석함으로써 쉽게 결정된다. 이들 방법론은 리게이션 부위에서 천연 아미드 결합을 생성시키는 확고한 방법을 보여준다.

[0385] 펩타이드의 디자인과 함께, 폴리펩타이드 골격을 합성하기 위해서 이용되는 펩타이드 또는 폴리펩타이드 분절이 제작된다. 펩타이드 및 폴리펩타이드 골격의 합성에 유용한 방법은 예를 들어, 미국 출원공개 제 2004-0138412 (연장된 천연 화학적 리게이션), 2003-0208046 (슈도 (pseudo)-천연 화학적 리게이션), 2005-0261473 (원치 않는 부산물의 형성을 배제하기 위해서 화학적 리게이션에서 산성 C-말단 아미노산에 대한 카복시 보호 전략),

2005-0064538 및 2005-0113563 (개선된 리게이션 효율을 갖는 천연 화학적 리게이션 및 3 개 또는 그 이상의 성분과의 화학적 리게이션); PCT 출원공개 제 W02004/105685 호 (치환가능한 링커를 사용한 수성-상화적 고체상 화학적 리게이션) 및 W02004/060925 호 (수용성 중합체 보호기에 의한 멀티플렉스 중합체 리게이션 및 원하는 부가물에 의한 그들의 치환); 및 미국 특허 제 6,307,018 및 6,184,344 호 (천연 화학적 리게이션), 6,326,468 호 (고체상 천연 화학적 리게이션), 6,217,873 호 (폴리옥심 화합물), 6,174,530 호 (균질의 폴리옥심 조성물), 6,001,364 호 (헤테로-폴리옥심 화합물) 및 6,451,543 호 (지질-매트릭스 보조된 합성)에 기술되어 있다. 일반적으로, 화학적 리게이션에 의한 펩타이드 또는 폴리펩타이드 골격의 합성은 다양한 폴리펩타이드 골격 분절을 조립하기 위해서 선택된 리게이션 화학, 소정의 표적 펩타이드를 위해서 선택된 가역적 (또는 분해성) 중합체 부착 화학, 및 특정한 중합체 부착 부위를 기준으로 하여 선택된 적합한 리게이션 부위의 선택을 수반한다. 천연 화학적 리게이션이 사용되는 경우에, 시스템인 리게이션 부위는 적합한 천연적으로 존재하는 시스템인 잔기를 위한 표적 폴리펩타이드 골격 아미노산 서열을 스캐닝함으로써 결정된다. "연장된 천연 화학적 리게이션"이 사용된다면, 리게이션 부위는 확고한 리게이션을 허용하는 적합한 천연적으로 존재하는 리게이션 부위 접합부를 위한 표적 폴리펩타이드 골격 아미노산 서열을 스캐닝함으로써 선택될 수 있다. 연장된 천연 화학적 리게이션은 시스템인 잔기에서의 리게이션으로 제한되지 않기 때문에, 어떤 수의 잔기라도 리게이션 부위 접합부로 작용할 수 있다. 일부의 구체예에서, 천연 및 연장된 천연 화학적 리게이션의 조합이 디자인의 일부분일 수 있다.

[0386] 한가지 구체예에서는, 천연 화학적 리게이션을 사용하여 전장 (full-length) 폴리펩타이드 쇄의 일부분 또는 전체를 생성시킨다. 천연적으로 존재하는 펩타이드 골격에 존재하는 시스템인은 화학적 리게이션 부위로 사용될 수 있다. 대신으로, 원하는 리게이션 접합부에 적합한 시스템인이 없는 경우에, 그 위치의 비-시스템인 아미노산은 시스템인으로 대체될 수 있거나, 또는 그 부위에서 천연 화학적 리게이션이 허용되도록 시스템인이 삽입될 수 있다. 경우에 따라, 새롭게 도입된 시스템인은 그 위치에서 원래의 아미노산에 상응하는 슈도 아미노산 잔기로 전환될 수 있다. 천연 화학적 리게이션 부위에서 시스템인의 전환에 의한 슈도 아미노산의 형성은 "슈도 천연 화학적 리게이션"이라 부른다. 대신으로, 시스템인이 중합체 보호기 변형을 위한 부위에 도입되는 경우에, 측쇄 티올은 티올 반응성 수용성 중합체 제작물의 부착을 위해서 이용될 수 있지만, 단 변형시키기를 원하지 않는 표적 폴리펩타이드 내의 모든 다른 시스템인은 보호된다. 또 다른 구체예에서는, 연장된 천연 화학적 리게이션을 사용하여 전장 폴리펩타이드의 일부 또는 전체를 생성시킬 수 있다. 천연 화학적 리게이션을 위한 것과 같은 티오에스테르-매개된 리게이션을 위해서 사용되는 펩타이드는 역시 표준 프로토콜에 따라서 만들어질 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제 6,307,018 및 6,184,344 호를 참조).

[0387] 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "정제된 펩타이드"는 다른 성분들로부터 분리된 조성물을 의미하는 것이며, 여기서 펩타이드는 그의 천연적으로 수득가능한 상태에 비해서 어떤 정도로나 정제된다. 따라서, 정제된 펩타이드는 또한, 이것이 천연적으로 존재할 수 있는 환경으로부터 분리된 펩타이드를 의미한다. 일반적으로, "정제된"은 다양한 다른 성분들을 제거하기 위한 분별과정에 적용되었으며, 실질적으로 생물학적 활성을 유지하는 펩타이드 조성물을 나타낸다. 용어 "실질적으로 정제된"이 사용되는 경우에, 이러한 지적은 펩타이드가 조성물 내의 펩타이드의 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95% 또는 그 이상을 구성하는 것과 같이 조성물의 주성분을 구성하는 조성물을 나타낼 수 있다.

[0388] 본 명세서에 기술된 방법에 의해서 생성된 펩타이드는 정제하는 것이 바람직할 수 있다. 펩타이드 정제기술은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 잘 알려져 있다. 이들 기술은 한 수준에서는 세포성 환경의 폴리펩타이드 및 비-폴리펩타이드 분획으로의 조 분별화를 수반한다. 폴리펩타이드가 다른 단백질로부터 분리되면, 관심의 대상이 되는 폴리펩타이드는 크로마토그래피 및 전기영동 기술을 사용하여 더 정제하여 부분적이거나 완전한 정제 (또는 균질성으로의 정제)를 달성할 수 있다. 정제기술에는 예를 들어, 황산암모늄, PEG, 항체 등에 의한 침전; 열 변성에 이어서 원심분리; 이온교환, 겔여과, 역상, 하이드록실아파타이트 및 친화성 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피 단계; 등전성 집중화 (isoelectric focusing); 겔 전기영동; 및 이러한 기술과 다른 기술의 조합이 포함된다. 순수한 펩타이드의 제조에 특히 적합한 분석방법은 이온-교환 크로마토그래피, 배제 크로마토그래피 (exclusion chromatography), 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 및 등전성 집중화이다. 펩타이드를 정제하는 특히 효과적인 방법은 역상 HPLC에 이어서, 정제된 생성물을 액체 크로마토그래피/질량 분광법 (LC/MS) 및 매트릭스-보조된 레이저 탈착 이온화 (Matrix-assisted Laser Desorption Ionization; MALDI) 질량 분광법에 의해서 특정화하는 것이다. 순도에 대한 추가의 확인은 아미노산 분석을 결정함으로써 수득된다. 본 기술분야에서 일반적으로 공지된 바와 같이, 다양한 정제단계를 수행하는 순서는 변화될 수 있거나, 특정의 단계가 누락되면서도 실질적으로 정제된 단백질 또는 펩타이드이 제조에 적합한 방법을 제공할 수 있는 것으로 믿어진다.

- [0389] 펩타이드가 항상 그들의 가장 정제된 상태로 제공되어야 하는 것이 일반적인 필요조건은 아니다. 실제로, 실질적으로 덜 정제된 생성물이 특정의 구체예에서 유용성을 가질 수 있는 것으로 생각된다. 부분적 정제는 배합물에서 더 적은 정제단계를 사용하거나, 동일한 일반적 정제체계의 상이한 형태를 이용함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, HPLC 장치를 이용하여 수행된 양이온-교환 칼럼 크로마토그래피는 일반적으로 저압 크로마토그래피 시스템을 이용한 동일한 기술보다 "-배" 더 큰 정제를 제공할 수 있는 것으로 인식된다. 더 낮은 상대적 정제도를 나타내는 방법은 단백질 생성물의 총회수율에서, 또는 펩타이드의 활성을 유지시키는데 있어서 이점을 가질 수 있다. 일부의 구체예에서는, 음이온 교환과 면역친화성 크로마토그래피의 조합을 사용하여 본 명세서에 기술된 정제된 펩타이드 조성물을 생산할 수 있다.
- [0390] 아밀린, 아밀린 효능제, 아밀린 유사체 및 아밀린 유도체 (본 명세서의 이 항목에서는 "아밀린 화합물"이라 칭함)는 단독으로, 또는 제약상 허용되는담체 또는 부형제와 함께 단일 또는 수회 용량으로 투여될 수 있다. 따라서, 치료학적 또는 예방적 유효량의 적어도 하나의 아밀린 화합물 또는 그의 제약상 허용되는염과 함께, 아밀린 화합물의 송달에 유용한 제약상 허용되는희석제, 보존제, 가용화제, 유화제, 보조제 및/또는 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 이들 제약적 화합물은 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences by E.W. Martin)에 기술된 것과 같은 통상적인 기술에 따라서 제약상 허용되는담체 또는 희석제뿐만 아니라 그 밖의 다른 공지된 보조제 및 부형제 중의 어떤 것이라도 사용하여 제제화될 수 있다 (또한, 참조 Wang *et al.* (1988) *Journal of Parenteral Science and Technology* Technical Report No. 10, Supp. 42:2S). 아밀린 또는 아밀린 효능제에 대한 제제의 예는 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제 6,410,511 호 및 미국 특허출원공개 제 2003-0092606 호에서 볼 수 있다.
- [0391] 본 명세서에 제공된 한가지 예시적인 용도는 폭식증의 치료 또는 예방을 위해서 이러한 아밀린 화합물을 말초적으로 투여하는 것이다. 본 명세서에 제공된 또 다른 예시적 용도는 음식 선호도 또는 음식 갈망을 변형시키기 위하여 이러한 아밀린 화합물을 말초적으로 투여하는 것이다. 본 명세서에 제공된 또 다른 예시적 용도는 대장체의 대사율을 조절하기 위하여 이러한 아밀린 화합물을 말초적으로 투여하는 것이다.
- [0392] 일반적으로, 화합물은 환자에게 투여하기 위한 안정하고 안전한 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본 발명에 기술된 방법에서 사용하기 위하여 고려된 제약 제제는 약 0.01 내지 6.0% (w/v), 또는 0.05 내지 1.0%의 화합물; 최종 조성물의 pH가 약 3.0 내지 약 7.0이 되도록 하는, 약 0.02 내지 0.5% (w/v)의 아세트이트, 포스페이트, 시트레이트 또는 글루타메이트 완충제; 약 1.0 내지 10% (w/v)의 탄수화물 또는 다가 알콜 긴장제 (tonicifier), 및 임의로 m-크레졸, 벤질 알콜, 메틸-, 에틸-, 프로필- 및 부틸-파라벤 및 페놀로 구성된 군으로부터 선택된 약 0.005 내지 1.0% (w/v)의 보존제를 포함할 수 있다. 제제화된 펩타이드가 수회 사용 생성물에 포함된다면, 이러한 보존제가 일반적으로 포함된다.
- [0393] 특정의 구체예에서, 제약 제제는 이 구체예에서 예를 들어, 약 0.01% 내지 약 98% (w/v), 또는 약 1 내지 약 98% (w/v), 또는 80% 내지 90% (w/v), 또는 약 0.01% 내지 약 50% (w/v), 또는 약 10% 내지 약 25% (w/v)의 농도 범위로 화합물을 함유할 수 있다. 주사에 충분한 양의 물을 사용하여 원하는 농도의 용액을 수득할 수 있다.
- [0394] 염화나트륨과 같은 추가의 긴장화제뿐만 아니라 그 밖의 다른 공지된 부형제도 또한 필요에 따라 존재할 수 있다. 일부의 경우에, 이러한 부형제는 제제의 전반적인 긴장성을 유지하는데 유용하다. 부형제는 본 발명에 기술된 제제에 다양한 농도로 포함될 수 있다. 예를 들어, 부형제는 약 0.02% 내지 약 20% (w/w), 약 0.02% 내지 0.5% (w/w), 약 0.02% 내지 약 10% (w/w), 또는 약 1% 내지 약 20% (w/w)의 농도 범위로 포함될 수 있다. 또한, 본 발명의 제제 자체와 마찬가지로 부형제는 고체 (분말상 포함), 액체, 반고체 또는 겔 형태로 포함될 수 있다.
- [0395] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 다양한 액체 비히클, 예를 들어, 물 또는 수성/유기 용매 혼합물 또는 현탁액이 본 발명의 펩타이드 제제 내에서 사용하기에 적합하다. 제약 제제는 다양한 형태로, 예를 들어, 고체, 반고체 또는 액체로 구성될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "고체"는 예를 들어, 분말 및 동결건조된 제제를 포함한 이 용어의 통상적인 모든 용도를 포함하는 것을 의미한다. 여기에 기술된 제제는 동결건조될 수 있다.
- [0396] 수소-이온 농도 또는 pH와 관련하여 사용되는 경우에 용어 완충제, 완충용액 및 완충된 용액은 산 또는 알칼리 첨가시 또는 용매로 희석시의 pH 변화에 대해 저항하는 시스템, 특히 수용액의 능력을 의미한다. 산 또는 염기의 첨가시에 pH의 작은 변화를 겪는 완충된 용액의 특징은 약산 및 약산의 염이나, 또는 약염기 및 약염기의 염이 존재하는 것이다. 전자의 시스템의 예는 아세트산과 나트륨 아세테이트이다. 첨가된 하이드로늄 또는 하이

트록실 이온이 이것을 중화시키는 완충제 시스템의 수용력을 초과하지 않는 한, pH의 변화는 미약하다. 일부의 구체예에서, 아밀린 화합물은 수성 담체, 예를 들어, pH 약 3.0 내지 약 8.0, pH 약 3.5 내지 약 7.4, pH 약 3.5 내지 약 6.0, 또는 pH 약 3.5 내지 약 5.0의 등장성 완충용액 중에 현탁된다. 특정의 구체예에서, 제제의 pH는 약 3.5 내지 5.0, 또는 약 3.5 내지 6.5, 또는 약 3.7 내지 4.3, 또는 약 3.8 내지 4.2의 범위로 유지된다. 특정의 pH는 약 4.0일 수 있다. 이 이론에 의해서 구속되는 것을 원하지는 않지만, 현재 제약 제제의 pH가 5.5를 초과하는 일부의 구체예에서 펩타이드의 화학적 분해는 저장 수명이 약 2 년 미만인 되도록 가속화될 수 있다.

[0397] 유용한 완충제에는 나트륨 시트레이트/시트르산, 및 인산나트륨/인산, 및 나트륨 아세테이트/아세트산 완충제가 포함된다. 일부의 구체예에서, 아밀린 화합물에 관한 완충제는 아세테이트 완충제 (예를 들어, 최종 제제 농도가 약 1-5 mM, 예를 들어, 1.5 mM 내지 약 60 mM), 포스페이트 완충제 (예를 들어, 최종 제제 농도가 약 1-5 mM, 예를 들어, 1.5 mM 내지 약 30 mM), 또는 글루타메이트 완충제 (예를 들어, 최종 제제 농도가 약 1-5 mM, 예를 들어, 1.5 mM 내지 약 60 mM)이다. 일부의 구체예에서, 완충제는 아세테이트 (예를 들어, 최종 제제 농도가 약 5 mM 내지 약 30 mM)이다.

[0398] 안정화제는 본 발명의 제제 내에 포함될 수 있지만, 중요하게는 반드시 필요하지는 않다. 그러나, 포함되는 경우에 본 발명의 제제를 실행하는데 유용한 안정화제는 탄수화물 또는 다가 알콜이다. 본 발명의 방법을 실행하는데 유용한 적합한 안정화제는 약 1.0 내지 10% (w/v)의 탄수화물 또는 다가 알콜이다. 다가 알콜 및 탄수화물은 그들의 골격구조 내에 단백질을 안정화시키는 원인이 되는 동일한 특징, 즉 -CHOH-를 공유한다. 다가 알콜은 소르비톨, 만니톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEGs)과 같은 화합물을 포함한다. 이들 화합물은 직쇄 분자이다. 만노스, 리보스, 수크로스, 프럭토스, 트레할로스, 말토스, 이노시톨 및 락토스와 같은 탄수화물은 다른 한편으로 케토 또는 알데히드 기를 함유할 수 있는 사이클릭 분자이다. 이들 두 가지 부류의 화합물은 상승된 온도에 의해서, 및 동결-해빙 또는 동결-건조 공정에 의해서 야기되는 변성에 대항하여 단백질을 안정화시키는데 효과적인 것으로 입증되었다. 대상체가 당뇨병을 갖는 구체예에서, 적합한 탄수화물에는 다음의 화합물들이 포함된다: 갈락토스, 아라비노스, 락토스, 또는 당뇨병 환자에게 유해한 영향을 미치지 않는 그 밖의 다른 탄수화물, 즉 대사되어 혈액 중에서 허용할 수 없게 큰 농도의 글루코스를 형성하지 않는 탄수화물. 이러한 탄수화물은 당뇨병 환자에게 적합한 것으로 본 기술분야에서 잘 알려져 있다. 수크로스 및 프럭토스는 비-당뇨병 대상체에게서 (예를 들어, 비만 또는 폭식을 치료하기 위해서) 화합물과 함께 사용하기에 적합하다.

[0399] 특정의 구체예에서, 안정화제가 포함된다면, 화합물은 소르비톨, 만니톨, 이노시톨, 글리세롤, 크실리톨 및 폴리프로필렌/에틸렌 글리콜 코폴리머뿐만 아니라 분자량 200, 400, 1450, 3350, 4000, 6000 및 8000인 다양한 PEGs와 같은 다가 알콜에 의해서 안정화된다. 만니톨이 특별한 다가 알콜의 예이다. 본 발명에 기술된 동결건조된 제제의 또 다른 유용한 특징은 그들의 안정성을 유지시키기 위해서 사용되는 동일한 제제화 성분들에 의한 동결건조된 제제의 긴장성 유지이다. 이러한 목적으로 사용되는 특별한 다가 알콜은 만니톨이다.

[0400] 미국 약전 (USP)은 수회 용량 용기 내에 함유된 제제에는 정균적 또는 정진균적 농도의 항미생물제가 반드시 첨가되어야 한다고 기술하였다. 이들은 피하용 주사바늘 및 주사기에 의해서, 또는 펜 인젝터 (pen injectors)와 같은 다른 침습성 송달수단을 사용하여 내용물의 일부분을 배출시키면서 제제 내에 부주의해서 도입되는 미생물의 증식을 방지하기에 적절한 농도로 존재하여야 한다. 항미생물제는 제제의 다른 모든 성분들과의 상화성을 보장하는 것으로 평가되어야 하며, 그들의 활성은 전체 제제 내에서, 한가지 제제에서 효과적인 특성의 약물이 또 다른 것에서도 효과가 없지않다는 것을 보장하도록 평가되어야 한다. 특정의 항미생물제가 하나의 제제에서는 효과적이지만, 또 다른 제제에서는 효과적이지 않다는 것을 발견하는 것은 특별하지 않다.

[0401] 보존제는 통상적인 제약적 개념에서 미생물 성장을 방지하거나 억제하는 물질이며, 미생물에 의한 제제의 필연적인 오염을 피할 목적으로 제약 제제에 첨가될 수 있다. 보존제의 양은 많지 않지만, 그럼에도 불구하고 이것은 펩타이드의 전반적 안정성에 영향을 미칠 수 있다. 미생물의 작용을 방지하는 것은 다양한 항균 및 항진균제에 의해서 유도될 수 있다. 제약 조성물에서 사용하기 위한 보존제는 0.005 내지 1.0% (w/v)의 범위일 수 있지만, 각각의 보존제의 단독 또는 다른 것과의 배합물에서의 대표적인 범위는 다음과 같다: 벤질 알콜 (0.1-1.0%) 또는 m-크레졸 (0.1-0.6%) 또는 페놀 (0.1-0.8%), 또는 메틸 (0.05-0.25%) 및 에틸- 또는 프로필- 또는 부틸- (0.005%-0.03%) 파라벤의 배합물. 파라벤은 파라-하이드록시벤조산의 저급 알킬 에스테르이다. 각각의 보존제에 대한 상세한 설명은 문헌 ("Remington's Pharmaceutical Sciences" 뿐만 아니라 Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Vol. 1, 2nd ed., Avis et al. Ed., Mercel Dekker, New York, N.Y. (1992))에 기술되어 있다.

- [0402] 이렇게 제한하고자 하는 것은 아니지만, ^{25,28,29} Pro-h-아밀린인 프람린타이드는 액체 형태인 경우에 유리 용기 내의 유리 상에 흡착하는 경향을 갖지 않으며, 따라서 제약 제제를 더 안정화시키기 위한 계면활성제가 필요하지 않다. 그러나, 액체 형태인 경우에 이러한 경향을 갖는 화합물에 대해서는 그들의 제제에서 계면활성제가 사용되어야 한다. 그 후, 이들 제제는 동결건조될 수 있다. 계면활성제는 빈번하게 소수성 붕괴 및 염 가교 분리들 다에 의해서 단백질의 변성을 야기한다. 비교적 낮은 농도의 계면활성제는 계면활성제 부위와 단백질 상의 반응성 부위 사이에서의 강력한 상호작용으로 인하여 강력한 변성활성을 나타낼 수 있다. 그러나, 이 상호작용의 현명한 사용은 계면 또는 표면 변성에 대항해서 단백질을 안정화시킬 수 있다. 펩타이드를 더 안정화시킬 수 있는 계면활성제는 임의로, 전체 제제의 약 0.001 내지 0.3% (w/v)의 범위로 존재할 수 있으며, 폴리소르베이트 80 (즉, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올리레이트), CHAPS® (즉, 3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오] 1-프로판설포네이트), BRIJ® (예를 들어, (폴리옥시에틸렌 (23) 라우릴 에테르인 브리즈 (Brij) 35), 폴록사머, 또는 또 다른 비이온성 계면활성제를 포함한다.
- [0403] 또한, 선택된 긴장제에 따라서 염화나트륨 또는 제약 제제의 긴장성을 조정하기 위한 다른 염을 첨가하는 것이 바람직할 수도 있다. 그러나, 이것은 임의적이며, 선택된 특정 제제에 따라 좌우된다. 비경구용 제제는 일반적으로 등장성이거나 실질적으로 등장성일 수 있다.
- [0404] 비경구용 생성물을 위한 적합한 비히클은 물이다. 비경구 투여에 적합한 양의 물은 증류에 의해서, 또는 역삼투현상에 의해서 제조될 수 있다. 주사용 물은 제약적 주사용 제제에서 사용하기에 바람직한 수성 비히클이다.
- [0405] 다른 성분들이 제약 제제에 존재할 수 있는 것도 가능하다. 이러한 추가의 성분에는 예를 들어, 습윤제, 유화제, 오일, 항산화제, 팽화제 (bulking agent), 긴장도 변형제, 킬레이트화제, 금속 이온, 오일성 비히클, 단백질 (예를 들어, 인간 혈청 알부민, 젤라틴 또는 단백질) 및 양쪽성이온 (zwitterion; 예를 들어, 베타인, 타우린, 아르기닌, 글리신, 라이신 및 히스티딘과 같은 아미노산)이 포함될 수 있다. 추가로, 중합체 용액, 또는 중합체와의 혼합물은 펩타이드의 조절 방출을 위한 기회를 제공한다. 이러한 추가의 성분은 물론, 본 발명에서 제공된 제약 제제의 전반적인 안정성에 유해한 영향을 미치지 않아야 한다.
- [0406] 용기는 또한, 주사용 제제의 일체화 부분이며, 특히 액체가 수성인 경우에, 완전히 불활성이거나 어떻게 해서든 영향을 미치지 않는 용기를 위한 성분이 고려될 수 있다. 따라서, 특정의 주사를 위한 용기의 선택은 용기의 조성뿐만 아니라 용액 및 이것이 적용되는 처리에 대한 고려를 기본으로 하여야 한다. 바이알의 유리 표면에 대한 펩타이드의 흡착은 또한, 경우에 따라, 보로실리케이트 유리, 예를 들어, 위톤 타입 I (Wheaton Type I) 보로실리케이트 유리 #33 (Wheaton Type I-33) 또는 그의 등가물 (Wheaton Glass Co.)을 사용함으로써 최소화될 수 있다. 제조에 허용되는 유사한 보로실리케이트 유리 바이알 및 카트리지의 다른 판매자들에는 킴벨 글래스 컴패니 (Kimbel Glass Co.), 웨스트 컴패니 (West Co.), 번더 글라스 게엠베하 (Bunder Glas GMBH) 및 포르마 비트룸 (Forma Vitrum)이 포함된다. 화합물의 생물학적 및 화학적 특성은 5% 만니톨 및 0.02% 트윈 80의 존재 하에서 0.1 mg/mL 및 10 mg/mL의 화합물의 최종 농도로 위톤 타입 I-33 보로실리케이트 세럼 (serum) 바이알 내에서 제제화 및 동결건조시킴으로써 안정화될 수 있다.
- [0407] 피하용 주사기로부터 주사바늘을 수회-용량 바이알에 도입시키고, 바늘을 빼내자마자 다시 밀봉이 제공되도록 하기 위해서 각각의 바이알의 개방 말단은 일반적으로 알루미늄 밴드에 의해서 바른 위치에 유지되는 고무 스톱퍼 클로저 (stopper closure)로 밀봉된다. 웨스트 (West) 4416/50, 4416/50 (테플론 (Teflon) 표면 가공됨) 및 4406/40, 애보트 (Abbott) 5139, 또는 모든 동등한 스톱퍼와 같은 유리 바이알용 스톱퍼가 주사용 약제를 위한 클로저로서 사용될 수 있다. 이들 스톱퍼는 펩타이드뿐만 아니라 제제의 다른 성분들과도 상화적이다. 이들 스톱퍼는 환자 사용 패턴을 사용하여 시험한 경우에 스톱퍼 무결성 시험 (integrity test)을 통과한 것이며, 예를 들어, 스톱퍼는 적어도 약 100 회의 주사를 견딜 수 있다. 대신으로, 펩타이드는 후속 재구성을 위해서 바이알, 주사기 또는 카트리지 내에서 동결건조될 수 있다. 본 발명에서 제공된 액체 제제는 하나 또는 두 개의 챔버가 있는 카트리지, 또는 1 또는 2 챔버 주사기 내에 충전될 수 있다.
- [0408] 상술한 제약 제제의 성분 각각은 본 기술분야에서 공지되어 있으며, 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 문헌 (Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Vol. 1, 2nd ed., Avis et al. Ed., Merckel Dekker, New York, .Y. 1992)에 기술되어 있다.
- [0409] 상기 액체 제제를 위한 제조방법은 일반적으로 배합, 멸균 여과 및 충전 단계를 포함한다. 배합과정은 특정의 순서로 (예를 들어, 보존제에 이어서 안정화제/긴장제, 완충제 및 펩타이드) 성분들을 용해시키거나, 동시에 용해시키는 것을 포함한다.

- [0410] 대용 제제, 예를 들어, 비-비경구용 제제는 멸균이 필요하지 않을 수 있다. 그러나, 멸균이 바람직하거나 필요하다면, 본 발명에서 제공된 펩타이드 제약 제제를 제공하는데 어떤 적합한 멸균방법이라도 사용될 수 있다. 대표적인 멸균방법에는 여과, 스팀 (습식 가열), 건식 가열, 가스 (예를 들어, 에틸렌 옥사이드, 포름알데히드, 이산화염소, 프로필렌 옥사이드, 베타-프로피오톤, 오존, 클로로포크린, 피아세트산 메틸 브로마이드 등), 방사선 공급원에 대한 노출, 및 무균적 취급이 포함된다. 여과는 본 발명에 기술된 액체 제제에 대한 멸균방법의 예이다. 멸균 여과는 직렬로 연결될 수 있는 0.45 μm 및 0.22 μm (1 또는 2)를 통한 여과를 수반한다. 여과한 후에, 용액은 적절한 바이알 또는 용기 내에 충전된다.
- [0411] 한가지 구체예에서, 제약 제제는 비경구 투여를 위한 것이다. 적합한 투여 경로에는 근육내, 정맥내, 피하, 피내, 관절내, 초내, 유선내, 안구후, 폐내 (예를 들어, 조절 방출), 경피 등이 포함된다. 투여의 피하 경로가 한가지 특별한 경로이다. 점막 송달도 특히 적합하다. 이들 점막 경로에는 액체, 반고체 또는 고체 형태로 펩타이드를 투여하는 것을 포함할 수 있는 경구, 비내, 설하, 폐, 항문, 질 및 협측 (buccal) 경로가 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 이들 경로를 통한 투여는 비경구적 송달에 비해서 감소된 생체이용율로 인하여 원하는 생물학적 효과를 획득하기 위해서 실질적으로 더 많은 펩타이드를 필요로 한다. 또한, 비경구적 조절방출 송달은 중합성 마이크로캡셀, 매트릭스, 용액, 이식물 및 장치를 형성시키고, 이들을 비경구적으로 투여하거나, 수술 방법에 의해서 이루어질 수 있다. 조절방출 제제의 예는 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 6,368,630, 6,379,704 및 5,766,627 호에 기술되어 있다. 이들 투약형은 중합체 매트릭스 또는 장치 내에 일부의 펩타이드가 포착됨으로 인하여 더 낮은 생체이용율을 가질 수 있다 (참조예: 미국 특허 제 6,379,704, 6,379,703 및 6,296,842 호).
- [0412] 아밀린 화합물은 필요한 대상체를 치료하거나 치료하는 것을 돕기 위하여 1 회 또는 수회 투여하는데 효과적인 수 있는 양의 화합물을 함유하는 단위 투약형으로 제공될 수 있다. 비경구 투여는 초기 볼루스 (bolus)에 이어서 연속 주입에 의해서 수행하여 약물 생성물의 치료학적 순환 수준을 유지시킬 수 있다. 치료학적 유효량의 제제가 경피적 주사 또는 송달 후에 몇 시간 또는 며칠에 걸쳐 혈류 내로 송달되도록 저장소 (repository) 또는 "데포 (depot)" 서방성 제제의 형태가 사용될 수 있다. 본 기술분야에서 통상적으로 숙련된 전문가들은 예를 들어, 환자의 연령 및 체중, 환자의 신체적 상태, 및 치료할 상태를 고려하여 우수한 의료업무 및 각각의 환자의 임상적 조건에 의해서 결정되는 것으로서 효과적인 투약량 및 투여 레지멘을 쉽게 최적화할 수 있을 것이다.
- [0413] 일반적으로 약 0.001 μg /체중 kg/일 내지 약 1000 μg /체중 kg/일 사이의 투약량이 사용될 수 있으며, 숙련된 전문가가 인지할 수 있는 바와 같이 더 많거나 적은 양이 사용될 수도 있다. 대표적인 용량은 하루에 약 0.5 μg , 1 μg , 5 μg , 10 μg , 50 μg 내지 100 μg 의 하한 내지 약 100 μg , 500 μg , 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg, 또는 100 mg의 상한까지의 제약적 화합물을 함유할 수 있다. 또한, 용량당 0.1 μg 내지 1 mg의 화합물과 같은 그 밖의 다른 용량 범위도 고려된다. 따라서, 예시적인 용량은 용량당 30, 60, 120, 240 또는 360 μg 의 화합물일 수 있다. 1일당 용량은 별개의 단위 용량으로 송달될 수 있거나, 24 시간 기간, 또는 그 24 시간 기간 중의 어떤 부분에 걸쳐서 연속적으로 제공될 수 있다. 하루에 복용의 수는 1일에 1 내지 약 4 회 복용일 수 있지만, 더 많을 수도 있다. 투약은 1일에 1 회 또는 그 이상이거나, 또는 1 주일에 1 회 또는 그 이상 또는 1 개월에 1 회 또는 그 이상과 같이 덜 빈번할 수도 있으며, 본 명세서에 기술된 다른 조성물과 함께 이루어질 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물은 여기에 인용된 투약량으로 제한되는 않는다는 것에 주목하여야 한다.
- [0414] 일부의 구체예에서, 유효용량은 일반적으로 1 회 또는 분할 용량으로 투여되는 것으로, 50 kg 환자에 대해서 약 0.5 내지 30 μg 내지 약 5 mg/일, 약 10 내지 30 μg 내지 약 2 mg/일, 약 5 내지 100 μg 내지 약 1 mg/일, 또는 약 5 μg 내지 약 500 μg /일의 범위일 수 있다. 일부의 구체예에서, 투약량은 약 0.01 내지 약 100 μg /kg/용량 사이이다. 다른 구체예에서, 조성물은 1 μg /kg 내지 100 μg /체중 kg/일의 범위의 아밀린 화합물의 용량 또는 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/체중 kg/일의 범위의 용량을 송달하기 위한 제제이다. 특정 경로, 예를 들어, 경구 투여를 위한 투약량은 감소된 생체이용율로 인하여 예를 들어, 약 5-100 배까지 증가될 수 있다.
- [0415] 연속적 송달은 연속 주입의 형태일 수 있다. 용량 및 주입 속도의 예로는 별개의 용량당 0.005 nmol/kg 내지 약 20 nmol/kg, 또는 연속 주입에서 약 0.01/pmol/kg/min 내지 약 10 pmol/kg/min이 포함된다. 이들 용량 및 주입은 정맥내 투여 (i.v.) 또는 피하 투여 (s.c.)에 의해서 송달될 수 있다. i.v.로 제공된 제약 조성물의 총 용량/송달의 예는 하루에 약 2 μg 내지 약 8 mg일 수 있는 반면에, s.c.로 제공된 제약 조성물의 총용량/송달은 하루에 약 6 μg 내지 약 16 또는 24 mg일 수 있다.
- [0416] 이하의 실시예는 본 발명을 설명하기 위해서 제공되는 것이며, 제한하는 것은 아니다.

발명의 효과

[0417] 본 발명자들은 비만, 섭식 장애 및 관련된 상태 및 장애의 조절, 치료 및 예방하는데 유용한 다양한 방법 및 조성물을 발견하였다.

도면의 간단한 설명

[0418] 도 1a-1d는 스트레스 및 비-스트레스 조건 하에서 음식 선호도에 대한 아밀린의 효과를 도시한 그래프이다. 이들 그래프에서 R은 구속 스트레스를 받은 동물을 나타내고, C는 구속 스트레스를 받지 않은 대조동물을 나타낸다. 도 1a는 기준선의 백분율로 나타낸 평균 수크로스 대 먹이 비율을 도시한 것이고, 도 1b는 전체 먹이 소비를 도시한 것이며, 도 1c는 소비된 평균 총 kcals를 도시한 것이고, 도 1d는 소비된 평균 수크로스를 kcal로 도시한 것이다.

도 2는 고지방 먹이로부터의 칼로리 섭취의 백분율에 대한 아밀린의 효과를 도시한 그래프이다.

도 3은 고지방 및 저지방 먹이로부터의 총칼로리 섭취에 대한 아밀린의 효과를 도시한 그래프이다.

도 4는 음식 선호도 시험에서 체중 증가에 대한 아밀린의 효과를 도시한 그래프이다.

도 5는 음식 선호도 시험에서 체조성에 대한 아밀린의 효과를 도시한 그래프이다.

도 6은 폭식 스케일 총스코어에 대한 아밀린의 효과를 도시한 그래프이다. 흰 막대는 모든 위약 수용주 (n=53)를 나타내며, 까만 막대는 프람린타이드 TID 수용주 (n=59)를 나타내고, 평행무늬의 막대는 프람린타이드 CSI 수용주 (n=47)를 나타낸다.

도 7은 기준선으로부터 폭식 스케일 평균 총스코어 변화를 도시한 그래프이다.

도 8은 1-14일 동안 비히클 (원) 또는 아밀린 (삼각형)을 투여받고, 그 후에는 단지 비히클만을 투여받는 DIO 랫트에 의한 28일에 걸친 누적 음식 섭취량을 도시한 그래프이다.

도 9는 1-14일 동안 비히클 (원) 또는 아밀린 (삼각형)을 투여받고, 그 후에는 단지 비히클만을 투여받는 DIO 랫트에서 체중 변화율 % (비히클-보정됨)을 도시한 그래프이다.

도 10a 및 10b는 1-14일 동안은 비히클 또는 아밀린 및 15-28일 동안은 비히클 단독 투여가 체중에 미치는 효과를 도시한 그래프이다. 도 10a는 체지방에 대한 효과를 도시한 그래프이고, 도 10b는 체단백질에 대한 효과를 도시한 그래프이다.

도 11은 밤새 단식시킨 마우스에서 예시적 화합물인 화합물 2의 용량에 대한 음식 소비의 용량-의존적 감소를 도시한 그래프이다.

도 12a 및 12b는 식이-유도된 비만 (DIO) 랫트에서 칼로리 섭취 (도 12a) 및 체중 (도 12b)에 대한 아밀린 효능제의 효과를 도시한 그래프이다.

도 13은 예시적 화합물에 의한 체조성에 대한 효과를 도시한 그래프이다.

도 14a 및 14b는 위 배출 (도 14a) 및 저칼슘혈증 (도 14b)에 대한 예시적 화합물 (화합물 1)의 효과를 도시한 그래프이다.

도 15는 DIO 랫트에서 체중에 대한 아밀린 단독 또는 아밀린과 시부트라민과의 배합물의 효과를 도시한 그래프이다. 까만 사각형은 비히클을 나타내고, 까만 원은 시부트라민 단독인 경우를 나타내며, 흰 삼각형은 아밀린 단독을 나타내고, 까만 삼각형은 아밀린과 시부트라민의 배합물을 나타낸 것이다.

도 16a 및 16b는 2 주일에 걸친 시부트라민 (3 mg/kg/일) 및 아밀린 (100 µg/kg/일)의 단독 또는 배합물로의 투여의 체중에 대한 효과를 도시한 그래프이다. 도 16a는 체지방에 대한 효과를 도시한 그래프이고, 도 16b는 체단백질에 대한 효과를 도시한 그래프이다.

도 17은 일정 범위 용량의 CB-1 길항제를 단독으로 또는 아밀린 (100 µg/kg/일)과의 배합물로 투여하는 것이 체중에 대해 미치는 효과를 도시한 그래프이다. 원으로 표시된 영역에서 배합물의 시간 과정은 도 18a 및 18b에 도시하였다.

도 18a 및 18b는 CB-1 길항제 및 아밀린을 단독으로 또는 배합물로 투여하는 것의 체중에 대한 효과를 도시한

그래프이다. 도 18a는 CB-1 길항제 (1 mg/kg/일) 및 아밀린 (100 µg/kg/일)을 단독으로 또는 배합물로 투여한 효과를 도시한 것이며, 도 18b는 CB-1 길항제 (3 mg/kg/일) 및 아밀린 (100 µg/kg/일)을 단독으로 또는 배합물로 투여한 효과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0419] 실시예 1: 칼로리 섭취 저하용 폴리펩타이드의 합성

[0420] 아밀린 및 아밀린 펩타이드 효능제는 표준 폴리펩타이드 합성방법을 사용하여 합성될 수 있다. 이러한 방법은 이하 및 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 6,610,824 및 5,686,411 호에 기술되어 있다.

[0421] 폴리펩타이드는 Fmoc-보호된 아미노산 (Applied Biosystems, Inc.)을 사용하여 4-(2',4'-디메톡시페닐)-Fmoc 아미노메틸 페녹시 아세트아미드 노르로이신 MBHA 수지 (Novabiochem, 0.55 mmole/g) 상에서 조립한다. 일반적으로, 단일-커플링 사이클이 합성 전과정에 사용되며, Fast Moc (HBTU 활성화) 화학이 사용된다. 그러나, 일부의 위치에서 커플링은 예상된 것보다 덜 효율적일 수 있으며, 이중 커플링이 필요하다. 마찬가지로, 피페리딘을 사용한 성장하는 펩타이드 쇄의 탈보호 (Fmoc 기 제거)는 항상 효율적일 수는 없으며, 이중 탈보호가 필요할 수 있다. 완성된 펩타이드 수지의 최종 탈보호는 표준 방법 (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc.)에 따라 트리에틸실란 (0.2 ml), 아니솔 (0.2 ml), 물 (0.2 ml) 및 트리플루오로아세트산 (15 ml)의 혼합물을 사용하여 이루어진다. 펩타이드를 에테르/물 (50 ml) 중에서 침전시키고, 원심분리시킨다. 침전을 빙초산 중에서 재구성하고 동결건조시킨다. 동결건조된 펩타이드를 물에 용해시킨 다음에, 조순도 (crude purity)를 측정하였다. 용매 A (물 중의 0.1% TFA) 및 용매 B (ACN 중의 0.1% TFA)를 정제 및 분석 단계에서 사용한다. 다양한 폴리펩타이드를 함유하는 용액을 정제용 C-18 칼럼에 적용하고, 정제한다 (40 분에 걸쳐서 용매 A 중의 10% 내지 40% 용매 B). 분획의 순도는 C-18 분석용 칼럼을 사용하여 등용매적으로 (isocratically) 측정한다. 상기 확인된 펩타이드를 공급하는 순수한 분획을 병합한다. 동결건조된 펩타이드의 분석용 RP-HPLC (30 분에 걸쳐서 용매 A 중의 30% 내지 60% 구배의 용매 B)로 체류시간을 측정한다.

[0422] 예를 들어, 아밀린 및 아밀린 펩타이드 효능제는 0.050-0.100 mmol로 0.43-0.49 mmol/g의 부하량을 갖는 링크 (Link) 아미드 수지 (Novabiochem)를 사용하여 심포니 (Symphony) 펩타이드 합성기 (Protein Technologies, Inc.) 상에서 조립할 수 있다. Fmoc 아미노산 (5.0 eq, 0.250-0.500 mmol) 잔기를 1-메틸-2-피롤리디논 중에 0.10 M의 농도로 용해시킨다. 모든 다른 시약 (HBTU, 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 및 N,N-디이소프로필에틸아민)은 0.55 M 디메틸포름아미드 용액으로 제조된다. 그 후, Fmoc 보호된 아미노산을 HBTU (2.0 eq, 0.100-0.200 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트 (1.8 eq, 0.090-0.18 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (2.4 eq, 0.120-0.240 mmol)을 사용하여 2 시간 동안 수지-결합된 아미노산에 커플링시킨다. 마지막 아미노산을 커플링시킨 후에, 펩타이드는 디메틸포름아미드 중의 20% (v/v) 피페리딘을 사용하여 1 시간 동안 탈보호시킨다. 일단 펩타이드 서열이 완성되면, 심포니 펩타이드 합성기를 수지를 분해하도록 프로그래밍한다. 수지로부터 펩타이드의 트리플루오로아세트산 (TFA) 분해는 93% TFA, 3% 페놀, 3% 물 및 1% 트리이소프로필실란을 사용하여 1 시간 동안 수행한다. 분해된 펩타이드는 tert-부틸 메틸 에테르를 사용하여 침전시키고, 원심분리에 의해서 펠렛화시키고, 동결건조시킨다. 펠렛을 물 (10-15 ml)에 재용해시키고, 여과하고, C-18 칼럼 및 0.1% TFA를 함유하는 아세토니트릴/물 구배를 사용한 역상 HPLC에 의해서 정제한다. 생성된 펩타이드는 역상 HPLC에 의해서 균질하게 정제하고, 순도는 LCMS에 의해서 확인한다.

[0423] 본 발명의 펩타이드를 지방산 (예를 들어, 옥타노산 및 스테아르산)으로 N-캡핑하는 일반적 절차는 다음과 같다: 링크 아미드 수지 상의 펩타이드 (0.1 mmol)를 NMP (5 ml)에 현탁시킨다. 별개의 바이알에서 HBTU (0.3 mmol) 및 HOBt (0.3 mmol)를 DMF (5 ml)에 용해시키고, 이어서 DIEA (0.6 mmol)를 첨가한다. 이 용액을 수지에 첨가하고, 이 현탁액을 2 시간 동안 진탕한다. 용매를 여과하고, NMP (5 ml×4) 및 CH₂Cl₂ (20 ml)로 철저히 세척하고, 건조시키고, 1 시간 동안 TFA 분해시킨다. 목적하는 펩타이드의 수율은 분해 및 정제한 후에 약 40 mg이다. PEG 변형은 용액 중에서, 시판품으로 이용할 수 있는 활성화된 PEG 에스테르를 사용하여 라이신 상의 유리 입실론-아미노기 및 정제된 펩타이드의 말단 아미노기 상에서 수행할 수 있다. 생성된 폐질화된 유도체는 역상 HPLC에 의해서 균질하도록 정제하고, 순도는 LC/MS 및 MALDI-MS에 의해서 확인한다.

[0424] 실시예 2: 수크로스 음식 선호도에 대한 아밀린의 효과

[0425] 음식 선호도를 변화시키는 아밀린의 능력을 동물 모델에서 검사하였다. 수컷 스프라그-도울리 (Sprague-Dawley ®) 랫트를 당 금단 패러다임 (sugar withdrawal paradigm)에 적응시키고, 당 섭취에 대한 스트레스의 영향을 관찰하였다. 간략하면, 랫트에게 비히클 또는 랫트 아밀린 (300 µg/kg/d)을 함유하는 알제트 (ALZET®) 삼투

펌프를 이식하였다. 모든 랫트에게는 표준 먹이, 물 및 30% 수크로스 드링크를 마음대로 먹게 제공하였다. 이어서, 수크로스 드링크를 치우고, 랫트의 절반은 연속 3일 동안, 매일 3 시간의 온화한 속박성 스트레스를 받게 하였다. 3일 후에, 수크로스를 제공하고, 그의 매일의 평균 소비를 4일에 걸쳐서 측정하였다. 먹이 섭취는 또한, 금단 및 스트레스의 3일에 걸쳐서, 및 수크로스를 재-도입시켰을 때의 이후의 4일에 걸쳐서 측정하였다. 이 시험의 결과는 도 1 (A-D)에 나타내었으며, 여기서 *는 ANOVA 및 피셔 LSD 사후분석 (Fisher LSD post-hoc analysis)에 의한 $P < 0.05$ 이다.

[0426] 이 모델에서, 만성 스트레스는 당 (맛이 좋은 급식)으로서 섭취된 총 칼로리의 비율을 고무시킨다. 도 1a에 나타난 바와 같이, 속박에 의해서 유도된 스트레스는 스트레스 유도가 없는 대조군 소비 (식염수, C)에 비해서 평균 수크로스 대 먹이 소비 비율 (기준선의 %로서 표시됨) (식염수, R)을 상당히 증가시켰다. 도 1a는 또한, 아밀린 투여가 속박에 의해서 유도된 스트레스의 결과로 예상되는 평균 수크로스 대 먹이 소비 비율의 증가를 방지하는 것을 보여준다. 아밀린-투여된 스트레스-유도 랫트 (아밀린, R)와 아밀린-투여된 비-스트레스 대조군 랫트 (아밀린, C) 사이의 수크로스 대 먹이 비율 (기준선의 백분율로 표현됨)을 비교한다. 또한, 아밀린-투여된 스트레스-유도 랫트 (아밀린, R)와 대조 비히클 (식염수)-투여된 스트레스-유도 랫트 (식염수, R) 사이의 수크로스 대 먹이 비율도 비교한다. 나타난 바와 같이, 아밀린 투여는 이 스트레스-유도된 맛이 좋은 급식반응을 감소시킨다.

[0427] 도 1b 및 1c는 각각, 먹이 소비 및 총 kcals의 경우와는 상이한 관점으로부터의 속박성 스트레스 시험에 의한 동일한 결과를 도시한다. 도 1b 및 1c는 먹이 섭취 및 총 kcals의 전반적인 스트레스-유도된 감소가 대조군에 비해 처리군에서 덜 현저함을 나타낸다. 도 1d는 아밀린이 비히클 처리된 대조군에 비해 스트레스 및 비-스트레스 조건 둘 다에서 수크로스 섭취를 감소시키는 것을 입증한다. 즉, 스트레스는 일반적으로 단순당이 풍부하거나 맛이 좋은 식이와 단순당 및 지방이 비교적 적은 식이 (예를 들어, 표준 랫트 먹이) 사이의 균형을 이동시키는 것으로 믿어진다. 아밀린 투여가 없는 경우의 스트레스는 스트레스에 대한 전형적인 반응으로 속박의 스트레스를 받고 있는 동물에서 먹이 소비를 감소시킨다 (도 1b). 그러나, 아밀린 투여에 의한 처리군은 스트레스 및 비-스트레스 조건 둘 다의 경우에 수크로스에서 특이적인 감소를 나타내는 것으로 보인다.

[0428] 실시예 3: 고지방 음식 선호도에 대한 아밀린의 효과

[0429] 음식 선호도를 변화시키는 아밀린의 능력을 동물 모델에서 검사하였다. 성숙한 수컷 랫트 (490 g)를 11 주일 동안, 견갑골 사이의 부분에 마취 하에서 피하 이식된 삼투 펌프 (#2ML4, Durect Corporation, Cupertino, CA)를 통해서 랫트 아밀린 ($300 \mu\text{g/kg/d}$)으로 처리하였다. 동물은 저지방 먹이 (6% 지방 kcal, 54% 옥수수전분 kcal; #7012, Harlan Teklad, Madison, WI) 및 고지방 먹이 ("맛이 좋은 먹이") (58% 지방 kcal 및 26% 수크로스 kcal; #D12311, Research Diets, New Brunswick, NJ) 둘 다에 접근하였다. 음식 섭취 및 체중은 매주 측정하였다. 처리하기 직전 및 처리의 종료시에 지방 및 제지방 조직의 양 (체중 100 g당 조직의 g으로 표현됨)을 MRI (랫트를 위한 Echo MRI, EchoMRI, Houston, TX)에 의해서 측정하였다.

[0430] 이들 실험의 결과는 도 2-5에 나타내었으며, 여기서 데이터는 평균 \pm SEM으로 제시하고, 각 군에서 대상체의 수는 괄호 안에 나타내었다. 도 2에 나타난 바와 같이, 아밀린-처리된 랫트는 11 주일의 처리 전체에 걸쳐서 고지방 먹이로부터 대조군보다 더 적은 백분율의 총 칼로리를 소비하였다 (비히클= 6315 ± 111 kcal 대 아밀린= 5309 ± 202 kcal ($P < 0.05$)). 총 음식 소비의 관점에서, 아밀린-처리된 랫트는 도 3에 나타난 바와 같이 비히클-처리된 랫트에 비해서 고지방 먹이로부터 더 적은 칼로리를, 저지방 먹이로부터는 더 큰 칼로리를 획득하였다. 저지방 먹이에 대한 주효과는 비히클= 271 ± 42 kcal 대 아밀린= 633 ± 145 kcal이고, 총 칼로리 퍼센트에 대한 주효과는 비히클= $4.3 \pm 0.6\%$ 대 아밀린= $12.2 \pm 3.2\%$ 였다 ($P < 0.05$).

[0431] 처리기간 전체에 걸쳐, 체중 증가는 도 4에 나타난 바와 같이 아밀린 처리에 의해 감소하였다 (비히클= 126 ± 10 g 대 아밀린= 50 ± 11 g ($P < 0.05$)). 처리-전 및 -후에 지방 및 제지방 조직의 변화를 검사하였다. 도 5에 나타난 바와 같이, 아밀린 투여는 지방량을 감소시켰지만, 제지방 조직량에는 효과가 없었다. 지방량의 경우에, 총 질량의 변화율 %는 비히클에 의해서 $3.7 \pm 0.9\%$ 이고, 아밀린에 의해서 $-3.6 \pm 1.0\%$ 였다 ($P < 0.05$). 제지방 조직의 경우에, 총 질량의 변화율 %는 비히클에 의해서 $-0.53 \pm 0.21\%$ 이고 아밀린에 의해서 $0.08 \pm 0.23\%$ 였다 (유의성 없음).

[0432] 아밀린 투여는 또한, 동물에서 에너지 소비를 증가시켰다. 에너지 소비는 옥시맥스 동물 모니터링 시스템 (Oxymax animal monitoring system; Columbus Instruments, Columbus, OH)을 사용하여 평가하여 시간의 경과에 따른 산소 소비 및 이산화탄소 생성을 측정하였다. 이들 측정으로부터 열 (kcal)을 계산하였으며, 에너지 소비를 평가하였다. 11 주일째에 아밀린은 대조군에 비해서 24 시간 에너지 소비를 증가시켰다 (명상 (light

phase) 증가= 9.7%, 암상 (dark phase) 증가= 6.6%, $P<0.05$).

- [0433] 아밀린 효능제를 사용하여 수행된 동일한 시험은 아밀린 효능제가 총 칼로리 섭취를 감소시키는데 있어서 아밀린보다 더 효과적이었음을 입증하였다. 아밀린 효능제에 의한 맛이 좋은 음식으로부터의 칼로리 섭취는 아밀린과 대략 동등하였으며, 저지방 먹이로부터의 칼로리 섭취는 아밀린에 의한 것보다 더 적었다.
- [0434] 음식 선호도의 관점에서, 아밀린-처리된 랫트는 시험 전체에 걸쳐서 대조군과 비교하여 저지방 먹이로부터 더 큰 수의 칼로리 및 더 큰 백분율의 총 칼로리를 소비하였다. 이들 결과는 저지방 먹이 대 맛이 좋은 먹이에 대한 상대적 선호도와 함께 감소된 칼로리 섭취, 및 증가된 에너지 소비가 아밀린의 체중-감소 특성에 기여함을 시사한다.
- [0435] **실시예 4: 포식감 및 폭식에 대한 아밀린 효능제의 효과**
- [0436] 섭식 행동을 조절하거나 그에 영향을 주는 아밀린 효능제 프람린타이드의 능력은 인간 대상체에서 검사하였다. 평가를 위해서, 24 시간-음식 섭취 (FI, 마음대로 식사함), 체중, 공복감 및 포만감, 및 폭식 (폭식 스케일, BES)은 단일-맹검, 위약-대조시험 (single-blind, placebo-controlled study)에서 측정하였다. 섭식 장애가 없는 비만 대상체 (50/50% 여성/남성; BMI $35.61 \pm 3.98 \text{ kg/m}^2$, 평균 \pm SD)를 프람린타이드 또는 위약에 의한 6 주일의 치료에 무작위로 배정하였다. 프람린타이드 ($180 \mu\text{g}$)는 6 주일 동안 식사하기 전에 1일 3 회 피하로 투여하였으며, 라이프스타일 개입 (lifestyle intervention)은 없었다 (TID 평가가능한 N= 59, 위약 평가가능한 N= 25). 시험의 또 다른 가지에서는, 프람린타이드를 6 주일 동안 $50 \mu\text{g/h}$ 로 연속 피하주입 (continuous subcutaneous infusion; CSI)함으로써 투여하였으며, 라이프스타일 개입은 없었다 (CSI 평가가능한 N= 53, 위약 평가가능한 N= 22). 대상체의 추적 평가는 치료를 중지한 지 4 주일 후에 수행되었다. 음식 섭취 및 체중의 측정 이외에도, 대상체는 또한 치료 전일, 치료의 제 1일, 및 43일에 12-시간의 관찰기간에 걸쳐서 공복감 및 포만감에 대해서 평가하였다. 시험 중에, 대상체는 총 BES 스코어를 기준으로 하여 폭식 중증도를 경증, 중등증 또는 중증으로 분류하였다.
- [0437] 6 주일 후에, 프람린타이드 TID로 치료한 대상체는 24-시간 음식 섭취 ($-489 \pm 183 \text{ kcal}$; $P<0.01$) 및 체중 ($-2.2 \pm 0.5\%$; $P<0.0001$)에 있어서 기준선으로부터 상당한 위약-보정된 감소를 겪었다. 일반적으로, 평균 공복감 및 포만감 등급 프로파일은 치료 전일, 치료의 제 1일, 및 43일에 각 치료군 (프람린타이드 TID, 프람린타이드 CSI, 병합된 위약) 내에서 유사하였으며, 이들은 또한 처리군들 사이에서도 유사하였다. 평균 총 칼로리 섭취가 병합된 위약군에 대비하여 프람린타이드 TID 대상체에서는 치료의 제 1일에 약 17% 및 43일에 15%까지 감소하였고, 프람린타이드 CSI 대상체에서는 치료의 제 1일에 약 22% 및 43일에 7%까지 감소하였다는 사실에도 불구하고, 공복감 및 포만감 등급은 유사하였다. 따라서, 프람린타이드-치료된 대상체에서는 공복감을 억제하고, 위약-치료된 대상체의 경우와 유사한 포만감 수준을 유도하기 위해서 더 적은 음식 섭취가 필요하였다. 따라서, 프람린타이드는 식사의 포식효과를 증진시킨다.
- [0438] 프람린타이드-치료된 대상체는 또한, 도 6 및 7에 나타난 바와 같이, 평균 총 BES 스코어의 감소, 및 평균 BES 스코어에 있어서의 기준선으로부터의 상당한 위약-보정된 감소를 겪었다 ($-45 \pm 13\%$; $P<0.01$). 여기서는 폭식 중증도에서 상당한 이동이 있었는데 ($P<0.05$), 위약-치료된 대상체보다 더 큰 비율의 프람린타이드-치료된 대상체가 더 낮은 폭식 중증도 카테고리 이동하였다 (24.6% 대비 12.5%). TID 치료의 6 주일 후에, 83.1%의 프람린타이드-치료된 대상체 및 56.0%의 위약-치료된 대상체는 경증인 것으로 분류하였다 (각각, 기준선에서 64.4% 및 52.0%에 대비함). 시험의 TID 및 CSI 가지 둘 다에 대하여 총 스코어를 기준으로 하는 폭식 스케일 중증도 분류에 대해서는 표 1을 참고로 한다. 프람린타이드 치료를 중지한 지 4 주일 후에, 총 BES 스코어의 기준선으로부터의 감소는 더 이상 통계학적으로 유의적이지 않았다 (도 7). 이들 결과는 아밀린 효능제가 섭식 행동, 특히 섭식 행동의 강박성 관점에 개선된 조절을 제공함을 시사하는 것이다.

표 1

[0439] 폭식 스케일 중증도 분류

방문 총 BES 스코어	모든 위약 (N= 53)	프람린타이드 TID (N= 59)	프람린타이드 CSI (N= 47)
기준선 (-1일)	n (%)	n (%)	n (%)
≤17 (경증)	33 (62.3)	38 (64.4)	24 (51.1)
>17 내지 <27 (중등증)	16 (30.2)	14 (23.7)	16 (36.2)
≥27 (중증)	3 (5.7)	5 (8.5)	6 (12.8)
n	52	57	47
42일			
≤17 (경증)	35 (66.0)	49 (83.1)	35 (74.5)
>17 내지 <27 (중등증)	13 (24.5)	7 (11.9)	8 (17.0)
≥27 (중증)	4 (7.5)	3 (5.1)	4 (8.5)
n	52	52	52
72일			
≤17 (경증)	36 (67.9)	45 (76.3)	30 (63.8)
>17 내지 <27 (중등증)	11 (20.8)	8 (13.6)	7 (14.9)
≥27 (중증)	4 (7.5)	3 (5.1)	4 (8.5)
n	51	56	41
백분율은 각 치료에서 평가가능한 대상체의 수를 기준으로 한다.			

[0440] 실시예 5: 인체계측 파라미터에 대한 아밀린 효능제의 효과

[0441] 체중, 및 허리 둘레 및 엉덩이 둘레와 같은 인체계측 파라미터에 대해서 영향을 미치는 아밀린 효능제 프람린타이드의 능력을 인간 대상체에서 검사하였다. 무작위화된 이중-맹검, 위약-대조시험에서는, 체중 및 인체계측 파라미터의 변화뿐만 아니라 혈당 조절 (예를 들어, HbA1c), 혈청 지질 및 내당성의 지표를 비-당뇨병성 비만 (BMI ≥30 kg/m² 내지 ≤50 kg/m²) 개체 및 비-인슐린 치료된 제 2 형 당뇨병을 갖는 비만 개체에 대한 프람린타이드 투여에 대한 반응으로 평가하였다. 시험은 204 명의 대상체, 120 μg, 180 μg 또는 240 μg 프람린타이드 TID의 프람린타이드 용량, 및 1 주일의 위약 도입 (lead-in)기간, 16 주일의 투약기간 및 8 주일의 투약이 없는 추적기간으로 된 시험기간으로 구성되었다.

[0442] 즉, 16 주일의 치료 후에 초기 체중으로부터 3.52 kg (3.6%)의 통계학적으로 유의적인 위약-보정된 평균 체중 감량 (p<0.0001, 평가가능한 집단)을 겪었으며, 대상체의 31%는 위약으로 치료된 대상체에서의 단지 2%에 비해서 ≥5%의 체중을 상실하였다 (p<0.0001, 평가가능한 집단). 체중 감량은 비-당뇨병성 대상체 및 제 2 형 당뇨병이 있는 대상체 둘 다에서 명백하였다. 상당한 체중 감량은 모든 클래스 (class)의 비만증인 대상체에서 달성되었으며, 클래스 I 비만증 (BMI<35 kg/m²)이 있는 대상체에서 가장 현저한 체중 감량이 있었다. 대상체에서의 위약-보정된 체중 감량은 비만증 클래스별로 다음과 같았다: <35 kg/m²의 BMI를 갖는 대상체의 경우에는 4.24±0.91 kg (4.78±1.0%, p<0.0001), ≥35 kg/m² 내지 <40 kg/m²의 BMI를 갖는 대상체의 경우에는 2.84±1.45 kg (2.63±1.39%, p<0.05), 및 ≥40 kg/m²의 BMI를 갖는 대상체의 경우에는 1.36±1.30 kg (1.29±1.09%, p<0.05). 기준선 BMI 계층 (평가가능한 집단 N=145) 별로 기준선 체중에서 >5% 감소를 달성한 대상체의 백분율은 표 2에 요약하였다.

표 2

기준선 BMI 클래스	위약 (N= 48)	프람린타이드 (N= 97)
클래스 I (BMI <35 kg/m²)		
n	18	43
퍼센트	0%	39.5%
클래스 II (BMI ≥35 kg/m² 내지 <40 kg/m²)		
n	10	25
퍼센트	0%	28.0%

클래스 II (BMI ≥ 40 kg/m ²)		
n	20	29
퍼센트	5.0%	20.7%

[0444] 프람린타이드 군에서 관찰되는 점진적인 체중 감량은 복부 비만의 척도인 허리 둘레의 점진적인 감소를 수반하였다. 16 주일의 치료 후에, 프람린타이드 군은 2.69 ± 1.08 cm ($p < 0.01$)의 허리 둘레에 있어서의 위약-보정된 감소, 및 2.69 ± 0.82 cm ($p < 0.01$)(최소 자승 평균 \pm SE)의 엉덩이 둘레에 있어서의 위약-보정된 감소를 가졌다. 따라서, 프람린타이드에 의한 치료는 비만 개체에서의 상당한 체중 감량 및 허리 및 엉덩이 둘레에서의 상당한 감소를 제공하였다.

[0445] **실시예 6: 체조성에 대한 아밀린의 효과**

[0446] 스프라그-도울리 랫트에서 식이-유도된 비만 (diet-induced obesity; DIO)은 비만증 및 에너지 항상성의 조절을 시험하는 유용한 모델이다. 찰스 리버 래보라토리즈, 인코포레이티드 (Charles River Laboratories, Inc., Wilmington, MA)로부터의 선천적 DIO (Levin) 경향 랫트 (in-bred DIO Prone rats)(n= 6/군)를 사용하여 아밀린 투여의 효과를 시험하였다. 랫트는 약물 처리하기 전에 약 6 주일 동안, 적절하게 고지방인식이 (지방으로부터 32 kcal; Research Diets D1226B)를 마음대로 먹게 유지시켰다. 비육기간의 종료시에 이들은 ~550 g의 평균 체중을 가졌다. 모든 랫트는 12/12-시간 명암 사이클에서 22°C의 슈박스 케이지 (shoebox cages) 내에 개별적으로 수용하였다. 아밀린은 피하 삼투 미니-펌프 (osmotic mini-pump; Durect Corp, CA)에 의해서 투여하였다. 랫트 아밀린 (Peptisyntha, Torrance, CA)은 멸균수 중의 50% DMSO에 용해시켜, 100 μ g/kg/d (~23 nmol/kg/d)의 속도로 주입하였다. 14일에, 미니-펌프를 제거하고, 비히클을 함유하는 펌프로 대체시켰다. 체조성에 대해서, 랫트는 약물 처리하기 전 및 실험의 종결시에 특수화된 설치류 NMR 기계 (Echo Medical Systems)에서 스캐닝하였으며, 이것은 지방 및 제지방 조성에서의 변화율의 계산을 가능하게 하였다 (예를 들어, 처리 후의 체지방 % - 기준선에서의 체지방 % = 체지방 %의 변화).

[0447] 도 8 및 9에 나타낸 바와 같이, 약물 처리 중에 아밀린은 누적 음식 섭취 및 체중을 상당히 감소시켰다 (2-14일; $p < 0.05$ 대 비히클 대조군). 비히클 만을 함유하는 펌프에 의한 세정 (washout)기간 중에, 음식 섭취 및 체중은 빠르게 비히클 대조군 수준으로 복귀하였다. 실험의 종결시에 체조성의 분석은, 유사한 체중 (28일 에)에도 불구하고 아밀린 (1-14일)으로 처리된 동물은 아밀린을 투여하지 않은 동물보다 여전히 더 낮은 체지방 %를 가졌음을 밝혀내었다 (도 10a). 또한, 아밀린으로 처리된 동물은 비히클 만을 투여한 동물보다 더 높은 %의 제지방 체중을 가졌다 (도 10b).

[0448] **실시예 7: 음식 갈망에 대한 아밀린의 효과**

[0449] 음식 갈망에 대한 아밀린 및 아밀린 효능제의 효과는 다음과 같이 조사되었다. 무작위화된 맹검, 위약-대조 시험 디자인이 사용된다. 약 180 명의 비만 인간 대상체가 이 시험에 참여할 수 있으며, 1/3은 위약으로 무작위 지정하고, 2/3은 프람린타이드와 같은 아밀린 유사체 효능제로 무작위 지정한다. 시험에는 기준선 음식 섭취, 식사 패턴, 포식감/공복감, 음식 쾌락감, 음식 갈망, 폭식, 체중, 체조성 등을 평가하기 위한 초기 1 주일의 입원-환자기 (in-patient phase)를 포함한다. 그 후, 시험은 5 주일의 외래-환자기로 이동하며, 이 기간 중에는 체중, 체조성 및 섭식 설문지의 통제 (Control of eating questionnaire)를 모두 사용하여 다양한 파라미터를 평가할 수 있다. 그 후, 시험의 활성 치료기는 음식 섭취, 식사 패턴, 포식감/공복감, 음식 쾌락감, 음식 갈망, 폭식, 체중, 체조성 등을 추적 평가하기 위한 2-3일의 입원-환자기로 끝난다. 일반적으로, 시험의 전체에 걸쳐서 스트레스 조건은 유도되지 않으며, 라이프스타일 및/또는 식이 변화 또는 속박은 제공되지 않는다. 모니터링되는 시험 종말점은 체중, 체조성 (예를 들어, 허리 둘레, 지방량, 제지방량), 음식 섭취, 공복감/포식감, 음식 갈망, 포식 효율성 (satiating efficiency), 폭식 등을 포함할 수 있다.

[0450] 이러한 시험에서, 놀랍게도 시험 대상체는 주사 및 주입 둘 다에 의한 투여의 과정 전체에 걸쳐서 음식 갈망의 빈도수 및 강도의 감소를 겪은 것으로 확인되었다. 또한, 대상체는 주사 및 주입 둘 다에 의한 투여의 과정 전체에 걸쳐서 음식 갈망을 저지하는데 있어서의 곤란성뿐만 아니라 음식 갈망에 대한 반응으로 섭식하는 빈도수의 감소를 보고한 것으로 나타났다. 시험 대상체는 또한, 주사 및 주입 둘 다에 의한 투여의 과정 전체에 걸쳐서 단 음식 및 초콜릿 음식에 대한 갈망의 현저한 감소를 보고하였다. 시험 대상체는 또한, 주사 및 주입 둘 다에 의한 투여의 과정 전체에 걸쳐서, 비록 보다 적은 정도이지만, 자극적 음식에 대한 갈망의 감소를 보고하였다. 이들 시험의 결과는 아밀린 및 아밀린 효능제가 식품 선호도, 특히 달고, 초콜릿으로 만들고, 자극적인 음식에 대한 음식 선호도를 변화시킨다는 놀라운 발견을 입증하는 것이다.

[0451] **실시예 8: 수용체 결합시험**

[0452] 일차적으로, 폴리펩타이드는 아밀린, 칼시토닌 및 CGRP 수용체에 대한 결합능을 측정하는 시험에서 사용될 수 있다. 아밀린-수용체, 칼시토닌-수용체 및 CGRP 수용체와의 상호작용을 측정하기 위한 결합시험은 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 미국 특허 제 5,264,372 호에 기술되어 있다.

[0453] 더 상세하게, 아밀린 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 결합의 평가는 다음과 같이 수행될 수 있다. ¹²⁵I-랫트 아밀린 (N-말단 라이신에서 표지된 볼톤-헌터)은 아머삼 코퍼레이션 (Amersham Corporation, Arlington Heights, IL)로부터 구입한다. 비표지된 펩타이드는 바켄 인코퍼레이티드 (BACHEM Inc., Torrance, CA) 및 페닌슐라 래보라토리즈 (Peninsula Laboratories, Belmont, CA)로부터 취득한다. 수컷 스프라그-도울리 (Sprague-Dawley®) 랫트 (200-250 g)를 단두하여 희생시킨다. 뇌를 냉 포스페이트-완충 식염수 (PBS)에 옮긴다. 복부 표면으로부터, 주둥이에서 시상하부까지 절단하고, 후각 (olfactory tract)에 의해서, 후각으로부터 중앙으로 45도 각도로 연장하여 횡으로 결합시킨다. 중격의지핵 및 주위 부분을 함유하는 이 전뇌기저부 조직을 평량하고, 빙냉한 20 mM HEPES 완충액 (20 mM HEPES 산, 23°C에서 NaOH로 pH를 7.4로 조정함) 중에서 균질화시킨다. 막을 신선한 완충액 중에서 48,000×g으로 15 분 동안 원심분리기에 의해 3 회 세척한다. 최종 막 펠릿을 0.2 mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드 (PMSF)를 함유하는 20 mM HEPES 완충액에 재현탁시킨다.

[0454] ¹²⁵I-아밀린 결합을 측정하기 위하여, 4 mg의 원 습윤중량의 조직으로부터의 막을 0.5 mg/ml 바시트라신, 0.5 mg/ml 소혈청알부민, 및 0.2 mM PMSF를 함유하는 20 mM HEPES 완충액 중에서 12-16 pM의 ¹²⁵I-아밀린과 함께 배양한다. 용액을 2°C에서 60 분 동안 배양한다. 배양은 방사성표지된 펩타이드의 비특이적 결합을 감소시키기 위하여 0.3% 폴리에틸렌이민 중에 4 시간 동안 전침지시킨 GF/B 유리섬유 여과기 (Whatman Inc., Clifton, N. J.)를 통해서 여과함으로써 종결된다. 여과기는 여과하기 직전에 5 ml 냉 PBS로 세척하고, 여과한 직후에 15 ml 냉 PBS로 세척한다. 여과기를 분리하여, 방사성은 77%의 계수 효율 (counting efficiency)로 감마-계수기에 서 평가한다. 경쟁곡선은 10^{-12} 내지 10^{-6} M 비표지된 시험 화합물의 존재 하에서의 결합을 측정함으로써 생성되며, 4-파라미터 로지스틱 방정식 (4-parameter logistic equation)(Inplot program; GrapPAD Software, San Diego, CA)을 사용하여 비선형 회귀에 의해 분석한다.

[0455] 이 시험에서, 정제된 인간 아밀린은 약 50 pM의 측정된 IC₅₀에서 그의 수용체에 결합한다. 본 발명의 시험 화합물에 대한 결과는 화합물 각각이 상당한 수용체 결합 활성을 가지는 것을 보여주는 표 3에 기재된다.

[0456] CGRP 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 결합의 평가는 ¹²⁵I hCGRP 및 CGRP 수용체를 발현하는 것으로 공지된 SK-N-MC 세포로부터 제조된 막을 사용하는 것을 제외하고는 본질적으로 아밀린에 대해서 기술된 바와 같다 (Muff *et al.*, (1992) *Ann N Y Acad Sci.* 657:106-116). 결합시험은 13,500 cpm ¹²⁵I-hCGRP/웰 또는 21.7 pM/웰 (Amersham)을 사용하는 것을 제외하고는 아밀린에 대해서 기술된 바와 같이 수행되었다.

[0457] 칼시토닌 수용체에 대한 결합은 본 기술분야에서 공지된 것으로서 칼시토닌 수용체를 또한 발현하는 CHO 세포 또는 T47D 세포를 사용하여 조사될 수 있다 (Muff *et al.*, (1992) *Ann N Y Acad Sci.* 657:106-116, 및 Kuestner *et al.* (1994) *Mol. Pharmacol.* 46:246-255).

표 3

[0458] 폴리펩타이드에 대한 EC₅₀ 값 (nM)

화합물	아밀린	칼시토닌	CGRP
1 (3236)	0.028	0.029	2.342
2 (3235)	0.047	0.052	33.988
3 (3150)	0.023	0.020	0.490
4 (164161)	0.035	0.019	8.500
5 (164163)	0.022	0.018	2.600
6 (1166)	0.030	nt	nt
7 (2749)	0.057	nt	7.540
8 (3318)	8.070	0.478	175.665
9 (164370)	0.043	0.014	1.600
nt는 시험하지 않음을 나타낸다.			

[0459] **실시예 9: 음식 섭취에 대한 폴리펩타이드의 활성**

[0460] 암컷 NIH/스위스 마우스 (8-14 주일령)를 12:12 시간 명암 시클로 집단 수용하였다. 물과 표준 펠릿화 마우스 먹이는 지적된 것을 제외하고는 마음대로 먹게 한다. 동물은 실험하기 1일 전에 약 1500 시간으로 시작하여 단식시킨다.

[0461] 시간= 0 분에 모든 동물에게 200 μ l/마우스의 용적으로 비히클 또는 폴리펩타이드를 복강내 주사하고, 즉시 전-평량된 양 (10-15 g)의 표준 먹이를 준다. 음식을 치우고, 30, 60, 120 및 180 분에 체중을 재서 소비된 음식의 양을 측정한다. 음식 섭취에 대한 효과는 대조군에 대비한 변화율 %로 표현한다.

[0462] 도 11에 나타낸 바와 같이, 화합물 2는 25-300 nmol/kg의 용량에서 주사후 30분에 용량-의존적으로 음식 섭취를 감소시켰다. 표 4는 25 nmol/kg의 용량으로 말초 투여 (복강내 주사)된 폴리펩타이드에 의한 감소된 음식 섭취를 나타낸 것이다. 시점 30, 60, 120 및 180 분에서의 데이터는 비히클과 대비한 누적 음식 섭취의 감소율 %을 나타낸다.

표 4

누적 음식 섭취량

화합물	30 분	60 분	120 분	180 분
1 (3236)	-58	-46	-33	-22
2 (3235)	-58	-54	-52	nt
3 (3150)	-58	-52	-37	-33
4 (164161)	-42	-31	-35	-30
5 (164163)	-66	-53	-29	-27
6 (1166)	-48	-45	-23	nt

[0463]

화합물	30 분	60 분	120 분	180 분
7 (2749)	-60	-52	-23	nt
8 (3318)	-6	-15	-25	-28
9 (164370)	-80	-64	-43	nt
10 (999)	-19	-20	-35	nt
11 (164161)	-52	-47	-38	-35
12 (164162)	-43	-39	-37	-32
13 (164164)	-40	-33	-25	-24
14 (164166)	-52	-36	-28	-33
15 (164174)	-67	-59	-37	-30
16 (164175)	-26	-29	-30	-27
17 (164176)	-42	-30	-30	-25
18 (164177)	-2	-7	-16	-21
19 (167178)	-25	-25	-35	-31
20 (164179)	-9	-21	-30	-31
21 (164188)	9	-5	-18	-18
22 (164189)	-11	-20	-31	-30
23 (164190)	8	0	-19	-12
24 (164191)	-40	-34	-35	-35
25 (164205)	-29	-34	-45	nt
26 (164283)	-29	-36	-47	nt
27 (164284)	-12	-11	-32	nt
28 (164285)	-8	-16	-28	nt
29 (164286)	4	-1	-25	nt
30 (164287)	-1	-2	-19	nt
31 (164289)	-11	-18	-23	nt
32 (164289)	-15	-21	-31	nt
33 (164290)	-7	-10	-15	nt
34 (164291)	-11	-6	-16	nt
35 (164307)	-20	-16	-18	nt
36 (164308)	-34	-22	-24	-25
37 (164309)	-3	-2	-16	nt
38 (164331)	-24	-13	-8	nt
39 (164346)	7	-14	-23	nt
40 (164352)	-11	-5	-2	nt
41 (164353)	-4	-9	-12	nt
42 (164354)	-11	-18	-32	nt
43 (164355)	-4	-7	-18	nt

[0464]

화합물	30 분	60 분	120 분	180 분
44 (164356)	-6	-13	-25	nt
45 (164366)	-13	-7	-3	nt
46 (164368)	-6	-11	-16	nt
47 (164369)	-5	-13	-27	nt
48 (164371)	-54	-51	-36	nt
49 (164393)	-33	-26	-25	nt
50 (164394)	-70	-62	-48	nt
51 (164395)	-44	-39	-35	nt
52 (164396)	-29	-24	-23	nt
53 (164397)	-92	-89	-36	nt
54 (164410)	1	-4	-10	nt
55 (164411)	9	-5	-12	nt
56 (164412)	4	-13	-16	nt
57 (164427)	-18	-24	-23	nt
58 (164428)	-62	-51	-29	nt
59 (164429)	-81	-77	-50	nt
60 (164430)	-43	-40	-26	nt
61 (164468)	-23	-27	-32	nt
62 (164469)	-14	-22	-38	nt
63 (164482)	-19	-22	-28	nt
64 (164486)	-65	-58	-44	nt
65 (164491)	-33	-29	-32	nt
66 (164493)	-13	-15	-28	nt
67 (164494)	-10	-11	-12	nt
68 (164496)	-10	-13	-21	nt
69 (164497)	-29	-31	-45	nt
70 (164523)	-76	-64	-47	nt
71 (164531)	-7	-13	-22	-18
72 (164532)	0	-8	-13	-19
73 (164533)	-51	-31	-23	-28
74 (164552)	-42	-32	-31	nt
75 (164563)	-60	-52	-38	nt
76 (164569)	-25	-29	-40	nt
77 (164570)	-46	-43	-44	nt
78 (164571)	-57	-44	-44	nt
79 (164586)	-49	-40	-33	nt
80 (164587)	-32	-28	-22	nt

[0465]

화합물	30 분	60 분	120 분	180 분
81 (164590)	-28	-24	-33	nt
82 (164594)	-7	-13	-16	-19
83 (164595)	-7	-13	-22	-12
84 (164644)	-53	-40	-20	nt
85 (164645)	3	-16	-16	nt
86 (164646)	-44	-26	-16	nt
87 (164647)	-43	-32	-21	nt
88 (164648)	-64	-61	-39	-22
89 (164666)	-6	-13	-22	-20
90 (164671)	-55	-41	-24	-15
91 (164689)	-59	-47	-26	-24
92 (164690)	-31	-29	-30	-27
93 (164698)	-43	-30	-27	-29
94 (164704)	-62	-42	-36	-31
95 (164705)	-81	-69	-34	-31
96 (164706)	-49	-38	-19	-23
97 (164713)	-78	-76	-60	-40
98 (164721)	-18	-13	-5	-1
99 (164726)	-57	-55	-50	nt
100 (164727)	-60	-52	-41	nt
101 (164728)	-52	-48	-35	nt
102 (164731)	-58	-53	-45	nt
103 (164739)	-50	-44	-30	nt
104 (164772)	-69	-67	-54	nt
105 (164773)	-83	-82	-52	nt
106 (164774)	-58	-54	-39	nt
107 (164776)	-84	-78	-47	nt
108 (164777)	-70	-66	-38	nt
109 (164778)	-61	-54	-43	nt
110 (164779)	-80	-72	-59	nt
111 (164780)	-39	-37	-32	nt
112 (164781)	-62	-65	-50	nt
113 (164792)	-79	-86	-55	nt
114 (164793)	-17	-20	-25	nt
115 (2604)	6	-3	-25	-25
116 (2621)	5	5	3	nt
117 (2725)	-13	-11	-3	nt

[0466]

화합물	30 분	60 분	120 분	180 분
118 (2744)	-4	0	13	nt
119 (3234)	6	-8	-11	nt
120 (3319)	-3	1	-6	-7
121 (3358)	5	2	-1	3
122 (3536)	-6	-12	-23	-21
123 (3894)	1	-13	-17	-13
124 (3909)	4	-4	-15	-16
125 (3981)	10	-1	-6	nt
126 (4000)	5	-10	-20	nt
127 (4027)	-5	-14	-12	-12

nt= 수행하지 않음

[0467]

[0468] **실시예 10: 체중 감소 및 칼로리 섭취에 대한 본 발명의 화합물의 활성**

[0469]

개별적으로 수용된 수컷 스프라그-도울리 랫트 (350 g; 12-h 명/암 사이클)를 4 주일 동안 고지방 식이 (지방으로부터 58% kcal)에 유지시켰다. 비육기간의 종료시에, 14-일 삼투 펌프 (Durect Corp.)를 마취 하에서 견갑골 사이에 이식하였다. 랫트에게는 비히클 (50% DMSO) 또는 폴리펩타이드를 2.9 nmol/kg/일의 용량으로 연속 송달하는 펌프가 제공되었다. 음식 섭취 및 체중 측정은 주일마다 하였다. 도 12a 및 12b는 폴리펩타이드 화합물 3, 화합물 4 또는 화합물 5가 14-일 시험기간 전체에 걸쳐서 각각, 칼로리 섭취 및 체중 증가의 감소를 제공한

다는 것을 나타낸다 (* 각각의 비히클-고지방군에 대비하여 $P < 0.05$). 표 5는 몇 가지 화합물에 대한 1 및 2 주 일에서의 체중 감량을 %를 나타낸 것이다.

표 5

본 발명의 예시적 화합물을 투여한 후의 체중 감량

화합물	1 주일	2 주일
1 (3236)	8.3*	10.5*
2 (3235)	9.8*	9.4*
3 (3150)	5.9*	6.7*
4 (164161)	6.8*	9.2*
5 (164163)	8.6*	11.3*
6 (1166)	2.9*	3.8*
7 (2749)	10.0*	11.4*
8 (3318)	2.3	2.5
9 (164370)	4.9*	4.9*

* 대조군과 비교한 $P < 0.05$.

실시예 11: 체조성

개별적으로 수용된 수컷 스프라그-도울리 랫트 (420 g; 12-h 명/암 사이클)를 4 주일 동안 고지방 식이 (지방으로부터 58% kcal)에 유지시켰다. 비육기간의 종료시에, 14-일 삼투 펌프 (Durect Corp.)를 마취 하에서 견갑골 사이에 이식하였다. 랫트에게는 비히클 (50% DMSO) 또는 화합물을 70 nmol/kg/일의 용량으로 연속 송달하는 펌프가 제공되었다. 동물은 12일에 희생시켰다. 사체를 즉시 동결시키고, 체조성 (지방 및 단백질)은 화학적 분석 (Covance Laboratories, Madison, WI)에 의해서 측정하였다. 도 13은 총체질량의 비율로서 지방 함량이 대조군에 비해서 화합물 1로 처리된 랫트에서 감소하였음을 나타낸다. 또한, 화합물 1은 체지방량의 비율을 증가시켰다.

실시예 12: 위 배출 및 이온 칼슘

위 배출은 가바즈된 트리튬화 글루코스의 혈장내 출현을 측정함으로써 모니터하였다. 대상체는 의식이 있는 수컷, 스프라그 도울리 랫트 (7-9 주일령, 12:12 h 명암 사이클)였으며, 실험을 시작할 때까지는 음식 및 물에 마음대로 접근하도록 하였다. 투약을 하기 전에, 음식과 물은 치웠다. $t = -5$ 분에, 펩타이드 또는 비히클 (200 μ l 식염수)을 피하로 투여하였다. $t = 0$ 분에는 5 μ Ci D-[3-3H] 글루코스 (Dupont, Wilmington, DE)를 함유하는 1 ml 멸균수의 용액을 구강인두 튜브에 의해서 제공하였다. $t = 20$ 분에는 국소마취제 (허리케인 (Hurricain®), 20% 벤조카인 액체)를 꼬리의 끝에 적용하였다. $t = 40$ 분에는 꼬리의 끝을 작은 칼로 절찰시키고, ~250 μ l의 혈액을 헤파린 처리된 튜브 내로 수집하였다. 그 후, 혈장은 시바/코닝 (Ciba/Corning) 634 Ca/pH 분석기 (Ciba/Corning, Inc., Medfield, MA)를 사용하여 이온화된 칼슘에 대하여 즉시 분석하였다. 10 μ l 혈장 샘플을 준비된 섬광 바이알 (0.5 ml 물 + 2 ml 섬광 콕테일 (Ecolite scintillation cocktail ICN, Costa Mesa, CA)) 내로 피펫팅하고, 소용돌이를 일으켜서 1 분/바이알 동안 β -계수기 (1209 Rack-beta; LKB-Wallac, Gaithersburg, MD)에서 계수하였다.

도 14a에서 점은 6 마리의 랫트 (급식하고, 의식있음)의 평균 \pm sd를 나타낸다. 펩타이드의 지시된 용량은 $t = 0$ 에서 피하로 주사하였다. 혈액은 cpm 분석을 위해서 35 분 후에 수집하였다. * 모든 점 $p < 0.001$ 대비 식염수 대조군; ANOVA, 던넛 시험 (Dunnett's test). 비-선형 회귀로부터: $ED_{50} = 2.3 \mu$ g/kg. 하부 = 25 cpm/10 μ l; 상부 = 328 cpm/10 μ l. 혈장 cpm의 최대 감소: -92%. 적합도: $r^2 = 0.9992$.

도 14b에서 점은 6 마리의 랫트 (급식하고, 의식있음)의 평균 \pm sd를 나타낸다. 펩타이드의 지시된 용량은 $t = 0$ 에서 피하로 주사하였다. 혈액은 cpm 분석을 위해서 35 분 후에 수집하였다. * $p < 0.001$ 대비 식염수 대조군; ANOVA, 던넛 시험. 비-선형 회귀로부터: $ED_{50} = 1.1 \mu$ g/kg. 하부 = 1.2 mmol/L; 상부 = 1.3 mmol/L. 혈장 iCa의 최대 감소: -14%. 적합도: $r^2 = 0.9936$.

실시예 13. 병용요법: 아밀린 + 시부트라민

선천적 DIO 경향 랫트는 찰스 리버 레보라토리즈 (Charles Rivers Labs.)로부터 획득하였다. 이들 랫트는 지방 및 에너지가 비교적 높은 식이에 의해서 비만이 되는 경향이 있는 Cr1:CD®(SD)BR 랫트의 계로부터 발생되었다

(Levin, 1997). 랫트는 12/12-시간 명암 사이클에서 22℃의 슈박스 케이지 내에 개별적으로 수용하였다. 랫트는 약물 치료하기 전의 6 주일 동안 적절하게 고지방인 식이 (지방으로부터 32% kcal; Research Diets D1266 B)를 마음대로 먹도록 유지시켰다. 비육기간의 종료시에, 이들은 일반적으로 500 g의 평균 체중을 갖는다. 그 후 랫트를 처리군으로 나누고, 두 개의 피하 미니-펌프 (Durect Corp.)를 이식하였다. 하나의 펌프는 비히클 (물 중의 50% DMSO) 또는 아밀린 (100 μ g/kg/일)을 함유하는 반면에, 다른 펌프는 멸균수 또는 시부트라민 (3 mg/kg/일)을 함유하였다.

[0479] 도 15에 나타난 바와 같이, 체중에서의 5% 변화 (비히클-보정됨)는 아밀린 단독 또는 시부트라민 단독인 경우에 관찰되었으며, 아밀린과 시부트라민의 배합물은 체중에서 약 12% 변화 (비히클-보정됨)를 수득하였다. 지방량 감소도 또한 아밀린 단독 또는 시부트라민 단독에 의해서 명백하였으며, 상승적 효과는 아밀린과 시부트라민을 둘 다 배합물로 투여하는 경우에 수득되었다 (도 16a). 아밀린을 단독으로 투여하는 경우에, 제지방 (단백질) 양은 증가하였으며, 그 반면에 제지방 (단백질) 질량은 시부트라민을 단독으로 또는 아밀린과의 배합물로 투여하는 경우에 비교적 변화되지 않았다 (도 16b).

[0480] **실시예 14. 병용요법: 아밀린 + CB-1 길항제**

[0481] DIO 경향 랫트 (찰스 리버 래보라토리즈 (Charles Rivers Labs.)로부터 수득함)를 12/12-시간 명암 사이클에서 22℃의 슈박스 케이지 내에 개별적으로 수용하였다. 이들 랫트는 약물 치료하기 전에 6 주일 동안 적절하게 고지방인 식이 (지방으로부터 32% kcal; Research Diets D1226B)를 마음대로 먹도록 유지시켰다. 비육기간의 종료시에, 이들은 일반적으로 500 g의 평균 체중을 갖는다. 그 후 랫트를 처리군으로 나누고, 하나의 피하 미니-펌프 (Durect Corp.)를 이식하고, 경구 가바즈에 의해서 삽입하였다. 미니-펌프는 비히클 (물 중의 50% DMSO) 또는 아밀린 (100 μ g/kg/일)을 함유하는 반면에, 경구 가바즈는 멸균수 또는 일정 용량 범위의 CB-1 길항제 (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg/일)를 투여하였다. 2 주일 후의 체중 변화는 도 17에 도시하였으며, 이들 배합물 중의 두가지 (왼쪽으로 표시함)는 도 18a 및 18b에 더 상세히 강조하였다.

[0482] 전술한 설명은 설명을 목적으로 제공된 실시예와 함께 본 발명을 기술한 것이지만, 본 발명의 실행은 특허청구된 발명의 범주 내에 포함되는 통상적인 변이, 개조, 또는 변형 모두를 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 따라서, 설명 및 실시예는 첨부된 특허청구범위에 의해서 서술되는 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되지는 않아야 한다.

부호의 설명

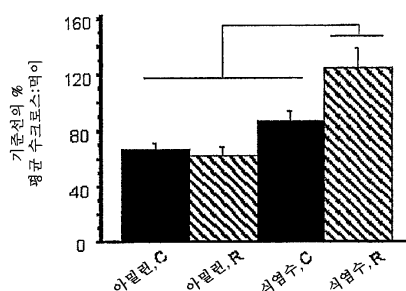
[0483] CGRP: 칼시토닌 유전자 관련된 펩타이드

CTR: 칼시토닌 수용체

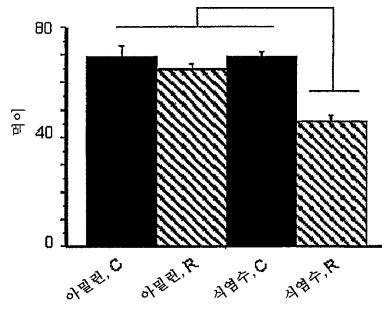
CRLR: 칼시토닌 수용체 유사 수용체

도면

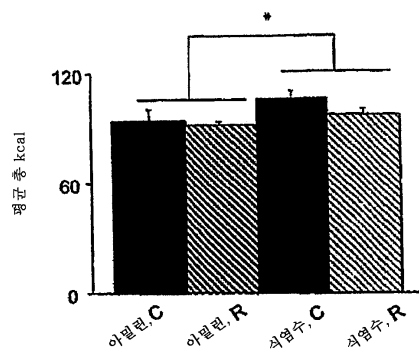
도면1a



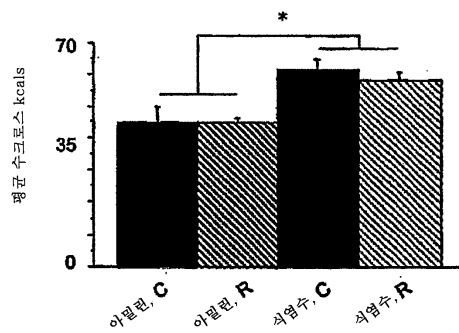
도면1b



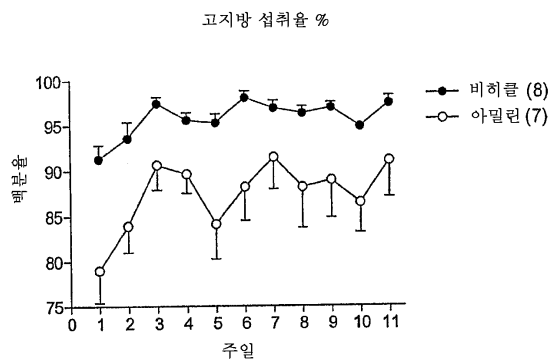
도면1c



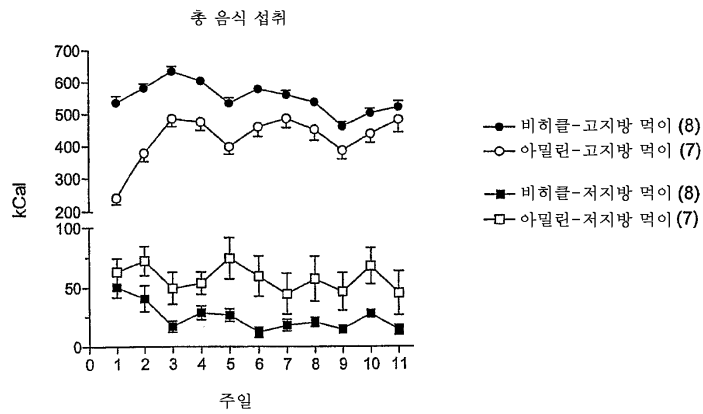
도면1d



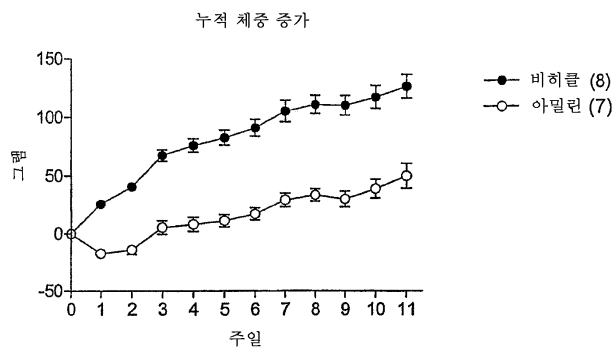
도면2



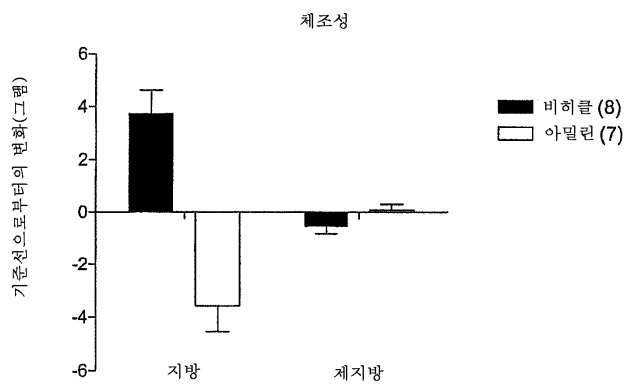
도면3



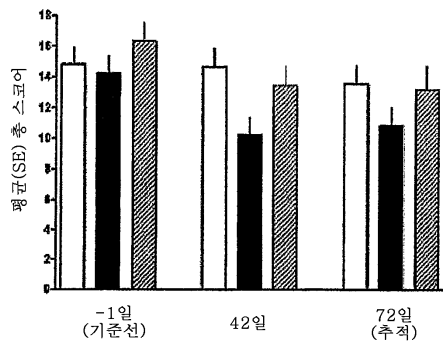
도면4



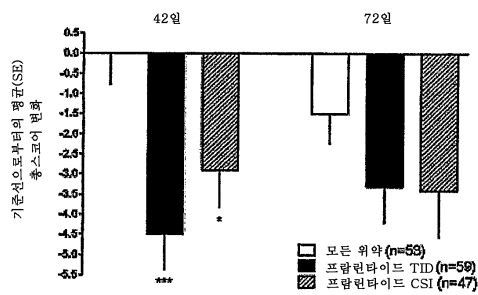
도면5



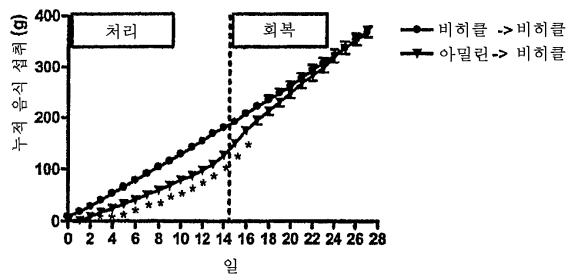
도면6



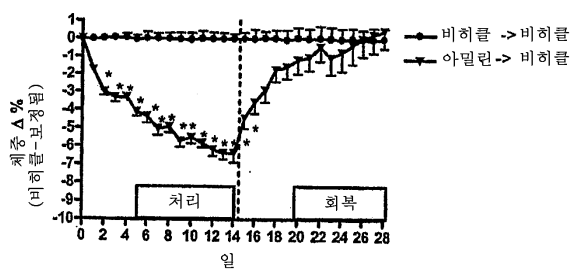
도면7



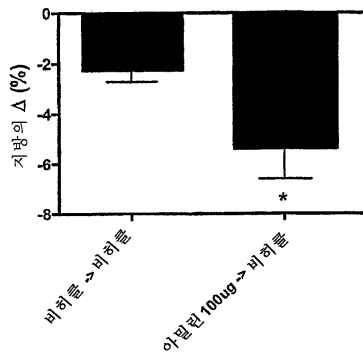
도면8



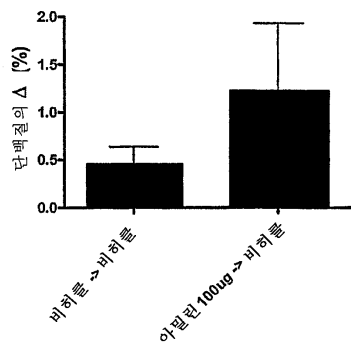
도면9



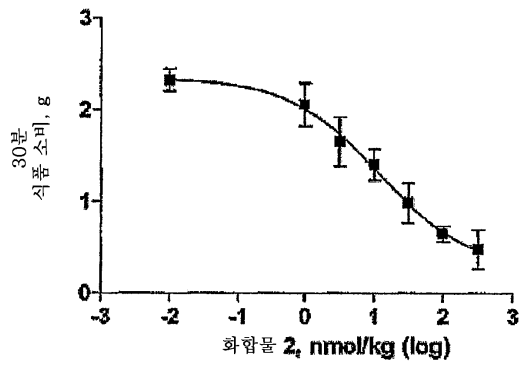
도면10a



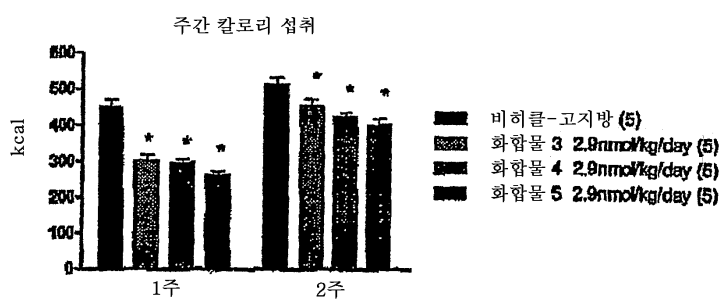
도면10b



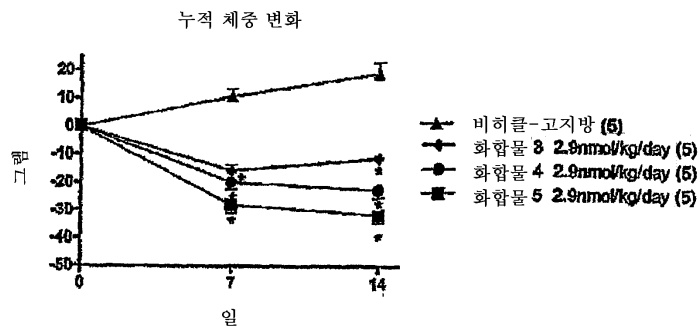
도면11



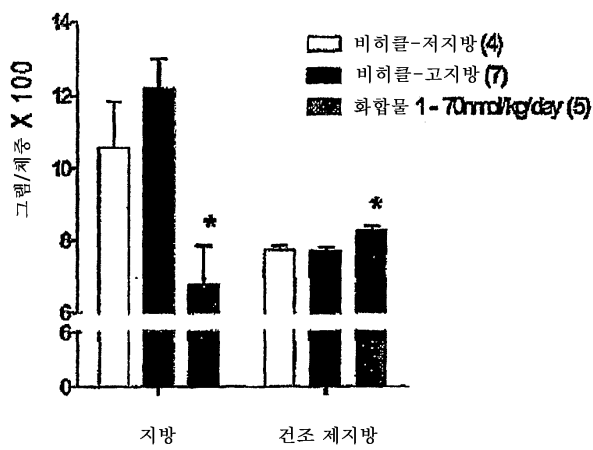
도면12a



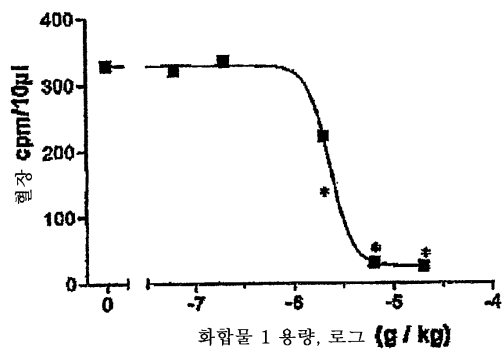
도면12b



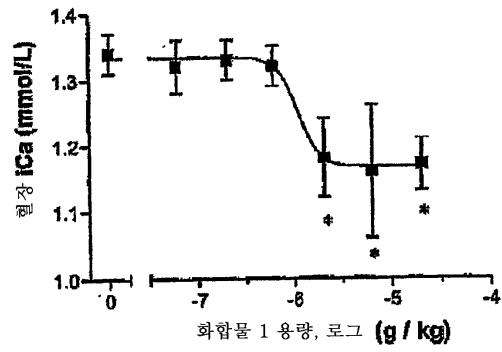
도면13



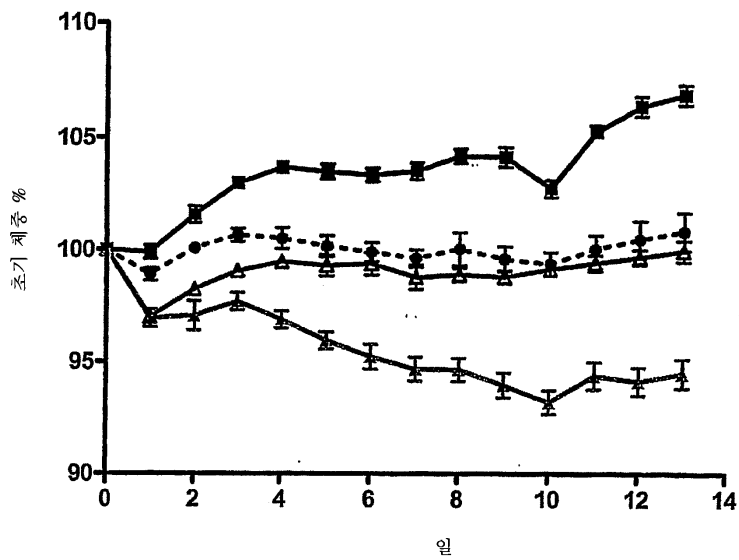
도면14a



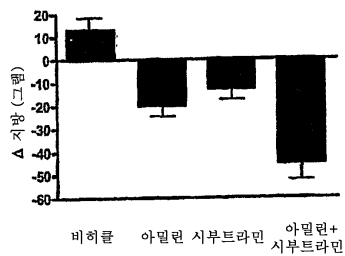
도면14b



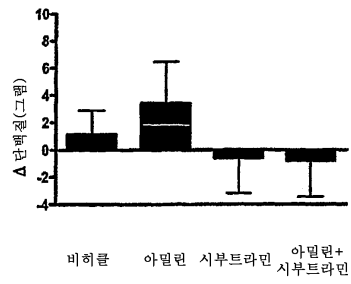
도면15



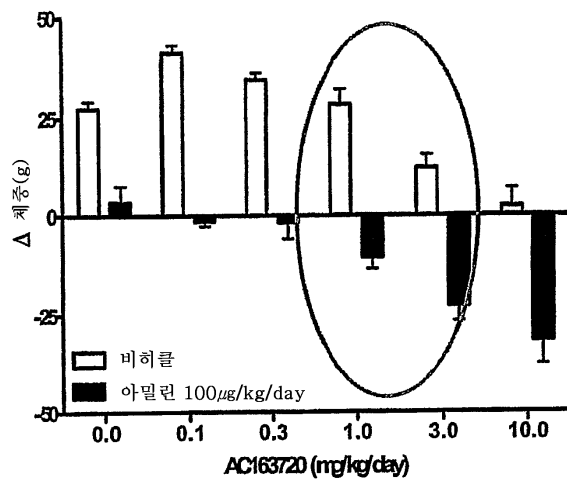
도면16a



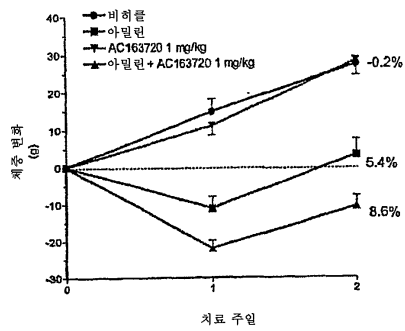
도면16b



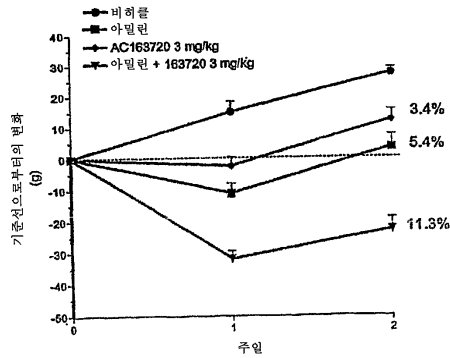
도면17



도면18a



도면18b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Amylin Pharmaceuticals, Inc.

Weyer, Christian

Laugero, Kevin D.

Mack, Christine M.

Parkes, David G.

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR THE CONTROL, PREVENTION, AND
TREATMENT OF OBESITY AND EATING DISORDERS

<130> 0113-PCT-0

<140> PCT/US2006/011768

<141> 2006-03-31

<150> US 60/760,583

<151> 2006-01-20

<150> US 60/675,441

<151> 2005-04-28

<150> US 60/666,681

<151> 2005-03-31

<150> US 60/667,335

<151> 2005-03-31

<160> 253

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400>

> 2

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<223> residues 2 and 7 are independently selected amino acid residues

having side chains which are chemically bonded to each other to
form an intramolecular linkage

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Lys, Ala, Ser, or hydrogen

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> variable amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> variable amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Ala, Ser or Thr
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Val, Leu or Ile
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (18)..(18)
 <223> His or Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Ser or Thr
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Ser, Thr, Gln or Asn
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Asn, Gln or His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (23)..(23)
 <223> Phe, Leu or Tyr
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Ala or Pro
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> Ile, Val, Ala or Leu
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Ser, Pro, Leu, Ile or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Ser, Pro or Thr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Asn, Asp, or Gln

<400> 3

Xaa Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Ala Thr Gln Arg Leu Xaa Asn Phe Leu

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Gly Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Thr Xaa Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 4

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 4

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 5

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 5

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 6

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 6

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 7

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 7

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 8

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 8

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Arg Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 9

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 9

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 10

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 10

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 11

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 11

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 12

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 12

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 13

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 13

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 14

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 14

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 15

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 15

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 16

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 16

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 17

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 17

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 18

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 18

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 19

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 19

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15
Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 20

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 20

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15
Ile His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 21

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 21

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15
Ile His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 22

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 22

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile

1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 23

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic peptide construct

<400> 23

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 24

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 24

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15
Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Val Leu Ser Pro Thr Asn Val

20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 25

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 25

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15
Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val

20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 26

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 26

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu

1 5 10 15
Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Leu Pro Thr Asp Val

20 25 30
Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 27

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 27

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 28

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 28

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Pro Ser Thr Asp Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 29

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 29

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 30

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 30

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ile Leu Pro Pro Thr Asp Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 31

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 31

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Pro Ala Leu Pro Pro Thr Asp Val

20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 32

<211> 47

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly

20	25	30
Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr		
35	40	45

<210> 33

<211> 40

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> absent, SEQ ID NO:34, any of one or more consecutive amino acids of SEQ ID NO:34, N-aryl, or N-acyl with a substituent selected from a C1-C18 alkyl, a substituted alkyl or a heteroaryl moiety

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> M, S, C, substituted L, K, D, or E, where the side chain can be linked via an amide bond, or any amino acid that can form a bond

with X at position 8

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> V, D, L, G, N, A, or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> V, D, L, G, N, A, S or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> V, D, L, G, N, A, or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> V, D, L, G, N, A, S, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> T, S, Hse, Ahb or Ahp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> M, S, C, substituted L, K, D, or E, or any amino acid that can

form a bond with X at position 2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> R or absent; when absent, X at position 27 is absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Q or absent; when absent, X at position 26 is absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> D or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> D or E

<400> 33

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg

1 5 10 15
 Leu Trp Gln Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Ala Pro Val
 20 25 30

Xaa Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
 35 40

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 34

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly

1 5

<210> 35

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Q or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> V or absent

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> M, G, P, A, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> R or absent; when absent, X at position 19 is absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Q or absent; when absent, X at position 18 is absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> D or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> D or E

<400> 35

Xaa Xaa Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Ala Pro Val Xaa Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

20 25 30

<210> 36

<211> 41

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 36

Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His

1 5 10 15

Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro

20 25 30

Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40

<210> 37

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 37

Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu

1 5 10 15

Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp

20 25 30

Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35

<210> 38

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 38

Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp

1 5 10 15

Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro

20 25 30

Ser Ser Pro His Ser Tyr

35

<210> 39

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 39

Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala

1 5 10 15
Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

20 25 30

<210> 40

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 40

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly

1 5 10 15

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

20 25 30

<210> 41

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic peptide construct

<400> 41

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg

1 5 10 15

Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

20 25 30

<210> 42

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 42

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala

20 25 30
 Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
 35 40
 <210> 43
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 43
 Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln
 1 5 10 15
 Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Asp Ser Ala Pro Val

20 25 30
 Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
 35 40
 <210> 44
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 44
 Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg
 1 5 10 15
 Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro
 20 25 30

His Ser Tyr
 35
 <210> 45
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 45

Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp
 1 5 10 15
 Gln Leu Arg Gln Glu Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser
 20 25 30
 Tyr

<210> 46

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 46

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys
 1 5 10 15
 Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala
 20 25 30
 Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
 35 40 45

<210> 47

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 47

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln
 1 5 10 15
 Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly
 20 25 30
 Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
 35 40 45

<210> 48

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400

> 48

Arg Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser

1 5 10 15

His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala

20 25 30

Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40

<210> 49

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 49

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Asp Thr Ala Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly

20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40 45

<210> 50

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 50

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys

1 5 10 15

Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala

20 25 30

Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40 45

<210> 51

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 51

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Met Val Leu Gly Thr Met Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly

20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40 45

<210> 52

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 52

Gly Met Val Leu Gly Thr Met Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu

1 5 10 15

Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp

20 25 30

Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35

<210> 53

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 53

Val Gly Met Val Leu Gly Thr Met Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg

1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro
 20 25 30

His Ser Tyr

35

<210> 54

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 54

Arg Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser

1 5 10 15

His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala

20 25 30

Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40

<210> 55

<

211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 55

Val Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His

1 5 10 15

Arg Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser

20 25 30

Pro His Ser Tyr

35

<210> 56

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 56

Val Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu

1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His

20 25 30

Ser Tyr

<210> 57

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 57

Gly Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu

1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His

20 25 30

Ser Tyr

<210> 58

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 58

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly

20 25 30

Arg Gln Glu Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40 45

<210> 59

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 59

Thr Gln Ala Gln Leu Leu Arg Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln

1 5 10 15

Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly

20 25 30

Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40 45

<210> 60

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 60

Gly Thr Met Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu Trp Gln Leu Arg

1 5 10 15

Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

20 25 30

<210> 61

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 61

Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg

1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Met Gly Pro Ala Gly Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val

20 25 30

Glu Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr

35 40

<210> 62

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 62

Val Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg

1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro

20 25 30

His Ser Tyr

35

<210> 63

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 63

Gly Cys Asn Thr Ala Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu

1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His

20 25 30

Ser Tyr

<210> 64

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 64

Gly Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg

1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro
 20 25 30

His Ser Tyr
 35

<210> 65

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 65

Gly Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg
 1 5 10 15

Leu Trp Gln Leu Arg Gln Asp Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro
 20 25 30

His Ser Tyr
 35

<210> 66

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400>

> 66

Gly Cys Val Leu Gly Thr Cys Gln Val Gln Asn Leu Ser His Arg Leu
 1 5 10 15

Trp Gln Leu Arg Gln Glu Ser Ala Pro Val Glu Pro Ser Ser Pro His
 20 25 30

Ser Tyr

<210> 67

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Lys, Arg or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Cys or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> SEQ. ID. NO.68 or Z-XSerThr where X is L, V, M or I, Z is an alkanoyl group of about 1 to about 8 carbon atoms or absent; if Z-XSerThr, then X at position 1 and X at position 2 are both absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Cys or Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> AlaThr, AlaSer, SerMet, GluThr or ValThr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Gln, Ala or Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> ArgLeuAla, HisLeuAla, ArgIleAla, LysIleAla, ArgMetAla, HisMetAla, LysMetAla or ArgLeuThr

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Asn, Ala or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> PheLeu, PheIle, PheMet, TyrLeu, TyrIle, TyrMet, TrpIle or TrpMet

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Val, Ala, Ile, Met, Leu, PentylGly, or t-butylGly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> SEQ ID NO:69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, ArgSer,

LysSer, HisSer, ArgThr, ProSer or Arg

<400> 67

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 68

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Asn, Gln or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Thr, Ser, Met, Val, Leu or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Ala or Val

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Thr or Ser

<400> 68

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 69

Arg Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 70

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 70

Lys Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 71

His Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 72

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 72

Pro Ser Ser Gly Tyr

1 5

<210> 73

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 73

Arg Ser Arg Gly Tyr

1 5
 <210> 74
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 74
 Arg Thr Ser Gly Tyr

1 5
 <210> 75
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 75
 Arg Ala Ser Gly Tyr

1 5
 <210> 76
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 76
 Ala Ser Ser Gly Tyr

1 5
 <210> 77
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 77
 Arg Ser Ala Gly Tyr

1 5

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 78

His Ser Ala Gly Tyr

1 5

<210> 79

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 79

Arg Ser Gly Tyr

1

<210> 80

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A, C, hC, D, E, F, I, L, K, hK, R, hR, S, Hse, T, G, Q, N, M, Y,

W, P, Hyp, H, V or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> variable amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> A, D, E, N, Q, G, V, R, K, hK, hR, H, I, L, M, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> A, I, L, S, Hse, T, V, M, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> A, S, T, Hse, Y, V, I, L, or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> T, A, S, Hse, Y, V, I, L, or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(7)..(7)

<223> variable amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> A, V, I, L, F, or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> L, T, S, Hse, V, I, or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> G, H, Q, K, R, N, hK, or hR

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> K, R, Q, N, hK, hR, or H

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> L, I, V, F, M, W, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> A, F, Y, N, Q, S, Hse, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> A, D, E, G, N, K, Q, R, H, hR, or hK

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> A, D, E, F, L, S, Y, I, V, or M

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L, F, M, V, Y, or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> H, Q, N, S, Hse, T, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> K, hK, R, hR, H, u (Cit), or n (Orn)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> F, L, S, Hse,V, I, T, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> H, R, K, hR, hK, N, Q, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> T, S, Hse, V, I, L, Q, N, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> F, L, M, V, Y, or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> P or Hyp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> P, Hyp, R, K, hR, hK, or H

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> T, S, Hse, V, I, L, F, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> N, Q, D, or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> T, V, S, F, I, or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> G or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> S, Hse, T, V, I, L, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> E, G, K, N, D, R, hR, hK, H, or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> A, T, S, Hse, V, I, L, F, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> F, P, Y, Hse, S, T, or Hyp

<400> 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 25 30

<210> 81

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A, C, D, F, I, K, S, T, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> C, D, S, or absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> A, D, N, or absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> A, L, T, or absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> A or S
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> T, A, S or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> C, K or A
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> A, V, L, or M
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> L or T
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (10)..(10)
 <223> G, H or Q
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> K, R, Q, or hArg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> L, W or Y
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> A, F, N, Q, S, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> A, D, E, G, N, K, Q, or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> A, D, E, F, L, S, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> L or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> H, Q, S, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> K, R, hArg, u (Cit), or n (Orn)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> F, L, S, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> H, Q or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> T, N or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> F, L, M, V, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> P or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223>

> T or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> E, G, K, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> A or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> F, P or Y

<400> 81

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa

20 25 30

<210> 82

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A, C, F, I, K, S, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> C, D, or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> A, D, or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> A, L, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> A or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> C or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (8)..(8)

<223> A or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> L or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> G, H, or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> K, R, or hArg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> A, F, N, S, or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> A, D, E, G, N, Q, or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> A, E, F, L, S, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> H, S, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> K, R, hArg, u (Cit), or n (Orn)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> F, L, or S

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> H or Q
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> T or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> F, L, M, V, or Y
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> P or R
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> T or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)

 <223> E, G, K, or N
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> A or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> F, P or Y
 <400> 82
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Leu
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 <210> 83
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> A, C, D, F, K, T, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> A, C, D, S, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> A, D, N, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> A, L, T, or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> A or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> A, S, T or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> A, C or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> A, L, M, or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> L or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> G, H, or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> K, Q, or R
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> L, W, or Y
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> A, N, Q, S, or T
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> A, D, E, G, K, N, Q, or R
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> A, D, E, F, L, S, or Y

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> F or L
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> H, Q, S or V
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> K or R
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> F, L, S, or absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> H, K, Q, or absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Q, T, or absent
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> F, L, or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (24)..(24)

<223> P or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> T or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> E, K or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> A or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> F, Y, or absent

<400> 83

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa

20 25 30

<210> 84

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 84

Leu Gln Thr Tyr

1

<210> 85

<211> 32

<212> PRT

<213> Oncorhynchus sp.

<400> 85

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro

20 25 30

<210> 86

<211

> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 86

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 87

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 87

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 88

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 88

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 89

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 89

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 90

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 90

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 91

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 91

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Asn Val Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Tyr

<210> 92

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 92

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 93

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 93

Lys Cys Ala Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 94

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 94

Lys Cys Asn Ala Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 95

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 95

Lys Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 96

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 96

Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 97

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 97

Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 98

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 98

Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 99

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 99

Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 100

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 100

Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 101

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 101

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15
His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 102

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 102

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

Arg Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 103

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 103

Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 104

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Acetyl-Cys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Agy

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Agy

<400> 104

Cys Xaa Asn Leu Ser Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 105

<211> 32

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Acetyl-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Agy

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Agy

<400> 105

Lys Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 106

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Isocap-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Lys(For)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys(For)
 <400> 106
 Ser Thr Ala Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Xaa Leu Gln
 1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
 20 25

<210> 107
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Isocap-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(For)

<400> 107

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Xaa Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 108

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocap-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Aib

<220><221>

MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(For)

<400> 108

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Xaa Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 109

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocap-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(For)

<400> 109

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Xaa Leu Gln

1 5 10 15

Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 110

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 110

Leu Leu Gln Gln Trp Gln Lys Leu Leu Gln Lys Leu Lys Gln

1 5 10

<210> 111

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 111

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Trp Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 112

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 112

Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu Gln Lys Leu Lys Gln Tyr

1 5 10 15

<210> 113

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 113

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 114

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 114

Lys Cys Asn Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 115

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 115

Lys Cys Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 116

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 116

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 117

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 117

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 118

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 118

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 119

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 119

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Tyr

1 5 10 15

Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 120

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 120

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Tyr Pro

1 5 10 15

Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 121

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(For)

<400> 121

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 122

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> D-Thr

<400> 122

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 123
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Acetyl-Lys
 <220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
 <223> Lys(PEG5000)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> Lys(PEG5000)
 <400> 123

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
 20 25 30

<210> 124
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> Acetyl-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Lys(PEG5000)
 <400> 124

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 125

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<

222> (1)..(1)

<223> Acetyl-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(PEG5000)

<400> 125

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 126

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 126

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 127

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 127

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 128

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 128

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 129

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 129

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 130

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 130

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 131

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 131

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 132

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 132

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 133

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Hse

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<400> 133

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 134

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ahb

<400> 134

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 135

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ahp

<400> 135

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 136

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Thr(OP03H2)

<400> 136

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 137

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 137

Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 138

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Orn

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Orn

<400> 138

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 139

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cit

<400> 139

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 140

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> homoLys

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> homoLys

<400> 140

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15
His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 141

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> L-Octylglycine

<400> 141

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu

1 5 10 15
Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Tyr

<210> 142

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-3,6-dioxaoctanoyl-Lys

<400> 142

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 143

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> Cyclo(1-7)

<400> 143

Asp Ser Asn Leu Ser Thr Leu Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 144

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> Cyclo(2-7)

<400> 144

Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 145

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(7)

<223> Cyclo(2-7)

<400> 145

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 146

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 146

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 147

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 147

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 148

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-isocaproyl-Lys

<400> 148

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 149

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> homoArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> homoArg

<400> 149

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 150

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 150

Phe Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 151

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 151

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1	5	10	15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr			
	20	25	30

<210> 152

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 152

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1	5	10	15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr			
	20	25	30

<210> 153

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 153

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1	5	10	15
Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr			
	20	25	30

<210> 154

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 154

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

Val His Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 155

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 155

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val

1 5 10 15

His Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr

20 25

<210> 156

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 156

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 157

<211>

> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 157

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 158

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 158

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 159

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 159

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 160

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 160

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 161

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 161

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 162

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 162

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 163

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 163

Lys Cys Asn Ala Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 164

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 164

Lys Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 165

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 165

Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 166

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocaproyl-Ser

<400> 166

Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 167

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 167

Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 168

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 168

Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 169

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 169

Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 170

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 170

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 171

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 171

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro

20 25 30

<210> 172

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 172

Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 173

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac-Agy

<220><221> MOD_RES

<222>

(7)..(7)

<223> Agy

<400> 173

Xaa Ser Asn Leu Ser Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 174

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> Agy

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Agy

<400> 174

Lys Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 175

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocaproyl-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Aib

<400> 175

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Arg Leu Ser Gln Glu Leu Arg Leu Gln Thr

1 5 10 15

Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro

20 25

<210> 176

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocaproyl-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(For)

<400> 176

Ser Thr Ala Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu His Xaa Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro

20 25

<210> 177

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocaproyl-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(For)

<400> 177

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Xaa Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 178

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocaproyl-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys(For)

<400> 178

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Xaa Leu Gln

1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 179

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 179

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu

1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 180

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 180

Lys Cys Asn Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 181

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 181
 Lys Cys Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 182
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct
 <400> 182

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15
 His Arg Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25

<210> 183
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Lys(For)

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(For)

<400> 183

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
 1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 184

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> d-Thr

<400> 184

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 185

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> dAh

<400> 185

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 186

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys(PEG5000)

<400> 186

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 187

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 187

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser

20 25 30

Asn Thr Tyr

35

<210> 188

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 188

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 189

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 189

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 190

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 190

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 191

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 191

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 192

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 192

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 193

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 193

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 194

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Hse

<400> 194

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 195

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ahb

<400> 195

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210>

196

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Ahp

<400> 196

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 197

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Thr(OP03H2)

<400> 197

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 198

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Orn

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Orn

<400> 198

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 199

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Cit

<220>

><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cit

<400> 199

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 200

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hLys

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> hLys

<400> 200

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 201

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> L-Octylglycine

<400> 201

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu

1 5 10 15

Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr

20 25 30

Tyr

<210> 202

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-3,6-dioxaoctanoyl-Cys

<400> 202

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His

1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 203

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 203

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Met Leu Gly Arg Tyr Thr Gln Asp Phe

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 204

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 204

Asp Ser Asn Leu Ser Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 205

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 205

Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 206

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 206

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His

1 5 10 15
Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 207

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> 9Anc

<400> 207

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30
Xaa

<210> 208

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> L-octylglycine

<400> 208

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30
Xaa

<210> 209

<211> 32

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-isocaproyl-Lys

<400> 209

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 210

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> hArg

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> hArg

<400> 210

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 211

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 211

Phe Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 212

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Cit

<400> 212

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 213

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Orn

<400> 213

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 214

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 214

Ile Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 215

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Octylglycine

<400> 215

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 216

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocaproyl-Cys

<400> 216

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His

1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 217

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Cit

<400> 217

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 218

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> 4ABU

<400> 218

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

Xaa

<210> 219

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Isocaproyl-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> 4ABU

<400> 219

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

Xaa

<210> 220

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 220

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe

20 25 30

<210> 221

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400>

> 221

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe

20 25 30

<210> 222

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 222

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Arg Ser Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 223

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 223

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 224

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 224

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 225

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 225

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His

1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr

20 25 30

<210> 226

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 226

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Asn Phe Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr

20 25 30

Tyr

<210> 227

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 227

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Glu Thr Phe

20 25 30

<210> 228

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400>

> 228

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 229

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 229

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

<210> 230

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 230

Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu

1 5 10 15

Ser Arg Ser Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 231

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 231

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Ala Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 232

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 232

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Phe Leu

1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 233

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 233

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 234

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 234

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Met Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 235

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 235

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 236

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 236

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Asn Glu Tyr Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 237

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 237

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 238

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 238

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Glu Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 239

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 239

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Glu Phe Leu

1	5	10	15
His	Arg	Leu	Gln
Thr	Tyr	Pro	Arg
Thr	Asn	Thr	Gly
Ser	Asn	Thr	Tyr
20	25	30	

<210> 240

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 240

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Asp Tyr Leu

1	5	10	15
His	Arg	Leu	Gln
Thr	Tyr	Pro	Arg
Thr	Asn	Thr	Gly
Ser	Asn	Thr	Tyr
20	25	30	

<210> 241

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 241

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Gln Phe Leu

1	5	10	15
His	Arg	Leu	Gln
Thr	Tyr	Pro	Arg
Thr	Asn	Thr	Gly
Ser	Asn	Thr	Tyr
20	25	30	

<210> 242

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 242

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 243

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 243

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Phe His Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 244

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 244

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro

20 25 30

<210> 245

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 245

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu His

1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 246

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 246

Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 247

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 247

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Phe Asp Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 248

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 248

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Ala Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 249

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 249

Thr Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 250

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 250

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 251

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 251

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu

1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 252

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 252

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 253

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide construct

<400> 253

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30