



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월21일

(11) 등록번호 10-2783759

(24) 등록일자 2025년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 7/08 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 7/08 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7034808

(22) 출원일자(국제) 2016년04월29일

심사청구일자 2021년04월28일

(85) 번역문제출일자 2017년12월01일

(65) 공개번호 10-2018-0005675

(43) 공개일자 2018년01월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/030061

(87) 국제공개번호 WO 2016/178979

국제공개일자 2016년11월10일

(30) 우선권주장

62/156,077 2015년05월01일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2014131024 A2*

Akhter Hossain M. et al, Org. Biomol. Chem.,
7:pp.1547~1553 (2009)*

KR1020140026388 A

WO2014197720 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

아이언우드 파마슈티컬스, 인코포레이티드

미국 02110 매사추세츠 보스턴 썸머 스트리트 100
스위트 2300

(72) 발명자

커리, 마크, 지.

미국 01564 매사추세츠주 스틸링 홀 애비뉴 18

솔링가, 로버트

미국 02445 매사추세츠주 브록클린 아파트먼트 1
윈트롭 로드 139

라이티저, 크리스토퍼

미국 02474 매사추세츠주 알링턴 알톤 스트리트
51

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 결장 세정을 위한 조성물 및 위장 장애의 치료

(57) 요약

본 발명은 위장 장애의 치료를 위하여 또는 결장 정화를 위하여 유용한 펩타이드 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 위장 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법, 그리고 이를 달성하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이들 약제학적 조성물은 경구 투약 형태를 포함한다.

대표도

대표적인 펩타이드에 대한 활성 및 안정성 데이터

	활성		대사 안정성
	TMA 중 cGMP	GCCA 결합	RFP로 측정됨
시열번호 41	++	++	++
시열번호 47	+++	++	+
시열번호 42	++	++	+++
시열번호 64	++	++	++

기초 실험 (ST-ST 효과)

항목	파라미터	보통 (+)	양호(++)	우수(+++)
활성/평가	TMA 중 cGMP (EC ₅₀ pH 5.0)	> 150nM	50-150nM	<50nM
	GCCA 결합 (평균 IC ₅₀ pH 5.0)	ST 보다 약함	ST와 유사	ST 보다 우수
	생체내 약리학	ST 보다 약함	ST와 유사	ST 보다 우수
안정성	대사: 침식된 레조 장벽 (1시간에서의 잔류%)	< 50%	50-75%	75-100%

(52) CPC특허분류

A61K 9/0031 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 또는

(서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH,

여기서 Ag는 알릴글리신이고, Cth는 시스타티오닌인, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서, N-말단은 아세트산, 펜텐산, 바이오틴, 4-Mepip, C12 알킬 카복실산, C14 알킬 카복실산, C16 알킬 카복실산, 또는 C18 알킬 카복실산으로 캡핑된(capped) 것인, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, C-말단은 아마이드화된 것인, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서, 상기 펩타이드는 하기 아미노산 서열로 이루어지는 것이고:

(서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
 (서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
 (서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
 (서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
 (서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 또는
 (서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH,

여기서 Ag는 알릴글리신이고, Cth는 시스타티오닌인, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제4항에 있어서, N-말단은 아세트산, 펜텐산, 바이오틴, 4-Mepip, C12 알킬 카복실산, C14 알킬 카복실산, C16 알킬 카복실산, 또는 C18 알킬 카복실산으로 캐핑된 것인, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, C-말단은 아미드화된 것인, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 담체를 포함하는, 간질성 방광염, 방광 통증 증후군, 또는 자궁내막증을 치료하기 위한 약제학적 조성물로써, 상기 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
 (서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
 (서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
 (서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 또는

(서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH,

여기서 Ag는 알릴글리신이고, Cth는 시스타티오닌인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 펩타이드의 N-말단은 아세트산, 펜텐산, 4-Mepip, C12 알킬 카복실산, C14 알킬 카복실산, C16 알킬 카복실산 또는 C18 알킬 카복실산으로 캐핑되거나; 상기 펩타이드의 C-말단은 아마이드화되거나; 또는 이들의 임의의 조합인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 고형 투약 제형인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 고형 투약 제형으로서 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 11

유효 용량의 결장 정화 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 대장내시경 절차를 위한 준비로 대상체의 결장을 정화(cleansing)시키는 방법에 사용되는 결장 정화 조성물이며,

상기 결장 정화 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 담체, 및 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 상기 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 또는

(서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH,

여기서 Ag는 알릴글리신이고, Cth는 시스타티오닌인, 결장 정화 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 방법은,

- 유효한 제1 용량의 상기 결장 정화 조성물을 상기 대상체에게 경구 또는 직장 투여하는 단계; 및
- 유효한 제2 용량의 상기 결장 정화 조성물을 상기 대상체에 투여하여 상기 대상체의 상기 결장을 실질적으로 정화시키는 단계

를 더 포함하는 것인, 결장 정화 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 유효한 제2 용량이 상기 유효한 제1 용량이 투여된 후 아침에 투여되는 것인, 결장 정화 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제4항의 펩타이드를 제조하는 방법으로서, 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자를 수용하는 세포를 제공하는 단계, 펩타이드가 발현되는 조건 하에 세포를 배양하는 단계 및 발현된 펩타이드를 단리시키는 단계를 포함하는, 펩타이드를 제조하는 방법.

청구항 15

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항의 펩타이드를 제조하는 방법으로서, 상기 펩타이드를 화학적으로 합성하는 단계 및 합성된 펩타이드를 정제시키는 단계를 포함하는, 펩타이드를 제조하는 방법.

청구항 16

대장내시경 절차를 위한 준비로 대상체의 결장을 정화하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 담체, 및 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하되, 상기 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함하고:

(서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

(서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;

(서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH; 또는

(서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH,

여기서 Ag는 알릴글리신이고, Cth는 시스타티오닌인, 약제학적 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

발명의 기술분야

[0002]

본 발명은 결장 정화(colon cleansing) 및 위장관 및 기타 내장 기관의 장애의 치료용의 펩타이드, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0003]

우선권 주장

[0004]

본 출원은 미국 가특허 출원 제62/156,077호(출원일: 2015년 5월 1일)에 대한 35 USC § 119(e) 하의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0005]

서열목록

[0006]

본 출원은 2016년 4월 28일자로 작성된 "IW154PCT1Sequence_ST25.txt"(45.1 킬로바이트)라는 명칭의 서열목록을 이의 전체로 참고로 포함하며, 본 출원과 함께 전자적으로 제출한다.

배경 기술

[0007]

미국에서는 매년 약 1,500만 건의 대장내시경 검사가 실시되고 있으며, 모두 적절한 결장 준비를 필요로 한다. 부적절한 장(bowel) 준비는 대장내시경 검사의 약 20%에서 보고되었다. 부적절한 장 준비는 선종 검출을 낮추고 절차 시간이 길어지며, 검사 간격이 짧아진다. 결과적으로, 대장 암의 위험을 줄이기 위해 광범위한 환자 집단이 신뢰성 있고 효과적으로 대장 내시경 검사를 받을 수 있게 하는 안전하고 효과적이며 잘 견디는 결장 준비가 필요하다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 결장 정화뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 기타 병태 및 질환의 치료를 위한 펩타이드, 조성물, 및 관련 방법을 특징으로 한다. 일 실시형태에 있어서, 펩타이드는 대장내시경 처치를 위하여 대상체를 준비하는데 이용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 수술, 예컨대, 장 수술을 위하여 대상체를 준비하는데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 펩타이드는 결장암, 유전성 비용종증 결장직장암(HNPCC), 즉, 린치 증후군, 위마비(GP), 용종, 통증, 일반적 복통, 수술후 장폐색증, 오피오이드-유발성 변비, 가능성 소화불량, SUDD(증상이 있는 합병증을 수반하지 않는 게실병) 및 SCAD(게실증과 연관된 구역 결장염)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 게실병, 게실증, 설사-우세형 과민성 대장 증후군, 과민성 대장 증후군(IBS)과 연관된 통증, 궤양성 결장염, 궤양성 직장염, 크론병, 염증성 장 질환(IBD), 만성 또는 급성 방사선 원발성, 직장 통증, 만성 직장통, 일과성 직장통, 항문통증, 만성 치열, 수술후 항문통증, 과활동성 방광 증후군, 스트레스성 실금, 간질성 방광염, 방광 통증 증후군, 결장직장암, 암과 연관된 통증, 일반적 골반 통증, 자궁내막증, 고환통, 만성 전립선염, 전립선통, 외음부통, 요도 증후군, 음경 통증, 항문주위 통증 및 기타 위장 및 내장 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0009] 본 발명의 일 양상은 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 펩타이드는 하기 아미노산 서열:
- [0010] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Ala₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Gly₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ (서열번호 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고; 여기서
- [0011] Xaa₁은 BE이거나 또는 부재(absent)하고;
- [0012] Xaa₂는 BK, Asn이거나 또는 부재하고;
- [0013] Xaa₃은 Asn, Ser이거나 또는 부재하고;
- [0014] Xaa₄는 Ser이거나 또는 부재하고;
- [0015] Xaa₅는 Ser, Asn, Ile, BE이거나 또는 부재하고;
- [0016] Xaa₆은 Tyr, Asp, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), BK이거나 또는 부재하고;
- [0017] Xaa₇은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Asp이고;
- [0018] Xaa₈은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 페니실라민(Pen), 또는 알릴글리신(Ag)이고;
- [0019] Xaa₉는 GLu, Asp, Ser, Thr, 또는 Gln이고;
- [0020] Xaa₁₀은 Leu, 사이클로헥실알라닌(Cha), Phe, 또는 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이고;
- [0021] Xaa₁₁은 Cys, Ag, 또는 페니실라민(Pen)이고;
- [0022] Xaa₁₂는 Cys, 알릴글리신(Ag), Hag, Cth, Dpr, 또는 Val이고;
- [0023] Xaa₁₃은 Asn 또는 Leu이고;
- [0024] Xaa₁₄는 Pro, Val, 사르코신(Sar), Leu, 또는 하이드록시프롤린(OH-Pro)이고;
- [0025] Xaa₁₆은 Cys, Ag, Pen 또는 Cth이고;
- [0026] Xaa₁₇은 Tyr, Thr, 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), Phe, Ser, 또는 Ala이고;
- [0027] Xaa₁₉는 Cys, Ag 또는 Pen이고;
- [0028] Xaa₂₀은 Tyr, Leu, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), 사이클로헥실알라닌(Cha), D-Tyr, N-메틸 Tyr(Nme-Tyr)이거나 또는 부재하고;
- [0029] Xaa₂₁은 부재하거나 또는 Asn이되;

- [0030] 적어도 하나의 Xaa는 BE, BK, (4-F)Phe, Cth, Ag, Hag, Pen, Cha, Sar, Dpr, 또는 OH-Pro이고; 그리고
- [0031] 펩타이드는 Xaa₇과 Xaa₁₂, Xaa₈과 Xaa₁₆, 그리고 Xaa₁₁과 Xaa₁₉ 사이에 공유 결합을 함유한다.
- [0032] 본 발명의 제2 양상은 본 발명의 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0033] 본 발명의 제3 양상은, 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 위장 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 위장 장애 및 통증의 치료, 또는 대장내시경을 위한 준비로서 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 고형의 경구 조성물이다.
- [0034] 본 발명의 하나 이상의 실시형태의 상세는 수반되는 상세한 설명에 기술된다.

도면의 간단한 설명

- [0035] 도 1은 대표적인 펩타이드에 대한 활성 및 안정성 결과를 예시한다.
- 도 2는 서열번호 3 내지 7에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 3은 서열번호 8 내지 10에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 4는 서열번호 12 내지 13 및 23 내지 27에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 5는 서열번호 28 내지 34에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 6은 서열번호 35 내지 37, 39 및 44에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 7은 서열번호 2 및 40 내지 42에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 8은 서열번호 43에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 9는 서열번호 44 내지 47에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 10은 서열번호 45, 48 및 51 내지 52에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 11은 서열번호 12, 13, 27, 47 및 53에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 12는 오리지날 시험, 오리지날 시험의 반복, 및 제2 칭량과 함께 서열번호 47에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 13은 서열번호 54 내지 59에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 14는 서열번호 60 내지 64에 대한 GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.
- 도 15는 서열번호 62 및 47에 대한 생체내 래트 십이지장 루프 검정의 결과를 예시한다.
- 도 16은 서열번호 62 및 47에 대한 래트 십이지장 루프 용적 시험의 결과를 예시한다.
- 도 17은 ST 코어와의 비교에서 서열번호 2 및 47에 대한 마우스 장 통과 (mGIT) 검정의 결과를 예시한다.
- 도 18은 서열번호 67 및 69에 대한 생체내 결찰된 래트 루프 검정의 결과를 예시한다.
- 도 19는 서열번호 67 및 69에 대한 생체내 결찰된 래트 루프 용적 시험의 결과를 예시한다.
- 도 20은 서열번호 2, 26, 43, 47 및 53에 대한 시험관내 래트 장액(RIF) 검정의 결과를 예시한다.

도 21은 서열번호 60 내지 66에 대한 시험관내 RIF 검정의 결과를 예시한다.

도 22는 서열번호 47, 62, 67 및 69에 대한 생체내 RIF 검정의 결과를 예시한다.

도 23은 대표적인 펩타이드에 대해서 수행된 상이한 검정의 결과를 예시한다.

도 24는 서열번호 14 내지 22에 대한 T84 세포 검정에서의 cGMP 축적의 결과를 예시한다.

도 25는 서열번호 2, 7 및 11에 대한 마우스 장 통과 검정의 결과를 예시한다.

도 26은 서열번호 47에 대한 마우스에 대한 마우스 장 통과 검정의 결과를 예시한다.

도 27은 서열번호 62, 67 및 69에 대한 마우스 장 통과 검정의 결과를 예시한다.

이들 도면은 예로서 제공되며 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

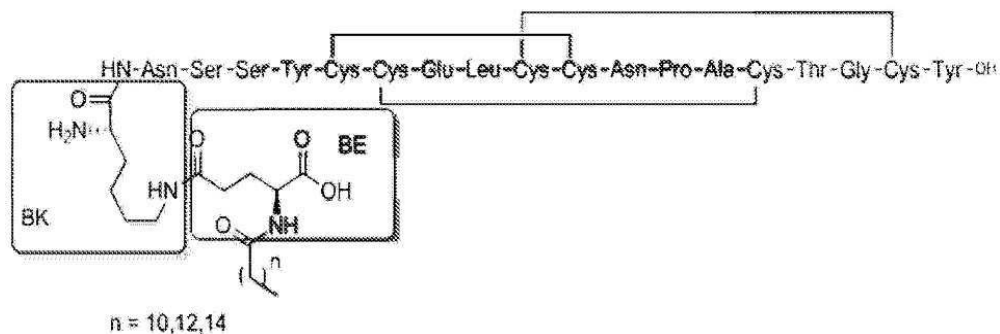
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 구아닐레이트 사이클라제 C(GC-C)는 위 및 장 내의 상피 세포의 정점 표면에 위치한 막관통 수용체이다. 이 수용체는 세포의 리간드-결합 도메인, 단일 막관통 영역 및 C-말단 구아닐릴 사이클라제 도메인을 갖는다. 리간드가 GC-C의 세포의 도메인에 결합할 때, 세포내 촉매 도메인은 GTP로부터 cGMP의 생성을 촉매한다. 생체 내에서, 세포내 cGMP의 이러한 증가는 염화물 및 중탄산염이 장 내강으로의 분비 증가, 내강 내 pH 증가, 내강내 나트륨 흡수의 감소, 유체 분비의 증가, 장내 통과와 축진을 초래하는 사건의 연쇄 반응을 개시시킨다. 상피로부터 점막 및 내강으로 양방향으로 분비되는 cGMP는 또한 구심성 C 섬유 점화를 감소시키는 것으로 나타 났으며, 이는 내장 통증에 대한 GC-C 작용제의 관찰된 진통 효과에 대한 잠재적 기전을 시사한다.

[0037] 변비를 가진 과민성 대장 증후군(IRS-c) 및 만성 특발성 변비(CIC)의 치료를 위하여 미국에서 현재 승인되고 경구로 투여되는 펩타이드 GC-C 작용제인 리나클로타이드(linaclotide)는, (1) 저감된 내장 통증, (2) 저감된 팽만감, 및 (3) 증가된 GI 통과를 포함하는 보다 낮은 GI 생리학에 대해서 많은 효과를 지니며, 이것은 증가된 대변 빈도 및 개선된 대변 점조도로 이어질 수 있다. 경구 투여된 리나클로타이드는 내강 표면에서 GC-C 수용체를 활성화시킴으로써 국소적을 작용한다. 따라서, 리나클로타이드의 임상시험으로부터의 결과뿐만 아니라 리나클로타이드 및 관련된 펩타이드에 의해 행해왔던 전임상 연구는, GC-C 펩타이드 작용제가 치료적으로 사용될 수 있음을 시사한다. 본 명세서에서 기재되고 청구된 펩타이드는 GC-C 수용체를 결합시키고 활성화시킬 수 있거나 또는 GC-C 펩타이드 작용제로서 특성 규명될 수 있다.

[0038] 정의

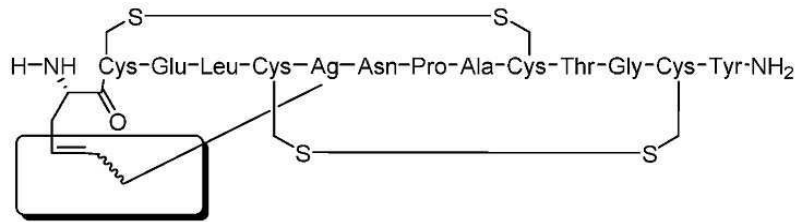
[0039] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, C12는 C12 알킬 카복실산이고, C14는 C14 알킬 카복실산이고, C16은 C16 알킬 카복실산이고, C18은 C18 알킬 카복실산이고, (4-F)Phe는 4-플루오로페닐알라닌이고, Cth는 시스타티오닌이고, Ag는 알릴글리신이고, Hag는 저감된 다이카바 결합(dicarba bond)을 가진 알릴글리신이고, Pent는 펜텐산이고, Pen은 페니실라민이고, Cha는 사이클로헥실알라닌이고, Sar은 사르코신이고, OH-Pro는 하이드록시프로린이고, Nme-Tyr는 N-메틸 티로신이고, 4-Mepip는 1-메틸-피페리딘-4-카복실산이고, Dpr은 다이-아미노프로피온산이고, BE는 결사슬 카복실산이 펩타이드 연쇄를 형성하는 글루탐산이고, 그리고 BK는 결사슬 아민이 펩타이드 연쇄를 형성하는 라이신이다. BE BK 결합 패턴의 일례는 다음과 같을 것이다:



[0040]

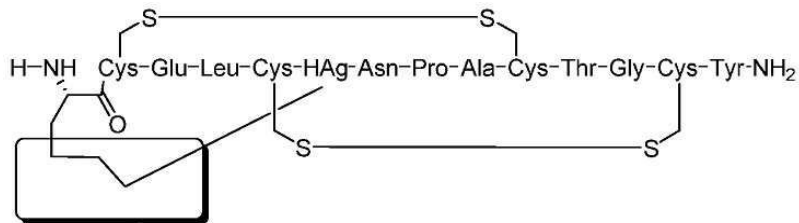
[0041] 펩타이드 결합의 추가적인 예는 제한 없이 하기를 포함한다:

[0042] I. 다이카바



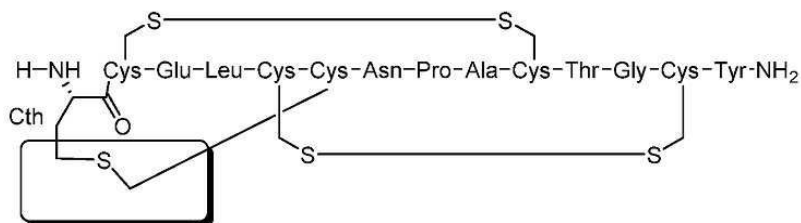
[0043]

[0044] II. Hag-Hag



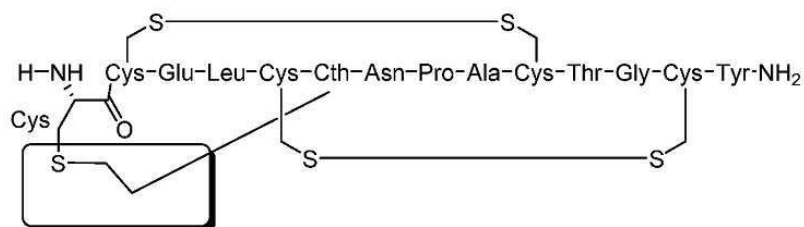
[0045]

[0046] III. Cth-C



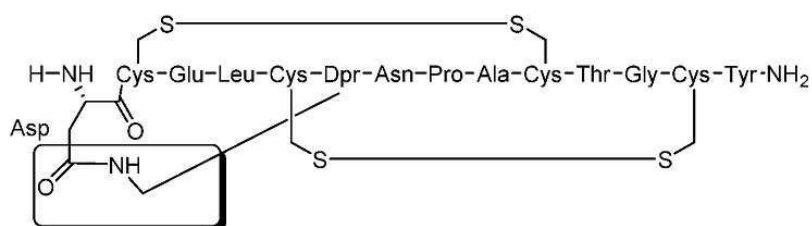
[0047]

[0048] IV. C-Cth



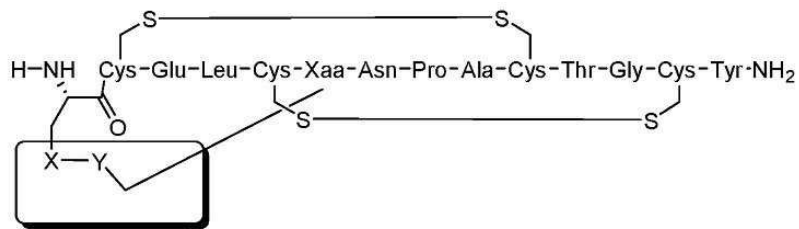
[0049]

[0050] V. D-Dpr(락탐 결합)



[0051]

[0052] VI.



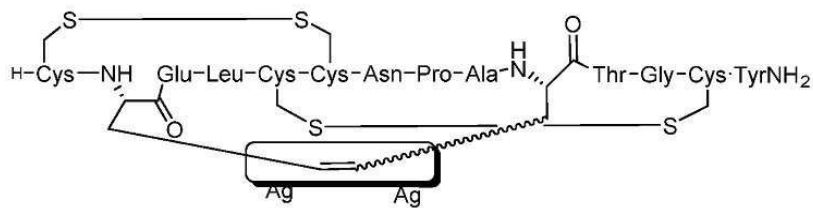
X = CH, Y = CH
X = CH₂, Y = CH₂
X = CH₂, Y = S
X = S, Y = CH₂
X = CO, Y = NH

기타

X = Se, Y = Se
X = CH₂, Y = Se
X = Se, Y = CH₂
X = CH₂, Y = O
X = O, Y = CH₂
X = NH, Y = CO

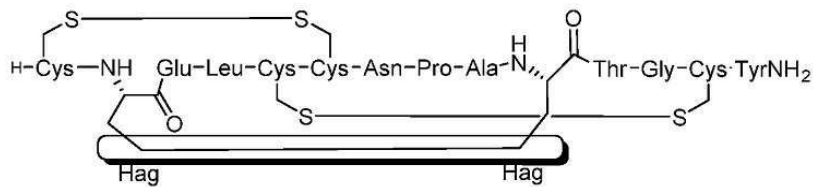
[0053]

[0054] VII. Ag-Ag (2, -10)



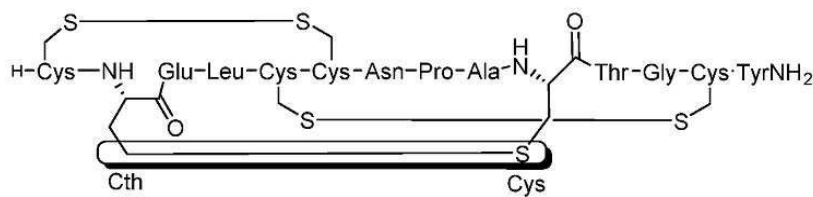
[0055]

[0056] VIII. Hag-Hag (2, -10)



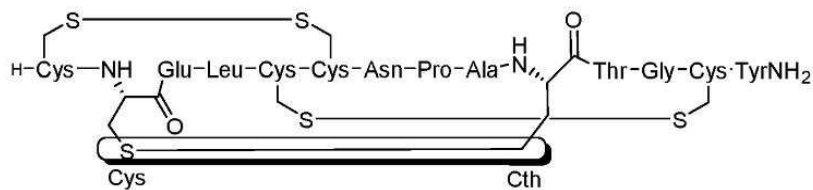
[0057]

[0058] IX. Cth-C (2, -10)



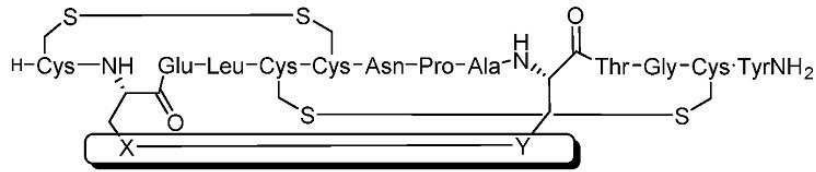
[0059]

[0060] X. C-Cth (2, -10)



[0061]

[0062] XI. (2,-10)



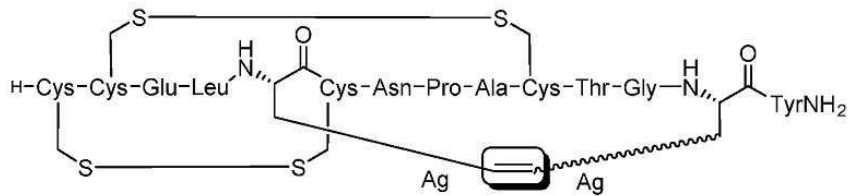
X = CH, Y = CH
X = CH₂, Y = CH₂
X = CH₂, Y = S
X = S, Y = CH₂

기타

X = Se, Y = Se
X = CH₂, Y = Se
X = Se, Y = CH₂
X = CH₂, Y = O
X = O, Y = CH₂
X = CO, Y = NH
X = NH, Y = CO

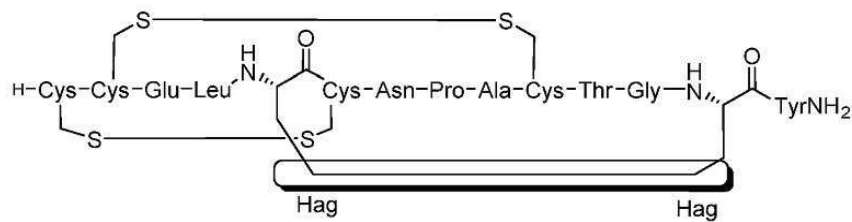
[0063]

[0064] XII. Ag-Ag (5,-13)



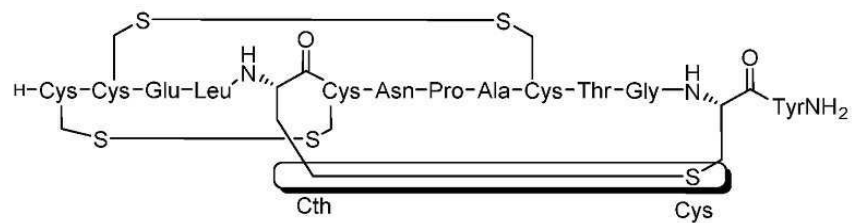
[0065]

[0066] XIII. Hag-Hag (5,-13)



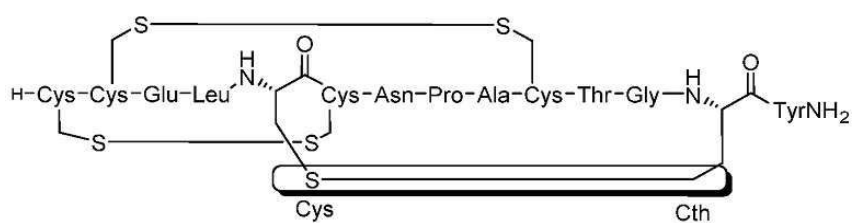
[0067]

[0068] XIV. Cth-C (5,-13)



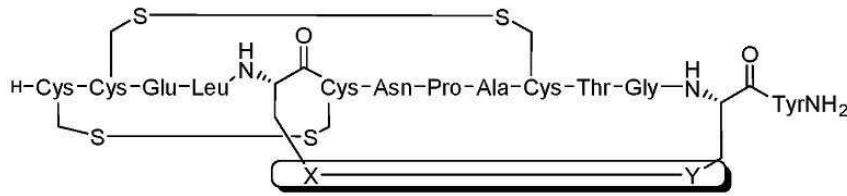
[0069]

[0070] XV. C-Cth (5,-13)



[0071]

[0072] XVI. (5,-13)



X = CH, Y = CH
X = CH₂, Y = CH₂
X = CH₂, Y = S
X = S, Y = CH₂

기타
X = Se, Y = Se
X = CH₂, Y = Se
X = Se, Y = CH₂
X = CH₂, Y = O
X = O, Y = CH₂
X = CO, Y = NH
X = NH, Y = CO

[0073]

[0074] 펩타이드

[0075] 일 양상에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법에 유용한 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 여기서 펩타이드는 하기 아미노산 서열:

[0076] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Ala₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Gly₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ (서열번호 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고;

[0077] Xaa₁은 BE이거나 또는 부재하고;

[0078] Xaa₂는 BK, Asn이거나 또는 부재하고;

[0079] Xaa₃은 Asn, Ser이거나 또는 부재하고;

[0080] Xaa₄는 Ser이거나 또는 부재하고;

[0081] Xaa₅는 Ser, Asn, Ile, BE이거나 또는 부재하고;

[0082] Xaa₆은 Tyr, Asp, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), BK이거나 또는 부재하고;

[0083] Xaa₇은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Asp이고;

[0084] Xaa₈은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 페니실라민(Pen), 또는 알릴글리신(Ag)이고;

[0085] Xaa₉는 GLu, Asp, Ser, Thr, 또는 Gln이고;

[0086] Xaa₁₀은 Leu, 사이클로헥실알라닌(Cha), Phe, 또는 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이고;

[0087] Xaa₁₁은 Cys, Ag, 또는 페니실라민(Pen)이고;

[0088] Xaa₁₂는 Cys, 알릴글리신(Ag), Hag, Cth, Dpr, 또는 Val이고;

[0089] Xaa₁₃은 Asn 또는 Leu이고;

[0090] Xaa₁₄는 Pro, Val, 사르코신(Sar), Leu, 또는 하이드록시프로린(OH-Pro)이고;

[0091] Xaa₁₆은 Cys, Ag, Pen 또는 Cth이고;

[0092] Xaa₁₇은 Tyr, Thr, 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), Phe, Ser, 또는 Ala이고;

- [0093] Xaa₁₉는 Cys, Ag 또는 Pen이고;
- [0094] Xaa₂₀은 Tyr, Leu, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), 사이클로헥실알라닌(Cha), D-Tyr, N-메틸 Tyr(Nme-Tyr)이거나 또는 부재하고;
- [0095] Xaa₂₁은 부재하거나 또는 Asn이되;
- [0096] 적어도 하나의 Xaa는 BE, BK, (4-F)Phe, Cth, Ag, Hag, Pen, Cha, Sar, Dpr, 또는 OH-Pro이고; 그리고
- [0097] 펩타이드는 Xaa₇과 Xaa₁₂, Xaa₈과 Xaa₁₆, 그리고 Xaa₁₁과 Xaa₁₉ 사이에 공유 결합을 함유한다.
- [0098] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드의 N-말단은 N-말단에서 아세틸화되거나 변형되어 펩타이드에 부가된 안정성을 제공한다. 다른 실시형태에 있어서, N-말단은 펜텐산, 바이오틴, 4-Mepip(1-메틸-4-카복실산), C12 알킬 카복실산, C14 알킬 카복실산, C16 알킬 카복실산, 또는 C18 알킬 카복실산으로 캡핑된다(capped). 몇몇 실시형태에 있어서, 펩탄산의 C=C 이중 결합은 다른 C=C 이중 결합과 고리화되어 다이카바 결합을 형성할 수 있다.
- [0099] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드의 C-말단은 C-말단에서 아미드화되거나 변형되어 펩타이드에 부가된 안정성을 제공한다.
- [0100] 또 다른 실시형태에 있어서, 펩타이드의 N-말단은 아세틸화되거나 캡핑화되고 C-말단은 아미드화된다.
- [0101] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 잔기들 사이의 다이카바 결합(CH₂-CH=CH-CH₂) 또는 본 명세서에 기재된 다른 공유 결합은 펩타이드를 안정화시키는데 유용할 수 있다. 다이카바 결합 및 본 명세서에 기재된 다른 공유 결합은 몇몇 경우에 다이설파이드 결합보다 펩타이드의 더 큰 안정성을 제공할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 다이카바 결합은 환원된 (CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)일 수 있다.
- [0102] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드의 증대된 안정성은 연장된 시간 기간 동안 실온에서 저장을 허용한다.
- [0103] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₇ 및 Xaa₁₂는 둘 다 Ag이고 다이카바 결합(다이카바 결합)이 Ag₇과 Ag₁₂ 사이에 존재하며; Xaa₇ 및 Xaa₁₂는 둘 다 Cys이고 다이설파이드 결합이 Cys₇과 Cys₁₂ 사이에 존재하거나; Xaa₈ 및 Xaa₁₆은 둘 다 Cys이고 다이설파이드 결합이 Cys₈과 Cys₁₆ 사이에 존재하거나; Xaa₁₁ 및 Xaa₁₉는 둘 다 Cys이고 다이설파이드 결합은 Cys₁₁과 Cys₁₉ 사이에 존재하거나; 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0104] 다른 실시형태에 있어서, Xaa₇은 Cth이고, Xaa₁₂는 Cys이고 결합이 Cth₇과 Cys₁₂ 사이에 존재하고; Xaa₈은 Cth이고, Xaa₁₆은 Cys이며 결합이 Cth₈과 Cys₁₆ 사이에 존재하거나; 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0105] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₇은 알릴글리신 또는 Cys이다.
- [0106] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₈은 Cys 또는 시스타티오닌이다.
- [0107] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₉는 GLu이다.
- [0108] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₀은 Leu이다.
- [0109] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₂는 Cys 또는 알릴글리신이다.
- [0110] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₄는 Val 또는 Pro이다.
- [0111] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₇은 Tyr 또는 Thr이다.
- [0112] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂₀은 Tyr이거나 또는 부재한다.
- [0113] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂₁은 부재한다.
- [0114] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁은 부재하고; Xaa₂는 부재하고; Xaa₃은 부재하고; Xaa₄는 부재하고; Xaa₅는 부재하고; Xaa₆은 부재하고; Xaa₇은 Ag, Cys 또는 Cth이고; Xaa₈은 Cys 또는 Cth이고; Xaa₉는 GLu이고; Xaa₁₀은 Leu이

고; Xaa₁₂는 Ag 또는 Cys이고; Xaa₁₄는 Val 또는 Pro이고; Xaa₁₇은 Tyr 또는 Thr; 및 Xaa₂₀은 Tyr이거나 또는 부재한다.

- [0115] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₄는 Pro가 아니다.
- [0116] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₇은 Phe가 아니다.
- [0117] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은이 제공되되, 여기서 펩타이드는 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- [0118] (서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0119] (서열번호 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0120] (서열번호 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0121] (서열번호 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0122] (서열번호 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0123] (서열번호 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0124] (서열번호 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0125] (서열번호 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-NH₂;
- [0126] (서열번호 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-NH₂;
- [0127] (서열번호 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0128] (서열번호 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0129] (서열번호 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH₂;
- [0130] (서열번호 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0131] (서열번호 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0132] (서열번호 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0133] (서열번호 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0134] (서열번호 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH₂;
- [0135] (서열번호 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0136] (서열번호 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0137] (서열번호 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0138] (서열번호 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0139] (서열번호 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0140] (서열번호 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0141] (서열번호 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0142] (서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

- [0143] (서열번호 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0144] (서열번호 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0145] (서열번호 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH₂;
- [0146] (서열번호 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH₂;
- [0147] (서열번호 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0148] (서열번호 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH₂;
- [0149] (서열번호 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0150] (서열번호 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH₂;
- [0151] (서열번호 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH₂;
- [0152] (서열번호 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0153] (서열번호 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0154] (서열번호 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0155] (서열번호 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0156] (서열번호 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- [0157] (서열번호 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- [0158] (서열번호 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- [0159] (서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0160] (서열번호 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0161] (서열번호 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0162] (서열번호 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0163] (서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0164] (서열번호 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- [0165] (서열번호 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0166] (서열번호 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0167] (서열번호 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0168] (서열번호 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0169] (서열번호 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0170] (서열번호 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0171] (서열번호 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0172] (서열번호 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0173] (서열번호 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;

- [0174] (서열번호 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0175] (서열번호 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0176] (서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0177] (서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0178] (서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0179] (서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0180] (서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0181] (서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0182] (서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0183] (서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0184] (서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0185] (서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0186] (서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0187] (서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0188] (서열번호 72) H-Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;
- [0189] (서열번호 73) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0190] (서열번호 74) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0191] (서열번호 75) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0192] (서열번호 76) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0193] (서열번호 77) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0194] (서열번호 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0195] (서열번호 79) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;
- [0196] (서열번호 80) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0197] (서열번호 81) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;
- [0198] (서열번호 82) H-Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;
- [0199] (서열번호 83) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0200] (서열번호 84) H-Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0201] (서열번호 85) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0202] (서열번호 86) H-Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0203] (서열번호 87) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0204] (서열번호 88) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0205] (서열번호 89) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;

- [0206] (서열번호 90) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0207] (서열번호 91) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂; 또는
- [0208] (서열번호 92) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH,
- [0209] 여기서 Ac-는 아세틸화된 N-말단을 나타내고, Pent-는 펜텐산으로 캐핑된 N-말단을 나타내고, 바이오틴-은 바이오틴으로 캐핑된 N-말단을 나타내고, 4-Mepip는 4-Mepip(1-메틸-피페리딘-4-카복실산)로 캐핑된 N-말단을 나타내고, C12-는 C12 알킬 카복실산으로 캐핑된 N-말단을 나타내고, C14-는 C14 알킬 카복실산으로 캐핑된 N-말단을 나타내고, C16-은 C16 알킬 카복실산으로 캐핑된 N-말단을 나타내고, C18-은 C18 알킬 카복실산으로 캐핑된 N-말단을 나타내고, H-는 미변형된 N-말단을 나타내고, -NH₂는 아마이드화된 C-말단 -COOH는 미변형된 C-말단을 나타낸다.
- [0210] 추가의 실시형태에 있어서, 두 Ag 잔기 사이의 다이카바 결합은 다이카바 결합에서 *시스* 또는 *트랜스* 이성질체일 수 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 다이카바 결합의 *시스* 이성질체는 C=C 이중 결합의 동일 측 상에 두 수소 원자를 갖고, 다이카바 결합의 *트랜스* 이성질체는 C=C 이중 결합의 반대 측 상에 수소 원자를 갖는다.
- [0211] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 펩타이드는 50, 40, 30 또는 20개 이하의 아미노산을 포함하는 펩타이드를 포함한다. 추가의 실시형태에 있어서, 펩타이드 19, 18, 17, 16, 15 또는 14개 이하의 아미노산을 포함한다.
- [0212] 다른 양상에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 펩타이드는 하기 아미노산 서열:
- [0213] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Ala₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Gly₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ (서열번호 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어지고;
- [0214] Xaa₁은 BE이거나 또는 부재하고;
- [0215] Xaa₂는 BK, Asn이거나 또는 부재하고;
- [0216] Xaa₃은 Asn, Ser이거나 또는 부재하고;
- [0217] Xaa₄는 Ser이거나 또는 부재하고;
- [0218] Xaa₅는 Ser, Asn, Ile, BE이거나 또는 부재하고;
- [0219] Xaa₆은 Tyr, Asp, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), BK이거나 또는 부재하고;
- [0220] Xaa₇은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Asp이고;
- [0221] Xaa₈은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 페니실라민(Pen), 또는 알릴글리신(Ag)이고;
- [0222] Xaa₉는 GLu, Asp, Ser, Thr, 또는 Gln이고;
- [0223] Xaa₁₀은 Leu, 사이클로헥실알라닌(Cha), Phe, 또는 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이고;
- [0224] Xaa₁₁은 Cys, Ag, 또는 페니실라민(Pen)이고;
- [0225] Xaa₁₂는 Cys, 알릴글리신(Ag), Hag, Cth, Dpr, 또는 Val이고;
- [0226] Xaa₁₃은 Asn 또는 Leu이고;
- [0227] Xaa₁₄는 Pro, Val, 사르코신(Sar), Leu, 또는 하이드록시프롤린(OH-Pro)이고;
- [0228] Xaa₁₆은 Cys, Ag, Pen 또는 Cth이고;

- [0229] Xaa₁₇은 Tyr, Thr, 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), Phe, Ser, 또는 Ala이고;
- [0230] Xaa₁₉는 Cys, Ag 또는 Pen이고;
- [0231] Xaa₂₀은 Tyr, Leu, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), 사이클로헥실알라닌(Cha), D-Tyr, N-메틸 Tyr(Nme-Tyr)이거나 또는 부재하고;
- [0232] Xaa₂₁은 부재하거나 또는 Asn이고;
- [0233] 적어도 하나의 Xaa는 BE, BK, (4-F)Phe, Cth, Ag, Hag, Pen, Cha, Sar, Dpr, 또는 OH-Pro이며,
- [0234] 펩타이드는 Xaa₇ 및 Xaa₁₂, Xaa₈ 및 Xaa₁₆, 그리고 Xaa₁₁과 Xaa₁₉ 사이에 공유 결합을 함유한다.
- [0235] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드의 N-말단은 아세틸화되어 펩타이드에 부가된 안정성을 제공한다. 다른 실시형태에 있어서, N-말단은 펜텐산, 바이오틴, 4-Mepip(1-메틸-피페리딘-4-카복실산), C12 알킬 카복실산, C14 알킬 카복실산, C16 알킬 카복실산, 또는 C18 알킬 카복실산으로 캐핑된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 펜텐산의 C=C 이중 결합은 다른 C=C 이중 결합과 고리화되어 다이카바 결합을 형성할 수 있다.
- [0236] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드의 C-말단은 아마이드화되어 펩타이드에 부가된 안정성을 제공한다.
- [0237] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₇ 및 Xaa₁₂는 둘 다 Ag이고 다이카바 결합이 Ag₇과 Ag₁₂ 사이에 존재하거나; Xaa₇ 및 Xaa₁₂는 둘 다 Cys이고 다이설파이드 결합이 Cys₇과 Cys₁₂ 사이에 존재하거나; Xaa₈ 및 Xaa₁₆은 둘 다 Cys이고 다이설파이드 결합이 Cys₈과 Cys₁₆ 사이에 존재하거나; Xaa₁₁ 및 Xaa₁₉는 둘 다 Cys이고 다이설파이드 결합이 Cys₁₁과 Cys₁₉ 사이에 존재하거나, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0238] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₇은 알릴글리신 또는 Cys이다.
- [0239] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₈은 Cys 또는 시스타티오닌이다.
- [0240] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₉는 GLu이다.
- [0241] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₀은 Leu이다.
- [0242] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₂는 Cys 또는 알릴글리신이다.
- [0243] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₄는 Val 또는 Pro이다.
- [0244] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁₇은 Tyr 또는 Thr이다.
- [0245] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂₀은 Tyr이거나 또는 부재한다.
- [0246] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₂₁은 부재한다.
- [0247] 몇몇 실시형태에 있어서, Xaa₁은 부재하고; Xaa₂는 부재하고; Xaa₃은 부재하고; Xaa₄는 부재하고; Xaa₅는 부재하고; Xaa₆은 부재하고; Xaa₇은 Ag, Cys 또는 Cth이고; Xaa₈은 Cys 또는 Cth이고; Xaa₉는 GLu이고; Xaa₁₀은 Leu이고; Xaa₁₂는 Ag 또는 Cys이고; Xaa₁₄는 Val 또는 Pro이고; Xaa₁₇은 Tyr 또는 Thr이고; 및 Xaa₂₀은 Tyr이거나 또는 부재한다.
- [0248] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공되되, 펩타이드는 하기 아미노산 서열로 이루어진다:
- [0249] (서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0250] (서열번호 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0251] (서열번호 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

- [0252] (서열번호 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0253] (서열번호 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0254] (서열번호 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0255] (서열번호 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0256] (서열번호 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-NH₂;
- [0257] (서열번호 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-NH₂;
- [0258] (서열번호 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0259] (서열번호 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0260] (서열번호 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH₂;
- [0261] (서열번호 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0262] (서열번호 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0263] (서열번호 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0264] (서열번호 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0265] (서열번호 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH₂;
- [0266] (서열번호 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0267] (서열번호 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0268] (서열번호 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0269] (서열번호 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0270] (서열번호 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0271] (서열번호 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0272] (서열번호 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0273] (서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0274] (서열번호 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0275] (서열번호 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0276] (서열번호 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH₂;
- [0277] (서열번호 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH₂;
- [0278] (서열번호 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0279] (서열번호 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH₂;
- [0280] (서열번호 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0281] (서열번호 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH₂;

- [0282] (서열번호 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH₂;
- [0283] (서열번호 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0284] (서열번호 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0285] (서열번호 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0286] (서열번호 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0287] (서열번호 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- [0288] (서열번호 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- [0289] (서열번호 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- [0290] (서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0291] (서열번호 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0292] (서열번호 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0293] (서열번호 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0294] (서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0295] (서열번호 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- [0296] (서열번호 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0297] (서열번호 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0298] (서열번호 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0299] (서열번호 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0300] (서열번호 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0301] (서열번호 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0302] (서열번호 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0303] (서열번호 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0304] (서열번호 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;
- [0305] (서열번호 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0306] (서열번호 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0307] (서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0308] (서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0309] (서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0310] (서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0311] (서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0312] (서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0313] (서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

- [0314] (서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0315] (서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0316] (서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0317] (서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0318] (서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0319] (서열번호 72) H-Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;
- [0320] (서열번호 73) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0321] (서열번호 74) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0322] (서열번호 75) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0323] (서열번호 76) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0324] (서열번호 77) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0325] (서열번호 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0326] (서열번호 79) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;
- [0327] (서열번호 80) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0328] (서열번호 81) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;
- [0329] (서열번호 82) H-Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;
- [0330] (서열번호 83) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0331] (서열번호 84) H-Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0332] (서열번호 85) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0333] (서열번호 86) H-Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0334] (서열번호 87) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0335] (서열번호 88) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0336] (서열번호 89) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;
- [0337] (서열번호 90) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0338] (서열번호 91) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂; 또는
- [0339] (서열번호 92) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH.
- [0340] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 방법에 유용한 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 펩타이드는 하기 아미노산 서열:
- [0341] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Cys₁₁ Xaa₁₂ Asn₁₃ Xaa₁₄ Ala₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇ Gly₁₈ Cys₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ (서열번호 93), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하거나 이로 이루어지고; 여기서
- [0342] Xaa₁은 BE이거나 또는 부재하고;
- [0343] Xaa₂는 BK이거나 또는 부재하고;
- [0344] Xaa₃은 Asn이거나 또는 부재하고;

- [0345] Xaa₄는 Ser이거나 또는 부재하고;
- [0346] Xaa₅는 Ser, Asn, Ile이거나, 또는 부재하고;
- [0347] Xaa₆은 Tyr, Asp, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이거나, 또는 부재하고;
- [0348] Xaa₇은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Asp이고;
- [0349] Xaa₈은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 페니실라민(Pen), 또는 알릴글리신(Ag)이고;
- [0350] Xaa₉는 GLu, Asp, Ser, Thr, 또는 Gln이고;
- [0351] Xaa₁₀은 Leu, 사이클로헥실알라닌(Cha), Phe, 또는 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이고;
- [0352] Xaa₁₂는 Cys, 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Val이고;
- [0353] Xaa₁₄는 Pro, Val, 사르코신(Sar), Leu, 또는 하이드록시프롤린(OH-Pro)이고;
- [0354] Xaa₁₇은 Tyr, Thr, 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), Phe, 또는 Ala이고;
- [0355] Xaa₂₀은 Tyr, Leu, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), 사이클로헥실알라닌(Cha), D-Tyr, N-메틸 Tyr(Nme-Tyr)이거나 또는 부재하고;
- [0356] Xaa₂₁은 부재하거나 또는 Asn이고;
- [0357] 적어도 하나의 Xaa는 BE, BK, (4-F)Phe, Cth, Ag, Hag, Pen, Cha, Sar, 또는 OH-Pro이고; 그리고
- [0358] 펩타이드는 Xaa₇과 Xaa₁₂, Xaa₈과 Cys₁₆, 그리고 Cys₁₁과 Cys₁₉ 사이에 공유 결합을 함유한다.
- [0359] 추가의 실시형태에 있어서, 본 발명은 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하되, 펩타이드는 하기 아미노산 서열:
- [0360] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Cys₁₁ Xaa₁₂ Asn₁₃ Xaa₁₄ Ala₁₅ Cys₁₆ Xaa₁₇ Gly₁₈ Cys₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ (서열번호 93), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하거나 이로 이루어지고; 여기서
- [0361] Xaa₁은 BE이거나 또는 부재하고;
- [0362] Xaa₂는 BK이거나 또는 부재하고;
- [0363] Xaa₃은 Asn이거나 또는 부재하고;
- [0364] Xaa₄는 Ser이거나 또는 부재하고;
- [0365] Xaa₅는 Ser, Asn, Ile이거나, 또는 부재하고;
- [0366] Xaa₆은 Tyr, Asp, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이거나, 또는 부재하고;
- [0367] Xaa₇은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Asp이고;
- [0368] Xaa₈은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 페니실라민(Pen), 또는 알릴글리신(Ag)이고;
- [0369] Xaa₉는 GLu, Asp, Ser, Thr, 또는 Gln이고;
- [0370] Xaa₁₀은 Leu, 사이클로헥실알라닌(Cha), Phe, 또는 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이고;
- [0371] Xaa₁₂는 Cys, 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Val이고;
- [0372] Xaa₁₄는 Pro, Val, 사르코신(Sar), Leu, 또는 하이드록시프롤린(OH-Pro)이고;

- [0373] Xaa₁₇은 Tyr, Thr, 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), Phe, 또는 Ala이고;
- [0374] Xaa₂₀은 Tyr, Leu, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), 사이클로헥실알라닌(Cha), D-Tyr, N-메틸 Tyr(Nme-Tyr)이거나 또는 부재하고;
- [0375] Xaa₂₁은 부재하거나 또는 Asn이고;
- [0376] 적어도 하나의 Xaa는 BE, BK, (4-F)Phe, Cth, Ag, Hag, Pen, Cha, Sar, 또는 OH-Pro이고; 그리고
- [0377] Xaa₇ 및 Xaa₁₂는 둘 다 Ag이고 다이카바 결합이 Ag₇과 Ag₁₂ 사이에 존재하거나;
- [0378] Xaa₇ 및 Xaa₁₂는 둘 다 Cys이고 다이설파이드 결합이 Cys₇과 Cys₁₂ 사이에 존재하거나;
- [0379] Xaa₈은 Cys이고 다이설파이드 결합은 Cys₈과 Cys₁₆ 사이에 존재하거나;
- [0380] Xaa₇은 Cth 및 결합은 Cth₇과 Cys₁₂ 사이에 존재하거나;
- [0381] Xaa₈은 Cth 및 결합은 Cth₈과 Cys₁₆ 사이에 존재하거나;
- [0382] 다이설파이드 결합은 Cys₁₁과 Cys₁₉ 사이에 존재하거나; 또는
- [0383] 이들의 임의의 조합이다.
- [0384] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드는 단리된다. 다른 실시형태에 있어서, 펩타이드 정제된다.
- [0385] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 몇몇 경우에, 약제학적으로 허용 가능한 염은 염화물, 아세테이트, 포스페이트 또는 설페이트 염이다.
- [0386] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드의 N-말단은 아세틸화되거나 캐핑된다. 이 변형은 펩타이드에 증대된 안정성을 제공할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, N-말단 펩타이드는 이미다졸리딘은 유도체로 변형된 시스템인 잔기이다.
- [0387] 본 명세서에 개시된 펩타이드는 또한 검출 기회 또는 결장암 치료를 위하여 사용될 수 있다. 검출 상황에서 펩타이드를 사용할 경우에, 링커는 N-말단에 접합된다. 링커는 이어서 염료에 접합될 수 있거나, 또는 펩타이드와의 결합 전에 염료에 접합될 수 있다. 당업자라면 접합된 펩타이드가 펩타이드 결합 상호작용의 검출에 유용할 것임을 인지할 것이다.
- [0388] 다른 실시형태는 링커에 의해서 본 명세서에 개시된 펩타이드를 독소에 접합시키는 것을 포함한다. 접합되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 펩타이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 염으로 접합되고 코팅된 독소는 결장암 치료로서 유용할 것이다. 이러한 제형은 장기-작용성 치료를 위한 전신 순환을 초래할 수 있다. 당업자라면, 장기-작용성 펩타이드 또는 본 명세서에 기재된 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 결장암의 치료에서의 용도를 인지할 것이다.
- [0389] 펩타이드의 제조
- [0390] 일 실시형태에 있어서, 본 발명의 펩타이드 또는 전구체 펩타이드는, 제한 없이, 박테리아(예컨대, 이. 콜라이(*E. coli*) 또는 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)), 곤충 세포계(예컨대, 초파리(*Drosophila*) Sf9 세포계), 효모 세포계(예컨대, 에스. 세레비시아(*S. cerevisiae*), 에스. 사카로마이세스(*S. saccharomyces*) 또는 사상균 발현 시스템, 또는 동물 세포 발현 시스템(예컨대, 포유류 세포 발현 시스템)를 포함하는 임의의 공지된 단백질 발현 시스템에서 재조합적으로 생산될 수 있다. 펩타이드 또는 변이체 펩타이드, 예컨대, 이. 콜라이가 재조합적으로 생산되면, 펩타이드를 암호화하는 핵산 분자는 또한 세포로부터 성숙한 펩타이드의 분비를 허용하는 리더 서열을 암호화할 수 있다. 따라서, 펩타이드를 암호화하는 서열은, 예를 들어, 자연-발생형 박테리아 내열성 독소(heat-stable enterotoxin)(ST) 펩타이드의 프레 서열 및 프로 서열을 포함할 수 있다. 분비된 성숙한 펩타이드는 배양 배지로부터 정제될 수 있다.
- [0391] 본 명세서에 기재된 펩타이드를 암호화하는 서열은 박테리아 세포 내 핵산 분자를 전달하고 유지할 수 있는 벡터 내로 삽입될 수 있다. DNA 분자는 자가 복제 벡터에 삽입될 수 있다(적합한 벡터는 예를 들어, pGEM3Z 및 pcDNA3, 및 이들의 유도체를 포함한다). 벡터 핵산은 박테리오파지 람다 또는 M13 및 이들의 유도체와 같은 박테리아 또는 박테리오파지 DNA일 수 있다. 본 명세서에 기재된 핵산을 함유하는 벡터의 작제 후에 박테리아와

같은 숙주 세포의 형질 전환을 수행할 수 있다. 적합한 박테리아 숙주는 이. 콜라이, 바실러스 서브틸리스, 슈도모나스(*Pseudomonas*) 및 살모넬라(*Salmonella*)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 유전자 작제물은 또한 암호화 핵산 분자 이외에 발현을 허용하는 요소, 예를 들어, 프로모터 및 조절 서열을 포함한다. 발현 벡터는 프로모터, 인핸서, 오퍼레이터 및 리프레서 서열과 같은 전사 개시를 조절하는 전사 조절 서열을 함유할 수 있다. 다양한 전사 조절 서열이 당업자에게 잘 알려져 있다. 발현 벡터는 또한 번역 조절 서열(예컨대, 비번역 5'서열, 비번역 3'서열 또는 내부 리보솜 진입 부위)을 포함할 수 있다. 벡터는 자가 복제가 가능할 수 있거나 또는 숙주 DNA에 통합되어 펩타이드 생산 동안 안정성을 보장할 수 있다.

[0392] 본 명세서에 기재된 펩타이드를 포함하는 단백질 암호화 서열은, 또한 정제를 용이하게 하기 위하여, 글루타미온 S-트랜스퍼라제(GST), 말토스 E 결합 단백질, 단백질 A, FLAG 태그, 헥사-히스티딘, myc 태그 또는 인플루엔자 HA 태그에 융합될 수 있다. 친화성 태그 또는 리포터 융합은 관심 대상 펩타이드의 관독 프레임을 번역 융합이 생성되도록 친화성 태그를 암호화하는 유전자의 관독 프레임에 결합시킨다. 융합 유전자의 발현은 관심 대상 펩타이드 및 친화성 태그 둘 다를 포함하는 단일 펩타이드의 번역을 초래한다. 친화성 태그가 이용되는 몇몇 경우에, 프로테아제 인식 부위를 암호화하는 DNA 서열은 친화성 태그 및 관심 대상 펩타이드에 대한 관독 프레임 사이에 융합될 것이다.

[0393] 박테리아 이외의 단백질 발현 시스템에서 본 명세서에 기재된 그리고 당업자에게 잘 알려진 미성숙 및 성숙 형태의 펩티드 및 변이체의 생산에 적합한 유전체 작제물 및 방법은 또한 생물학적 시스템에서 펩타이드를 생산하는데 이용될 수 있다.

[0394] 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드는 펩타이드는 화학적으로 생산될 수 있다. 펩타이드는 전통적인 BOC 또는 FMOC 보호를 사용하는 용액 및 고체상 합성을 비롯한 많은 상이한 방법에 의해 합성될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 연속 아미노산 커플링을 사용하여 2-클로로트리티클로라이드 또는 왕 수지(Wang resin) 상에 합성될 수 있다. 제한 없이, 하기 보호기를 포함하는 다양한 보호기가 사용될 수 있다: 플루오레닐메틸옥시카보닐 또는 *tert*-부틸옥시카보닐(알파-아미노기, N-말단); 트리틸 또는 *tert*-부틸(Cys의 티올기); *tert*-부틸(존재한다면 글루탐산의 γ - 카복시산 및 트레오닌의 하이드록실기); 트리틸(존재한다면, 아스파라긴 결사슬 및 티로신의 페놀성 기의 베타-아마이드 작용기); 트리틸 또는 *tert*-부틸다이메틸실릴(존재한다면, 하이드록시기) 및 *tert*-부틸옥시카보닐(후속의 결사슬 변형 전의 N-말단). 커플링, 탈보호 및 절단은 다양한 방법을 통해 수행될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 커플링은 3차 아민의 존재 하에 DIC 및 HOBt로 수행되고, 펩타이드는 카테일 K(트라이플루오로아세트산 81%, 페놀 5%, 티오아니솔 5%, 1,2-에탄다이티올 2.5%, 물 3%, 다이메틸설파이드 2%, 요오드화 암모늄 1.5% w/w)을 사용하여 탈보호되고 고체 지지체로부터 절단될 수 있다. 펩타이드는 다양한 방법을 통해 분리될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 트라이플루오로아세트산 및 다른 휘발성 물질의 제거 후, 펩타이드는 유기 용매를 사용하여 석출될 수 있다. Cys 잔기들 사이의 다이설파이드 결합은 다양한 방법을 사용하여 형성될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, Cys 잔기들 사이의 다이설파이드 결합은 다이메틸 설펍사이드를 사용해서(Tam et al. (1991) J. Am. Chem. Soc. 113:6657-62) 또는 공기 산화 전략을 사용해서 형성될 수 있다. 얻어진 펩타이드는, 제한 없이, 역상 크로마토그래피 및 동결건조를 비롯하여 각종 방법을 통해 정제될 수 있다.

[0395] 펩타이드는 유리 염기의 형태로 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 제조되거나 분리되거나 또는 사용될 수 있다. 염의 예는, 제한 없이, 펩타이드의 아세테이트, 염화물, 설페이트 및 포스페이트 염을 포함한다.

[0396] 펩타이드 및 GC-C 수용체 작용제의 조성물

[0397] 다른 양상에 있어서, 펩타이드가, 단독으로 또는 조합하여, 임의의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 매질과 조합될 수 있는 조성물이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 조성물로 제형화될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 비-약제학적으로 허용 가능한 조성물로 제형화될 수 있다. 펩타이드는 환자에게 투여될 때 유해한, 알리지성 또는 원치 않는 반응을 일으키지 않는 물질과 조합될 수 있다. 이용되는 담체 또는 매질은, 용매, 분산제, 코팅제, 흡수 촉진제, 제어된 방출제, 및 1종 이상의 불활성 부형제(전분, 폴리올, 과립화제, 미정질 셀룰로스(예컨대, 셀피어(celphere), 셀피어 비즈(Celphere beads)(등록상표)), 희석제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함) 등을 포함할 수 있다. 원한다면, 개시된 조성물의 정제 투약량은 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.

[0398] 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약제학적으로 허용 가능한 불활성 담체 및 전술한 추가의 성분으로서 사용하기 위한 부형제의 예는, 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 항균제 및 코팅제를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

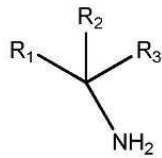
- [0399] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "결합제"는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 결합제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 결합제의 예는, 제한 없이, 전분(예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분 및 전호화 전분(예컨대, 칼라콘사(Colorcon, Ltd.)에서 판매되는 스타치 1500(STARCH 1500)(등록상표) 및 스타치 1500 LM(STARCH 1500 LM)(등록상표)), 말토덱스트린, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예컨대, 아카시아검, 분말상 트래거캔트 검, 구아 검, 셀룰로스 및 이의 유도체(예컨대, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스)), 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 분말상 셀룰로스, 초미립 셀룰로스, 미정질 셀룰로스(예컨대, 미국 펜실베이니아주 마르쿠스 혹은 소재한 FMC 코포레이션(FMC Corporation)에서 판매되는 아비셀(AVICEL)(상표명), 예컨대, 아비셀-PH-101(AVICEL-PH-101)(상표명), -103(상표명) 및 -105(상표명))), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈(예컨대, 폴리비닐 피롤리돈 K30), 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0400] 약제학적 조성물에서 특히 이용될 수 있는 결합제의 예는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 전분, 말토덱스트린 또는 셀룰로스 에터(예를 들어, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스)를 포함한다.
- [0401] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "충전제"는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 충전제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 충전제의 예는, 제한 없이, 활석, 탄산칼슘(예컨대, 과립 또는 분말), 제이인산칼슘, 제삼인산칼슘, 황산칼슘(예컨대, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스(예컨대, 아비셀 PH101 또는 셀피어(Celphre) CP-305), 초미립 셀룰로스, 분말상 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 솔비톨, 전분(예컨대, 스타치(Starch) 1500), 전호화 전분, 락토스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 트레할로스, 수크로스, 말토스, 아이소말토, 라피노스, 말티톨, 멜레지토스, 스타키오스, 락티톨, 팔라티나이트, 자일리톨, 메이오이노시톨 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0402] 펩타이드를 코팅하는데 특히 사용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 충전제의 예는, 제한 없이, 활석, 미정질 셀룰로스(예컨대, 아비셀 PH101 또는 셀피어 CP-305), 분말상 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 솔비톨, 전분, 전호화 전분, 락토스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 트레할로스, 수크로스, 말토스, 아이소말토, 제이인산칼슘, 라피노스, 말티톨, 멜레지토스, 스타키오스, 락티톨, 팔라티나이트, 자일리톨, 만니톨, 메이오이노시톨 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0403] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "첨가제"는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는, 제한 없이, 봉해제, 분산 첨가제, 율활제, 활택제, 향산화제, 코팅 첨가제, 희석제, 계면 활성제, 향료 첨가제, 보습제, 흡수 촉진 첨가제, 제어된 방출 첨가제, 케이킹방지 첨가제, 향균제(예컨대, 방부제), 착색제, 건조제, 가소제 및 염료를 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "부형제"는 임의의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제, 충전제, 결합제 또는 제제이다.
- [0404] 본 발명의 조성물은 또한 임의로 다른 치료적 성분, 케이킹방지제, 방부제, 감미제, 착색제, 향미제, 건조제, 가소제, 염료, 활택제, 점착방지제, 대전방지제, 계면활성제(습윤제), 향산화제, 필름-코팅제 등을 포함할 수 있다. 임의의 이러한 성분은 제형의 안정성을 보증하기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물과 상용성이어야 한다. 조성물은, 필요에 따라서, 기타 첨가제, 예를 들어, 락토스, 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 말토스, 라피노스, 말티톨, 말레지토스, 스타키오스, 락티톨, 팔라티나이트, 전분, 자일리톨, 만니톨, 미요이노시톨 등 및 이의 수화물, 및 아미노산, 예를 들어, 예를 들어 알라닌, 글리신 및 베타인, 및 펩타이드 및 단백질, 예를 들어 알부민을 함유할 수 있다.
- [0405] 조성물은, 예를 들어, 각종 추가의 용매, 분산제, 코팅제, 흡수 촉진 첨가제, 제어된 방출 첨가제, 및 1종 이상의 불활성 첨가제(예를 들어, 전분, 폴리올, 과립 첨가제, 미정질 셀룰로스, 희석제, 율활제, 결합제, 봉해용 첨가제 등을 포함함) 등을 포함할 수 있다. 필요한 경우, 개시된 조성물의 정제 투약량은 표준 수성 또는 비수성 수법에 의해 코팅될 수 있다. 조성물은 또한 예를 들어, 케이킹 방지 첨가제, 방부제, 감미용 첨가제, 착색제, 향미제, 건조제, 가소제, 염료 등을 포함할 수 있다.
- [0406] 적합한 봉해제는, 예를 들어, 한천-한천, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분, 전호화 전분, 점토, 기타 알긴, 기타 셀룰로스, 검, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

- [0407] 적합한 윤활제는, 예를 들어, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광유, 경질 광유, 글리신, 솔비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 라우릴황산나트륨, 활석, 수소화 식물성 오일(예컨대, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 스테아르산아연, 올레산에틸, 에틸 라우레이트, 한천, 실로이드 실리카겔(에어로실 200(AEROSIL 200), W.R. 그레이스사(W.R. Grace Co.), 미국 메릴랜드주 볼티모어 소재), 합성 실리카의 응고 에어로졸(에보닉 데구사사(Evonik Degussa Co.), 미국 텍사스주 플레이노 소재), 발열성 이산화규소(카보실(CAB-O-SIL), 카보트사(Cabot Co.), 미국 매사추세츠주 보스턴 소재), 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0408] 적합한 활택제는, 예를 들어, 류신, 콜로이드성 이산화규소, 삼규산마그네슘, 분말형 셀룰로스, 전분, 활석, 및 제삼인산칼슘을 포함한다.
- [0409] 적합한 케이킹 방지 첨가제는, 예를 들어, 규산칼슘, 규산마그네슘, 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 활석, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0410] 예컨대, 펩타이드 조성물용의 방부제로서 이용될 수 있는 적합한 항균 첨가제는, 예를 들어, 염화벤잘코늄, 염화베제토늄, 벤조산, 벤질 알코올, 부틸 파라벤, 세틸파리디늄 클로라이드, 크레졸, 클로로부탄올, 데하이드로아세트산, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 페놀, 페닐에틸 알코올, 페녹시에탄올, 페닐수은 아세트산염, 페닐수은 질산염, 솔브산칼륨, 프로필파라벤, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 데하이드로아세테이트, 프로피온산나트륨, 솔브산, 티메솔, 티모 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0411] 적합한 항산화제는, 예를 들어, BHA(부틸화 하이드록시아니솔), BHT (부틸화 하이드록시톨루엔), 비타민 E, 프로필 갈레이트, 아스코브산 및 이의 염 또는 에스터, 토코페롤 및 이의 에스터, 알파-리포산 및 베타-카로텐을 포함한다.
- [0412] 적합한 코팅 첨가제는, 예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 약제학적 글레이즈(glaze), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀락, 수크로스, 이산화티타늄, 카르나우바 왁스, 미정질 왁스, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적합한 보호 코팅제는 아쿠아코트(Aquacoat)(예컨대, 아쿠아코트 에틸셀룰로스 수성 분산액, 15% w/w, FMC 바이오폴리머사(FMC Biopolymer), ECD-30), 유드라지트(Eudragit)(예컨대, 유드라지트 E PO PE-EL, 롬 파마 폴리머즈사(Roehm Pharma Polymers)) 및 오파드라이(Opadry)(예컨대, 오파드라이 AMB 분산액, 20% w/w, 칼라콘사(Colorcon))를 포함한다.
- [0413] 소정의 실시형태에 있어서, 펩타이드 조성물용의 적합한 첨가제는 1종 이상의 수크로스, 활석, 스테아르산마그네슘, 크로스포비돈 또는 BHA를 포함한다.
- [0414] 본 발명의 조성물은 또한 L-히스티딘, 플루로닉(Pluronic)(등록상표) 폴록사머(Poloxamer)(예컨대, 루트롤(Lutrol)(등록상표) 및 폴록사머 188), 아스코브산, 글루타티온, 침투성 증강제(예컨대, 지질, 콜산나트륨, 아실카니틴, 살리실레이트, 혼합된 담즙산염, 지방산 마이셀, 킬레이터, 지방산, 계면활성제, 중간쇄 글리세라이드), 프로테아제 저해제(예컨대, 대두 트립신 저해제, 유기산), 생물학적 이용성을 촉진시키는데 유효한 pH 강하제 및 흡수 증강제(US 6086918 및 US 5912014에 기재된 것을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아님), 흡수불정제용 물질(예컨대, 텍스트로스, 프럭토스, 락토스, 락토스 및 아스파탐, 락토스 및 셀룰로스, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 미정질 셀룰로스 및 구아검, 솔비톨 결정체); 비경구(예컨대, 만니톨 및 포비돈); 가소제(예컨대, 다이부틸 세바케이트, 코팅제용 가소제, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트); 분말 윤활제(예컨대, 글리세릴 베헤네이트); 연성 젤라틴 캡슐(예컨대, 솔비톨 특수 용액); 코팅용 구체(sphere for coating)(예컨대, 당 구체(sugar sphere)); 구형화제(spheronization agent)(예컨대, 글리세릴 베헤네이트 및 미정질 셀룰로스); 현탁/겔화제(예컨대, 카라기난, 젤란 검, 만니톨, 미정질 셀룰로스, 포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 잔탄검); 감미제(예컨대, 아스파탐, 아스파탐 및 락토스, 텍스트로스, 프럭토스, 꿀, 말토덱스트린, 말토스, 만니톨, 당밀, 솔비톨 결정체, 솔비톨 특수 용액, 수크로스); 습윤 과립화제(예컨대, 탄산칼슘, 락토스 무수물, 락토스 일수화물, 말토덱스트린, 만니톨, 미정질 셀룰로스, 포비돈, 전분), 카라멜, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 체리 크림향 및 체리향, 무수 시트르산, 시트르산, 정제 설탕(confectioner's sugar), D&C 적색 제33호, D&C 황색 제10호 알루미늄 레이크(Aluminum Lake), 에테트산이 나트륨, 에틸 알코올 15%, FD& C 황색 제6호 알루미늄 레이크, FD&C 청색 제1호 알루미늄 레이크, FD&C 청색 제1호, FD&C 청색 제2호 알루미늄 레이크, FD&C 녹색 제3호, FD&C 적색 제40호, FD&C 황색 제6호 알루미늄 레이크, FD&C 황색 제6호, FD&C 황색 제10호, 글리세롤 팔미토스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 인디고 카민, 레시틴, 만니톨, 메틸 및 프로필 파라벤, 모노 암모늄 글리시

리지네이트, 천연 및 인공 오렌지향, 약제학적 글레이즈, 폴롤사머 188, 폴리텍스트로스, 폴리솔베이트 20, 폴리솔베이트 80, 포비돈, 전호화 옥수수 전분, 전호화 전분, 적색 산화철(red iron oxide), 사카린 나트륨, 나트륨 카복시메틸 에터, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 인산나트륨, 딸기향, 합성 흑색 산화철, 합성 적색 산화철, 이산화티타늄 및 백색 왁스를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 부형제, 제제 및 이들의 범주를 포함할 수 있다.

[0415] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ 또는 Al^{3+} , 이들의 조합 및/또는 입체 장애 1차 아민으로부터 선택된 1종 이상의 안정제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 추가의 실시형태에 있어서, 상기 안정제는 Mg^{2+} , Ca^{2+} 또는 Zn^{2+} 또는 이들의 조합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 양이온은, 제한 없이, 아세트산마그네슘, 염화마그네슘, 인산마그네슘, 황산마그네슘, 칼슘 아세테이트, 염화칼슘, 안산칼슘, 황산칼슘, 아세트산아연, 염화아연, 인산아연, 황산아연, 아세트산망간, 염화망간, 인산망간, 황산망간, 칼륨 아세테이트, 염화칼륨, 인산칼륨, 황산칼륨, 나트륨 아세테이트, 염화나트륨, 인산나트륨, 황산나트륨, 아세트산알루미늄, 염화알루미늄, 인산알루미늄 또는 황산알루미늄으로서 제공된다. 추가의 실시형태에 있어서, 양이온은 염화마그네슘, 염화칼슘, 안산칼슘, 황산칼슘, 아세트산아연, 염화망간, 염화칼륨, 염화나트륨 또는 염화알루미늄으로서 제공된다. 다른 실시형태에 있어서, 양이온은 염화칼슘, 염화마그네슘 또는 아세트산아연으로서 제공된다.

[0416] 다른 실시형태에 있어서, 안정제는 입체장애 1차 아민이다. 추가의 실시형태에 있어서, 입체장애 1차 아민은 아미노산이다. 더욱 추가의 실시형태에 있어서, 아미노산은 자연-발생형 아미노산이다. 또 다른 추가의 실시형태에 있어서, 자연-발생형 아미노산은히스티딘, 페닐알라닌, 알라닌, 글루탐산, 아스파르트산, 글루타민, 류신, 메티오닌, 아스파라긴, 티로신, 트레오닌, 아이소류신, 트립토판, 글리신 및 발린; 더욱 추가로, 자연-발생형 아미노산은 류신, 아이소류신, 알라닌 또는 메티오닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 입체장애 1차 아민은 비자연-발생형 아미노산(예컨대, 1-아미노사이클로헥산 카복실산). 추가의 실시형태에 있어서, 입체장애 1차 아민은 사이클로헥실아민, 2-메틸부틸아민 또는 중합체성 아민, 예컨대, 키토산이다. 다른 실시형태에 있어서, 1종 이상의 입체장애 1차 아민이 조성물에서 사용될 수 있다.



[0417] 몇몇 경우에, 입체장애 1차 아민은 식: $R_1-CH(R_2)-CH_2-NH_2$ 를 갖고, 식 중, R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 H, C(=O)OH, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬에터, C_1-C_6 알킬티오에터, C_1-C_6 알킬 카복실산, C_1-C_6 알킬 카복실아마이드 및 알킬아릴로부터 선택되며, 여기서 임의의 기는 할로겐 또는 아미노로 단독으로 또는 다중으로 치환될 수 있고, 단, R_1 , R_2 및 R_3 중 2개 이하는 H이다. 다른 실시형태에 있어서, R_1 , R_2 및 R_3 중 1개 이상은 H이다.

[0418] 다른 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 펩타이드, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ 또는 Al^{3+} , 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 양이온, 및 입체장애 1차 아민을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 실시형태에 있어서, 양이온은 Mg^{2+} , Ca^{2+} 또는 Zn^{2+} 또는 이들의 혼합물이다. 추가의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 결합제 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 활택제, 윤활제, 또는 둘 다 활택제 및 윤활제 및/또는 항산화제로서 작용하는 첨가제를 더 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 담체에 적용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 담체는 충전제이다.

[0419] 몇몇 경우에, 담체에 적용된 수성 용액 중의 양이온:입체장애 1차 아민:펩타이드의 몰비는 5 내지 100:5 내지 50:1이다. 몇몇 경우에, 양이온:입체장애 1차 아민의 몰비는 2:1 이상(예컨대, 5:1 내지 2:1)일 수 있다. 따라서, 몇몇 경우에, 담체에 적용된 양이온:입체장애 1차 아민:펩타이드의 몰비는 100:50:1, 100:30:1, 80:40:1, 80:30:1, 80:20:1, 60:30:1, 60:20:1, 50:30:1, 50:20:1, 40:20:1, 20:20:1, 10:10:1, 10:5:1 또는 5:10:1이다. 결합제, 예컨대, 메틸셀룰로스가 담체에 적용된 GC-C 작용제 펩타이드 용액에 존재할 경우, 0.5 중량% 내지 2.5 중량%(예컨대, 0.7 중량% 내지 1.7 중량% 또는 0.7 중량% 내지 1 중량% 또는 1.5 중량% 또는 0.7 중량%)로 존재할 수 있다.

[0420] Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^+ , Na^+ 및 Al^{3+} 로부터 선택된 양이온이 저장 동안 GC-C 수용체 작용제 폴리펩타이드의 산화 생성물의 형성을 억제하는데 유용한 것으로 판명되었다. 또한 입체장애 1차 아민은 저장 동안 GC-C 수용체

작용제 폴리펩타이드의 폼알데하이드 이민 부가체("폼알데하이드 이민 생성물")의 형성을 억제하는데 유용한 것으로 판명되었다. 따라서, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , K^{+} , Na^{+} 또는 Al^{3+} 로부터 선택된 양이온-예를 들어, Zn^{2+} , Mg^{2+} 및 Ca^{2+} 로부터 2가 양이온- 및/또는 입체장에 1차 아민, 예컨대, 아미노산을 포함하는 GC-C 수용체 작용제 폴리펩타이드 제형은 약물을 제조, 저장 및 분배하기 위하여 충분한 저장 수명(크로마토그래피 순도에 의해 그리고/또는 중량/중량 검정에 의해 측정됨)을 갖는다. 또한, 입체 장애 아민 단독의 존재가 저장 동안 GC-C 수용체 작용제 폴리펩타이드의 가수분해 생성물의 형성을 증가시킬 수 있는 한편, 입체장애 1차 아민과 양이온의 조합물, 예컨대, 제한 없이, 류신과 Ca^{2+} 의 조합물은 GC-C 수용체 작용제 폴리펩타이드의 가수분해 생성물뿐만 아니라 저장 동안 GC-C 수용체 작용제 폴리펩타이드의 산화 생성물의 형성을 억제하며, 이는 중량/중량 검정에 의해 그리고/또는 크로마토그래피 순도에 의해 결정된 바와 같은 훨씬 더 큰 전체적인 안정성을 초래한다.

[0421] 추가의 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 결합제 또는 첨가제, 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 활택제, 윤활제 또는 활택제 및 윤활제 및/또는 항산화제 둘 다로서 작용하는 첨가제를 더 포함한다.

[0422] 본 발명에 따른 적합한 약제학적 조성물은 일반적으로 의도된 용도에 따라서, 최종 농도의 범위를 제공하기 위하여, 허용 가능한 약제학적 희석제 또는 부형제, 예컨대, 멸균 수성 용액과 함께 활성 화합물(들)의 양을 포함할 것이다. 제조 수법은 일반적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Company, 1995)]에 예시된 바와 같이 당업계에 충분히 공지되어 있다.

[0423] 위장 장애의 치료를 위하여, 본 명세서에 기재된 펩타이드는 소정량의 활성 성분을 함유하는 정제, 캡슐, 샤체, 펠릿, 젤, 페이스트, 시럽, 볼루스, 연약, 슬러리, 분말, 동결건조된 분말, 과립으로서, 용액 또는 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 현탁액으로서; 수중용 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서, 리포솜 제형을 통해서(예컨대, EP 736299) 또는 몇몇 다른 형태로 경구로 또는 직장으로 투여된다. 경구 투여된 조성물은, 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 윤활제, 표면 활성 또는 분산제, 향미제 및 보습제를 포함할 수 있다. 경구 투여된 제형, 예컨대, 정제는 임의로 코팅될 수 있거나 분할선 형성될 수 있고, 그리고 내부의 활성 성분의 지속된, 지연된 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 펩타이드는 본 명세서에 기재된 제제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 위장 장애를 치료하는데 사용되는 기타 제제와 함께 공동-투여될 수 있다.

[0424] 다른 양상에 있어서, 적합한 약제학적 조성물은 1종 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 이러한 치료제는, 제한 없이, 진통제; 분비방지제, 예컨대, 양성자 펌프 저해제, 산 펌프 길항제, H₂ 수용체 길항제; PDE5 저해제; ODC 저해제; GABA-B 길항제; 담즙산 격리제; 위장 운동 촉진제 및 위장관 운동 촉진제; 항우울제; 항생제; 제토제; 오피오이드; 및 점막 보호제를 포함한다.

[0425] 치료 방법

[0426] 각종 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 결장 정화 치료 또는 위장 장애의 치료를 위한 방법에 유용할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 대장내시경 또는 수술 절차 전에 결장을 정화시키기 위한 방법에 유용할 수 있다. 추가의 실시형태에 있어서, 펩타이드는 대장내시경 치료를 위하여 대상체를 준비시키는데 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 염은 장 수술과 같은 수술을 위하여 대상체를 준비시키는데 사용될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 펩타이드는 위장 장애, 내장 장애, 결장암, 유전성 비용종증 결장직장암(HNPCC), 즉, 린치 증후군, 위마비(GP), 용종, 통증, 일반적 복통, 수술후 장폐색증, 오피오이드-유발성 변비, 가능성 소화불량, SUDD(증상이 있는 합병증을 수반하지 않는 게실병) 및 SCAD(게실증과 연관된 구역 결장염)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 게실병, 게실증, 설사-우세형 과민성 대장 증후군, 과민성 대장 증후군(IBS)과 연관된 통증, 궤양성 결장염, 궤양성 직장염, 크론병, 염증성 장 질환(IBD), 만성 또는 급성방사선 원발성, 직장 통증, 만성 직장통, 일과성 직장통, 항문통증, 만성 치열, 수술후 항문통증, 과활동성 방광 증후군, 스트레스성 실금, 간질성 방광염, 방광 통증 증후군, 결장직장암, 암과 연관된 통증, 일반적 골반 통증, 자궁내막증, 고환통, 만성 전립선염, 전립선통, 외음부통, 요도 증후군, 음경 통증, 항문주위 통증 및 기타 위장 및 내장 장애를 치료하기 위하여 사용될 수 있다. 본 발명의 몇몇 실시형태에 있어서, 위장 장애의 치료 방법이 제공된다. 일 실시형태에 있어서, 위장 장애는 결장암 또는 용종이다. 다른 실시형태에 있어서, 위장 장애는 유전성 비용종증 결장직장암(HNPCC), 즉, 린치 증후군이다. 다른 실시형태에 있어서, 위장 장애는 위장 통증이다. 추가의 실시형태에 있어서, 위장 장애는 내장 또는 복부 통증 또는 암과 연관된 통증이다. 다른 실시형태에 있어서, 위장 장애는 직장암. 다른 실시형태에 있어서, 위장 장애는 가능성 소화불량이다.

- [0427] 일 실시형태에 있어서, 대장내시경 절차를 위한 준비에서 대상체의 결장을 정화시키기 위한 방법이 제공되며, 해당 방법은 유효 용량의 결장 정화 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 결장 정화 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 담체, 및 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 아미노산 서열:
- [0428] Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Ala₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Gly₁₈ Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ (서열번호 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고; 여기서
- [0429] Xaa₁은 BE이거나 또는 부재하고;
- [0430] Xaa₂는 BK, Asn이거나 또는 부재하고;
- [0431] Xaa₃은 Asn, Ser이거나 또는 부재하고;
- [0432] Xaa₄는 Ser이거나 또는 부재하고;
- [0433] Xaa₅는 Ser, Asn, Ile, BE이거나 또는 부재하고;
- [0434] Xaa₆은 Tyr, Asp, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), BK이거나 또는 부재하고;
- [0435] Xaa₇은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 알릴글리신(Ag), Hag, 또는 Asp이고;
- [0436] Xaa₈은 Cys, 시스타티오닌(Cth), 페니실라민(Pen), 또는 알릴글리신(Ag)이고;
- [0437] Xaa₉는 GLu, Asp, Ser, Thr, 또는 Gln이고;
- [0438] Xaa₁₀은 Leu, 사이클로헥실알라닌(Cha), Phe, 또는 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe)이고;
- [0439] Xaa₁₁은 Cys, Ag, 또는 페니실라민(Pen)이고;
- [0440] Xaa₁₂는 Cys, 알릴글리신(Ag), Hag, Cth, Dpr, 또는 Val이고;
- [0441] Xaa₁₃은 Asn 또는 Leu이고;
- [0442] Xaa₁₄는 Pro, Val, 사르코신(Sar), Leu, 또는 하이드록시프롤린(OH-Pro)이고;
- [0443] Xaa₁₆은 Cys, Ag, Pen 또는 Cth이고;
- [0444] Xaa₁₇은 Tyr, Thr, 사이클로헥실알라닌(Cha), 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), Phe, Ser, 또는 Ala이고;
- [0445] Xaa₁₉는 Cys, Ag 또는 Pen이고;
- [0446] Xaa₂₀은 Tyr, Leu, 4-플루오로페닐알라닌((4-F)Phe), 사이클로헥실알라닌(Cha), D-Tyr, N-메틸 Tyr(Nme-Tyr)이거나 또는 부재하고;
- [0447] Xaa₂₁은 부재하거나 또는 Asn이되;
- [0448] 적어도 하나의 Xaa는 BE, BK, (4-F)Phe, Cth, Ag, Hag, Pen, Cha, Sar, Dpr, 또는 OH-Pro이고;
- [0449] 펩타이드는 Xaa₇과 Xaa₁₂, Xaa₈과 Xaa₁₆, 그리고 Xaa₁₁과 Xaa₁₉ 사이에 공유 결합을 함유한다.
- [0450] 다른 실시형태에 있어서, 대장내시경 절차를 위한 준비에서 대상체의 결장을 정화시키기 위한 방법이 제공되며, 해당 방법은 유효 용량의 결장 정화 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 결장 정화 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 희석제 또는 담체, 및 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 펩타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- [0451] (서열번호 2) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0452] (서열번호 3) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

- [0453] (서열번호 4) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0454] (서열번호 5) C12-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0455] (서열번호 6) C14-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0456] (서열번호 7) C16-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0457] (서열번호 8) H-Cys Ag Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Ag Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0458] (서열번호 9) H-Asn Asp Asp Ag Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Ag Thr Gly Cys Leu-NH₂;
- [0459] (서열번호 10) H-Asn Asp Asp Cys Glu Leu Ag Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Ag Leu-NH₂;
- [0460] (서열번호 11) C18-BE BK Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-COOH;
- [0461] (서열번호 12) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0462] (서열번호 13) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys-NH₂;
- [0463] (서열번호 14) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0464] (서열번호 15) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0465] (서열번호 16) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0466] (서열번호 17) H-Ag Cys Glu (4-F)Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0467] (서열번호 18) H-Cys Cys Glu Leu Ag Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Ag Tyr-NH₂;
- [0468] (서열번호 19) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0469] (서열번호 20) H-Ag Cys Glu Phe Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0470] (서열번호 21) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0471] (서열번호 22) H-Cys Cys Glu (4-F)Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0472] (서열번호 23) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0473] (서열번호 24) H-(4-F)Phe Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys (4-F)Phe-NH₂;
- [0474] (서열번호 25) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0475] (서열번호 26) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0476] (서열번호 27) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0477] (서열번호 28) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys (4-F)Phe Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0478] (서열번호 29) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu-NH₂;
- [0479] (서열번호 30) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Cha-NH₂;
- [0480] (서열번호 31) H-Ag Cys Glu Cha Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0481] (서열번호 32) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys D-Tyr-NH₂;
- [0482] (서열번호 33) H-Ag Pen Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Pen Thr Gly Cys Tyr-NH₂;

- [0483] (서열번호 34) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn-NH₂;
- [0484] (서열번호 35) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn-NH₂;
- [0485] (서열번호 36) H-Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0486] (서열번호 37) H-Ile Asp Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0487] (서열번호 38) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0488] (서열번호 39) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn OH-Pro Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0489] (서열번호 40) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- [0490] (서열번호 41) H-Ag Cys Glu Leu Pen Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Pen Tyr-NH₂;
- [0491] (서열번호 42) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- [0492] (서열번호 43) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0493] (서열번호 44) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Cha Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0494] (서열번호 45) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0495] (서열번호 46) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Sar Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0496] (서열번호 47) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0497] (서열번호 48) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Nme-Tyr-NH₂;
- [0498] (서열번호 49) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0499] (서열번호 50) H-Ag Cys Asp Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0500] (서열번호 51) H-Ag Cys Ser Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0501] (서열번호 52) H-Ag Cys Thr Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0502] (서열번호 53) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0503] (서열번호 54) H-Ag Cys Gln Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0504] (서열번호 55) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0505] (서열번호 56) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0506] (서열번호 57) H-Cys Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Ag-COOH;
- [0507] (서열번호 58) Pent-Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0508] (서열번호 59) H-Hag Cys Glu Leu Cys Hag Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0509] (서열번호 60) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0510] (서열번호 61) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0511] (서열번호 62) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0512] (서열번호 63) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0513] (서열번호 64) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0514] (서열번호 65) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;

- [0515] (서열번호 66) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0516] (서열번호 67) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0517] (서열번호 68) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0518] (서열번호 69) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0519] (서열번호 70) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0520] (서열번호 71) Ac-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0521] (서열번호 72) H-Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH;
- [0522] (서열번호 73) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0523] (서열번호 74) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0524] (서열번호 75) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0525] (서열번호 76) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0526] (서열번호 77) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cth Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0527] (서열번호 78) 4-Mepip- Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys-COOH;
- [0528] (서열번호 79) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;
- [0529] (서열번호 80) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-NH₂;
- [0530] (서열번호 81) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys-COOH;
- [0531] (서열번호 82) H-Ag Ag Glu Leu Ag Ag Asn Pro Ala Ag Thr Gly Ag Tyr-COOH;
- [0532] (서열번호 83) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0533] (서열번호 84) H-Asp Cys Glu Leu Cys Dpr Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0534] (서열번호 85) H-Cys Cth Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0535] (서열번호 86) H-Cth Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0536] (서열번호 87) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0537] (서열번호 88) H-Ag Cys Glu Leu Cys Ag Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0538] (서열번호 89) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys-COOH;
- [0539] (서열번호 90) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr-NH₂;
- [0540] (서열번호 91) H-Cth Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr-NH₂; 또는
- [0541] (서열번호 92) H-Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cth Tyr Gly Cys-COOH.
- [0542] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 조성물은 대장내시경 전에 환자를 준비시키기 위한 처치를 제공한다.
- [0543] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 염은 대장내시경 절차를 위한 준비에서 결장 정화를 위한 방법으로서 사용될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 결장 정화를 위한 방법은 유효한 제1 용량, 예컨대, 5 μ g 내지 100mg의 펩타이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 다음 날 아침에, 결장을 실질적으로 정화시키기 위하여, 유효한 제2 용량, 예컨대, 5 μ g 내지 100mg의 펩타이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 염이 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 펩타이드 또는 이의 약제학

적으로 허용 가능한 염이 5 μ g 내지 200mg의 단일 용량으로 투여된다.

- [0544] 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 염은, 위장 장애와 연관된 내장 통증, 압, 일반적인 골반 통증, 방광 통증, 과민성 방광, 자궁내막증, 고환통, 만성 전립선염, 전립선통, 외음부통, 요도 증후군, 음경 통증, 및 항문주위 통증 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 다른 장애와 연관된 통증의 치료, 예방 또는 저감을 위하여 단독으로 또는 병용 요법으로 사용될 수 있다.
- [0545] 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 염은 기타 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 펩타이드는 진통성 펩타이드, 가용성 구아닐레이트 사이클라제(sGC) 자극제 또는 화합물과 함께 투여될 수 있다. 진통성 펩타이드 또는 화합물은 본 명세서에 기재된 펩타이드에 공유적으로 부착될 수 있거나 또는 본 명세서에 기재된 펩타이드와 병용 요법으로 함께 또는 순차로 투여되는 별개의 제제일 수 있다. 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 GI 장애를 치료하는데 사용되는 기타 제제, 예컨대, 항우울제, 위장관 운동 촉진제(promotility) 또는 위장 운동 촉진제(prokinetic agent), 제토제, 항생제, 양성자 펌프 저해제, 산 차단제 예컨대, 히스타민 H₂ 수용체 길항제), 산 펌프 길항제, PDE5 저해제, ODC 저해제, GABA-B 작용제, 담즙산 격리제(bile acid sequestrant), COX-2 저해제, NSAIDS, 코르티코스테로이드, 오피오이드, 베타-3 아드레날린작동성 수용체 작용제, 무스카린성 수용체 길항제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 항콜린제, 삼환계 항우울제 및 점막 보호제와 병용하여 투여될 수 있다.
- [0546] 다른 실시형태에 있어서, 펩타이드의 치료적 병용은 셀레룩십, 기타 비스테로이드성 소염 진통제(NSAIDS), 예컨대, 설린달 및 이성질체, 및 결장 용종-산발성 및 린치 증후군의 포스포다이에스테라제(PDE) 저해제 및 오르니틴 데카복실라제(ODC) 저해제(예컨대 d,l- α -다이플루오로메틸오르니틴 DFMO); 메살라민 또는 5-아미노살리사이클산(5-asa), 또는 스테로이드, 염증성 장 질환(예컨대, 크론병 및 궤양성 결장염)의 부데소나이드); 만성 통증, 예컨대, 압 통증을 위한 오피오이드, 트라마돌, 및 트라마돌 이성질체 및 유사체; 또는 엘룩살로딘을 포함한다.
- [0547] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드와 이용될 수 있는 유용한 진통제는 Ca 통로 차단제(예컨대, 지코노타이드), 5HT 수용체 길항제(예컨대, 5HT₃, 5HT₄ 및 5HT₁ 수용체 길항제), 5HT₄ 작용제(예컨대, 테가세로드(젤노름(Zelnorm)(등록상표))), 모사프라이드, 메토크로라마이드, 자코프라이드, 시사프라이드, 렌자프라이드, 벤즈이미다조론 유도체, 예컨대, BIMU 1 및 BIMU 8, 및 일렉사프라이드), 5HT₁ 작용제(예컨대, 수마트립탄 및 버스피론), 오피오이드 수용체 작용제(예컨대, 로페라마이드, 페도토진, 엔케팔린 펜타펩타이드, 몰핀, 다이페닐옥실레이트, 프라케프 아마이드, 트라이메부틴 및 펜탄일), CCK 수용체 작용제(예컨대, 옥시글루마이드 및 텍스룩시글루마이드), NK₁ 수용체 길항제(예컨대, 아프레피탄트, 보포피탄트, 예즐로피탄트, R-673(호프만-라 로셰사(Hoffmann-La Roche Ltd)), SR-48968 및 SR-14033(사노피 신텔라보사(Sanofi Synthelabo)), CP-122,721(파이자사(Pfizer, Inc.)), GW679769(글락소 스미스 클라인사(Glaxo Smith Kline)) 및 TAK-637(타케타/에봇트(Takeda/Abbot)), NK₂ 수용체 길항제(예컨대, 네파두탄트, 세레두탄트, GW597599(글락소 스미스 클라인사), SR-144190(사노피-신텔라보사) 및 UK-290795(파이자사)), NK₃ 수용체 길항제(예컨대, 오산탄트(osanetant)(SR-142801; 사노피-신텔라보사), SR-241586 및 탈네탄트(talnetant)), 노르에피네프린-세로토닌 재흡수 저해제(NSRI)(예컨대, 밀나시프란), 바닐로이드 및 카난바노이드 수용체 작용제, 시알로르핀 및 시알로르핀-관련 펩타이드를 포함한다. 각종 부류의 진통제가 문헌에 기재되어 있다.
- [0548] 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 기타 치료제는 본 명세서에 기재된 펩타이드와 병용하여 사용될 수 있다. 이러한 제제는 항우울제, 위장관 운동 촉진제 또는 위장 운동 촉진제, 제토제, 항생제, 양성자 펌프 저해제, 산 차단제 예컨대, 히스타민 H₂ 수용체 길항제), 산 펌프 길항제, PDE5 저해제, ODC 저해제, GABA-B 작용제, 담즙산 격리제, 오피오이드 및 점막 보호제를 포함한다.
- [0549] 항우울제의 예는, 제한 없이, 삼환계 항우울제, 예컨대, 아미트리립틴(엘라빌(Elavil)(등록상표)), 데시프라민(노르프라민(Norpramin)(등록상표)), 이미프라민(토프라닐(Tofranil)(등록상표)), 아목사핀(아센딘(Asendin)(등록상표)), 노르트립틸린; 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI), 예컨대, 파록세틴(팍실(Paxil)(등록상표)), 플루옥세틴(프로작(Prozac)(등록상표)), 세르트랄린(졸로프트(Zoloft)(등록상표)), 및 시트랄로프람(셀렉사(Celesta)(등록상표)); 및 기타, 예컨대, 독세핀(시네쿠안(Sinequan)(등록상표)) 및 트라조돈(데시렐(Desyrel)(등록상표))을 포함한다.
- [0550] 위장관 운동 촉진제 및 위장 운동 촉진제의 예는, 제한 없이, 이토프라이드, 옥트레오타이드, 베타콜, 메클로프라마이드(레글란(Reglan)(등록상표)), 도메페리돈(모틸리움(Motilium)(등록상표)), 에리트로마이신(및 이의 유도체) 및 시사프라이드(프로푸시드(Propulsid)(등록상표))를 포함한다. 제토제의 예는, 제한 없이, 프로클로페

라진을 포함한다.

- [0551] 사용될 수 있는 항생제의 예는 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 감염을 치료하는데 사용될 수 있는 것들, 예컨대, 아목시실린, 테트라사이클린, 메트로니다졸 또는 클라리트로마이신을 포함한다. 기타 항생제, 예컨대, 에리트로마이신 및 이의 유도체가 또한 본 명세서에 기재된 펩타이드와 병용하여 사용될 수 있다.
- [0552] 양성자 펌프 저해제의 예는, 제한 없이, 오메프라졸(프릴로섹(Prilosec)(등록상표)), 에소메프라졸(넥시움(Nexium)(등록상표)), 란소프라졸(프레바시드(Prevacid)(등록상표)), 판토프라졸(프로토닉스(Protonix)(등록상표)) 및 라베프라졸(아시펙스(Aciphex)(등록상표))을 포함한다. H₂ 수용체 차단제의 예는, 제한 없이, 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘 및 니자티딘을 포함한다. 산 펌프 길항제의 예는, 제한 없이, 레바프라잔, CS-526(J. Pharmacol. Exp. Ther. (2007) 323:308-317), PF-03716556(J. Pharmacol. Exp. Ther. (2009) 328(2):671-9), 및 YH1885(Drug Metab. Dispos. (2001) 29(1):54-9)을 포함한다.
- [0553] PDE5 저해제의 예는, 제한 없이, 아바나필, 로테나필, 미로테나필, 실테나필, 시트레이트, 타달트라필, 바르테나필 및 유테나필을 포함한다. GABA-B 작용제는, 제한 없이, 베클로펜 및 XP19986(CAS 등록 번호 847353-30-4)을 포함한다. 담즙산 격리제의 예는, 제한 없이, GT102-279, 콜레스티라민, 콜레세벨람, 콜레세벨람 염산염, 우르소스테옥시콜산, 콜레스티폴, 콜레스틸란, 세벨라머, 에피클로로하이드린과 가교결합된 폴리다이알릴아민, 가교결합된 텍스트란의 다이알킬아미노알킬 유도체, 및 N-(사이클로알킬)알킬아민을 포함한다. 점막 보호제의 예는, 제한 없이, 스크랄페이트(카라페이트(Carafate)), 테프레논, 플라프레징크, 세트라제이트 및 비스무트 서브살리실레이트를 포함한다.
- [0554] 병용 요법은 2종 이상의 활성제, 예컨대, 본 명세서에 기재된 펩타이드 또는 약제학적으로 허용 가능한 염과 다른 치료적 펩타이드 또는 화합물을 투여함으로써(각각 별도로 조제되고 투여됨), 또는 2종 이상의 활성제를 단일 제형으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 다른 조합이 또한 병용 요법에 의해 포괄된다. 예를 들어, 2종의 활성제가 함께 제형화될 수 있거나 또는 제3 활성제를 함유하는 별도의 제형과 함께 투여될 수 있다. 병용 요법에서 2종 이상의 활성제가 동시에 투여되는 한편, 이들은 그럴 필요는 없다. 예를 들어, 제1 활성제(또는 활성제들의 조합물)의 투여가 제2 제제(또는 제제들의 조합물)의 투여에 분, 시간, 일 또는 주만큼 선행할 수 있다. 따라서, 2종 이상의 활성제가 서로 1분 이내에 또는 서로 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 또는 24시간 이내에 또는 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14일 이내에, 또는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10주 이내에 투여될 수 있다. 몇몇 경우에는 훨씬 더 긴 간격이 가능하다. 많은 경우에, 병용 요법에서 사용되는 2종 이상의 활성제가 동일 시간에 환자의 신체 내에 존재하는 것이 바람직하지만, 이것은 반드시 그럴 필요는 없다.
- [0555] 투약량
- [0556] 성인 인간에 대한 용량 범위는 일반적으로 본 명세서에 기재된 펩타이드 및 약제학적으로 허용 가능한 염에 대해서 경구로 또는 직장으로 5 µg/일 내지 100mg/일일 수 있다. 정제, 캡슐, 또는 개별적 단위로 제공된 제제의 다른 형태는, 이러한 투약량에서 또는 다회 투약량으로서 본 명세서에 기재된 화합물의 양, 예를 들어, 25µg 내지 2mg 또는 대략 100µg 내지 1mg을 함유하는 단위를 편리하게 함유할 수 있다. 환자에게 처방된 화합물의 정확한 양은, 담당 의사의 책임일 것이다. 그러나, 이용된 용량은 환자의 연령 및 성별, 치료 중인 정확한 장애 및 이의 중증도를 비롯하여 많은 인자에 좌우될 것이다.
- [0557] 각종 실시형태에 있어서, 투약량 단위(dosage unit)는 그 날의 임의의 시간에 식사와 함께, 그 날의 임의의 시간에 식사 없이, 하룻밤 절식 후 식사와 함께(예컨대 아침식사와 함께), 저지방의 간단한 식사 후 취침 시간에 투여된다. 특정 실시형태에 있어서, 투약량 단위는 식품 소비(예컨대, 식사) 전에 혹은 후에 투여된다. 추가의 실시형태에 있어서, 투약량 단위는 식품 소비 전 대략 15분 내지 1시간에 투여된다. 각종 실시형태에 있어서, 투약량 단위는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회, 1일 6회 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서 투약량 단위 및 일일 용량은 동등하다.
- [0558] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 펩타이드를 함유하는 조성물이 분할 용량으로 제공된다. 분할 용량은 대장 내시경 전날 밤 또는 당일에 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, 투약량이 대장내시경 전의 밤 또는 낮, 또는 당일에 단일 용량으로 제공된다.
- [0559] 본 발명의 병용 용법 실시형태에 있어서, 투약량 단위의 2종 이상의 활성 성분의 정확한 양은 각 성분의 목적하는 투약량에 좌우될 것이다. 따라서, 특정 투약량 스케줄(예컨대, 소정 수의 단위를 특정하는 투약량 스케줄 및 특정 투여 타이밍)에 따라서 투여될 경우, 환자가 단일 성분만으로 치료 중이라면 투여되어야 할 각 성분의 동일 투약량을 전달하게 될 투약량 단위를 만드는 것이 유용할 수 있다. 다른 환경에서, 환자가 단일 성분만으로

치료되었다면 투여되어야 할 양보다 더 적은 1종 이상의 성분의 투약량을 전달하게 될 투약량 단위를 만드는 것이 바람직할 수도 있다. 마지막으로, 환자가 단일 성분만으로 치료 중이었다면 투여되어야 할 양보다 더 많은 1종 이상의 성분의 투약량을 전달하게 될 투약량 단위를 만드는 것이 바람직할 수도 있다.

[0560] 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 활성 성분 및 부형제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 추가의 성분을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 투약량 단위의 1종 이상의 치료제가 연장된 또는 제어 방출 제형으로 존재할 수 있고, 그리고 추가의 치료제가 연장된 방출 제형에 존재하지 않을 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 펩타이드 또는 작용제는, 제어된 방출 또는 연장된 방출 제형일 수도 있는 다른 제제와 동일 투약량 단위로 제어된 방출 제형 또는 연장된 방출 제형에 존재할 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 제제들 중 1종 이상의 즉시 방출, 및 1종 이상의 기타 제제의 제어된 방출을 제공하는 것이 바람직할 수 있다.

[0561] 본 발명은 소정의 예시적인 실시형태를 참조하여 설명하였다. 그러나, 당업자에게는 위에서 기재된 예시적인 실시형태의 것과는 다른 특정 형태로 본 발명을 구현하는 것이 가능하다는 것이 용이하게 명백할 것이다. 이것은 본 발명의 정신으로부터 벗어나는 일 없이 행해질 수 있다. 예시적인 실시형태는 단지 예시적이며, 여하튼 제한적으로 고려되어서는 안 된다. 본 발명의 범위는 선행하는 설명에 의해서라기보다는 첨부된 청구범위 및 이의 등가물에 의해 규정된다.

[0562] **실시예**

[0563] **실시예 1: GC-C 활성의 분석을 위한 T84 세포 내 cGMP 측정**

[0564] cGMP 검정을 위하여, 2.0×10^5 개 세포/ml의 T84 세포를 96 웰 조직 배양 플레이트에서 하룻밤 성장시켰다. 그 다음날, T84 세포를 200 μ l의 DMEM + 20mM MES(pH 5) 또는 DMEM + 50mM 중탄산나트륨(pH 8) 또는 pH 7을 위하여 첨가제 없이 DMEM로 2회 세척하였다. 이들 완충액은 혈청을 함유하지 않는다. 두 번째 세척 후, 세포를 어떠한 포스포다이에스테라제 활성이라도 저해하기 위하여 37°C에서 10분 동안 pH 5, 7 또는 8 완충액 중에서 180 μ l의 1mM 아이소부틸메틸잔틴(IBMX)으로 항온처리하였다(incubated). 이어서, 펩타이드를 이들의 pH 5, 7 또는 8 완충액 중에 10배 농도로 희석시켰다. 20 μ l의 펩타이드 용액을 T84 세포와 함께 200 μ l의 최종 용적으로 희석시켜, 각 펩타이드 농도를 1배로 하였다. 각 펩타이드에 대해서 11점 곡선 분석을 행하고, 각 검정에서 시험된 최종 펩타이드 농도는 nM로 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1이었다.

[0565] 내인성 수준의 cGMP를 결정하기 위하여 사용된 펩타이드 대조군은 없었다. 펩타이드를 37°C에서 30분 동안 항온 처리하였다. 30분 후에, 상청액을 제거하고 세포를 200 μ l의 0.1M HCl로 용해시켰다. 세포를 얼음 상에서 30분 동안 용해시켰다. 30분 후에, 용해물을 피펫으로 빼내어 96 웰 HPLC 플레이트에 놓고 어떠한 세포 파편이라도 제거하기 위하여 10,000x G에서 10분 동안 회전시켰다. 이전의 회전으로부터의 상청액을 제거하여 새로운 96 웰 HPLC 플레이트에 놓았다. 샘플을 동일 용적의 1M 아세트산암모늄(pH 7)으로 희석시켜 더 양호한 크로마토그래피를 위하여 샘플을 중화시켰다. 2x cGMP 표준 곡선을 0.1M HCl에서 준비하고 이어서 동일 용적의 1M 아세트산암모늄으로 이하의 최종 농도(ng/ml)로 희석시켰다: 1000, 500, 250, 125, 50, 25, 5, 2.5, 0.5. ST 코어 펩타이드(이하 ST 코어)는 아미노산 서열: Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr(서열번호 94)을 지녔다.

[0566] cGMP 농도는 표 4에서의 LC/MS 조건 및 계산된 표준 곡선을 이용해서 각 샘플로부터 결정하였다. EC₅₀값은 그라프패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어 로 생성된 농도-반응 곡선으로부터 계산하였다. 선택된 펩타이드에 대한 결과는 도 1 내지 도 14, 도 23 및 도 24로부터 확인될 수 있다.

표 1

LC/MS 조건:

MS:	써모 퀴엄(Thermo Quantum) 또는 밴티지(Vantage)					
이온 모드:	전기분무, 양성 모드 (ESI ⁺)					
주사 유형:	다중 반응 모니터링 (MRM)					
화합물: cGMP	이행	체류 시간 (밀리초)	충돌 에너지(V)	튜브 렌즈	보유 시간 (분)	LLOQ (ng/mL)
	346 > 152	100	37	139	0.6	0.5
(+3) cGMP	349 > 155	100	37	139	0.6	-
HPLC:	워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC					
칼럼:	하이퍼실 골드(Hypersil Gold) C18, 2.1 x 50 mm, 1.9 um					
가드 칼럼:	하이퍼실 골드, 2.1 x 10 mm, 5 um					
유량:	750 uL/분					
칼럼 온도:	실온					
오토샘플러 온도:	6℃					
주입 용적:	20 uL					
이동상:	A = 100% 물 중 0.1% 폼산					
	B = 100% 아세트로나이트릴 중 0.1% 폼산					
구배:	시간 (분)	% A		% B		
	0	100		0		
	0.2	100		0		
	0.3	50		50		
	0.7	50		50		
	0.8	100		0		

[0567]

[0568]

실시예 2: GC-C 결합 검정

[0569]

모든 GC-C 결합을 pH 5, 7 또는 8에서 200 μ L의 최종 용적의 배지에서 행하였다. pH 5에서의 배지는 DMEM 및 0.5% BSA 및 20mM의 2-(N-몰폴린)에탄설폰산(MES)을 이용해서 준비하였다. pH 7에서의 배지는 DMEM 및 0.5% BSA를 이용해서 준비하였다. pH 8에서의 배지는 20mM의 중탄산나트륨과 함께 DMEM 및 0.5% BSA를 이용해서 준비하였다.

[0570]

T84 세포는 반응 당 250,000개 세포의 속도에서 사용하였다. 세포를 DMEM-F12 50/50 배지 및 5mM L-글루타민 및 5% FBS를 이용해서 T-150 플라스크 상에 합류되도록 성장시켰다. 세포를 DMEM 및 0.5% BSA를 이용해서 벗겨내고 계수하여, 최종 용적 200 μ L에서 반응당 250,000개 세포를 제공하기 위하여 얼마나 많은 용적이 첨가되어야 할지를 결정하였다. 이어서, I125-STp의 반응당 200,000 CPM, 냉 펩타이드 경쟁자 및 이어서 T84 세포를 가하여 반응을 개시시켰다. 이어서 샘플을 37℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. 1시간 후에, 전체 샘플을 사전-블록화된 GF-C 플레이트에 첨가하고 이를 통해 흡인시켰다. 이어서 각 웰을 200 μ L의 냉 PBS로 2회 세척하였다. 필터 플레이트의 바닥을 제거하고, 96 웰 플레이트를 50도에 배치하여 건조시켰다. 건조 후, 100 μ L의 섬광 유체를 각 웰에 첨가하고 계수 전에 완만하게 와류시켰다. 선택된 펩타이드에 대한 결과는 도 1 및 도 23에서 찾을 수 있다.

[0571]

실시예 3: 래트 장액(RIF) 시험관내 대사 항온처리

[0572]

래트 장액은 PBS를 걸쭉된 래트 공장 루프에 30분 동안 첨가함으로써 얻었다. 이 유체를 이어서 수집하여 혼주시키고, 4℃에서 원심분리 전에 얼음 위에 유지시켰다. 상청액을 제거하고 플래시 냉동시켰다. 이어서, 60 μ M의

펩타이드($100 \mu\text{g}/\text{mL}$)를 PBS 및 0.5% BSA와 함께 래트 장액에 첨가하였다. 대조군 항온처리는 PBS 중에 수행하였다. 이어서 모든 샘플로부터의 $50 \mu\text{L}$ 분취액을 0, 10, 30 및 60분에 두 벌로 취하고 내부 표준을 함유하는 12% 트라이클로로아세트산으로 중지시켰다.

[0573] 샘플을 회전시키고 상청액을 추출된 이온 크로마토그램을 생성하기 위하여 각 펩타이드(또는 예측된 대사산물)의 계산된 정확한 질량을 이용해서 LC-MS에 의한 분석을 위하여 제거하였다. 각 샘플에 대한 상대 반응 인자(분석물 피크 면적/내부 표준 피크 면적)는 시간=0에 대해서 잔류 %를 구성하는데 사용되었다. 선택된 펩타이드에 대한 결과는 도 1, 도 20, 도 21 및 도 23에서 찾을 수 있다.

[0574] 실시예 4: 생체내 결찰된 래트 루프

[0575] 우선 $60 \mu\text{M}$ 의 펩타이드를 $200 \mu\text{L}$ 의 PBS 중에 준비하였다. 이 용액을 결찰된 래트 십이지장 루프에 주입하였으며, 이것은 대략 3 내지 5cm 길이였다. 펩타이드당 시점당 3마리의 동물을 사용하였다. 30분 및 60분째에, 루프를 절제하고 측정하고 칭량하였다. 이어서 유체를 수집하고, 에펜도르프관에서 플래시 냉동시키고, 이 루프를 재칭량하여 이의 빈 중량을 구하였다. 이어서 샘플을 해동시키고 회전시키고, 상청액을 각 샘플로부터 제공하였다. 이어서, $50 \mu\text{L}$ 분취액을 제거하고 내부 표준을 함유하는 12% 트라이클로로아세트산에 첨가하였다.

[0576] 추출된 이온 크로마토그램을 생성하기 위하여 각 펩타이드(또는 예측된 대사산물)의 계산된 정확한 질량을 이용해서 LC-MS에 의해 행하였다. 시간=0에 대해서 잔류 퍼센트를 구성하기 위하여 각 샘플에 대한 상대 반응 인자(분석물 피크 면적/내부 표준 피크 면적)를 이용하였다. 항온처리 동안 유체 분비의 양은, 식 (유체 분비=(루프 전체 - 루프 공백)/길이)에 의해 구하였다. 이 식은 각 시점에서 루프 내로 얼마나 많은 양의 유체를 넣을지를 계산하였다. 선택된 펩타이드에 대한 결과는 도 15, 도 16, 도 18, 도 19, 도 22 및 도 23에서 찾을 수 있다.

[0577] 실시예 5: 다이카바 펩타이드의 제조

[0578] 다이카바 펩타이드는 표준 Fmoc-/Trt/Otbu 보호된 아미노산을 이용해서 제조하였다. 다이카바 펩타이드는 0.5M의 농도로 다이메틸 폼아마이드(DMF)에 용해된 아미노산과 함께 프로테인 테크놀로지스 심포니 X(Protein Technologies Symphony X)(등록상표) 상에서 합성하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH를 DMF 중 0.5M 옥시마 퓨어(oxyma pure)를 함유하는 용액에 용해시켰다. 이어서, HCTU를 NMP에 0.5M로 용해시키고, NMP 중 1.0M DIPEA를 또한 사용하였다. DIC를 NMP에 0.5M로 용해시켰다. Fmoc 탈보호는 DMF 중 20% 피페리딘을 함유한 용액을 이용해서 수행하였다.

[0579] Fmoc-Cys(Trt)-O-왕 수지(0.2 mmol , 0.29 mmol/g)를 DMF 중 20% 피페리딘($3 \times 6 \text{ mL}$, 3분, $1 \times 6 \text{ mL}$, 10분)으로 처리하였다. 얻어진 수지를 DMF($6 \times 10 \text{ mL}$, 30초)로 세척하였다. 30초 동안 사전 혼합된 NMP 중 Fmoc-Xaa-OH, HCTU, 및 DIPEA를 함유하는 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, DMF로 한번 세척하였다. 30초 동안 사전 혼합된 NMP 중 Fmoc-Xaa-OH, HCTU, 및 DIPEA를 함유하는 제2 용액을 첨가하고 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH의 경우에, 아미노산/옥시마 용액을 NMP 중 DIC와 5분 혼합하고, 이 수지에 첨가하고, 45분 동안 교반하였다. 수지를 여과시키고 DMF로 한번 세척하였다. 얻어진 수지를 여과시키고, DMF($6 \times 10 \text{ mL}$)로 세척하였다. 이 물질을 상기 프로토콜에 적용하고 펩타이드를 전체 서열에 대해서 신장시켰다. 복분해 전에 수지를 건조시키기 위하여, 수지를 CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) 및 헥산($3 \times 10 \text{ mL}$)으로 세척하고, 감압 하에 하룻밤 건조시켰다. 이 물질을 상기 프로토콜에 적용시키고 펩타이드를 거대고리화될 때까지 신장시켰다.

[0580] 펩타이드에 대한 복분해를 수행하기 위하여, 이하의 절차를 이용하였다. 500 mg (0.1 mmol)의 보호된 수지-결합된 펩타이드에 DMA 중 5 mL 의 4:1 1,2-다이클로로에탄-0.4M LiCl 중 HGII의 용액 $6 \text{ mg}/\text{mL}$ 를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 200W의 마이크로파로 160°C 로 5분 동안 가열하였다. 이 현탁액을 냉각시키고, 여과 후, 다이클로로메탄($3 \times 10 \text{ mL}$) 및 NMP($3 \times 10 \text{ mL}$)으로 세척하였다. 복분해가 완료되었는지를 결정하기 위하여 소량의 부분을 절단하였다. 수지를 NMP 중 10% DMSO 용액(10 mL)에 하룻밤 담그고 과잉의 HGII 촉매를 제거하였다. 얻어진 수지를 NMP($3 \times 10 \text{ mL}$)로 세척하고, DMF 중 20% 피페리딘($3 \times 15 \text{ mL}$, 10분)으로 처리하였다. 이 수지를 DMF($5 \times 10 \text{ mL}$), CH_2Cl_2 ($3 \times 10 \text{ mL}$) 및 헥산($3 \times 10 \text{ mL}$)으로 세척하고 감압 하에 건조시켰다.

[0581] 수지로부터 펩타이드를 절단시키기 위하여, 수지는 90:5:5 TFA-TIPS- H_2O 함유 용액(20 mL)으로 처리하였다. 2시간 후에, 수지를 여과시키고 TFA(3 mL)로 세척하고 50%로 농축시켰다. 이 용액(50 mL)에 냉(-78°C) 에터를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 3500 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 에터를 따라내고 고체를 2회 추가로 세척하고 냉(-78°C) 에터로 원심분리하였다. 얻어진 고체를 감압 하에 건조시키고, 1:1 H_2O -ACN에 용해시키고, 냉동시키고,

동결건조시켰다.

[0582] 펩타이드를 워터스(Waters) PST C18 RP 칼럼(250 x 30mm, 10 μ , 130 Å) 상에서 40ml/분의 유량에서 수중 0.1% TFA 및 아세트나이트릴 중 0.1% TFA를 이용하여 워터스 오토포어(Waters Autopure)(상표명) 시스템 상에서 정제시켰다. 선형 구배는 5 내지 45% 아세트나이트릴로 40 또는 60분에 걸쳐서 사용하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 혼주시키고 산화시켰다.

[0583] 다이설파이드 결합 형성을 위하여 시스테인 잔기를 산화시키기 위하여, 이하의 절차를 이용하였다. 9:1 물-아세트나이트릴 중 100ml의 0.05 N NH_4HCO_3 (pH 대략 8)를 함유하는 용액에 5ml의 DMSO를 첨가하였다. 72시간 후, 산화는 HPLC에 의해 완결된 것으로 보였고, 이 물질은 아세트산으로 산성화시키고, 냉동시키고 동결건조시켰다. 펩타이드를 워터스 PST C18 RP 칼럼(250 x 30mm, 10 μ , 130 Å) 상에서 40ml/분의 유량에서 수중 0.1% TFA 및 아세트나이트릴을 사용하여 워터스 오토포어(상표명) 상에서 정제시켰다. 선형 구배는 5 내지 40% 아세트나이트릴을 60분에 걸쳐서 사용되었다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 혼주시키고 동결건조시켰다.

[0584] 실시예 6: 시스타티오닌 함유 펩타이드의 제조

[0585] 물질은 DMF 중 0.5M에서 용해된 아미노산과 함께 단백질 테크놀로지스 심포니 X(등록상표) 상에서 합성하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH를 DMF 중 0.5M 옥시마 퓨어를 함유하는 용액에 용해시켰다. HCTU를 NMP에 0.5M로 용해시키고, 그리고 NMP 중 1.0M DIPEA를 또한 사용하였다. DIC를 NMP에 0.5M로 용해시켰다. Fmoc-탈보호는 DMF 중 20% 피페리딘을 함유하는 용액을 이용해서 수행하였다.

[0586] 펩타이드를 수지에 커플링시키기 위하여, 링크(Rink) 아마이드 수지(0.2 mmol, 0.24 mmol/g)를 DMF 중 20% 피페리딘(3 x 6ml, 3분, 1 x 6ml, 10분)으로 처리하였다. 얻어진 수지를 DMF(6 x 10ml, 30초)로 세척하였다. 30초 동안 사전 혼합된 NMP 중 Fmoc-Xaa-OH, HCTU, 및 DIPEA를 함유하는 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, NMP로 한번 세척하였다. 30초 동안 사전 혼합된 NMP 중 Fmoc-Xaa-OH, HCTU, 및 DIPEA를 함유하는 제2 용액을 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 재차 교반하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH의 경우에, 아미노산/옥시마 순수한 용액을 NMP 중 DIC와 5분 동안 혼합하고, 상기 수지에 첨가하고 45분 동안 교반하였다. 수지를 여과하고 DMF로 한번 세척하였다. 얻어진 수지를 여과시키고 DMF(6 x 10ml)로 세척하였다. 이 물질에 상기 프로토콜을 적용하고 펩타이드를 거대고리화될 때까지 신장시켰다.

[0587] 다이아미노산을 커플링시키기 위하여, 수지를 DMF 중 20% 피페리딘(3 x 6ml, 3분, 1 x 6ml, 10분)으로 처리하였다. 얻어진 수지를 DMF(6 x 10ml, 30초)로 세척하였다. 5ml의 NMP 중 alloc-HCys((Fmoc-Ala-OH)-3-일)-all(227 mg, 0.4 mmol), PyAOP(209mg 0.4 mmol) 및 DIPEA(139 μ l, 125mg, 0.8mmol)를 함유하는 용액을 수지에 첨가하였다. 90분 후에, 수지를 여과하고 DMF(6 x 10ml)로 세척하였다. 펩타이드를 이어서 상기 프로토콜을 이용해서 신장시켰다.

[0588] 알릴-Alloc 탈보호를 수행하기 위하여, 수지(0.2 mmol)를 10ml의 DMF에 현탁시키고 10ml의 CH_2Cl_2 중 Pd(PPh₃)₄(300mg, 0.26 mmol)를 함유하는 용액을 첨가하고 나서 0.25ml(2 mmol)의 페닐 실란을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 빛의 부재 중에 2시간 동안 진탕시켰다. 완전한 탈보호를 보증하기 위하여 소량의 샘플을 절단하였다. 얻어진 수지를 여과하고 CH_2Cl_2 (3 x 10ml) 및 DMF(3x 10ml)로 세척하였다. 수지를 DMF 중 0.5% 나트륨 다이에틸다티오키아바메이트를 함유하는 용액(10ml, 4 x 15분)으로 처리하고 DMF(3x 10ml)로 세척하였다.

[0589] 거대고리화를 수행하기 위하여, 수지를 DMF 용액 중 20% 피페리딘(2 x 5분, 1 x 10분, 15ml)으로 처리하고, DMF(6 x 15ml)로 세척하였다. 15ml의 DMF 중 521mg(1 mmol)의 PyAOP를 함유하는 용액을 첨가하고, 1분 후에, 0.35ml(2 mmol)의 DIPEA를 첨가하고 60분 동안 진탕시켰다. 분석을 위하여 소량의 샘플을 취하였다. 얻어진 수지를 DMF(3 x 15ml)로 세척하고 합성을 완료시키기 위하여 심포니X(SymphonyX)에 도로 배치하였다.

[0590] 수지로부터 펩타이드를 절단시키기 위하여, 수지를 90:5:3:2 TFA-TIPS-DODT-H₂O(20ml)를 함유하는 용액으로 처리하였다. 2시간 후에, 수지를 여과하고, TFA(3ml)로 세척하고 50%로 농축시켰다. 냉(-78°C) 에터를 이 용액(50 ml)에 첨가하고 얻어진 혼합물을 3500 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 에터를 따라내고 고체를 2회 추가 세척하고 냉(-78°C) 에터로 원심분리하였다. 얻어진 고체를 감압 하에 건조시키고, 1:1 H₂O-ACN에 용해시키고, 냉동시키고, 동결건조시켰다. 펩타이드를 이어서 워터스 PST C18 RP 칼럼(250 x 30mm, 10 μ , 130 Å) 상에서 40ml/분의 유량으로 수중 0.1% TFA 및 아세트나이트릴 중 0.1% TFA를 이용해서 워터스 오토포어 시스템 상에서 정제시켰다. 선형 구배는 40 또는 60분에 걸쳐서 5 내지 45% 아세트나이트릴이 사용되었다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 혼주시키고 산화시켰다.

- [0591] 산화는 9:1 물-아세트나이트릴 중 100ml의 0.05N NH_4HCO_3 (pH 내지 8)를 함유하는 용액에 5ml의 DMSO를 첨가하였다. 72시간 후, 산화는 HPLC에 의해 완결된 것으로 보였고, 이 물질을 아세트산으로 산성화시키고, 냉동시키고, 동결건조시켰다. 펩타이드를 워터스 PST C18 RP 칼럼(250 x 30mm, 10 μ , 130Å) 상에서 40ml/분의 유량으로 수중 0.1% TFA 및 아세트나이트릴 중 0.1% TFA를 이용해서 워터스 오토포어(등록상표) 시스템 상에서 정제시켰다. 선형 구배는 60분에 걸쳐서 5 내지 40% 아세트나이트릴이 사용되었다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 혼주시키고 동결건조시켰다.
- [0592] **실시예 7. 락탐 결합 함유 펩타이드의 제조**
- [0593] 펩타이드를 표준 Fmoc-/Trt/Otbn 보호된 아미노산을 이용해서 합성하였다. 물질은 DMF 중 0.5M로 용해된 아미노산과 함께 프로테인 테크놀로지스 심포니 X(등록상표) 상에서 합성하였다. Fmoc-Cys(Trt)-OH를 DMF 중 0.5M 옥시마 퓨어를 함유하는 용액에 용해시켰다. HCTU를 NMP에 0.5M로 용해시키고, NMP 중 1.0M DIEA를 또한 이용하였다. DIC를 NMP에 0.5M로 용해시켰다. Fmoc-탈보호를 DMF 중 20% 피페리딘을 함유하는 용액을 이용해서 수행하였다. 혼하지 않은 아미노산은 이하에 기재된 바와 같이 수동으로 커플링시켰다.
- [0594] Fmoc-Dpr(ivDde)-OH를 혼입시키기 위하여, 6ml의 DMF 중 533mg(1.0 mmol)의 Fmoc-Dpr(ivDde)-OH, 521mg(1.0 mmol)의 PyAOP 및 348 μ l(258mg, 2.0 mmol)의 DIPEA를 함유하는 용액을 탈보호된 수지(0.2 mmol)에 첨가하였다. 90분 후에, 이 수지를 여과하고, DMF(3 x 10ml), CH_2Cl_2 (3 x 10ml) 및 재차 DMF(3 x 10ml)로 세척하였다. 수지는 최종 탈보호를 위하여 합성기에 도로 배치하였다.
- [0595] Fmoc-Asp(ODmab)-OH를 혼입시키기 위하여, 6ml의 DMF 중 667mg(1.0 mmol)의 Fmoc-Asp(ODmab)-OH, 521mg(1.0 mmol)의 PyAOP 및 348 μ l(258mg, 2.0 mmol)의 DIPEA를 함유하는 용액을 탈보호된 수지(0.2 mmol)에 첨가하였다. 90분 후에, 수지를 여과시키고 DMF(3 x 10ml), CH_2Cl_2 (3 x 10ml) 및 재차 DMF(3 x 10ml)로 세척하였다. 수지는 최종 탈보호를 위하여 합성기에 도로 배치하였다.
- [0596] N-말단을 Boc 보호하기 위하여, 수지를 5ml의 DMF 중 218mg(1.0 mmol)의 다이-tert-부틸 다이카보네이트로 처리하였다. 4시간 후에, 소량의 샘플(대략 10mg)을 제거하고, DMF 중 10 μ l의 무수 아세트산 및 30 μ l의 DIPEA로 아세틸화하여 완결에 대해서 점검하였다. 얻어진 수지를 DMF(5 x 10ml)로 세척하고 DMF 중 100 μ l의 무수 아세트산 및 300 μ l의 DIPEA로 50분 동안 처리하였다. 얻어진 수지를 DMF(6 x 10ml)로 세척하였다.
- [0597] ivDDE 및 Dmab를 제거하기 위하여, 보호된 수지를 DMF 중 2% 하이드라진 일수화물을 함유하는 용액(5 x 5ml, 5분)으로 처리하였다. 얻어진 수지를 DMF(6 x 10ml)로 세척하였다.
- [0598] 락탐을 형성시키기 위하여, 수지를 5ml의 DMF 중 521mg(1.0 mmol)의 PyAOP 및 348 μ l(258mg, 2.0 mmol)의 DIPEA로 처리하였다. 얻어진 혼합물을 마이크로파 가열(200W)을 통해서 100°C로 10분 동안 가열하였다. 얻어진 수지를 냉각시키고, 여과시키고, DMF(6 x 10ml) 및 CH_2Cl_2 (6 x 10ml)로 세척하고 감압 하에 건조시켰다.
- [0599] 수지로부터 펩타이드를 절단시키기 위하여, 수지를 90:5:3:2 TFA-TIPS-DODT-H₂O(20ml)를 함유하는 용액으로 처리하였다. 2시간 후에, 수지를 여과시키고, TFA(3ml)로 세척하고, 50%로 농축시켰다. 이 용액(50ml)에 냉(-78°C)을 첨가하고 얻어진 혼합물을 3500 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 에터를 따라내고, 고체에 2회 추가의 세척/냉(-78°C) 에터를 이용한 원심분리를 행하였다. 얻어진 고체를 감압 하에 건조시키고, 1:1 H₂O-ACN에 용해시키고, 냉동시키고, 동결건조시켰다.
- [0600] 펩타이드를 산화시키기 위하여, 조질의 펩타이드(280mg)를 물에 용해시키고, 이 혼합물을 고체 NH_4HCO_3 로 처리하여 pH가 7 초과로 되도록 조절하였다. 그 후, 20ml의 아세트나이트릴을 첨가하고 나서 10ml의 DMSO를 첨가하였다. 24시간 후에, 산화는 HPLC에 의해 완결된 것으로 보였고, 이 물질을 트라이플루오로아세트산으로 pH 대략 2로 산성화시키고, 여과시키고, 냉동시키고, 동결건조시켰다.
- [0601] 펩타이드는 40ml/분의 유량에서 워터스 PST C18 RP 칼럼(250 x 30mm, 5 μ , 130Å) 상에서 수중 0.1% TFA 및 아세트나이트릴 중 0.1% TFA를 이용해서 워터스 오토포어(등록상표) 시스템 상에서 정제시켰다. 40분에 걸쳐서 5% 아세트나이트릴 중 0.1% TFA 내지 25% 0.1% TFA로부터의 선형 구배를 사용하였다. 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 혼주시켜 냉동시키고 동결건조시켰다. 이 물질은 제2 통과 정제에 적용하였다.
- [0602] 펩타이드는 20ml/분의 유량에서 워터스 PST C18 RP 칼럼(250 x 19mm, 5 μ , 130Å) 상에서 수중 0.1% TFA 및 아세트나이트릴 중 0.1% TFA를 이용해서 워터스 오토포어(등록상표) 시스템 상에서 수행하였다. 15% 아세트나이트릴 중 0.1% TFA 내지 25% 아세트나이트릴 중 0.1% TFA로부터 60분에 걸친 선형 구배를 사용하였다. 목적하는 생성

물을 함유하는 분획을 혼주시켜서 냉동시키고 동결건조시켰다.

[0603] 실시예 8: 마우스에서의 위장 통과

[0604] 이 검정의 목적은 마우스 내 생체내 위장 통과에 대한 구아닐레이트 사이클라제 C 작용제 펩타이드의 효과를 시험하기 위한 것이었다. 경구 투약된 구아닐레이트 사이클라제 C 작용제는 마우스에서 차콜 밀(charcoal meal)에 의한 이동 거리%를 증가시키는 것으로 입증되었다.

[0605] 검정을 위하여, 25 내지 30g 체중의 암컷 CD-1 마우스(n=10/군)를 하룻밤 절식시키고, 물에는 자유롭게 접근하도록 하였다. 활성탄(20g; 100 메쉬; 시그마 카탈로그 번호 242276)을 200mL의 아라비아 검(100mg/mL)에 현탁시키고, 적어도 1시간 동안 교반하였다. 시험 펩타이드를 20 mM Tris pH 6.9 비히클 중에 준비하였다.

[0606] 시험 펩타이드 및 비히클은 경구 영양법에 의해 200 μ L 용량으로 투여하였다. 시험 펩타이드 투약 후 7분에, 200 μ L의 차콜/아라비아 검 현탁액을 경구 영양법에 의해 투약하였다. 15분 후에, 마우스를 CO₂ 과잉용량에 의해 희생시켰다. 위장관을 식도에서부터 맹장까지 제거하였다. 소장의 총 길이를 유문 접합부에서부터 회장맹장 접합부까지 측정하였다. 차콜에 의한 이동 거리를 유문 접합부에서부터 차콜 앞쪽까지 측정하였다. 이동 거리(%)는 (차콜에 의한 이동 거리/소장의 총 길이) x 100으로서 결정되었다. 데이터는 그래프패드 프리즘 소프트웨어 프로그램에 입력하고, 본페로니 다중 사후 비교 시험을 사용해서 ANOVA에 의해 분석하였다. 데이터 및 ED₅₀의 그래프는 또한 그래프패드 프리즘 소프트웨어 패키지를 이용해서 결정하였다. 선택된 펩타이드에 대한 결과는 도 17, 도 25, 도 26 및 도 27에서 찾을 수 있다.

[0607] 기타 실시형태

[0608] 본 개시내용에 언급된 모든 간행물 및 특허는 각각의 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참고로 포함되도록 나타낸 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참고로 포함된다. 본 명세서에 포함된 특허 또는 간행물의 어느 것에 있어서의 용어의 의미가 본 개시내용에서 사용된 용어의 의미와 상충된다면, 본 개시내용에서의 용어의 의미가 지배적이 되도록 의도된다. 또한, 전술한 논의는 단지 본 발명의 예시적인 실시형태를 개시하고 설명한다. 당업자라면 다음의 청구범위에서 정의된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나는 일 없이 다양한 변경, 수정 및 변형이 이루어질 수 있음을 이러한 논의 및 첨부된 도면과 청구범위로부터 용이하게 인식할 것이다.

도면

도면1

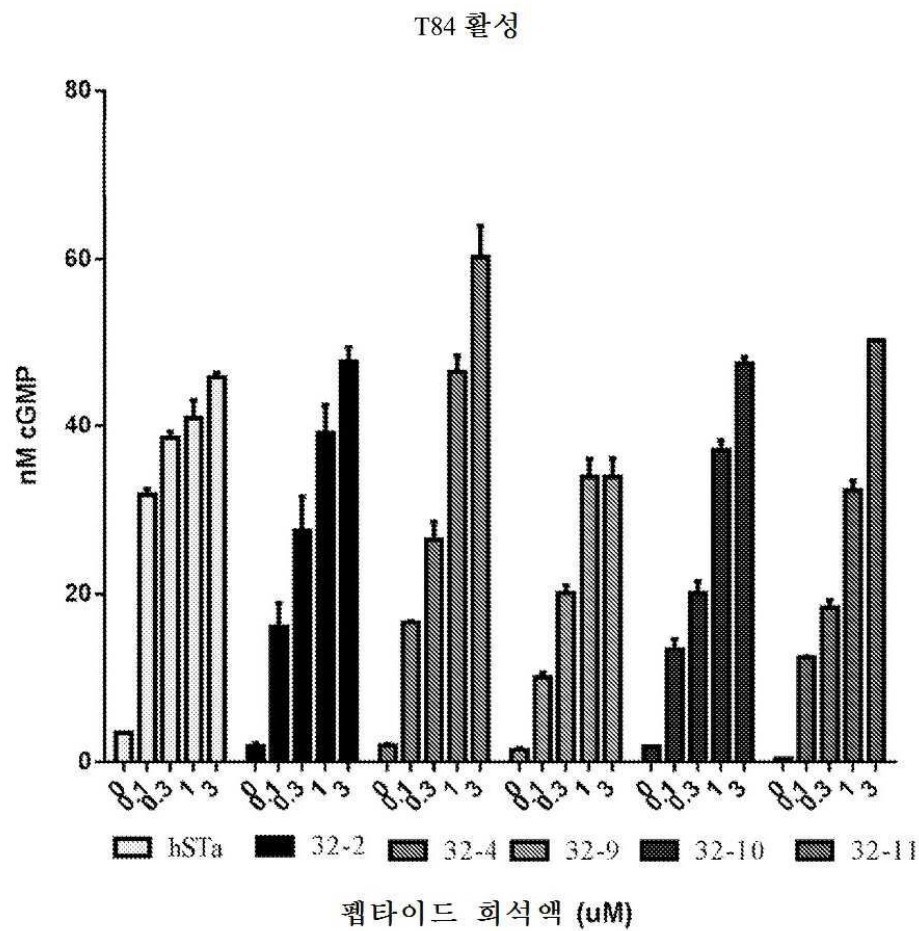
대표적인 펩타이드에 대한 활성 및 안정성 데이터

	활성/역가		대사 안정성
	T84 중 cGMP	GCCA 결합	RIF 로 희석됨
서열번호 43	++	++	++
서열번호 47	+++	++	+
서열번호 62	++	++	+++
서열번호 64	++	++	++

기호 설명 (ST=ST 코어)

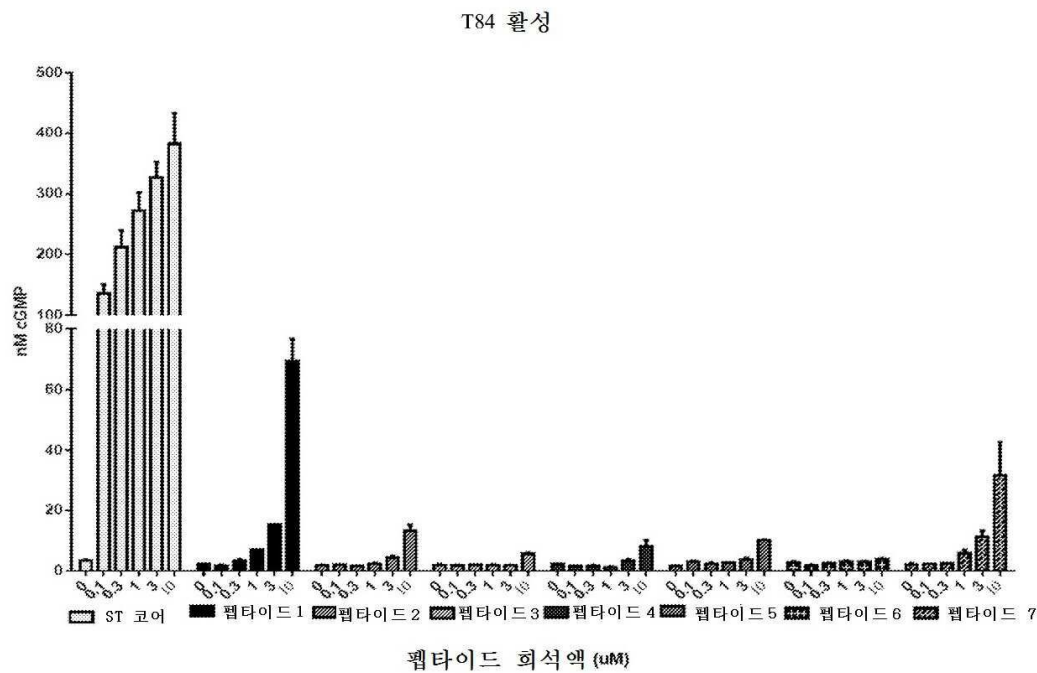
범주	파라미터	보통 (+)	양호(++)	우수 (+++)
활성/ 역가	T84 중 cGMP (EC ₅₀ pH 7)	> 150nM	50-150nM	<50nM
	GCCA 결합 (평균 IC ₅₀ , pH 5-8)	ST 보다 약화	ST 와 유사	ST 보다 우수
	생체내 약리학	ST 보다 약화	ST 와 유사	ST 보다 우수
안정성	대사: 희석된 래트 장액 (1 시간에서의 잔류 %)	< 50%	50-75%	75-100%

도면2



hSTa=NSSNY-ST 코어
32-2=서열번호 3
32-4=서열번호 4
32-9=서열번호 5
32-10=서열번호 6
32-11=서열번호 7

도면3



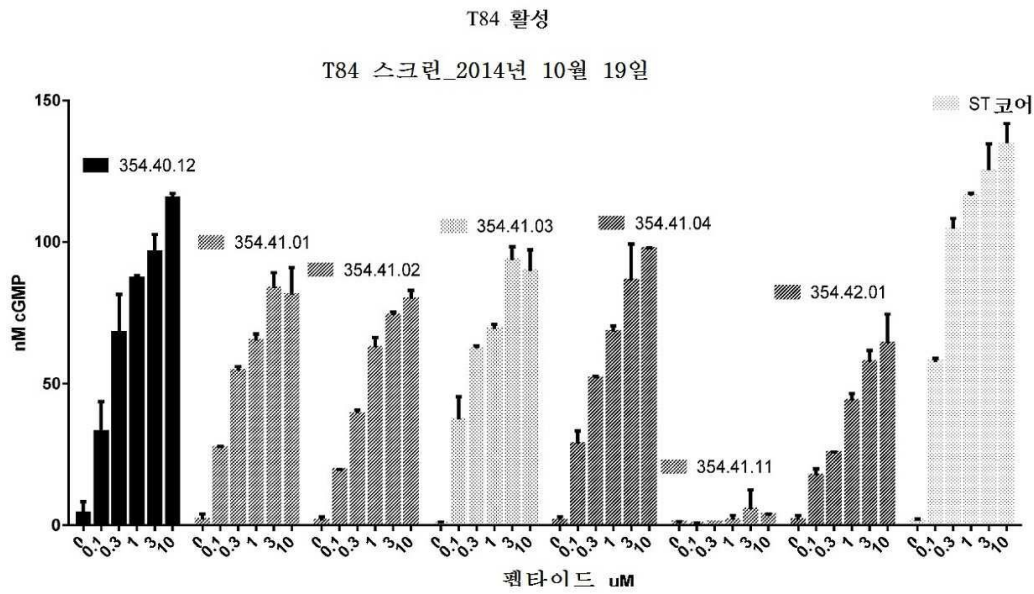
ST 코어=ST 코어; 펩타이드 1= 서열번호 8; 펩타이드 2= 서열번호 8; 펩타이드 3= 서열번호 9; 펩타이드 4= 서열번호 9; 펩타이드 5= 서열번호 9; 펩타이드 6= 서열번호 10; 펩타이드 7= 서열번호 10

도면4

T84 활성화														
펩타이드 농도 (uM)	nM cGMP													
	서열번호 23		서열번호 23		서열번호 24		서열번호 25		서열번호 26		서열번호 27		ST 코어	
0		1.4	1.4	4.8	0.5	3.2	1.1	2.0	1.1	1.0	1.7	1.2	0.7	0.8
0.1	65.7	53.3	18.4	21.9	2.0	1.7	90.5	80.5	76.8	76.3	1.7	1.3	80.5	95.3
0.3	80.4	88.5	75.6	80.1	11.2	24.9	126.5	128.5	120.4	120.0	4.7	1.0	109.5	134.1
1	121.3	104.0	97.9	98.0	55.1	58.7	153.2	143.2	144.3	137.1	7.5	1.6	114.6	122.4
3	116.8	102.7	143.1	118.5	99.3	108.2	168.6	184.3	182.7	167.6	9.8	1.1	149.4	147.3
10	133.2	112.0	133.6	139.9	135.7	134.5	191.3	181.3	164.2	141.9	6.9	0.2	164.0	134.2

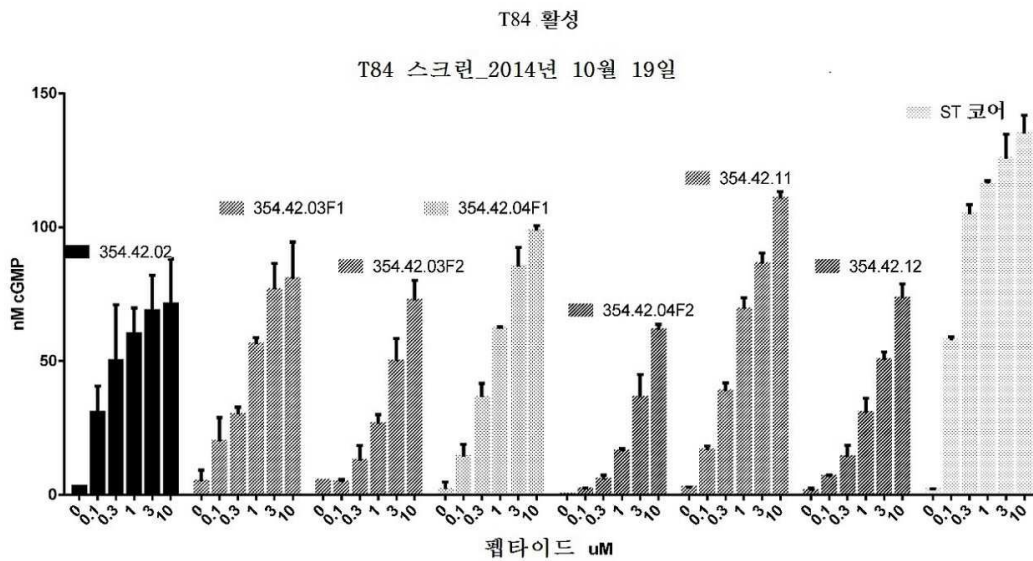
펩타이드 농도 (uM)	nM cGMP			
	서열번호 12		서열번호 13	
0.1	3.2	2.3	2.0	0.3
0.3	8.9	6.4	4.8	2.3
1	18.8	13.5	8.5	4.5
3	32.5	26.8	19.0	17.6
10	87.0	67.0	28.0	24.3

도면5



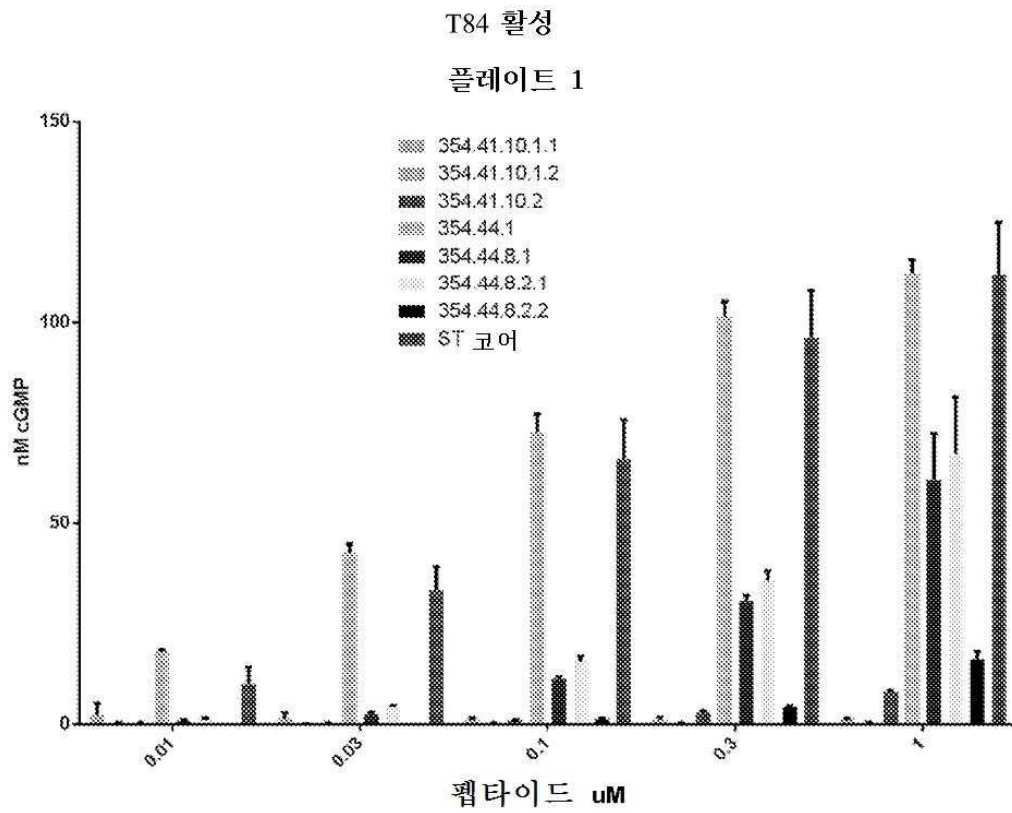
354.40.12 = 서열번호 28; 354.41.01 = 서열번호 29; 354.41.02 = 서열번호 30; 354.41.03 = 서열번호 31;
354.41.04 = 서열번호 32; 354.41.11 = 서열번호 33; 354.42.01 = 서열번호 34

도면6



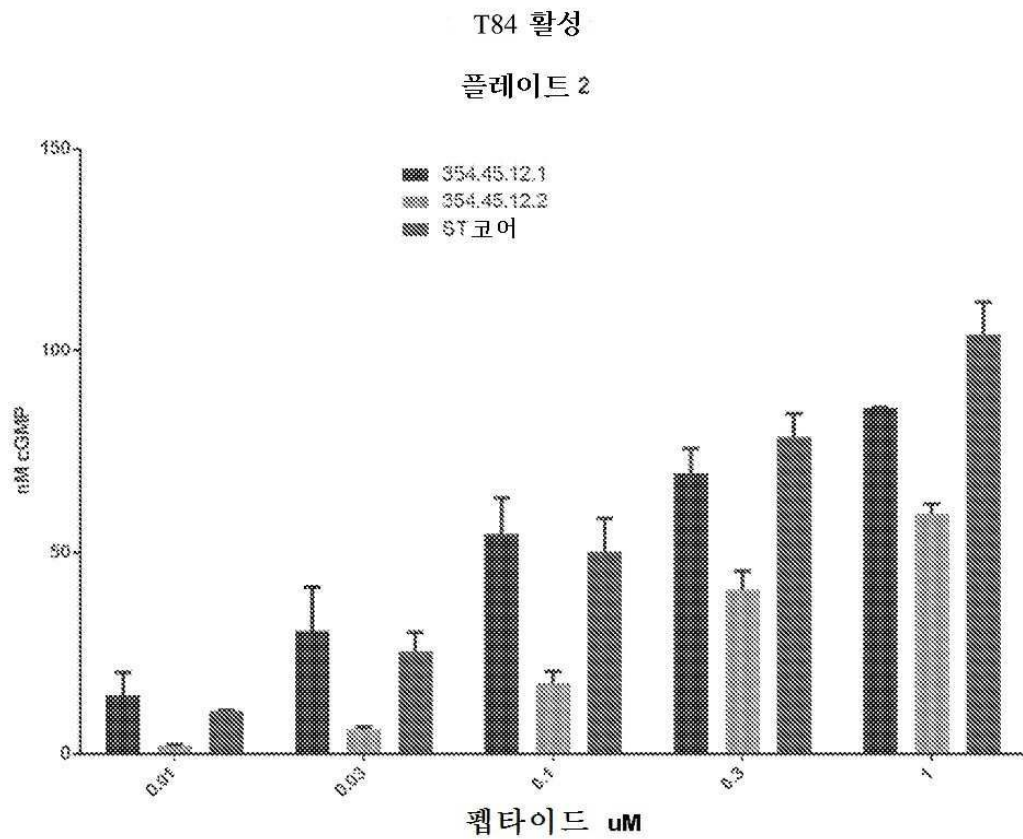
354.42.02 = 서열번호 35; 354.42.03F1 = 서열번호 36; 354.42.03F2 = 서열번호 36
354.42.04F1 = 서열번호 37; 354.42.04F2 = 서열번호 37; 354.42.11 = 서열번호 44;
354.42.12 = 서열번호 39

도면7



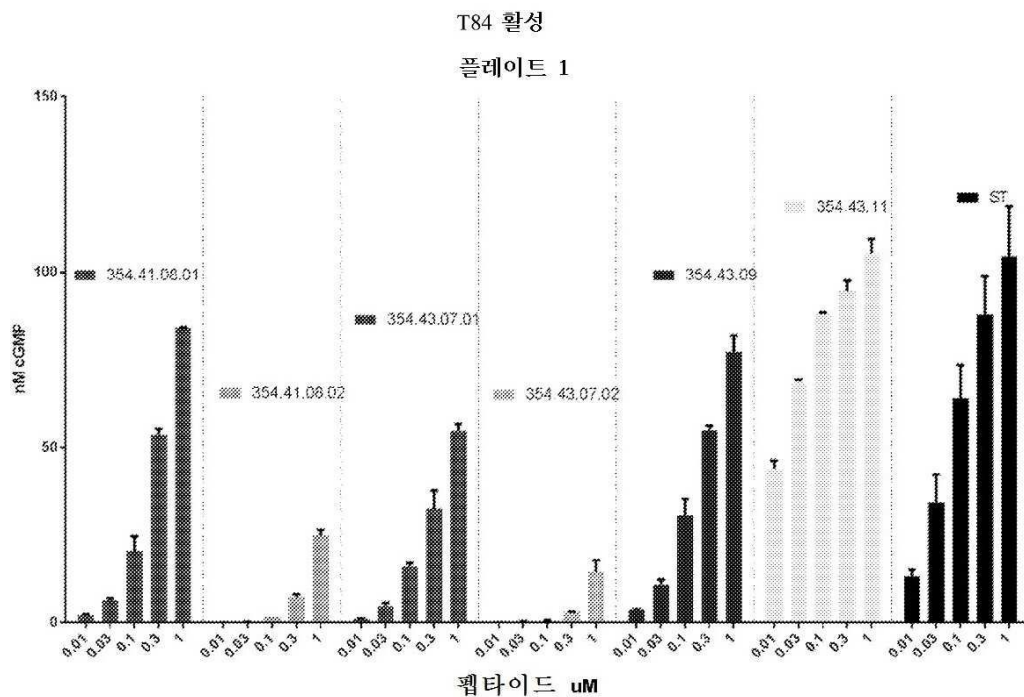
354.41.10.1.1 = 서열번호 40
 354.41.10.1.2 = 서열번호 40
 354.41.10.2 = 서열번호 41
 354.44.1 = 서열번호 2
 354.44.8.1 = 서열번호 42
 354.44.8.2.1 = 서열번호 42
 354.44.8.2.2 = 서열번호 42

도면8



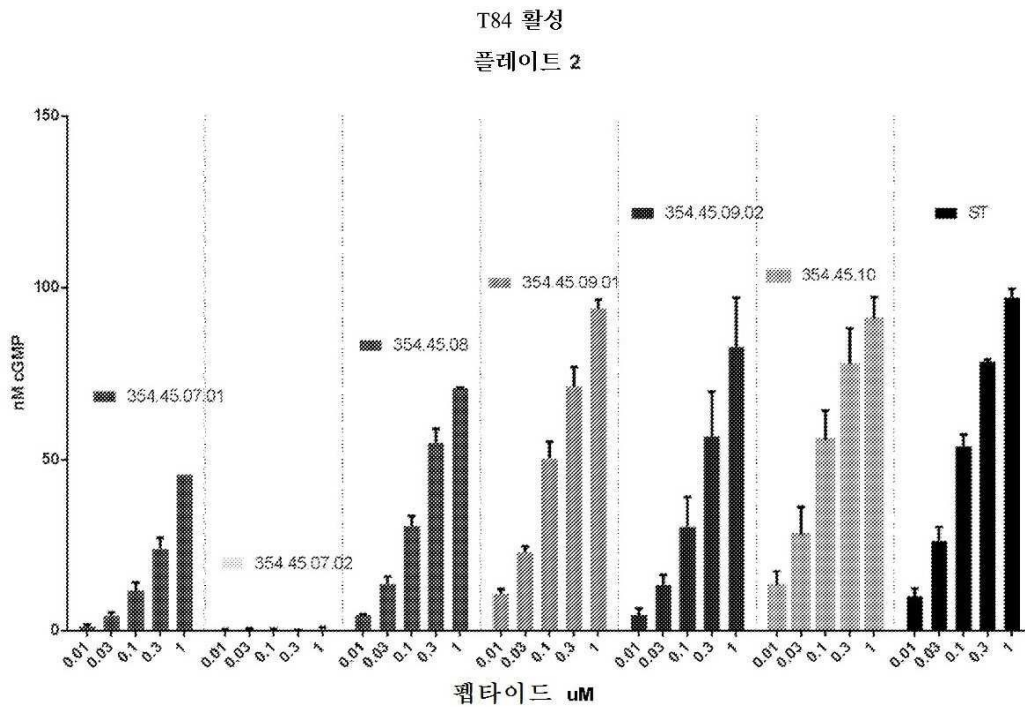
354.45.12.1= 서열번호43
354.45.12.2= 서열번호 43

도면9



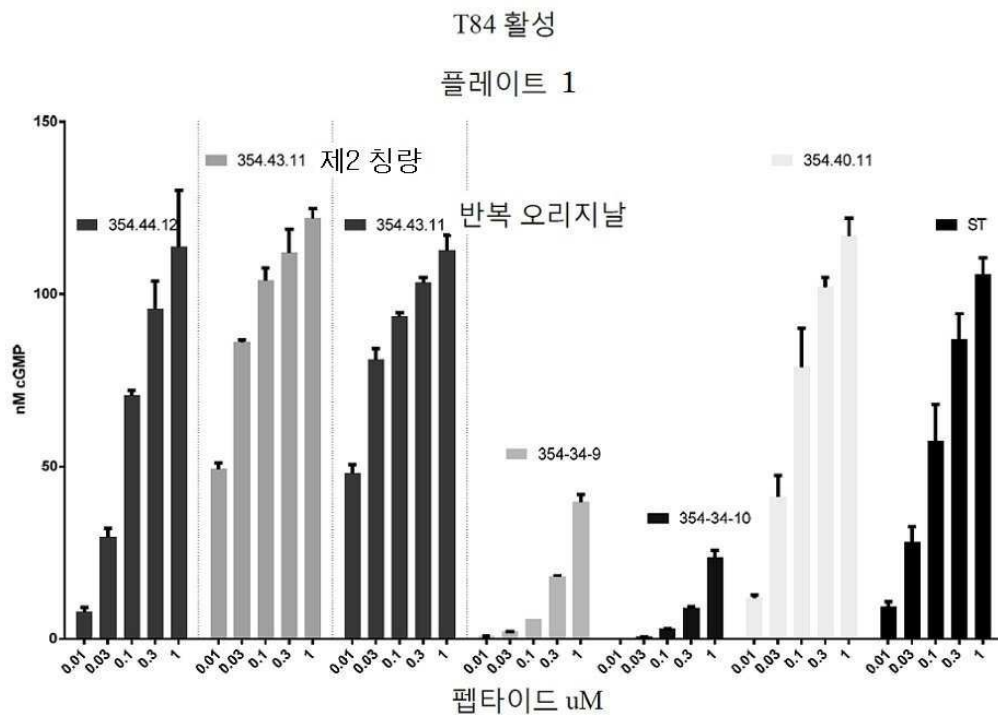
354.41.08.01= 서열번호 44; 354.41.08.02= 서열번호 44; 354.43.07.01= 서열번호 45;
354.43.07.02= 서열번호 45; 354.43.09= 서열번호 46; 354.43.11= 서열번호 47; ST=ST 코어

도면10



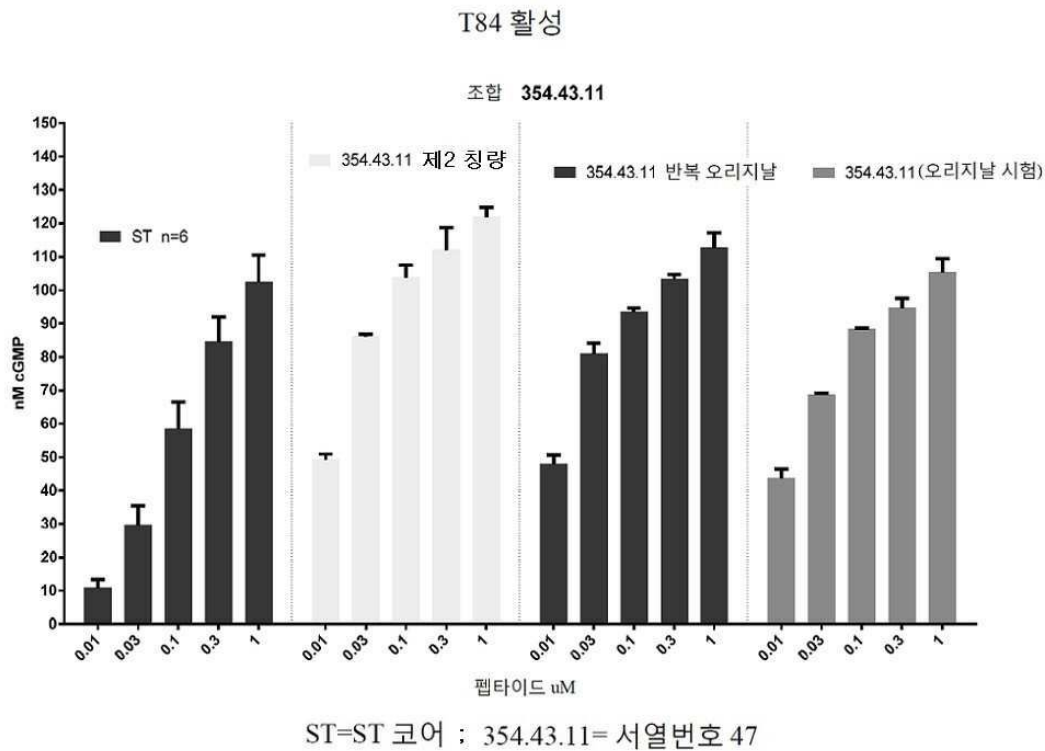
354.45.07.01= 서열번호 45; 354.45.07.02= 서열번호 45; 354.45.08= 서열번호 48 ;
354.45.09.01= 서열번호 51; 354.45.09.02= 서열번호 51; 354.45.10= 서열번호 52; ST=ST 코어

도면11

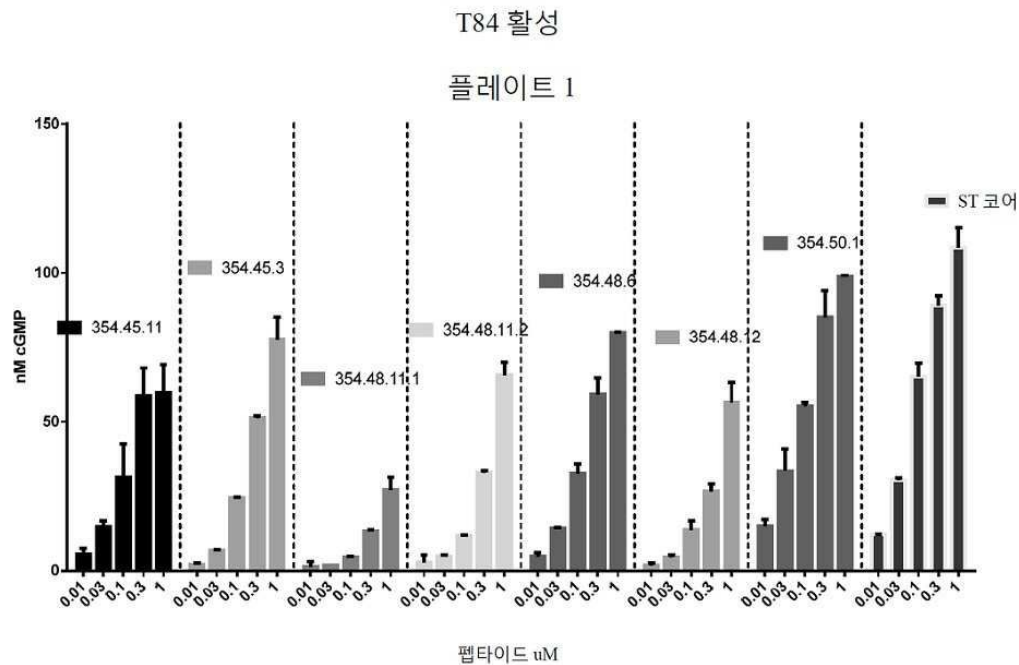


354.44.12=서열번호 53; 354.43.11= 서열번호 47; 354.34.9= 서열번호 12 ;
354.34.10= 서열번호 13; 354.40.11= 서열번호 27; ST=ST 코어

도면 12

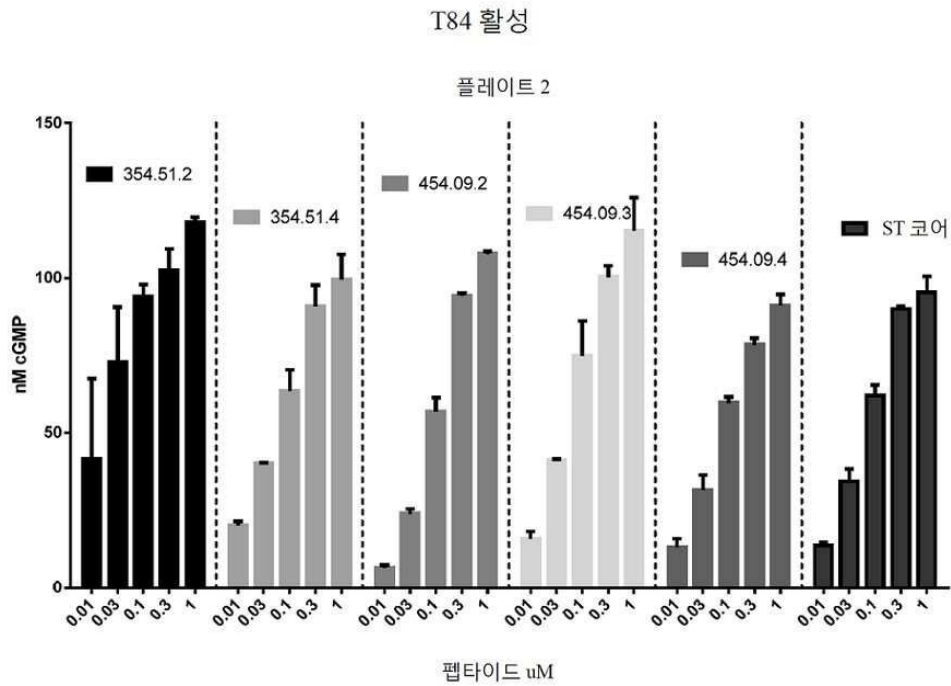


도면 13



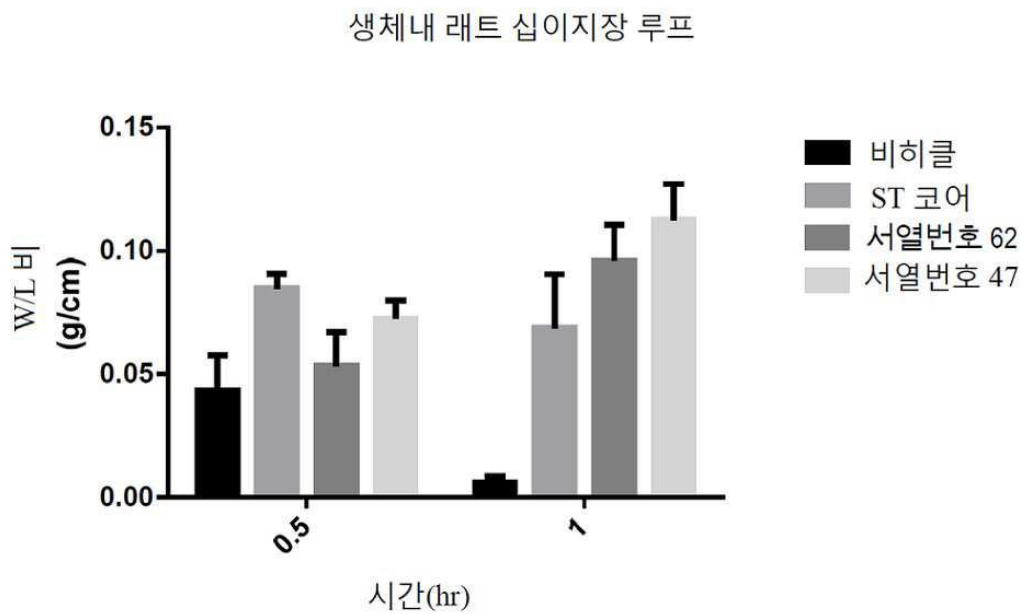
354.45.11= 서열번호 54 ; 354.45.3= 서열번호 55 ; 354.48.11.1= 서열번호 56 ;
354.48.11.2= 서열번호 56 ; 354.48.6= 서열번호 57 ; 354.48.12= 서열번호 58 ;
354.50.1= 서열번호 59

도면14

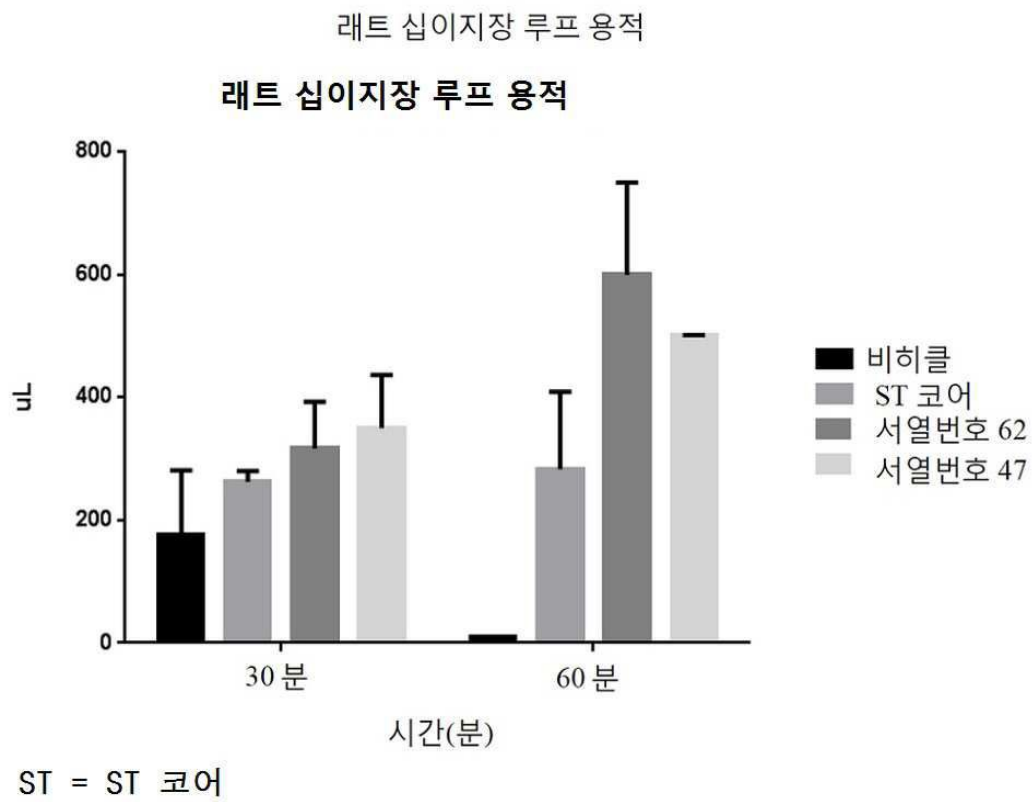


354.51.2= 서열번호 60; 354.51.4= 서열번호 61; 454.09.2= 서열번호 62;
454.09.3= 서열번호 63; 454.09.4= 서열번호 64

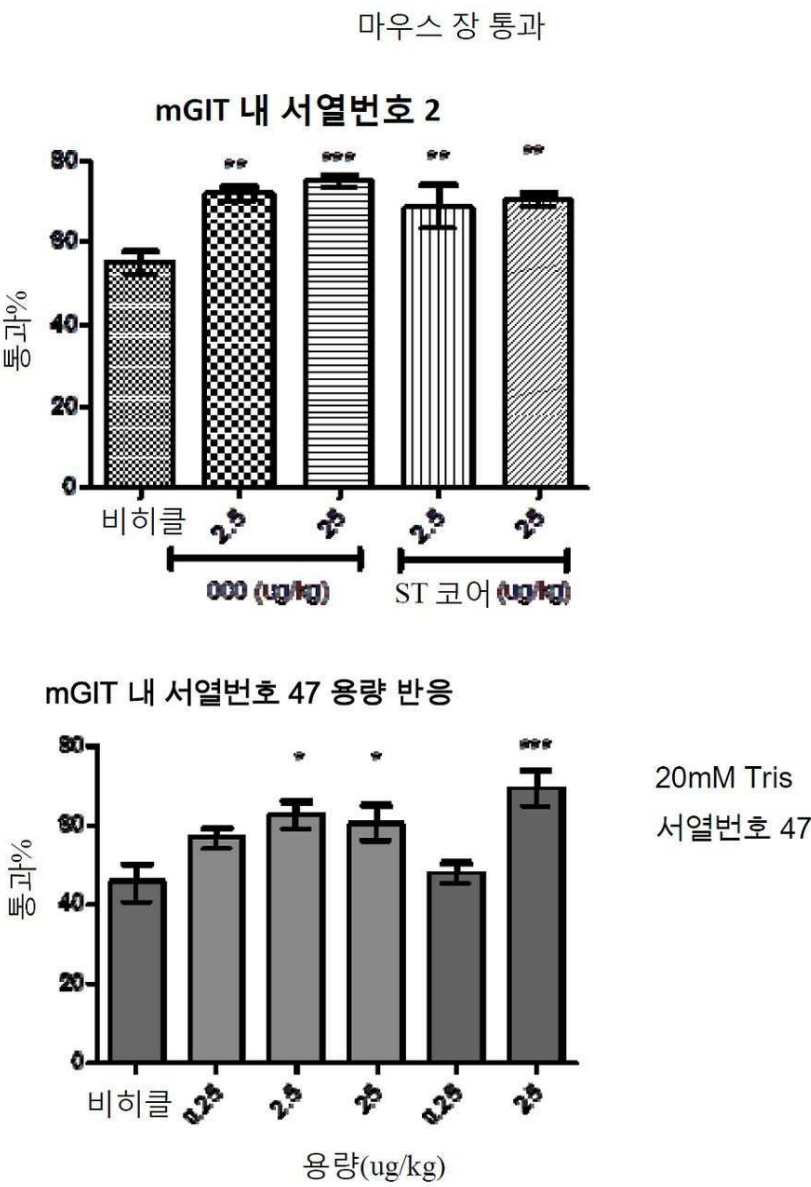
도면15



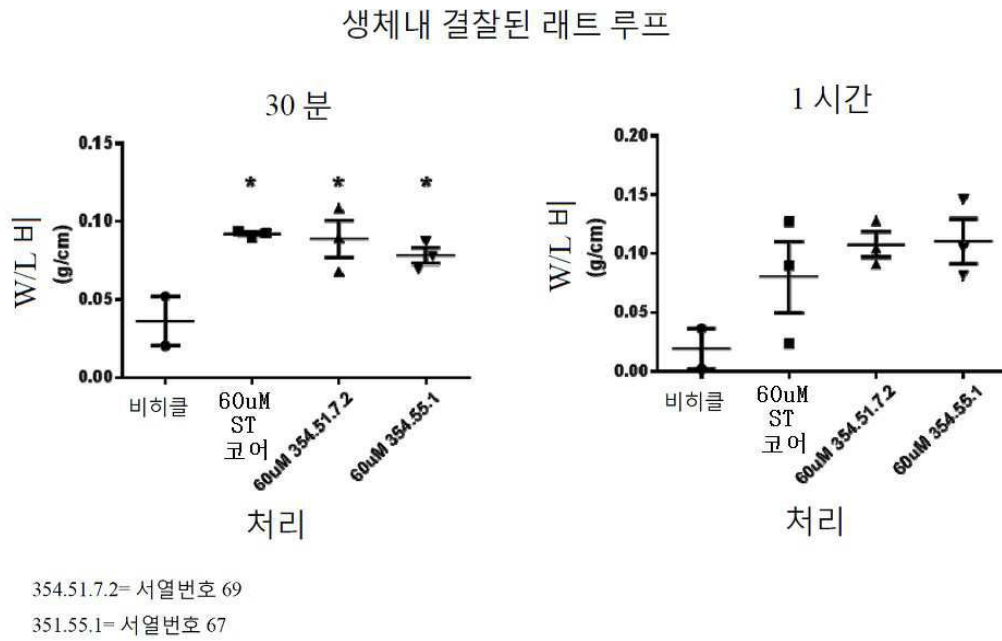
도면16



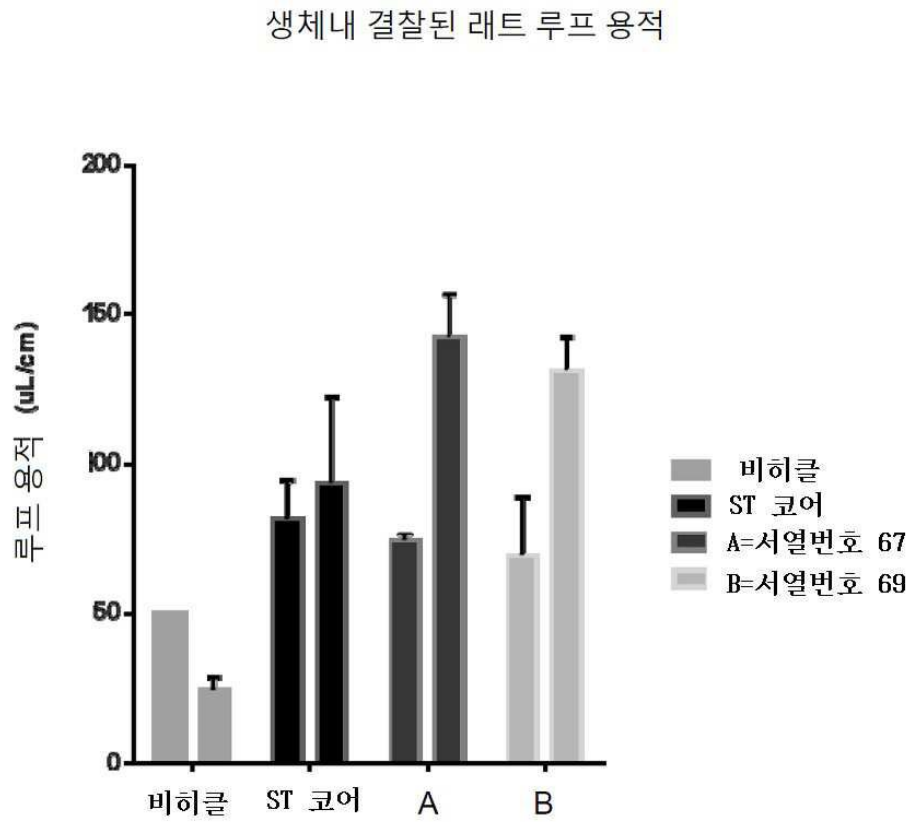
도면17



도면18



도면19



도면20

시험관내 래트 장액 대사

1 시간에서의 잔류%

서열번호	$[M+2H]^{2+}$	$[M + 2H]^{2+}$ 대사산물	모체의 잔류%
ST 코어	738.7135	657.1815	2%
서열번호 26	750.2642	669.2245	21%
서열번호 43	669.2245	--	74%
서열번호 53	720.2642	669.2245	3.5%
서열번호 47	720.2642	669.2245	17%
서열번호 2	719.2563	638.2167	30%

도면21

시험관내 래트 장액 대사

1 시간에서의 잔류%

서열번호	$[M+H]^{2+}$	$[M+2H]^{2+}$ 대사산물	60 분에서의 모체의 잔류%
ST 코어	738.7135	657.1815	3.5%
서열번호 60	751.2725	670.2329	21%
서열번호 61	670.2329		33%
서열번호 62	760.7547	679.7150	93%
서열번호 63	760.2508	679.2111	26%
서열번호 64	679.2111	--	70%

서열번호	$[M+H]^{2+}$	60 분에서의 모체의 잔류%
ST 코어	738.7135	3.0%
서열번호 65	761.2580	110%
서열번호 66	730.2502	86%
서열번호 62	760.2504	97%

도면22

생체내 래트 십이지장 루프 대사

서열번호	$[M+H]^{2+}$	$[M+2H]^{2+}$ 대사산물	60 분에서의 페어런트의 잔류%	60 분에서의 대사산물의 잔류%
ST 코어	738.7135	657.1815	0%	0%
서열번호 47	750.2642	669.2245	0%	0%
서열번호 62	760.2504	679.2106	8.4%	16.2%

서열번호	$[M+H]^{2+}$	60 분에서의 모체의 잔류%	60 분에서의 대사산물의 잔류%
ST 코어	738.7135	0%	0%
서열번호 67	751.2555	1.8%	0.7%
서열번호 69	701.2237	16.8%	--

도면23

서열 번호	T84 활성 (nM) EC50 ± SEM pH7 (달리 기술되지 않는 한)	T84 결합 (pH5,7,8) Ki ± SEM	1 시간에서의 대사 (RIF)	대사 (루프)
2	101 ± 14	pH 5: 3.7 ± 2.0 pH 8: 4.2 ± 2.2	30%	
11	709 ± 143			
23			63%	
26	62 ± 5		21%	
43	52 ± 7	pH5: 2.9 ± 1.6, pH7: 3.1 ± 0.27 pH8: 1.1 ± 0.5	74%	
47	10 ± 1.1	pH5: 3.4 ± 1.2 pH7: 2.1 ± 0.2 pH8: 1.9 ± 0.7	17%	0%
53	110 ± 31		3.50%	
60	46 ± 5	pH 5: 8.6 ± 1.3 pH 8: 1.0 ± 0.8	21%	
61			33%	
62	147 ± 11, 87 ± 8	pH 5: 26.1 ± 15.5 pH8: 4.5 ± 3.7	93%, 97.1%	25%
63			26%	
64	87.5 ± 11	pH 5: 19.2 ± 6.2 pH8: 2.1 ± 0.9	70%	
65	141 ± 17		111%	
66	30 ± 4		86%	
67	pH5: 26 ± 8 pH 7: 89 ± 13 pH8: 101 ± 17	pH 5: 1.6 ± 0.1 pH 8: 1.6 ± 0.5	88%	2.50%
68	439 ± 37		85%	
69	pH 5: 126 ± 32 pH7: 440 ± 146 pH8: 896 ± 99	pH 5: 4.1 ± 0.4 pH 8: 6.4 ± 1.7	101%	16.8%
70	137 ± 33		100%	
71	342 ± 27			
75	90			
76	26			
77	27			
78	2400, 6400			
79	64.4			
80	360			
81	55			
82	NA			
83	574			
84	540			
85	107			
86	766			

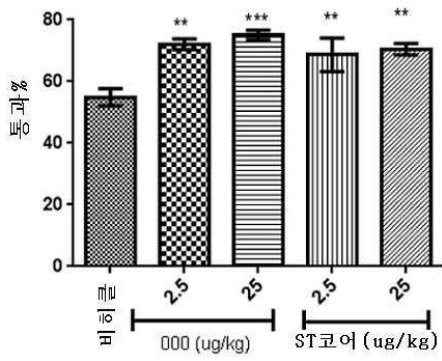
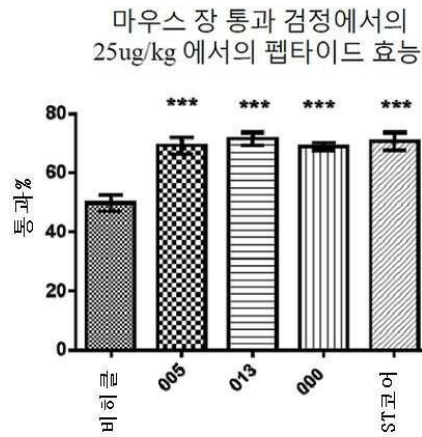
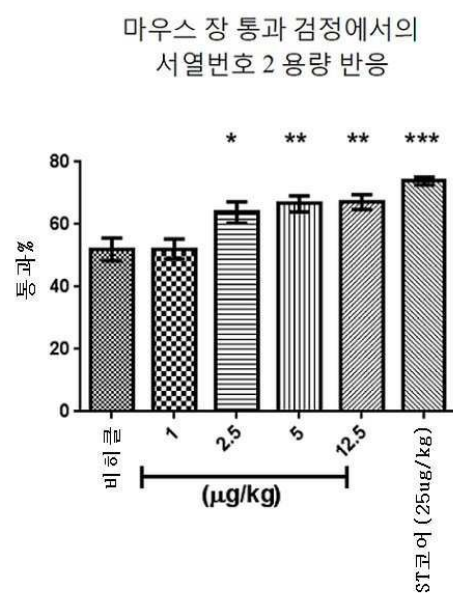
도면24

T84 활성

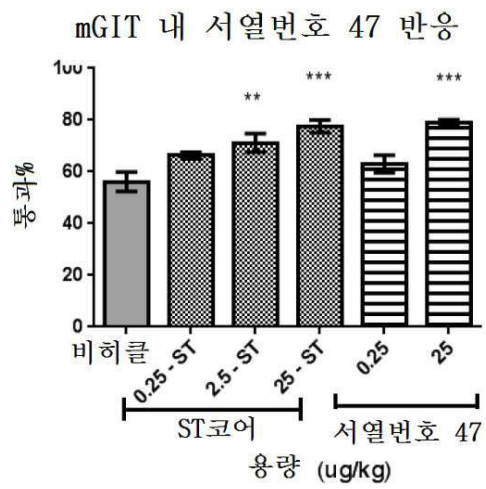
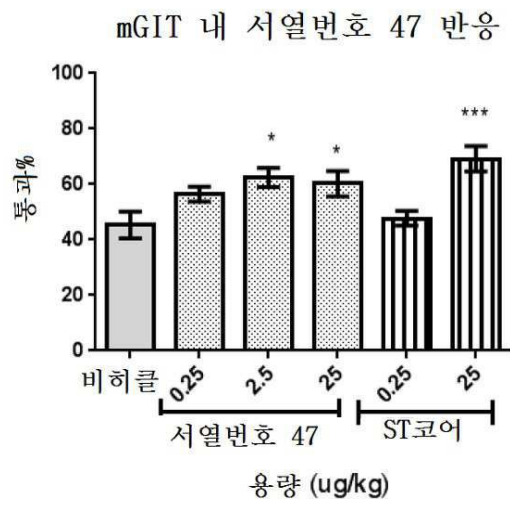
펩타이드 (uM)	nM cGMP											
	서열번호 14	서열번호 14	서열번호 15	서열번호 16	서열번호 17	서열번호 17	서열번호 18	서열번호 18	서열번호 18	서열번호 18	서열번호 18	서열번호 18
0	3.52	3.02	2.45	2.85	2.64	2.71	3.78	3.17	3.17	3.17	3.17	3.17
0.1	13.37	12.43	4.40	3.61	5.81	7.41	9.03	12.99	9.48	5.98	2.91	1.97
0.3	28.87	24.09	7.71	6.59	10.74	8.60	22.59	22.42	20.12	12.87	3.88	3.10
1	40.13	39.44	15.49	10.24	21.67	20.30	35.49	37.21	21.98	26.53	6.03	7.16
3	47.53	49.01	25.45	23.83	31.87	30.48	44.99	42.44	34.72	32.38	12.07	10.07
10	55.38	50.56	37.33	38.77	40.63	39.99	49.03	48.85	39.75	41.77	19.17	22.82

펩타이드 (uM)	nM cGMP											
	서열번호 19	서열번호 19	서열번호 20	서열번호 20	서열번호 20	서열번호 21	서열번호 22	서열번호 22	서열번호 22	서열번호 22	서열번호 22	서열번호 22
0	2.44	0.36	1.39	1.70	1.76	2.14	5.06	5.06	5.06	5.06	5.06	5.06
0.1	6.49	5.78	1.41	1.44	4.49	4.45	2.26	3.26	1.66	3.26	6.82	8.03
0.3	14.41	13.44	1.72	1.97	12.81	12.63	4.63	4.84	2.43	3.37	11.73	16.26
1	20.46	26.43	4.02	3.83	24.47	24.71	9.63	11.92	3.54	5.96	18.91	24.68
3	26.52	36.77	11.32	8.76	32.01	32.42	21.21	14.73	7.85	10.86	23.26	31.74
10	41.07	46.15	23.18	19.98	42.60	46.61	35.77	32.19	16.59	20.28	27.10	40.11

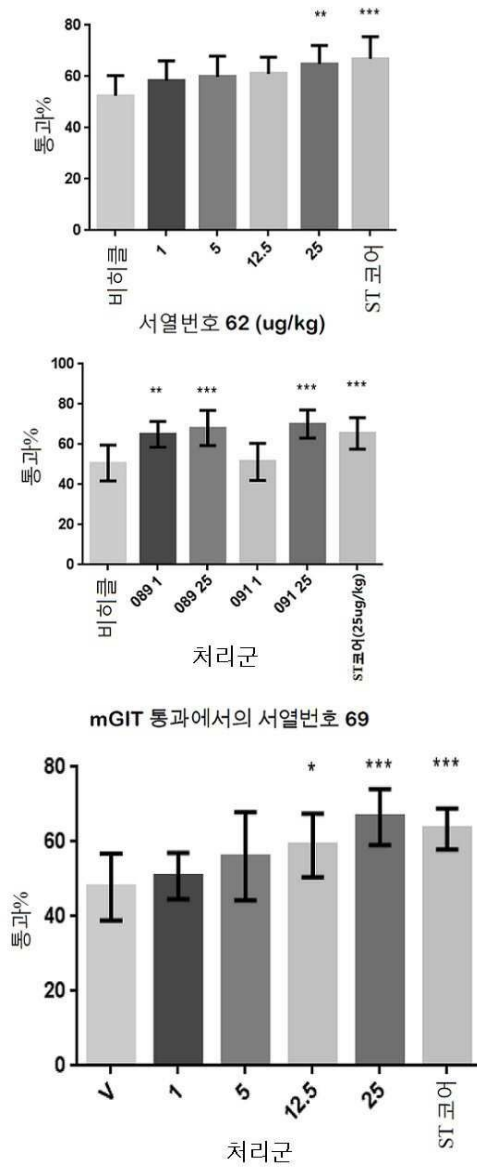
도면25



도면26



도면27



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

<120> Compositions for Colon Cleansing and the Treatment of
Gastrointestinal Disorders

<130> 223355/154PCT1/394162

<150> US 62/156,077

<151> 2015-05-01

<160> 94

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the peptide linkage or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa2 is lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage, Asn or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is Asn, Ser or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is Ser or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa5 is Ser, Asn, Ile, glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the peptide linkage or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<

223> Xaa6 is Tyr, Asp, 4-fluorophenylalanine ((4-F)Phe), lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> Xaa7 is Cys, cystathionine (Cth), allylglycine (Ag), allylglycine with a reduced dicarba bond (Hag), or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(12)

<223> covalent bond between Xaa7 and Xaa12

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> Xaa8 is Cys, cystathionine (Cth), penicillamine (Pen), or

allylglycine (Ag)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(16)

<223> covalent bond between Xaa8 and Xaa16

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa9 is Glu, Asp, Ser, Thr, or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa10 is Leu, cyclohexylalanine (Cha), Phe, or

4-fluorophenylalanine ((4-F)Phe)

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa11 is Cys, allylglycine (Ag), or penicillamine (Pen)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(19)

<223> covalent bond between Xaa11 and Xaa19

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa12 is Cys, allylglycine (Ag), allylglycine with a reduced

dicarba bond (Hag), cystathionine (Cth), di-aminopropionic acid

(Dpr), or Val

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> Xaa13 is Asn or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> Xaa14 is Pro, Val, sarcosine (Sar), Leu, or Hydroxyproline

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 2

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 3

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminus capped with C12 alkyl carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the peptide linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> AMIDATION

<400> 3

Glu Lys Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys

1 5 10 15

Thr Gly Cys Tyr

20

<210> 4

<211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminus capped with C16 alkyl carboxylic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the

peptide linkage

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> AMIDATION
 <400> 4

Glu Lys Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys

1 5 10 15

Thr Gly Cys Tyr

20

<210> 5
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (1)..(1)
 <223> N-terminus capped with C12 alkyl carboxylic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the

peptide linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage

<400> 5

Glu Lys Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys

1 5 10 15

Thr Gly Cys Tyr

20

<210> 6

<

211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminus capped with C14 alkyl carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the peptide linkage

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage

<400> 6

Glu Lys Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys

1 5 10 15

Thr Gly Cys Tyr

20

<210> 7

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminus capped with C16 alkyl carboxylic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the peptide linkage
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage

<400> 7
 Glu Lys Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys
 1 5 10 15
 Thr Gly Cys Tyr
 20

<210> 8
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 8
 Cys Gly Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Gly Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> AMIDATION

<400> 9

Asn Asp Asp Gly Glu Leu Cys Val Asn Val Ala Gly Thr Gly Cys Leu

1 5 10 15

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> AMIDATION

<400> 10

Asn Asp Asp Cys Glu Leu Gly Val Asn Val Ala Cys Thr Gly Gly Leu

1 5 10 15

<210> 11
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminus capped with C18 alkyl carboxylic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid forms the
 peptide linkage
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> lysine wherein the side chain amine forms the peptide linkage
 <400> 11
 Glu Lys Asn Ser Ser Tyr Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys
 1 5 10 15
 Thr Gly Cys Tyr
 20

<210> 12
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 12

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 13

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys

1 5 10

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 14

Gly Cys Glu Phe Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 4-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 15

Gly Cys Glu Phe Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)
 <223> 4-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 16
 Gly Cys Glu Phe Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 4-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)

 <223> 4-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 17
 Gly Cys Glu Phe Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Phe

1 5 10

<210> 18

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 18

Cys Cys Glu Leu Gly Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Gly Tyr

1 5 10

<210> 19

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 19

Gly Cys Glu Phe Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

<210> 20
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> 4-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 20
 Gly Cys Glu Phe Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Phe

1 5 10

<210> 21
 <211>
 > 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 4-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 21

Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223

> 4-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 4-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 22

Cys Cys Glu Phe Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Phe

1 5 10

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> 4-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 23
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Phe
 1 5 10
 <210> 24
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> allylglycine
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> 4-fluorophenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> AMIDATION
 <400> 24
 Phe Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Phe
 1 5 10 15
 <210> 25
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 25

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223>

AMIDATION

<400> 26

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 27

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 4-fluorophenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 28

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Phe Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 29

<211
 > 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 29
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu
 1 5 10
 <210> 30
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> cyclohexylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION

<400> 30
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Ala
 1 5 10
 <210> 31
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> cyclohexylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 31

Gly Cys Glu Ala Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 32
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>
 > allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> D-Tyr
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 32
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 33
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> VARIANT

 <222> (2)..(2)
 <223> penicillamine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> VARIANT
 <222> (10)..(10)
 <223> penicillamine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 33
 Gly Xaa Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Xaa Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 34

```

<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetically generated peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223>
> allylglycine
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> allylglycine
<220><221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> AMIDATION
<400> 34
Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Leu Asn
1          5          10          15

<210> 35
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetically generated peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> allylglycine
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> AMIDATION
<400> 35
Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr Asn
1          5          10          15

```

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> AMIDATION

<400> 36

Asp Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 37

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> AMIDATION

<400> 37

Ile Asp Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10 15

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> hydroxyproline

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 38

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> hydroxyproline

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 39

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> penicillamine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> penicillamine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 40

Gly Cys Glu Leu Xaa Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Xaa Tyr

1 5 10

<210> 41

<211> 14

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> VARIANT
 <222> (5)..(5)
 <223> penicillamine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> VARIANT
 <222> (13)..(13)
 <223> penicillamine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 41
 Gly Cys Glu Leu Xaa Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 42
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> N-methyl tyrosine

<220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 42
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 43
 <211> 13

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <400> 43
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys
 1 5 10
 <210> 44
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><
 221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)

<223> cyclohexylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 44
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Ala Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 45
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 45
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Leu Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 46
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> sarcosine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 46

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Xaa Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 47

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> N-methyl tyrosine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 48
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr
 1 5 10

<210> 49
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <400> 49
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Leu Pro Ala Cys Tyr Gly Cys
 1 5 10

<210> 50
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<400> 50

Gly Cys Asp Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 51

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<400> 51

Gly Cys Ser Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 52

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<400> 52

Gly Cys Thr Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

> allylglycine with a reduced dicarba bond

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine with a reduced dicarba bond

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 53

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 54

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<400> 54

Gly Cys Gln Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 55

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 55

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Leu Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 56

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminus capped with pentenoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 56

Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 57

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> allylglycine

<400> 57

Cys Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Gly

1 5 10

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminus capped with pentenoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> allylglycine

<400> 58

Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 59

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine with a reduced dicarba bond

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine with a reduced dicarba bond

<400> 59

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 60

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 61

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <400> 61
 Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys
 1 5 10
 <210> 62
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> cystathionine
 <220><221> MOD_RES

 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 62
 Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 63
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> cystathionine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 63

Xaa Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 64

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> cystathionine

<400> 64

Xaa Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 65

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)
 <223> cystathionine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 66
 Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10

<210> 67
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> acetylated N-terminus
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> cystathionine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 67

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
 1 5 10

<210> 68
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> acetylated N-terminus

<220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> cystathionine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> ACETYLATION
 <400> 68
 Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 69
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> acetylated N-terminus
 <220>
 ><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> cystathionine
 <400> 69
 Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys
 1 5 10
 <210> 70
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> cystathionine
 <400> 70
 Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys
 1 5 10

<210> 71
<211> 13
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetically generated peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> acetylated N-terminus
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> cystathionine
<400> 71

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 72
<211> 12
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetically generated peptide
<220><221> VARIANT
<222> (9)..(9)
<223> cystathionine
<400> 72

Cys Cys Glu Leu Cys Asn Val Ala Xaa Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 73
<211> 14
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetically generated peptide
<220><221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 73

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Xaa Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 74

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Xaa Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 75

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> cystathionine

<400> 75

Cys Cys Glu Leu Cys Xaa Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 76

<211> 14

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> cystathionine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 76

Cys Cys Glu Leu Cys Xaa Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 77
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT
 <222> (6)..(6)
 <223> cystathionine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> AMIDATION
 <400> 77

Cys Cys Glu Leu Cys Xaa Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 78
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminus capped with 4-Mepip (1-methyl-piperidine-4-carboxylic

acid)

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> cystathionine

<400> 78

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> cystathionine

<400> 79

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

<210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 80

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

<210> 81

<211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> VARIANT
 <222> (2)..(2)
 <223> cystathionine
 <400> 81
 Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Phe Gly Cys

1	5	10
---	---	----

<210> 82
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetically generated peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> allylglycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> allylglycine

<400> 82

Gly Gly Glu Leu Gly Gly Asn Pro Ala Gly Thr Gly Gly Tyr

1 5 10

<210> 83

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 83

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Ala Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> di-aminopropionic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 84

Asp Cys Glu Leu Cys Xaa Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 85

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222>

(2)..(2)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 85

Cys Xaa Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Ser Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 86

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 86

Xaa Glu Leu Cys Gly Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 87

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 88

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 88

Gly Cys Glu Leu Cys Gly Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 89

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> cystathionine

<400> 89

Xaa Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys

1 5 10

<210> 90

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 90

Xaa Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 91

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> cystathionine

<220><221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> AMIDATION

<400> 91

Xaa Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Cys Tyr Gly Cys Tyr

1 5 10

<210> 92

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(10)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> cystathionine

<400> 92

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Val Ala Xaa Tyr Gly Cys

1 5 10

<210> 93

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is glutamic acid wherein the side chain carboxylic acid
forms the peptide linkage or is absent

<220>

><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa1 is lysine wherein the side chain amine forms the peptide
linkage or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa3 is Asn or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa4 is Ser or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa5 is Ser, Asn, Ile, or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa6 is Tyr, Asp, 4-fluorophenylalanine ((4-F)Phe), or is absent

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> Xaa7 is Cys, cystathionine (Cth), allylglycine (Ag), allylglycine
with a reduced dicarba bond (Hag), or Asp

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> Xaa8 is Cys, cystathionine (Cth), penicillamine (Pen), or
allylglycine (Ag)

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa9 is Glu, Asp, Ser, Thr, or Gln

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa10 is Leu, cyclohexylalanine (Cha), Phe, or
4-fluorophenylalanine ((4-F)Phe)

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa12 is Cys, allylglycine (Ag), Hag, or Val

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> Xaa14 is Pro, Val, sarcosine (Sar), Leu, or Hydroxyproline
(OH-Pro)

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa17 is Tyr, Thr, cyclohexylalanine (Cha), 4-fluorophenylalanine

((4-F)Phe), Phe, or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa20 is Tyr, Leu, 4-fluorophenylalanine ((4-F)Phe),
cyclohexylalanine (Cha), D-Tyr, N-Methyl Tyr (Nme-Tyr) or is
absent

<220><221> VARIANT

<222> (21)..(21)

<223> Xaa21 is absent or Asnt

<400> 93

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Asn Xaa Ala Cys

1 5 10 15

Xaa Gly Cys Xaa Xaa

20

<210> 94

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetically generated peptide

<400> 94

Cys Cys Glu Leu Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr

1 5 10