



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0146352
(43) 공개일자 2021년12월03일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 38/39</i> (2019.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 27/02</i> (2006.01) <i>C07K 14/78</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 38/39</i> (2013.01)
 <i>A61K 9/0019</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7034683
 (22) 출원일자(국제) 2020년03월26일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년10월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/024972
 (87) 국제공개번호 WO 2020/198481
 국제공개일자 2020년10월01일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/824,017 2019년03월26일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 아스클리픽스 테라퓨틱스, 인크.
 미국 21211 메릴랜드주 볼티모어 웨스트 트웬티나
 인쓰 스트리트 301 스위트 2004</p> <p>(72) 발명자
 판디, 니란잔, 비.
 미국 웨스트 트웬티나인쓰 스트리트 301 스위트
 2004 아스클리픽스 테라퓨틱스, 인크. 내</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 안구 질환 치료용 조성물 및 방법

(57) 요약

다양한 측면 및 구현예에서, 본 발명은 안구 혈관 투과성 또는 안구 염증을 수반하는 안구 질환을 포함한 안구 질환을 치료하기 위한 방법 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다양한 양상 및 구현예에서, 본 발명은 약 1 µg 내지 약 1 mg의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 이의 염을 안구내 주사에 의해 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 주사는 약 매월 내지 2년마다 약 1회의 빈도로 제공된다. 다양한 구현예에서, 방법 및 조성물은 적은 부피의 드문 유리체내 주사와 함께 강력한 작용 및 장기간의 작용을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

C07K 14/78 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 안구 혈관 투과성 또는 염증을 수반하는 병태를 예방하거나 치료하는 방법으로서, 콜라겐 IV-유래 생체 모방 펩타이드 또는 그의 염의 단위 용량을 매월 약 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 10 μg 내지 약 1 mg의 펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 단위 용량은 입자 캡슐화 없이 수용액에서 네이키드 펩타이드로 제형화되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 환자가 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄, 습성 연령 관련 황반 변성(습성 AMD), 또는 배경 당뇨병성 망막병증으로부터 선택된 병태를 갖는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 환자가 눈의 급성 또는 만성 염증을 갖는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 환자가 포도막염을 갖는, 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 염증이 자가면역 병태와 관련된 것인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 700 μg 이하, 또는 약 500 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 250 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 100 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 3개월마다 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 단위 용량은 4개월마다 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 단위 용량은 6개월마다 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 단위 용량은 8개월마다 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 단위 용량은 매년 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 단위 용량은 18개월마다 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, 상기 단위 용량은 2년마다 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 10 μg 내지 약 50 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 매월 약 1회의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 25 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 상기 단위 용량은 매월 약 1회의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 50 μg 내지 약 150 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 상기 단위 용량이 3개월마다 1회 이하의 빈도로 안구내 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 단위 용량은 4개월마다 1회 이하로 빈번하게 투여되는, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 단위 용량은 6개월마다 1회 이하로 빈번하게 투여되는, 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 50 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 상기 단위 용량은 3개월 또는 4개월마다 1회의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 100 μg 내지 약 150 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 상기 단위 용량은 5 내지 7개월마다 1회, 선택적으로는 6개월마다 1회의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 150 μg 내지 약 250 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 6개월마다 1회 이하의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 단위 용량은 8개월마다 1회 이하로 빈번하게 투여되는, 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 단위 용량은 12개월마다 1회 이하로 빈번하게 투여되는, 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 200 μg 내지 약 250의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 6 내지 12개

월마다 1회의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 250 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 6개월마다 1회 이하의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 300 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 400 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 500 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 600 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 6 내지 18개월마다 1회의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 단위 용량은 7개월마다 약 1회, 8개월마다 약 1회, 9개월마다 약 1회, 10개월마다 약 1회, 11개월마다 약 1회, 또는 12개월마다 약 1회 투여되거나, 또는 18개월마다 약 1회로 투여되는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 700 μg 내지 약 1 mg의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하고, 상기 단위 용량이 12개월마다 1회 이하의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 800 μg 내지 약 1 mg의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 900 μg 내지 약 1 mg의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 12개월마다 1회 내지 2년마다 1회의 빈도로 투여되는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 단위 용량은 18개월마다 약 1회 내지 2년마다 약 1회로 투여되는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 그의 염이 성공하지 못한 VEGF 차단 또는 억제제 요법 후에 투여되는, 방법.

청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 병태가 불응성이거나 VEGF 차단 또는 억제제 요법에

대해 부분적으로만 반응하는, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 그의 염이 VEGF 차단 또는 억제제 요법에 대한 대안으로서 투여되는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 그의 염이 VEGF 차단 요법과 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호:1 내지 36 중 어느 한 항의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 콜라겐 IV의 α5 원섬유 또는 그의 생체모방체로부터 유래된 것인, 방법.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 상기 펩타이드는 하기인, 방법:

LRRFSTMPFMF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:5),

LRRFSTMPAMF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:6),

LRRFSTMPFAF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:7),

LRRFSTMPFMA(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:8),

LRRFSTMPF(N1e)F(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:9),

LRRFSTMPFM(4-C1Phe)(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:10),

LRRFSTMPFMFSNINNVSNF(서열번호:11),

LRRFSTMPFMFANINNVANF(서열번호:12),

LRRFSTMPFMFININNVINF(서열번호:13),

LRRFSTMPFMFTNINNVTNF(서열번호:14),

LRRFSTMPFMF(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF(서열번호:15),

LRRFSTMPFMFVNINNVVNF(서열번호:16),

LRRFSTMPFdAFININNVINF(서열번호:17),

LRRFSTMPFAFININNVINF(서열번호:18),

LRRFSTAPFAFININNVINF(서열번호:19),

LRRFSTAPFdAFIDINDVINF(서열번호:20),

LRRFSTAPFAFIDINDVINW(서열번호:21),

dLRRdLRRFSTAPFAFIDINDVINF(서열번호:22),

LRRFSTAPFAFIDINDVINdF(서열번호:23), 또는

dLRRFSTAPFAFIDINDVINdF(서열번호:24).

청구항 48

제45항 또는 제46항에 있어서, 상기 펩타이드는 하기인, 방법:

F(Abu)NINNV(Abu)N(서열번호:25),
 FTNINNVTN(서열번호:26),
 FININNVINF(서열번호:27),
 FSNINNVSNF(서열번호:28),
 FANINNVANF(서열번호:29),
 F(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF(서열번호:30),
 FVNINNVVNF(서열번호:31),
 FIDINDVIN(서열번호:32),
 FIDINDVINW(서열번호:33),
 FTDINDVTN(서열번호:34),
 A(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:35), 또는
 (4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:36).

청구항 49

제46항에 있어서, 상기 펩타이드는 아미노산 서열 LRRFSTAPFAFIDINDVIN(서열번호:1)를 갖는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 1 μ L 내지 약 1 mL 범위의 부피, 또는 약 10 μ L 내지 약 0.5 mL 범위의 부피, 또는 약 10 μ L 내지 약 250 μ L 범위, 또는 약 10 μ L 내지 약 50 μ L 범위의 부피를 갖는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 25 μ L 내지 약 0.5 mL 범위의 부피, 또는 약 25 μ L 내지 약 200 μ L 범위의 부피, 또는 약 25 μ L 내지 약 100 μ L 범위의 부피를 갖는, 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 단위 부피는 약 100 μ L 미만, 또는 약 50 μ L 미만, 또는 약 25 μ L 미만인, 방법.

청구항 53

유리체내 주사에 적합한 약제학적 조성물로서, 미리 충전된 주사기에 단위 용량으로 약 1 μ g 내지 약 1 mg의 콜라겐 IV 유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염을 포함하되, 상기 펩타이드는 입자 캡슐화 없이 수용액으로 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 1 mg의 펩타이드 또는 그의 염 펩타이드를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 700 μ g의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 56

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 500 μ g 이하의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 57

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 250 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 58

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 100 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 59

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 10 μg 내지 약 50 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 60

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 50 μg 내지 약 150 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 61

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 150 μg 내지 약 250 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 62

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 250 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 63

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 300 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 64

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 400 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 65

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 500 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 66

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 600 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 67

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 700 μg 내지 약 1 mg의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 68

제53항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 800 μg 내지 약 1 mg의 펩타이드 또는 그의 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 69

제53항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 1 μl 내지 약 1 mL 범위의 부피, 또는 약 10 μL 내지 약 0.5 mL 범위의 부피, 또는 약 10 μL 내지 약 250 μL 범위의 부피, 또는 약 10 μL 내지 약 50 μL 범위의 부피를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 25 μ L 내지 약 0.5 mL 범위의 부피, 또는 약 25 μ L 내지 약 200 μ L 범위의 부피, 또는 약 25 μ L 내지 약 100 μ L 범위의 부피를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 단위 용량은 약 100 μ L 미만, 또는 약 50 μ L 미만, 또는 약 25 μ L 미만의 부피를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 72

제53항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호:1 내지 36 중 어느 하나의 아미노산 서열 또는 그의 유도체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호:1의 아미노산 서열을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 74

제72항에 있어서, 상기 펩타이드는 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는, 약제학적 조성물:

LRRFSTMPFMF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:5),

LRRFSTMPAMF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:6),

LRRFSTMPFAF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:7),

LRRFSTMPFMA(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:8),

LRRFSTMPF(N1e)F(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:9),

LRRFSTMPFM(4-CIPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:10),

LRRFSTMPFMFSNINNVSNF(서열번호:11),

LRRFSTMPFMFANINNVANF(서열번호:12),

LRRFSTMPFMFININNVINF(서열번호:13),

LRRFSTMPFMFTNINNVTNF(서열번호:14),

LRRFSTMPFMF(A1lyGly)NINNV(A1lyGly)NF(서열번호:15),

LRRFSTMPFMFVNINNVNF(서열번호:16),

LRRFSTMPFdAFININNVINF(서열번호:17),

LRRFSTMPFAFININNVINF(서열번호:18),

LRRFSTAPFAFININNVINF(서열번호:19),

LRRFSTAPFdAFIDINDVINF(서열번호:20),

LRRFSTAPFAFIDINDVINW(서열번호:21),

dLRRdLRRFSTAPFAFIDINDVINF(서열번호:22),

LRRFSTAPFAFIDINDVINDF(서열번호:23), 또는

dLRRFSTAPFAFIDINDVINDF(서열번호:24).

청구항 75

제72항에 있어서, 상기 펩타이드의 아미노산 서열이 하기로부터 선택되는, 약제학적 조성물:

F(Abu)NINNV(Abu)N(서열번호:25),
 FTNINNVN(서열번호:26),
 FININNVINF(서열번호:27),
 FSNINNVSNF(서열번호:28),
 FANINNVANF(서열번호:29),
 F(AllyGly)NINNV(AllyGly)NF(서열번호:30),
 FVNINNVVNF(서열번호:31),
 FIDINDVIN(서열번호:32),
 FIDINDVINW(서열번호:33),
 FTDINDVTN(서열번호:34),
 A(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:35), 또는
 (4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:36).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권

[0002] 본 출원은 2019년 3월 26일에 출원된 미국 가출원 번호 62/824,017에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 이 가출원은 전체가 참고로 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 당뇨병성 황반부종(DME)과 습성 연령 관련 황반변성(AMD)은 성인 실명의 주요 원인이다. AMD의 진행은 읽기, 운전 및 얼굴 식별과 같은 일상적인 활동에 필요한 중심 시력의 침식으로 이어진다. 건성 AMD는 점진적인 시력 상실로 이어지는 반면, 습성 AMD는 보다 빠른 시력 상실을 초래하며 가장 진행된 형태의 질병이다.

[0004] 주사 가능한 혈관 내피 성장 인자(항-VEGF) 억제제(항-VEGF 약물)의 도입은 AMD 관련 실명의 발병률을 상당히 낮추었고 많은 환자가 시력을 유지할 수 있게 하였다. 이러한 항 VEGF 약물에는 라니비주맙(LUCENTIS)과 아플리베르셉트(EYLEA)가 포함된다. 치료하는 동안, 안과 의사는 눈에 마취제와 소독 드롭스를 떨어뜨린 다음, 유리체(예를 들어, 안구 뒤쪽의 망막 근처)에 주사하여 항-VEGF 약물을 투여한다. 이러한 주사의 권장 빈도는 몇 주에서 몇 달마다 다양하다. 환자는 몇 달에 걸쳐 여러 번 투여해야 하는 경우가 많으며 계속된 이점을 위해서는 반복 치료가 필요하다. 치료당 비용은 미국에서 주사당 약 \$2000로 매우 높을 수 있다. 또한, 유리체내 주사의 잠재적 합병증에는 감염(예를 들어, 스트렙토코쿠스 엔도프탈미티스(*Streptococcus endophthalmitis*))에 의해 야기된 것, 망막 박리, 안구 고혈압, 백내장, 염증 등이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 따라서, 습성 AMD 및 당뇨병성 황반 부종과 같은 망막 질환을 비롯한 안구 질환에 대한 강력하고 안전하며 환자 친화적인 요법이 바람직하다.

과제의 해결 수단

[0006] 다양한 양태 및 구현예에서, 본 발명은 혈관 투과성 및/또는 염증을 수반하는 망막 질환을 비롯한 안구 질환을 치료하기 위한 방법 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다양한 양태 및 구현예에서, 본 발명은 약 1 µg 내지 약 1 mg의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염을 안구내 주사에 의해 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 주사는 약 매월 내지 약 2년마다 1회 이하의 빈도로 제공된다. 본원에 개시된 바와 같이, 펩타이드는 안구내 주사시 맑은 겔을 형성하고 놀랍게도 소량의 활성제로 장기간에 걸쳐 서방성을 제공한다. 따라서, 펩타이드

는 작은 부피의 유리체내 주사로 드물게, 강력한 작용 및 긴 작용의 지속기간을 제공할 수 있다.

[0007] 예시적인 콜라겐-IV-유래 생체모방 펩타이드는 아미노산 서열 LRRFSTAPFAFIDINDVIN(서열번호:1)를 포함하거나, 그로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 콜라겐 IV 유래 생체모방 펩타이드는 안지오펜티오텐 2(Ang2)의 Tie2 효능제 활성을 촉진하여 맥관구조를 안정화시킨다. 펩타이드는 $\alpha 5\beta 1$ 및 $\alpha V\beta 3$ 인테그린을 표적으로 하고 파괴하며, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 및 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 비롯한 여러 수용체를 통한 신호 전달을 억제한다 (EGFR). 서열번호:1의 펩타이드는 본원에서 AXT107로 지칭된다.

[0008] 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐색, AMD (예를 들어, 습성 AMD), 또는 배경 당뇨병성 망막병증으로부터 선택된 병태를 갖는 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 환자는 눈의 급성 또는 만성 염증을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 포도막염 또는 눈에 나타나는 자가면역 또는 염증성 병태를 갖는다.

[0009] 본 발명의 다양한 구현예에서, 약 1 mg 이하의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사에 의해 투여된다. 예를 들어, 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드, 또는 그의 염은 안구내 주사당 약 800 μ g 이하, 또는 약 500 μ g 이하, 또는 약 250 μ g 이하(예를 들어, 50 내지 150 μ g)의 용량으로 투여된다. 소량의 활성제는 놀랍게도 긴 작용 지속기간을 제공하여 필요한 주사 빈도를 상당히 줄인다. 예를 들어, 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사에 의해 3개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 4개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 6개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 6개월마다 약 1회 이하로 자주, 8개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 약 1년에 1회 이하로 자주, 1.5년마다 약 1회 이하로 자주, 2년마다 약 1회 이하로 자주, 또는 3년마다 약 1회 이하로 자주 투여된다.

[0010] 또한, 본 발명에 따르면, 펩타이드는 나노입자 또는 마이크로입자 캡슐화, 또는 리포솜 캡슐화와 같은 진보된 제형 기술(예를 들어, 입자 캡슐화)을 사용하지 않고 전달된다. 즉, 펩타이드는 캡슐화 기술 없이 전달된다(예를 들어, 펩타이드는 수용액에서 "네이키드 펩타이드"로 전달됨). 유리체에서 투명한 겔을 형성하는 것으로 관찰되는 펩타이드의 물리적 특성은 강력하고 장기간 작용하기에 충분하다.

[0011] 다양한 구현예에서, 펩타이드는 불응성이거나 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 차단 또는 억제제 요법에 부분적으로만 반응하는 병태(황반 부종, 습성 AMD 포함)를 위해 전달될 수 있다.

[0012] 다른 양태에서, 본 발명은 유리체내 주사에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 미리 충전된 주사기에 단위 용량으로서 약 1 μ g 내지 약 1 mg의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염(본원에 개시된 바와 같음)을 포함한다. 예를 들어, 단위 용량은 약 700 μ g 이하의 펩타이드 또는 그의 염, 또는 약 500 μ g 이하의 펩타이드 또는 그의 염, 또는 약 250 μ g 이하의 펩타이드 또는 그의 염, 또는 약 100 μ g 이하의 펩타이드 또는 그의 염일 수 있다. 예시적인 조성물은 50 내지 150 μ g의 펩타이드(예를 들어, 약 100 μ g)의 용량을 포함한다.

[0013] 본 발명의 다른 양태 및 구현예는 다음의 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1a 및 도 1b는 더치 벨티드(Dutch-Beltd) 토끼에서 12개월에 걸쳐 100 μ g의 AXT107(도 1a) 및 500 μ g의 AXT107(도 1b)의 투여에 의한 VEGF-유도 혈관 누출의 AXT107 억제를 보여주는 그래프이다. "VEGF" 막대는 AXT107 대조군이 없음을 나타내며 AXT107에 의한 처리 없이 발생하는 누출을 나타내는 데 사용된다.

도 2는 유리체내 투여 후 다양한 시점에서 더치 벨티드 토끼의 망막에 존재하는 그램당 나노그램(ng/g)으로 표현된 AXT107의 양을 보여주는 그래프이다. AXT107은 단일 주사 후 225일, 271일 및 315일 후에 망막에서 상당한 수준으로 발견된다.

도 3은 AXT107이 토끼 눈에 주사 시 겔을 형성함을 도시하는 이미지이다. 겔은 시각 축 아래에 남아 있으며 시각 축이나 시신경을 막지 않는다.

도 4는 단일 주사 후 100 μ g, 250 μ g, 500 μ g 및 1000 μ g의 AXT107 용량에 대한 301일 동안의 겔 이미지를 도시한다.

도 5는 초과 시간에 100 μ g, 250 μ g, 500 μ g 및 1000 μ g에서 겔로부터 AXT107의 방출을 보여주는 그래프이다. 파선은 361일 동안 AXT107 수준의 추정치를 보여준다.

도 6은 다양한 연령의 인간 유리체에서 AXT107 겔 형성을 보여주는 이미지이다.

도 7은 투여 후 6개월마다 더치 벨티드 검시 토끼로부터의 상이한 용량의 AXT107 PK 독성학 연구로부터 토끼 눈에서 AXT107에 의해 형성된 겔을 보여주는 이미지이다. 화살표는 단리된 AXT107 겔을 가리킨다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 다양한 양태 및 구현예에서, 본 발명은 혈관 투과성 및/또는 염증을 수반하는 망막 질환을 비롯한 안구 질환을 치료하기 위한 방법 및 약제학적 조성물을 제공한다. 다양한 양태 및 구현예에서, 본 발명은 약 1 μ g 내지 약 1 mg의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염을 안구내 주사에 의해 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 주사는 약 매월 내지 약 2년마다 한 번 이하의 빈도로 제공된다. 본원에 개시된 바와 같이, 펩타이드는 안구내 주사시 겔을 형성하고 놀랍게도 소량의 활성제로 장기간에 걸쳐 서방성을 제공한다. 따라서, 펩타이드는 작은 부피의 유리체내 주사로 드물게, 강력한 작용 및 긴 작용의 지속기간을 제공할 수 있다.
- [0016] 본 발명의 양태에 따르면, 활성제는 안지오프로이엔틴 2(Ang2)의 Tie2 효능제 활성을 촉진하여 맥관구조를 안정화시키고 항염증 작용을 제공하는 콜라겐 IV 유래 생체모방 펩타이드이다. WO 2018/067646을 참조하고, 이는 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.
- [0017] 콜라겐 IV 유래 생체모방 펩타이드는 IV형 콜라겐의 $\alpha 5$ 원섬유에서 유래한다. 예시적인 펩타이드는 아미노산 서열 LRRFSTAPFAFIDINDVINP(서열번호:1) 또는 그의 유도체를 포함하거나, 그로 구성되거나 본질적으로 구성된다. 펩타이드는 $\alpha 5\beta 1$ 및 $\alpha V\beta 3$ 인테그린을 표적으로 하고 파괴하며, 혈관 내피 성장 인자 수용체(VEGFR), 간세포 성장 인자 수용체(HGFR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체(IGFR), 및 표피 성장 인자 수용체(EGFR)를 비롯한 여러 수용체를 통한 신호 전달을 억제한다. 서열번호:1의 펩타이드는 본원에서 AXT107로 지칭된다.
- [0018] 콜라겐 IV-유도된 생체모방 펩타이드는 US 9,056,923 및 US 9,802,984에 기재된 것들을 추가로 포함하며, 이들은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 하기 개시내용에 따른 펩타이드는 아미노산 서열 LRRFSTXPXXXXNINNVXNF(서열번호:2)를 포함하는 펩타이드를 포함하며, 여기서 X는 표준 아미노산 또는 비유전적으로 인코딩된 아미노산이다. 일부 구현예에서, 7번 위치의 X는 M, A, 또는 G이고; 9번 위치의 X는 F, A, Y 또는 G이고; 10번 위치의 X는 M, A, G, D-알라닌(dA) 또는 노르류신(Nle)이고; 11번 위치의 X는 F, A, Y, G, 또는 4-클로로페닐알라닌(4-ClPhe)이고; 12번 위치 및 18번 위치의 X는 2-아미노부티르산(Abu), G, S, A, V, T, I, L 또는 알릴글리신(AllylGly)으로부터 독립적으로 선택된다. 다양한 구현예에서, 펩타이드는 약 30개 이하의 아미노산, 또는 약 25개 미만의 아미노산, 또는 약 24개의 아미노산, 또는 약 23개의 아미노산, 또는 약 22개의 아미노산, 또는 약 21개의 아미노산, 또는 약 20개의 아미노산을 함유한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호:2의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산이 결실된다. 일부 구현예에서, 펩타이드는 아미노산 서열 LRRFSTAPFAFININNVINF(서열번호:3)를 포함하거나 그로 구성된다.
- [0019] 일부 구현예에서, 펩타이드는 아미노산 서열 LRRFSTAPFAFIDINDVINP(서열번호:1), 또는 그의 유도체를 포함한다. 서열번호:1의 펩타이드의 유도체에는 서열번호:1에 관하여 1 내지 5개의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실(예를 들어, 집합적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산 치환, 삽입, 또는 결실)을 갖는 펩타이드를 포함하지만, 일부 구현예에서 13번 및 16번 위치에서의 Asp 가 유지된다. 일부 구현예에서, 서열 DINDV는 유도체에서 유지된다. 펩타이드는 LRRFSTXPXXXXDINDVXNF의 아미노산 서열을 가질 수 있으며, 여기서 X는 표준 아미노산 또는 비유전적으로 인코딩된 아미노산(서열번호:4)이다. 일부 구현예에서, 7번 위치의 X는 M, A, 또는 G이고; 9번 위치의 X는 F, A, Y 또는 G이고; 10번 위치의 X는 M, A, G, D-알라닌(dA) 또는 노르류신(Nle)이고; 11번 위치의 X는 F, A, Y, G, 또는 4-클로로페닐알라닌(4-ClPhe)이고; 12번 위치 및 18번 위치의 X는 2-아미노부티르산(Abu), G, S, A, V, T, I, L 또는 알릴글리신(AllylGly)으로부터 독립적으로 선택된다. 다양한 구현예에서, 펩타이드는 약 30개 이하의 아미노산, 또는 약 25개 미만의 아미노산, 또는 약 24개의 아미노산, 또는 약 23개의 아미노산, 또는 약 22개의 아미노산, 또는 약 21개의 아미노산, 또는 약 20개의 아미노산을 함유한다. 또 다른 구현예에서, 서열번호:4 또는 서열번호:1의 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 아미노산이 결실된다.
- [0020] 일부 구현예에서, 아미노산 치환은 서열번호:1 또는 3의 펩타이드의 임의의 위치에서 이루어지며, 이는 보존적 또는 비보존적 치환으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 이들 또는 다른 구현예에서, 펩타이드는(집합적으로) 한쪽 또는 양쪽 말단에 부가된 1 내지 10개의 아미노산을 포함한다. N- 및/또는 C-말단은 선택적으로 다른 화학기(아민 또는 카르복시 이외, 예를 들어, 아미드 또는 티올)에 의해 점유될 수 있다.
- [0021] 보존적 치환은 예를 들어 관련된 아미노산 잔기의 극성, 전하, 크기, 용해도, 소수성, 친수성, 및/또는 양친매

성 성질의 유사성에 기초하여 이루어질 수 있다. 20개의 유전적으로 인코딩된 아미노산은 다음 6개의 표준 아미노산 그룹으로 그룹화할 수 있다.

- [0022] (1) 소수성: Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- [0023] (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr; Asn, Gln;
- [0024] (3) 산성: Asp, Glu;
- [0025] (4) 염기성: His, Lys, Arg;
- [0026] (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; 및
- [0027] (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0028] 본원에 사용된 바와 같이, "보존적 치환"은 상기 제시된 6개의 표준 아미노산 그룹의 동일한 그룹 내에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다. 예를 들어, Glu에 의한 Asp의 교환은 그렇게 변형된 폴리펩타이드에서 하나의 음전하를 보유한다. 또한, 글리신과 프롤린은 α -나선을 파괴하는 능력에 따라 서로 대체될 수 있다. 상기 6개 그룹 내에서 일부 바람직한 보존적 치환은 다음 하위 그룹 내 교환이다: (i) Ala, Val, Leu 및 Ile; (ii) Ser 및 Thr; (iii) Asn 및 Gln; (iv) Lys 및 Arg; 및 (v) Tyr 및 Phe.

[0029] 본원에 사용된 바와 같이, "비보존적 치환"은 상기 나타난 6개의 표준 아미노산 그룹 (1) 내지 (6)의 상이한 그룹에 열거된 또 다른 아미노산에 의한 아미노산의 교환으로 정의된다.

[0030] 다양한 구현예에서, 생체모방 펩타이드 또는 펩타이드 제제는 약 8 내지 약 30개의 아미노산, 또는 약 10 내지 약 20개의 아미노산의 펩타이드이고, 서열번호:1 또는 3의 적어도 4, 적어도 5, 또는 적어도 6개의 인접 아미노산을 갖는다. 일부 구현예에서, 펩타이드는 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 적어도 3개의 d-아미노산을 함유한다. 일부 구현예에서, 펩타이드는 2-아미노부티르산 (Abu), 노르류신 (Nle), 4-클로로페닐알라닌 (4-ClPhe), 및 알릴글리신 (AllylGly)로부터 선택적으로 선택된 1 내지 약 5개의 (예를 들어, 1, 2, 또는 3개의) 비-유전적으로 인코딩된 아미노산을 함유한다.

[0031] 본 개시내용에 따른 예시적인 생체모방 펩타이드는 다음을 포함한다:

- [0032] LRRFSTMPFMF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:5),
- [0033] LRRFSTMPAMF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:6),
- [0034] LRRFSTMPFAF(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:7),
- [0035] LRRFSTMPFMA(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:8),
- [0036] LRRFSTMPF(Nle)F(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:9),
- [0037] LRRFSTMPFM(4-ClPhe)(Abu)NINNV(Abu)NF(서열번호:10),
- [0038] LRRFSTMPFMFSNINNVSNF(서열번호:11),
- [0039] LRRFSTMPFMFANINNVANF(서열번호:12),
- [0040] LRRFSTMPFMFININNVINF(서열번호:13),
- [0041] LRRFSTMPFMFTNINNVTNF(서열번호:14),
- [0042] LRRFSTMPFMF(AllylGly)NINNV(AllylGly)NF(서열번호:15),
- [0043] LRRFSTMPFMFVNINNVVNF(서열번호:16),
- [0044] LRRFSTMPFdAFININNVINF(서열번호:17),
- [0045] LRRFSTMPFAFININNVINF(서열번호:18),
- [0046] LRRFSTAPFAFININNVINF(서열번호:19),
- [0047] LRRFSTAPFdAFIDINDVINF(서열번호:20),
- [0048] LRRFSTAPFAFIDINDVINW(서열번호:21),

- [0049] LRRdLRRFSTAPFAFIDINDVIN_F(서열번호:22),
- [0050] LRRFSTAPFAFIDINDVIN_{dF}(서열번호:23),
- [0051] dLRRFSTAPFAFIDINDVIN_{dF}(서열번호:24),
- [0052] F(Abu)NINNV(Abu)N(서열번호:25),
- [0053] FTNINNV_{VTN}(서열번호:26),
- [0054] FININNVIN_F(서열번호:27),
- [0055] FSNINNV_{SNF}(서열번호:28),
- [0056] FANINNVAN_F(서열번호:29),
- [0057] F(A1lyGly)NINNV(A1lyGly)N_F(서열번호:30),
- [0058] FVNINNV_{VNF}(서열번호:31),
- [0059] FIDINDVIN_F(서열번호:32),
- [0060] FIDINDVIN_W(서열번호:33),
- [0061] FTDINDVTN(서열번호:34),
- [0062] A(Abu)NINNV(Abu)N_F(서열번호:35), 또는
- [0063] (4-C1Phe)(Abu)NINNV(Abu)N_F(서열번호:36).
- [0064] 다양한 구현예에서, 생체모방 펩타이드는 인간 유리체에서 겔을 형성한다.
- [0065] 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐색, AMD (예를 들어, 습성 AMD), 또는 배경 당뇨병성 망막병증으로부터 선택된 병태를 갖는 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 환자는 눈의 급성 또는 만성 염증을 갖는다. 일부 구현예에서, 환자는 포도막염 또는 눈에 나타나는 자가면역 또는 염증성 병태를 갖는다.
- [0066] 일부 구현예에서, 환자는 황반 부종이 있다. 황반 부종은 체액과 단백질 침착물이 눈의 황반(망막의 황색 중심 영역) 위나 아래에 모여 두꺼워지고 부어오를 때 발생한다. 황반 부종의 원인에는 망막을 포함한 말초 혈관이 망막으로 체액이 누출되는 만성 또는 조절되지 않는 제2형 당뇨병(예를 들어, 당뇨병성 망막병증)이 포함된다. 다른 원인 및/또는 관련 장애에는 연령 관련 황반변성(AMD), 만성 포도막염, 죽상동맥경화증, 고혈압 및 녹내장이 포함된다. 일부 구현예에서, 환자는 허혈 및 부종으로 인해 망막에 심각한 손상 및 실명을 초래할 수 있는 망막 정맥 폐색을 갖거나 가질 위험이 있다.
- [0067] 일부 구현예에서, 환자는 임의로 습성 AMD 또는 일부 구현예에서 건성 AMD인 AMD를 갖는다.
- [0068] 다양한 구체예에서 본 발명은 드물게 주사에 의해 투여되는 소량의 활성화제를 필요로 하는 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드의 유리체내 주사에 의한 망막 질환의 치료를 제공한다. 일반적으로, 유리체내 주사는 눈에 주사하는 것이고, 특히 유리체는 눈을 채우는 젤리 같은 유체이다. 절차 동안, 예를 들어 항-VEGF 약물을 투여하기 위해 통상적으로 사용되는 바와 같이, 건강 관리 제공자는 눈 뒤쪽의 망막 근처의 유리체에 약물을 주입한다. 절차는 보통 15 내지 30분 정도 걸린다. 예를 들어, 절차는 일반적으로 눈에 안약을 넣어 동공을 확장하고, 마취 안약을 눈에 넣고, 작은 바늘로 눈에 약물을 주입한다. 감염을 예방하기 위해 항생제 점적을 사용할 수도 있다. 절차는 일상적이지만 위험과 잠재적인 합병증이 없는 것은 아니다. 이들은 전신 부작용 외에 내안구염, 안구내 염증, 망막 박리, 안구내 압력 상승, 안구 출혈을 포함한다. 문헌[Falavarjani KG 및 Nguyen QD, Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature, *Eye* 2013 Jul; 27(7):787-794]을 참조한다. 또한, 기존의 항-VEGF 약물의 투여 절차는 일반적으로 빈번한 주사가 필요하기 때문에 비용이 많이 들고 편리하지 않다.
- [0069] 본 발명의 다양한 구현예에서, 약 1 mg 이하의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사에 의해 투여된다. 다양한 구현예에서, 펩타이드의 단위 용량은 5:00 내지 7:00와 같이 눈의 바닥에 투여되어 겔이 바닥에서 형성되도록 한다. 예를 들어, 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염은 약 25 μ g 내지 약 1000 μ g의 용량으로 투여된다. 예를 들어, 약 800 μ g 이하, 또는 약 700 μ g 이하, 또는 약 500 μ g 이하,

또는 약 250 μg 이하, 또는 약 100 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사당 투여된다. 이러한 구현예에서, 적어도 약 25 μg 또는 적어도 약 50 μg 이 투여된다. 일부 구현예에서, 단위 용량은 1 mg 초과, 예컨대 1 mg 내지 약 2 mg이다. 소량의 활성제는 놀랍게도 긴 작용 지속시간을 제공하여 필요한 주사 빈도를 상당히 줄인다. 예를 들어, 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사에 의해 3개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 4개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 6개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 6개월마다 약 1회 이하로 자주, 8개월마다 약 1회 이하로 자주, 또는 약 1년에 1회 이하로 자주, 1.5년마다 약 1회 이하로 자주, 2년마다 약 1회 이하로 자주, 또는 3년마다 약 1회 이하로 자주 투여된다.

[0070] 또한, 본 발명에 따르면, 펩타이드는 나노입자 또는 마이크로입자 캡슐화, 또는 리포솜 캡슐화와 같은 진보된 제형 기술(예를 들어, 입자 캡슐화)을 사용하지 않고 전달된다. 즉, 펩타이드는 캡슐화 기술 없이 전달된다(예를 들어, 펩타이드는 수용액에서 "네이키드 펩타이드"로 전달됨). 유리체에서 젤을 형성하는 것으로 관찰되는 펩타이드의 물리적 특성은 강력하고 장기간 작용하기에 충분하다.

[0071] 구체적으로 언급되거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 용어 "약"은 명시된 값의 $\pm 10\%$ 이내의 값을 포함한다.

[0072] 다양한 구현예에서, 약 10 μg 내지 약 50 μg 의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염이 안구내 주사당, 그리고 매월 약 1회 또는 격월에 약 1회의 빈도로 투여된다. 예를 들어, 약 25 μg 의 펩타이드 또는 그의 염을 약 매월 안구내 주사에 의해 투여할 수 있다. 대안적으로, 안구내 주사당 약 50 μg 내지 약 150 μg 가 3개월마다 약 1회 이하, 또는 4개월마다 약 1회 이하, 또는 6개월마다 1회 이하의 빈도로 투여된다. 예를 들어, 펩타이드 또는 그의 염은 약 50 μg 으로 3개월 또는 4개월마다 약 1회의 빈도로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 주사당 약 100 μg 내지 약 150 μg 로, 그리고 5 내지 7개월마다 약 1회의 빈도로, 그리고 선택적으로 6개월마다 약 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 100 내지 150 μg 의 용량은 8개월마다 약 1회 또는 9개월마다 약 1회 투여된다.

[0073] 다른 구현예에서, 주사당 전달되는 활성제의 양이 증가되어 예상치 못한 작용 지속 시간을 제공한다. 예를 들어, 콜라겐 IV 유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사당 약 150 μg 내지 약 250 μg 로, 그리고 6개월마다 약 1회 이하의 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 8개월마다 약 1회 이하로 빈번하게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 10개월마다 약 1회 또는 12개월마다 약 1회 이하로 빈번하게 투여된다. 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 약 200 μg 으로 6개월 내지 8개월마다 약 1회의 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 약 250 μg 으로 6개월 내지 12개월마다 약 1회의 빈도로 투여된다.

[0074] 또 다른 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사당 약 250 μg 내지 약 1 mg으로, 그리고 6개월마다 약 1회 이하의 빈도로 투여된다. 이들 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 주사당 약 300 μg 내지 약 700 μg 으로 투여되거나, 주사당 약 400 μg 내지 약 700 μg 로 투여되거나, 주사당 약 500 μg 내지 약 700 μg 로 투여되고, 또는 주사당 약 600 μg 내지 약 700 μg 으로 투여된다. 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 6개월 내지 12개월마다 약 1회의 빈도로 투여된다. 예를 들어, 펩타이드 또는 그의 염은 7개월마다 약 1회, 8개월마다 약 1회, 9개월마다 약 1회, 10개월마다 약 1회, 11개월마다 약 1회 또는 12개월마다 약 1회, 또는 18개월마다 약 1회 투여된다.

[0075] 또 다른 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 안구내 주사당 약 700 μg 내지 약 1 mg으로, 12개월마다 1회 이하 또는 15개월마다 1회 이하의 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 주사당 약 800 μg 내지 약 1 mg으로 투여되거나, 주사당 약 900 μg 내지 약 1 mg으로 투여되거나, 12개월 내지 18개월마다 1회의 빈도로 투여된다. 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 2년마다 약 1회 또는 약 3년마다 1회 투여된다.

[0076] 일부 구현예에서, 상기 기재된 바와 같이 투여된 펩타이드는 서열번호:1 (AXT107)로 이루어진 펩타이드이다.

[0077] 다양한 구현예에서, 환자는 복수의 용량을 받을 것이고, 일부 구현예에서, 요법은 질병 제어 또는 관리를 위해 권장되는 주사 빈도로 연속적일 수 있다. 일부 구현예에서, 요법은 증상 또는 질병이 실질적으로 완화된 경우 연속적일 필요는 없다. 다양한 실시양태에서, 환자는 적어도 2회 주사, 또는 적어도 4회 주사, 또는 적어도 6회 주사, 또는 적어도 8회 주사, 또는 적어도 10회 주사를 받는다. 일부 구현예에서, 주사는 4 내지 10회의 주사 요법으로 제공된다.

[0078] 콜라겐 IV 유래 펩타이드는 안지오프로이오텐 2(Ang2)의 Tie2 효능제 활성을 촉진하여 혈관구조를 안정화시킨다.

펩타이드는 $\alpha 5\beta 1$ 및 $\alpha V\beta 3$ 인테그린을 표적으로 하고 파괴하며, 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR), 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR), 인슐린-유사 성장 인자 수용체 (IGFR), 및 표피 성장 인자 수용체 (EGFR)를 비롯한 여러 수용체를 통한 신호 전달을 억제한다. 따라서, 본원에 개시된 펩타이드는 VEGF 차단 또는 억제제 요법, 또는 강력한 조합 요법에 대한 강력한 대안을 제공한다.

- [0079] 다양한 구현예에서, 펩타이드는 불응성이거나 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 차단 또는 억제제 요법에 부분적으로만 반응하는 병태(황반 부종, 습성 AMD 포함)를 위해 전달될 수 있다. VEGF를 차단하는 약제에는 아플리베르셉트, 베바시주맵, 라니비주맵, 및 라무시루맵, 및 유사한 제제가 포함되며, 이들은 혈관신생을 늦추거나 차단하기 위해 투여된다. VEGF 매개 생물학적 활성을 표적으로 하는 다른 제제에는 키나제 억제제 예컨대 파조파닙, 소라페닙, 수니티닙, 악시티닙, 포나티닙, 렌바티닙, 반데타닙, 레고라페닙, 및 카보잔티닙이 포함된다.
- [0080] 아플리베르셉트(Aflibercept)는 습성 황반변성(EYLEA) 치료제 생물의학적 약제이다. 아플리베르셉트는 VEGF의 억제제이며, 인간 IgG1 면역글로불린의 Fc 부분에 융합된 인간 VEGF 수용체 1 및 2의 세포외 도메인으로부터 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 결합 부분으로 구성된 재조합 융합 단백질이다. 아플리베르셉트는 VEGF에 결합하고 "VEGF 트랩"처럼 작용하여 혈관 내피 성장 인자 아형인 VEGF-A 및 VEGF-B와 태반 성장 인자(PGF)의 활성을 억제한다.
- [0081] 베바시주맵(AVASTIN)은 새로운 혈관의 성장을 늦추는 약물인 혈관신생 억제제이다. 베바시주맵은 VEGF-A를 억제하여 혈관신생을 차단하는 재조합 인간화 단일클론항체이다. 베바시주맵은 결장암, 폐암(예를 들어, NSCLC), 신장암, 난소암, 유방암 및 교모세포종을 비롯한 특정 전이성 암을 치료하기 위해 투여된다. 베바시주맵은 AMD 및 당뇨병성 망막병증을 포함한 안구 질환의 치료에도 사용할 수 있다.
- [0082] 라니비주맵(LUCENTIS)은 단일클론 항체 단편(Fab)이며 습성 AMD의 치료를 위해 투여된다. 약물은 한 달에 약 1회 유리체내(눈의 유리체액으로) 주사된다. 라니비주맵은 베바시주맵과 유사하게 VEGF A를 억제하여 혈관신생을 억제하는 단일클론항체이다.
- [0083] 생체모방 펩타이드는 혈관신생, 림프관신생 및/또는 부종의 감소가 관찰되지 않은 VEGF 차단 요법이 실패한 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 펩타이드는 VEGF 차단 요법에 대한 대안으로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 펩타이드는 VEGF 차단 레지멘과 동시에, 전에 또는 후에, VEGF 차단 요법과 조합하여 투여된다. Tie2 신호전달을 활성화함으로써, 생체모방 펩타이드 또는 펩타이드 제제는 VEGF 차단 요법 또는 VEGF 차단 요법 단독으로는 관찰되지 않을 수 있는 치료 이점을 제공한다.
- [0084] 따라서, 일부 구현예에서, 펩타이드 또는 그의 염은 성공하지 못한 VEGF 차단 또는 억제제 요법 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 환자는 VEGF 차단 또는 억제제 요법에 대해 불응적이거나 부분적으로만 반응성인 병태를 갖는다.
- [0085] 다른 양태에서, 본 발명은 유리체내 주사에 적합한 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 미리 충전된 주사기에 단위 용량으로서 약 1 μg 내지 약 1 mg 또는 약 25 μg 내지 약 800 μg 의 콜라겐 IV-유래 생체모방 펩타이드 또는 그의 염(본원에 개시된 바와 같음)을 포함한다. 예를 들어, 단위 용량은 약 700 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염, 또는 약 500 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염, 또는 약 250 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염, 또는 약 100 μg 이하의 펩타이드 또는 그의 염일 수 있다. 예시적인 단위 용량은 약 100 μg , 약 250 μg , 약 500 μg , 및 약 750 μg 를 포함한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 조성물은 약 10 μg 내지 약 50 μg 의 펩타이드 또는 그의 염의 단위 용량을 갖는다. 다른 구현예에서, 조성물은 약 50 μg 내지 약 150 μg (예를 들어, 약 100 μg)의 펩타이드 또는 그의 염의 단위 용량을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 150 μg 내지 약 250 μg 의 펩타이드 또는 그의 염의 단위 용량을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 250 μg 내지 약 700 μg , 또는 약 300 μg 내지 약 700 μg , 또는 약 400 μg 내지 약 700 μg , 또는 약 500 μg 내지 약 700 μg , 또는 약 600 μg 내지 약 700 μg 의 펩타이드 또는 그의 염의 단위 용량을 갖는다.
- [0087] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 700 μg 내지 약 1 mg, 또는 약 800 μg 내지 약 1 mg의 펩타이드 또는 그의 염의 단위 용량을 갖는다. 일부 구현예에서, 단위 용량은 약 1 mg이다. 일부 구현예에서, 단위 용량은 1 mg 초과, 예컨대 약 1 mg 내지 약 2 mg이다.
- [0088] (본원에 기재된 조성물 및 방법에 따른) 단위 용량 부피는 약 1 μL 내지 약 1 mL, 또는 약 10 μL 내지 약 0.5 mL, 또는 약 10 μL 내지 약 250 μL , 또는 약 10 μL 내지 약 50 μL 의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 25 μL 내지 약 0.5 mL의 단위 부피, 또는 약 25 μL 내지 약 200 μL 의 단위 부피, 또는

약 25 μ L 내지 약 100 μ L의 단위 부피를 포함한다. 일부 구현예에서, 단위 부피는 약 100 μ L 미만, 또는 약 50 μ L 미만, 또는 약 25 μ L 미만이다. 다양한 구현예에서, 부피는 약 50 μ L이다.

- [0089] 생체모방 펩타이드 또는 펩타이드 제제는 고체상 합성과 같은 잘 알려진 기술을 사용하여 화학적으로 합성되고 정제될 수 있다. US 9,051,349을 참조하고, 이는 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함된다.
- [0090] 펩타이드는 일부 구현예에서 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제공될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 펩타이드 염은 일반적으로 당업자에게 잘 알려져 있다.
- [0091] 생체모방 펩타이드 또는 펩타이드 제제는 물, 염수, 텍스트로스 용액 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 약제학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 안구내 주사 (즉, 유리체내 주사)를 위해 제형화될 수 있다. 생체모방 펩타이드는 생리학적으로 양립가능한 완충액과 같은 수용액에서 제형화되고 희석될 수 있다.
- [0092] 특정 양태에서, 본 발명은 환자에서 Tie-2와 관련된 혈관 투과성을 수반하는 눈 질환 또는 병태를 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 본원에 기술된 투여 일정(즉, 빈도)로 환자에게 본원에 기술된 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 구현예에 따르면, 단지 소량의 활성제 및 빈번하지 않은 단위 용량 주입으로, Tie2 활성화의 강력하고 지효성 회복이 달성될 수 있다. 다양한 구현예에서, 방법은 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종 (DME), 및 급성 또는 만성 안구 염증을 특징으로 하는 병태를 포함하는 다른 병태를 포함하여 부종 또는 혈관 투과성과 연관된 병태의 치료 이점을 제공한다. Tie2와 관련된 병태는 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐색, 습성 AMD, 배경 당뇨병성 망막병증을 포함한다.
- [0093] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 관련된 수치에 $\pm 10\%$ 를 포함한다.
- [0094] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an", 및 "the"는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수 지시 대상을 포함한다.
- [0095] 구체적으로 언급되거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해되며 "또는" 및 "및"을 모두 포함한다.
- [0096] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예에 따라 추가로 설명될 것이다.
- [0097] 실시예
- [0098] 다음 실시예는 AXT107과 그의 유도체 펩타이드가 강력하고 안전하며 드물게 작은 부피의 유리체내 주사로 작용 지속 시간이 놀라울 정도로 길다는 것을 보여준다. 따라서 본 발명은 습성 AMD 및 당뇨병성 황반 부종과 같은 망막 질환을 포함하는 안구 질환에 대한 환자 친화적인 요법을 제공한다.
- [0099] 이 실험에서 더치 벨티드 토끼는 케타민 (25 mg/kg) 및 크실라진 (2.5 mg/kg)의 근육내 주사로 마취되었고 동공은 2.5% 페닐에프린으로 확장되었다. 결막을 5% 포비돈-요오드로 세척하고 한쪽 눈에 100 μ g 또는 500 μ g의 AXT107을 유리체내 주사하였다. AXT107 주사 23일 후, 유리체에 10 μ g의 VEGF를 주사하고, 7일 후에, 최초 AXT107 주사 30일 후, 동물 어댑터가 장착된 Fluorotron Master™ 안구 형광 광도계로 유리체 형광 광도계(VFP)를 수행하였다 (OcuMetrics, Mountain View, CA). VFP의 경우, 15 mg의 나트륨 플루오레세인(AK-Fluor 10%, Akorn, Lake Forest, IL)을 귀 정맥에 주입하고, 1시간 후 망막에서 각막까지 가시축을 따라 형광을 측정하였다. 누출 정도를 결정하기 위해 망막 앞에서 5 내지 7 mm의 플루오레세인 농도 곡선 아래 면적을 계산하였다. 이 VEGF 주입 및 VFP 측정 프로토콜은 12개월 동안 후속 매월 23일 및 30일에 수행되었다. 매달 AXT107이 투여된 눈의 누출은 동일한 시점에 VEGF만 주사된 동물에 대해 정상화되었다. 도 1a 및 도 2b 참조한다.
- [0100] 이러한 실험의 결과는 AXT107이 토끼 눈에서 VEGF-유도된 혈관 누출을 강력하게 억제한다는 것을 보여주고, 토끼 눈은 크기 때문에 마우스 눈보다 더 나은 인간 눈의 대용물이다. 또한 AXT107은 토끼 눈에서 최소 12개월 동안 VEGF-유도된 혈관 누출을 강력하게 억제한다.
- [0101] 도 2에서, AXT107은 더치 벨티드 토끼의 유리체에 주입되었다. 그 다음, 토끼를 다양한 시점에서 희생시키고 다양한 안구 조직을 분리하였다. 망막의 약물 수준은 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC/MS/MS)에 의해 측정되었다. 약물 수준은 ng/g으로 표시되었다. 인테그린 표적에 대한 AXT107의 결합에 대한 Kd는 1 내지 2 nM이다. AXT107은 100 ng/g 이상으로 존재하여, 망막 225, 271 및 315일 시점에서 Kd보다 훨씬 더 큰 농도를 초래한다.
- [0102] 도 3에서, AXT107은 더치 벨티드 토끼의 유리체에 주입되었다. 하루 후, 주사 부위에 젤이 보였다. 젤은 도 3에서 화살표로 표시되어 있다. 시신경이 있는 망막은 눈 뒤쪽에서 볼 수 있다. 젤은 작고 가시 축을 막지 않는다.

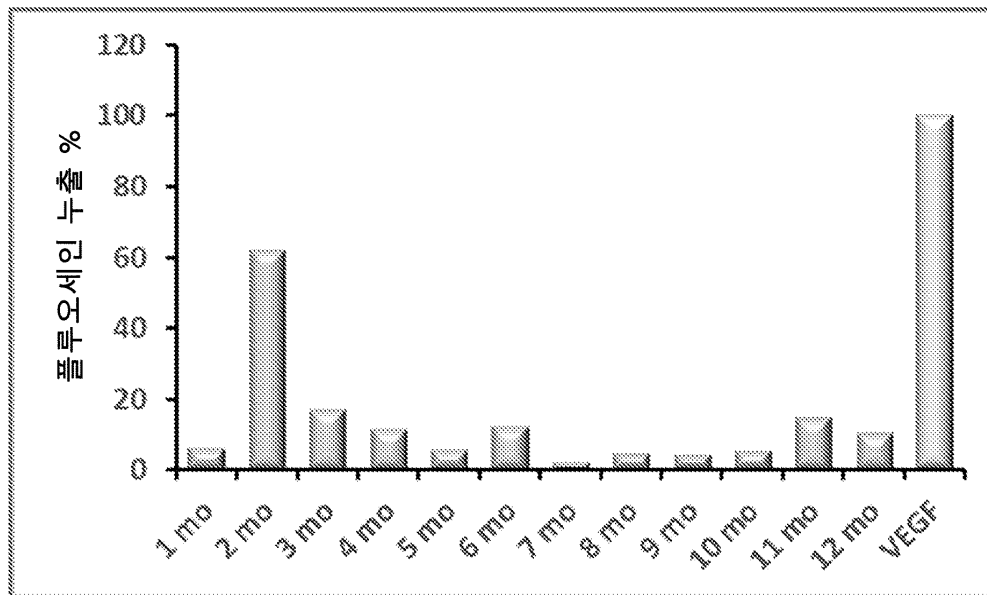
[0103] 도 4에서, AXT107은 주사 부위의 유리체에 겔을 형성하였다. 겔은 제자리에 머물렀고 지속적인 방식으로 펩타이드를 방출하였다. 도 4는 시간이 지남에 따라 겔이 제자리에서 작아지는 것을 보여준다. 모든 시점에서, 눈 뒤 쪽이 투명하여, 펩타이드가 가시 축을 차단하지 않으므로 시력을 방해하지 않음을 나타낸다. 이 실험의 데이터는 펩타이드가 제자리에 유지되고 토끼 눈 내에서 15개월 동안 분해되거나 이동하지 않는다는 것을 보여준다. 도 4는 100 μ g, 250 μ g, 500 μ g 및 1000 μ g의 AXT107 용량에 대한 301일 동안의 겔 이미지를 보여준다. 도 5는 시간 경과에 따른 겔로부터의 AXT107 방출을 보여주는 그래프이다. 파선은 361일 동안 AXT107 수준의 추정치를 보여준다.

[0104] 도 6의 튜브에서, AXT107은 5세 사람과 89세 사람의 유리체에 삽입되었다. 이 사진은 펩타이드가 토끼 유리체에서 보이는 것과 유사한 인간 유리체에서 겔을 형성한다는 것을 보여준다.

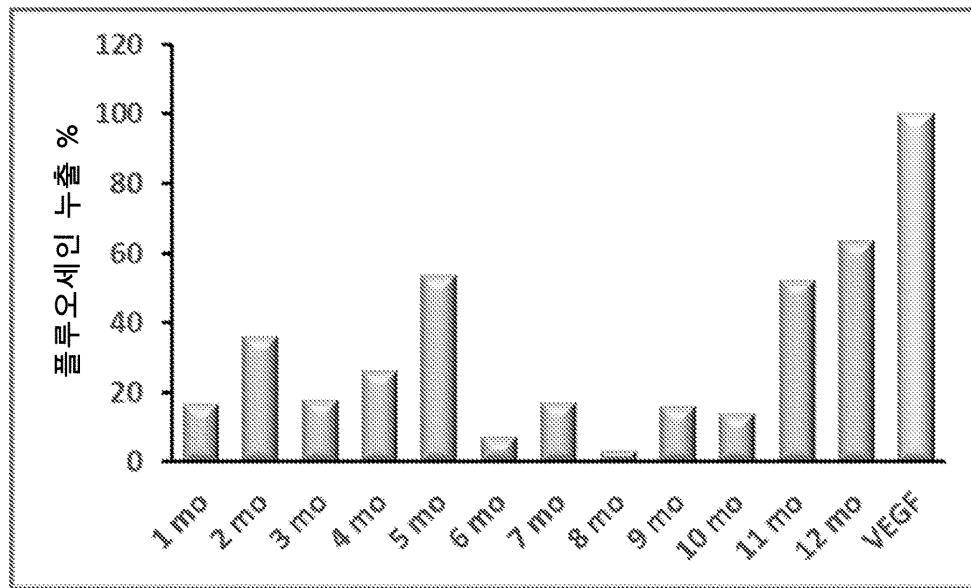
[0105] 도 7에서, AXT107은 PK 독성 연구에서 더치 벨티드 토끼의 유리체에 주사되었다. 동물을 부검하고 눈을 검사했을 때, 펩타이드에 의해 형성된 겔은 모든 용량에서 유리체에서 볼 수 있었다. 겔의 크기는 도 7의 하단에 눈금자(화살표로 표시됨)로 표시되는 용량과 상관관계가 있다.

도면

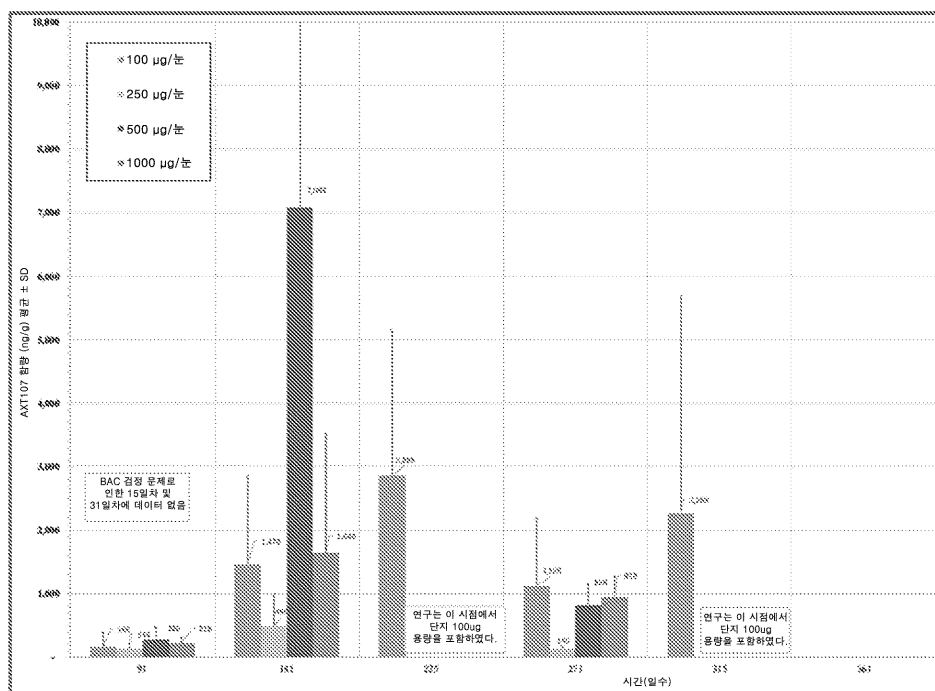
도면1a



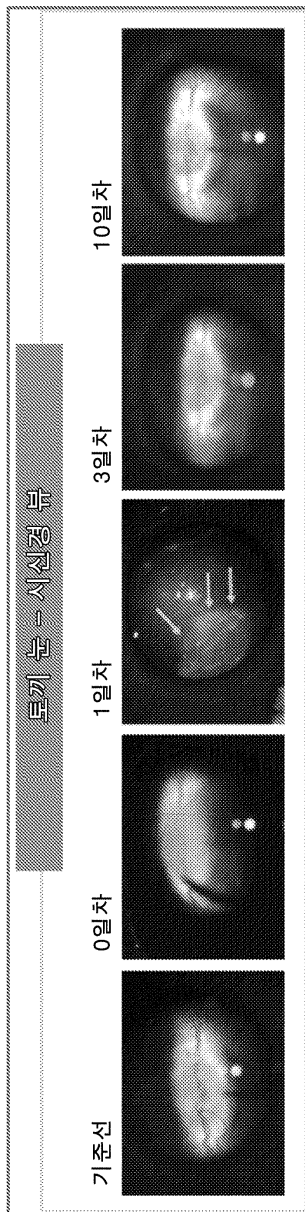
도면1b



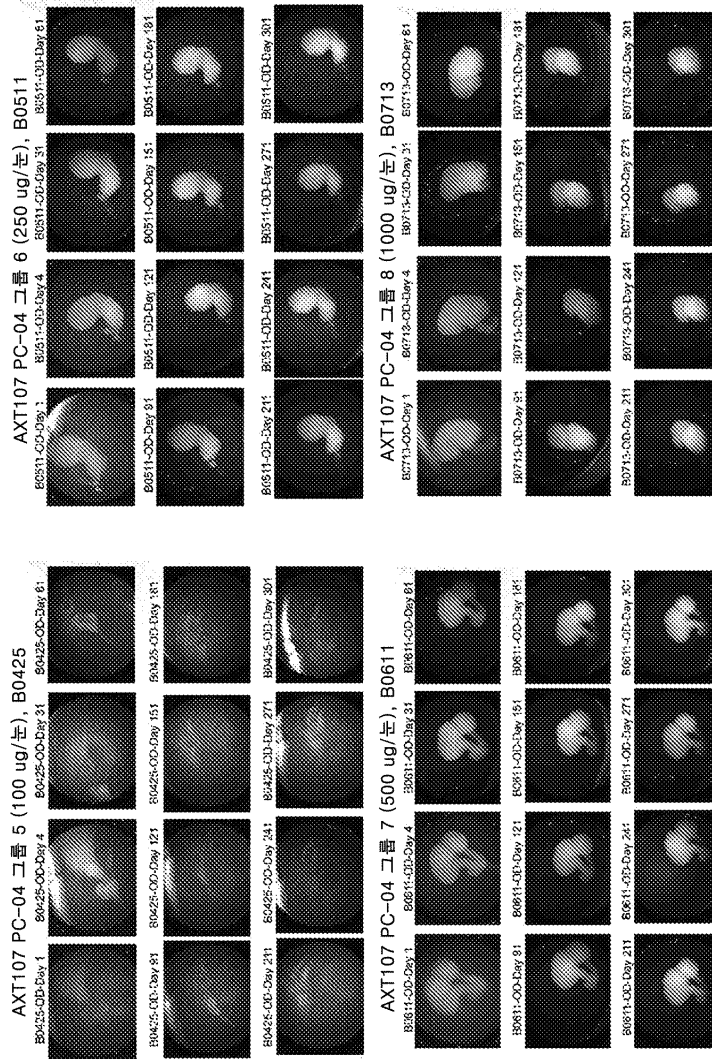
도면2



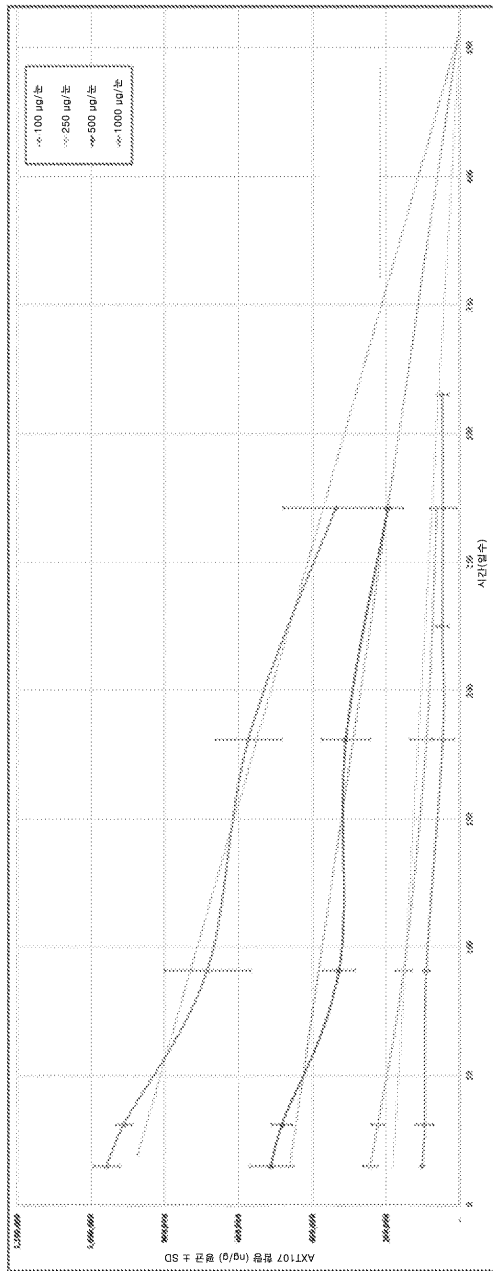
도면3



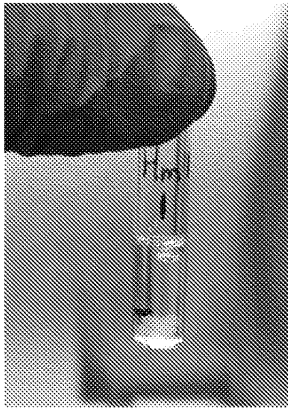
도면4



도면5



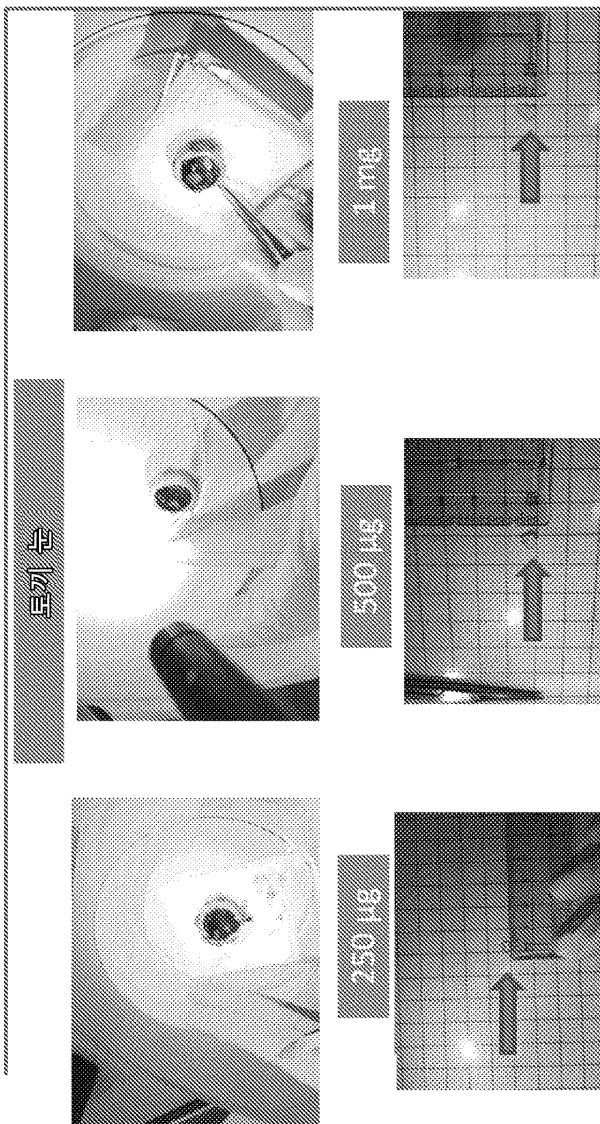
도면6



55세 인간

89세 인간

도면7



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Asclepix Therapeutics, Inc.

PANDEY, Niranjan

<120> COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OCULAR DISEASE

<130> ASX-014/114293-5014

<140> US 17/442,682

<141> 2021-09-24

<150> PCT/US2020/024972

<151> 2020-03-26

<150> US 62/824,017

<151> 2019-03-26

<160> 36

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Ala Phe Ile Asp Ile Asn Asp

1 5 10 15

Val Ile Asn Phe

20

<210> 2

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> M, A, or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> F, A, Y, or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> M, A, G, D-Alanine, or norleucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> F, A, Y, G, or 4-chlorophenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Aminobutyric acid, G, S, A, V, T, I, L, or Allylglycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> Aminobutyric acid, G, S, A, V, T, I, L, or Allylglycine

<400> 2

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 3

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 3

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Ala Phe Ile Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Ile Asn Phe

20

<210> 4

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> M, A, or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> F, A, Y, or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> M, A, G, D-Alanine, or norleucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> F, A, Y, G, or 4-chlorophenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Aminobutyric acid, G, S, A, V, T, I, L, or Allylglycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> Aminobutyric acid, G, S, A, V, T, I, L, or Allylglycine

<400> 4

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ile Asn Asp

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 5

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 5

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Phe Xaa Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 6

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 6

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Ala Met Phe Xaa Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 7

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223>

> 2-Aminobutyric acid

<400> 7

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Ala Phe Xaa Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 8

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 8

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Ala Xaa Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> norleucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 9

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Xaa Phe Xaa Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> 4-chlorophenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 10

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Xaa Xaa Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Xaa Asn Phe

20

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 11

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Phe Ser Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Ser Asn Phe

20

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 12

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Phe Ala Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Ala Asn Phe

20

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 13

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Phe Ile Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Ile Asn Phe

20

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 14

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Phe Thr Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Thr Asn Phe

20

<210> 15
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Allylglycine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Allylglycine
 <400> 15
 Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Phe Xaa Asn Ile Asn Asn
 1 5 10 15
 Val Xaa Asn Phe
 20
 <210> 16
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 16
 Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Met Phe Val Asn Ile Asn Asn
 1 5 10 15
 Val Val Asn Phe
 20
 <210> 17
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> D-Alanine

<400> 17

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Xaa Phe Ile Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Ile Asn Phe

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Met Pro Phe Ala Phe Ile Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Ile Asn Phe

20

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 19

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Ala Phe Ile Asn Ile Asn Asn

1 5 10 15

Val Ile Asn Phe

20

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> D-Alanine

<400> 20

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Xaa Phe Ile Asp Ile Asn Asp

1 5 10 15

Val Ile Asn Phe

20

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 21

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Ala Phe Ile Asp Ile Asn Asp

1 5 10 15

Val Ile Asn Trp

20

<210> 22

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D-Leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Leucine

<400> 22

Xaa Arg Arg Xaa Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Ala Phe Ile Asp

1 5 10 15

Ile Asn Asp Val Ile Asn Phe

20

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> D-Phenylalanine

<400> 23

Leu Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Ala Phe Ile Asp Ile Asn Asp

1 5 10 15

Val Ile Asn Xaa

20

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D-Leucine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> D-Phenylalanine

<400> 24

Xaa Arg Arg Phe Ser Thr Ala Pro Phe Ala Phe Ile Asp Ile Asn Asp

1 5 10 15

Val Ile Asn Xaa

20

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 25

Phe Xaa Asn Ile Asn Asn Val Xaa Asn

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 26

Phe Thr Asn Ile Asn Asn Val Thr Asn

1 5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 27

Phe Ile Asn Ile Asn Asn Val Ile Asn Phe

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 28

Phe Ser Asn Ile Asn Asn Val Ser Asn Phe

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 29

Phe Ala Asn Ile Asn Asn Val Ala Asn Phe

1 5 10

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Allylglycine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Allylglycine

<400> 30

Phe Xaa Asn Ile Asn Asn Val Xaa Asn Phe

1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 31

Phe Val Asn Ile Asn Asn Val Val Asn Phe

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32

Phe Ile Asp Ile Asn Asp Val Ile Asn Phe
1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 33

Phe Ile Asp Ile Asn Asp Val Ile Asn Trp
1 5 10

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 34

Phe Thr Asp Ile Asn Asp Val Thr Asn
1 5

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 35

Ala Xaa Asn Ile Asn Asn Val Xaa Asn Phe
1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 4-chlorophenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 2-Aminobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> 2-Aminobutyric acid

<400> 36

Xaa Xaa Asn Ile Asn Asn Val Xaa Asn Phe

1 5 10