



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년12월18일
(11) 등록번호 10-2743821
(24) 등록일자 2024년12월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 38/12 (2006.01)
A61K 38/34 (2019.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/1635 (2013.01)
A61K 38/12 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7030569
- (22) 출원일자(국제) 2019년03월22일
심사청구일자 2022년03월22일
- (85) 번역문제출일자 2020년10월23일
- (65) 공개번호 10-2021-0003759
- (43) 공개일자 2021년01월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/023575
- (87) 국제공개번호 WO 2019/183472
국제공개일자 2019년09월26일
- (30) 우선권주장
62/647,000 2018년03월23일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020120123654 A*
KR1020160132001 A*
KR1020120092089 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
팔라틴 테크놀로지스 인코포레이티드
미국, 뉴저지 08512, 크랜베리, 4-비 세다 브룩
드라이브, 세다 브룩 코퍼레이트 센터
- (72) 발명자
다드 존 헤롤드
미국 펜실베이니아 16875 스프링 밀스 케미스트리
레인 130
도르두누 스티븐 콰쿠
미국 메릴랜드 21237 로즈데일 스프링하우스 씨클
5039
- (74) 대리인
리앤목록특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항

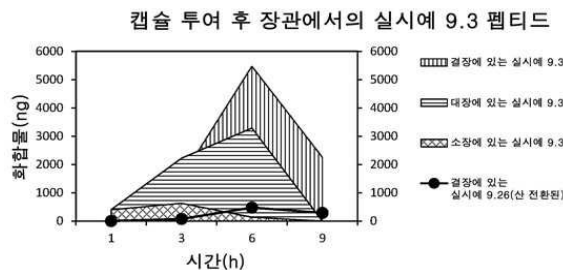
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 제형 및 위장관-특이적 전달을 위한 방법

(57) 요약

멜라노코르틴 수용체-매개 또는 반응성인 위장관의 질환, 적응증, 상태 및 증후군의 치료를 위해 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, 구체적으로 멜라노코르틴-1 수용체에 대해 선택적이고 특이적인 사이클릭 펩티드를 위장관 내강으로 전달하기 위한 제형, 조성물 및 방법.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 38/34 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/2027 (2013.01)

A61K 9/2846 (2013.01)

A61K 9/4891 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 pH-의존성 방출 중합체를 포함하는 입자 매트릭스 내에 배치된 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 하부 위장(GI)관 방출 제제로서,

상기 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 입자 매트릭스 내에 혼합됨으로써, 입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물을 형성하고, 수용성 캡슐 내에 배치되거나, 또는 정제로 형성되며,

상기 pH-의존성 방출 중합체는 유드라짓(Eudragit)® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D로 구성된 군으로부터 선택되는 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체를 포함하고,

상기 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

상기 적어도 하나의 pH-의존성 방출 중합체를 포함하는 입자 매트릭스는 6:6:1, 6.2:6.2:1, 및 23.25:23:3.75로 구성된 군에서 선택된 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재하는 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함하는 혼합물이며, 상기 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D는 직경 1000 μm 이하의 최대 입자 크기를 갖는 입자인 것인 제제.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 수용성 캡슐은 젤라틴 캡슐이고, 및/또는

상기 캡슐 또는 정제는 밀봉 코팅 및 장용 코팅 중 적어도 하나를 추가로 포함하는 것인 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 밀봉 코팅 및 장용 코팅 중 적어도 하나는 pH-의존성 방출 중합체 장용 코팅을 포함하고, 상기 pH-의존성 방출 중합체 장용 코팅은 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D로 구성된 군으로부터 선택되는 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체를 포함하는 것인 제제.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 pH-의존성 방출 중합체는 상기 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적어도 일부를 결장에 방출하고; 및/또는

상기 pH-의존성 방출 중합체는 치료학적으로 유효한 양의 상기 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 결장에 방출하는 것인 제제.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D는 직경 600 μm 이하의 최대 입자 크기 및 적어도 직경 250 μm의 최소 입자 크기를 갖는 입자이고; 및/또는

상기 제제는 계면활성제, 붕해제, 윤활제, 및 결합제로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함하는 것인 제제.

청구항 12

제1항에 있어서, pH-의존성 방출 중합체 중 Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 백분율은 중량-대-중량 기준으로 2% 이하이거나, 또는 중량-대-중량 기준으로 1% 이하이거나 중량-대-중량 기준으로 10% 이하인 것인 제제.

청구항 13

제1항에 있어서, 인간 환자에게 경구 투여시, 상기 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 인간 환자의 결장의 내강에 온전하게 전달되는 것인 제제.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항, 제4항, 제5항, 제9항, 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항의 제제를 포함하는, 염증성 장 질환의 치료를 위한 경구 투여용 약학적 조성물.

청구항 16

삭제

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

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 2018년 3월 23일 출원된, 표제 "멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 제형 및 위장관 특이적 전달을 위한 방법(Melanocortin Receptor-Specific peptide Formulations and Methods for Gastrointestinal Tract-Specific Delivery)"의 미국 임시 특허 출원 번호 62/647,000의 출원에 대한 우선권 및 이의 이익을 주장하며, 이의 명세서 및 청구 범위는 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 서식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하며 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다. 2019년 3월 18일에 생성된, 상기 ASCII 사본의 명칭은 1903-187-Sequence_ST25.txt이며 크기는 40 KB이다.

[0005] 발명의 분야(기술 분야):

[0006] 본 발명은 멜라노코르틴-1 수용체-매개 또는 반응성 질환, 적응증, 상태 및 증후군을 포함하는, 멜라노코르틴 수용체-매개 또는 반응성 질환, 적응증, 상태 및 증후군의 치료를 위한, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, 구체적으로 멜라노코르틴-1 수용체에 대해 선택적이고 특이적인 사이클릭 펩티드의 용도, 및, 결장-특이적 전달을 포함하는, 위장관-특이적 전달을 위한, 방법, 이러한 펩티드를 포함하는 조성물 및 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 멜라노코르틴 수용체 유형 및 하위 유형의 패밀리가 확인되었다. 수용체 유형에는, 통상적으로 정상 인간 멜라닌 세포 및 흑색종 세포에서 발현되는 것으로 알려졌으나, 단핵구, 호중구, 림프구, 수지상 세포, 자연 살해(NK) 세포 및 내피 세포 같은, 면역 반응에 관여하는 것들을 포함하여, 다양한 다른 세포에서도 발현되는 것으로 보고되는 멜라노코르틴-1 수용체(MC1r)가 포함된다. 일반적으로 문헌[Kang, L., et al., "A selective small molecule agonist of melanocortin-1 receptor inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine accumulation and leukocyte infiltration in mice," *J. Leuk. Biol.* 80:897-904 (2006)], 및 이에 인용된 참고문헌 참고. 미국 특허 번호 6,693,184 및 7,115,393에 개시된 것들을 포함하여, 다양한 인간 MC1r 하위 유형 및 변이체가 알려져 있다. MC1r 외에도, 다른 멜라노코르틴 수용체 유형에는, 부신 세포에서 발현되는, ACTH(아드레노코르티코트로핀)에 대한 멜라노코르틴-2 수용체(MC2r), 시상 하부, 중-뇌 및 뇌간뿐만 아니라 말초 조직의 세포에서 주로 발현되는, 멜라노코르틴-3 수용체(MC3r) 및 멜라노코르틴-4 수용체(MC4r), 말초 조직의 광범위한 분포에서 발현되는, 멜라노코르틴-5 수용체(MC5r)가 포함된다.

[0008] 미국 특허 번호 9,447,148, 8,877,890 및 8,492,517에 개시된 사이클릭 펩티드 및 미국 특허 번호 9,580,466 및 8,933,194에 개시된 선형 펩티드를 포함하여, 고도로 선택적이고 특이적인 MC1r 작용제 펩티드가 알려져 있다.

[0009] 궤양성 결장염(UC) 및 크론 병 둘 모두를 포함하여, 다수의 염증성 장 질환(IBD)이 알려져 있다. 두 질환 모두 위장(GI)관의 만성적이며 재발/이장성 IBD이다. 크론 병에 의해 영향을 가장 빈번하게 영향을 받는 GI 관의 영역은 소장 및 대장, 결장이라고도 하고, 직장을 포함하나, 크론 병은 입부터 항문까지 전체 GI 관에 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있다. UC는 통상적으로, 결장을 포함하는 대장에 영향을 미친다. 질환의 통상적인 증상으로는 설사, 복통, 직장 출혈 및 체중 감소가 포함된다. 추가로 크론 병에는 장 농양, 누공, 장의 한 부분으로부터 다른 부분으로 이어지고 유체 또는 분비물의 통과를 가능하게 하는 비정상적인 관, 및 장폐색이 포함될 수 있다.

[0010] MC1r은 일정 실험 결장염 동물 모델에서 상향 조절되고 장 상피 세포 표면 상에서 발현되는 것으로 알려져 있다. 문헌[Maaser C., et al. Crucial role of the melanocortin receptor MC1R in experimental colitis. *Gut.* 2006;55(10):1415-1422]. 그러나, 지금까지는 UC, 크론 병 또는 IBD의 치료를 위한 MC1r-특이적 화합물의 사용은 국제 공개 번호 WO 2016/066702, PCT/EP2015/075019에 개시된 것과 같은, 전신 투여 경로로 제한되어 왔다.

[0011] 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드에 대한 강렬한 과학적 및 약학적 관심에도 불구하고, 약학적 적용에서의 사용을 위한 고도로 선택적이고 특이적인 MC1r 작용제 펩티드, 및 결장의 내장 내와 같은, 표적화된 부위로 MC1r 작용제 펩티드를 전달하는 제형 및 방법에 대한 필요가 남아 있다. 본 발명이 만들어진 것은 이 배경을 배경으로 한다.

발명의 내용

[0012] 일 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 지연 방출 중합체를 포함하는, 마이크로입자 매트릭스와 같은, 입자 매

트릭스 내에 배치된 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 하부 위장(GI)관 방출 약학적 제형을 제공한다. 제형에서, 지연 방출 중합체는 pH-의존성 방출 중합체일 수 있다. 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 입자 매트릭스 내에 혼합됨으로써, 입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물을 형성할 수 있다. 입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물은 수용성 캡슐 내에 배치될 수 있으며, 이는 젤라틴 캡슐일 수 있으며, 캡슐은 밀봉 코팅 및 장용 코팅 중 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물은 정제로 형성될 수 있고, 정제는 밀봉 코팅 및 장용 코팅 중 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다.

[0013] 적어도 하나의 지연 방출 중합체는 pH-의존성 방출 중합체를 포함할 수 있으며, 선택적으로, 유드라짓(Eudragit)® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D로 구성된 군으로부터 선택되는 공중합체와 같은, pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체를 포함할 수 있다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D 공중합체는 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재할 수 있다.

[0014] 제형 중의 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다. MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 nM 미만의 MC1r에서 기능적 EC₅₀ 값을 가질 수 있고, MC1r에서의 기능적 EC₅₀ 값의 적어도 100 배인 MC4r에서의 기능적 EC₅₀ 값을 추가로 가질 수 있다. 일 양태에서, MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 적어도 약 500 nM의 MC4r에서의 기능적 EC₅₀ 값을 갖는다. 또 다른 양태에서, MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MC2r, MC3r 및 MC5r에서 기능적으로 비활성일 수 있다.

[0015] 일 양태에서, 지연 방출 중합체는 결정에서 MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 적어도 일부를 방출하고, 바람직하게는 결정에서 치료적 유효량의 MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 방출한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형에서, 마이크로입자 매트릭스일 수 있는, 입자 매트릭스는 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재하는 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함하는 지연 방출 중합체 혼합물을 포함할 수 있다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D는 최대 입자 크기가 직경 1000 μm 이하, 바람직하게는 직경 약 600 μm 이하이고, 최소 입자 크기가 적어도 직경 약 250 μm인 마이크로입자일 수 있다. 지연 방출 중합체 중 Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 백분율은 중량-대-중량 기준으로 약 2% 이하이거나, 대안적으로 중량-대-중량 기준으로 약 1% 이하이거나, 대안적으로 중량-대-중량 기준으로 약 10% 이하일 수 있다. 제형은 계면활성제, 붕해제, 운환제, 및 결합제로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0017] 또 다른 양태에서, 인간 환자에게 투여될 때, 적어도 하나의 지연 방출 중합체를 포함하는 입자 매트릭스 내에 배치된 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형은 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정 내에서의 최대 방출을 초래한다. 이 양태에서, 적어도 하나의 지연 방출 중합체는 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재하는 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함하는 혼합물을 포함하는, pH-의존성 방출 중합체일 수 있다.

[0018] 본 발명의 또 다른 양태에서, 적어도 하나의 지연 방출 중합체를 포함하는 입자 매트릭스 내에 배치된 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MC1r과 MC3r, MC4r 및 MC5r로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 멜라노코르틴 수용체에서 기능적으로 활성이다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되는 하부 GI 관 방출 약학적 제형을 제공한다:

- [0020] a. 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 균으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비율로 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D의 용액 혼합물을 제공하는 것;
- [0021] b. Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 용액 혼합물에 첨가하는 것;
- [0022] c. Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 용액 혼합물을 건조시키는 것; 및
- [0023] d. 건조된 혼합물을 마이크로입자로 전환시키며 여기서 생성된 입자 크기는 직경 약 1000 μm 이하이고, 바람직하게는 생성된 입자 크기는 직경 약 250 μm 내지 약 600 μm인 것.
- [0024] 전술한 공정에서, 일 양태에서 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D의 용액 혼합물에 Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 중량-대-중량 기준으로 약 2% 이하가 첨가된다. 공정에서, 건조는 진공 건조를 포함할 수 있다. 공정에서, 전환은 건조된 혼합물을 분쇄하는 것 및 스크린을 통해 체질하는 것을 포함할 수 있다.
- [0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은
- [0026] 단일 활성 약학적 성분으로서 MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및
- [0027] pH-의존성 중합체 및 비-pH-의존성 중합체로 구성된 균으로부터 선택되는 적어도 하나의 방출 제어 중합체를 포함하는 변형된-방출 제형을 제공하며;
- [0028] 여기서 인간 환자에게 경구 투여시, MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 인간 환자의 결장 내강에 실질적으로 온전하게 전달된다.
- [0029] 또 다른 양태에서, 본 발명은 염증성 장 질환의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 약학적 조성물을 제공하며, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0030] 정제 코어로서, 정제 코어는 단일 활성 약학적 성분으로서 MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 선택되는 활성 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 것; 및
- [0031] 장용 코팅.
- [0032] 또 다른 양태에서, 본 발명은 염증성 장 질환의 치료를 위한 경구 투여에 적합한 약학적 조성물을 제공하며, 약학적 조성물은 다음을 포함한다:
- [0033] 적어도 하나의 지연 방출 중합체를 포함하는 캡슐화된 마이크로입자 매트릭스 내에 배치된 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및
- [0034] 캡슐을 덮는 장용 코팅.
- [0035] 약학적 조성물에서 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있고, 최소 하나의 지연 방출 중합체는 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체를 포함할 수 있다.
- [0036] 또한 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 지연 방출 중합체를 포함하는 마이크로입자 매트릭스 내에 배치된 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, IBD를 갖는 인간 환자에서 IBD를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법에서, 지연 방출 중합체는 pH-의존성 방출 중합체일 수 있다. 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 마이크로입자 매트릭스 내에 혼합됨으로써 마이크로입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물을 형성할 수 있다. 마이크로입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물은, 젤라틴 캡슐을 포함하는, 수용성 캡슐 내에 배치될 수 있으며, 이 캡슐은, pH-의존성 방출 중합체를 포함하는, 장용 코팅을 추가로 포함할 수 있다. 대안적으로, 마이크로입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물은 정제로 형성될 수 있고, 정제는, pH-의존성 방출 중합체를 포함하는, 장용 코팅을 추가로 포함할 수 있다.
- [0037] 인간 환자에서 IBD를 치료하는 방법에서, pH-의존성 방출 중합체는, 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및

유드라짓® FS30D로 구성된 군으로부터 선택되는 공중합체를 포함하는, pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체를 포함할 수 있다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D는 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재할 수 있다.

[0038] 환자에서 IBD를 치료하는 방법에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다. MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 nM 미만의 MC1r에서의 기능적 EC₅₀ 값을 가질 수 있다. MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MC1r에서의 기능적 EC₅₀ 값보다 적어도 100배 더 적은 MC4r에서의 기능적 EC₅₀ 값을 가질 수 있다. 일 양태에서, 방법에서 MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 적어도 약 500 nM의 MC4r에서의 기능적 EC₅₀ 값을 갖는다. 또 다른 양태에서, MC1r-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MC2r, MC3r 및 MC5r에서 기능적으로 비활성일 수 있다.

[0039] IBD를 갖는 인간 환자에서 IBD를 치료하는 방법의 일 양태에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다. 이 양태에서, 마이크로입자 매트릭스는 추가로 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재하는 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함하는 혼합물일 수 있다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D는 최대 입자 크기가 직경 1000 μm 이하이거나, 대안적으로 직경 약 600 μm 이하인 마이크로입자일 수 있다. 지연 방출 중합체 중 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 백분율은 중량-대-중량 기준으로 약 2% 이하이거나, 대안적으로 중량-대-중량 기준으로 약 1% 이하이거나, 대안적으로 중량-대-중량 기준으로 약 10% 이하이다.

[0040] IBD를 갖는 인간 환자에서 IBD를 치료하는 방법의 일 양태에서, IBD를 갖는 인간 환자에게 투여될 때, 적어도 하나의 지연 방출 중합체는 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결장 내에서의 최대 방출을 초래한다. 적어도 하나의 지연 방출 중합체는 pH-의존성 방출 중합체, 선택적으로 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재하는 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함하는 혼합물일 수 있다.

[0041] IBD를 갖는 인간 환자에서 IBD를 치료하는 방법의 또 다른 양태에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 MC1r과 MC3r, MC4r 및 MC5r로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 멜라노코르틴 수용체에서 기능적으로 활성이다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 발명은 GI 관 멜라노코르틴 수용체-매개 질환, 적응증, 상태 및 증후군의 치료에서의 사용을 위한 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드-기반 약학적 조성물을 제공한다.

[0043] 또 다른 양태에서, 본 발명은 펩티드-기반 멜라노코르틴 수용체-특이적 약을 제공하며, 여기서 펩티드는 MC1r 관련 IBD 장애, 질환, 적응증, 상태 및/또는 증후군의 치료에서의 사용을 위한, pH-의존성 중합체 마이크로입자 매트릭스 내에 배치된 선택적 MC1r 리간드이다.

[0044] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료에서의 사용을 위한 펩티드 멜라노코르틴 수용체-특이적 약을 제공하며 여기서 치료제의 투여는, 결장을 포함하는 GI 관 내에서의 펩티드의 방출을 제공하는 중합체 매트릭스의 경구 투여를 통한다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 발명은 pH-의존성 중합체의 제어된 방출 매트릭스를 사용하여, 결장을 포함하는, 하부 GI 관의 내강으로의 표적화된 전달에 사용될 수 있는 특정 MC1r 사이클릭 펩티드를 사용하기 위한 제형 및 방법을 제공한다.

[0046] 또 다른 양태에서, 본 발명은 특정 MC1r 사이클릭 펩티드를 하부 GI 관의 내강 내의 수용체로 투여하기 위한 제형 및 방법을 제공하며 여기서 펩티드는, 이러한 펩티드의 심혈관 순환으로의 어떠한 실질적인 전신 전달 없음을 포함하여, 이러한 펩티드의 어떠한, 또는 어떠한 실질적인, 전신 전달 없이 전달된다.

[0047] 본 발명의 또한 또 다른 양태는 pH-의존성 중합체 마이크로입자 매트릭스 내에 배치된 펩티드의 경구 투여에 의해 IBD 환자의, 결장을 포함하는, 하부 GI 관의 내강 내의 수용체로의 특정 MC1r 사이클릭 펩티드의 부위-특이적 전달을 제공하며, 여기서 펩티드는 환자의 순환 내에, 어떠한, 또는 어떠한 실질적인, 펩티드의 존재 초래

없이, 결장을 포함하는, 하부 GI 관의 내강으로 전달되고 방출된다.

[0048] 본 발명의 다른 양태 및 신규한 특징, 및 추가 적용 가능성 범위는 부분적으로 뒤따르는 상세한 설명에 제시될 것이며, 부분적으로는 다음의 검토 시 당업자에게 명백해질 것이거나, 발명의 실시예 의해 알게 될 수 있다. 본 발명의 양태는 첨부된 청구 범위에서 구체적으로 지적된 수단 및 조합에 의해 실현되고 달성될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0049] 명세서 내에 포함되고 그 일부를 형성하는, 첨부 도면은 본 발명의 하나 이상의 구현예를 예시하고, 설명과 함께, 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 본 발명의 하나 이상의 바람직한 구현예를 예시하는 목적일 뿐이며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

도 1a 및 도 1b는 결장 캐놀라(cannula)를 통해 투여된 실시예 9.3의 펩티드 및 경구 투여된 설과살라진의 DNBS-유도된 장 염증을 갖는 래트에서 염증 점수(도 1a) 및 결장 중량(도 1b)에 미치는 효과의 그래프이며, 여기서 "*"는 *p* 값이 0.05 미만임을 나타내고, IC는 결장 내, 및 P0는 구강을 나타낸다.

도 2는 래트 장관을 통과하여 본 발명의 경구 캡슐을 통해 투여된 로트(lot) 41의 마이크로입자 매트릭스 내에 배치된 실시예 9.3의 펩티드의 진행 그래프이며, 여기서 "결장"은 직장 및 원위 결장을 포함하고, "대장"은 원위 장을 포함하고, "소장"은 근위 장을 포함한다.

도 3a 및 도 3b는 본 발명의 경구 캡슐을 통해 투여된 실시예 9.3의 펩티드 및 경구-투여된 설과살라진의 DNBS-유도된 장 염증을 갖는 래트에서 기준선-보정된 육안 손상 점수(도 3a) 및 기준선-보정된 염증 점수에 미치는 영향의 그래프이며, 여기서 "*"는 *p* 값이 0.05 미만임을 나타내고, "***"는 *p* 값이 0.01 미만임을 나타내고, "*"는 *p* 값이 0.001 미만임을 나타낸다.

도 4는 유드라짓® 마이크로입자 로트 23, 24 및 27로부터의 실시예 9.3 펩티드의 pH 6.8에서 포스페이트 완충액으로의 용해 그래프이다.

도 5는 pH 1.2 내지 pH 7.4의 pH 범위에서 다양한 유드라짓® 마이크로입자 로트로부터의 시간에 따른 실시예 9.3 펩티드의 용해 그래프이다.

도 6은 1% 또는 2%의 펩티드 농도로 시간에 따른 pH 1.2 내지 pH 7.4의 pH 범위에서의, 유드라짓® 마이크로입자 로트 23, 24, 27, 및 31로부터의 실시예 9.3 펩티드 용해의 용해 그래프이다.

도 7은 로트 29(60% 유드라짓® L-100-55/40% FS) 40% 및 로트 31R(유드라짓® S100) 60%를 포함하는, 로트 35의 시간에 따른 용해 프로파일의 그래프이다.

도 8은 로트 40으로부터의 실시예 9.3 펩티드의 완충액 내로의 용해 그래프이며 여기서 완충액은 시간에 따라, pH 4.5 내지 5.5 및 pH 4.5 내지 7.5로부터 pH 조정되었다.

도 9는 로트 29, 34 및 38에 대해 시간 및 pH 증가(pH 4.5 내지 7.5)에 따른 실시예 9.3 펩티드의 누적 방출의 그래프이다.

도 10은 로트 38 및 41에 대해 시간 및 pH 증가(pH 4.5 내지 7.5)에 따른 실시예 9.3 펩티드의 누적 방출의 그래프이다.

도 11은 로트 41의 2회 진행에서 시간 및 pH 증가(pH 4.5 내지 7.5)에 따른 실시예 9.3 펩티드의 누적 방출의 그래프이다.

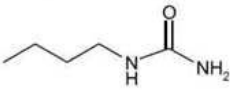

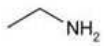
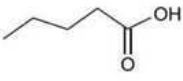
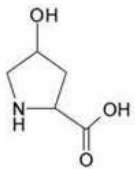
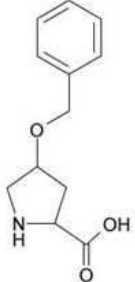
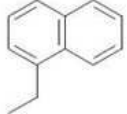
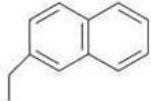

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0050] 1.0 정의.


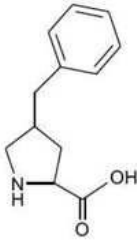
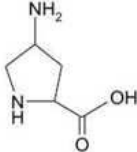
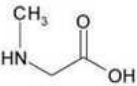
[0051] 본 발명의 설명을 진행하기 전에, 일정 용어는 본원에서 제시된 바와 같이 정의된다.

[0052] 본 발명에 따른 펩티드에 대해 주어진 서열에서, 아미노산 잔기는 특허 심사 절차 매뉴얼(Manual of Patent Examining Procedure), 9th Ed의 챕터 2400에 주어진 종래의 의미를 갖는다. 따라서, "Nle"는 노르류신이고, "Asp"는 아스파르트산이고, "His"는 히스티딘이고, "Phe"는 페닐알라닌이고, "Arg"는 아르기닌이고, "Trp"는 트립토판이고, "Lys"는 리신이고, 기타 등등이다. D-이성질체는 3-글자 코드 또는 아미노산 명칭 앞에 "D-"로 지

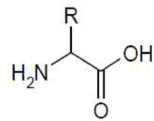
정되어, 예를 들어 D-Phe는 D-페닐알라닌이도록 이해되어야 한다. 전술한 것에 포함되지 않는 아미노산 잔기는 다음 아미노산 또는 아미노산 측쇄를 포함하며, 이러한 아미노산 잔기는 L-이성질체 또는 D-이성질체일 수 있음이 이해된다:

약어	보통 명칭	측쇄 또는 아미노산 구조
Cit	시트룰린	
Dab	디아미노부티르산	
Dap	디아미노프로피온산	
hGlu	호모글루탐산	
Hyp	하이드록시프롤린	
Hyp(Bzl)	O-벤질-하이드록시프롤린	
Nal 1	3-(1-나프틸)알라닌	
Nal 2	3-(2-나프틸)알라닌	
Nle	노르류신	

[0053]

약어	보통 명칭	측쇄 또는 아미노산 구조
Orn	오르니틴	
Pro(4-Bzl)	4-벤질-프롤린	
Pro(4-NH ₂)	4-아미노-프롤린	
Sar	사르코신	

[0054]



[0055]

용어 "알파 아미노산"은 일반 구조 (이의 이온화되지 않은 형태로 도시됨)의 임의의 아미노산을 포함하며, 여기서 R은, 제한없이 앞선 표 및 단락에 기재된 아미노산 잔기 또는 측쇄 기를 포함하는, 임의의 측쇄 기 또는 수소이다.

[0056]

"N-치환된 아미노산"은 아미노산 측쇄 모이어티가 백본(backbone) 아미노 기에 공유 결합된 임의의 아미노산을 의미하며, 선택적으로 α-탄소 위치에 H 외의 치환기가 없는 경우를 포함한다. 사르코신은 N-치환된 아미노산의 예이다. 예로서, 사르코신은, 사르코신 및 Ala의 아미노산 측쇄 모이어티가 동일한, 메틸이라는 점에서, Ala의 N-치환된 아미노산 유도체로 지칭될 수 있다. 본원의 청구 범위 또는 설명이 "아미노산"을 지칭할 때마다, 이러한 지정은 "'N-치환된 아미노산"을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0057]

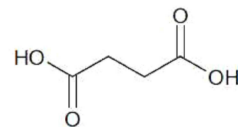
용어 "L- 또는 D-이성질체 아미노산" 또는 "L- 또는 D-이성질체 아미노산"은, 구체적으로 임의의 알파-아미노산, 베타-아미노산, 감마-아미노산 또는 델타-아미노산을 포함하는, 본원에 정의된 임의의 아미노산 잔기를 의미하며, 제한없이 DNA에 의해 직접적으로 코딩되는 아미노산, 번역-후 변형된 아미노산, DNA에 의해 직접적으로가 아닌 생물학적 수단에 의해 발현되는 아미노산, 단백질 생성의 또는 비-단백질 생성의 아미노산, 또는 임의의 합성 또는 인공 아미노산을 포함한다.

[0058]

L- 또는 D-이성질체 아미노산을 포함하는, 아미노산은 "아미드 결합" 또는 아미드 연결에 의해 함께 합쳐져 하나의 아미노산의 백본 카르복실산 기를 또 다른 아미노산의 백본 아미노 기와 연결하는 공유 펩티드 결합을 형성함으로써, 펩티드 결합(-C(=O)-NH-)을 형성한다.

[0059]

일정 예에서, 구체적으로 아미노산 대신 디카르복실산을 사용하는 것과 같이, 기는 아미노산에 대해 치환될 수



있다. 본원에서 사용되는 하나의 구체적인 디카르복실산은 구조식 을 갖는, "Suc"로 약칭되는, 숙신산이다.

[0060]

용어 "알칸"은 선형 또는 분지형 포화 탄화수소를 포함한다. 선형 알칸 기의 예로는 메탄, 에탄, 프로판 등이 포함된다. 분지형 또는 치환된 알칸 기의 예로는 메틸부탄 또는 디메틸부탄, 메틸펜탄, 디메틸펜탄 또는 트리메틸펜탄 등이 포함된다. 일반적으로, 임의의 알킬 기는 알칸의 치환기일 수 있다.

- [0061] 용어 "알켄"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 함유하는 불포화 탄화수소를 포함한다. 이러한 알켄 기의 예로는 에틸렌, 프로펜 등이 포함된다.
- [0062] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 포함하고; 이의 예로는 에테닐, 2-프로페닐 등이 포함된다.
- [0063] 본원에 명시된 "알킬" 기는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 탄화수소 기인 지정된 길이의 알킬 라디칼을 포함한다. 이러한 알킬 라디칼의 비-제한적 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 3차 부틸, 펜틸, 이소펜틸, 헥실, 이소헥실 등이 포함된다.
- [0064] 용어 "알킨"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 1가 탄화수소 라디칼 또는 3 내지 6개의 탄소 원자의 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 포함하고; 이의 예로는 에틴, 프로핀, 부틴 등이 포함된다.
- [0065] 용어 "아릴"은 6 내지 12개의 고리 원자의 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼을 포함하고, 선택적으로 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알콕시, 알키티오, 할로, 니트로, 아실, 시아노, 아미노, 일치환 아미노, 이치환 아미노, 하이드록시, 카르복시, 또는 알콕시-카르보닐로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 아릴 기의 예로는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 1-나프틸, 및 2-나프틸, 이들의 유도체 등이 포함된다.
- [0066] 용어 "아르알킬"은 라디칼- R^aR^b 를 포함하며 여기서 R^a 는 알킬렌(2가 알킬) 기이고 R^b 는 상기 정의된 아릴 기이다. 아르알킬 기의 예로는 벤질, 페닐에틸, 3-(3-클로로페닐)-2- 메틸펜틸 등이 포함된다.
- [0067] 용어 "지방족"은, 예를 들어 알칸, 알켄, 알킨, 및 이의 유도체와 같은, 탄화수소 사슬을 갖는 화합물을 포함한다.
- [0068] 용어 "아실"은 그룹 R(C=O)-를 포함하며, 여기서 R은, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴과 같은, 유기 기이다. 비-제한적 예는, 본원에서 "Ac"로 지칭되는, 아세틸 기 $CH_3-C(=O)-$ 이다. 본원에 사용된 R은 C_1 내지 C_{17} 선형 또는 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 포함할 수 있다.
- [0069] 펩티드 또는 지방족 모이어티는 상기 정의된 알킬 또는 치환된 알킬 기가 하나 이상의 카르보닐(-C(=O)-) 기를 통해 결합될 때 "아실화"된다. 펩티드는 가장 일반적으로 N-말단에서 아실화된다.
- [0070] 용어 "헤테로아릴"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노- 및 바이사이클릭 방향족 고리를 포함한다. 5- 또는 6-원 헤테로아릴은 모노사이클릭 헤테로방향족 고리이고; 이의 예로는 티아졸, 옥사졸, 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 이속사졸, 피라졸, 트리아졸, 티아디아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진 등이 포함된다. 바이사이클릭 헤테로방향족 고리로는 벤조티아디아졸, 인돌, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 퀴놀린, 벤조트리아졸, 벤조사졸, 이소퀴놀린, 푸린, 푸로피리딘 및 티에노피리딘이 포함되지만 이에 한정되지 않는다.
- [0071] 본원에 사용된 용어 "아미드"는 카르보닐 기에 부착된 3가 질소를 갖는 화합물, 즉 $-C(=O)-NH_2$ (즉, 1차 아미드), $-C(=O)-NHR_c$ 및 $-C(=O)-NR_cR_d$ 를 포함하며, 여기서 R_c 및 R_d 각각은 독립적으로 유기 기를 나타낸다. 본원에서 치환된 아미드 기가 지칭될 때, 이는 상기 유기 기(R_c 및 R_d) 중 적어도 하나가 치환됨을 의미한다. 아미드의 예로는 메틸아미드, 에틸아미드, 프로필아미드 등이 포함된다.
- [0072] "이미드"는 이미도 기($-C(=O)-NH-C(=O)-$)를 함유하는 화합물을 포함한다.
- [0073] "아민"은 아미노 기($-NH_2$), $-NHR_a$ 및 $-NR_aR_b$ 를 함유하는 화합물을 포함하며, 여기서 R_a 및 R_b 각각은 독립적으로 유기 기를 나타낸다. 본원에서 치환된 아민 기가 지칭될 때, 이는 유기 기(R_a 및 R_b) 중 적어도 하나가 치환됨을 의미한다.
- [0074] "니트릴"은 카르복실산 유도체이고 유기 기에 결합된 (-CN) 기를 함유하는 화합물을 포함한다.
- [0075] 용어 "할로젠"은 할로젠 원자 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 및 $-CF_3$ 등과 같은, 하나 이상의 할로젠 원자를 포

합하는 기를 포함한다.

[0076] 약학적 조성물에서와 같이, 용어 "조성물"은 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 비활성 성분(들)을 포함하는 제품뿐만 아니라 성분 중 임의의 둘 이상의 조합, 복합체화 또는 응집, 또는 성분 중 하나 이상의 해리, 또는 성분 중 하나 이상의 다른 유형의 반응 또는 상호 작용으로부터, 직접 또는 간접적으로, 기인하는 임의의 제품을 포함한다. 따라서, 약학적 조성물은 활성 성분 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포함한다.

[0077] 멜라노코르틴 수용체 "작용제"는, 멜라노코르틴 수용체와 상호 작용하고, 수용체의 활성화를 포함하나 이에 한정되지 않고, 멜라노코르틴 수용체의 특징인, 아데닐 사이클라제 활성화와 같은, 신호 전달 개시를 포함하는, 약리학적 반응을 개시할 수 있는, 본원에 개시된 펩티드 화합물 중 일정을 포함하는, 내인성 물질, 약물 물질 또는 화합물을 의미한다. 멜라노코르틴 수용체 작용제는 MC1r, MC2r, MC3r, MC4r 및 MC5r 중 하나 이상에서 작용제일 수 있다. 본 발명에 대하여, MC1r에서 작용제인 멜라노코르틴 수용체 작용제가 바람직하다.

[0078] "α-MSH"는 펩티드 Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂(SEQ ID NO:2) 및 이의 유사체 및 동족체를 의미하며, 제한없이 NDP-α-MSH를 포함한다.

[0079] "NDP-α-MSH"는 펩티드 Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂(SEQ ID NO:3) 및 이의 유사체 및 동족체를 의미한다.

[0080] "EC₅₀"은 작용제에 대해 가능한 최대 반응의 50%를 생성한, 부분 작용제를 포함하는, 작용제의 몰 농도를 의미한다. 예로서, 72 nM의 농도에서, MC1r 세포 발현 시스템의 cAMP 분석에서 결정되는 해당 화합물에 대해 가능한 최대 반응의 50%를 생성하는 테스트 화합물은 72 nM의 EC₅₀을 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, EC₅₀ 결정과 관련된 몰 농도는 리터당 나노몰(nM) 단위이다.

[0081] "Ki(nM)"는 경쟁자 부재 하의 평형 상태에서 수용체 결합 부위의 절반에 결합하는 경쟁 화합물의 몰 농도를 나타내는 평형 저해제 해리 상수를 의미한다. 일반적으로, Ki의 수치는 수용체에 대한 화합물의 친화도와 역 상관 관계에 있어, Ki가 낮으면, 친화도가 높다. Ki는 Cheng 및 프루소프(Cheng and Prusoff)의 방정식을 사용하여 결정될 수 있다(Cheng Y., Prusoff W.H., *Biochem. Pharmacol.* 22:3099-3108, 1973):

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + \frac{[리간드]}{K_D}}$$

[0082]

[0083] 여기서 "리간드"는 경쟁자의 농도이고 K_D는 경쟁자에 의한 50% 수용체 점유를 생성하는 경쟁자에 대한 수용체 친화도의 역 측정이다. 달리 명시되지 않는 한, Ki 결정과 관련된 몰 농도는 nM 단위이다. Ki는 특정 수용체(예를 들어 MC1r, MC3r, MC4r 또는 MC5r), 특정 종(예를 들어 인간 또는 쥐), 및 특정 리간드(예를 들어 α-MSH 또는 NDP-α-MSH)의 면에서 표현될 수 있다.

[0084] "저해"는 알려진 표준과 비교하여 경쟁적 저해 분석에서, 수용체 결합의 감소, 또는 감소 퍼센트를 의미한다. 따라서, "1 μM에서의 저해(NDP-α-MSH)"는, 예를 들어 이후 기재되는 분석 조건 하에서, 1 μM의 테스트 화합물과 같은, 테스트될 화합물의 결정된 양을 첨가함으로써 NDP-α-MSH의 결합에서의 감소 퍼센트를 의미한다. 예로서, NDP-α-MSH의 결합을 저해하지 않는 테스트 화합물은 0% 저해를 가지며, NDP-α-MSH의 결합을 완전히 저해하는 테스트 화합물은 100% 저해를 갖는다. 전형적으로, 이후 기재되는 바와 같이, 예를 들어 I¹²⁵-표지된 NDP-α-MSH를 이용하는, 경쟁적 저해 테스트, 또는, 예를 들어 Eu-NDP-α-MSH를 이용하는, 란타나이드 킬레이트 형광 분석에 검출 가능하게 표지된 분석이 사용된다. 그러나, 상이한 표지 또는 태그 시스템의 사용을 포함하는, 경쟁적 저해를 테스트하는 다른 방법이 알려져 있으며, 일반적으로 경쟁적 저해를 테스트하기 위해 당업계에 알려진 임의의 방법이 본 발명에서 사용될 수 있다. 따라서 "저해"는 테스트 화합물이 α-MSH의 멜라노코르틴 수용체에 대한 결합을 감소시키는 지 여부를 결정하는 하나의 척도임을 알 수 있다.

[0085] "결합 친화도"는 본원에서 Ki(nM)로 표현되는, 이의 생물학적 표적에 결합하는 화합물 또는 약물의 능력을 의미한다.

- [0086] "E_{max}"는, 아데닐릴 사이클라제의 최대 자극과 같은, 특정된 멜라노코르틴 수용체 발현 세포 시스템에서 화합물에 의해 달성될 수 있는 최대 기능적 활성을 의미한다. NDP- α -MSH에 의해 달성되는 최대 자극은 100%의 E_{max}로 지정되고 NDP- α -MSH의 최대 활성의 절반을 자극할 수 있는 화합물은 E_{max}가 50%인 것으로 지정된다. 본원에 기재된 분석 조건 하에서 E_{max}가 70% 이상인 본 발명의 화합물은 작용제로 분류될 수 있고, E_{max}가 10% 내지 70%인 화합물은 부분 작용제로 분류될 수 있고, E_{max}가 10% 미만인 화합물은 비활성으로 분류될 수 있다.
- [0087] 일반적으로, "기능적 활성"은, 화합물에 의한 수용체 활성화 시, 예를 들어 멜라노코르틴 수용체를 이용하는, 수용체의 신호 전달의 척도이거나, 수용체-관련 신호 전달에서의 변화의 척도이다. 멜라노코르틴 수용체는 헤테로삼량체 G 단백질의 활성화를 통해 신호 전달을 개시한다. 일 양태에서, 멜라노코르틴 수용체는 G α_s 를 통해 신호를 전달하며, 이는 아데닐릴 사이클라제에 의한 cAMP의 생산을 촉매한다. 따라서, 아데닐릴 사이클라제의 최대 자극의 결정과 같은, 아데닐릴 사이클라제 자극의 결정은 기능적 활성의 하나의 척도이며, 본원에 예시된 주요 척도이다. 그러나, 기능적 활성의 대안적 측정이 본 발명의 실시에서 사용될 수 있으며, 본 발명의 범위 내로 구체적으로 고려되고 포함됨이 이해되어야 한다. 따라서, 일 실시예에서 세포 내 유리 칼슘은, 문헌 [Mountjoy K.G. et al., Melanocortin receptor-mediated mobilization of intracellular free calcium in HEK293 cells. *Physiol Genomics* 5:11-19, 2001, 또는 Newman et al., Activation of the melanocortin-4 receptor mobilizes intracellular free calcium in immortalized hypothalamic neurons. *J Surg Res*:132:201-207, 2006]에 의해 보고된, Fura2와 같은, 칼슘에 결합하는 특정 형광 분자를 사용하여 및 이에 개시된 방법을 사용하여 측정될 수 있다. Fluo-4는 또한 통상적으로 사용되는 대안적 칼슘 결합 염료이다(Nohr et al., The orphan G protein-coupled receptor GPR139 is activated by the peptides: Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), α -, and β -melanocyte stimulating hormone (α -MSH, and β -MSH), and the conserved core motif HFRW. *Neurochem Int* 102: 105-113, 2017). Ca²⁺ 방출 이벤트에 대해 더욱 상류에서 및 동일한 경로에서, 상업적으로-이용가능한 HTRF 분석(Liu et al., Comparison on functional assays for Gq-coupled GPCRs by measuring inositol monophosphate-1 and intracellular calcium in 1536-well plate format. *Curr Chem Genomics* 1: 70-77, 2008)과 같이, 포스포티딜이노시톨 4,5-바이포스페이트로부터 이노시톨 트리포스페이트 또는 디아실글리세롤의 생산을 측정함으로써 활성화를 측정하는 것 또한 가능하다. 기능적 활성의 또한 또 다른 측정은, 문헌[Nickolls S.A. et al., Functional selectivity of melanocortin 4 receptor peptide and nonpeptide agonists: evidence for ligand specific conformational states. *J Pharm Exper Therapeutics* 313:1281-1288, 2005]에 개시된 방법을 사용하는 것과 같이, 조절 경로의 활성화로부터 기인한, 수용체 내재화이다. 기능적 활성의 또한 또 다른 측정은 G 단백질 α 서브유닛 상에서의 GDP(구아노신 디포스페이트)의 GTP(구아노신 트리포스페이트)와의 교환과 같은, G 단백질 수용체의 활성화와 관련된 뉴클레오티드의 교환, 및 교환 비율이며, 이는 문헌[Manning D.R., Measures of efficacy using G proteins as endpoints: differential engagement of G proteins through single receptors. *Mol Pharmacol* 62:451-452, 2002]에 개시된, 구아노신 5'-(γ -[³⁵S]티오)-트리포스페이트를 사용한 방사능 분석을 포함하는, 임의의 수의 수단으로 측정될 수 있다. 상대적으로 새로운 분석 플랫폼은, 리간드 결합시 G α 및 G γ 서브유닛의 이탈을 측정하기 위해 BRET(생체 발광 공명 에너지 전달)-기반 바이오센서를 사용하는 수용체에 관한 것임에 따라 이는 Gi, Gq, Gs, Gi2/i3 서브패밀리에 속하는 14개의 상이한 G α 종의 활성/연결을 측정하기 위해 고안되었다(Zhao et al., Biased signaling of protease-activated receptors. *Front Endocrinol* 5:67, 2014, van der Westhuizen et al., Quantification of ligand bias for clinically relevant β 2-adrenergic receptor ligands: Implications for drug taxonomy. *Molecular Pharm* 85:492-509, 2014). 문헌[Chen W. et al., A colorimetric assay from measuring activation of Gs- and Gq-coupled signaling pathways. *Anal Biochem* 226:349-354, 1995; Kent T.C. et al., Development of a generic dual-reporter gene assay for screening G-protein-coupled receptors. *Biomol Screening*, 5:437-446, 2005; 또는 Kotarsky K. et al., Improved receptor gene assays used to identify ligands acting on orphan seven-transmembrane receptors. *Pharmacology & Toxicology* 93:249-258, 2003]에 개시된 것들과 같이, G-커플링된 단백질의 활성화를 측정하기 위해 다양한 유전자-기반 분석이 개발되었다. 문헌[Chen et al.]의 비색 분석은, 문헌[Hruby V.J. et al., Cyclic lactam α -melanocortin analogues of Ac-Nle⁴-cyclo[Asp⁵,D-Phe⁷,Lys¹⁰] α -melanocyte-stimulating hormone-(4-10)-NH₂ with bulky aromatic amino acids at position 7 shows high antagonist potency and selectivity at specific melanocortin receptors. *J Med Chem* 38:3454-3461, 1995]에 개시된 바와 같이, 멜라노코르틴 수용체 활성화

측정에 사용하기 위해 조정되었다. 일반적으로, 기능적 활성은, G-커플링된 수용체의 활성화 및/또는 신호 전달을 결정하는 방법을 포함하고, 향후 개발 또는 보고될 수 있는 방법을 추가로 포함하는, 임의의 방법으로 측정될 수 있다. 전술한 문헌 각각, 및 본원에 개시된 방법은, 전체가 제시된 것처럼 본원에 참조로서 포함된다.

- [0088] 이러한 펩티드에 대한 EC₅₀ 값이, 확인 가능한 경우, 약 1,000 nM보다 클 때 펩티드는 "기능적으로 비활성"이다.
- [0089] 약어 "μm"은 마이크로미터 또는 마이크로미터로 알려진 SI 측정 단위의 기호이며, 통상적으로 마이크로론으로도 알려져 있다.
- [0090] 본원에 사용된 용어 "입자"는, 이의 본질 및 크기에 대한 어떠한 제한없이, 임의의 입자, 마이크로입자, 구체, 비드, 과립, 펠렛, 미립자 또는 경구 투약 형태에 포함될 수 있는 임의의 구조 단위를 포함하며, 약 1000 μm 미만의 직경을 갖는 입자를 포함하는 본원에 사용된 "마이크로입자"를 포함한다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 환자가 특정된 질환 또는 장애를 앓고 있는 동안 발생하는 활동을 고려하며, 이는 질환 또는 장애의 중증도를 감소시킨다.
- [0092] 본원에 사용된 용어 "약리학적 유효량"("치료적 유효량" 포함)은 원하는 치료적 또는 생물학적 효과를 유도하기에 충분한 본 발명에 따라 투여되는 펩티드의 양을 의미한다.
- [0093] 본원에 사용된 용어 "예방적 효과 있는" 또는 "예방적"은 환자가 특정된 질환 또는 장애를 앓기 시작하기 전에 의사 또는 다른 임상가가 방지, 저해, 또는 완화하기 위해 노력하는 의학적 상태를 갖는 포유동물의 고통을 방지 또는 저해하거나 고통을 완화시킬 본 발명의 펩티드를 포함하는 화합물의 양을 의미한다.
- [0094] 2.0 제형 및 용도.
- [0095] 2.1 바람직한 구현예에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, 바람직하게는 MClr-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, pH 의존성 방출 형태로 제형화되며 여기서 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 적어도 하나의 지연 방출 중합체를 포함하는 입자 또는 마이크로입자 매트릭스 내에 배치된다. 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 마이크로입자 매트릭스 내에 혼합되어, 마이크로입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물을 형성할 수 있다. 마이크로입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물은, 젤라틴 캡슐일 수 있는, 수용성 캡슐 내에 배치될 수 있다. 대안적으로, 마이크로입자 매트릭스 및 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혼합물은 정제로 형성될 수 있고, 정제는 밀봉 코팅 및 장용 코팅 중 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 적어도 하나의 지연 방출 중합체는 pH-의존성 방출 중합체를 포함할 수 있으며, 선택적으로 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체, 예를 들어 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D로 구성된 군으로부터 선택되는 공중합체를 포함할 수 있다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D 공중합체는 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재할 수 있다.
- [0096] 또 다른 구현예에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. Ac-Nle-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형에서, 입자 또는 마이크로입자 매트릭스는 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재하는 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함하는 pH 의존성 지연 방출 중합체 혼합물을 포함할 수 있다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D는 최대 입자 크기가 직경 1000 μm 이하, 바람직하게는 직경 약 600 μm 이하, 및 더욱 바람직하게는 직경이 적어도 약 250 μm인, 마이크로입자와 같은, 입자일 수 있다. 일 양태에서, 최대 입자 크기는 적어도 직경 약 1500 μm, 직경 1400 μm, 직경 1300 μm, 직경 1200 μm, 직경 1100 μm, 직경 1000 μm, 직경 900 μm, 직경 800 μm, 직경 700 μm, 직경 600 μm, 또는 직경 500 μm를 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 최소 입자는 직경 약 2.5 μm, 직경 5 μm, 직경 10 μm, 직경 15 μm, 직경 20 μm, 직경 25 μm, 직경 50 μm, 직경 75 μm, 직경 100 μm, 직경 125 μm, 직경 150 μm, 직경 175 μm, 직경 200 μm, 직경 225 μm, 직경 250 μm, 직경 300 μm, 직경 350 μm, 또는 직경 400 μm 이상일 수 있다. 또한 또 다른 양태에서, 최소 및 최대 직경은 전술한 군으로부터 선택되고, 최소 입자 직경과 최대 입자 직경 사이의 차이는 약 100 μm, 125 μm, 150 μm, 200 μm, 250 μm, 300 μm, 350 μm, 400 μm, 450 μm, 500 μm, 550 μm, 또는 600 μm 이하이다. 부분적으로, 최대 입자 직경, 최소 입자 직경 및 최소와 최대 입자 직경 사이의 차이는 치료되기를

원하는 GI 관 영역에 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드의 최대 전달을 얻기 위해 최적화될 수 있다.

- [0097] 일부 구현예에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, 바람직하게는 MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, pH 의존성 방출 형태로 제형화된다. 대안적으로, 이러한 펩티드는, 십이지장, 공장, 회장, 말단 회장, 상행 결장, 횡단 결장, 하행 결장, S 자 결장 또는 직장과 같은, GI 관의 특정 영역에서 펩티드를 방출하는 형태로 제형화된다. 일 양태에서, 제형은 MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로 코팅된 비활성 담체 및 특정 pH(예를 들어 pH 5 또는 pH 7)에서 펩티드를 방출하는 장용 코팅을 함유할 수 있다. 일 양태에서, 십이지장 또는 공장 방출을 위한 바람직한 pH는 pH 4.5 내지 5.5 또는 pH 5.5 내지 6.5이다. 또 다른 양태에서, 회장, 말단 회장, 또는 결장 방출을 위한 바람직한 pH는 pH 5.5 내지 6.5 또는 pH 6.5 내지 7.5이다. 비활성 담체가 사용되는 경우, 이는 만니톨, 락토스, 미정질 셀룰로스, 또는 전분을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0098] 일정 구현예 및 UC와 같은 IBD 적응증의 경우, 약 5.5의 pH에서, MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은, 활성 약물의 방출을 시작하지만, 2시간 초과 7시간 미만의 기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 4 내지 약 7시간의 기간에 걸쳐, pH 5.5에서 활성 약물의 20% 미만 이하를 방출하고, pH 약 6.0 초과, 또는 대안적으로 약 6.5에서 활성 약물의 80% 이상을 방출하는 경구 조성을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0099] 또 다른 구현예에서, MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 지연 방출 중합체 혼합물 또는 pH 의존성 방출 중합체 혼합물과 같은, 입자 또는 마이크로입자 매트릭스 중에 제형화되고, 캡슐 내에 배치되며, 이 캡슐은 밀봉 코팅 또는 장용 코팅, 또는 둘 모두를 추가로 포함할 수 있다. pH 의존성 방출 중합체는 약 6:6:1, 또는 약 6.2:6.2:1 또는 약 23.25:23:3.75로 구성된 군으로부터 선택되는 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 존재하는 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함하는 중합체 혼합물을 포함할 수 있다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D는 최대 입자 크기가 직경 1000 μm 이하, 바람직하게는 직경 약 600 μm 이하, 및 더욱 바람직하게는 적어도 직경 약 25 μm, 또는 적어도 직경 약 250 μm인 마이크로입자일 수 있다.
- [0100] 또 다른 구현예에서, MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제 코어, 밀봉 코팅, 및 장용 코팅을 포함하는 미립자 또는 정제 형태로 제형화되며, 여기서 정제 코어는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 및 MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 제한이 아닌 예로서, 정제 코어의 제형은, 아라비톨, 에리트리트, 글리세롤, 이소말트, 락티톨, 말티톨, 만니톨, 소르비톨, 또는 자일리톨과 같은, 당 알코올, 또는, 약 50 μm, 약 100 μm, 약 250 μm와 같은, 임의의 원하는 평균 입자 크기 또는 바람직하게는 약 1,000 μm 미만의 임의의 원하는 평균 입자 크기를 갖는 미정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 정제 또는 다른 제형은 포비돈, 소듐 라우릴 설페이트, 소듐 전분 글리콜레이트, 소듐 시트레이트와 같은 시트레이트의 염 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 계면활성제, 붕해제, 윤활제, 또는 결합제로 역할을 할 수 있는 제제를 포함한다. 따라서 포비돈과 같은 통상적인 약학적 결합제, 희석제, 유동화제, 미정질 셀룰로스와 같은 충전제, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 크로스카르멜로오스 소듐과 같은 붕해제, 보존제, 착색제 등이 사용될 수 있다.
- [0101] 2.2 본원에 개시된 조성물, 제형 및 방법은 의학적 적용 및 축산업 또는 수의학적 적용 모두에 사용될 수 있다. 전형적으로 방법은 인간에서 사용되지만, 다른 포유동물에서도 사용될 수 있다. 용어 "환자"는 포유류 개체를 나타내며, 명세서 및 청구 범위 전체에서 그렇게 사용된다. 본 발명의 주요 적용은 인간 환자를 수반하지만, 본 발명은 실험실, 농장, 동물원, 야생동물, 애완 동물, 스포츠 또는 기타 동물에 적용될 수 있다. 임상 적응증 및 특정 유용성으로는 다음이 포함된다:
- [0102] 본 발명의 펩티드, 조성물, 제형 및 방법은 대상체에서, UC 및 크론 병을 포함하나 이에 한정되지 않는, IBD의 치료에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 염증성 질환은, 크론 병, UC, 콜라겐성 결장염, 림프구성 결장염, 허혈성 결장염, 전환 결장염, 베체트(Behcet) 증후군, 감염성 결장염 및 부정형 결장염과 같은, IBD의 형태를 포함한다.
- [0103] 다양한 사이토카인의 발현은, 일정 형태의 IBD에 이차적이거나 이를 수반하는 염증성 과정을 포함하는, 염증성 과정 동안 증가한다. TNF-α는 주로 대식세포, 및 또한 다른 유형의 세포에 의해 생산되는 다면 발현성 사이토카인이다. 염증성 과정 동안 증가하는 다른 사이토카인은 IL-1 및 IL-6을 포함한다. TNF-α와 같은 사이토카인은 많은 경우에 유의한 효과를 갖지만, 현저하게 증가된 수준, 또는 상당한 기간 동안 증가된 수준은 병리학적 효과를 가질 수 있다.

- [0104] 일 구현예에서, 본 발명은 IBD에 이차적인 염증-유발 사이토카인 생산 및 발현을 감소시키는 것을 포함하여, 염증-유발 사이토카인 생산 및 발현을 감소시키기 위해 본 발명의 펩티드 중 하나 이상을 사용하는 방법에 관한 것이다. TNF- α , IL-1 및 IL-6 중 하나 이상을 제한없이 포함하는, 염증-유발 사이토카인 생산 및 발현의 감소는 바람직하게는, IBD와 같은, 질환 부위에서 조성물로부터 펩티드 방출 후 단기간 내에 발생한다.
- [0105] 관련된 구현예에서, 본 발명은 항-염증 사이토카인 생산 및 발현을 증가시키기 위해 본 발명의 펩티드 중 하나 이상을 사용하는 방법에 관한 것이다. IL-10을 제한없이 포함하는, 항-염증성 사이토카인 생산 및 발현의 증가는 바람직하게는, IBD와 같은, 질환 부위에서 조성물로부터 펩티드 방출 후 단기간 내에 발생한다.
- [0106] 일반적으로, 환자에게 투여되는 MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 실제 양은 투여 방식, 사용된 제형, 및 원하는 반응에 따라 상당히 넓은 범위 사이에서 달라질 것이다. 치료를 위한 투약은 원하는 치료적 효과를 초래하기에 충분한 양의, 전술한 수단 중 임의의 것 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 수단에 의한, 투여이다. 따라서, 치료적 유효량은 환자에서 IBD를 치료적으로 완화하거나, UC 및 크론 병을 포함하는, IBD의 발병 또는 재발을 예방 또는 지연하거나, UC 및 크론 병을 포함하는, IBD 악화의 재발을 예방하거나 제한하는 데 예방적 효과있거나 예방적이기에 충분한 본 발명의 펩티드 또는 약학적 조성물의 양을 포함한다.
- [0107] 일반적으로, 본 발명의 실시예에 사용되는 MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 고도로 활성이다. 예를 들어, 사이클릭 펩티드는, 결장 또는 대장의 내강과 같은, GI 관의 내강, 바람직하게는 IBD 또는 기타 질환 부위의 근위에, 선택된 특정 펩티드, 전달 제형, 원하는 치료적 반응, 및 당업자에게 알려진 기타 인자에 따라, 약 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 50, 100, 500, 1000 또는 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 체중으로 투여될 수 있다.
- [0108] 3.0 일정 적응증에 대한 병용 요법.
- [0109] 본 발명의 펩티드, 조성물 및 방법은, 하나 이상의 다른 약학적 활성 화합물과 병용하여 투여함으로써, IBD, UC 또는 크론 병, 또는 MC1r 매개 또는 반응성인 GI 관의 임의의 질환, 적응증, 상태 또는 증후군의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 병용 투여는 본 발명의 펩티드 및 하나 이상의 다른 약학적 활성 화합물 둘 모두를 포함하는 단일 투약 형태에 의할 수 있으며, 이러한 단일 투약 형태는 정제 또는 캡슐을 포함한다. 대안적으로, 병용 투여는 2개의 상이한 투약 형태의 투여에 의할 수 있으며, 하나의 투약 형태는 본 발명의 펩티드를 함유하고, 다른 투약 형태는 또 다른 약학적 활성 화합물을 포함한다. 이 경우, 투약 형태는 동일하거나 상이할 수 있다. 용어 "공동 투여"는 병용 요법에서 적어도 2개의 화합물 각각이 각각의 생물학적 활성 또는 효과 기간이 중첩되는 시간 프레임 동안 투여됨을 나타낸다. 따라서 용어는 하나의 화합물이 본 발명의 하나 이상의 펩티드인 화합물들의 순차적뿐만 아니라 동시적 투여를 포함한다. 하나 초과와 화합물이 공동 투여되는 경우, 둘 이상의 화합물의 투여 경로가 동일할 필요는 없다. 병용 요법을 제한하는 의미없이, 다음은 사용될 수 있는 일정 병용 요법을 예시한다.
- [0110] GI 관의 염증-관련 질환, 적응증, 상태 및 증후군의 치료를 위해, 본 발명의 펩티드는, 하나 이상의 항-염증제와 함께, 공동 투여에 의하는 것을 포함하여, 병용 요법에 사용될 수 있다. 하나의 종류의 항-염증제는, 코르티손을 포함하나 이에 한정되지 않는, 코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 프레드니손, 플루드코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트 및 알도스테론을 포함하는, 글루코코르티코이드이다. 또 다른 종류의 항-염증제는, 메살라민, 발살라지드 및 울살라진과 같은, 5-아미노살리사이클산을 포함하나 이에 한정되지 않는, 아미노살리실레이트이다.
- [0111] 공동 투여에 의하는 것을 포함하여, 병용 요법에 사용될 수 있는 기타 항-염증제로는 아스피린, 비-스테로이드성 항염증 약물(NSAID)(예를 들어 이부프로펜 및 나프록신), TNF- α 저해제(예를 들어 테니담 및 라파마이신 또는 이의 유도체), 또는 TNF- α 길항제(예를 들어 인플릭시맵, OR1384), 사이클로옥시게나제 저해제(즉, COX-1 및/또는 COX-2 저해제), CTLA4-Ig 작용제/길항제, CD40 리간드 길항제, IMPDH 저해제, 예를 들어 미코페놀레이트, 인테그린 길항제, 알파-4 베타-7 인테그린 길항제, 세포 부착 저해제, 인터페론 감마 길항제, ICAM-1, 프로스타글란딘 합성 저해제, 부테소니드, 클로파지민, p38 미토젠-활성화되는 단백질 키나제 저해제, 단백질 티로신 키나제(PTK) 저해제, IKK 저해제, 과민성 장 증후군의 치료를 위한 기타 요법(예를 들어 미국 특허 번호 6,184,231에 개시된 것들과 같은), 또는 기타 NF- κB 저해제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 칼포스틴, CSAID, 미국 특허 번호 4,200,750에 개시된 4-치환된 이미다조[1,2-A]퀴놀살린; 인터루킨-10, 살리실레이트, 산화

질소, 및 기타 면역억제제; 및 핵 전좌 저해제, 예를 들어 테옥시시페르구알린이 포함된다. 공동 투여될 수 있는 면역억제제 약물로는 아자티오프린, 메르캅토프린, 사이클로스포린 및 메토티렉세이트가 포함된다. 공동 투여는 인플릭시맵, 아달리무맵 및 골리무맵과 같은 종양 괴사 인자(TNF)-알파 저해제를 이용하여 사용될 수도 있다. 사용될 수 있는 기타 생물학적 요법으로는 나탈리주맵, 베돌리주맵 및 우스테키누맵이 포함된다. 공동-투여는 양성자 펌프 저해제(예를 들어 오메프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸, 텍스란소프라졸, 라베프라졸 소듐, 오메프라졸 마그네슘, 판토프라졸 소듐, 나프록센/에소메프라졸, 에소메프라졸 마그네슘, 에소메프라졸 소듐 또는 오메프라졸/비카르보네이트 이온), 또는 소장 박테리아 과도증식을 제어하는 항생제(예를 들어 리팍시민 또는 네오마이신)를 이용하여 사용될 수도 있다.

[0112] 4.0 다중-미립자 전달 제형의 제조 방법.

[0113] 일 양태에서, MClr-특이적 펩티드를 포함하는, 본 발명에 사용되는 펩티드는 GI 관의 내강, 바람직하게는 GI 관의 하부 영역의 내강, 및 더욱 바람직하게는 GI 관에서, IBD와 같은, 질환의 임의의 위치, 직전을 포함하는, 전으로 온전한 펩티드의 경구 전달을 위해 제형화된다. 많은 약물 분자, 구체적으로 단백질 또는 펩티드를 포함하는 단백질성 약물의 경우 약물을 GI 관의 하부 영역으로 전달하기 위해, 위 및, 소장과 같은, GI 관의 상부 영역을 우회하는 것이 요구된다. 위 및 위는 아미노산 사슬을 끊을 수 있는 다양한 효소를 포함한다. 소장은, 펩티드를 포함하는, 아미노산 사슬을, 흡수 및 소화될 수 있는, 디펩티드 및 단일 아미노산 잔기를 포함하는, 작은 단위로 줄일 수 있는 다양한 펩티다제를 생산한다. 따라서, 결장을 포함하는, 하부 GI 관의 내강으로 온전한 펩티드를 전달하기 위해, 펩티드 분해없이 위 및 GI 관의 상부 영역을 통과하는 방법 및 제형이 사용되어야 한다. 이 접근은 pH 또는 효소 활성으로 인해 펩티드가 위의 산성 환경에서 안정하지 않은 경우에도 사용될 수 있다.

[0114] 전구 약물의 사용, pH-민감성 중합체로 코팅, 시간-방출 투약 형태의 디자인, 또는 결장 박테리아에 의해 배타적으로 분해되는 아조중합체 및 다당류와 같은 생분해성 중합체의 활용을 포함하여, 하부 GI 관 표적화를 달성하기 위해 개념적으로 활용될 수 있는 몇 가지 접근이 있다. 각각의 시스템은 장점뿐만 아니라 단점을 갖는다.

[0115] 결장 전달을 위한 단일-단위 투약 형태는 결장에서 국소 치료적 작용의 손실로 이어질 수 있는 높은 대상체-간 및 대상체-내 생존력 및 불량한 재현 가능성으로 인한 제형의 조기 분해의 단점을 겪을 수 있다. 다중-미립자 전달 시스템은 더 우수한 생체 이용률, 국소 자극 위험 감소 및 예측 가능한 위 배출과 같은 장점을 제공한다.

[0116] 따라서, 일 양태에서 본 발명은 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, 예를 들어 MClr-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 미립자 투약 형태를 제공하며, 이 미립자 형태는 위의 산성 환경에 있는 동안 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 보호하고, 소장 또는 상부 GI 관에서 프로테아제 분해를 방지하거나 제한하지만, 대장 또는 결장과 같은, 하부 GI 관에서 온전한 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 방출한다. 이 수단에 의해, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 대장 또는 결장을 포함하는, 하부 GI 관의 내강 상에 또는 내에, 또는, 대장 또는 결장을 포함하는, 하부 GI 관의 내강에 근위에 존재하는 하나 이상의 MC 수용체, 바람직하게는 MClr에 결합하고 작용함으로써, 치료적 반응을 초래한다.

[0117] 이 접근은 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체를 사용하는 지연 방출(장용) 마이크로입자를 이용하여 사용될 수 있다. 이용될 수 있는 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체의 일 형태는 에보닉 인더스트리즈(Evonik Industries)에서 제조한 유드라짓® 중합체이며, 기타 및 상이한 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체, 및 기타 및 상이한 pH-민감성 중합체 또는 공중합체의 사용이 본 발명에 사용될 수 있음이 이해된다.

[0118] 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드는, 중량-대-중량 기준으로, pH-민감성 지연 방출 입자의 약 0.1% 내지 약 30%를 구성할 수 있다. 바람직한 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드는, 중량-대-중량 기준으로, pH-민감성 지연 방출 입자의 약 1% 내지 약 10%, 또는 약 2% 내지 약 5%를 구성한다.

[0119] 입자 또는 마이크로입자는, 경질 젤라틴 캡슐과 같은, 캡슐에 충전될 수 있거나, 정제, 비드, 과립, 분말, 캡슐릿, 트로키, 사세(sachet), 카세(cachet), 파우치, 검, 스프링클, 및 현탁액 등으로 제형화될 수 있다. 일 양태에서, 입자가 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, 바람직하게는 MClr-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하고, pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체가 캡슐 또는 정제와 같은 고체 형태로 제형화되는 경우, 캡슐 또는 정제는 밀봉 코팅 또는 장용 코팅, 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다.

일반적으로, 정제, 비드, 과립, 캡슐릿 등을 포함하는, 임의의 고체 형태의 약물 전달은 밀봉 코팅 또는 장용 코팅, 또는 둘 모두로 코팅될 수 있다. 장용 코팅은 pH-민감성 민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체를 포함할 수 있다.

- [0120] 일 양태에서, 본 발명은, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, MClr-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 같은, 활성 약물의 10% 미만이 pH 약 1 내지 약 3인 산성에서 2시간의 기간 동안 방출되고, 활성 약물의 추가 10% 미만은 pH 약 4.5 내지 5.5인 산성에서 1시간의 기간 동안 방출되며, 활성 약물의 80% 이상은 약 6 초과의 pH에서 4 내지 7시간의 기간 동안 방출되는 제형, 투약 형태 및 방법을 제공한다.
- [0121] 유드라짓® L100-55, 유드라짓® L100, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D와 같은 pH-의존성 폴리메타크릴레이트는 본 발명에서 특히 유용하다. 이들 폴리메타크릴레이트는 다음을 포함한다:
- [0122] 유드라짓® L100-55: 고체 물질. 제품은 고체 물질 상에 0.7% 소듐 라우릴설페이트 Ph. Eur./NF 및 2.3% 폴리소르베이트 80 Ph. Eur./NF를 함유한다. 유드라짓® L100-55는 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 기반의 음이온성 공중합체를 함유한다. 유리 카르복실 기 대 에스테르 기의 비율은 약 1:1이다. 단량체는 공중합체 사슬을 따라 무작위로 분포된다. SEC 방법에 기초하여 유드라짓® L100-55의 중량 평균 몰 질량(Mw)은 약 320,000 g/mol이다.
- [0123] 유드라짓® L100: 고체 물질. 제품은 고체 물질 상에 0.3% 소듐 라우릴설페이트 Ph. Eur./NF를 함유한다. 유드라짓® L100은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 기반의 음이온성 공중합체이다. 유리 카르복실 기 대 에스테르 기의 비율은 유드라짓® L100에서 약 1:1이다. SEC 방법에 기초하여 유드라짓® L100의 중량 평균 몰 질량(Mw)은 약 125,000 g/mol이다.
- [0124] 유드라짓® S100: 고체 물질. 제품은 고체 물질 상에 0.3% 소듐 라우릴설페이트 Ph. Eur./NF를 함유한다. 유드라짓® S100은 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 기반의 음이온성 공중합체이다. 유리 카르복실 기 대 에스테르 기의 비율은 유드라짓® S100에서 약 1:2이다. SEC 방법에 기초하여 유드라짓® S100의 중량 평균 몰 질량(Mw)은 약 125,000 g/mol이다.
- [0125] 유드라짓® FS30D: 30% 건조 물질을 갖는 수성 분산액으로 제공됨. 물은 "벌크 정제수" Ph. Eur.의 사양 및 "정제수" USP의 전도도에 대한 사양에 따라 테스트된다. 분산액은 고체 물질 상에 0.3% 소듐 라우릴설페이트 Ph. Eur./NF 및 1.2% 폴리소르베이트 80 Ph. Eur./NF를, 유화제로서, 함유한다. 유드라짓® FS30D는 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산 기반의 음이온성 공중합체의 수성 분산액이다. 유리 카르복실 기 대 에스테르 기의 비율은 약 1:10이다. 단량체는 공중합체 사슬을 따라 무작위로 분포된다. SEC 방법에 기초하여 유드라짓® FS30D의 중량 평균 몰 질량(Mw)은 약 280,000 g/mol이다.
- [0126] 1 g의 유드라짓® L100, 유드라짓® L100-55 또는 유드라짓® S100은 7 g 메탄올, 에탄올 중에, 수성 이소프로필 알코올 중에 및 아세톤(약 3% 물 함유) 중에뿐만 아니라, 1 N 소듐 하이드록사이드 중에 용해되어, 투명한 내지 탁한 용액을 제공한다. 이들 특정 유드라짓® 조제물은 에틸 아세테이트, 메틸렌 클로라이드, 석유 에테르 및 물에 거의 불용성이다. 유드라짓® L100-55는 pH 5.5 초과에서 용해되고; 유드라짓® L100은 pH 6.0 초과에서 용해되고; 유드라짓® S100은 pH 7.0 초과에서 용해되고 유드라짓® FS30D는 pH 7.0 초과에서 용해된다.
- [0127] 약물 캡슐화를 위해 다양한 기술이 사용 가능하다. 일 양태에서, 고체 분산 후 미소화를 통한 마이크로입자 형성이 이용될 수 있으며, 이는 간단하고 높은 캡슐화 효율 및 높은 수율을 제공한다.
- [0128] 약물 제품을 만들기 위해, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, MClr-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 아세톤, 메탄올 또는 물과 같은 적합한 용매, 또는 전술한 것의 일부 또는 전부의 조합 중에 분산될 수 있다. 유드라짓® 공중합체 또는 공중합체는 메탄올 또는 아세톤 중에 용해될 수 있다. 펩티드를 포함하는 약물 분산액은 교반하면서 공중합체 용액에 첨가된다. 이어서 생성된 혼합물은 진공 건조되고, 분쇄되고 적합한 스크린을 통해 체질된다. 일 양태에서, 30-메시 이상 60-메시 스크린이 사용되며 여기서 60-메시 스크린 상에 수집된 결과의 입자 크기는 직경 250 내지 600 μm이다. 또 다른 양태에서, 60-메시 스크린 상에 수집된 입자는 표면 MClr 펩티드 약물 분자를 제거하기 위해, pH 1.2 0.1 M 염산 용액으로 현탁되거나 헹구지고, 이어서 건조된다. 생성된 마이크로입자는 캡슐화되거나 정제화될 수 있다. 충전된 캡슐 또는 정제는 상부 위장관에서 방출되는 약물의 양을 추가로 감소시키기 위해 또한 장용 코팅되어, 더 많은 약물이 결장에 도달 가능하게 할 수 있다.
- [0129] 대안적으로, 메탄올, 메탄올-물(예를 들어 2:1 혼합물) 및 물은 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 대한 용매/분산체로서 사용될 수 있다. 대안적인, 아세톤 또는 아세톤-물이 용매/분

산제로서 사용될 수 있다. 일 양태에서, 물이 사용되는 경우 공중합체(들)를 용해시키는 데 사용되는 아세톤 양의 약 3% 이하인 양으로 사용될 수 있다.

[0130] 본 발명에서 사용되는 제형은, 일 구현예에서, 더 높은 pH에서 가용성이고 결합된 펩티드를 방출하는, 예를 들어 유드라짓® S100 또는 FS30D, 또는 둘 다, 중합체와 조합하여, 더 낮은 pH에서 가용성이고 결합된 펩티드를 방출하는, 예를 들어 L100-55와 같은, 유드라짓® 중합체를 혼입시킬 수 있다. 이 블렌드는 더 넓은 pH 범위에 걸친 방출을 보장한다. 더 넓은 pH 범위 방출은, 일부 환자에서 질환이 존재할 수 있는 GI 관의 더 상부에서 부분 방출을 가능하게 하고, 또한, IBD 질환 상태에 기인한 더 낮은 pH 값을 갖는, 정상 대상체에서 보이는 것보다 더 낮은 pH GI 관을 갖는 환자의 GI 관 일부에서의 방출을 제공하기 때문에, 단일 특정 pH에서의 결합 방출을 위한 선행 기술 제형보다 우수하다. 원하는 경우, 일정 IBD 질환 상태에서의 더 낮은 GI 관 pH의 경우와 같이, 상이한 유드라짓® 중합체(예를 들어 유드라짓® L100-55)가, 4.5 내지 5.5와 같은, 더 낮은 pH에서의 약물의 방출을 증가시키기 위해, 부분적으로 중화되고/되거나 알긴산, 소르브산 또는 숙신산 또는 이의 염과 같은 기타 첨가제가 첨가될 수 있다. 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드와 조합된 광범위한 pH 방출 프로파일의 이용은, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드가 전신 흡수를 통해 치료적 이익을 제공하기보다 GI 관의 내강 표면 상에 또는 내에 존재하는 수용체에 결합하여, 매우 다양한 환자의 치료에 적합한 치료제를 제공한다. 따라서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드의 전신 흡수가 거의 또는 전혀 없고, 발생할 수 있는 임의의 전신 흡수로부터의 치료적 이익이 거의 또는 전혀 없기 때문에, 제형은 바람직하게는 질환이 있는 또는 존재할 수 있는 GI 관의 범위를 통해 이익을 제공하고, IBD의 완화 또는 치유를 초래하기 위한 범위 내에서 충분한 투여량을 제공하도록 의도된다. 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드의 전신 흡수가 거의 또는 전혀 없기 때문에, 위장관의 내강에 전달될 수 있는 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드의 양을 제한하는 전신 독성 또는 전신 부작용 또는 역효과가 거의 또는 전혀 없다는 점에 주목하는 것이 특히 중요하다.

[0131] 일부 구현예에서, 지연 방출(장용) 입자 또는 마이크로입자로 제형화된 상이한 pH-민감성 메틸 메타크릴레이트/메타크릴릭 공중합체의 조합이 사용된다. 일부 구현예에서, 입자 또는 마이크로입자는 약 1:1, 또는 약 2:3, 또는 약 1:2, 또는 약 3:2, 또는 약 2:1의 L100-55 대 S-100의 중량-대-중량 비로 유드라짓® L100-55 및 유드라짓® S100을 포함한다. 다른 구현예에서, 입자 또는 마이크로입자는 약 1:1:1, 또는 약 4:3:3, 또는 약 3:4:3, 또는 약 1:1:1, 또는 약 1:2:1, 또는 약 1:2:2, 또는 약 2:1:1, 또는 약 2:2:1, 또는 약 2:1:2의 L100-55 대 L100 대 S-100의 중량-대-중량 비로 유드라짓® L100-55, 유드라짓® L100 및 유드라짓® S100을 포함한다. 다른 구현예에서, 입자 또는 마이크로입자는 약 6:6:1, 또는 약 23.35:23:3.75, 또는 약 5:5:1, 또는 약 4:4:1, 또는 약 6:5:1, 또는 약 5:6:1, 또는 약 3:3:1, 또는 약 6:5:2, 또는 약 5:6:2의 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비로 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S100 및 유드라짓® FS30D를 포함한다. 약 6:6:1 또는 약 23.25:23:3.75의 L100-55 대 S100 대 FS30D의 중량-대-중량 비가 특히 바람직하다.

[0132] 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드의 양은 pH-민감성 지연 방출 중합체의 중량-대-중량 기준으로, 약 0.1% 내지 약 30%를 구성할 수 있다. 바람직한 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드는 pH-민감성 지연 방출 중합체의, 중량-대-중량 기준으로, 약 1% 내지 약 10%, 또는 약 2% 내지 약 5%를 구성한다.

[0133] 일반적으로, pH-의존성 방출 중합체 매트릭스 내에 배치된 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드의 고체 형태는 본원에 기재된 방법에 의해, 또는 가열, 냉각, 동결 건조, 분무 건조, 동결 건조, 빠른 용매 증발, 용매 재결정, 마이크로파-유도 침전, 초음파 처리-유도 침전 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어 약 25 μm 이상의 최소 치수부터 약 1000 μm 직경 이하의 최대 치수까지, 다양할 수 있는, 생성된 고체 형태의 입자 크기는, 예를 들어, 적합한 스크린을 통한 체질을 동반한 또는 체질하지 않는, 연마, 밀링, 미소화 또는 초음파 처리를 포함하는, 입자-크기 감소 기술에 의해, 또는 설정된 최소값부터 설정된 최대 값까지 원하는 범위의 입자 크기를 선택하기 위해 당업계에 알려진 기타 방법에 의해, 제어될 수 있다. 일 양태에서, 입자 크기는 직경 약 1000 μm 미만, 또는 직경 약 600 μm 미만이고, 손상이 약 25 μm 초과, 또는 직경 약 250 μm 초과이다.

[0134] 5.0 장용 코팅.

[0135] 일 양태에서, 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은, 캡슐 또는 정제 형태와 같은, 경구 전달을 위해 제형화된다. 펩티드는 펩티드가 장용 보호제에 둘러싸인 캡슐 또는 정제 형태이도록, 바람직하게는 정제 또는 캡슐이 위를 통과할 때까지 펩티드가 방출되지 않고, 선택적으로 소장의 모든 또는 일부를 추가로 통과하도록 제형화될 수 있다. 본 출원의 맥락에서 용어 장용 코팅 또는 물질은 본질적으로 온전하게 위를 통과하지만 장에서, 바람직하게는 대장이나 이에 한정되지 않고, 빠르게

붕해되어 활성 펩티드 약물 물질을 방출하는 코팅 또는 물질을 지칭하는 것으로 이해될 것이다. 사용될 수 있는 하나의 장용 코팅 용액은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 및 선택적으로 암모늄 하이드록사이드, 트리아세틴, 에틸 알코올, 메틸렌 블루, 및 정제수와 같은 기타 성분을 포함한다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트는 정제 및 캡슐과 같은 개별 투약 형태를 장용으로 코팅하는 데 사용될 수 있으며 pH가 약 5.5 내지 약 6.0 미만인 물에 용해되지 않는 중합체이다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트를 포함하는 장용 코팅은 위의 산성 환경에 대한 보호를 제공하지만, 십이지장 환경(pH 약 6 내지 6.5)에서 용해되기 시작하고, 투약 형태가 회장(pH 약 7 내지 8)에 도달할 때까지 완전히 용해된다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트에 추가하여, 제한없이 하이드록시프로필 메틸에틸셀룰로스 숙시네이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 및 메타크릴산-메틸 메타크릴레이트 공중합체를 포함하는, 기타 장용 코팅 물질이 알려져 있으며 본 발명과 함께 사용될 수 있다. 사용된 장용 코팅은 주로 위 외부 부위에서 투약 형태의 용해를 촉진하고, 장용 코팅이 대략 적어도 6.0의 pH, 보다 바람직하게는 약 6.0 내지 약 8.0의 pH에서 용해되도록 선택될 수 있다. 바람직한 일 양태에서, 장용 코팅은 회장 근위부에서 용해되고 분해된다.

[0136] 일부 구현예에서, 펠라노코르틴 수용체-특이적 펩티드, MC1r-특이적 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 외부 코팅을 갖는 미립자-충전 캡슐 또는 정제 형태로 제형화되며, 이러한 코팅은 선택적으로 낮은 pH, 예를 들어 6.0 이하의 pH에서 안정하나, 약 6.0 초과 pH에서 용해되는 중합체를 포함하거나 이로 구성된다. 외부 코팅은, 위를 포함하는, 산성 조건에서 안정하나, 결장 내강의 pH와 같은, 더 높은 pH에서 용해될 수 있는 중합체를 추가로 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 코팅의 용해 속도가 원하는 방출 파라미터에 따라 달라질 수 있다는 것이 또한 유리하고 고려된다.

[0137] 외부 코팅은, 제한이 아닌 예로서, 폴리(메트)아크릴레이트와 같은 중합체를 포함하는, 특정 pH 범위에서 반응성이고 가용성인 중합체로 구성되거나 이를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 외부 코팅은 음이온성 기 또는 음이온성 기로 전환될 수 있는 기를 보유하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체로 구성되거나 이를 포함한다. 또 다른 양태에서, 외부 코팅은 음이온성 기 또는 음이온성 기로 전환될 수 있는 기를 보유하는 하나 이상의 중합체 또는 공중합체와 함께 양이온성 기 또는 양이온성 기로 전환될 수 있는 기를 보유하는 하나 더의 (메트)아크릴레이트 공중합체로 구성되거나 이를 포함한다. 이러한 일정 중합체, 공중합체 및(메트)아크릴레이트 공중합체는 미국 특허 9,237,760에서 교시되며, 이는 전체가 제시된 것처럼 본원에 참조로서 포함된다. 따라서, 장용 코팅은 유드라짓® S100 또는 유드라짓® L100과 같은 아크릴레이트 중합체일 수 있다. 유드라짓® S100은 약 pH 7.0에서 용해되는 반면 유드라짓® L100은 약 pH 6.0에서 용해된다. 제한없이, 유드라짓® 다중-미립자 제형을 포함하는 제형을 포함하여, 전술한 장용 코팅 중 임의의 것은 전술한 제형과 함께 사용될 수 있다.

[0138] 일부 구현예에서, 캡슐 또는 정제를 포함하는 약학적 조성물은 밀봉 또는 밀봉 코팅을 추가로 포함할 수 있다. 이 코팅은 정제로의 수분 침투를 방지할 수 있다. 따라서, 밀봉 코팅은 수분에 대한 약학적으로 허용되는 장벽을 제공하는 중합체 또는 기타 물질을 포함할 수 있다. 이러한 밀봉 코팅은 폴리비닐 알코올과 중합체 및 가소제의 다양한 조합, 선택적으로 원하는 안료를 포함할 수 있다.

[0139] 장용 코팅으로 사용될 수 있는 기타 pH-의존성 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트와 같은 장용 셀룰로스 유도체; 셀락 및 제인과 같은 천연 수지; 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 아세트알데히드 디메틸셀룰로스 아세테이트와 같은 장용 아세테이트 유도체; 및 상기 개시된 것들 외에 다양한 폴리메타크릴레이트-기반 중합체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. pH-의존성 장용 코팅은 또한, 전술한 것 중 임의의 것을 포함하여, 둘 이상의 pH-의존성 중합체의 조합을 포함할 수 있다.

[0140] 6.0 본 발명에 사용된 펩티드.

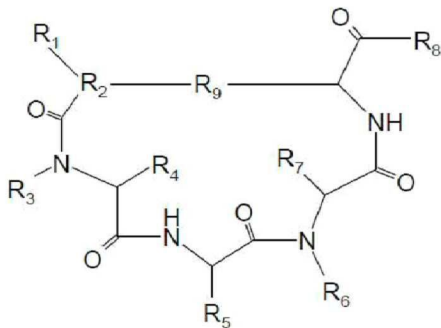
[0141] 일 양태에서, 본 발명은 사이클릭 부분 내에 His-Phe-Arg로부터 유래된 코어 서열을 함유하나, 코어 부분 내에 Trp를 포함하지 않는 사이클릭 펩티드를 이용하며, 여기서 Trp, 또는 이의 유도체 또는 모방체(Nal 1 또는 Nal 2를 포함하나 이에 한정되지 않는, 적어도 하나의 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 정의됨)는 C-말단 측의 사이클릭 부분 바로 외부에 있는 아미노산 잔기이다. 일 양태에서, 서열 His-Phe-Arg-Xaa⁶-Trp(SEQ ID NO:1)이 사용되며, 여기서 Xaa⁶은 아미노산이며 여기서 이의 측쇄는 펩티드의 또 다른 아미노산의 측쇄 각각과 사이클릭 브릿지를 형성한다.

[0142] His-Phe-Arg-Xaa⁶-Trp(SEQ ID NO:1)로부터 유래된 코어 서열은 다수의 치환을 포함할 수 있다. His 위치는 His일 수 있거나, 치환되거나 비치환된 Pro 또는 적어도 하나의 1차 아민, 2차 아민, 알킬, 사이클로알킬, 사이클

로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알코올, 에테르, 설페이드, 설펜, 설펜사이드, 카르보닐 또는 카르복실을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산일 수 있다. 치환된 Pro는 Hyp, Hyp(Bzl), Pro(4R-Bzl) 또는 Pro(4R-NH₂)와 같은 아미노산을 포함하나 이에 한정되지 않는다. Phe 위치는 Phe일 수 있으나, 가장 전형적으로 치환되거나 비치환된 D-Phe, D-Nal 1, D-Nal 2 또는 피리딜을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산이다. Arg 위치는 Arg, Lys, Orn, Dab 또는 Dap, 또는 치환되거나 비치환된 Pro, 또는 Cit일 수 있거나, 적어도 하나의 1차 아민, 2차 아민, 구아니딘, 우레아, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 에테르를 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산일 수 있다. Xaa⁶은 Lys, Orn, Dab, Dap과 같은, 1차 아민을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산, Asp, Glu 또는 hGlu와 같은, 카르복실기를 갖는 아미노산, 또는 Cys 또는 Pen과 같은, 디설페이드기를 갖는 아미노산일 수 있으며, 모두 사이클릭 브릿지의 특성에 따라 다르다. Trp 위치는, Trp, Nal 1 또는 Nal 2와 같은, 적어도 하나의 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산일 수 있다.

[0143] 일 양태에서, 본 발명은 이의 모든 거울상 이성질체, 입체 이성질체 또는 부분 입체 이성질체를 포함하는 화학식 I의 사이클릭 펩티드, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형을 사용한다:

[0144] [화학식 I]



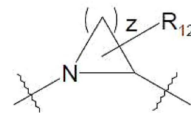
[0145]

[0146] 여기서:

[0147] R₁은 -H, -NH-R₁₀, -NH-R₁₀-R₁₁ 또는 -NH-R₁₁이고;

[0148] R₂는 -CH- 또는 -N-이고;

[0149] R₃은 -H, -CH₃ 또는 -CH₂-이고, -CH₂-인 경우 R₄와 함께 일반 구조

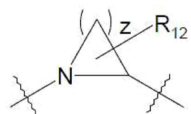


의 고리를 형성하고;

[0150] R₄는 -H, R₃이 -CH₂-인 경우 -(CH₂)_z-이고, -(CH₂)_z-인 경우 R₃과 고리를 형성하며, 여기서 -(CH₂)_z-의 임의의 H는 선택적으로 R₁₂로 치환되고, 또는 R₄는 -(CH₂)_w-R₁₃-(CH₂)_w-R₁₄이며, 여기서(CH₂)_w 각각 중 임의의 H는 선택적으로 -(CH₂)_w-CH₃으로 치환되고;

[0151] R₅는 -(CH₂)_w-R₁₅이고;

[0152] R₆은 -H, -CH₃ 또는 -CH₂-이고, -CH₂-인 경우 R₇과 함께 일반 구조

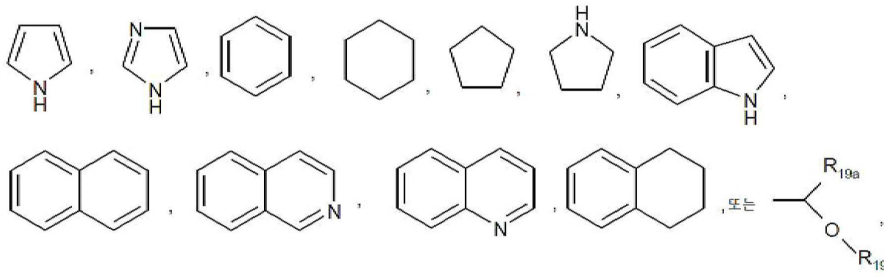


의 고리를 형성하고;

[0153] R₇은 R₆이 -CH₂-인 경우 -(CH₂)_z-이고, -(CH₂)_z-인 경우 R₆과 고리를 형성하거나, R₇은 -(CH₂)_w-R₁₆이고;

[0154] R₈은 -R₁₇-R₁₈ 또는 -R₁₈이고;

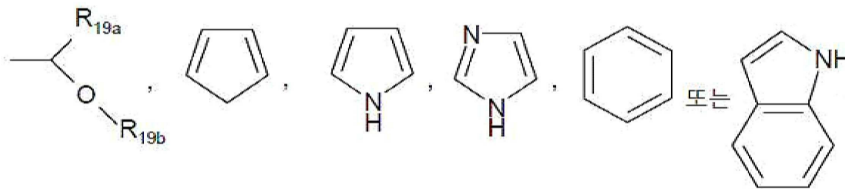
- [0155] R₉는
- [0156] $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-$,
- [0157] $-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_y-$,
- [0158] $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_z-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_y-$,
- [0159] $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_y-$,
- [0160] $-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-$,
- [0161] $-(\text{CH}_2)_x-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_z-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_y-$, 또는
- [0162] $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}-\text{S}-(\text{CH}_2)_y-$ 이고;
- [0163] R₁₀은 1 내지 3개의 아미노산 잔기이고;
- [0164] R₁₁은 H 또는 C₁ 내지 C₁₇ 아실 기이며, 여기서 C₁ 내지 C₁₇은 선형 또는 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴 또는 알킬아릴을 포함하고;
- [0165] R₁₂는 선택적으로 존재하고, 존재하는 경우 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{R}_{13}-(\text{CH}_2)_w-\text{R}_{14}$ 이고;
- [0166] R₁₃은 선택적으로 존재하고, 존재하는 경우 각각의 경우에 독립적으로
- [0167] $-\text{O}-$,
- [0168] $-\text{S}-$,
- [0169] $-\text{NH}-$,
- [0170] $-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [0171] $-\text{S}(=\text{O})-$,
- [0172] $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$,
- [0173] $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-$,
- [0174] $-\text{C}(=\text{O})-$,
- [0175] $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$,
- [0176] $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$,
- [0177] $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$,
- [0178] $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$,
- [0179] $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$, 또는
- [0180] $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 이고;
- [0181] R₁₄는 각각의 경우에 독립적으로 $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{R}_{19a})(\text{R}_{19b})$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_z-\text{N}(\text{R}_{19a})(\text{R}_{19b})$, $-\text{NH}-\text{CH}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}_{19a})(\text{R}_{19b})$, $-\text{NH}-\text{CH}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_{19a})(\text{R}_{19b})$, $-\text{O}(\text{R}_{19a})$, $-(\text{R}_{19a})(\text{R}_{19b})$, $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}_{19a})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}(\text{R}_{19a})$,



[0182] 고리는 하나 이상의 고리 치환기로 선택적으로 치환되고, 하나 이상의 치환기가 존재하는 경우, 동일하거나 상이하고 독립적으로 하이드록실, 할로겐, 설펜아미드, 알킬, -O-알킬, 아릴, -O-아릴이고, C(=O)-OH, 또는 C(=O)-N(R_{19a})(R_{19b})이고;

[0183] R₁₅는 할로, (C₁-C₁₀)알킬-할로, (C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알콕시, (C₁-C₁₀)알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 니트로, 니트릴, 설펜아미드, 아미노, 일치환 아미노, 이치환 아미노, 하이드록시, 카르복시, 및 알콕시-카르보닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, 페닐, 나프틸 또는 피리딜이고;

[0184] R₁₆은 -H, -N(R_{19a})(R_{19b}), -NH-(CH₂)_z-N(R_{19a})(R_{19b}), -NH-CH(=NH)-N(R_{19a})(R_{19b}), -NH-CH(=O)-N(R_{19a})(R_{19b}), -O(R_{19a}), 선형 또는 분지형의 C₁ 내지 C₁₇ 알킬 사슬, -C(=O)-N(R_{19a})(R_{19b}), -S(=O)₂(R_{19a}),



[0185] 여기서 임의의 고리는 하나 이상의 선택적인 고리 치환기로 선택적으로 치환되고, 하나 이상의 치환기가 존재할 때, 동일하거나 상이하며 독립적으로 하이드록실, 할로겐, 설펜아미드, 알킬, -O-알킬, 아릴, 아르알킬, O-아르알킬, 또는 -O-아릴이고;

[0186] 여기서 임의의 고리는 하나 이상의 선택적인 고리 치환기로 선택적으로 치환되고, 하나 이상의 치환기가 존재할 때, 동일하거나 상이하며 독립적으로 하이드록실, 할로겐, 설펜아미드, 알킬, -O-알킬, 아릴, 아르알킬, O-아르알킬, 또는 -O-아릴이고;

[0187] R₁₇은 1 내지 3개의 아미노산 잔기이고;

[0188] R₁₈은 -OH, -N(R_{19a})(R_{19b}), -N(R_{19a})(CH₂)_w-(C₁-C₇)사이클로알킬, 또는 -O-(CH₂)_w-(C₁-C₇)사이클로알킬이고;

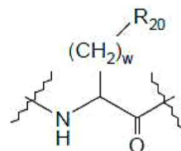
[0189] R_{19a} 및 R_{19b}는 각각 독립적으로 H 또는 C₁ 내지 C₄ 선형 또는 분지형 알킬 사슬이고;

[0190] w는 각각의 경우에 독립적인 0 내지 5이고;

[0191] x는 1 내지 5이고;

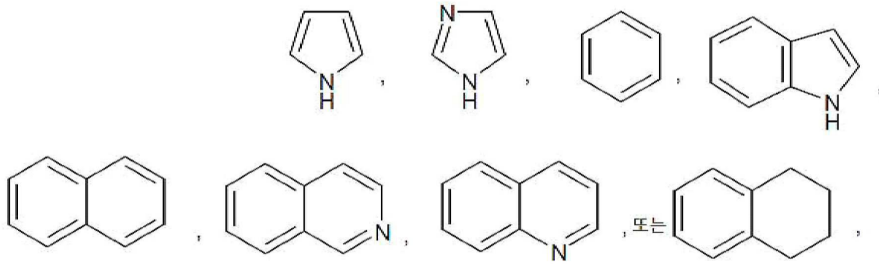
[0192] y는 1 내지 5이고;

[0193] z는 각각의 경우에 독립적으로 1 내지 5이다.



[0194] 화학식 I의 사이클릭 펩티드에서 R₁₇은 화학식 I의 단일 아미노산 잔기일 수 있으며,

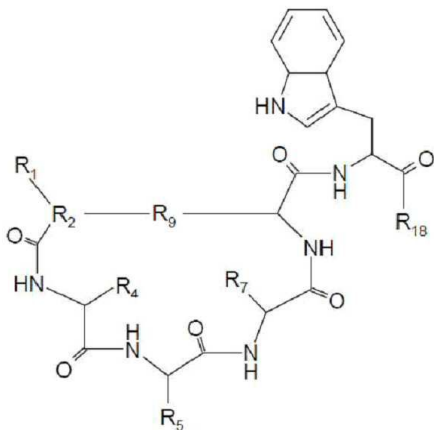
[0195] 여기서 R₂₀은, 하나 이상의 고리 치환기로 선택적으로 치환된,



[0196] 이고, 하나 이상이 존재할 때, 동일하거나 상이하며 독립적으로 하이드록실, 할로젠, 설펜아미드, 알킬, -O-알킬, 아릴 또는 -O-아릴이다.

[0197] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 II의 사이클릭 펩티드를 사용한다:

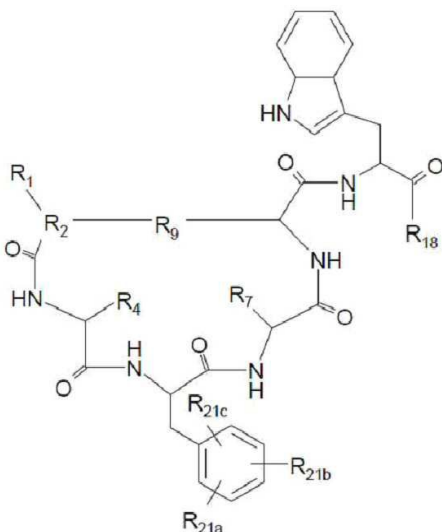
[0198] [화학식 II]



[0199] 여기서 변수는 화학식 I에 대해 지정된 바와 같다.

[0201] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 III의 사이클릭 펩티드를 사용한다:

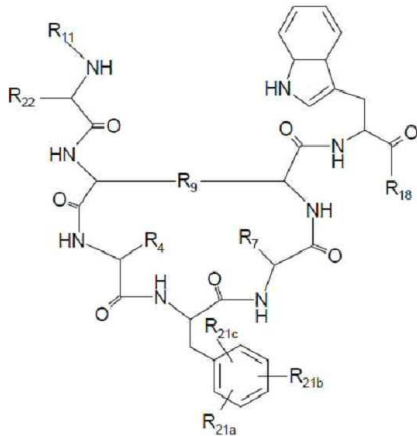
[0202] [화학식 III]



[0203] 여기서 R_{21a}, R_{21b} 및 R_{21c}는 각각의 경우 독립적으로 수소, 할로, (C₁-C₁₀)알킬-할로, (C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알콕시, (C₁-C₁₀)알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 니트로, 니트릴, 설펜아미드, 아미노, 일치환 아미노, 이치환 아미노, 하이드록시, 카르복시, 또는 알콕시-카르보닐이고 기타 모든 변수는 화학식 I에 대해 지정된 바와 같다.

[0205] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 IV의 사이클릭 펩티드를 사용한다:

[0206] [화학식 IV]



[0207]

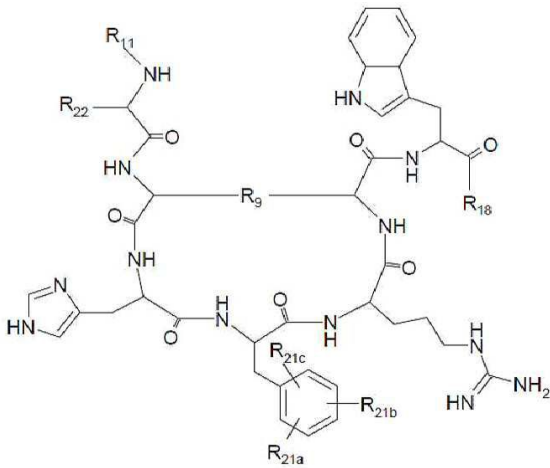
[0208] 여기서 R₂₂는 H 또는 C₁ 내지 C₉ 선형 또는 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴 또는 알킬아릴이 고;

[0209] R_{21a}, R_{21b} 및 R_{21c}는 화학식 III에 대해 정의된 바와 같고;

[0210] 기타 모든 변수는 화학식 I에 대해 지정된 바와 같다.

[0211] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 V의 사이클릭 펩티드를 사용한다:

[0212] [화학식 V]

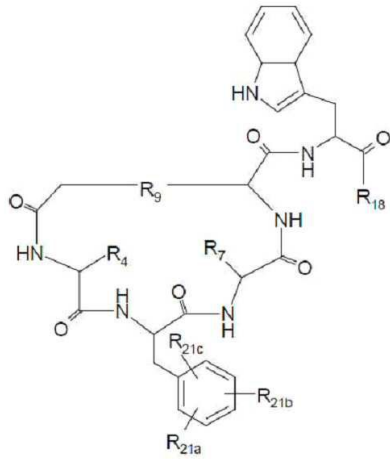


[0213]

[0214] 여기서 변수는 화학식 IV의 사이클릭 펩티드에 대해 지정된 바와 같다.

[0215] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 VI의 사이클릭 펩티드를 사용한다:

[0216] [화학식 VI]



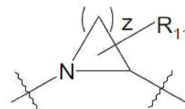
[0217]

[0218] 여기서 변수는 화학식 III의 사이클릭 펩티드에 대해 지정된 바와 같다.

[0219] 화학식 I의 사이클릭 펩티드에서, R₉는 -(CH₂)_x-C(=O)-NH-(CH₂)_y-일 수 있으며, 여기서 x는 4이고 y는 3, 여기서 x는 3이고 y는 2, 또는 여기서 x는 2이고 y는 1이다. 대안적으로 R₉는 -(CH₂)_x-NH-C(=O)-(CH₂)_y-일 수 있으며 여기서 x는 1이고 y는 2, 여기서 x는 2이고 y는 3, 또는 x는 3이고 y는 4이다.

[0220]

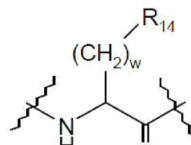
화학식 I의 사이클릭 펩티드에서, R₃은 R₄와 함께 일반 구조



의 고리를 형성할 수 있으며 여기서 z는 3이다.

[0221]

화학식 I의 사이클릭 펩티드에서, R₁₇은 화학식



의 단일 아미노산 잔기일 수 있다.

[0222]

따라서 본 발명은 일 양태에서 화학식 VII의 사이클릭 펩티드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용할 수 있다:

[0223]

[화학식 VII]

[0224]



[0225]

여기서:

[0226]

Z는 H 또는 N-말단 기이고;

[0227]

Xaa¹은 선택적으로 존재하고, 존재하는 경우 1 내지 3개의 L- 또는 D-이성질체 아미노산 잔기이고;

[0228]

Xaa² 및 Xaa⁶은 L- 또는 D-이성질체 아미노산이며 여기서 이의 측쇄는 사이클릭 브릿지를 포함하고;

[0229]

Xaa³은, 하이드록실, 할로젠, 설포아미드, 알킬, -O-알킬, 아릴, 알킬-아릴, 알킬-O-아릴, 알킬-O-알킬-아릴, 또는 -O-아릴로 선택적으로 치환된, L- 또는 D-Pro이거나, Xaa³은 적어도 하나의 1차 아민, 2차 아민, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 에테르, 설페이드, 또는 카르복실을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산의 L- 또는 D-이성질체이고;

[0230]

Xaa⁴는 페닐, 나프틸 또는 피리딜을 포함하는 측쇄를 갖는 L- 또는 D-이성질체 아미노산이며, 선택적으로 여기서 고리는 할로, (C₁-C₁₀)알킬-할로, (C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알콕시, (C₁-C₁₀)알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 니트로,

니트릴, 설펜아미드, 아미노, 일치환 아미노, 이치환 아미노, 하이드록시, 카르복시, 및 알콕시-카르보닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고;

- [0231] Xaa⁵는 L- 또는 D-Pro이거나 Xaa⁵는 적어도 하나의 1차 아민, 2차 아민, 구아니딘, 우레아, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 에테르를 포함하는 측쇄를 갖는 L- 또는 D-이성질체 아미노산이고;
- [0232] Xaa⁷은 선택적으로 존재하고, 존재하는 경우 1 내지 3개의 L- 또는 D-이성질체 아미노산 잔기이고;
- [0233] Y는 C-말단 기이다.
- [0234] 일 양태에서, Xaa⁴는, 할로, (C₁-C₁₀)알킬-할로, (C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알콕시, (C₁-C₁₀)알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 니트로, 니트릴, 설펜아미드, 아미노, 일치환 아미노, 이치환 아미노, 하이드록시, 카르복시, 및 알콕시-카르보닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, D-Phe일 수 있다.
- [0235] 또 다른 양태에서, Xaa² 및 Xaa⁶ 중 하나는 Asp, hGlu 또는 Glu의 L- 또는 D-이성질체일 수 있고 Xaa² 및 Xaa⁶ 중 다른 하나는 Lys, Orn, Dab 또는 Dap의 L- 또는 D-이성질체이다. 대안적인 양태에서, Xaa² 및 Xaa⁶ 각각은 Cys, D-Cys, Pen 또는 D-Pen일 수 있다.
- [0236] 또 다른 양태에서, Xaa¹은 선형 또는 분지형 알킬, 사이클로알킬, 사이클로헥테로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산일 수 있다.
- [0237] 또 다른 양태에서, Xaa⁷은, 하나 이상의 고리 치환기로 선택적으로 치환된, 적어도 하나의 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산일 수 있고, 하나 이상의 치환기가 존재하는 경우, 동일하거나 상이하하며 독립적으로 하이드록실, 할로젠, 설펜아미드, 알킬, -O-알킬, 아릴, 또는 -O-아릴이다.
- [0238] 또 다른 양태에서, N-말단 기는 C₁ 내지 C₁₇ 아실 기일 수 있으며, 여기서 C₁ 내지 C₁₇은 선형 또는 분지형 알킬, 사이클로알킬, 알킬사이클로알킬, 아릴 또는 알킬아릴, 선형 또는 분지형 C₁ 내지 C₁₇ 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알켄, 알케닐, 또는 아르알킬 사슬 또는 N-아실화된 선형 또는 분지형 C₁ 내지 C₁₇ 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알켄, 알케닐, 또는 아르알킬 사슬을 포함한다.
- [0239] 또 다른 양태에서, Y는 하이드록실, 아미드, 또는 1 개 또는 2개의 선형 또는 분지형 C₁ 내지 C₁₇ 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 알킬 사이클로알킬, 아르알킬, 헤테로아릴, 알켄, 알케닐, 또는 아르알킬 사슬로 치환된 아미드일 수 있다.
- [0240] 따라서 본 발명은 또 다른 양태에서 상기와 같이 정의된 화학식 VII 화학식 VII의 사이클릭 펩티드를 제공하나, 여기서
- [0241] Xaa⁴는, 할로, (C₁-C₁₀)알킬-할로, (C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알콕시, (C₁-C₁₀)알킬티오, 아릴, 아릴옥시, 니트로, 니트릴, 설펜아미드, 아미노, 일치환 아미노, 이치환 아미노, 하이드록시, 카르복시, 및 알콕시-카르보닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된, D-Phe이고;
- [0242] Xaa⁵는 Arg, Lys, Orn, Dab 또는 Dap의 L- 또는 D-이성질체이고;
- [0243] Xaa⁷은 Trp, Nal 1 또는 Nal 2의 L- 또는 D- 이성질체이다.
- [0244] 전술한 것에서, 일 양태에서 Xaa³은 His의 L- 또는 D-이성질체일 수 있고, 또 다른 양태에서 Z는 C₁ 내지 C₁₇ 아실 기일 수 있으며 Xaa¹은 Nle의 L- 또는 D-이성질체일 수 있다.
- [0245] 전술한 것, 및 화학식 I에서, 치환된 Pro는 예를 들어 Hyp, Hyp(Bzl), Pro(4-Bzl), 및 Pro(4-NH₂)일 수 있다.
- [0246] 화학식 I 내지 VII 내에 포함된 펩티드는 입체(stereogenic) 중심, 입체 축 등과 같은 하나 이상의 비대칭 요소를 함유하여, 화학식 I 내에 포함된 펩티드는 상이한 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화학식 I 내지 VII 내에 포함된 펩티드를 포함하여, 특정 및 일반적으로 기재된 펩티드 모두에 대해, 거울상 이성질체 및 부분 입

체 이성질체를 포함하는, 모든 키랄 또는 기타 이성질체 중심에서의 모든 형태의 이성질체가 본원에서 포함되도록 의도된다. 본 발명의 펩티드는 각각 다중 키랄 중심을 포함하고, 거울상 이성질체적으로 순수한 (enantiopure) 조제물로의 본 발명의 펩티드의 사용에 더하여, 라세미 혼합물 또는 거울상 이성질체적으로 강화된 혼합물로서 사용될 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 펩티드는, 거울상 이성질체 순도가 유지되는 시약, 조건 및 방법을 사용하여, 특정 L- 또는 D-아미노산과 같은, 키랄적으로 순수한 시약을 사용하여 합성될 것이지만, 라세미 혼합물이 제조될 수 있음이 가능하고 고려된다. 이러한 라세미 혼합물은 잘-알려진 기술을 사용하여 선택적으로 분리될 수 있고 개별 거울상 이성질체가 단독으로 사용될 수 있다. 펩티드가 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있는 온도, 용매 및 pH의 특정 조건의 경우 및 이 조건 하에서, 각각의 호변 이성질체 형태는 평형 상태로 또는 대부분 하나의 형태로 존재 여부에 관계없이 본 발명에 포함되는 것으로 고려된다. 따라서, 광학적으로 활성 형태인, 화학식 I의 펩티드의 단일 거울상 이성질체는, 비대칭 합성, 광학적으로 순수한 전구체로부터의 합성, 또는 라세미체의 분해에 의해 수득될 수 있다.

[0247] 본 발명은, 투여 시 대사 과정에 의해 화학적 전환을 겪은 후 활성 약리학적 펩티드가 되는, 본 펩티드의 전구 약물을 추가로 포함하는 것으로 의도된다. 일반적으로, 이러한 전구 약물은 본 펩티드의 기능적 유도체일 것이며, 이는 생체 내에서 화학식 I 내지 VII의 펩티드로 용이하게 전환 가능하다. 전구 약물은, 생체 내에서 화학식 I 내지 VII의 활성 모 펩티드 약물을 방출하는, 임의의 공유 결합된 화합물이다. 적합한 전구 약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 종래의 절차는, 예를 들어 문헌["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다. 전구 약물의 전형적인 예는, 예를 들어 하이드록실, 카르복실 또는 아미노 기능의 에스테르화에 의한 것과 같이, 기능성 모이어티 상에 생물학적으로 불안정한 보호 기를 갖고 있다. 따라서 제한이 아닌 예로서, 전구 약물은, 예를 들어, R이 -OH인 경우와 같이, 화학식 I의 R 기의, 알킬 라디칼에 1 내지 8개의 탄소를 포함할 수 있는, 저급 알킬 에스테르 또는 아르알킬 라디칼에 6 내지 12개의 탄소를 갖는 아르알킬 에스테르와 같은, 에스테르 전구 약물 형태가 사용되는 화학식 I의 펩티드를 포함한다. 광범위하게 말하면, 전구 약물에는 산화, 환원, 아미노화, 탈아미노화, 하이드록실화, 탈하이드록실화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 인산화 또는 탈인산화되어 생체 내에서 화학식 I의 활성 모 펩티드 약물을 생산할 수 있는 화합물이 포함된다.

[0248] 본 발명은 또한, 화학식 I 내지 VI에 도시된 하나 이상의 원자가 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실을 제외하고는, 화학식 I 내지 VI에 열거된 것과 동일한 펩티드를 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예로는, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O 및 ^{17}O 와 같은, 수소, 탄소, 질소 및 산소의 동위 원소를 포함한다. 전술된 동위 원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위 원소를 함유하는 본 발명의 펩티드 및 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물은 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위 원소가 혼입된, 본 발명의 일정 동위 원소-표지된 화합물은, 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서와 같은, 다양한 분석에서 사용될 수 있다. 하나 이상의 수소 원자를 중수소(^2H)로 치환하는 것과 같이, 더 무거운 동위 원소로 치환하는 것은, 대사 안정성 증가를 포함하여, 일부 경우에 약리학적 이점을 제공할 수 있다. 화학식 I 내지 VI의 동위 원소 표지된 펩티드는 일반적으로 비-동위 원소 표지된 시약을 동위 원소 표지된 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다.

[0249] 7.0 본 발명에 사용된 펩티드의 제조 방법.

[0250] 일반적으로, 본 발명의 펩티드는 고체-상 합성에 의해 합성되고 당업계에서 알려진 방법에 따라 정제될 수 있다. 다양한 수치 및 시약을 사용하는 다수의 잘-알려진 절차 중 임의의 것이 사용되어 본 발명의 펩티드를 제조할 수 있다.

[0251] 본 발명의 사이클릭 펩티드는 아미노산 사이의 펩티드 결합 형성을 위한 알려진 종래의 절차에 의해 용이하게 합성될 수 있다. 이러한 종래의 절차로는, 예를 들어 아미노산 또는 카르복실기 및 보호된 기타 반응성 기를 갖는 이의 잔기의 유리 알파 아미노기와 또 다른 아미노산 또는 아미노기 또는 보호된 기타 반응성 기를 갖는 이의 잔기의 유리 1차 카르복실기 사이의 축합을 가능하게 하는 임의의 용액 상 절차가 포함된다. 바람직한 종래의 절차에서, 본 발명의 사이클릭 펩티드는 고체-상 합성에 의해 합성되고 당업계에서 알려진 방법에 따라 정제될 수 있다. 다양한 수치 및 시약을 사용하는 다수의 잘-알려진 절차 중 임의의 것이 사용되어 본 발명의 펩티드를 제조할 수 있다.

[0252] 사이클릭 펩티드의 합성 공정은 원하는 서열의 각각의 아미노산이 또 다른 아미노산 또는 이의 잔기에 연속해서 한 번에 하나씩 첨가되는 절차 또는 원하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드 단편이 먼저 종래적으로 합성된 다음

축합되어 원하는 펩티드를 제공하는 절차에 의해 수행될 수 있다. 그 다음 생성된 펩티드는 고리화되어 본 발명의 사이클릭 펩티드를 생산한다.

- [0253] 고체 상 펩티드 합성 방법은 당업계에서 잘 알려져 있고 실시된다. 이러한 방법에서 본 발명의 펩티드 합성은 고체 상 방법의 일반 원리에 따라 성장하는 펩티드 사슬로 한 번에 하나씩 원하는 아미노산 잔기를 순차적으로 혼합함으로써 수행될 수 있다. 이들 방법은 문헌[Merrifield, R.B., "Solid phase synthesis (Nobel lecture)," *Angew Chem* 24:799-810 (1985) 및 Barany et al., *The peptides, Analysis, Synthesis and Biology*, Vol. 2, Gross, E. and Meienhofer, J., Eds. Academic Press 1-284 (1980)]을 포함하는, 다수의 참고문헌에 개시되어 있다.
- [0254] 펩티드의 화학적 합성에서, 다양한 아미노산 잔기의 반응성 측쇄 기는 적합한 보호 기로 보호되며, 이는 보호기가 제거될 때까지 해당 부위에서 화학 반응이 발생하는 것을 방지한다. 해당 엔티티가 카르복실 기에서 반응하는 동안 아미노산 잔기 또는 단편의 알파 아미노 기 보호 후, 해당 부위에서 후속 반응이 일어나는 것이 가능하도록 알파 아미노 보호 기를 선택적으로 제거하는 것 또한 통상적이다. 일정 보호 기가 개시되어 있으며 고체 상 합성 방법 및 용액 상 합성 방법에서 알려져 있다.
- [0255] 알파 아미노 기는, 벤질옥시카르보닐(Z)과 같은, 우레탄-유형 보호 기 및, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, p-바이페닐-이소프로폭시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc) 및 p-메톡시벤질옥시카르보닐(Moz)과 같은, 치환된 벤질옥시카르보닐 및, t-부틸옥시카르보닐(Boc), 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 및 알릴옥시카르보닐(Alloc)과 같은, 지방족 우레탄-유형 보호 기를 포함하는, 적합한 보호 기에 의해 보호될 수 있다. Fmoc가 알파 아미노 보호를 위해 바람직하다.
- [0256] 구아니디노 기는, 니트로, p-톨루엔설폰닐(Tos), Z, 펜타메틸크로만설폰닐(Pmc), 아다만틸옥시카르보닐, 펜타메틸다이드로벤조푸란-5-설폰닐(Pbf) 및 Boc와 같은, 적합한 보호 기에 의해 보호될 수 있다. Pbf 및 Pmc가 Arg에 대해 바람직한 보호 기이다.
- [0257] 본원에 기재된 본 발명의 펩티드는, 예를 들어 심포니 다중 펩티드 합성기(Symphony Multiplex Peptide Synthesizer, Rainin Instrument Company) 자동화 펩티드 합성기를 사용하는 것과 같이, 고체 상 합성을 이용하여 제조업체에 의해 제공되는 프로그래밍 모듈을 사용하고 제조업체의 매뉴얼에 제시되는 프로토콜에 따라 제조하였다.
- [0258] 고체 상 합성은 보호된 알파 아미노산을 적합한 수지에 커플링시킴으로써 펩티드의 C-말단 끝에서 개시된다. 이러한 출발 물질은 아미드 결합에 의해 알파 아미노-보호된 아미노산을 9-Fmoc-아미노잔텐-3-일옥시-메리필드(Merrifield) 수지(지버(Sieber) 아미드 수지) 또는 4-(2',4'-디메톡시페닐-Fmoc-아미노메틸)페녹시 수지(링크(Rink) 아미드 수지)에, 에스테르 결합에 의해 p-벤질옥시벤질 알코올(Wang) 수지, 2-클로로트리틸 클로라이드 수지 또는 옥심 수지에, 또는 당업계에 잘 알려진 다른 수단에 의해 부착함으로써 제조된다. 수지는 아미노산을 순차적으로 첨가하기 위해 필요에 따라 반복적 순환을 통해 운반된다. 알파 아미노 Fmoc 보호 기는 염기성 조건 하에서 제거된다. N,N-디메틸포름아미드(DMF) 중 피페리딘, 피페라진, 디에틸아민, 또는 모르폴린(20 내지 40% v/v)이 본 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0259] 알파 아미노 보호 기의 제거 후에, 중간체의, 보호된 펩티드-수지를 얻기 위해 후속 보호된 아미노산은 원하는 순서로 단계적으로 커플링된다. 펩티드의 고체 상 합성에서 아미노산 커플링에 사용되는 활성화 시약은 당업계에 잘 알려져 있다. 펩티드가 합성된 후, 원하는 경우, 직교로 보호된 측쇄 보호 기는 펩티드의 추가 유도체화를 위해 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 제거될 수 있다.
- [0260] 전형적으로, 직교 보호 기가 적절히 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 펩티드는 아미노 기-함유 측쇄를 갖는 다수의 아미노산을 함유한다. 일 양태에서, 알릴-Alloc 보호 계획이 이들의 측쇄를 통해 락탐 브릿지를 형성하는 아미노산과 함께 사용되고, 아미노 기-함유 측쇄를 갖는 다른 아미노산에 대해, 상이한 반응성 조건 하에서 절단 가능한, 직교 보호 기를 사용한다. 따라서, 예를 들어 Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Orn(Alloc)-OH, Fmoc-Dap(Alloc)-OH, Fmoc-Dab(Alloc)-OH, Fmoc-Asp(OA11)-OH 또는 Fmoc-Glu(OA11)-OH 아미노산은 고리화 시 락탐 브릿지를 형성하는 위치에 대해 사용될 수 있으면서, 아미노 기-함유 측쇄를 갖는 다른 아미노산은, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Dab(Boc)-OH 등과 같이, 상이한 직교 보호 기를 갖는다. 다른 보호 기가 유사하게 사용될 수 있다; 제한이 아닌 예로서, Mtt/OPp(4-메틸트리틸/2-페닐이소프로필)는 고리화 시 락탐 브릿지를 형성하는 측쇄와 함께 사용될 수 있으며, Mtt/OPp의 절단에 적합한 조건을 사용하여 절단할 수 없는 다른 위치에 대해 직교 보호 기가 사용된다.

- [0261] 펩티드의 반응성 기는 고체상 합성 동안 또는 수지로부터 제거된 후 선택적으로 변형될 수 있다. 예를 들어, 펩티드는, 수지 상에 있는 동안, 변형되어, 아세틸화와 같은, N-말단 변형을 얻거나, 절단 시약을 사용하여 수지로부터 제거된 다음 변형될 수 있다. 유사하게, 아미노산의 측쇄를 변형하는 방법은 펩티드 합성 분야의 당업자에게 잘 알려져 있다. 펩티드 상에 존재하는 반응성 기에 이루어지는 변형의 선택은, 부분적으로, 펩티드에서 원하는 특성에 의해 결정될 것이다.
- [0262] 본 발명의 펩티드에서, 일 구현예에서 N-말단 기는 N-아세틸 기의 도입에 의해 변형된다. 일 양태에서, N-말단에서 보호 기를 제거한 후, 수지-결합된 펩티드가, 피리딘과 같은, 유기 염기의 존재 하에 N,N-디메틸폼아미드(DMF) 중의 아세트산 무수물과 반응하는 방법이 사용된다. N-말단 아세틸화의 다른 방법은, 용액 상 아세틸화를 포함하여, 당업계에 알려져 있으며, 사용될 수 있다.
- [0263] 일 구현예에서, 펩티드는 펩티드 수지로부터 절단되기 전에 고리화될 수 있다. 반응성 측쇄 모이어티를 통한 고리화를 위해, 원하는 측쇄가 탈보호되고, 적합한 용매 중에 현탁된 펩티드 및 사이클릭 커플링제가 첨가된다. 적합한 용매로는 예를 들어 DMF, 디클로로메탄(DCM) 또는 1-메틸-2-피롤리돈(NMP)이 포함된다. 적합한 사이클릭 커플링 시약으로는, 예를 들어 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(피롤리디노)포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP), 2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TATU), 2-(2-옥소-1(2H)-피리딘)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TPTU) 또는 N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드/1-하이드록시벤조트리아졸(DCCI/HOBt)이 포함된다. 커플링은 종래에, N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), 심-콜리딘 또는 N-메틸모르폴린(NMM)과 같은, 적합한 염기를 사용함으로써 개시된다.
- [0264] 브릿지를 함유하는 펩티드와 같이, 비-락탐 사이클릭 브릿지를 갖는 펩티드에 대해:
- [0265] $-(CH_2)_x-NH-C(=O)-(CH_2)_z-C(=O)-NH-(CH_2)_y-$,
- [0266] x, y 및 z가 각각 독립적으로 1 내지 5 인 경우, 펩티드는 고리화될 위치에 대해 측쇄 보호된 디아민 아미노산을 이용하는 고체 상 합성을 사용하여 제조될 수 있다. Dap, Dab 또는 Lys, 바람직하게는 Alloc, Mtt, Mmt (메톡시트리틸), Dde(1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴))에틸, ivDde(1-(4,4-디메틸-2,6-디옥소사이클로헥스-1-일리덴)-3-메틸부틸) 또는 임의의 다른 직교의 절단 가능한 보호 기와 같은 아민 보호기를 갖는 것이 이러한 위치에서 특히 바람직하다. 전형적으로, 디클로로메탄 중 2% TFA를 사용하여 Mtt를 제거하는 것과 같이, 하나의 측쇄 보호 기가 먼저 제거된다. 수지 세척 후, 생성된 수지-결합된 비보호된 아민은, 예를 들어 디클로로메탄/피리딘 1:1 중의 숙신산 무수물 또는 글루타르산 무수물과 같은 사이클릭 무수물의 0.5 M 용액을 이용하여, 아실화된다. 추가 세척 단계 후, 디클로로메탄 중의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 및 페닐실란을 이용하는 Alloc의 제거와 같이, 두 번째 디아미노 아미노산의 직교의 절단 가능한 보호 기가 절단된다. 디클로로메탄 및 DMF로의 세척 후 수지-결합된 펩티드는 TBTU와 같은 표준 커플링 시약 및 염기를 사용하여 고리화된다. 대안적으로, ivDde 보호된 수지-결합된 디아미노 아미노산은 DMF 중의 5% 하이드라진 용액을 사용하여 탈보호될 수 있으며, DMF로 세척 후 생성된 수지 결합된 아민은 사이클릭 무수물을 이용하여 아실화되거나 수지 결합된 카복실산을 이용하여 고리화될 수 있다.
- [0267] 그 다음 고리화된 펩티드는, DCM 중의 에틸아민 또는, 트리플루오로아세트산(TFA), 트리-이소프로필실란(TIS), 디메톡시베네젠(DMB), 물 등과 같은, 다양한 조합의 제제와 같은, 임의의 적합한 시약을 사용하여, 고체 상으로부터 절단될 수 있다. 생성된 조 펩티드는 건조되고 남아있는 아미노산 측쇄 보호 기는, 존재한다면, 물, TIS, 2-메르캅토펜탄(ME), 및/또는 1,2-에탄디티올(EDT)의 존재 하에 (TFA)와 같은, 임의의 적합한 시약을 사용하여 절단된다. 차가운 에테르를 첨가하여 최종 생산물이 침전되고 여과에 의해 수집된다. 최종 정제는, C₁₈ 컬럼과 같은, 적합한 컬럼을 사용하는, 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)에 의하거나, 펩티드의 크기 또는 전하를 기반으로 하는 방법과 같은, 기타 분리 또는 정제 방법이 또한 사용될 수 있다. 일단 정제되면, 펩티드는, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 아미노산 분석, 질량 분광분석법, 등과 같은, 임의의 수의 방법에 의해 특성 확인될 수 있다.
- [0268] C-말단 치환된 아미드 유도체 또는 N-알킬기를 갖는 본 발명의 펩티드의 경우, 보호 알파 아미노산을 적합한 수지에 커플링시킴으로써 펩티드의 C-말단 끝으로부터 개시되는 고체 상 합성에 의해 합성이 진행될 수 있다. 고체-상 위에서 치환된 아미드 유도체를 제조하기 위한 방법은 당업계에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Barn,

D. R., et al., "Synthesis of an array of amides by aluminum chloride assisted cleavage on resin bound esters," *Tetrahedron Letters*, 37:3213-3216 (1996); DeGrado, W. F. and Kaiser E. T., "Solid-phase synthesis of protected peptides on a polymer bound oxime: Preparation of segments comprising the sequences of a cytotoxic 26-peptide analogue," *J. Org. Chem.*, 47:3258-3261 (1982)] 참고. 이러한 출발 물질은 에스테르 결합에 의해 p-벤질옥시벤질 알코올(Wang) 수지에 또는 잘 알려진 수단에 의해 옥심 수지에 알파 아미노-보호된 아미노산을 부착함으로써 제조될 수 있다. 펩티드 사슬은 원하는 아미노산 서열로 성장되고, 펩티드는 고리화되며 펩티드-수지는 적절한 아민(예를 들어 메틸 아민, 디메틸 아민, 에틸아민 등) 용액으로 처리된다. p-벤질옥시벤질 알코올(Wang) 수지를 사용하는 펩티드는 DCM 중의 알루미늄 클로라이드에 의해 수지로부터 절단될 수 있고, 옥심 수지를 사용하는 펩티드는 DCM에 의해 절단될 수 있다. C-말단 치환된 아미드를 갖는 펩티드를 제조하는 또 다른 방법은 환원성 아민화에 의해 알킬 아민을, 4-(4-포르밀-3-메톡시페녹시)부티릴-AM 수지(FMPB AM 수지)와 같은, 포르밀 수지에 부착하고, 그 다음 고체 상 합성의 일반적인 원리를 이용하여 원하는 아미노산 잔기를 순차적으로 혼입하는 것이다.

[0269] 합성이 주로 고체 상 Fmoc 화학을 참고로 하여 기재되었지만, 제한이 아닌 예로서, Boc 화학, 용액 화학, 및 기타 화학 및 합성 방법을 사용하는 방법과 같은, 다른 화학 및 합성 방법이 본 발명의 사이클릭 펩티드를 제조하기 위해 사용될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0270] 8.0 본 발명에 사용되는 펩티드의 평가에 이용되는 테스트 및 분석.

[0271] 본 발명에서 사용되는 멜라노코르틴 수용체-특이적 펩티드는 결합, 기능적 상태 및 효능을 결정하기 위해 다양한 분석 시스템 및 동물 모델에 의해 테스트될 수 있다.

[0272] 8.1 [125 I]-NDP- α -MSH를 사용하는 경쟁 저해 분석.

[0273] 제조함 hMC1r 또는 hMC4r(각각의 경우 h 접두사는 인간을 지칭)을 발현하는 HEK-293 세포로부터 제조된 막 균질물, 또는 대안적으로 내인성 쥐의 MC1r을 함유하는 B16-F10 마우스 흑색종 세포로부터의 막 균질물을 사용하여 경쟁 저해 결합 분석을 수행하였다. 다음의 실시예에서, 모든 MC1r 및 MC4r 값은, 달리 언급하지 않는 한, 인간 제조함 수용체에 대한 것이다. 분석은 96 웰 폴리프로필렌 둥근-바닥 플레이트(VWR 카탈로그 번호 12777-030)에서 수행하였다. 100 mM NaCl, 2 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 0.3 mM 1,10-phenanthroline, 및 0.2% 소 혈청 알부민과 함께 25 mM HEPES 완충액(pH 7.5)을 함유하는 완충액 중의 0.1 nM [125 I]-NDP- α -MSH(Perkin Elmer) 및 증가하는 농도의 본 발명의 테스트 펩티드와 함께 막 균질물을 인큐베이션하였다. 37°C에서 90분 동안 인큐베이션 후, 분석 혼합물을 GF/B 유니필터(GF/B Unifilter) 플레이트(Perkin-Elmer 카탈로그 번호 6005177) 상으로 여과하고 웰당 3 mL의 빙냉 완충액으로 세척하였다. 필터를 공기 건조하고 35 μ L의 섬광 각테일을 각각의 웰에 첨가하였다. 마이크로베타(Microbeta) 카운터에서 결합된 방사능에 대해 플레이트를 계수하였다. 1 μ M NDP- α -MSH의 존재 하에 [125 I]-NDP- α -MSH의 결합 저해로 비-특이적 결합을 측정하였다. 최대 특이적 결합(100%)은 1 μ M NDP- α -MSH의 부재 및 존재 하에 세포막에 결합된 방사능(cpm)의 차이로 정의하였다. 각각의 분석을 중복으로 수행하였고 실제 평균 값이 기재되며, 0% 미만의 결과는 0%로 보고된다. 본 발명의 펩티드에 대한 Ki 값은 그래프-패드 프리즘(Graph-Pad Prism)® 곡선-피팅 소프트웨어를 사용하여 결정하였다.

[0274] 8.2 작용제 활성에 대한 분석.

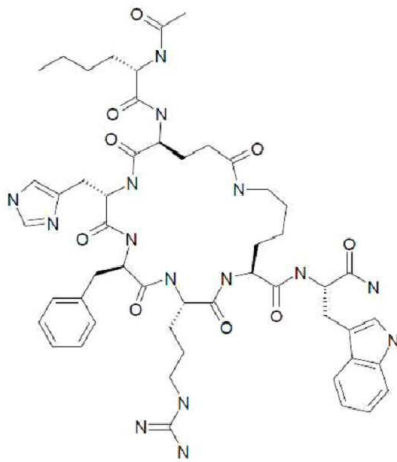
[0275] hMC1r을 발현하는 인간 흑색종 세포주인 HBL(Kang, L., et al., "A selective small molecule agonist of MC1r inhibits lipopolysaccharide-induced cytokine accumulation and leukocyte infiltration in mice," *J. Leuk. Biol.* 80:897-904 (2006) 참고) 또는 hMC4r을 발현하는 HEK-293 세포에서 기능적 반응을 유도하는 본 발명의 펩티드의 능력의 척도로서 세포 내 cAMP의 축적을 조사하였다. hMC1r을 발현하는 포화(confluent) HBL 세포 또는 제조함 hMC4r을 발현하는 HEK-293 세포를 무-효소 세포 해리 완충액에서 인큐베이션함으로써 배양 플레이트로부터 분리하였다. 분산된 세포를 10 mM HEPES(pH 7.5), 1mM MgCl₂, 1 mM 글루타민, 0.5% 알부민 및 0.3 mM 3-이소부틸-1-메틸-잔틴(IBMX), 포스포디에스테라제 저해제를 함유하는 얼 평형 염 용액(Earle's Balanced Salt Solution)에 현탁하였다. HBL 세포의 경우 웰당 0.4 x 10⁵ 개 세포 및 HEK-293 세포의 경우 웰당 0.5 x 10⁵ 개 세포의 밀도로 세포를 96-웰 플레이트에 플레이팅하고 10분 동안 사전-인큐베이션하였다. 총 분석 부피 200 μ L 중 0.05 내지 5000 nM의 농도 범위로 DMSO(최종 DMSO 농도 1%)에 용해된 본 발명의 펩티드에 37°C에서 15분 동안 세포를 노출시켰다. NDP- α -MSH는 참조 작용제로 사용하였다. cAMP 수준은 크립테이트-표지된 항-cAMP 및

d2-표지된 cAMP를 사용하는 시스바이오 바이오어세이(Cisbio Bioassays)의 HTRF® cAMP 세포-기반 분석 시스템으로, 플레이트를 퍼킨-엘머 빅토르(Perkin-Elmer Victor) 플레이트 판독기 상에서 665 및 620 nm에서 판독하여, 결정하였다. 데이터 분석은 그래프-패드 프리즘® 소프트웨어를 사용한 비선형 회귀 분석으로 수행하였다. 참조 멜라노코르틴 작용제 NDP-α-MSH에 의해 달성된 것과 비교하여, 본 발명의 각각의 테스트 펩티드에 대해 최대 효능(E_{max}) 값을 결정하였다.

[0276] 9.0 본 발명에 사용된 펩티드의 실시예.

[0277] 다음 구조의 펩티드를 합성하고 평균된 MC1r 및 MC4r K_i 값을 지시된 바와 같이 결정하였다. K_i 값은 [125 I]-NDP-α-MSH를 사용하여 결정하였다. 백분율 값인, E_{max} 값을 제외하고 모든 결과는 nM으로 표현된다. 표제된 1차 서열을 갖는 펩티드를 상기 섹션 7에 기재된 바와 같이 합성 및 정제하였으며, 생성된 펩티드는 도시된 구조를 갖는다. 합성 및 정제 후, 펩티드를 상기 섹션 8에 기재된 바와 같이 테스트하였으며, 결과는 나타난 바와 같다.

[0278] 9.1 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Lys)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:4)

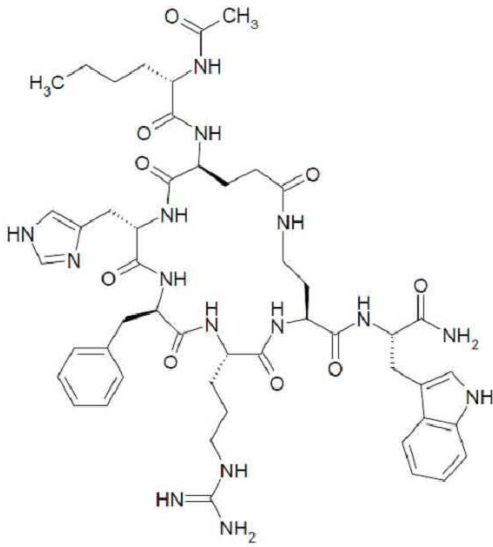


[0279]

분석	결과
MC-4 K_i (평균)	45
MC-1 K_i (평균)	0.01
MC-1 EC_{50} (평균; cAMP HBL)	0.007
MC-1 E_{max} (평균; cAMP HBL)	97%

[0280]

[0281] 9.2 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:5)

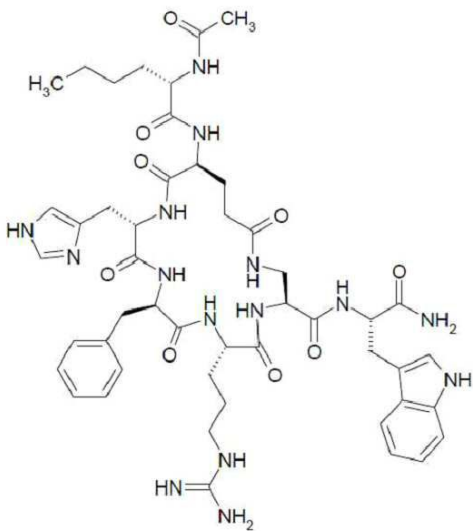


[0282]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	110
MC-1 Ki(평균)	0.012
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.006
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	95%

[0283]

[0284] 9.3 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:6)



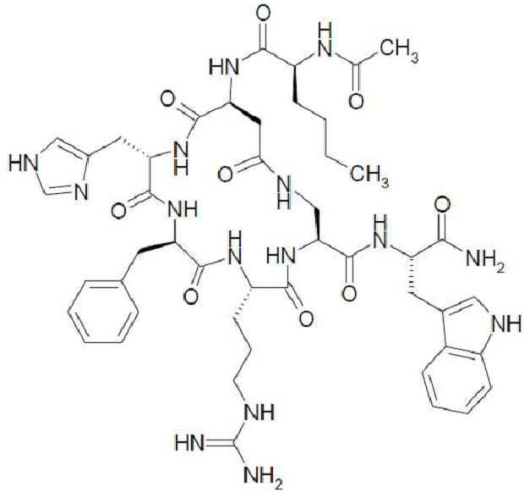
[0285]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	510
MC-1 Ki(평균)	0.04
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.008
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	91%

[0286]

[0287]

9.4 Ac-N1e-사이클로(Asp-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:7)

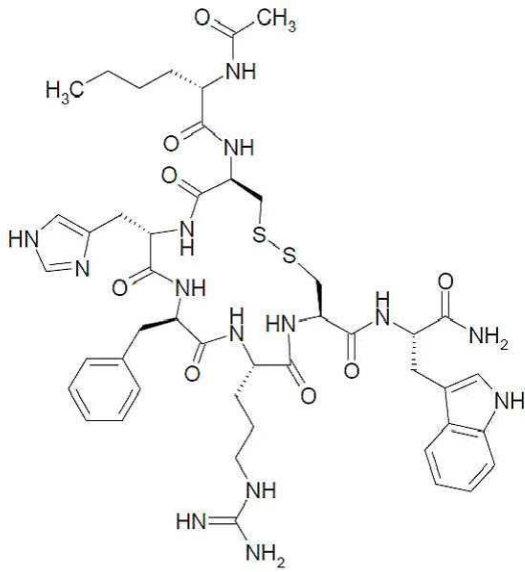


[0288]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	1325
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.195
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	88%

[0289]

[0290] 9.5 Ac-N1e-사이클로(Cys-His-D-Phe-Arg-Cys)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:8)

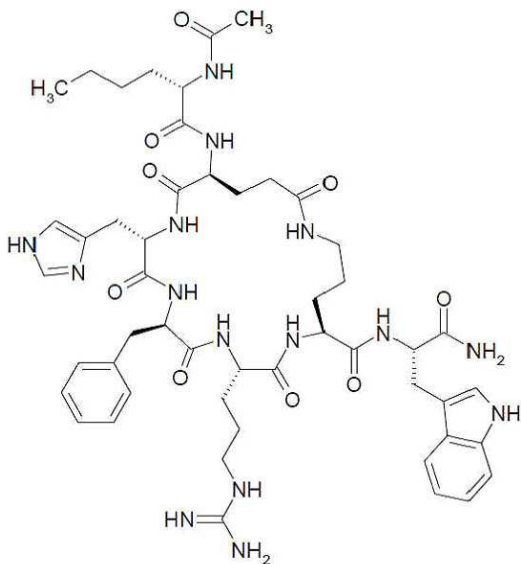


[0291]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	540
MC-1 Ki(평균)	0.35
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.025
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	87%

[0292]

[0293] 9.6 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Orn)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:9)

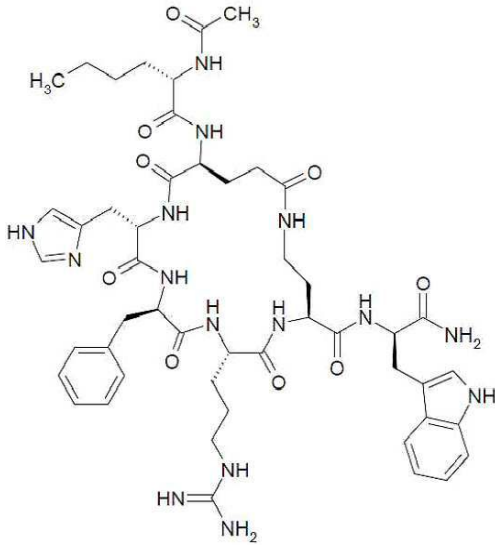


[0294]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	295
MC-1 Ki(평균)	0.07
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.014
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	91%

[0295]

[0296] 9.7 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Trp-NH₂(SEQ ID NO: 10)

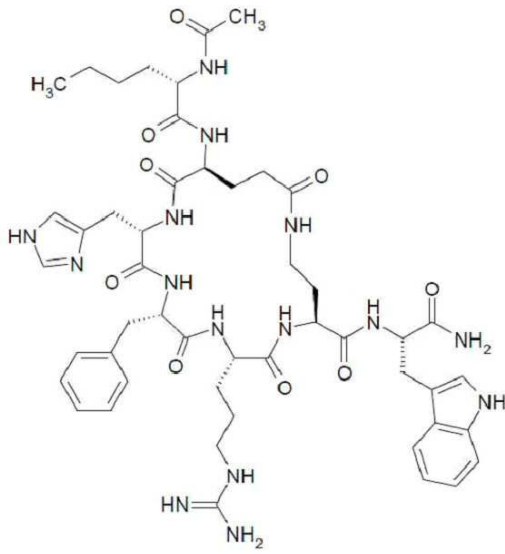


[0297]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	33
MC-1 Ki(평균)	0.55
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.025
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	93%

[0298]

[0299] 9.8 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:11)

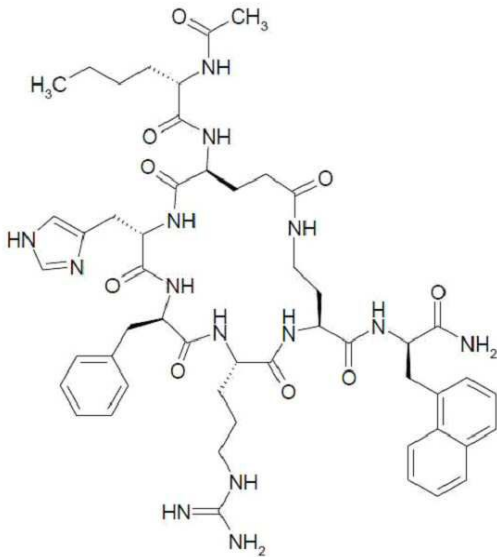


[0300]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.052
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	88%

[0301]

[0302] 9.9 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Nal 1-NH₂(SEQ ID NO:12)

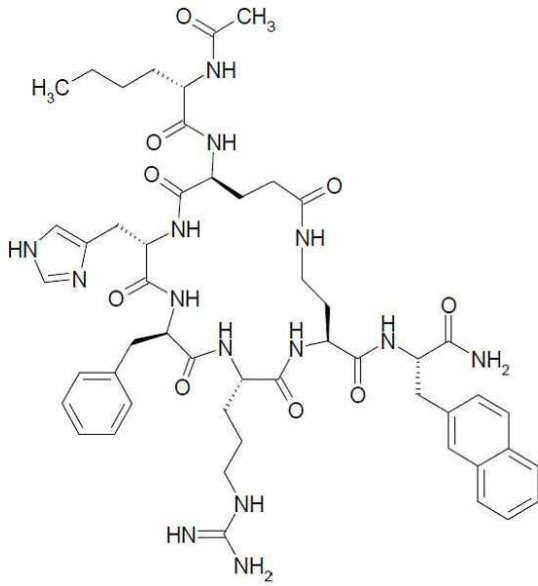


[0303]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	2
MC-1 Ki(평균)	0.1
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.008
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	73%

[0304]

[0305] 9.10 Ac-NIe-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Nal 2-NH₂(SEQ ID NO: 13)

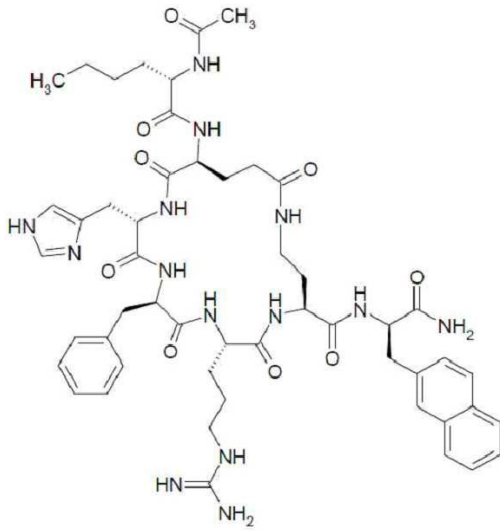


[0306]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	3
MC-1 Ki(평균)	0.01
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.004
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	83%

[0307]

[0308] 9.11 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-D-Nal 2-NH₂(SEQ ID NO:14)

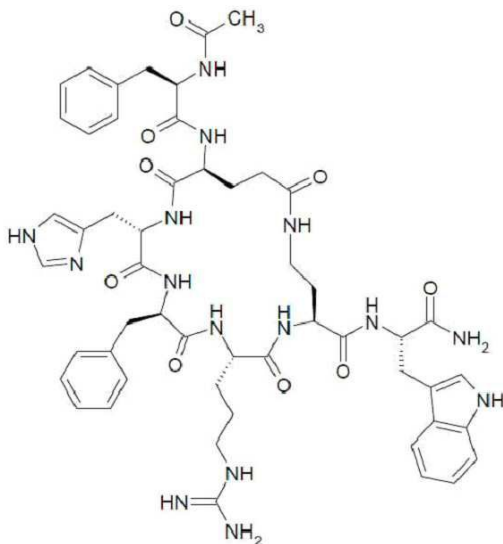


[0309]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	0.095
MC-1 Ki(평균)	0.02
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.005
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	69%

[0310]

[0311] 9.12 Ac-D-Phe-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:15)

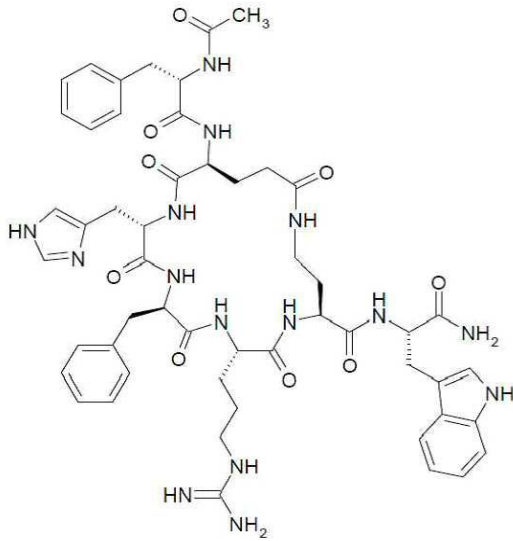


[0312]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	535
MC-1 Ki(평균)	0.35
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.015
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	75%

[0313]

[0314] 9.13 Ac-Phe-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:16)

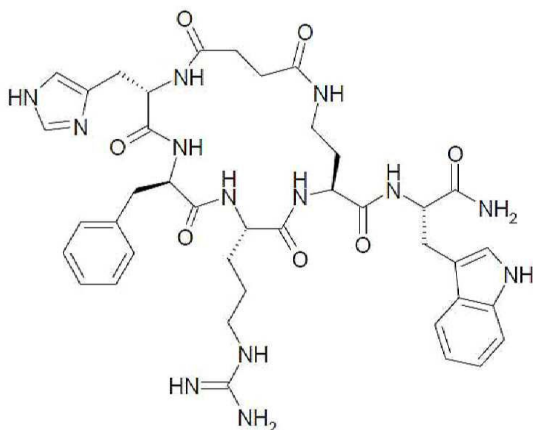


[0315]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	510
MC-1 Ki(평균)	0.195
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.01
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	75%

[0316]

[0317] 9.14 사이클로(Suc-His-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:17)

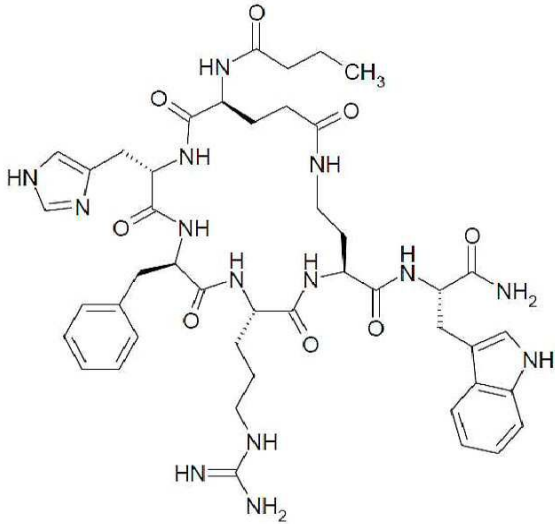


[0318]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	310
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	31
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	80%

[0319]

[0320] 9.15 CH₃-(CH₂)₂-C(=O)-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:18)

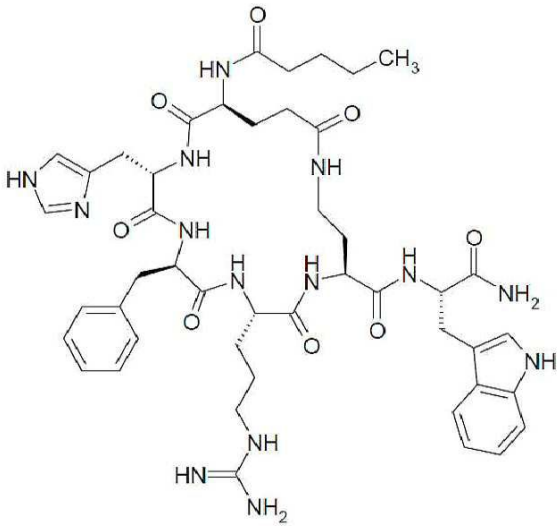


[0321]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	890
MC-1 Ki(평균)	0.65
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.012
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	91%

[0322]

[0323] 9.16 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(=\text{O})-$ 사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:19)

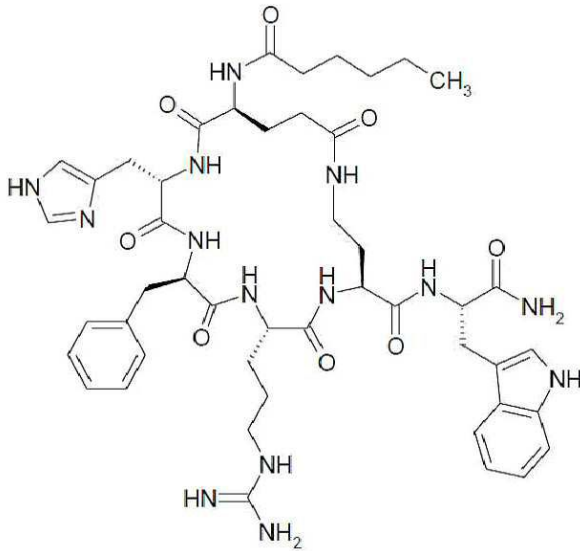


[0324]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	365
MC-1 Ki(평균)	0.12
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.005
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	89%

[0325]

[0326] 9.17 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})-$ 사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:20)

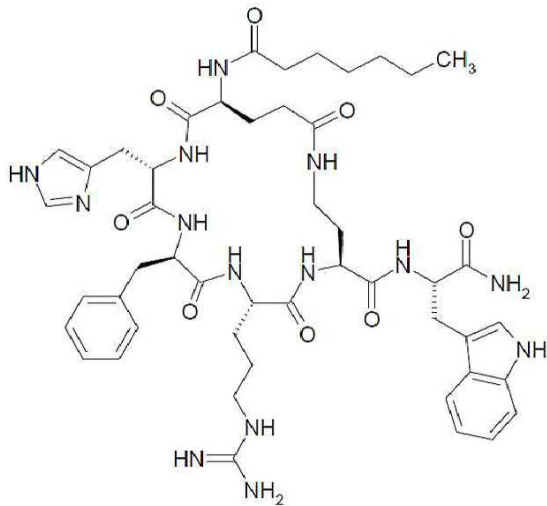


[0327]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	110
MC-1 Ki(평균)	0.025
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.004
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	90%

[0328]

[0329] 9.18 CH₃-(CH₂)₅-C(=O)-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:21)

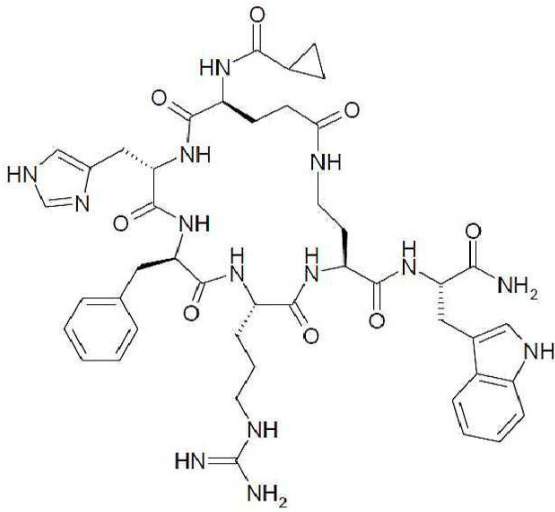


[0330]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	100
MC-1 Ki(평균)	0.015
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.003
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	87%

[0331]

[0332] 9.19 사이클로-프로파노일-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:22)

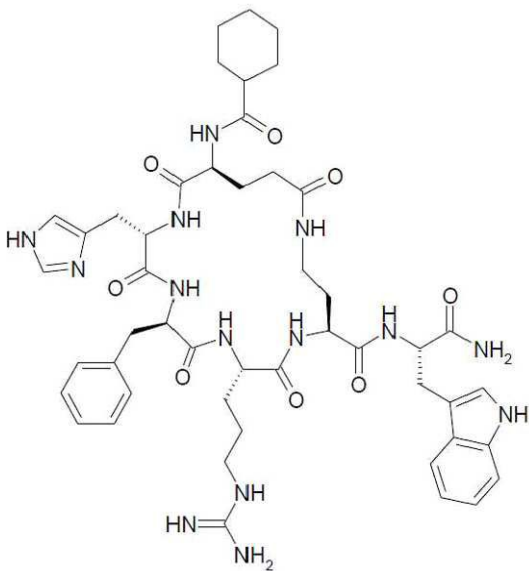


[0333]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	640
MC-1 Ki(평균)	3
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.031
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	83%

[0334]

[0335] 9.20 사이클로-헥사노일-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:23)

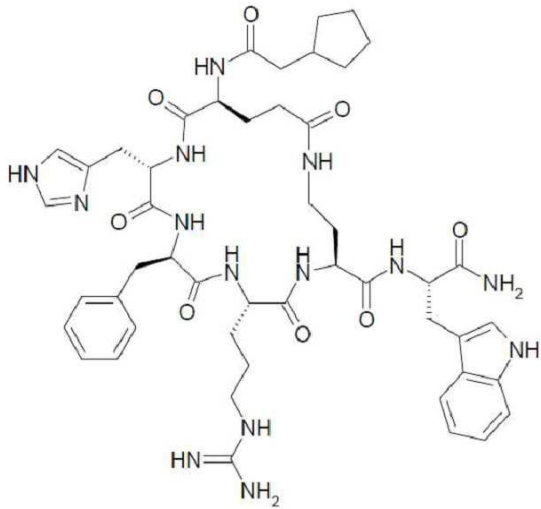


[0336]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	165
MC-1 Ki(평균)	0.025
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.004
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	79%

[0337]

[0338] 9.21 사이클로펜틸 아세틸-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:24)

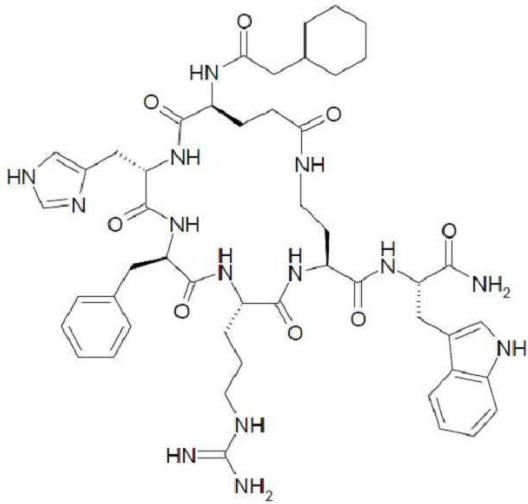


[0339]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	93
MC-1 Ki(평균)	0.01
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.004
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	83%

[0340]

[0341] 9.22 사이클로헥실 아세틸-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:25)

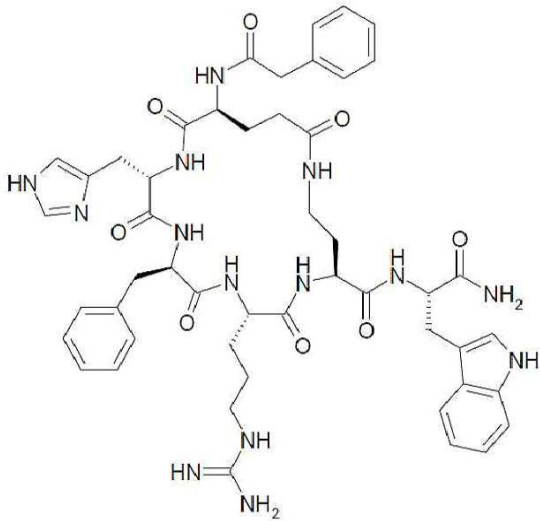


[0342]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	63
MC-1 Ki(평균)	0.01
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.004
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	85%

[0343]

[0344] 9.23 페닐 아세틸-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:26)

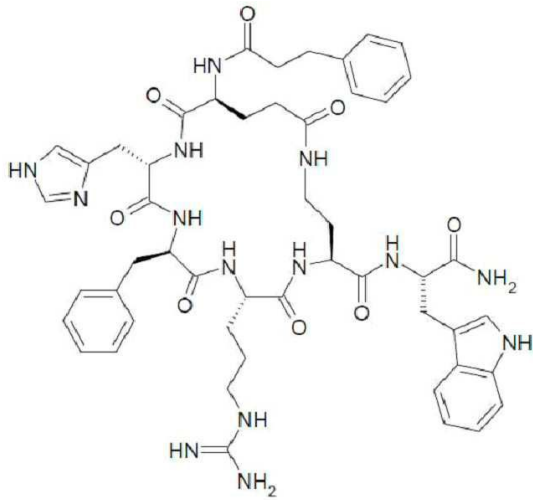


[0345]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	205
MC-1 Ki(평균)	0.04
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.007
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	82%

[0346]

[0347] 9.24 페닐 프로파노일-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:27)

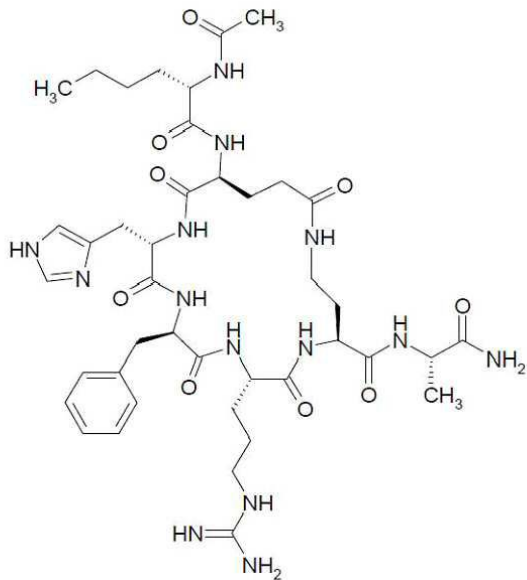


[0348]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	285
MC-1 Ki(평균)	0.03
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.006
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	83%

[0349]

[0350] 9.25 Ac-Nle-사이클로-(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Ala-NH₂(SEQ ID NO:28)

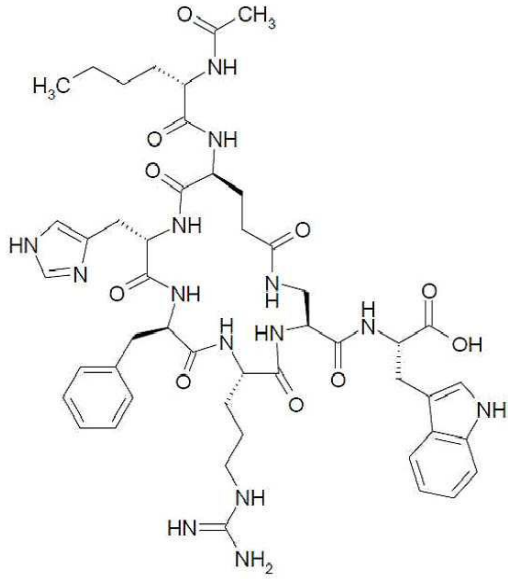


[0351]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	7475
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.08
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	97%

[0352]

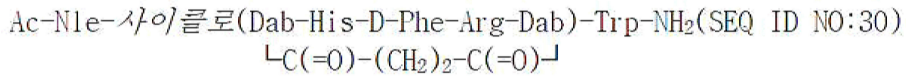
[0353] 9.26 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dap)-Trp-OH(SEQ ID NO:29)



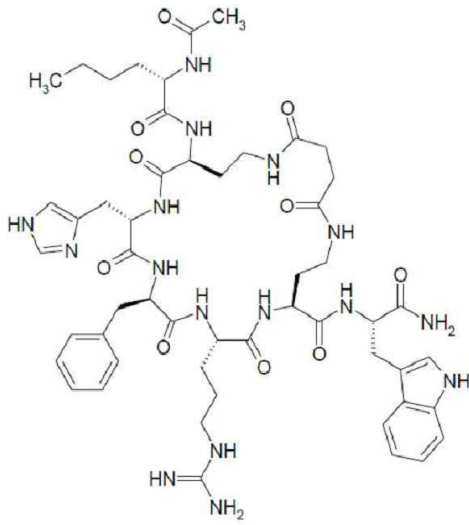
[0354]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	4700
MC-1 Ki(평균)	1
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.107
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	81%

[0355]



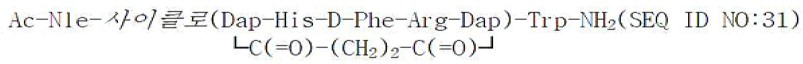
[0356] 9.27



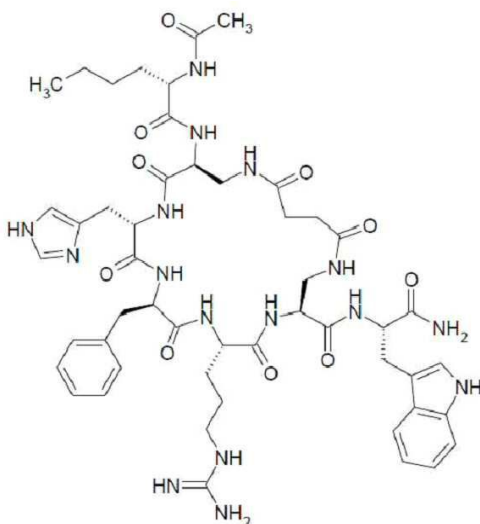
[0357]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	380
MC-1 Ki(평균)	0.015
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.009
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	92%

[0358]



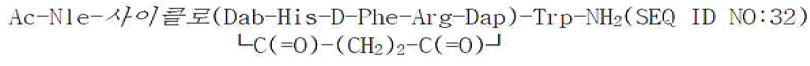
[0359] 9.28



[0360]

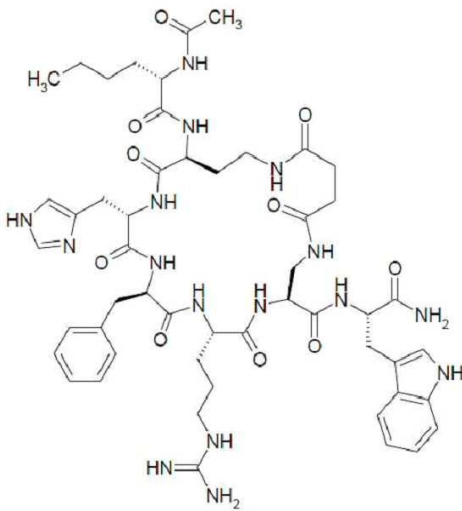
분석	결과
MC-4 Ki(평균)	680
MC-1 Ki(평균)	0.03
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.007
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	70%

[0361]



[0362]

9.29

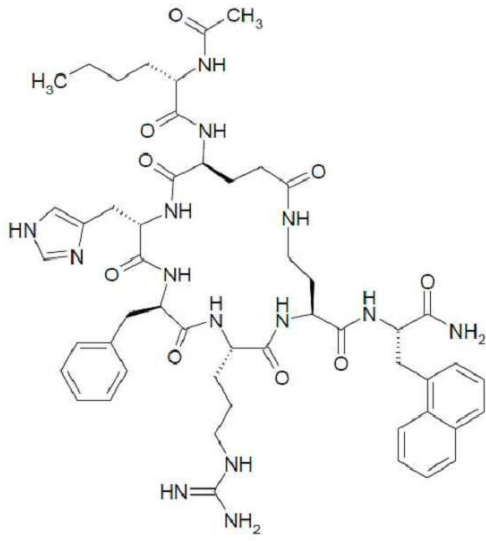


[0363]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	325
MC-1 Ki(평균)	0.025
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.006
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	78%

[0364]

[0365] 9.30 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Nal 1-NH₂(SEQ ID NO:33)

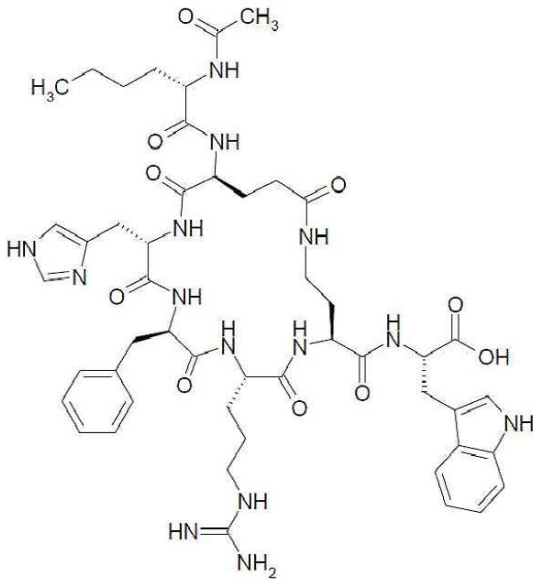


[0366]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	0.75
MC-1 Ki(평균)	0.005
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.002
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	72%

[0367]

[0368] 9.31 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-OH(SEQ ID NO:34)

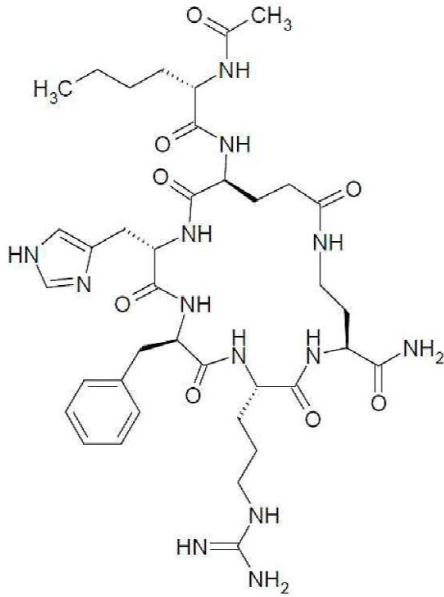


[0369]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.095
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	79%

[0370]

[0371] 9.32 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:35)

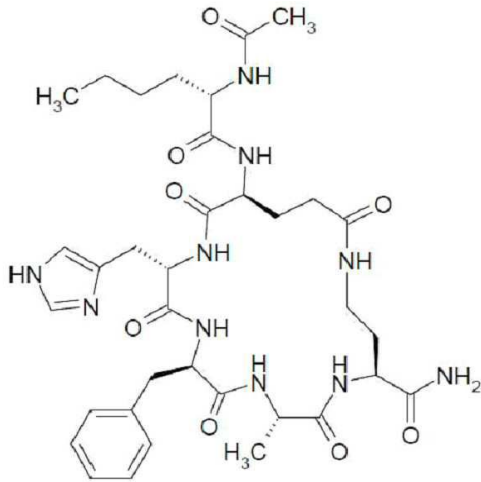


[0372]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	7
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.32
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	85%

[0373]

[0374] 9.33 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:36)

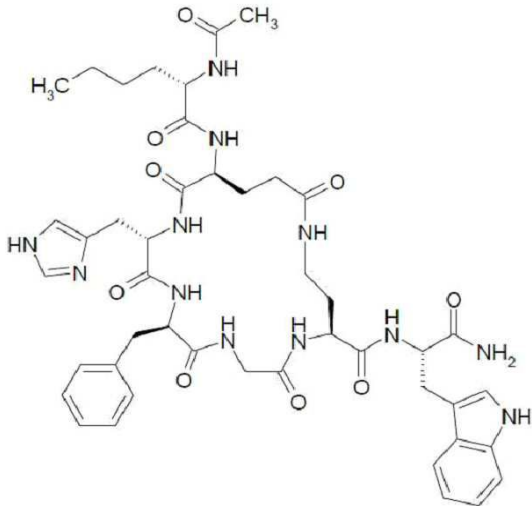


[0375]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	645
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	44
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	73%

[0376]

[0377] 9.34 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Gly-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:37)

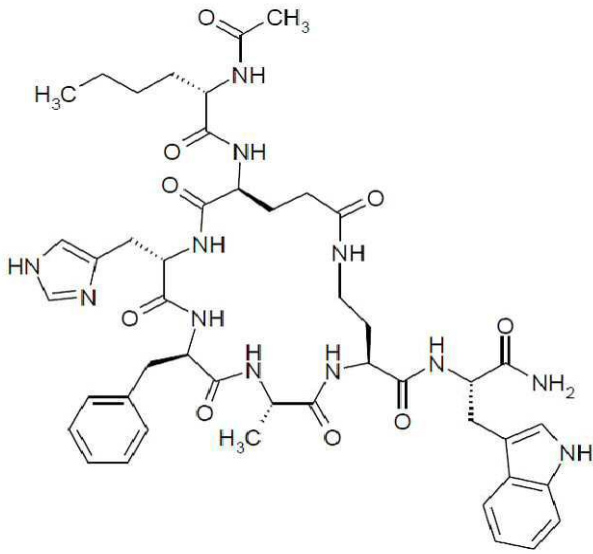


[0378]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	9
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	4
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	59%

[0379]

[0380] 9.35 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:38)

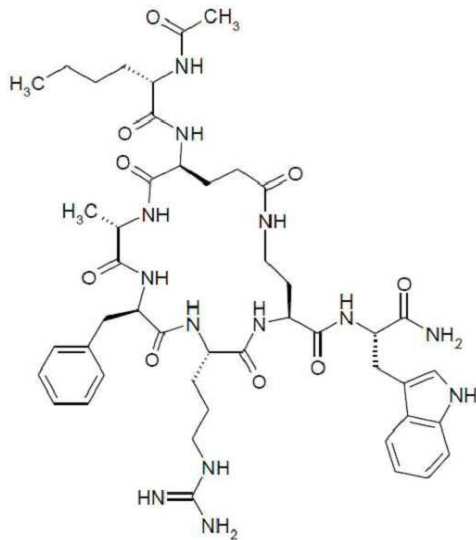


[0381]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	0.8
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.115
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	72%

[0382]

[0383] 9.36 Ac-N1e-사이클로(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:39)

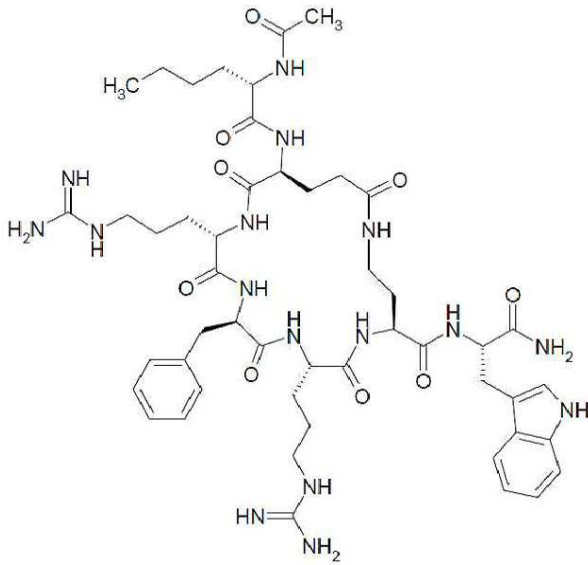


[0384]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	455
MC-1 Ki(평균)	4
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.21
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	86%

[0385]

[0386] 9.37 Ac-N1e-사이클로(Glu-Arg-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:40)

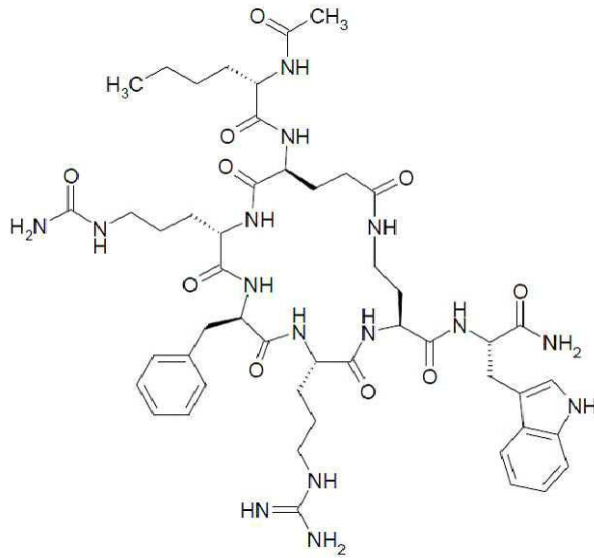


[0387]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	20
MC-1 Ki(평균)	0.014
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.003
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	100%

[0388]

[0389] 9.38 Ac-N1e-사이클로(Glu-Cit-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:41)

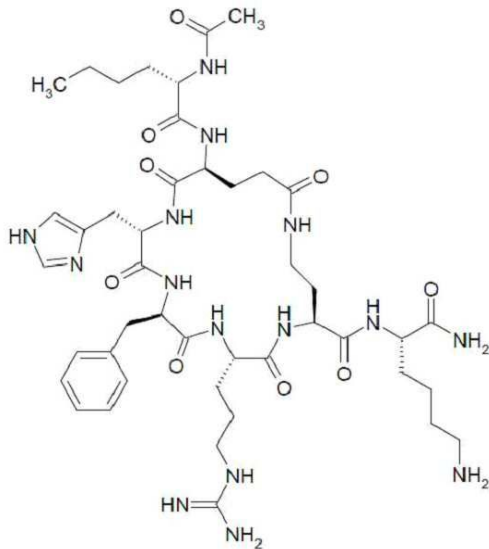


[0390]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	98
MC-1 Ki(평균)	0.45
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.065
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	97%

[0391]

[0392] 9.39 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Lys-NH₂(SEQ ID NO:42)

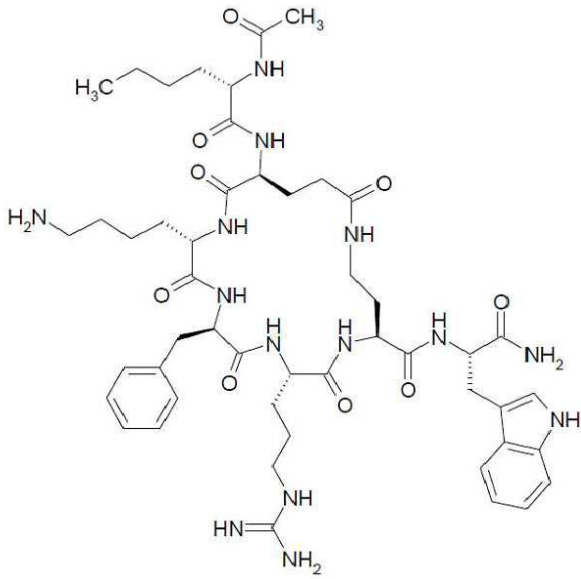


[0393]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	7375
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.175
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	91%

[0394]

[0395] 9.40 Ac-N1e-사이클로(Glu-Lys-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:43)

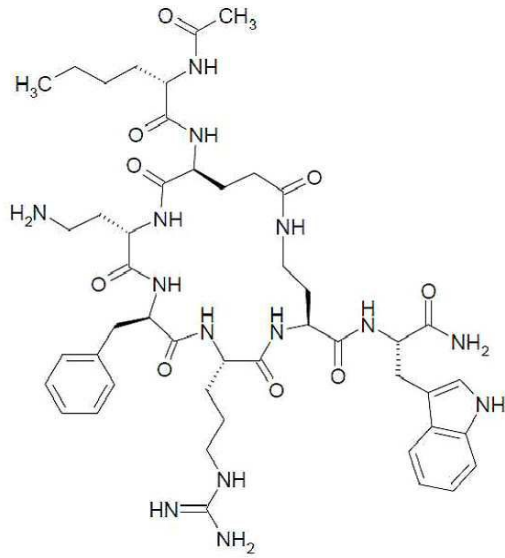


[0396]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	95
MC-1 Ki(평균)	0.04
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.006
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	108%

[0397]

[0398] 9.41 Ac-N1e-사이클로(Glu-Dab-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:44)

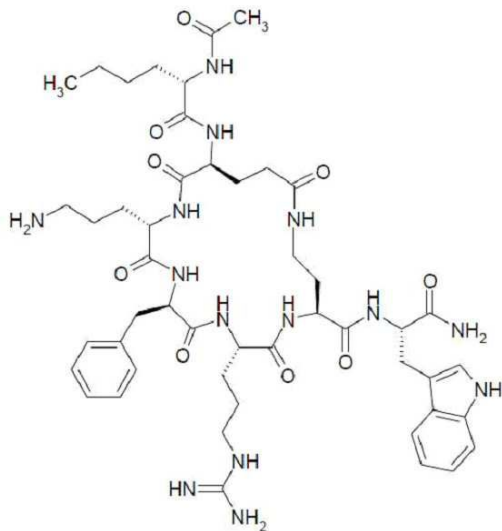


[0399]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	98
MC-1 Ki(평균)	0.05
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.008
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	108%

[0400]

[0401] 9.42 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:45)



[0402]

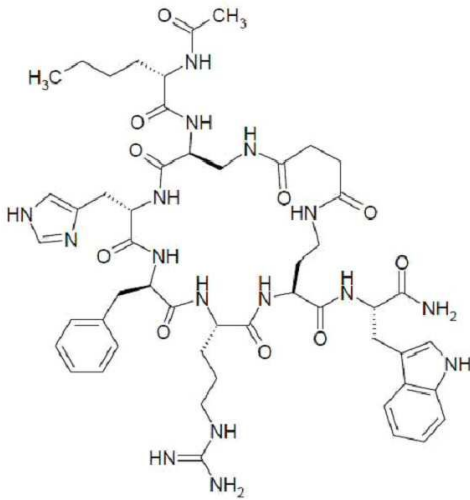
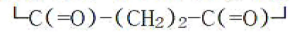
분석	결과
MC-4 Ki(평균)	45
MC-1 Ki(평균)	0.015
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.002
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	109%

[0403]

Ac-Nle-사이클로(Dap-His-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO: 46)

[0404]

9.43

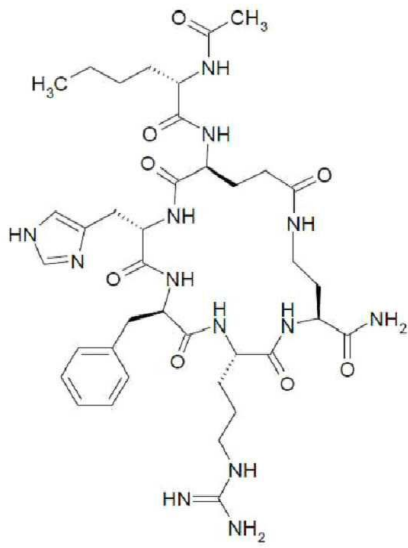


[0405]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	860
MC-1 Ki(평균)	0.065
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.016
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	85%

[0406]

[0407] 9.44 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:47)

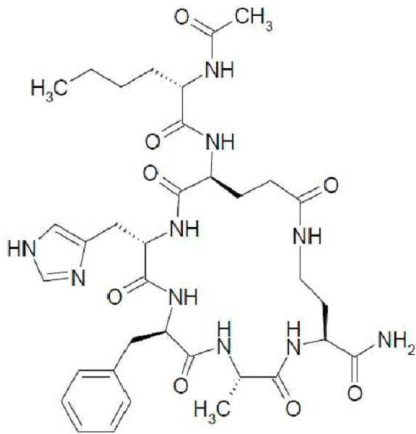


[0408]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	7
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.32
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	85%

[0409]

[0410] 9.45 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:48)

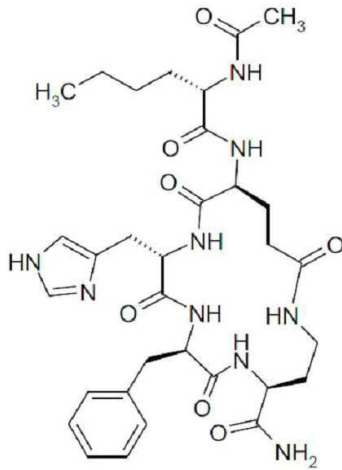


[0411]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	645
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	44
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	73%

[0412]

[0413] 9.46 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:49)

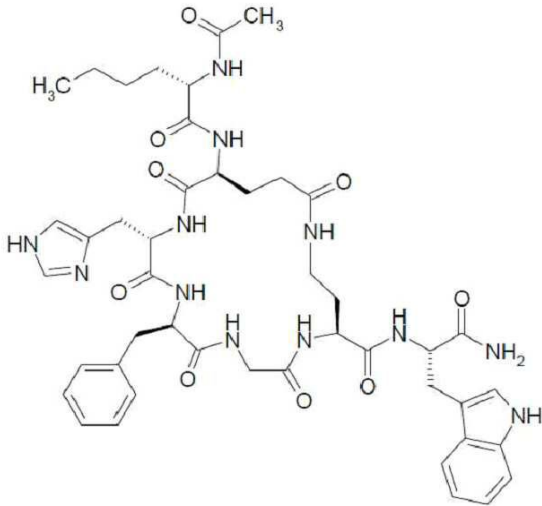


[0414]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	10000
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	NA
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	51%

[0415]

[0416] 9.47 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Gly-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:50)

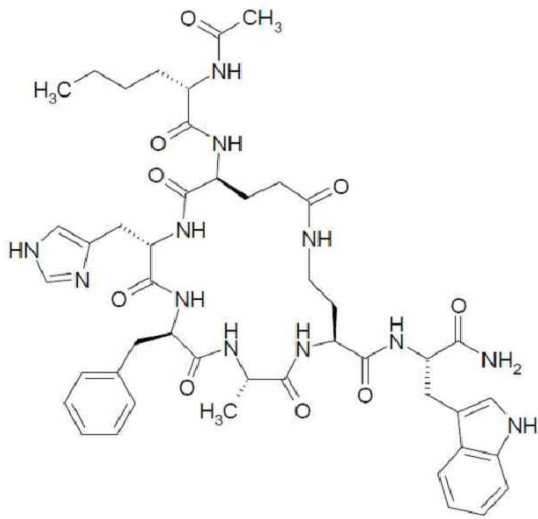


[0417]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	9
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	4
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	59%

[0418]

[0419] 9.48 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Ala-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:51)

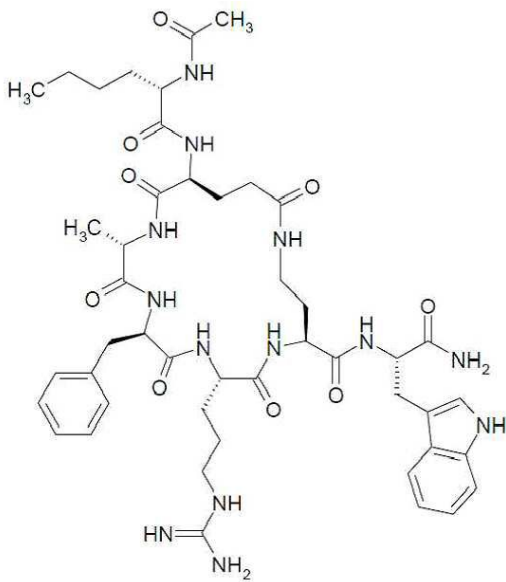


[0420]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	0.8
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.115
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	72%

[0421]

[0422] 9.49 Ac-N1e-사이클로(Glu-Ala-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:52)

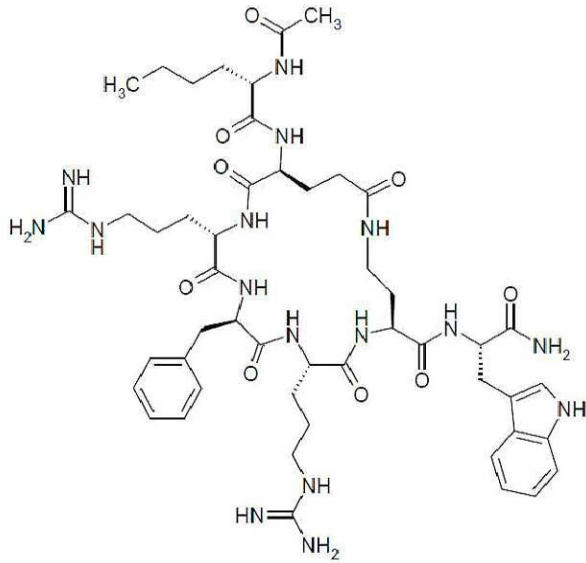


[0423]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	455
MC-1 Ki(평균)	4
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.21
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	86%

[0424]

[0425] 9.50 Ac-N1e-사이클로(Glu-Arg-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:53)

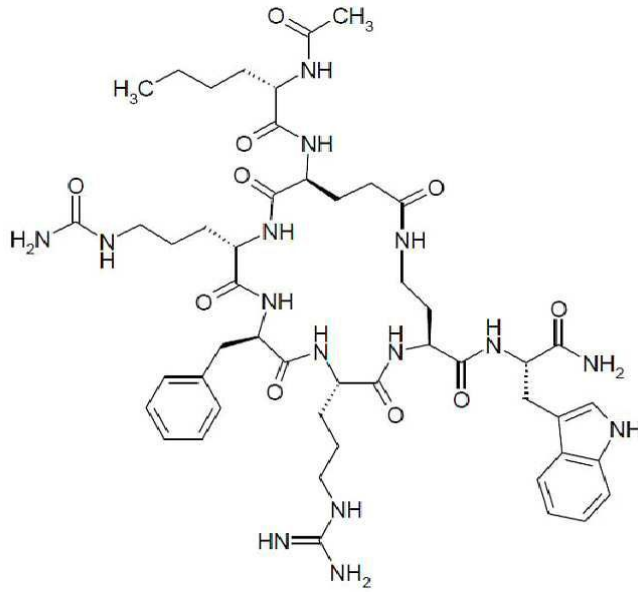


[0426]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	20
MC-1 Ki(평균)	0.014
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.003
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	100%

[0427]

[0428] 9.51 Ac-N1e-사이클로(Glu-Cit-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:54)

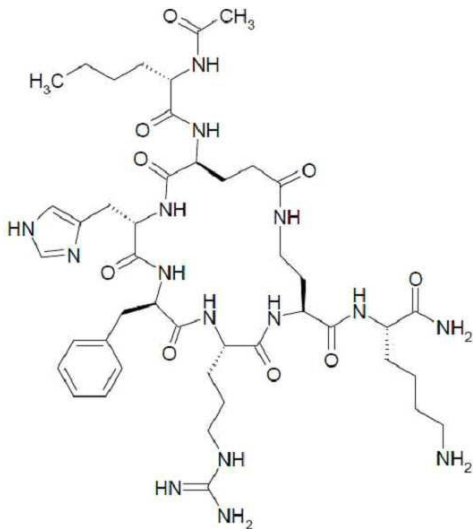


[0429]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	98
MC-1 Ki(평균)	0.45
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.065
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	97%

[0430]

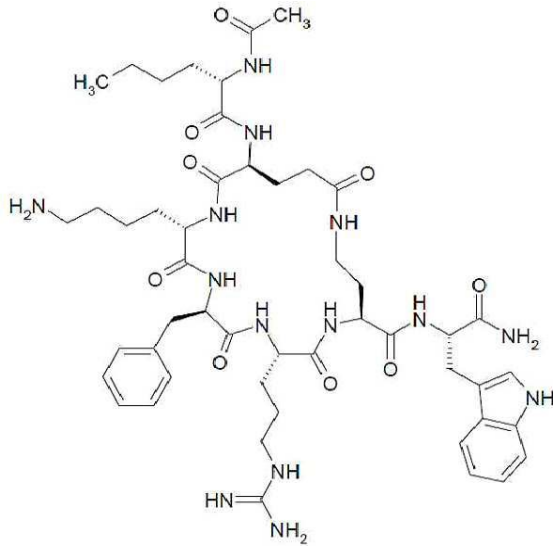
[0431] 9.52 Ac-N1e-사이클로(Glu-His-D-Phe-Arg-Dab)-Lys-NH₂(SEQ ID NO:55)



[0432]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	7375
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.175
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	91%

[0433]
 [0434] 9.53 Ac-N1e-사이클로(Glu-Lys-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:56)

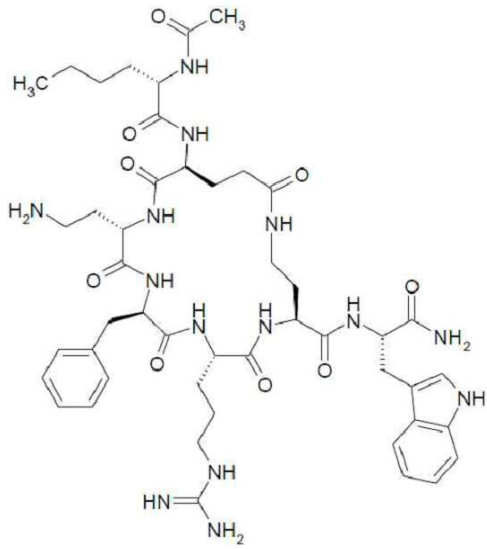


[0435]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	95
MC-1 Ki(평균)	0.04
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.006
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	108%

[0436]

[0437] 9.54 Ac-N1e-사이클로(Glu-Dab-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:57)

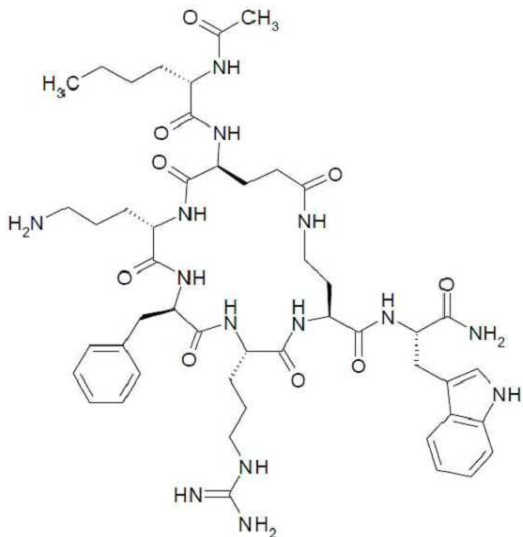


[0438]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	98
MC-1 Ki(평균)	0.05
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.008
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	108%

[0439]

[0440] 9.55 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:58)

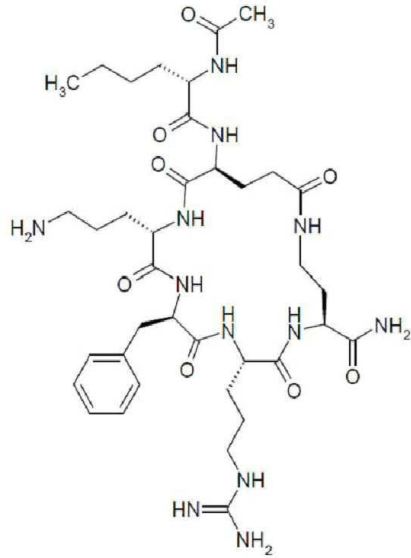


[0441]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	45
MC-1 Ki(평균)	0.015
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.002
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	109%

[0442]

[0443] 9.56 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:59)

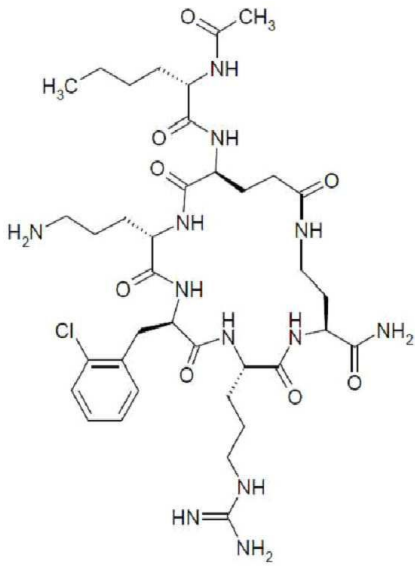


[0444]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	3625
MC-1 Ki(평균)	4
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.5
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	102%

[0445]

[0446] 9.57 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(2-Cl)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:60)

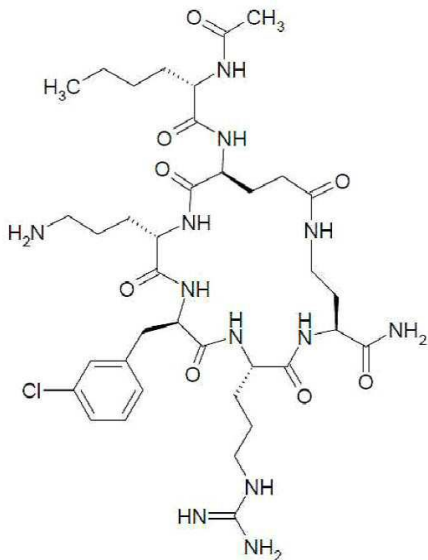


[0447]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	30
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	1
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	88%

[0448]

[0449] 9.58 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(3-Cl)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:61)

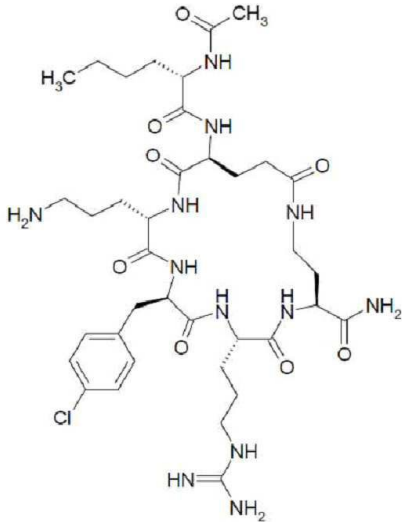


[0450]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	35
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	2
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	86%

[0451]

[0452] 9.59 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(4-Cl)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:62)

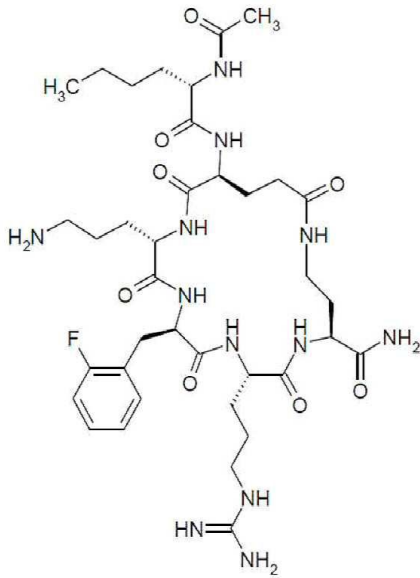


[0453]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	1235
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.1
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	100%

[0454]

[0455] 9.60 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(2-F)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:63)

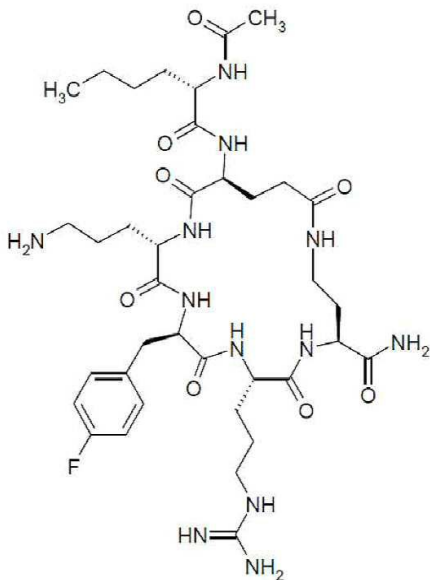


[0456]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	18
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.8
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	95%

[0457]

[0458] 9.61 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(4-F)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:64)

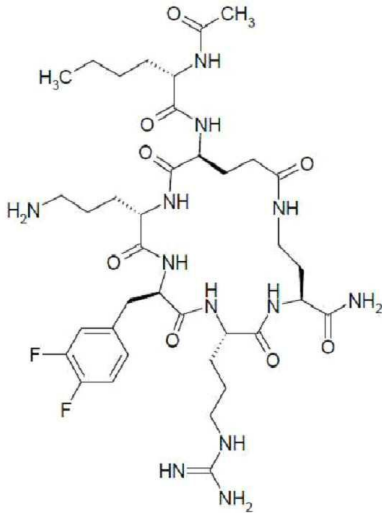


[0459]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	20
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	1
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	102%

[0460]

[0461] 9.62 Ac-Nle-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(3,4-F)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:65)

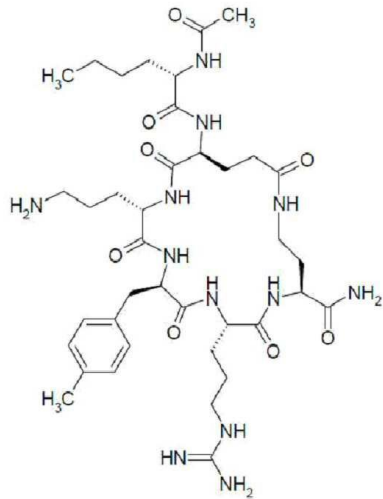


[0462]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	40
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	1
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	97%

[0463]

[0464] 9.63 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(4-Me)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:66)

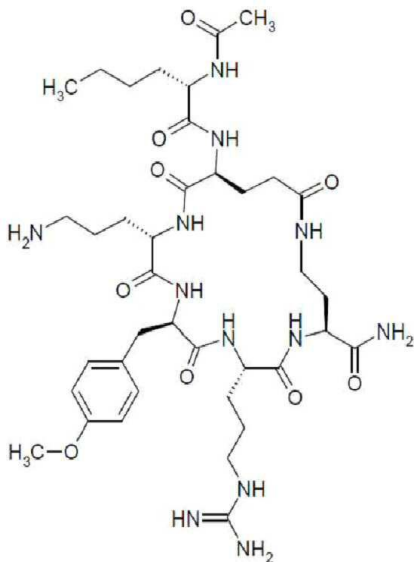


[0465]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	3
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.076
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	96%

[0466]

[0467] 9.64 Ac-N1e-사이클로(Glu-Orn-D-Phe(4-OMe)-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:67)

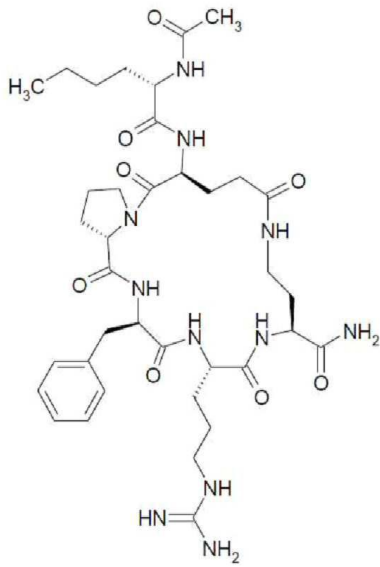


[0468]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	2
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.12
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	99%

[0469]

[0470] 9.65 Ac-N1e-사이클로(Glu-Pro-D-Phe-Arg-Dab)-NH₂(SEQ ID NO:68)

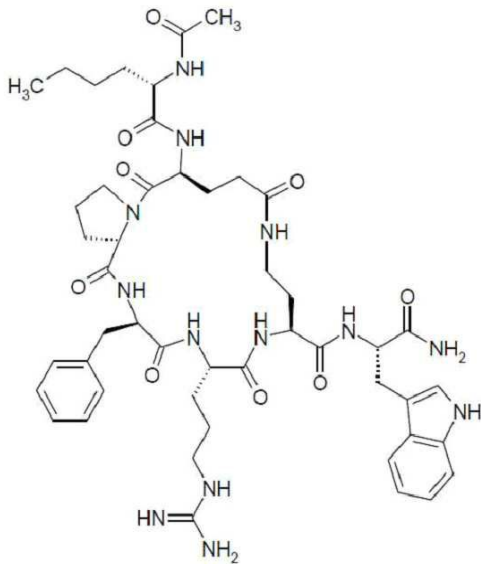


[0471]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	10000
MC-1 Ki(평균)	2250
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	332
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	102%

[0472]

[0473] 9.66 Ac-N1e-사이클로(Glu-Pro-D-Phe-Arg-Dab)-Trp-NH₂(SEQ ID NO:69)



[0474]

분석	결과
MC-4 Ki(평균)	185
MC-1 Ki(평균)	3
MC-1 EC ₅₀ (평균; cAMP HBL)	0.18
MC-1 E _{max} (평균; cAMP HBL)	97%

[0475]

[0476]

10. 본 발명에 사용된 다중-미립자 제형의 실시예.

[0477]

다음 기재된 로트의 제형을 제조하였다:

성분	양(g)								
	로트 22	로트 23	로트 24	로트 27	로트 31	로트 41	로트 40	로트 42	로트 49
유드라짓 L100-55		-	49.5	35.5	-	23.25	19.00	19.8	23.25
유드라짓 S100		-	-		49.5	23.00	15.00	29.7	23.00
유드라짓 L100	9.9	49.5	-		-	-	15.00	-	-
유드라짓 FS30D	-	-	-	12.0	-	3.75	-	-	3.75
펩티드 9.3	0.1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	1.00	0.5	-
아세트	70	350	350	350	350	350	350	350	350
물	-	-	-	-	5	10	10	10	-
메탄올	5	20	20	-	10	-	-	-	-
% 수율	97.7	98.1	96.9	96.8	98.9	95.6	97.2	97.6	97.4

[0478]

[0479]

다양한 로트를 약 1% 내지 2%(펩티드/중합체의 w/w)의 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드와 함께 로딩하였다. C-18 컬럼을 사용하는, HPLC 방법을, 다양한 산 및 pH 범위에서의 사이클릭 펩티드 방출 연구를 포함하는, 분석에 사용하였다. 마이크로입자의 약물 로딩 및 캡슐화 효율은 제조 공정 후에 결정하였다. 마이크로입자의 성능은 시험관내 방출 방법에 의해 특성 확인하였다.

[0480]

약물 로딩은 적절한 부피의 pH 7.5 내지 8.0 포스페이트 완충액(소듐 하이드록사이드를 이용하여 pH가 7.5로 조정된 0.5 mL 인산 함유 완충액 1 L)에 알려진 중량의 마이크로입자를 용해시킴으로써 결정하였다. 생성된 용액은 HPLC를 사용하여 약물에 대해 분석하였다. 캡슐화 효율(EE)을 위해, 마이크로입자를 0.1 M HCl로 행구고, 건조시키고 약물 로딩을 위해 기재된 바와 같이 사용하였다. 약물 로딩 및 EE 값은 약물 및 중합체 출발 중량에 기반하여 계산하였다. 약물 로딩은 99% 초과였고 제조된 모든 샘플의 캡슐화 효율은 95% 초과였다.

이론상 약물 로딩 (g)	실제 로딩 (g)	행금 후 캡슐화 효율 (%)
1.0	0.994	96.4%
1.2	1.191	97.7%
2.0	1.993	95.9%

[0481]

[0482]

실시예 9.3의 사이클릭 펩티드를 함유하는 유드라짓® 마이크로입자의 용해는, 0.1 M HCl pH 1.2, 또는 아세트이트 완충액 pH 4.5인, 산 500 mL로 시작하는 USP 장치 2를 사용하여 수행하였다. 약 1 g의 마이크로입자를 정확하게 칭량하고 37°C에서 2시간 동안 산에 현탁시켰다. 그 다음 매질의 pH를 한 시간 동안 pH 5.5로, 또 한 시간 동안 pH 6.8로 마지막으로 7시간 동안 pH 7.4로 순차적으로 조정하였다.

[0483] 도 4 내지 도 11은 다양한 유드라짓® 중합체 및 이들의 블렌드를 사용하여 제조된 마이크로입자로부터의 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드의 대표적인 방출 프로파일이다. 일반적으로, 약물의 방출은 pH 의존적이고 속도는 사용된 중합체의 유형에 의존한다.

[0484] 도 4 내지 도 8은 특정 유드라짓® 중합체 및 이들의 블렌드를 사용하여 제조된 마이크로입자로부터의 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드의 방출 프로파일을 나타낸다. 도 8에 나타난 바와 같이, 펩티드 방출은 pH 의존적이며, pH 4.5 내지 5.5에서 방출이 없고, pH 4.5 내지 7.5에서 대략 총 방출이 있었다.

[0485] 하나의 제품 표적 프로파일은 pH 5.5에서 약 20%로 시작하여 GI관 전체에 걸친 약물 방출이었다. 상이한 중합체를 사용하여 제조된 마이크로입자의 블렌드를 테스트하였다. 도 9는 블렌딩된 마이크로입자로부터 얻은 방출 프로파일을 나타낸다. 로트 29 40%, 로트 27 30% 및 로트 31 30%를 포함하는, 로트 38을 추가 개발을 위해 선택하였다. 제조 공정을 단순화하고 블렌드 균일성을 보장하기 위해, 블렌딩된 마이크로입자 로트 38에서와 동일한 비율로 중합체 유형을 공동-용해함으로써 많은 마이크로입자(로트 41)를 제조하고 마이크로입자 제조에 사용하여, 제형은 중량 기준으로 약 46.5% 유드라짓® L100-55, 46% 유드라짓® S100 및 7.5% 유드라짓® FS30D를 포함하였다. 도 10은 사전-블렌딩된 중합체로부터 제조되고 로트 38 마이크로입자 블렌드와 동일한 비율인 로트 41의 방출 프로파일을 나타낸다. 전임상 약동학 및 효능 연구에서 평가를 위해 이 로트를 선택하였다. 도 11은 로트 41(n=3)에 대한 반복 용해 프로파일을 나타낸다.

[0486] 로트 41에서와 같은 유드라짓® 중합체 블렌드를 함유하는 위약 마이크로입자(로트 49)를 제조하고 활성 로트 41에 대한 희석제로서 사용하고 전임상 래트 캡슐 크기 9에 충전하였다. 위약 및 활성 마이크로입자를 칭량하고 기하학적 희석으로 블렌딩하였다. 블렌드 균일성 테스트를 수행하고 마이크로입자를 17 mg 충전 중량을 함유하도록 전임상 캡슐에 충전하였다. 동물 모델에서 테스트하기 위해 100, 50, 20 또는 10 µg의 실시예 9.3 사이클릭 펩티드 강도를 함유하는 캡슐을 제조하였다. 충전된 모든 캡슐을 개별적으로 칭량하고, 중량을 기록하였다.

[0487] 11. 실험 모델.

[0488] 11.1 내인성 MC1r 작용제 ACTH(부신피질 자극 호르몬) 및 α-MSH(알파-멜라노코르틴 자극 호르몬)과 비교한 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드의 시험관내 선택성의 평가는 프랑스의 세레프(Cerep)에서 수행하였다. 결과는 다음과 같다:

	기능적 - CEREP(EC ₅₀ ; nM)				
	MC1r	MC2r	MC3r	MC4r	MC5r
α-MSH	4.47	>10,000	9.8	10.8	560
ACTH	980	4.8	390	350	4100
실시예 9.3	0.57	>10,000	>10,000	510	>10,000

[0489] 11.2 시험관내 활성 및 안전성 연구를 수행하였다. 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드는 α-MSH 및 ACTH에 필적하는 지질다당류-유도 TNF-α 저해를 입증하였다. 별도로, 유로핀스(Eurofins) 리드 프로파일에서는, 10 µM에서 72개의 시험관내 분석 중 어느 것에서도 활성이 검출되지 않았다.

[0491] 11.3 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드를 장 염증의 케놀라 삽입 래트 모델에서 평가하였으며, 여기서 디니트로벤젠 설펜산(DNBS)을 수컷, 200 g 위스타르(Wistar) 래트에 용액으로 직장 투여하여 장 내장의 염증을 유도하였다. 래트는 상행 결장의 근위 부분에 카테터를 이식하였으며, 이는 투약 접근을 위해 목의 뒤쪽으로 나갔다. 10 마리의 그룹에서, 래트에게 다음으로 투약한 후: DNBS 공격 24 h, 12 h, 및 2 h 전 및 6 h 후에 결장내 주사를 통해 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드 및 비히클(멸균수) 0.5 µg 및 5.0 µg, 7일차까지 연속 5일 동안 1일-2회 투약하였다. 케놀라 삽입하지 않은 대조군 래트에게 설파살라진(양성 대조군) 및 비히클(처리되지 않은 대조군)을 투여하였다. 도 1a 및 도 1b에 나타난 바와 같이, 장 염증의 DNBS 래트 모델에서 장의 내장에 전달된 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드는 설파살라진(표준 치료)만큼 활성이었고, 장 염증의 파라미터(결장 중량 및 염증 점수) 감소에 있어서, 처리되지 않은 대조군보다 우수하였다.

[0492] 11.4 결장 방출에 대하여 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드 함유 상기 섹션 10의 로트 41 경구 캡슐 제형의 약동학 및 약력학을 래트에서 평가하였다. 250 내지 350 그램의 중량, 7 내지 9주령의 총 24마리의 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 래트를 사용하였고, 하룻밤 동안 금식한 후 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드 0.1 mg을 함유하

는 단일 캡슐로 경구 투약하였고, 음식 및 물은 무제한급식하였다. 장 및 결장 내용물을 특정 시점(n=20) 및 테스트 후(n=4)에 수집하였다. 도 2에 나타난 바와 같이, 로트 41의 실시예 9.3 사이클릭 펩티드의 경구 제형은 결장에서 방출하였고 9시간 내에 래트의 장관을 통해 진행하였다.

[0493] 11.5 래트의 결장염 DNBS 모델에서, 실시예 9.3 사이클릭 펩티드 10 µg, 20 µg, 및 50 µg을 함유하는 로트 41의 경구 캡슐 제형은, 로트 49의 위약 비히클 및 설파살라진 처리와 비교하여, 1일 2회(bid) 투여로 평가하였다. 도 3a 및 도 3b에 나타난 바와 같이, 기준선-보정된 염증 점수 및 육안 손상 점수는 둘 모두 위약 비히클 대비 실시예 9.3 사이클릭 펩티드 50 µg을 함유하는 캡슐에서, 설파살라진과 유사한 정도로, 유의미하게 더 낮았다(개선됨). 혈장 분석은 어떤 전신의 실시예 9.3 사이클릭 펩티드도 검출하지 않았다.

[0494] 12. 인간 임상 연구.

[0495] C₁₄-표지된 실시예 9.3의 사이클릭 펩티드의 경구 제형을 로트 41에 대해 제형화하였다. 단일 경구 용량의 투여 후 원위 GI관에서의 실시예 9.3 펩티드의 방출 및 흡수를 평가하기 위해 C₁₄ 표지를 사용하였다. 유드라짓® L100-55, 유드라짓® S-100 및 유드라짓® FS30D 폴리메타크릴레이트의 조합을 선택하고 23.25:23.0:12.5의 중량비로 사용했으며, 여기서, 23.25:23:3.75의 중합체 중량비에 대해, L100-55 및 S-100의 중량은 고체 물질의 건조 중량이고, FS30D의 중량은 12.5 그램의 액체 FS30D가 3.75 그램 중합체를 함유하는 상업적으로 제조된 수성 제형의 것이었다. 폴리메타크릴레이트의 조합을 아세톤에 넣고 연장된 기간 동안 교반하였다. C₁₄-표지된 실시예 9.3 펩티드의 적절한 양을 물에 용해시키고 제조된 아세톤-폴리메타크릴레이트 용액과 혼합하고, 연장된 기간 동안 교반하고, 진공 하에 건조시켰다. 건조된 물질을 회수하고, 펩티드를 함유하지 않는 추가의 건조된 폴리메타크릴레이트 혼합물을 이용하여 희석하여 소정량의 물질에서 원하는 표적 농도를 얻고 원하는 직경으로 밀링하고 체질하였다. 체질된 물질을 젤라틴 크기 2 캡슐 내에 넣어 경구 제형을 제공하였다.

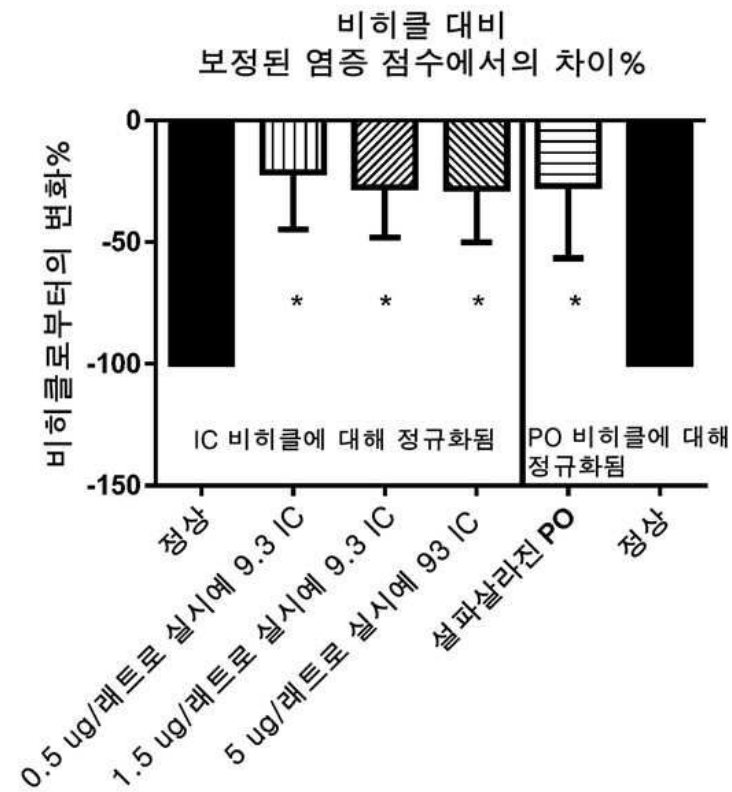
[0496] 경구 제형을, 각각 4명의 대상체로 구성된 6개의 코호트로 나눈, 24명의 대상체에게 마이크로 용량 수준으로 투여하였다. 코호트 1 내지 5의 대상체는 투약 후 5, 8, 11, 14 및 17시간에 완하제를 받았으며, 코호트 6의 대상체는 완하제를 받지 않았다. 실시예 9.3 펩티드 및, N-말단이 없는 산을 갖는, 실시예 9.3 펩티드의 대사산물, 실시예 9.26의 펩티드의 존재에 대한 분석을 포함하여, 모든 코호트의 대상체에 대해 혈액, 소변 및 대변 샘플의 약동학적 분석을 수행하였다.

[0497] 중합체 매트릭스로부터의 펩티드 방출 후에만 실시예 9.3의 C-말단 아미드의 실시예 9.26의 산으로의 전환이 발생할 수 있기 때문에, 실시예 9.26 펩티드의 존재는 중합체 매트릭스로부터의 실시예 9.3 펩티드의 방출의 증거를 제공한다. 실시예 9.3 및 실시예 9.26 둘 모두의 펩티드는 분석된 대변 샘플에서 유의미하고 거의 동일한 수준으로 발견되었다. 추가로, 실시예 9.3 또는 실시예 9.26의 어떠한 온전한 펩티드도 혈장 또는 소변에서 발견되지 않았다. 소변에서 확인된 유일한 방사성 물질은 C₁₄ 표지된 페닐알라닌이었다. 이들 결과는 상부 GI까지의 약물 제품의 유의미한 보호 및 약물 제품의 뒤따르는 방출을 갖는 결장으로의 전달을 나타낸다. 추가로, 혈장 또는 소변 샘플에서 실시예 9.3 또는 실시예 9.26의 검출 가능한 펩티드가 없음으로써 증명된 바와 같이 전신 순환으로 흡수된 약물 제품은 없었다.

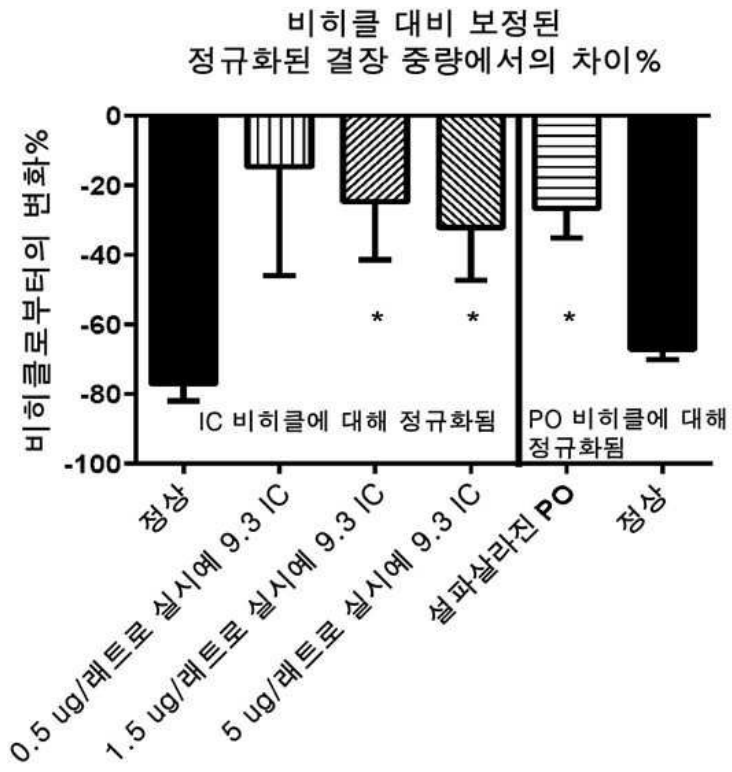
[0498] 본 발명이 이들 바람직한 구현예를 구체적 참조하여 상세하게 설명되었지만, 다른 구현예가 동일한 결과를 달성할 수 있다. 본 발명의 변형 및 수정은 당업자에게 자명할 것이며 이러한 수정 및 균등물을 모두 포함하도록 의도된다. 상기 인용된 모든 참고 문헌, 출원, 특허, 및 간행물의 전체 개시 내용은 본원에 참조로서 포함된다.

도면

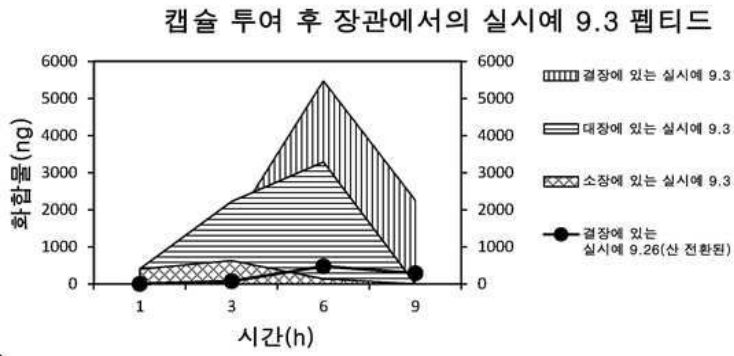
도면1a



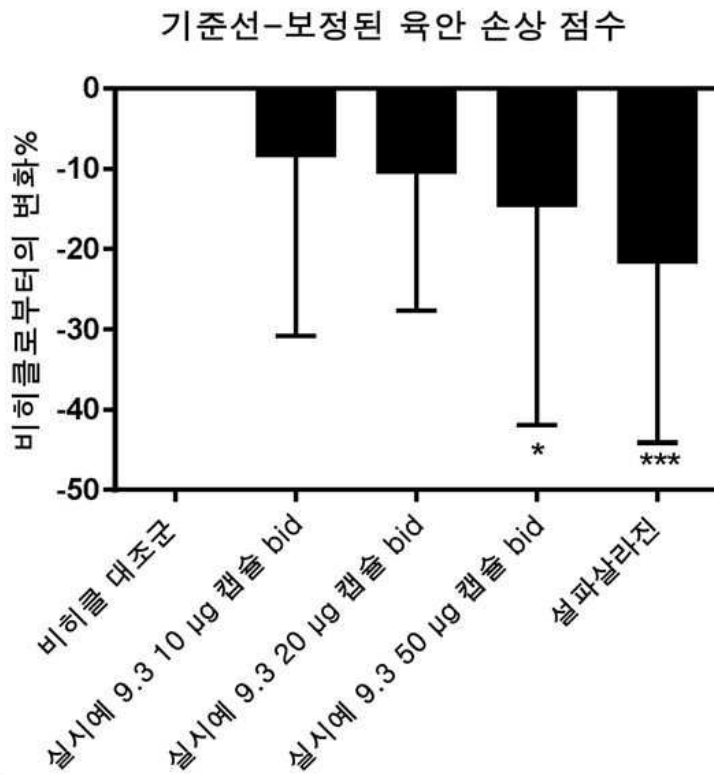
도면1b



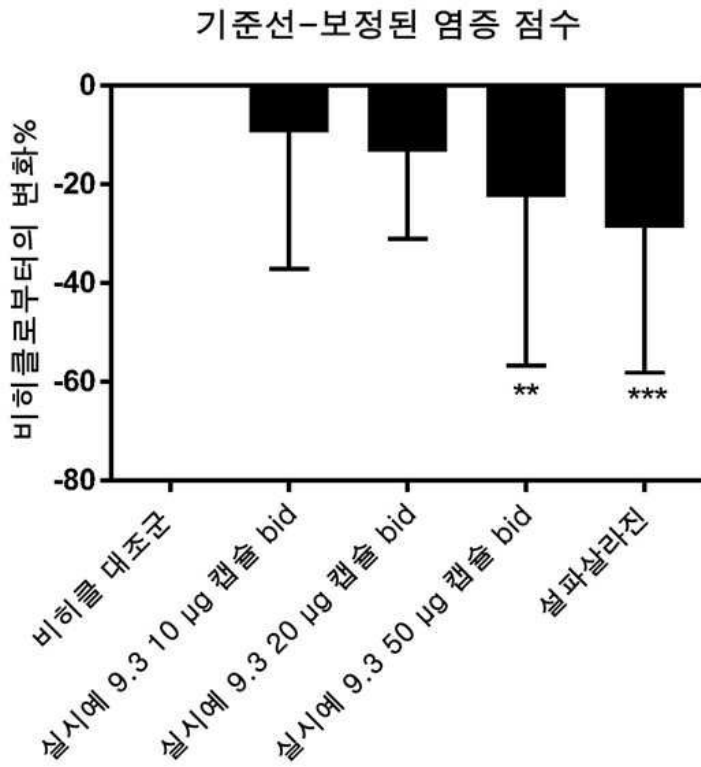
도면2



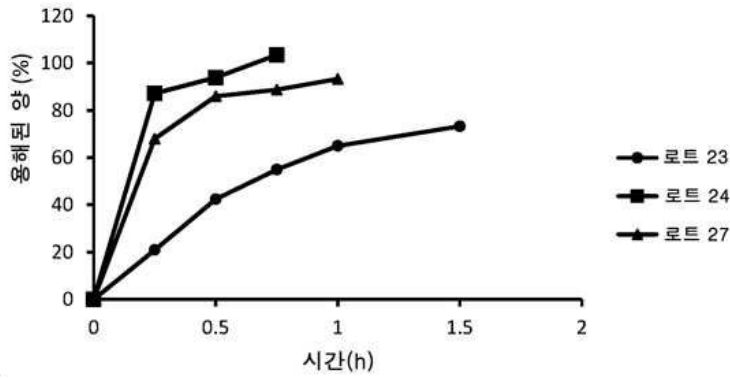
도면3a



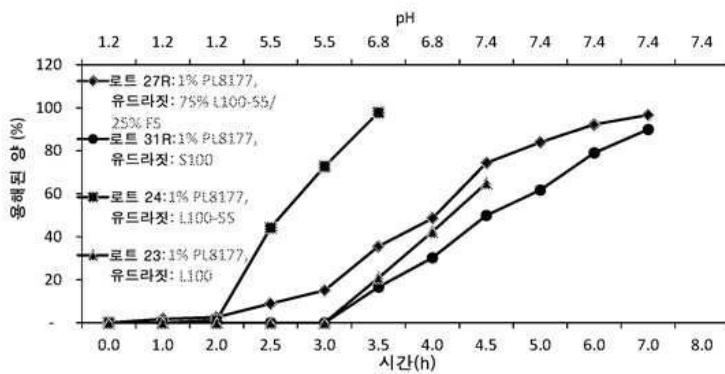
도면3b



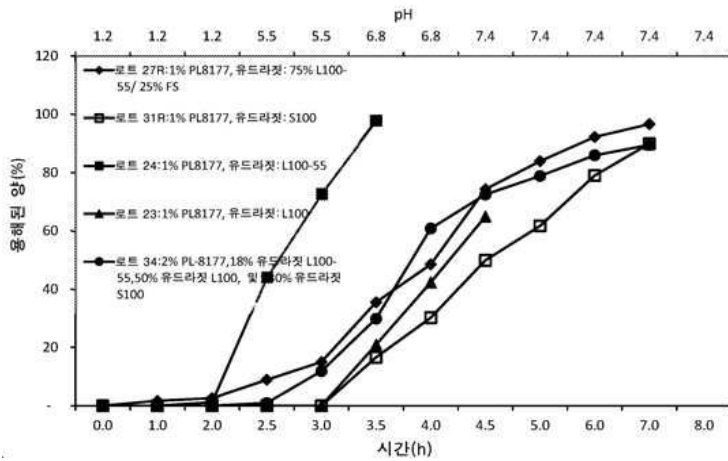
도면4



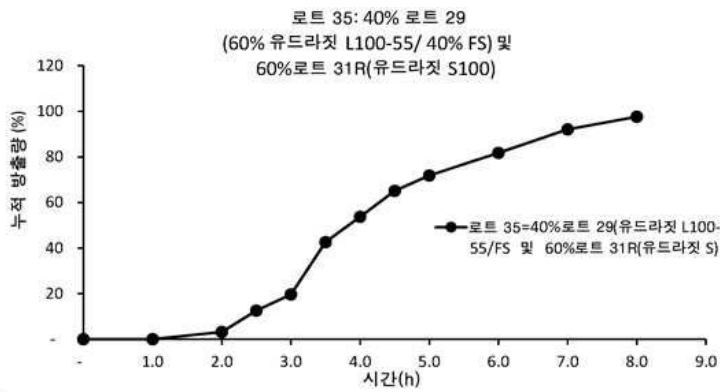
도면5



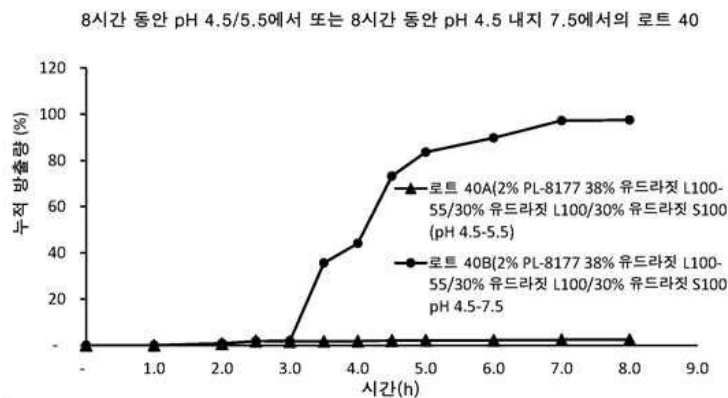
도면6



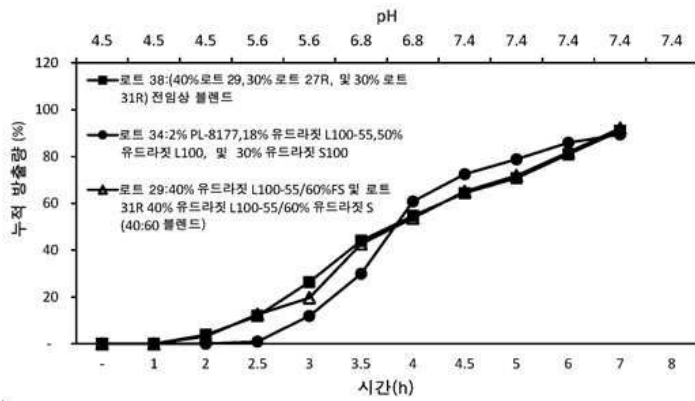
도면7



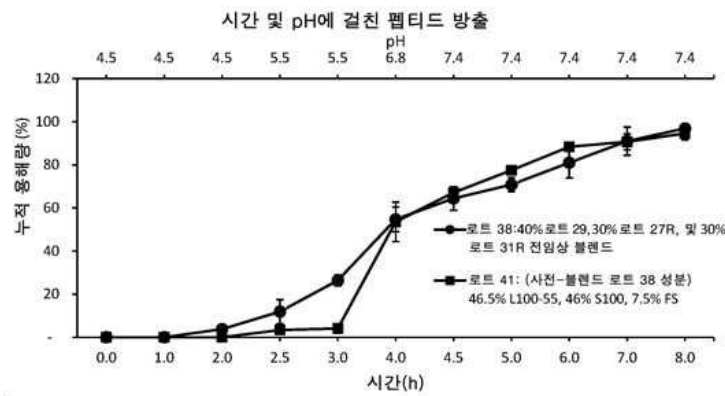
도면8



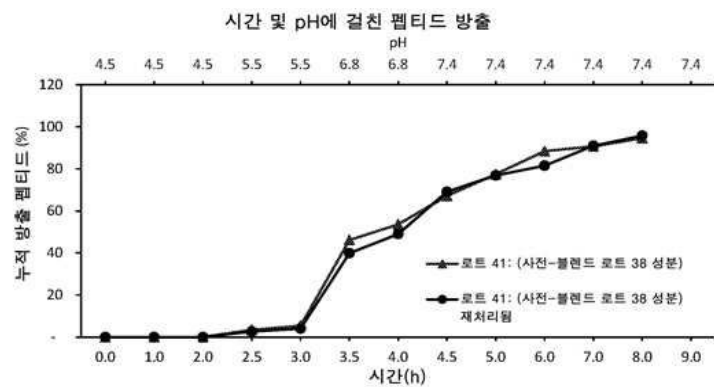
도면9



도면10



도면11



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Palatin Technologies, Inc.

Dodd, John H.

Dordunoo, Stephen Kwaku

<120> Melanocortin Receptor-Specific Peptide Formulations and Methods

for Gastrointestinal Tract-Specific Delivery

<130> 1903-187
 <150> 62/647000
 <151> 2018-03-23
 <160> 69
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Derived from Homo sapiens sequence His-Phe-Arg-Trp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any amino acid

<400> 1

His Phe Arg Xaa Trp

1 5

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthetic analog of SEQ ID NO:2

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 2

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val

1 5 10

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDATION

<400> 3

Ser Tyr Ser Xaa Glu His Xaa Arg Trp Gly Lys Pro Val

1 5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 4

Xaa Glu His Xaa Arg Lys Trp

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 5

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 6

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dap
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 7
 Xaa Asp His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge Through disulfide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 8

Xaa Cys His Xaa Arg Cys Trp

1 5

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Orn

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 9

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 11
 Xaa Glu His Phe Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 12
 <211> 7

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> D-Nal 1

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 12

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa

1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N1e

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Nal 2
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 13
 Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa
 1 5
 <210> 14
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> D-Nal 2
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 14

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa

1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 15

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 16
 Phe Glu His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 17
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Succinic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(5)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 17

Xaa His Phe Arg Xaa Trp

1 5

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Terminal CH₃-(CH₂)₂-C(=O)-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 18

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Terminal CH₃-(CH₂)₃-C(=O)-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 19

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Terminal CH₃-(CH₂)₄-C(=O)-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 20
 Glu His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 21
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-Terminal CH₃-(CH₂)₅-C(=O)-

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(5)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 21
 Glu His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 22
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Terminal cyclo-propanoyl-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 22

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 23

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Terminal cyclo-hexanoyl-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 23

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 24

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-Terminal cycopentyl acetyl-

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 24

Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-Terminal cyclohexyl acetyl-

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(5)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 25
 Glu His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 26
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-Terminal phenyl acetyl-

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(5)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)

<223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 26
 Glu His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 27
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-Terminal phenyl propanoyl-

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(5)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 27
 Glu His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 28

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(7)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 28

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Ala

1 5

<210> 29
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dap
 <400> 29
 Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 30
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLTATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Dab
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge through -C(=O)-(CH2)2-C(=O)-
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)

<223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 30
 Xaa Xaa His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5

 <210> 31
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Dap
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge Through -C(=O)-(CH₂)₂-C(=O)-
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

 <223> Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 31

Xaa Xaa His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N1e

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Dab

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge Through $-C(=O)-(CH_2)_2-C(=O)-$

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dap

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 32

Xaa Xaa His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><

221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Nal 1

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 33

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Xaa

1 5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<400> 34

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 35

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 35

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 36

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 36

Xaa Glu His Xaa Ala Xaa

1 5

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 37

Xaa Glu His Xaa Gly Xaa Trp

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 38

Xaa Glu His Xaa Ala Xaa Trp

1 5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 39

Xaa Glu Ala Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 40

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 40
 Xaa Glu Arg Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 41
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Cit
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 41

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 42

Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Lys

1 5

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 43

Xaa Glu Lys Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Dab

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 44

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 45
 Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 46
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><
 221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Dap
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge Through -C(=O)-(CH2)2-C(=O)-
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 46
 Xaa Xaa His Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 47
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 47
 Xaa Glu His Xaa Arg Xaa
 1 5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 48

Xaa Glu His Xaa Ala Xaa

1 5

<210> 49

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(5)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223>

> AMIDATION

<400> 49

Xaa Glu His Xaa Xaa

1 5

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 50

Xaa Glu His Xaa Gly Xaa Trp

1 5

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION
 <400> 51
 Xaa Glu His Xaa Ala Xaa Trp
 1 5
 <210> 52
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 52
 Xaa Glu Ala Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 53
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><
 221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 53
 Xaa Glu Arg Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 54
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Cit

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 54

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 55
 Xaa Glu His Xaa Arg Xaa Lys
 1 5
 <210> 56
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> AMIDATION
 <400> 56

Xaa Glu Lys Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Dab

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 57

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp

1 5

<210> 58

<211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Orn
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)

 <223> AMIDATION
 <400> 58
 Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa Trp
 1 5
 <210> 59
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 59

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(2-C1)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 60

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 61

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe(3-C1)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 61
 Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa
 1 5
 <210> 62
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Orn
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe(4-C1)
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 62

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(2-F)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 63

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 64

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(4-F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 64

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 65
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> ACETYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(6)
 <223> Cyclic Bridge
 <220><221> MOD_RES

 <222> (3)..(3)
 <223> Orn
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Phe(3,4-F)
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Dab
 <220><221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> AMIDATION
 <400> 65
 Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa
 1 5
 <210> 66
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(4-Me)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 66

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 67

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Orn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe(4-OMe)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 67

Xaa Glu Xaa Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 68

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> AMIDATION

<400> 68

Xaa Glu Pro Xaa Arg Xaa

1 5

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic melanocortin-1 receptor-specific peptide of invention

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ACETYLTATION

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(6)

<223> Cyclic Bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-Phe

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Dab

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> AMIDATION

<400> 69

Xaa Glu Pro Xaa Arg Xaa Trp

1

5