

청구범위

- [청구항 1] 글루카곤 수용체, GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 수용체, 및 GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 수용체에 대해 활성을 가지는 분리된 펩타이드를 포함하며,
 상기 펩타이드는 하기 일반식 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 것인, 고지혈증의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물:
 Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (일반식 1, 서열번호 103)
 상기 일반식 1에서, Xaa1은 히스티딘 (His, H), 4-이미다조아세틸 (CA), 또는 티로신 (Tyr, Y)이고, Xaa2는 글리신 (Gly, G), 알파-메틸-글루탐산, 또는 Aib (aminoisobutyric acid)이며, Xaa3은 글루탐산 (Glu, E) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고, Xaa7은 트레오닌 (Thr, T) 또는 이소류신 (Ile, I)이며, Xaa10은 류신 (Leu, L), 티로신 (Tyr, Y), 리신 (Lys, K), 시스테인 (Cys, C), 또는 발린 (Val, V)이고, Xaa12는 리신 (Lys, K), 세린 (Ser, S), 또는 이소류신 (Ile, I)이며, Xaa13은 글루타민 (Gln, Q), 티로신 (Tyr, Y), 알라닌 (Ala, A), 또는 시스테인 (Cys, C)이고, Xaa14는 류신 (Leu, L), 메티오닌 (Met, M), 또는 티로신 (Tyr, Y)이며, Xaa15는 시스테인 (Cys, C), 아스파르트산 (Asp, D), 글루탐산 (Glu, E), 또는 류신 (Leu, L)이며, Xaa16은 글리신 (Gly, G), 글루탐산 (Glu, E), 또는 세린 (Ser, S)이고, Xaa17은 글루타민 (Gln, Q), 아르기닌 (Arg, R), 이소류신 (Ile, I), 글루탐산 (Glu, E), 시스테인 (Cys, C), 또는 리신 (Lys, K)이며, Xaa18은 알라닌 (Ala, A), 글루타민 (Gln, Q), 아르기닌 (Arg, R), 또는 히스티딘 (His, H)이고, Xaa19는 알라닌 (Ala, A), 글루타민 (Gln, Q), 시스테인 (Cys, C), 또는 발린 (Val, V)이며, Xaa20은 리신 (Lys, K), 글루타민 (Gln, Q), 또는 아르기닌 (Arg, R)이고, Xaa21은 글루탐산 (Glu, E), 글루타민 (Gln, Q), 류신 (Leu, L), 시스테인 (Cys, C), 또는 아스파르트산 (Asp, D)이며, Xaa23은 이소류신 (Ile, I) 또는 발린 (Val, V)이고, Xaa24는 알라닌 (Ala, A), 글루타민 (Gln, Q), 시스테인 (Cys, C), 아스파라긴 (Asn, N), 아스파르트산 (Asp, D), 또는 글루탐산 (Glu, E)이며, Xaa27은 발린 (Val, V), 류신 (Leu, L), 리신 (Lys, K), 또는 메티오닌 (Met, M)이고, Xaa28은 시스테인 (Cys, C), 리신 (Lys, K), 알라닌 (Ala, A), 아스파라긴 (Asn, N), 또는 아스파르트산 (Asp, D)이며, Xaa29는 시스테인 (Cys, C), 글리신 (Gly, G), 글루타민 (Gln, Q), 트레오닌 (Thr, T), 글루탐산 (Glu, E), 또는 히스티딘 (His, H)이고, Xaa30은 시스테인 (Cys, C), 글리신 (Gly, G), 리신 (Lys, K), 또는 히스티딘 (His, H)이거나, 부존재하며,
 R1은 시스테인 (Cys, C), GKKNDWKHNIT (서열번호 106),

m-SSGAPPPS-n (서열번호 107), 또는 m-SSGQPPPS-n (서열번호 108)이거나, 부존재하며,

여기서, m은 -Cys-, -Pro-, 또는 -Gly-Pro-이고, n은 -Cys-, -Gly-, -Ser-, 또는 -His-Gly-이거나, 부존재함.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 일반식 1에서, Xaa14는 류신 또는 메티오닌이며, Xaa15는 시스테인, 아스파르트산, 또는 류신인, 약학적 조성물.

[청구항 3] 제 1항에 있어서, 상기 일반식 1에서, Xaa2는 글리신, 알파-메틸-글루탐산, 또는 Aib이고, Xaa7은 트레오닌이며, Xaa10은 티로신, 시스테인, 또는 발린이고, Xaa12는 리신 또는 이소류신이며, Xaa13은 티로신, 알라닌, 글루타민, 또는 시스테인이고, Xaa14는 류신, 시스테인, 또는 메티오닌이며, Xaa15는 시스테인, 류신, 글루탐산, 또는 아스파르트산이고, Xaa17은 글루타민, 아르기닌, 이소류신, 시스테인, 글루탐산, 또는 리신이며, Xaa18은 알라닌, 글루타민, 아르기닌, 또는 히스티딘이고, Xaa19는 알라닌, 글루타민, 발린, 또는 시스테인이며, Xaa20은 리신, 아르기닌, 또는 글루타민이고, Xaa21은 글루탐산, 글루타민, 류신, 시스테인, 또는 아스파르트산이며, Xaa23은 이소류신 또는 발린이고, Xaa24는 시스테인, 알라닌, 글루타민, 아스파라긴, 글루탐산, 또는 아스파르트산이며, Xaa27은 류신 또는 리신인, 약학적 조성물.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 하기 일반식 2로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드인, 약학적 조성물:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40
(일반식 2, 서열번호 104)

상기 일반식 2에서, Xaa1은 4-이미다조아세틸, 히스티딘, 또는 티로신이고, Xaa2는 글리신, 알파-메틸-글루탐산, 또는 Aib이며, Xaa10은 티로신, 또는 시스테인이고, Xaa13은 알라닌, 글루타민, 티로신, 또는 시스테인이며, Xaa14는 류신, 메티오닌, 또는 티로신이고, Xaa15는 아스파르트산, 글루탐산, 또는 류신이며, Xaa16은 글리신, 글루탐산, 또는 세린이고, Xaa17은 글루타민, 아르기닌, 이소류신, 글루탐산, 시스테인, 또는 리신이며, Xaa18은 알라닌, 글루타민, 아르기닌, 또는 히스티딘이고, Xaa19는 알라닌, 글루타민, 시스테인, 또는 발린이며, Xaa20은 리신, 글루타민, 또는 아르기닌이고, Xaa21은 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 류신, 또는 아스파르트산이며, Xaa23은 이소류신 또는 발린이고, Xaa24는 시스테인, 알라닌, 글루타민, 아스파라긴, 또는 글루탐산이며, Xaa28은 리신, 시스테인, 아스파라긴, 또는 아스파르트산이고, Xaa29는 글리신, 글루타민, 시스테인, 또는 히스티딘이며, Xaa30은 시스테인, 글리신, 리신,

또는 히스티딘이고, Xaa31은 프롤린 또는 시스테인이며, Xaa40은 시스테인이거나, 부존재함.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 일반식 1에서, Xaa2는 글리신, 알파-메틸-글루탐산, 또는 Aib이고, Xaa7은 트레오닌이며, Xaa10은 티로신, 시스테인, 또는 발린이고, Xaa12는 리신 또는 이소류신이며, Xaa13은 티로신, 알라닌, 또는 시스테인이고, Xaa14는 류신 또는 메티오닌이며, Xaa15는 시스테인 또는 아스파르트산이고, Xaa17은 글루타민, 아르기닌, 이소류신, 시스테인, 또는 리신이며, Xaa18은 알라닌, 아르기닌, 또는 히스티딘이고, Xaa19는 알라닌, 글루타민, 또는 시스테인이며, Xaa20은 리신 또는 글루타민이고, Xaa21은 글루탐산, 시스테인, 또는 아스파르트산이며, Xaa23은 발린이고, Xaa24는 알라닌, 글루타민, 시스테인, 아스파라긴, 또는 아스파르트산이며, Xaa27은 류신 또는 리신인, 약학적 조성물.

[청구항 6] 제2항에 있어서, 상기 일반식 2에서, Xaa13은 알라닌, 티로신, 또는 시스테인이고, Xaa15는 아스파르트산 또는 글루탐산이며, Xaa17은 글루타민, 아르기닌, 시스테인, 또는 리신이고, Xaa18은 알라닌, 아르기닌, 또는 히스티딘이며, Xaa21은 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 또는 아스파르트산이고, Xaa23은 이소류신 또는 발린이며, Xaa24는 시스테인, 글루타민, 또는 아스파라긴이고, Xaa28은 시스테인, 아스파라긴, 또는 아스파르트산이며, Xaa29는 글루타민, 시스테인, 또는 히스티딘이고, Xaa30은 시스테인, 리신, 또는 히스티딘인, 약학적 조성물.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 일반식 1에서, Xaa2는 알파-메틸-글루탐산 또는 Aib이고, Xaa7은 트레오닌이며, Xaa10은 티로신 또는 시스테인이고, Xaa12는 리신 또는 이소류신이며, Xaa13은 티로신, 알라닌, 또는 시스테인이고, Xaa14는 류신 또는 메티오닌이며, Xaa15는 시스테인 또는 아스파르트산이고, Xaa16은 글루탐산이며, Xaa17은 아르기닌, 이소류신, 시스테인, 또는 리신이고, Xaa18은 알라닌, 아르기닌, 또는 히스티딘이며, Xaa19는 알라닌, 글루타민, 또는 시스테인이고, Xaa20은 리신 또는 글루타민이며, Xaa21은 글루탐산 또는 아스파르트산이고, Xaa23은 발린이며, Xaa24는 글루타민, 아스파라긴, 또는 아스파르트산이고, Xaa27은 류신이며, Xaa28은 시스테인, 알라닌, 아스파라긴, 또는 아스파르트산인, 약학적 조성물.

[청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 일반식 1에서, Xaa1은 히스티딘 또는 4-이미다조아세틸이고, Xaa2는 알파-메틸-글루탐산 또는 Aib이며, Xaa3은 글루타민이고, Xaa7은 트레오닌이며, Xaa10은 티로신이고, Xaa12는 이소류신이며, Xaa13은 알라닌 또는 시스테인이고, Xaa14는 메티오닌이며, Xaa15는 아스파르트산이고, Xaa16은 글루탐산이며, Xaa17은 이소류신 또는 리신이고, Xaa18은 알라닌 또는 히스티딘이며, Xaa19는 글루타민 또는 시스테인이고, Xaa20은 리신이며, Xaa21은

아스파르트산이고, Xaa23은 발린이며, Xaa24는 아스파라긴이고, Xaa27은 류신이며, Xaa28은 알라닌 또는 아스파라긴이고, Xaa29는 글루타민 또는 트레오닌이며, Xaa30은 시스테인 또는 리신이거나, 부존재하는, 약학적 조성물.

- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 하기 일반식 3의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드인, 약학적 조성물:
 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (일반식 3, 서열번호 105),
 상기 일반식 3에서, Xaa1은 히스티딘 또는 티로신이고, Xaa2는 알파-메틸-글루탐산 또는 Aib이며, Xaa13은 알라닌, 티로신 또는 시스테인이고, Xaa17은 아르기닌, 시스테인, 또는 리신이며, Xaa18은 알라닌 또는 아르기닌이고, Xaa19는 알라닌 또는 시스테인이며, Xaa21은 글루탐산 또는 아스파르트산이고, Xaa24는 글루타민 또는 아스파라긴이며, Xaa28은 시스테인 또는 아스파르트산이고, Xaa29는 시스테인, 히스티딘, 또는 글루타민이며, Xaa30은 시스테인 또는 히스티딘이고, Xaa31은 프롤린 또는 시스테인이며, Xaa40은 시스테인 또는 부존재함.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 R1은 시스테인, GKKNWVKHNIT (서열번호 106), CSSGQPPPS (서열번호 109), GPSSGAPPPS (서열번호 110), GPSSGAPPPSC (서열번호 111), PSSGAPPPS (서열번호 112), PSSGAPPPSG (서열번호 113), PSSGAPPPSHG (서열번호 114), PSSGAPPPSS (서열번호 115), PSSGQPPPS (서열번호 116), 또는 PSSGQPPPS (서열번호 117)이거나, 부존재하는, 약학적 조성물.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 102로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는, 약학적 조성물.
- [청구항 12] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일반식에서 N-말단으로부터 16번 아미노산과 20번 아미노산은 서로 고리를 형성하는, 약학적 조성물.
- [청구항 13] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩타이드는 이의 C-말단이 아미드화된, 약학적 조성물.
- [청구항 14] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 LDL 흡수 증가, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) 활성 억제, 및 지방산 분해 촉진 효과 중 어느 하나 이상의 효과를 갖는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 15] 하기 화학식 1로 표시되는 결합체를 포함하는 고지혈증의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물로서,

[화학식 1]

X - La - F

여기서,

X는, 상기 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는, 펩타이드이고,

L은, 폴리에틸렌 글리콜이며,

a는, 0 또는 자연수이며, 다만 a가 2 이상일 때, 각각의 L은 서로 독립적이고,

F는, 면역글로불린 Fc 영역이며;

상기 펩타이드는 하기 일반식 1로 표시되는 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드임:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (일반식 1, 서열번호 103)

상기 일반식 1에서,

Xaa1은 히스티딘 (His, H), 4-이미다조아세틸 (CA), 또는 티로신 (Tyr, Y)이고,

Xaa2는 글리신 (Gly, G), 알파-메틸-글루탐산, 또는 Aib (aminoisobutyric acid)이며,

Xaa3은 글루탐산 (Glu, E) 또는 글루타민 (Gln, Q)이고,

Xaa7은 트레오닌 (Thr, T) 또는 이소류신 (Ile, I)이며,

Xaa10은 류신 (Leu, L), 티로신 (Tyr, Y), 리신 (Lys, K), 시스테인 (Cys, C), 또는 발린 (Val, V)이고,

Xaa12는 리신 (Lys, K), 세린 (Ser, S), 또는 이소류신 (Ile, I)이며,

Xaa13은 글루타민 (Gln, Q), 티로신 (Tyr, Y), 알라닌 (Ala, A), 또는 시스테인 (Cys, C)이고,

Xaa14는 류신 (Leu, L), 메티오닌 (Met, M), 또는 티로신 (Tyr, Y)이며,

Xaa15는 시스테인 (Cys, C), 아스파르트산 (Asp, D), 글루탐산 (Glu, E), 또는 류신 (Leu, L)이며,

Xaa16은 글리신 (Gly, G), 글루탐산 (Glu, E), 또는 세린 (Ser, S)이고,

Xaa17은 글루타민 (Gln, Q), 아르기닌 (Arg, R), 이소류신 (Ile, I), 글루탐산 (Glu, E), 시스테인 (Cys, C), 또는 리신 (Lys, K)이며,

Xaa18은 알라닌 (Ala, A), 글루타민 (Gln, Q), 아르기닌 (Arg, R), 또는 히스티딘 (His, H)이고,

Xaa19는 알라닌 (Ala, A), 글루타민 (Gln, Q), 시스테인 (Cys, C), 또는 발린 (Val, V)이며,

Xaa20은 리신 (Lys, K), 글루타민 (Gln, Q), 또는 아르기닌 (Arg, R)이고,

Xaa21은 글루탐산 (Glu, E), 글루타민 (Gln, Q), 류신 (Leu, L), 시스테인

(Cys, C), 또는 아스파르트산 (Asp, D)이며,
 Xaa23은 이소류신 (Ile, I) 또는 발린 (Val, V)이고,
 Xaa24는 알라닌 (Ala, A), 글루타민 (Gln, Q), 시스테인 (Cys, C),
 아스파라긴 (Asn, N), 아스파르트산 (Asp, D), 또는 글루탐산 (Glu, E)이며,
 Xaa27은 발린 (Val, V), 류신 (Leu, L), 리신 (Lys, K), 또는 메티오닌 (Met, M)이고,
 Xaa28은 시스테인 (Cys, C), 리신 (Lys, K), 알라닌 (Ala, A), 아스파라긴 (Asn, N), 또는 아스파르트산 (Asp, D)이며,
 Xaa29는 시스테인 (Cys, C), 글리신 (Gly, G), 글루타민 (Gln, Q), 트레오닌 (Thr, T), 글루탐산 (Glu, E), 또는 히스티딘 (His, H)이고,
 Xaa30은 시스테인 (Cys, C), 글리신 (Gly, G), 리신 (Lys, K), 또는 히스티딘 (His, H)이거나, 부존재하며,
 R1은 시스테인 (Cys, C), GKKNDWKHNIT (서열번호 106),
 m-SSGAPPPS-n (서열번호 107), 또는 m-SSGQPPPS-n (서열번호 108)이거나, 부존재하며,
 여기서,
 m은 -Cys-, -Pro-, 또는 -Gly-Pro-이고,
 n은 -Cys-, -Gly-, -Ser-, 또는 -His-Gly-이거나, 부존재함.

[청구항 16] 제15항에 있어서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG Fc 영역인, 약학적 조성물.

[청구항 17] 제15항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 LDL 흡수 증가, 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) 활성 억제, 및 지방산 분해 촉진 효과 중 어느 하나 이상의 효과를 갖는 것인, 약학적 조성물.

[청구항 18] 제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물 투여 후 24시간 내지 48시간 후의 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR)의 활성이 50% 미만인 것인, 약학적 조성물.

[청구항 19] 제1항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 혈중 LDL 농도 및 중성지방 농도를 감소시키는 것인, 약학적 조성물.