



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월14일  
(11) 등록번호 10-2455171  
(24) 등록일자 2022년10월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/26 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 38/26 (2013.01)  
A61K 47/543 (2017.08)  
(21) 출원번호 10-2016-7019026  
(22) 출원일자(국제) 2014년12월17일  
심사청구일자 2019년12월17일  
(85) 번역문제출일자 2016년07월14일  
(65) 공개번호 10-2016-0093074  
(43) 공개일자 2016년08월05일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/070977  
(87) 국제공개번호 WO 2015/095406  
국제공개일자 2015년06월25일  
(30) 우선권주장  
61/917,816 2013년12월18일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02006097537 A2\*  
Lorenz 등, Bioorganic & Medicinal Chemistry  
Letters. 23 (2013) 4011-4018\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
더 스크립스 리서치 인스티튜트  
미국 캘리포니아주 92037 라 줄라 노스 토리 파  
인 로드 10550  
(72) 발명자  
헨 웨이준  
미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 시드니 라 플  
레이스 13453  
양 썬유  
미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 코스타 베르데  
블러바드 8840 아파트먼트 3343  
(74) 대리인  
(뒷면에 계속)  
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 이예리

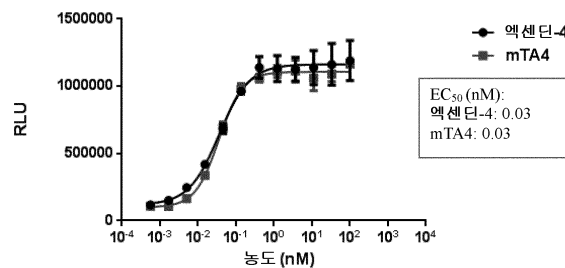
(54) 발명의 명칭 변형된 치료제, 스테이플드 펩티드 지질 접합체, 및 이의 조성물

(57) 요약

치료제의 반감기를 연장하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 변형된 치료제(mTA: modified therapeutic agent)는 치료제, 스테이플, 및 반감기 연장 분자를 포함한다. 본원에 개시된 mTA는 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

대표도 - 도8

루시퍼라제 분석-GLP1R



(52) CPC특허분류

*A61K 47/554* (2017.08)

*A61K 47/60* (2017.08)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61K 9/0021* (2013.01)

*A61K 9/703* (2013.01)

(72) 발명자

**조우 후아페이**

미국 92122 캘리포니아주 샌디에고 라드클리프 레  
인 3898

**숄츠 피터 지.**

미국 92037 캘리포니아주 라졸라 라졸라 란초 로드  
1650

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

서열 번호 30-32 및 35-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열, 스테이플, 및 반감기 연장 분자를 포함하는 조성물로서, 상기 아미노산 서열이 상기 아미노산 서열 내의 2개의 시스테인 잔기를 통해 상기 스테이플에 공유적으로 부착되고, 상기 반감기 연장 분자가 상기 스테이플에 공유적으로 부착되며, 상기 조성물의 반감기가 상기 아미노산 서열 단독의 반감기보다 더 긴 것인 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 반감기 연장 분자가 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 반감기 연장 분자가 지질을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 4**

제2항에 있어서, 반감기 연장 분자가 지질 및 폴리글리콜 영역을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 5**

제2항에 있어서, 반감기 연장 분자가 폴리글리콜 영역을 포함하는 것인 조성물.

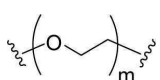
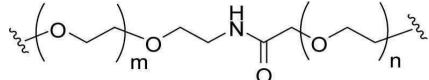
**청구항 6**

제2항에 있어서, 지질이 스테롤, 담즙산, 비타민 E, 지방이산(fatty di-acid), 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 또는 지방 알코올, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 7**

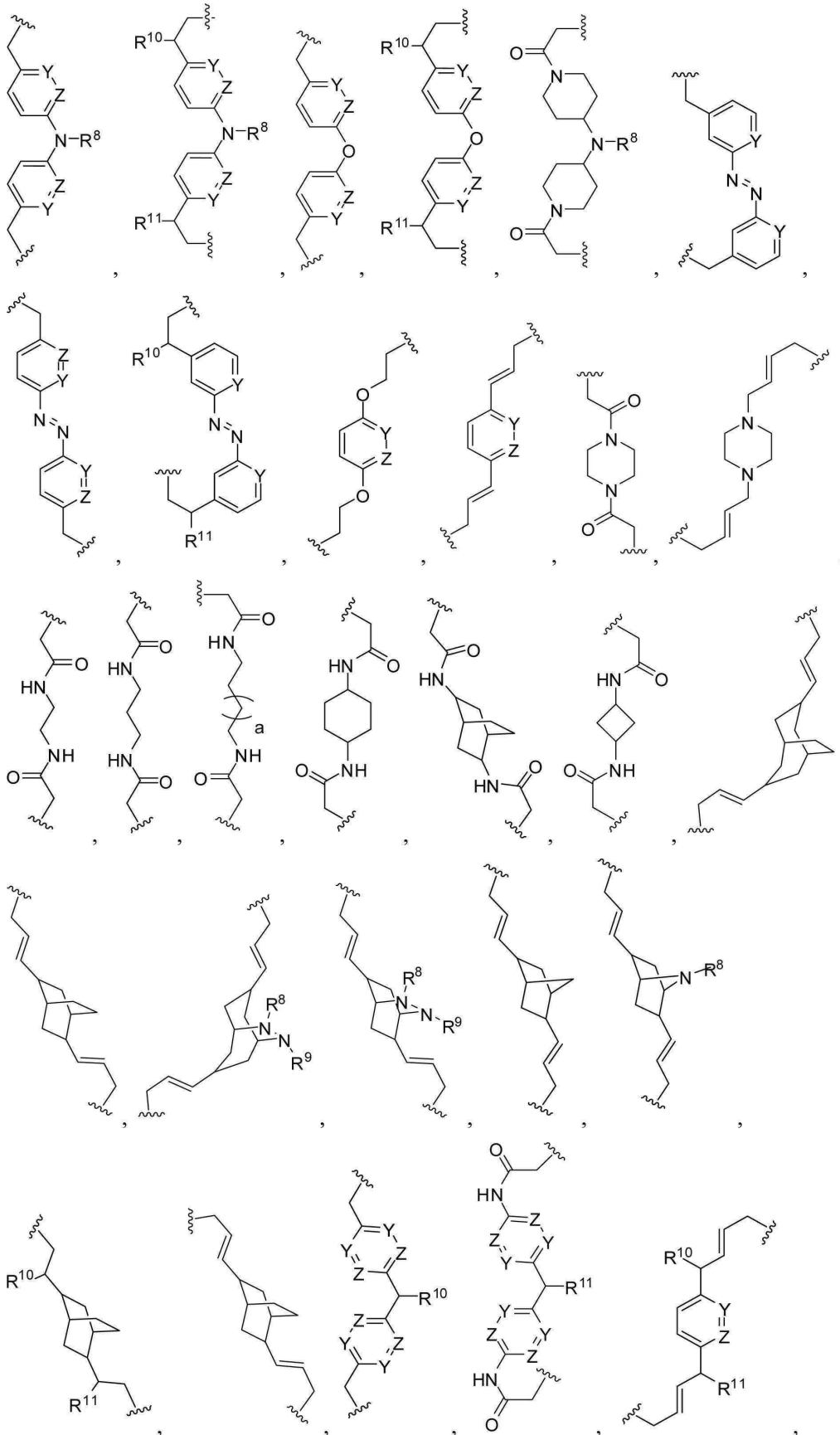
제2항에 있어서, 폴리글리콜 영역이 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물.

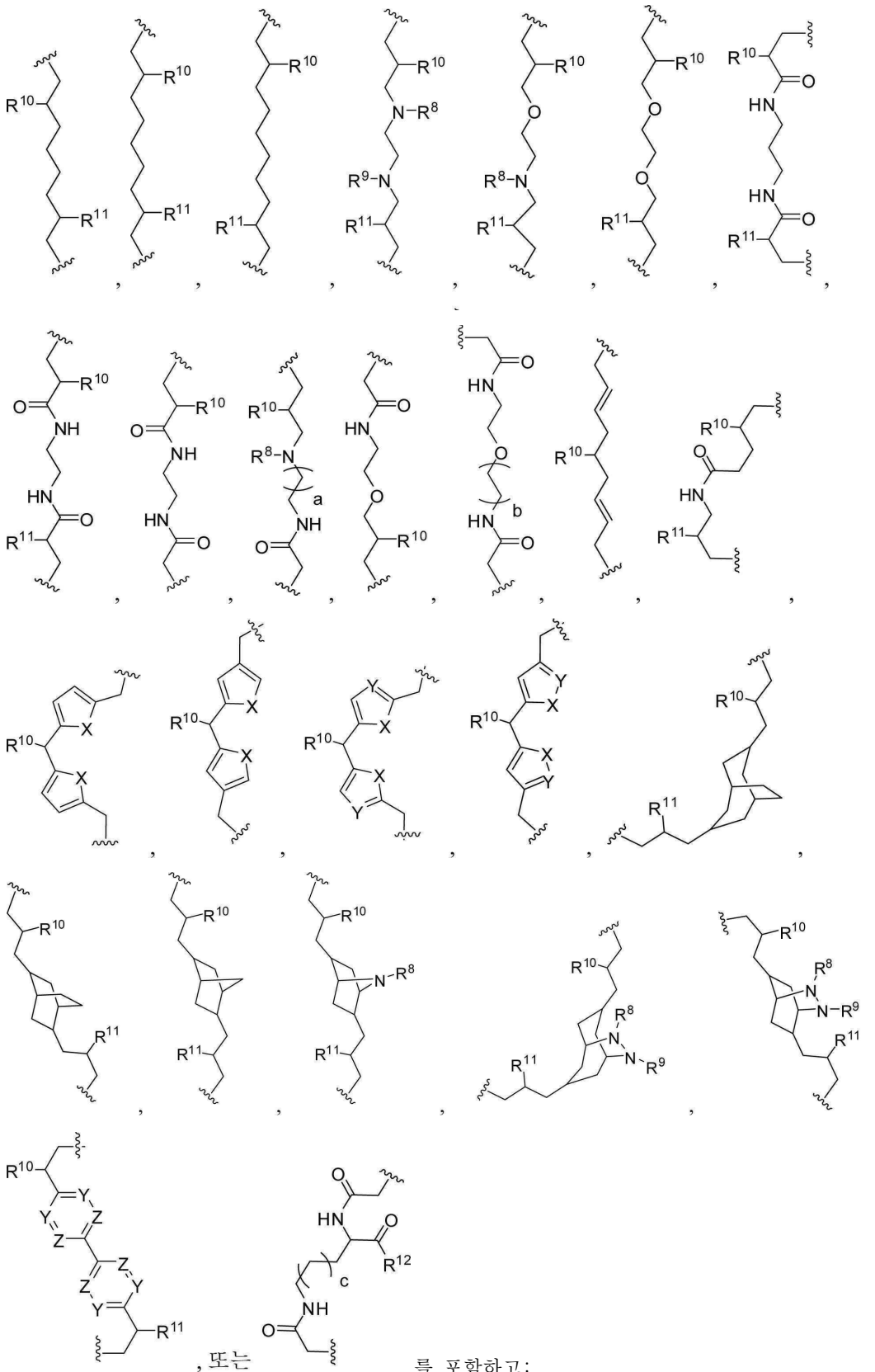
**청구항 8**

제7항에 있어서, 폴리글리콜 영역이  및 로부터 선택되고, 여기서 m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20인 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 스테이플이





상기 식에서, 각 X는 독립적으로 O, NH, 및 S로부터 선택되고;

각 Y는 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;

각 Z는 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;

각 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H 또는 -C(O)(알킬)이거나, 반감기 연장 분자에 대한 링커를 포함하고;

각 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 옥소이거나, 반감기 연장 분자에 대한 링커를 포함하고;

R<sup>12</sup>는 독립적으로 히드록시, 알콕시이거나, 반감기 연장 분자에 대한 링커를 포함하고;

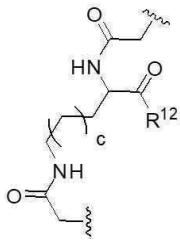
a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고;

b는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

c는 1 또는 2인 조성물.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 스테이플이



를 포함하고;

상기 식에서, R<sup>12</sup>는 독립적으로 히드록시, 알콕시이거나, 반감기 연장 분자에 대한 링커를 포함하고;

c는 1 또는 2인 조성물.

**청구항 11**

제9항에 있어서, 반감기 연장 분자가 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 반감기 연장 분자가 지질을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 13**

제11항에 있어서, 반감기 연장 분자가 지질 및 폴리글리콜 영역을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 14**

제11항에 있어서, 반감기 연장 분자가 폴리글리콜 영역을 포함하는 것인 조성물.

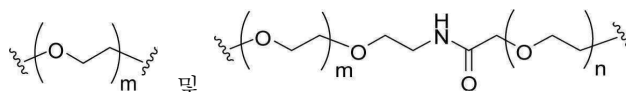
**청구항 15**

제11항에 있어서, 지질이 스테롤, 담즙산, 비타민 E, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 16**

제11항에 있어서, 폴리글리콜 영역이 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 17**



제16항에 있어서, 폴리글리콜 영역이 여기서 m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20인 조성물.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 반감기가 아미노산 서열 단독의 반감기보다 5배 더 긴 것인 조성물.

**청구항 19**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는, 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학 적 병태의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 의학 적 병태가 비알코올성 지방간 질환(NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease), 비알코올성 지방간염(NASH: nonalcoholic steatohepatitis), 또는 심혈관 질환인 약학 조성물.

**청구항 21**

제19항에 있어서, 의학 적 병태가 단장 증후군(SBS: short bowel syndrome)인 약학 조성물.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 의학 적 병태가 염증성 장질환(IBD: inflammatory bowel disease), 염증성 장 증후군(IFS: inflammatory bowel syndrome), 또는 건선인 약학 조성물.

**청구항 23**

제19항에 있어서, 의학 적 병태가 크론병 또는 궤양성 대장염인 약학 조성물.

**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

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출처의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2013년 12월 18일에 출원된 미국 가출원 제61/917,816호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전문으로 본원에서 참고에 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되었으며 그 전문이 본원에서 참고적으로 도입되는 서열 목록을 포함한다. 2014년 12월 24일에 생성된 상기 ASCII 카피는 41135-717.601\_SL.txt로 명명되고 크기는 26,556 바이트이다.

[0005] 기술분야

[0006] 본 발명은 변형된 치료제, 스테이플드 펩티드 지질 접합체, 및 이의 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0007] 치료제(예를 들어, 생물학적 약물)의 개발은 대개 짧은 반감기에 의해 방해받는다. 물질의 생물학적 반감기 또는 제거 반감기는 물질(예를 들어, 대사물질, 약물, 신호전달 분자, 방사성 핵종, 또는 기타 물질)이 이의 약리학적, 생리학적, 방사선학적 활성의 절반을 손실하는데 걸리는 시간이다. 짧은 반감기의 결과로서, 환자는 대부분 더 자주 더 높은 용량을 투여받게 되고, 이것은 순응도의 감소, 비용의 증가 및 부작용 위험의 증가를 가져올 수 있다.

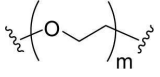
[0008] 지속 방출형 제품은 반감기가 짧은 약물의 흡수를 연장하도록 설계되어 혈장 약물 수준의 변동을 최소화하면서 투여 간격을 연장 시킨다. 반감기를 연장하기 위해 현재 이용되는 방법은 유체역학적 부피를 증가시키는 방법(페길화(PEGylation)) 또는 FcRn을 매개한 재활용(알부민 융합) 방법이다. 또한, 약물에 폴리펩티드 또는 친유성 구성성분의 부착을 이용하여 생물학적 체제의 반감기를 연장하였다(미국 특허 제6,268,343호, 미국 특허 제5,750,497호, 미국 특허 제8,129,343호).

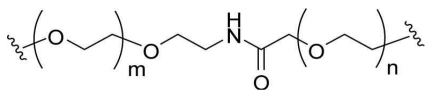
[0009] 본 개시는 치료제의 생물학적, 화학적, 생리학적, 약리학적, 약동학적, 및/또는 약력학적 특성을 향상시키기 위한 변형된 치료제(mTA: modified therapeutic agent)를 제공한다.

**발명의 내용**

**발명의 요약**

치료제, 제1 스테이플(staple), 및 제1 반감기 연장 분자를 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, mTA의 반감기가 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 긴 것인 변형된 치료제를 본원에서 개시한다. 제1 반감기 연장 분자는 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질 및 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산(fatty di-acid), 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴

리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은  및

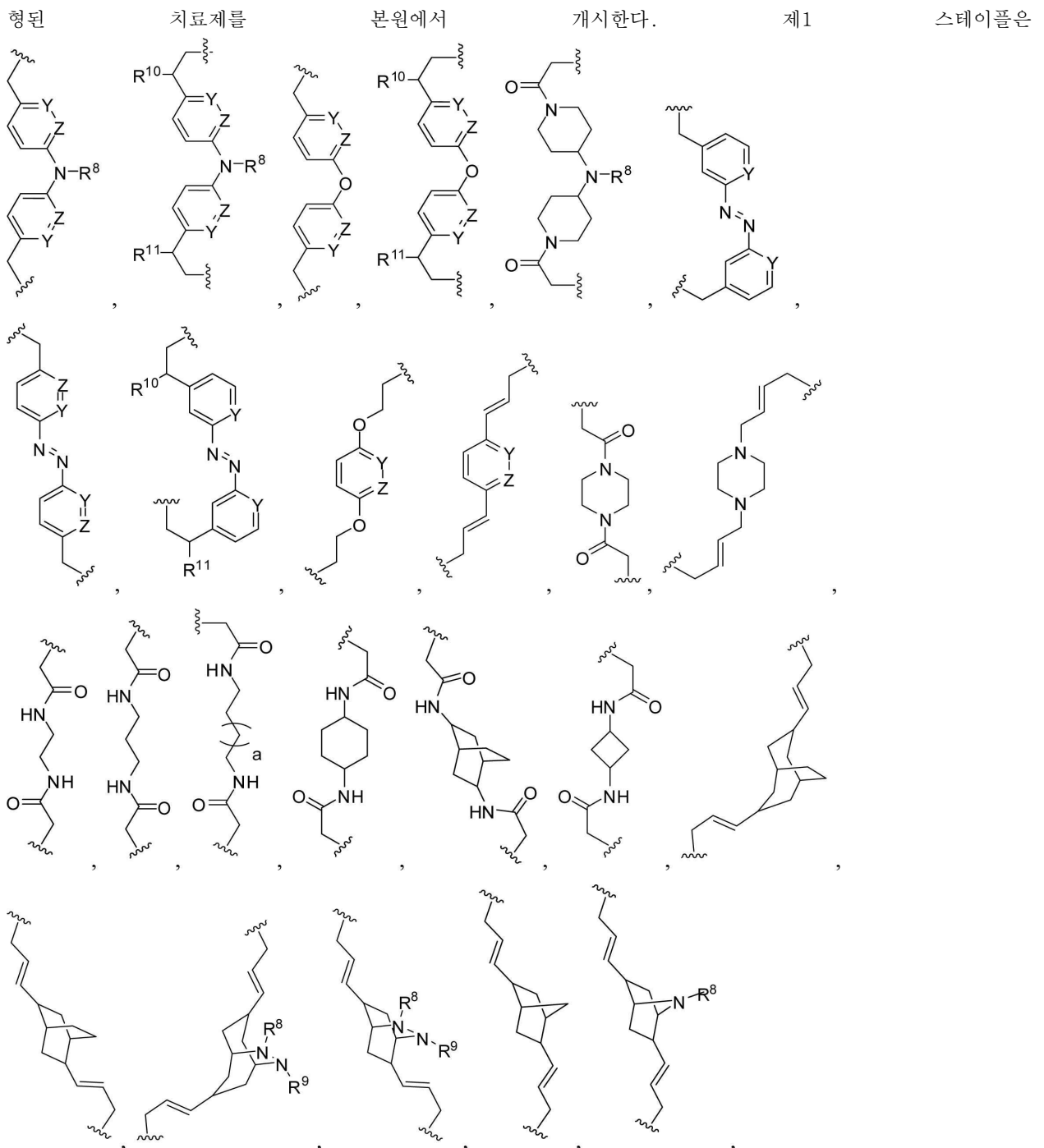


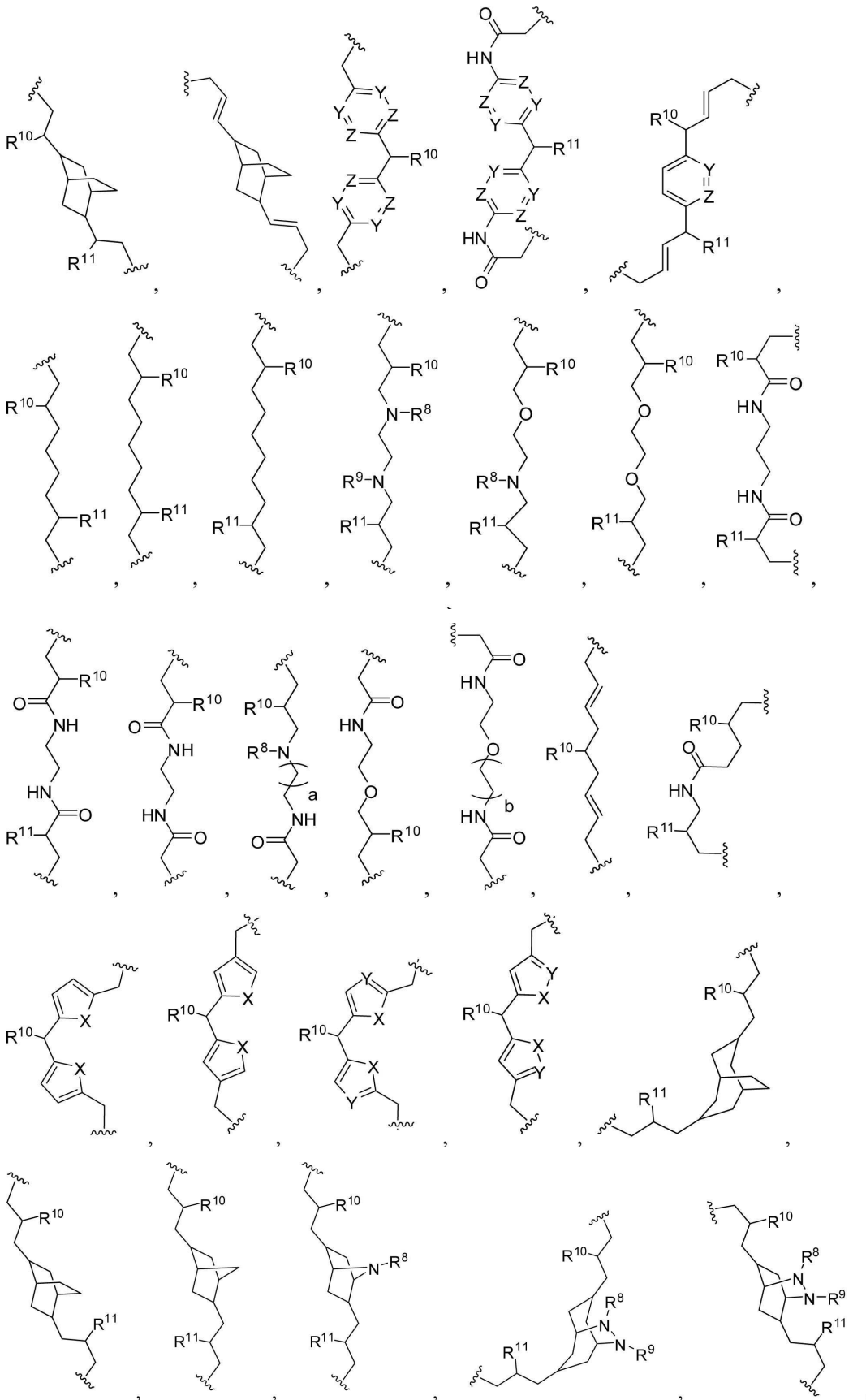
로부터 선택될 수 있다. 상기 식에서, m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다. 변형된 치료 펩티드는 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 액센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제(dual agonist), GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 및 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제(tri-agonist)로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 액센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 및 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는

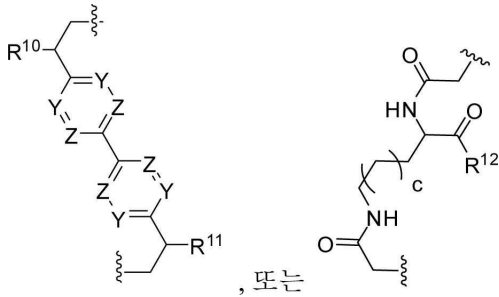
비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 각각은 시스테인일 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 변형된 치료 펩티드 상의 아미노산 첨가 또는 치환일 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 반감기 연장 분자를 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 반감기 연장 분자를 더 포함할 수 있으며, 이 때 제2 반감기 분자는 제2 스테이플에 공유적으로 부착된다.

[0012]

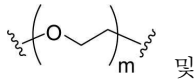
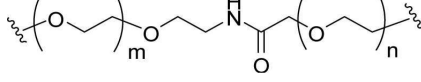
또한, 치료제, 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자를 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, mTA의 반감기가 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 긴 것인 변형된







, 또는 을 포함할 수 있다. 상기 식에서, 각 X는 O, NH, 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 각 Y는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고, 각 Z는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고, 각 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H 또는 -C(O)(알킬)이거나, 제1 반감기 연장 분자에 대한 링커를 포함하고, 각 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 옥소이거나, 제1 반감기 연장 분자에 대한 링커를 포함하고, R<sup>12</sup>는 독립적으로 히드록시, 알콕시이거나, 제1 반감기 연장 분자에 대한 링커를 포함하고, a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고, b는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고, c는 1 또는 2이다. 제1 반감기 연장 분자는 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질 및 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할

수 있다. 폴리글리콜 영역은  및 로부터 선택될 수 있다. 상

기 식에서, m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다. 변형된 치료 펩티드는 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 및 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 및 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 각각은 시스테인으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 변형된 치료 펩티드 상의 아미노산 첨가 또는 치환일 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 반감기 연장 분자를 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 반감기 연장 분자를 더 포함할 수 있으며, 이때 제2 반감기 분자는 제2 스테이플에 공유적으로 부착된다. mTA의 반감기는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 5배 더 길 수 있다.

[0013] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자를 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 TA가 제1 스테이플에 부착된 것인 변형된 치료제를 본원에서 개시한다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드를 포함할 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 및 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 및 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제로부터 선택될 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번

호 1-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53으로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함하는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 제1 스테이플에 부착될 수 있다. TA는 TA 내 2개의 아미노산 잔기를 통해 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 2개 이상의 아미노산 잔기 각각은 시스테인일 수 있다. 2개 이상의 아미노산 잔기 중 하나 이상은 아미노산 첨가 또는 치환일 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질일 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 지질 및 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. 제1 반감기 연장 분자는 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. mTA의 반감기는 TA의 반감기보다 길 수 있다.

[0014] 본원에 개시된 mTA를 포함하는 조성물을 본원에서 개시한다.

[0015] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로서, 본원에 개시된 mTA의 치료 유효량을 포함하는 조성물을 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태(medical condition)일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease), 비알코올성 지방간염(NASH: nonalcoholic steatohepatitis), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS: short bowel syndrome)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD: inflammatory bowel disease), 염증성 장 증후군(IBS: inflammatory bowel syndrome), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장

염일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 피합체에 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강화제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제(secretagogue) 및 설포닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 및 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0016] 변형된 치료제는 펩티드 지질 접합체일 수 있다. (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC: peptide lipid conjugate)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체를 본원에서 개시한다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 별법으로 또는 추가적으로, 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 펩티드 치료제에 부착될 수 있다.

[0017] 또한, (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 별법으로 또는 추가적으로, 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 펩티드 치료제에 부착될 수 있다.

[0018] 또한, (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드(엑센딘-4), 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 별법으로 또는 추가적으로, 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 펩티드 치료제에 부착될 수 있다.

[0019] (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0020] 또한, (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0021] 또한, (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.



테이프를 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 옥신토모듈린, 엑세나타이드(엑센딘-4), 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0022] (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0023] 또한, (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 개시한다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0024] 또한, (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드(엑센딘-4), 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 개시한다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0025] 본원에 개시된 PLC는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 더 포함할 수 있다.

[0026] 본원에 개시된 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 또는 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 미리스트산, 도코사헥산산, 리토콜산 에스테르, 콜산 및 팔미트산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 미리스트산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 도코사헥산산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 리토콜산 에스테르를 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 콜산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 팔미트산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 폐길화될 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 지질은 폐길화되지 않는다.

[0027] 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA의 하나 이상의 약동학적 특성을 향상시킬 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 지질에 부착되지 않은 하나 이상의 TA와 비교하여 약력학으로 측정되는 바와 같이 하나 이상의 TA의 하나 이상의 약동학적 특성을 적어도 약 200% 향상시킬 수 있다. 하나 이상의 약동학적 특성은 반감기를 포함할 수 있다.

[0028] 본원에 개시된 PLC는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있다. 하나 이상의 펩티드 접합체는 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 하나 이상의 단백질, 생체분자, 화학물질, 독소, 또는 약물, 또는 이들의 임의의 조합의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 하나 이상의 호르몬, 키나아제, 수용체, 리간드, 성장인자, 조절 단백질, 대사 단백질, 사이토카인, 또는 항체, 또는 이들의 임의의 조합의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 성장인자는 GCSF, GMCSF 또는 FGF21일 수 있다. GCSF는 소 GCSF일 수 있다. 별법으로, GCSF는 인간 GCSF일 수 있다. GMCSF 및/또는 FGF21은 인간으로부터 유래할 수 있다.

하나 이상의 TA는 사이토카인으로부터 유래할 수 있다. 사이토카인은 베타-인터페론일 수 있다. TA는 호르몬으로부터 유래할 수 있다. 호르몬은 액센딘-4, GLP-1, 소마토스타틴, 또는 에리트로포이에틴일 수 있다. GLP-1 및 /또는 에리트로포이에틴은 인간으로부터 유래할 수 있다. 하나 이상의 TA는 독소로부터 유래할 수 있다. 독소는 모카1, VM-24, 지코노타이드, 클로로톡신, 또는 프로톡신2(ProTxII)일 수 있다. 하나 이상의 TA는 IL8, 지코노타이드, 소마토스타틴, 클로로톡신, SDF1(알파), 또는 IL21일 수 있다.

[0029] 하나 이상의 TA는 글루카곤 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1) 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 액센나타이드 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 액센딘-4 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 옥신토모듈린 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-2 또는 이의 유도체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제를 포함할 수 있다.

[0030] 하나 이상의 TA는 폴리펩티드 유도체를 포함할 수 있다. 폴리펩티드 유도체는 하나 이상의 아미노산 변이를 포함하는 야생형 폴리펩티드의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 결실, 치환, 첨가 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드에 하나 이상의 아미노산 잔기의 첨가를 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기의 치환을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기를 하나 이상의 시스테인 잔기로 치환을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기를 하나 이상의 D-아미노산 잔기로 치환을 포함할 수 있다. 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기는 하나 이상의 알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 및 티로신을 포함할 수 있다.

[0031] 하나 이상의 TA는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 1-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 폴리펩티드 서열에 기초하거나 그로부터 유래된 10개 이상의 아미노산을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0032] 또한, 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는 펩티드 지질 접합체를 본원에서 개시한다.

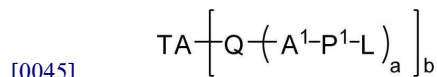
[0033] <화학식 II>

- [0034]  $PC-A^1-P^1-L$
- [0035] 상기 식에서,
- [0036] PC는 펩티드 접합체이고,
- [0037]  $A^1$ 은 PC와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,
- [0038]  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고,
- [0039] PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,
- [0040]  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고,
- [0041] L은 지질이다

[0042] 화학식 (II)의 PC는 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역 및 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기에 연결될 수 있다. 스테이플은 동일한 TA 상의 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 스테이플은 2개 이상의 TA 상의 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 스테이플은 동일한 TA 상의 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 스테이플은 2개 이상의 TA 상의 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0043] 또한, 하기 화학식 (III)의 구조를 갖는 펩티드 지질 접합체를 본원에서 개시한다.

[0044] <화학식 (III)>

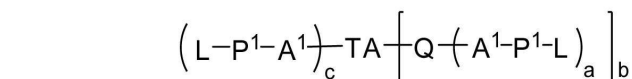


- [0046] 상기 식에서,
- [0047] TA는 치료제이고,
- [0048] 각 Q는 동일하거나 상이하며, 스테이플이고,
- [0049] 각  $A^1$ 은 동일하거나 상이하며, Q와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,
- [0050] 각  $P^1$ 은 결합이거나  $-PEG-A^2-$ 이고,
- [0051] 각 PEG는 동일하거나 상이하며, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,
- [0052] 각  $A^2$ 는 동일하거나 상이하며, PEG와 L을 연결하는 화학 기이고,
- [0053] 각 L은 동일하거나 상이하며, 지질이고,
- [0054] a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,
- [0055] b는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0056] 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기에 연결될 수 있다. 스테이플은 동일한 TA 상의 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

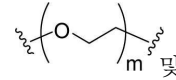
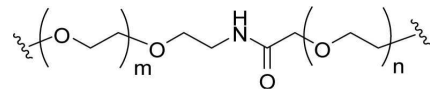
[0057] 또한, 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는 펩티드 지질 접합체를 본원에서 개시한다.

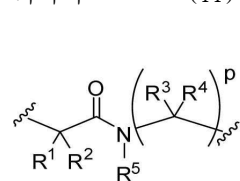
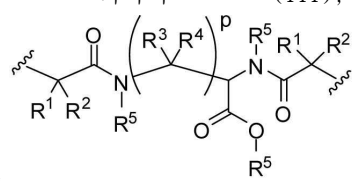
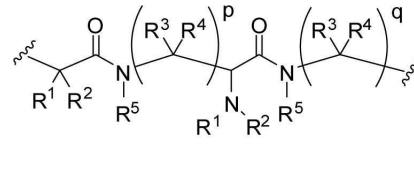
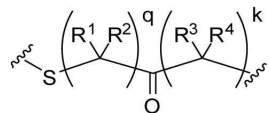
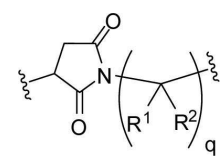
[0058] <화학식 (IV)>



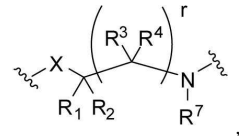
[0060] 상기 식에서,

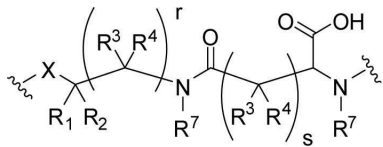
- [0061] TA는 치료제이고,
- [0062] 각 Q는 동일하거나 상이하며, 스테이플이고,
- [0063] 각 A<sup>1</sup>은 동일하거나 상이하며, Q와 P<sup>1</sup>을 연결하는 화학 기이고,
- [0064] 각 P<sup>1</sup>은 결합 또는 -PEG-A<sup>2</sup>-이고,
- [0065] 각 PEG는 동일하거나 상이하며, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,
- [0066] 각 A<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, PEG와 L을 연결하는 화학 기이고,
- [0067] 각 L은 동일하거나 상이하며, 지질이고,
- [0068] a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,
- [0069] b는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,
- [0070] c는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0071] 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기에 연결될 수 있다. 스테이플은 동일한 TA 상의 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 시스템을 포함할 수 있다.

- [0072] 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 PLC에서 P<sup>1</sup>은 PEG를 포함할 수 있다. PEG는  및 로부터 선택될 수 있다. 상기 식에서, m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

- [0073] 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 PLC는 , , , , 및 로부터 선택된 A<sup>1</sup>을 포함할 수 있다.

- [0074] 각 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로, CN, -SR<sup>5</sup>, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR<sup>5</sup>, 및 -OR<sup>5</sup>로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 각 R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. K는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있고, p는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 수 있고, q는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 수 있다.

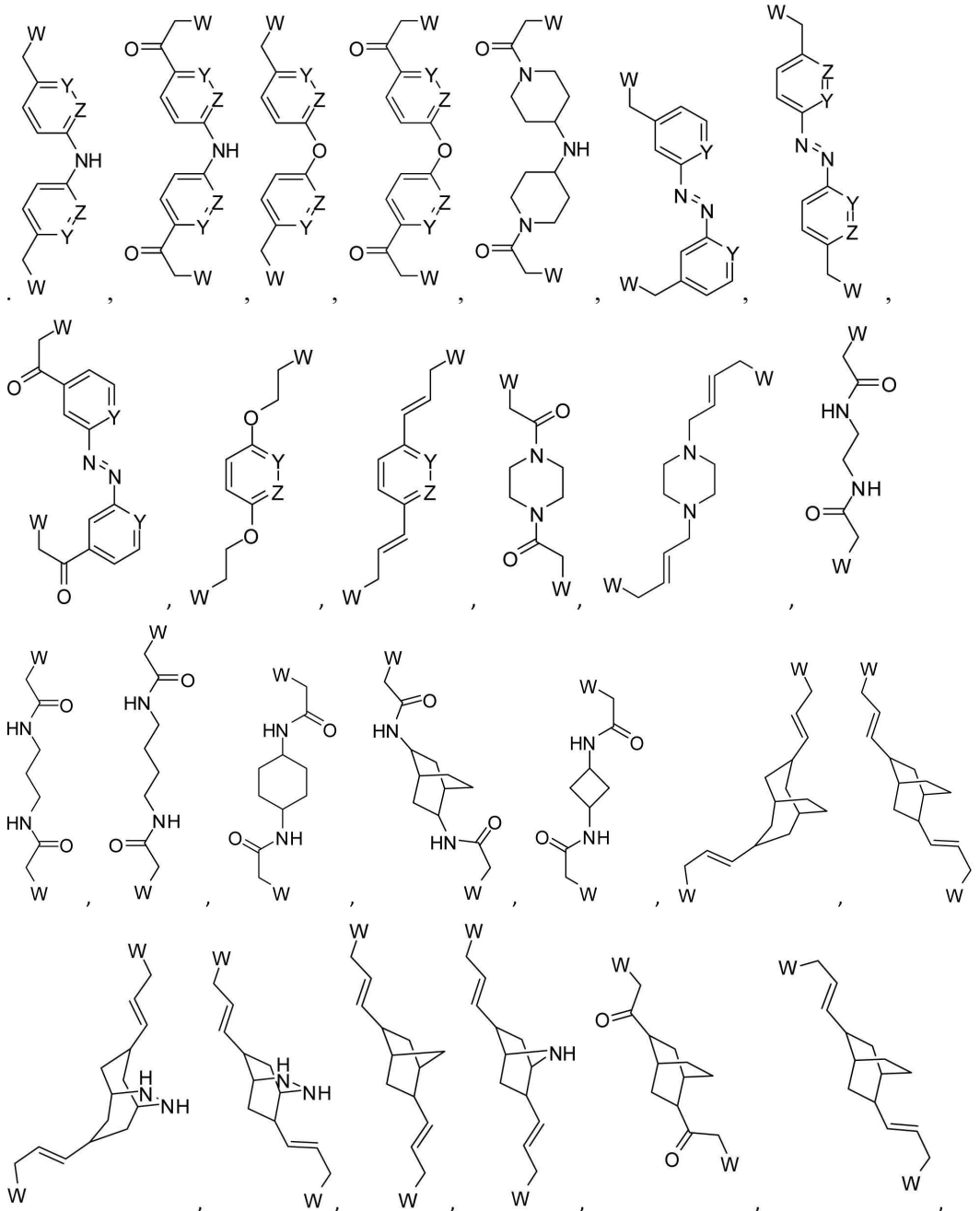
- [0075] 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 PLC는 결합, , 및

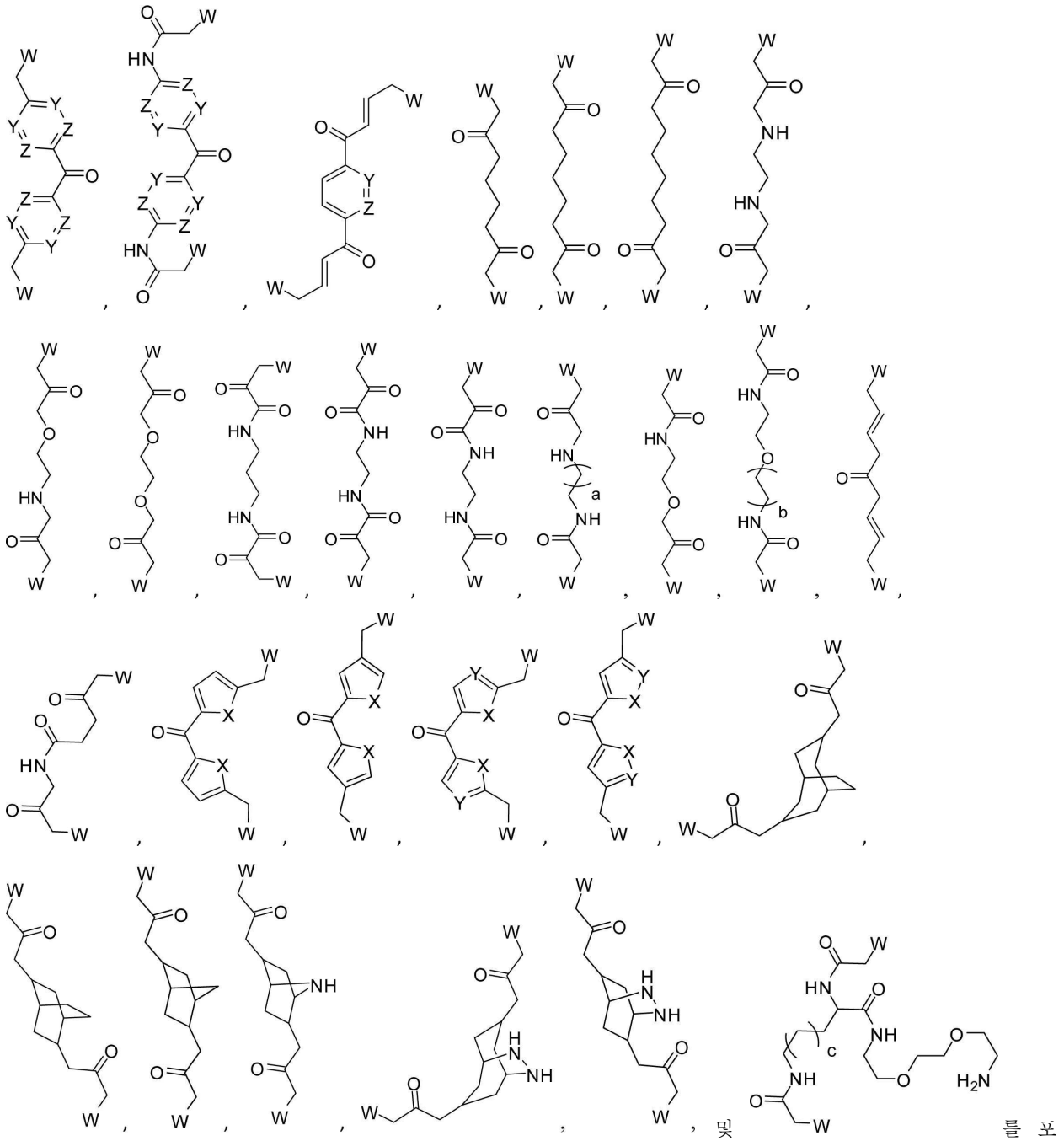


로부터 선택된 A<sup>2</sup>를 포함할 수 있다. X는 결합, NR<sup>5</sup>, S, 또는 O일 수 있다. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로, CN, -SR<sup>5</sup>, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, 및 -OR<sup>5</sup>로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로알킬일 수 있다. R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 아릴알킬, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>SR<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>5</sup>, 또는 -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> 일 수 있다. 각 R<sup>7</sup>은 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10일 수 있다. S는 1, 2, 3, 4, 또는 5일 수 있다. T는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5일 수 있다.

[0076] 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 PLC는 -PEG-A<sup>2</sup>를 포함하는 P<sup>1</sup>을 포함할 수 있다.

[0077] 본원에 개시된 PLC는 하나 이상의





함하는 하나 이상의 전구체 화합물로부터 제조된 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다.

[0078]

상기 식에서,

[0079]

각 W는 Cl, Br, I, 및 말레이미드로부터 독립적으로 선택되고,

[0080]

각 X는 O, NH, 및 S로부터 독립적으로 선택되고,

[0081]

각 Y는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고,

[0082]

각 Z는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고,

[0083]

a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고,

[0084]

b는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,

[0085]

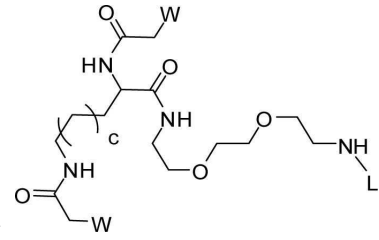
c는 1 또는 2이다.

[0086]

화학식 (II)의 PLC에서 A<sup>1</sup>은 PC의 잔기의 작용기와 A<sup>1</sup> 사이의 화학 결합을 통해 PC에 연결될 수 있다. 화학식

(II)의 PLC에서 A<sup>1</sup>은 PC의 시스테인 잔기의 황 원자와 A<sup>1</sup> 사이의 화학 결합을 통해 PC에 연결될 수 있다. 화학식 (II)의 PLC에서 A<sup>1</sup>은 스테이플에서 PC에 연결될 수 있다.

[0087] 화학식 (II)의 PLC에서 하나 이상의 지질 각각은 펩티드 접합체를 형성하기 전에 하나 이상의 스테이플에 부착



되어 지질 스테이플 전구체를 형성할 수 있다. 지질 스테이플 전구체는 일 수 있다. 상기 식에서, 각 W는 Cl, Br, I, 및 말레이미드로부터 독립적으로 선택되고, c는 1 또는 2이고, L은 지질이다.

[0088] 또한, 화학식 (II): PC-A<sup>1</sup>-P<sup>1</sup>-L의 펩티드 지질 접합체(PLC)의 제조방법을 본원에서 개시한다. 상기 식에서, PC는 (a) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 하나 이상의 펩티드 영역; 및 (b) 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하는 하나 이상의 스테이플을 포함하는 펩티드 접합체이고, A<sup>1</sup>은 PC와 P<sup>1</sup>을 연결하는 화학 기이고, P<sup>1</sup>은 결합 또는 -PEG-A<sup>2</sup>-이고, PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고, A<sup>2</sup>는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고, L은 지질이다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 방법은 PC의 시스테인 잔기 또는 스테이플의 유도체화 가능한 작용기를 A<sup>3</sup>-P<sup>1</sup>-L과 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 식에서, A<sup>3</sup>은 A<sup>1</sup>을 형성하는 반응성 전구체이다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드, 말레이미드, 할로겐화벤질, 이황화알킬, 또는 이황화피리딜일 수 있다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드일 수 있다. A<sup>3</sup>은 브로모아세트아미드일 수 있다.

[0089] 또한, 화학식 (III)의 펩티드 지질 접합체(PLC)의 제조방법을 본원에서 개시한다. 화학식 (III)의 PLC의 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 방법은 스테이플의 유도체화 가능 작용기를 A<sup>3</sup>-P<sup>1</sup>-L과 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 식에서, A<sup>3</sup>은 A<sup>1</sup>을 형성하는 반응성 전구체이다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드, 말레이미드, 할로겐화벤질, 이황화알킬, 또는 이황화피리딜일 수 있다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드일 수 있다. A<sup>3</sup>은 브로모아세트아미드일 수 있다. A<sup>3</sup>은 이황화알킬일 수 있다.

[0090] 또한, 화학식 (IV)의 펩티드 지질 접합체(PLC)의 제조방법을 본원에서 개시한다. 화학식 (IV)의 PLC의 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 방법은 PC의 시스테인 잔기 또는 스테이플의 유도체화 가능 작용기를 A<sup>3</sup>-P<sup>1</sup>-L과 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 식에서, A<sup>3</sup>은 A<sup>1</sup>을 형성하는 반응성 전구체이다. 방법은 PC의 시스테인 잔기 및 스테이플의 유도체화 가능 작용기를 A<sup>3</sup>-P<sup>1</sup>-L과 반응시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 식에서, A<sup>3</sup>은 A<sup>1</sup>을 형성하는 반응성 전구체이다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드, 말레이미드, 할로겐화벤질, 이황화알킬, 또는 이황화피리딜일 수 있다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드일 수 있다. A<sup>3</sup>은 브로모아세트아미드일 수 있다. A<sup>3</sup>은 이황화알킬일 수 있다.

[0091] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하며, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0092] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터

선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0093] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0094] 또한, 화학식 (II):  $PC-A^1-P^1-L$ 의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함하는 조성물을 본원에서 개시한다. 상기 식에서, PC는 (a) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 하나 이상의 펩티드 영역; 및 (b) 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하는 하나 이상의 스테이플을 포함하는 펩티드 접합체이고,  $A^1$ 은 PC와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고, PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고, L은 지질이다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.

[0095] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0096] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0097] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타



이드(엑센딘-4), 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0098] 또한, 화학식 (III)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함하는 조성물을 본원에서 개시한다. 화학식 (III)의 PLC는 다수의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 다수의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 치료제를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0099] 또한, 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함하는 조성물을 본원에서 개시한다. 화학식 (IV)의 PLC는 다수의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 다수의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 치료제를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0100] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 지질의 적어도 하나는 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 지질의 적어도 하나는 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0101] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 지질의 적어도 하나는 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 지질의 적어도 하나는 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

- [0102] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드 (엑센딘-4), 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 지질의 적어도 하나는 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 지질의 적어도 하나는 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.
- [0103] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0104] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로서 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0105] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드 (엑센딘-4), 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0106] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (II):  $PC-A^1-P^1-L$ 의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 상기 식에서, PC는 (a) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 하나 이상의 펩티드 영역; 및 (b) 상기 펩티드 영역 내 2

개 이상의 잔기를 연결하는 하나 이상의 스테이플을 포함하는 펩티드 접합체이고,  $A^1$ 은 PC와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고, PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고, L은 지질이다. L은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. L은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0107] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0108] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0109] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0110] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (III)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 치료제(TA)를 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

- [0111] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 하나 이상의 펩티드 영역은 하나 이상의 치료제(TA)를 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0112] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0113] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0114] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0115] 본원에 개시된 PLC는 질환 또는 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염 (NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS), 염증성 장질환(IBD),

건선, 궤양성 대장염, 또는 크론병일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. 본원에 개시된 PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 하나 이상의 항염증제, 스타틴, 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 아스피린일 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 마이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설포닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 및 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0116]

본 발명의 신규 특성은 첨부된 청구항에서 구체적으로 개시된다. 본 발명은 수반되는 도면과 함께 볼 때 하기 상세한 설명으로부터 가장 잘 이해된다. 관례에 따르면, 도면의 여러 부분은 일정한 비율로 조정하지 않는다는 것을 강조한다. 반면, 여러 부분의 크기는 명확히 하기 위해 임의로 확대하거나 축소한다. 하기 도가 도면에 포함된다.

- 도 1A-F는 대표적인 펩티드 접합체를 도시한다.
- 도 2A-G는 대표적인 펩티드 지질 접합체를 도시한다.
- 도 3A-H는 대표적인 스테이플-지질 구조물(construct)을 도시한다.
- 도 4A-H는 대표적인 펩티드 지질 접합체를 도시한다.
- 도 5A-H는 대표적인 펩티드 지질 접합체를 도시한다.
- 도 6A-H는 대표적인 펩티드 지질 접합체를 도시한다.
- 도 7은 두 가지 상이한 프로토콜에 의한 티오에테르 기반 매크로락톤화를 도시한다.
- 도 8은 GLP-1R CRE 루시퍼라제 분석의 투여 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 9는 GCGR CRE 루시퍼라제 분석의 투여 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 10은 GLP-2R CRE 루시퍼라제 분석의 투여 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 11은 GIPR CRE 루시퍼라제 분석의 투여 반응 곡선을 나타낸다.
- 도 12A-C는 *i.v.* 또는 *s.c.* 주사 후 마우스에서 선택 mTA의 약동학 프로파일을 나타낸다.
- 도 13A-D는 선택 mTA 투여 후 마우스의 경구 글루코스 부하 시험(OGTT: oral glucose tolerance test) 결과를 나타낸다.
- 도 14A-B는 mTA 투여 후 DIO 마우스에서 용량 반응 체중 감소를 나타낸다.
- 도 15A-B는 DIO 마우스 효능 연구 결과를 나타낸다.
- 도 16A-B는 mTA 투여 후 DIO 마우스에서 OGTT 결과를 나타낸다.
- 도 17은 mTA 투여 후 공복 혈당 수준을 나타낸다.
- 도 18A-B는 mTA 투여 후 혈장 내 트리글리세리드 및 콜레스테롤 수준을 나타낸다.
- 도 19는 mTA 투여 후 간에서 지방 소립 염색(lipid droplet staining)을 나타낸다.
- 도 20은 기니아 피그에서 *i.v.* 또는 *s.c.* 주사, 및 미세바늘 기반 경피 전달 후 mTA4의 약동학 프로파일을 나타낸다.
- 도 21A-C는 기니아 피그에서 미세바늘 기반 경피 전달을 통한 mTA4 투여 후 OGTT 결과를 나타낸다.
- 도 22A-C는 기니아 피그에서 미세바늘 기반 경피 전달을 통한 mTA4 투여 후 OGTT 결과의 AUC 값을 나타낸다.
- 도 23A-B는 12일간 매일 mTA68 투여 후 DSS-유도된 대장염 마우스에서 체중 및 장 중량 vs. 체중을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0117] 일부 실시양태에서, 치료 펩티드, 스테이플 및 비펩티드 분자를 포함하는 화합물로서, 상기 스테이플이 치료 펩티드의 상기 하나 이상의 아미노산에 접합되는 것인 화합물을 본원에서 개시한다. 스테이플의 제1 영역은 치료 펩티드의 제1 아미노산에 접합될 수 있고 스테이플의 제2 영역은 치료 펩티드의 제2 아미노산에 접합될 수 있다. 비펩티드 분자는 치료 펩티드에 접합되지 않을 수 있다. 비펩티드 분자는 스테이플에 접합될 수 있다. 비펩티드 분자는 비펩티드 분자가 치료 펩티드의 활성 부위 또는 결합 부위에서 멀리 떨어져 있도록 스테이플에 접합될 수 있다. 스테이플은 비펩티드 분자가 표적과 치료 펩티드의 결합을 방해하지 않도록 비펩티드 분자에 접합 부위를 제공하면서 치료 펩티드를 안정화시킬 수 있다. 조성물 내 치료 펩티드의 특성은 치료 펩티드 단독의 각각의 특성과 상이할 수 있다. 조성물 내 치료 펩티드의 특성은 비펩티드 분자에 접합된 치료 펩티드의 각각의 특성과 상이할 수 있다. 특성은 흡수 속도 상수, 흡수 효율, 소실 속도 상수, 반감기, 결합 친화도, 결합 효율, 해리 상수, 표적 선택성 및 효능 및 생체 내 효능으로부터 선택될 수 있다. 화합물의 치료 효과는 치료 펩티드 단독의 치료 효과보다 클 수 있다. 화합물의 치료 효과는 비펩티드 분자에 접합된 각각의 치료 펩티드의 치료 효과보다 클 수 있다. 화합물의 치료 효과는 치료 펩티드 단독의 치료 효과보다 오래 지속될 수 있다. 조성물의 치료 효과는 비펩티드 분자에 접합된 각각의 치료 펩티드의 치료 효과보다 오래 지속될 수 있다. 스테이플은 치료 펩티드를 안정화시킬 수 있다. 비펩티드 분자는 치료 펩티드의 반감기를 연장할 수 있다. 비펩티드 분자는 지질 부분을 포함할 수 있다. 비펩티드 분자는 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다.
- [0118] 본원에서 변형된 치료제(mTA)를 개시한다. 일반적으로, mTA는 치료제(TA), 스테이플, 및 반감기 연장 분자(HEM: Half-life Extending Molecule)를 포함할 수 있다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드일 수 있다. TA는 변형된 치료 펩티드일 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. TA는 비변형된 치료 펩티드일 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 스테이플은 TA에 공유적으로 부착될 수 있다. HEM은 스테이플에 부착될 수 있다. HEM은 TA에 부착될 수 있다. 스테이플은 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 TA에 부착될 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 중 하나 또는 2개 모두는 변형된 치료 펩티드 상의 아미노산 첨가 또는 치환일 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 중 하나 또는 2개 모두는 시스테인일 수 있다. 2개 이상의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 둘의 조합을 포함할 수 있다. HEM은 지질을 포함할 수 있다. HEM은 지질 및 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. HEM은 폴리글리콜 영역을 포함할 수 있다. HEM은 펩티드 또는 단백질을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. mTA는 하나 초과 스테이플을 가질 수 있다. mTA는 하나 초과 HEM을 가질 수 있다. mTA는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 긴 반감기를 가질 수 있다. mTA는 비변형된 치료 펩티드 단독의 효능보다 더 높은 효능을 가질 수 있다. mTA는 비변형된 치료 펩티드 단독의 표적 선택성보다 더 높은 표적 선택성을 가질 수 있다. mTA는 비변형된 치료 펩티드 단독의 결합 친화도보다 더 높은 결합 친화도를 가질 수 있다.
- [0119] 하나 이상의 치료제(TA), 하나 이상의 반감기 연장 분자(HEM), 및 하나 이상의 TA에 직접 부착된 하나 이상의 스테이플을 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 하나 이상의 HEM은 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 하나 이상의 HEM은 하나 이상의 지질이 부착된 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 더 포함할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 HEM은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 하나 이상의 HEM은 하나 이상의 펩티드 또는 단백질을 포함할 수 있다. 하나 이상의 HEM은 지질, 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛, 펩티드, 또는 단백질, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 분자를 포함할 수 있다. 하나 이상의 HEM은 TA에 직접 부착될 수 있다. 하나 이상의 HEM은 스테이플에 직접 부착될 수 있다. HEM은 TA 및 스테이플에 직접 부착될 수 있다. HEM은 지질일 수 있다. PLC는 2개 이상의 치료제를 포함할 수 있다. PLC는 2개 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. PLC는 2개 이상의 HEM을 포함할 수 있다. PLC는 하나 이상의 치료제에 부착된 다수의 HEM을 포함할 수 있다. PLC는 하나 이상의 스테이플에 부착된 다수의 HEM을 포함할 수 있다.
- [0120] 일반적으로, PLC는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)에 부착된 하나 이상의 지질을 포함한다. PLC는 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상

기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착된다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 별법으로 또는 추가적으로, 하나 이상의 지질은 펩티드 영역 내 하나 이상의 펩티드 치료제에 부착될 수 있다.

[0121] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착된다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0122] PLC는 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제는 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착된다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0123] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0124] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0125] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및

GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0126] 또한, 화학식 (II):  $PC-A^1-P^1-L$ 의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함하는 조성물을 본원에서 개시한다. 상기 식에서, PC는 (a) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 하나 이상의 펩티드 영역; 및 (b) 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하는 하나 이상의 스테이플을 포함하는 펩티드 접합체이고,  $A^1$ 은 PC와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고, PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고, L은 지질이다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0127] 또한, 화학식 (III)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함하는 조성물을 본원에서 개시한다. 화학식 (III)의 PLC는 다수의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 다수의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 치료제를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0128] 또한, 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함하는 조성물을 본원에서 기재한다. 화학식 (IV)의 PLC는 다수의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 다수의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 치료제를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0129] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0130] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택



되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0131] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (II):  $PC-A^1-P^1-L$ 의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 상기 식에서, PC는 (a) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 하나 이상의 펩티드 영역; 및 (b) 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하는 하나 이상의 스테이플을 포함하는 펩티드 접합체이고,  $A^1$ 은 PC와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고, PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고, L은 지질이다. L은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. L은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0132] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (III)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 화학식 (III)의 PLC는 다수의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 다수의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (III)의 PLC는 하나 이상의 치료제를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0133] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 화학식 (IV)의 PLC는 다수의 아미노산 잔기를 포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 다수의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 화학식 (IV)의 PLC는 하나 이상의 치료제를

포함하는 펩티드 영역을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.

[0134] 본 방법, 키트 및 조성물을 더 상세히 기재하기에 앞서, 본 발명은 기재된 특정 방법, 키트 또는 조성물에 제한되지 않는데, 그러한 것들이 물론 변화할 수 있기 때문이라는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이기 때문에 본원에서 사용되는 전문 용어는 단지 특정 실시양태를 설명하기 위한 것이며 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 이해해야 한다. 실시예는 당업자에게 본 발명을 제조하고 이용하는 방법을 완벽하게 개시하고 설명하기 위해 제시되며, 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 것의 범위를 한정하고자 하는 것도 아니며 하기 실험이 실시된 전체 또는 유일한 실험임을 나타내고자 하는 것은 아니다. 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확도를 보장하기 위해 노력하였으나 약간의 실험 오차 및 편차는 고려되어야 한다. 달리 명시되지 않는다면, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기이거나 대기에 가깝다.

[0135] 값의 범위가 제공되는 경우, 본문에 달리 명백하게 명시되지 않는다면, 그 범위의 상한 및 하한 사이에서 하한 단위의 1/10까지 각 사이 값도 구체적으로 개시된 것으로 이해한다. 언급된 범위 내의 언급된 임의의 값 또는 사이 값과 언급된 임의의 다른 값 또는 사이 값 사이에서 각각의 더 작은 범위가 본 발명에 포함된다. 상기 더 작은 범위의 상한 및 하한은 범위에 독립적으로 포함되거나 제외될 수 있으며, 한계 값의 어느 하나 또는 둘 다가 더 작은 범위에 포함되거나 한계 값의 어느 것도 더 작은 범위에 포함되지 않는 각 범위도 언급된 범위 내에 구체적으로 제외된 어떤 한계 값을 조건으로 본 발명에 포함된다.

[0136] 달리 정의되지 않는다면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 기술자에게 보편적으로 이해되는 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 어떤 방법 및 어떤 재료이든 본 발명을 실시하거나 시험하는데 이용될 수 있지만, 지금은 가능하고 바람직한 일부 방법 및 재료를 기재한다. 본원에 언급된 모든 간행물은 간행물이 인용되는데 관련된 방법 및/또는 재료를 개시하고 기재하는 참고로 본원에 포함된다. 본 개시는 모순이 생길 경우에도 포함 간행물의 모든 개시 내용을 대신하는 것으로 간주한다.

[0137] 본 개시를 읽을 때 당업자에게 자명하겠지만, 본원에 기재되고 예시된 각각의 실시양태는 본 발명의 범위 또는 취지를 벗어나지 않으면서 임의의 다른 여러 실시양태의 특징으로부터 쉽게 분리될 수 있거나 그와 조합될 수 있는 별개의 구성요소 및 특징을 가진다. 인용된 모든 방법은 인용된 사례의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 수행될 수 있다.

[0138] 본원 및 첨부된 청구항에 사용된 단수 형태 "하나"("a", "an", 및 "the")는 본문에서 달리 명백하게 나타내지 않는다면 복수를 포함한다는 것에 주의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "세포"라는 언급은 그러한 세포의 복수를 포함하고 "펩티드"라는 언급은 하나 이상의 펩티드 및 이의 등가물, 예를 들어 당업자에게 공지된 폴리펩티드 등의 언급을 포함한다.

[0139] 본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전의 이들의 개시 내용에 대해서만 제공된다. 본원의 어떤 것도 본 발명이 선행 발명에 의해 상기 간행물을 선행하는 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 게다가, 제공된 공개일은 실제 공개일과 상이할 수 있으며, 이는 별도로 확인이 필요할 수 있다.

[0140] 치료제의 반감기를 연장하는 PLC를 제조하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이들 방법 및 조성물은 수많은 질환에서 치료 용도를 모색하며, 예를 들어 당뇨병 또는 비만은 치료 펩티드 단독에 의해서 보다 치료 펩티드에 접합된 반감기 연장 분자로 더 효과적으로 치료될 수 있다. 본 발명의 상기 및 기타 목적, 장점, 및 특징은 하기에 더 완전하게 기재된 조성물 및 방법의 상세 내용을 읽을 때 당업자에게 자명할 것이다.

[0141] 본 발명의 바람직한 실시양태를 본원에서 제시하고 기재하였지만, 상기 실시양태는 단지 예로써 제공된다는 것은 당업자에게 자명할 것이다. 이제 본 발명을 벗어나지 않는 수많은 변이, 변화 및 치환이 당업자에게 떠오를 수 있을 것이다. 본원에서 기재된 본 발명의 실시양태의 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있을 것으로 생각된다. 하기 청구항으로 본 발명의 범위를 정의하고 이로써 본 청구항 범위 내의 방법 및 구조 및 이의 등가물을 포함시키고자 한다.

[0142] **변형된 치료제(mTA)**

[0143] 치료제(TA), 스테이플, 및 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하는 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드일 수 있다. TA는 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 2개의 아미노

산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. HEM은 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. HEM은 TA에 공유적으로 부착될 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA의 비제한적인 예는 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함한다.

[0144] 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드일 수 있다. TA는 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. 제1 HEM은 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 제1 HEM은 TA에 공유적으로 부착될 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0145] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. 제1 HEM은 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 제1 HEM은 TA에 공유적으로 부착될 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0146] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, mTA의 반감기가 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 긴 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수

있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. 제1 HEM은 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 제1 HEM은 TA에 공유적으로 부착될 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0147] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0148] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 TA에 공유적으로 부착되는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0149] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, mTA의 반감기가 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 긴 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼

떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0150] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 시스테인 잔기를 통해 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 시스테인은 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 시스테인은 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 시스테인은 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0151] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 비변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고, 변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체이고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 제1 HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0152] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더

길 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0153] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 비변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고, 변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체이고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. 제1 HEM은 단백질 또는 펩티드를 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0154] 또한, 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 HEM을 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 비변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고, 변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체이고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 지질, 폴리글리콜 영역, 펩티드 또는 단백질, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산은 시스테인일 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. mTA는 제2 스테이플을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. mTA는 제2 스테이플 및 제2 HEM을 더 포함할 수 있다. 제1 스테이플 및 제2 스테이플은 동일하거나 상이할 수 있다. 제1 HEM 및 제2 HEM은 동일하거나 상이할 수 있다. mTA는 PLC일 수 있다.

[0155] 또한, 치료제(TA), 스테이플, 및 반감기 연장 분자(HEM)로 필수적으로 이루어지는 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드일 수 있다. TA는 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 중 하나 또는 2개 모두는 시스테인일 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. mTA의 반감기는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 길 수 있다. HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리글리

콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함한다. HEM은 단백질 또는 펩티드를 포함할 수 있다. HEM은 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. HEM은 TA에 공유적으로 부착될 수 있다. 비변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다. 변형된 치료 펩티드는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체일 수 있다. mTA의 비제한적인 예는 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함한다.

[0156] 본원에 개시된 mTA의 일부 실시양태에서, HEM은 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 공유적으로 부착된 스테이플에 직접적으로 부착된다. 본원에 개시된 mTA의 다른 실시양태에서, HEM은 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 직접적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 스테이플에 HEM 부착은 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 HEM 부착보다 바람직하다. 일부 실시양태에서, 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 HEM 부착은 스테이플에 HEM 부착보다 바람직하다. 일부 실시양태에서, HEM이 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 공유적으로 부착된 스테이플에 직접적으로 부착된 제1 mTA는 HEM이 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 직접적으로 부착된 제2 mTA보다 더 우수한 활성을 갖는다. 다른 실시양태에서, HEM이 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 직접적으로 부착된 제1 mTA는 HEM이 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드에 공유적으로 부착된 스테이플에 직접적으로 부착된 제2 mTA보다 우수한 활성을 갖는다.

[0157] **반감기 연장 분자(HEM)**

[0158] 치료제(TA), 스테이플, 및 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하는 변형된 치료제(mTA)로서, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이고 mTA의 반감기가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기보다 더 긴 것인 변형된 치료제(mTA)를 본원에서 개시한다. HEM은 스테이플에 부착될 수 있다. HEM은 TA에 부착될 수 있다. HEM은 비단백질 또는 단백질일 수 있다. HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 펩티드 또는 단백질, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0159] HEM은 비단백질일 수 있다. HEM은 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. HEM은 비단백질 중합체일 수 있다. 비단백질 중합체의 비제한적인 예는 히드록시알킬 전분, 예를 들어 히드록시에틸 전분(HES: hydroxyethyl starch), 폴리글리콜, 분지형 폴리에틸렌 글리콜, 폴리시알산, 폴리비닐 알코올, 폴리카복실레이트, 폴리(비닐피롤리돈), 텍스트란, 또는 또 다른 생체적합성 중합체를 포함한다.

[0160] 지질은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 및 지방 알코올, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 지질은 스테롤 또는 스테롤 유도체일 수 있다. 지질은 담즙산 또는 이의 유도체일 수 있다. 지질은 비타민 E 유도체일 수 있다. 지질은 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올일 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 5-40개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 5-30개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 5-20개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 6-40개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 6-30개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 7-40개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 8-40개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 9-40개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 지방 아민, 또는 지방 알코올은 10-40개의 탄소 원자를 가질 수 있다.

[0161] 지질은 프로판산, 부탄산, 펜탄산, 헥산산, 헵탄산, 옥탄산, 노난산, 데칸산, 운데칸산, 도데칸산, 트리데칸산, 테트라데칸산, 미리스탄산, 펜타데칸산, 헥사데칸산, 헵타데칸산, 옥타데칸산, 노나데칸산, 에이코산산, 헨에이코산산, 도코산산, 트리코산산, 테트라코산산, 펜타코산산, 헥사코산산, 헵타코산산, 옥타코산산, 노나코산산, 트리아콘탄산, 헨아트리아콘탄산, 도트리아콘탄산, 트리트리아콘탄산, 테트라트리아콘탄산, 펜타트리아콘탄산, 및 헥사트리아콘탄산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 지질은 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 세바스산, 운데칸디온산, 도데칸디온산, 트리데칸디온산, 테트라데칸디온산, 펜타데칸디온산, 헥사데칸디온산, 헵타데칸디온산, 옥타데칸디온산, 및 노나데칸디온산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 지질은 미리스톨레산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 백센산, 리놀레산, 리노엘라이드산, α-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜탄산, 에루크산, 도코사헥사엔산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 지질은 콜레스테롤, 7-OH 콜레스테롤, 7,25-디히드록시콜레스테롤, 콜산, 케노데옥시콜산, 리토콜산, 데옥시콜산, 글리코콜산, 글리코데옥시콜산, 글리코리토콜산, 및 글리코케노데옥시콜산으로 이루어진 군으로부터

터 선택될 수 있다.

- [0162] 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 하나 이상의 폴리부틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다.
- [0163] 폴리글리콜 영역은 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100개 이상의 폴리부틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다.
- [0164] 폴리글리콜 영역은 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개 이상의 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000개 이상의 폴리부틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다.
- [0165] 폴리글리콜 영역은 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 25000, 30000, 35000, 40000, 45000, 50000개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리부틸렌 글리콜 단위, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 25000, 30000, 35000, 40000, 45000, 50000개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 25000, 30000, 35000, 40000, 45000, 50000개 이상의 폴리프로필렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000, 20000, 25000, 30000, 35000, 40000, 45000, 50000개 이상의 폴리부틸렌 글리콜 단위를 포함할 수 있다.
- [0166] 폴리글리콜 영역은 500-50,000 달톤의 분자량을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 500-40,000 달톤의 분자량을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 500-20,000 달톤의 분자량을 포함할 수 있다. 폴리글리콜 영역은 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 15000, 20000, 25000, 30000, 35000, 40000, 또는 45000 달톤 이상의 분자량을 포함할 수 있으며, 그 안에 증분을 포함한다.
- [0167] HEM은 펩티드 또는 단백질을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로는 혈청 알부민, 트랜스페린, 또는 면역글로불린의 Fc 도메인, 또는 이들의 변이체가 포함된다. 변이체는 천연적이거나 비천연적이다. 비천연 변이체는 당 업계에 공지된 돌연변이유발법에 의해 생성될 수 있다. 변이체는 하나 이상의 보존적 또는 비보존적 아미노산 치환, 결실, 또는 첨가, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. HEM은 연장된 재조합 폴리펩티드(XTEN: extended recombinant polypeptide)를 포함할 수 있다.
- [0168] **펩티드 지질 접합체(PLC)**
- [0169] 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착된 하나 이상의 지질을 포함하는 펩티드 지질 접합체(PLC)로서, 상기 펩티드 접합체(PC)가 (a) 치료제(TA)를 포함하는 하나 이상의 펩티드 영역; 및 (b) 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하는 하나 이상의 스테이플을 포함하는 것인 펩티드 지질 접합체(PLC)를 본원에서 개시한다. 지질 접합체는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 폐길화될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 치료제에 접합될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 접합될 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산만큼 떨어져 있을 수 있다.



[0170] 도 2A-G는 대표적인 펩티드 지질 접합체의 개략도를 도시한다. 도 2A는 지질(L)에 부착된 펩티드 접합체(PC)를 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 2B는 (a) 펩티드 치료제(TA) 상의 2개의 시스테인 잔기(\*)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 스테이플에 부착된 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 2C는 (a) 펩티드 치료제(TA) 상의 2개의 시스테인 잔기(\*)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) TA에 부착된 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 2D는 (a) 2개의 펩티드 치료제(TA<sup>1</sup> 및 TA<sup>2</sup>) 상의 2개의 시스테인 잔기(\*)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 스테이플에 부착된 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 2E는 (a) 2개의 펩티드 치료제(TA<sup>1</sup> 및 TA<sup>2</sup>) 상의 2개의 시스테인 잔기(\*)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 펩티드 치료제(TA<sup>1</sup>)에 부착된 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 2F는 (a) 펩티드 치료제(TA) 상의 2개의 시스테인 잔기에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) TA에 부착된 폐길화된 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 2G는 (a) 펩티드 치료제(TA) 상의 2개의 시스테인 잔기에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체 및 (b) TA에 부착된 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 지질은 치료제 내의 아미노산 잔기에 부착될 수 있다. 아미노산 잔기는 시스테인 잔기일 수 있다. 별법으로, 아미노산 잔기는 시스테인 잔기가 아니다.

[0171] 추가의 대표적인 펩티드 지질 접합체는 도 4A-H, 도 5A-H 및 도 6A-H에 도시되어 있다. 도 4A-C는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. TA는 단백질일 수 있다. 지질은 TA의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 예를 들어, 도 4A에 나타난 바와 같이, 지질은 단백질을 포함하는 치료제의 C-말단에 부착될 수 있다. 도 4B에 나타난 바와 같이, 지질은 단백질을 포함하는 치료제의 내부 영역에 부착될 수 있다. 도 4C에 나타난 바와 같이, 지질은 단백질을 포함하는 치료제의 N-말단에 부착될 수 있다. 도 4D-F는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 2개의 지질(L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 2개의 지질은 TA의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 2개의 지질은 TA의 하나 이상의 말단에 부착될 수 있다. 2개의 지질은 TA의 내부 영역에 부착될 수 있다. 2개의 지질은 TA의 한 말단 및 TA의 내부 영역에 부착될 수 있다. 도 4D에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)은 TA의 내부 영역에 부착되고 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 TA의 한 말단에 부착된다. 도 4E에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)과 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 TA의 양쪽 말단에 부착된다. 도 4F에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)은 TA의 한 말단에 부착되고 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 TA의 내부 영역에 부착된다. 본원에 개시된 PLC는 (a) 스테이플(C) 및 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 다수의 지질(L<sup>1</sup>...L<sup>n</sup>)을 포함할 수 있다. 도 4G는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 3개의 지질(L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> 및 L<sup>3</sup>)을 포함하는 PLC를 도시한다. 도 4G에 나타난 바와 같이, 3개의 모든 지질은 TA 내 여러 영역에 부착된다. 도 4H는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 4개의 지질(L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> 및 L<sup>4</sup>)을 포함하는 PLC를 도시한다. 도 4H에 나타난 바와 같이, 4개의 모든 지질은 TA 내 여러 영역에 부착된다.

[0172] 도 5A-C는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 지질(L)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 지질은 스테이플(C)의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 예를 들어, 도 5B 및 5C에 나타난 바와 같이, 지질은 스테이플의 한 말단에 부착될 수 있다. 도 5A에 나타난 바와 같이, 지질은 스테이플의 내부 영역에 부착될 수 있다. 도 5D-F는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 2개의 지질(L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>)을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 2개의 지질은 스테이플의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 2개의 지질은 스테이플의 하나 이상의 말단에 부착될 수 있다. 2개의 지질은 스테이플의 내부 영역에 부착될 수 있다. 2개의 지질은 스테이플의 한 말단과 스테이플의 내부 영역에 부착될 수 있다. 도 5D에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)은 TA의 한 말단에 부착되고 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 TA의 내부 영역에 부착된다. 도 5E에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)과 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 스테이플의 양쪽 말단에 부착된다. 도 5F에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)은 스테이플의 내부 영역에 부착되고 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 스테이플의 한 말단에 부착된다. 본원에 개시된 PLC는 (a) 스테이플(C) 및 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 다수의 지질(L<sup>1</sup>...L<sup>n</sup>)을 포함할 수 있다. 도 5G는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 3개의 지질(L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> 및

$L^3$ )을 포함하는 PLC를 도시한다. 도 5G에 나타낸 바와 같이, 3개의 지질 모두는 스테이플 내 여러 영역에 부착된다. 도 5H는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 4개의 지질( $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  및  $L^4$ )을 포함하는 PLC를 도시한다. 도 5H에 나타낸 바와 같이, 4개의 지질 모두는 스테이플 내 여러 영역에 부착된다.

[0173] 도 6A-C는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 2개의 지질( $L^1$  및  $L^2$ )을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 2개의 지질은 TA, 스테이플 (C), 또는 이들의 조합의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 적어도 하나의 지질은 TA의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 적어도 하나의 지질은 스테이플의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 2개의 지질은 TA와 스테이플의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 예를 들어, 도 6A에 나타낸 바와 같이, 제1 지질( $L^1$ )은 스테이플의 내부 영역에 부착되고 제2 지질( $L^2$ )은 치료제의 한 말단에 부착된다. 도 6B에 나타낸 바와 같이, 제1 지질( $L^1$ )은 스테이플의 내부 영역에 부착되고 제2 지질( $L^2$ )은 치료제의 내부 영역에 부착된다. 도 6C에 나타낸 바와 같이, 제1 지질( $L^1$ )은 스테이플의 한 말단에 부착되고 제2 지질( $L^2$ )은 치료제의 한 말단에 부착된다. 도 6D-H는 (a) 치료제(TA)에 부착된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 다수의 지질( $L^1 \dots L^n$ )을 도시한다. 다수의 지질은 TA의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 다수의 지질은 TA의 하나 이상의 말단에 부착될 수 있다. 다수의 지질은 TA의 내부 영역에 부착될 수 있다. 다수의 지질은 스테이플의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 다수의 지질은 스테이플의 하나 이상의 말단에 부착될 수 있다. 다수의 지질은 스테이플의 내부 영역에 부착될 수 있다. 다수의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 하나 이상의 내부 영역, 스테이플(C)의 하나 이상의 말단, 스테이플(C)의 하나 이상의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 도 6D는 (a) 치료제(TA)와 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 3개의 지질( $L^1$ ,  $L^2$  및  $L^3$ )을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 6D에 나타낸 바와 같이, 제1 지질( $L^1$ )은 스테이플의 한 말단에 부착되고(C), 제2 지질( $L^2$ )은 TA의 내부 영역에 부착되고 제3 지질( $L^3$ )은 TA의 한 말단에 부착된다. 도 6E-F는 (a) 치료제(TA)와 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체; 및 (b) 4개의 지질( $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  및  $L^4$ )을 포함하는 펩티드 지질 접합체를 도시한다. 도 6E에 나타낸 바와 같이, 제1 지질( $L^1$ )과 제2 지질( $L^2$ )은 스테이플(C)의 양쪽 말단에 부착되고 제3 지질( $L^3$ )과 제4 지질( $L^4$ )은 TA의 양쪽 말단에 부착된다. 도 6F에 나타낸 바와 같이, 제1 지질( $L^1$ )은 스테이플(C)의 한 말단에 부착되고, 제2 지질( $L^2$ )은 스테이플(C)의 내부 영역에 부착되고, 제3 지질( $L^3$ )은 TA의 한 말단에 부착되고 제4 지질( $L^4$ )은 TA의 내부 영역에 부착된다. 도 6G에 나타낸 바와 같이, 적어도 하나의 지질( $L^1$ )은 스테이플(C)에 부착되고 3개의 지질( $L^2$ ,  $L^3$  및  $L^4$ )은 TA 내 여러 영역에 부착된다. 도 6H에 나타낸 바와 같이, 적어도 2개의 지질( $L^1$  및  $L^2$ )은 스테이플에 부착되고 4개의 지질( $L^3$ ,  $L^4$ ,  $L^5$  및  $L^6$ )은 TA 내 여러 영역에 부착된다.

[0174] 본원에 개시된 PLC는 하기 구조를 가질 수 있다.

[0175] <화학식 (II)>

[0176]  $PC-A^1-P^1-L$

[0177] 상기 식에서,

[0178] PC는 펩티드 접합체이고,

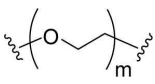
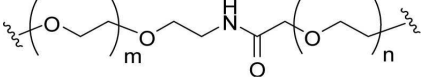
[0179]  $A^1$ 은 PC와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,

[0180]  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고,

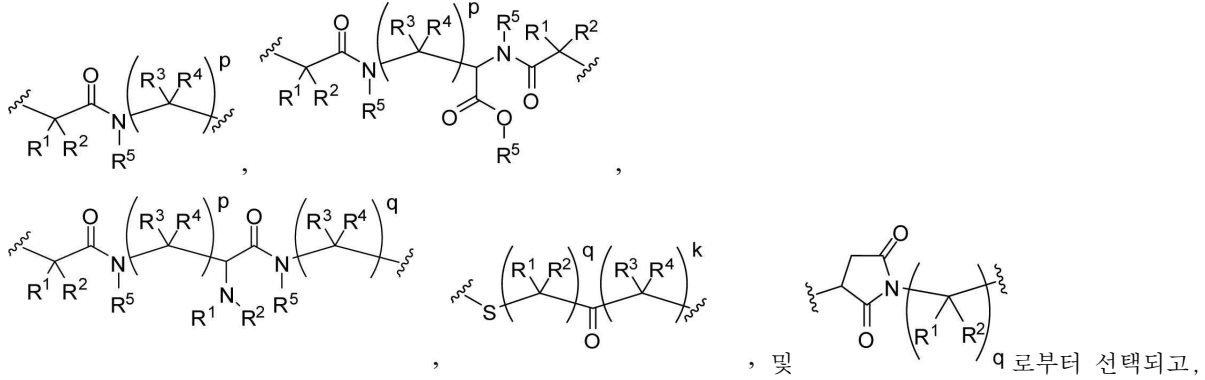
[0181] PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,

[0182]  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고,

[0183] L은 지질이다.

[0184] 화학식 (II)의 PEG는  및 로부터 선택될 수 있다. 상기 식에서, m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0185] 화학식 (II)의 PLC의 일부 실시양태에서, A<sup>1</sup>은



[0186] 각 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로, CN, -SR<sup>5</sup>, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, 및 -OR<sup>5</sup>로부터 독립적으로 선택되고,

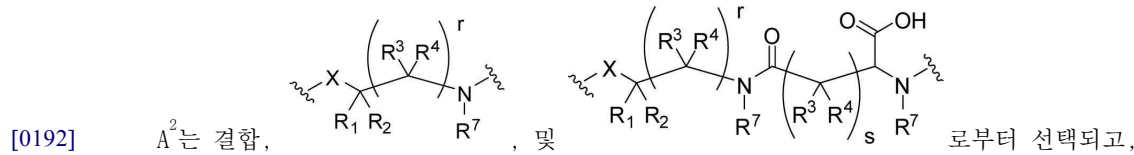
[0187] 각 R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0188] k는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,

[0189] p는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,

[0190] q는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0191] 본원에 개시된 화학식 (II)의 PLC에 대해 기재된 일부 실시양태에서,



[0193] X는 결합, NR<sup>5</sup>, S, 또는 O이고,

[0194] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로, CN, -SR<sup>5</sup>, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, 및 -OR<sup>5</sup>로부터 독립적으로 선택되고,

[0195] R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로알킬이고,

[0196] R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 아릴알킬, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>SR<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>5</sup>, 또는

[0197] -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>이고,

[0198] 각 R<sup>7</sup>은 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0199] r은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,

[0200] s는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

[0201] t는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0202] 본원에 개시된 화학식 (II)의 PLC에 대해 기재된 일부 실시양태에서, P<sup>1</sup>은 -PEG-A<sup>2</sup>이다.

[0203] 화학식 (II)의 PLC의 제조방법으로서, TA의 아미노산 잔기를 A<sup>3</sup>-P<sup>1</sup>-L과 반응시키는 단계를 포함하는 방법을 본

원에서 개시한다. 상기 식에서,  $A^3$ 은  $A^1$ 을 형성하는 반응성 전구체이다.  $A^3$ 은 할로아세트아미드, 말레이미드, 할로젠화벤질, 이황화알킬, 또는 이황화피리딜일 수 있다.  $A^3$ 은 할로아세트아미드일 수 있다.  $A^3$ 은 브로모아세트아미드일 수 있다.  $A^3$ 은 이황화알킬일 수 있다.

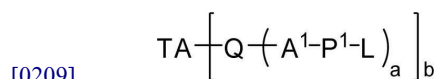
[0204] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착된다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 내부 영역, 스테이플의 하나 이상의 말단, 스테이플의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 TA와 스테이플 모두에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0205] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제는 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착된다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 내부 영역, 스테이플의 하나 이상의 말단, 스테이플의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 TA와 스테이플 모두에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0206] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착된다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 내부 영역, 스테이플의 하나 이상의 말단, 스테이플의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 TA와 스테이플 모두에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0207] 본원에 개시된 PLC는 하기 화학식 (III)의 구조를 가질 수 있다.

[0208] <화학식 (III)>



[0210] 상기 식에서,

[0211] TA는 치료제이고,

[0212] 각 Q는 동일하거나 상이하며, 스테이플이고,

[0213] 각 A<sup>1</sup>은 동일하거나 상이하며, Q와 P<sup>1</sup>을 연결하는 화학 기이고,

[0214] 각 P<sup>1</sup>은 결합이거나 -PEG-A<sup>2</sup>-이고,

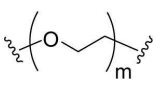
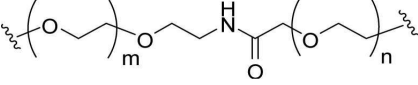
[0215] 각 PEG는 동일하거나 상이하며, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,

[0216] 각 A<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, PEG와 L을 연결하는 화학 기이고,

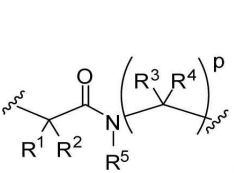
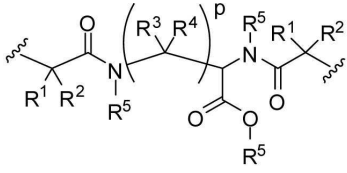
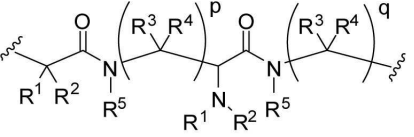
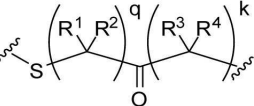
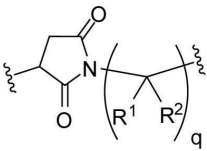
[0217] 각 L은 동일하거나 상이하며, 지질이고,

[0218] a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,

[0219] b는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

[0220] 화학식 (III)의 PEG는  및 로부터 선택될 수 있다. 상기 식에서 m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0221] 본원에 개시된 화학식 (III)의 PLC의 일부 실시양태에서,

[0222] A<sup>1</sup>은 , , , , 및 로부터 선택되고,

[0223] 각 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로, CN, -SR<sup>5</sup>, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, 및 -OR<sup>5</sup>로부터 독립적으로 선택되고,

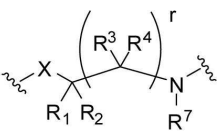
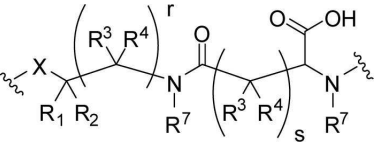
[0224] 각 R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0225] k는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,

[0226] p는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,

[0227] q는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.

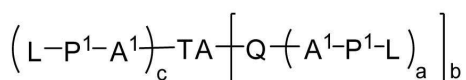
[0228] 본원에 개시된 화학식 (III)의 PLC에 대해 기재된 일부 실시양태에서,

[0229] A<sup>2</sup>는 결합, , 및 로부터 선택되고,

[0230] X는 결합, NR<sup>5</sup>, S, 또는 O이고,

[0231] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로, CN, -SR<sup>5</sup>, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, 및 -OR<sup>5</sup>로부터 독립적으로 선택되고,

- [0232] R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로알킬이고,
- [0233] R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 아릴알킬, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>SR<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>5</sup>, 또는
- [0234] -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>이고,
- [0235] 각 R<sup>7</sup>은 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고,
- [0236] r은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,
- [0237] s는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,
- [0238] t는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [0239] 본원에 개시된 화학식 (III)의 PLC에 대해 기재된 일부 실시양태에서, P<sup>1</sup>은 -PEG-A<sup>2</sup>이다.
- [0240] 화학식 (III)의 PLC의 제조방법으로서, 하나 이상의 스테이플을 A<sup>3</sup>-P<sup>1</sup>-L과 반응시키는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 상기 식에서, A<sup>3</sup>은 A<sup>1</sup>을 형성하는 반응성 전구체이다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드, 말레이미드, 할로젠화벤질, 이황화알킬, 또는 이황화피리디닐 수 있다. A<sup>3</sup>은 할로아세트아미드일 수 있다. A<sup>3</sup>은 브로모아세트아미드일 수 있다. A<sup>3</sup>은 이황화알킬일 수 있다.
- [0241] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제 (TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 스테이플에 부착된다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.
- [0242] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제는 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑센타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 스테이플에 부착된다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.
- [0243] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 스테이플에 부착된다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다.
- [0244] 본원에 개시된 PLC는 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖는다.
- [0245] <화학식 (IV)>



- [0246]
- [0247] 상기 식에서,
- [0248] TA는 치료제이고,

- [0249] 각 Q는 동일하거나 상이하며, 스테이플이고,
- [0250] 각 A<sup>1</sup>은 동일하거나 상이하며, Q와 P<sup>1</sup>을 연결하는 화학 기이고,
- [0251] 각 P<sup>1</sup>은 결합 또는 -PEG-A<sup>2</sup>-이고,
- [0252] 각 PEG는 동일하거나 상이하며, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,
- [0253] 각 A<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하며, PEG와 L을 연결하는 화학 기이고,
- [0254] 각 L은 동일하거나 상이하며, 지질이고,
- [0255] a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,
- [0256] b는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,
- [0257] c는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.
- [0258] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착된다. 하나 이상의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 내부 영역, 스테이플의 하나 이상의 말단, 스테이플의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 적어도 하나 이상의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 내부 영역, 스테이플의 하나 이상의 말단, 스테이플의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 TA와 스테이플 모두에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0259] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제는 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착된다. 적어도 하나 이상의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 내부 영역, 스테이플의 하나 이상의 말단, 스테이플의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 TA와 스테이플 모두에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.
- [0260] 펩티드 지질 접합체(PLC)는 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함할 수 있고, 상기 하나 이상의 스테이플은 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착된다. 적어도 하나 이상의 지질은 TA의 하나 이상의 말단, TA의 내부 영역, 스테이플의 하나 이상의 말단, 스테이플의 내부 영역, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 TA와 스테이플 모두에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인일 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인

인이 아니다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개 이상의 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0261] **지질**

[0262] 본원에 개시된 mTA 또는 PLC는 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 지질은 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착될 수 있다. 하나 이상의 펩티드 접합체에 하나 이상의 지질의 부착은 공유적 부착을 포함할 수 있다. 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 지질은 하나 이상의 아미노산 잔기를 통해 펩티드 접합체, TA, 또는 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스템인 잔기를 포함할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스템인 잔기를 포함하지 않는다. 지질은 하나 이상의 작용기를 통해 펩티드 접합체 또는 지질에 부착될 수 있다. 하나 이상의 작용기는 케톤을 포함할 수 있다. 하나 이상의 작용기는 카보닐기를 포함할 수 있다. 펩티드 접합체, TA, 또는 스테이플에 지질의 부착은 TA의 하나 이상의 약동학적 특성을 향상시킬 수 있다.

[0263] 하나 이상의 지질은 지방산일 수 있다. 지방산은 지방이산, 지방 아민, 지방 아미드, 또는 지방 알코올일 수 있다. 지방산은 포화 또는 불포화될 수 있다. 포화 지방산은 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키돈산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 불포화 지방산은 팔미톨레산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 에루크산 및 아라키돈산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 지방산은 단쇄 지방산, 중쇄 지방산, 장쇄 지방산 또는 초장쇄 지방산일 수 있다. 지방산은 단일불포화 또는 다불포화될 수 있다. 지방산은 오메가 지방산, 필수 지방산, 부분적 경화 지방산, 시스-이성질체 지방산, 또는 트랜스-이성질체 지방산일 수 있다. 지방산은 오메가-3 지방산, 오메가-6 지방산 또는 오메가-9 지방산일 수 있다.

[0264] 지방산은 약 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26개 이상의 탄소 원자 사슬을 포함할 수 있다. 지방산은 6-40개의 탄소 원자 사슬을 포함할 수 있다. 지방산은 7-40개의 탄소 원자 사슬을 포함할 수 있다. 지방산은 8-40개의 탄소 원자 사슬을 포함할 수 있다. 지방산은 9-40개의 탄소 원자 사슬을 포함할 수 있다. 지방산은 10-40개의 탄소 원자 사슬을 포함할 수 있다. 지방산은 1, 2, 3, 4, 5, 6 개 이상의 이중 결합을 더 포함하는 탄소쇄를 포함할 수 있다. 지방산은 천연적일 수 있다. 지방산은 천연적이 아닐 수 있다. 지방산은 합성될 수 있다.

[0265] 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 하나 이상의 지방산을 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 2개 이상의 지방산을 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 3개 이상의 지방산을 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 4개 이상의 지방산을 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 5개 이상의 지방산을 더 포함할 수 있다. 지방산들은 상이할 수 있다. 지방산들은 동일할 수 있다.

[0266] PLC 또는 mTA의 하나 이상의 지질은 미리스트산, 도코사헥산산, 리토콜산 에스테르, 콜산 및 팔미트산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. PLC 또는 mTA의 하나 이상의 지질은 미리스트산일 수 있다. PLC 또는 mTA의 하나 이상의 지질은 도코사헥산산일 수 있다. PLC 또는 mTA의 하나 이상의 지질은 리토콜산 에스테르일 수 있다. PLC 또는 mTA의 하나 이상의 지질은 콜산일 수 있다. PLC 또는 mTA는 하나 이상의 지질은 팔미트산일 수 있다.

[0267] PLC 또는 mTA는 하나 이상의 스테롤 또는 스테롤 유도체를 포함할 수 있다. 스테롤 또는 스테롤 유도체는 콜레스테롤, 7-OH 콜레스테롤, 7,25-디히드록시콜레스테롤, 콜산, 케노데옥시콜산, 리토콜산, 테옥시콜산, 글리코콜산, 글리코테옥시콜산, 글리코리토콜산, 및 글리코케노데옥시콜산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0268] PLC 또는 mTA는 하나 이상의 담즙산을 포함할 수 있다. 담즙산은 콜산, 케노데옥시콜산, 리토콜산, 테옥시콜산, 글리코콜산, 글리코테옥시콜산, 글리코리토콜산, 및 글리코케노데옥시콜산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0269] PLC 또는 mTA는 하나 이상의 비타민 E 유도체를 포함할 수 있다. 비타민 E 유도체는 α-토코페롤, β-토코페롤, γ-토코페롤, δ-토코페롤, α-토코트리엔놀, β-토코트리엔놀, γ-토코트리엔놀 및 δ-토코트리엔놀로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0270] **폐길화된 지질**

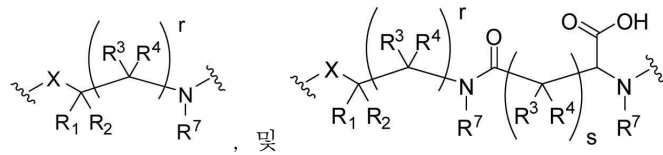
[0271] 본원에 개시된 PLC는 하나 이상의 폐길화된 지질을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 mTA는 하나 이상의 폐길화된 지질을 포함할 수 있다.



[0272] 폐길화된 지질은 치료제에 부착될 수 있다. 폐길화된 지질은 치료제의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 예를 들어, 폐길화된 지질은 치료제의 하나 이상의 말단에 부착될 수 있다. 폐길화된 지질은 치료제의 하나 이상의 내부 영역에 부착될 수 있다.

[0273] 폐길화된 지질은 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착될 수 있다. 폐길화된 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 폐길화된 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 폐길화된 지질은 하나 이상의 아미노산 잔기를 통해 펩티드 접합체, TA, 또는 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함하지 않는다. 폐길화된 지질은 하나 이상의 작용기를 통해 스테이플, 펩티드 접합체 또는 폐길화된 지질에 부착될 수 있다. 하나 이상의 작용기는 케톤을 포함할 수 있다. 하나 이상의 작용기는 카보닐을 포함할 수 있다. 펩티드 접합체, TA, 또는 스테이플에 폐길화된 지질의 부착은 TA의 하나 이상의 약동학적 특성을 향상시킬 수 있다.

[0274] 폐길화된 지질은 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 지질과 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛 사이의 결합은 직접 결합 또는 링커(A<sup>2</sup>)일 수 있다. 지질과 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서



브유닛 사이의 링커의 비제한적인 예는  
상기 식에서,

[0275] X는 결합, NR<sup>5</sup>, S, 또는 O이고,

[0276] R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>4</sup>는 H, 할로, CN, -SR<sup>5</sup>, 알킬, 시클로알킬, 할로알킬, -NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, 및 -OR<sup>5</sup>로부터 독립적으로 선택되고,

[0277] R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로알킬이고,

[0278] R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 아릴알킬, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>SR<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>OR<sup>5</sup>, 또는

[0279] -(CR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>이고

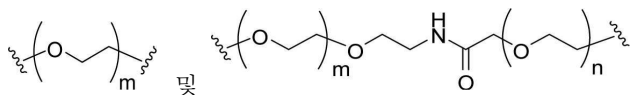
[0280] 각 R<sup>7</sup>은 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고,

[0281] r은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,

[0282] s는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,

[0283] t는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0284] 폐길화된 지질은 구조 P<sup>1</sup>-L를 가질 수 있으며, 상기 식에서, P<sup>1</sup>은 -PEG-A<sup>2</sup>이고, PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고, A<sup>2</sup>는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고, L은 지질이다. PEG는



로부터 선택될 수 있으며, 상기 식에서, m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0285] 폐길화된 지질은 링커를 통해 치료제에 연결될 수 있다. 폐길화된 지질은 링커를 통해 스테이플에 연결될 수 있다.

[0286] **지질 유도체**

[0287] 지질 유도체는 TA 또는 스테이플에 직접적으로 부착될 수 있다. TA에 지질 유도체의 이 같은 부착은 TA의 약동학적 특성을 향상시킬 수 있다. 본원에 개시된 mTA 및 PLC는 하나 이상의 지질 유도체를 포함할 수 있다.

[0288] 지질 유도체는 치료제에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 치료제의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 예를 들어, 지질 유도체는 치료제의 하나 이상의 말단에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 치료제의 하나 이상의 내부 영역에

부착될 수 있다.

[0289] 지질 유도체는 펩티드 접합체에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 TA에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 스테이플에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 하나 이상의 아미노산 잔기를 통해 펩티드 접합체, TA, 또는 스테이플에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 펩티드 접합체의 하나 이상의 말단 및/또는 내부 영역에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 치료제의 하나 이상의 말단 및/또는 내부 영역에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 스테이플의 하나 이상의 말단 및/또는 내부 영역에 부착될 수 있다. 지질 유도체는 펩티드 접합체, TA, 스테이플, 또는 이들의 조합의 하나 이상의 말단 및/또는 내부 영역에 부착될 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함하지 않는다. 지질 유도체는 하나 이상의 작용기를 통해 펩티드 접합체 또는 지질에 부착될 수 있다. 하나 이상의 작용기는 케톤을 포함할 수 있다. 하나 이상의 작용기는 카보닐기를 포함할 수 있다. 펩티드 접합체, TA 또는 스테이플에 지질 유도체의 부착은 TA의 약동학적 특성을 향상시킬 수 있다.

[0290] 지질 유도체는 폐길화될 수 있다. 폐길화된 지질은 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함할 수 있다. 지질 유도체는 폐길화되지 않을 수 있다. 지질은 광범위하게는 소수성 또는 양쪽 친매성 소분자로 정의될 수 있다. 지질은 천연적 또는 합성적일 수 있다. 지질은 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 트롬복산, 왁스 에스테르, 조효소 A 유도체, 지방산 카르니틴, 지방산 아미드, 에탄올아민, 담즙산, 비타민 E, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 K, 지용성 비타민 유도체, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 인지질, 포스파티딜콜린, 글리세로지질, 글리세롤, 글리세로인지질, 스펅고지질, 사카로지질, 폴리케티드, 스테롤, 스테롤 유도체, 스테롤 지질, 스테로이드 호르몬, 프레놀 지질, 카로테노이드, 지방산, 및 지방 알코올일 수 있다.

[0291] 한 측면에서, 본원에서  $A^3-P^1-L$ 의 구조를 가진 지질 유도체를 개시한다.

[0292] 상기 식에서,

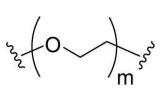
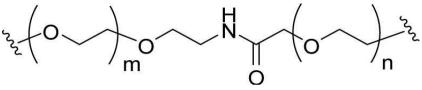
[0293]  $A^3$ 은 할로아세트아미드, 말레이미드, 할로겐화벤질, 이황화알킬 또는 이황화피리딜이고,

[0294]  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고,

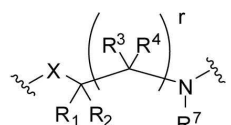
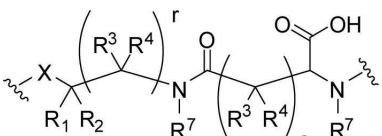
[0295] PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,

[0296]  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고,

[0297] L은 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아미드, 및 지방 알코올로부터 선택된 지질이다.

[0298] 본원에서 기재된 일부 실시양태에서, PEG는  및 로부터 선택되고, 상기 식에서, m 및 n은 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20이다.

[0299] 본원에서 기재된 일부 실시양태에서,

[0300]  $A^2$ 는 결합, , 및 로부터 선택되고,

[0301] X는 결합,  $NR^5$ , S, 또는 O이고,

[0302]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , 및  $R^4$ 는 H, 할로, CN,  $-SR^5$ , 알킬, 시클로알킬, 할로알킬,  $-NR^5R^5$ , 및  $-OR^5$ 로부터 독립적으로 선택되고,

[0303]  $R^5$ 는 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 또는 헤테로알킬이고,

- [0304]  $R^6$ 은 H, 알킬, 아릴알킬,  $-(CR^1R^2)_tSR^5$ ,  $-(CR^1R^2)_tNR^5R^5$ ,  $-(CR^1R^2)_tOR^5$ , 또는
- [0305]  $-(CR^1R^2)_tCO_2R^5$ 이고,
- [0306] 각  $R^7$ 은 H, 알킬, 할로알킬, 아릴알킬, 및 헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고,
- [0307] r은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이고,
- [0308] s는 1, 2, 3, 4, 또는 5이고,
- [0309] t는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [0310] 스테이플 전구체 화합물과 지질 유도체의 반응으로 지질 스테이플 전구체를 생성할 수 있다. 계속하여 지질 스테이플 전구체는 하나 이상의 치료제와 반응되어 PLC 또는 mTA를 형성한다. 별법으로, 하나 이상의 치료제가 미리 부착된 스테이플의 유도체화 가능 작용기와 지질 유도체의 반응으로 PLC 또는 mTA를 생성한다. 유사하게, TA 상의 아미노산과 지질 유도체의 반응으로 PLC 또는 mTA를 생성한다.
- [0311] **펩티드 접합체**
- [0312] 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 하나 이상의 펩티드 접합체를 포함할 수 있다. 펩티드 접합체는 하나 이상의 치료제 상의 2개 이상의 아미노산 잔기에 연결된 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 펩티드 접합체는 하나 이상의 추가의 스테이플을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가의 스테이플은 하나 이상의 치료제 상의 하나 이상의 아미노산 잔기에 부착될 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기는 하나 이상의 치료제 상의 시스테인 잔기를 포함할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 아미노산 잔기는 하나 이상의 치료제 상의 시스테인 잔기를 포함하지 않는다. 하나 이상의 추가의 스테이플은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다.
- [0313] 펩티드 접합체는 하나 이상의 치료제에 연결된 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있으며, 하나 이상의 치료제 상의 적어도 2개의 잔기가 하나 이상의 스테이플에 연결된다. 상기 2개의 잔기는 동일한 치료제 상에 있을 수 있다. 상기 2개의 잔기는 상이한 치료제 상에 있을 수 있다. 상기 2개의 잔기는 동일한 스테이플에 연결될 수 있다. 상기 2개의 잔기는 상이한 스테이플에 연결될 수 있다. 추가 치료제가 하나 이상의 치료제 또는 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 스테이플에 추가적인 치료제의 부착은 하나 이상의 아미노산 잔기를 통해 일어날 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함하지 않는다. 추가 스테이플이 하나 이상의 치료제 또는 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 치료제에 추가적인 스테이플의 부착은 하나 이상의 아미노산 잔기를 통해 일어날 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함할 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 아미노산 잔기는 시스테인 잔기를 포함하지 않는다.
- [0314] 도 1A는 단일 펩티드 치료제(TA) 내 2개의 시스테인 잔기(\*)에 연결된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체를 도시한다. 도 1B는 2개의 펩티드 치료제(TA<sup>1</sup> 및 TA<sup>2</sup>) 내 2개의 시스테인 잔기(\*)에 연결된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체를 도시한다. 도 1C는 2개의 스테이플(C<sup>1</sup> 및 C<sup>2</sup>) 및 2개의 펩티드 치료제(TA<sup>1</sup> 및 TA<sup>2</sup>)를 포함하는 펩티드 제제를 도시하며, 여기서 C<sup>1</sup>은 TA<sup>1</sup> 내 시스테인 잔기(\*)에 연결되고 C<sup>2</sup>는 TA<sup>2</sup> 내 시스테인 잔기(\*)에 연결되고, C<sup>1</sup>과 C<sup>2</sup>는 서로 연결된다. 도 1D는 2개의 스테이플(C<sup>1</sup> 및 C<sup>2</sup>) 및 2개의 펩티드 치료제(TA<sup>1</sup> 및 TA<sup>2</sup>)를 포함하는 펩티드 제제를 도시하며, 여기서 C<sup>1</sup>은 TA<sup>1</sup> 내 시스테인 잔기(\*) 및 TA<sup>2</sup> 내 시스테인 잔기(\*)에 연결되고, C<sup>2</sup>는 TA<sup>1</sup>에 연결된다. 도 1E는 2개의 스테이플(C<sup>1</sup> 및 C<sup>2</sup>) 및 하나의 펩티드 치료제(TA<sup>1</sup>)를 포함하는 펩티드 제제를 도시하며, 여기서 C<sup>1</sup>은 TA 내 시스테인 잔기(\*)에 연결되고 C<sup>2</sup>는 TA 내 시스테인 잔기(\*)에 연결되고, C<sup>1</sup>과 C<sup>2</sup>는 서로 연결된다. 도 1F는 단일 펩티드 치료제(TA) 내 2개의 시스테인 잔기에 연결된 스테이플(C)을 포함하는 펩티드 접합체를 도시한다. 하나 이상의 스테이플은 펩티드 치료제 내 아미노산에 부착될 수 있다. 아미노산 잔기는 시스테인 잔기일 수 있다. 별법으로, 아미노산 잔기는 시스테인 잔기가 아니다.
- [0315] **스테이플**
- [0316] 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 하나 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 2개 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 3개 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 본원

에 개시된 PLC 또는 mTA는 4개 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 5개 이상의 스테이플을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 스테이플을 포함할 수 있다.

[0317] 하나 이상의 스테이플은 펩티드 접합체의 펩티드 영역 내 2개 이상의 아미노산 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인 잔기일 수 있다. 2개 이상의 아미노산 잔기는 모두 시스테인 잔기일 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 동일한 TA 상의 2개 이상의 시스테인 잔기를 연결할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 2개 이상의 TA 상의 2개 이상의 시스테인 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 스테이플은 동일한 TA 상의 2개 이상의 시스테인 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 스테이플은 2개 이상의 TA 상의 2개 이상의 시스테인 잔기를 연결할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 아미노산 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 2개 이상의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인 잔기일 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 동일한 TA 상의 2개 이상의 아미노산 잔기를 연결할 수 있다. 하나 이상의 스테이플은 2개 이상의 TA 상의 2개 이상의 아미노산 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 스테이플은 2개 이상의 TA 상의 2개 이상의 아미노산 잔기를 연결할 수 있다. 2개 이상의 TA는 동일할 수 있다. 2개 이상의 TA는 상이할 수 있다.

[0318] 적어도 하나의 스테이플은 치료제 상의 적어도 2개의 아미노산 잔기를 연결할 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 인접할 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 인접하지 않을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 15개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개의 아미노산 잔기는 적어도 약 19개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

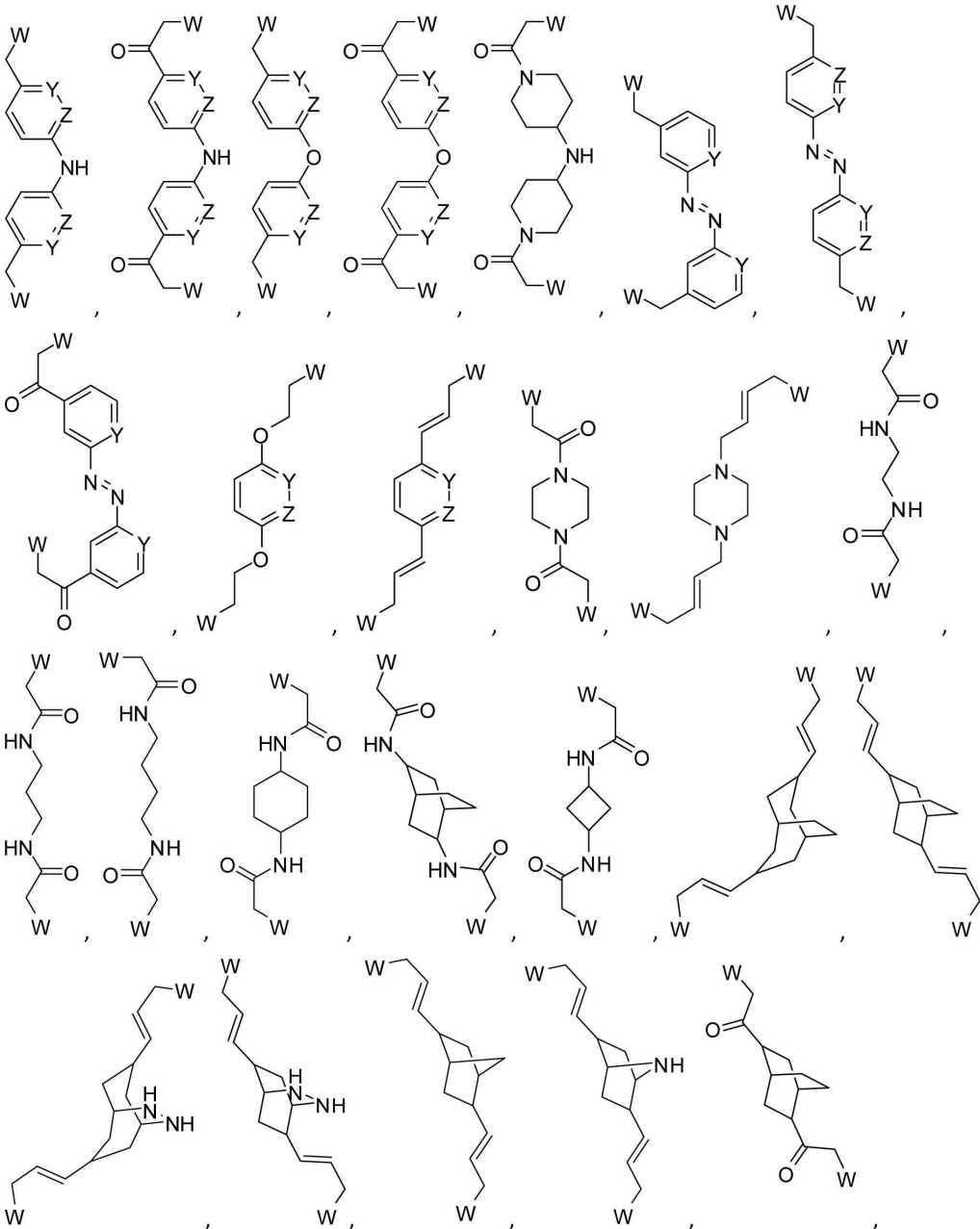
[0319] 스테이플은 하나 이상의 지질에 접합되어 스테이플-지질 구조물을 생성할 수 있다. 대표적인 스테이플 지질 구조물은 도 3A-H에 나타난다. 도 3A-C는 (a) 스테이플(C); 및 (b) 지질(L)을 포함하는 스테이플 지질 구조물을 도시한다. 지질은 스테이플의 어느 부분에도 부착될 수 있다. 도 3A에 나타난 바와 같이, 지질(L)은 스테이플(C)의 내부 영역에 부착된다. 도 3B 및 도 3C에 나타난 바와 같이, 지질(L)은 스테이플(C)의 한 말단에 부착된다. 도 3D-F는 (a) 스테이플(C); 및 (b) 2개의 지질(L<sup>1</sup> 및 L<sup>2</sup>)을 포함하는 스테이플 지질 구조물을 도시한다. 도 3D에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)은 스테이플(C)의 한 말단에 부착되고 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 스테이플(C)의 내부 영역에 부착된다. 도 3E에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)과 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 스테이플(C)의 양쪽 말단에 부착된다. 도 3F에 나타난 바와 같이, 제1 지질(L<sup>1</sup>)은 스테이플(C)의 내부 영역에 부착되고(C) 제2 지질(L<sup>2</sup>)은 스테이플의 한 말단에 부착된다. 스테이플 지질 구조물은 (a) 스테이플(C); 및 (b) 다수의 지질(L<sup>1</sup>...L<sup>n</sup>)을 포함할 수 있다. 도 3G는 (a) 스테이플(C); 및 (b) 3개의 지질(L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> 및 L<sup>3</sup>)을 포함하는 스테이플 지질 구조물을 도시한다. 도 3G에 나타난 바와 같이, 3개의 지질(L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, 및 L<sup>3</sup>)은 스테이플(C) 내 여러 영역에 부착된다. 도 3H는 (a) 스테이플(C); 및 (b) 4개의 지질(L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, 및 L<sup>4</sup>)을 포함하는 스테이플 지질 구조물을 도시한다. 도 3H에 나타난 바와 같이, 4개의 지질(L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> 및 L<sup>4</sup>)은 스테이플(C) 내 여러 영역에 부착된다. 스테이플 지질 구조물은 하나 이상의 추가의 스테이플을 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가의 스테이플은 스테이플, 지질, 또는 이들의 조합에 부착될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 추가의 스테이플은 스테이플 및 지질에 부착될 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 추가의 스테이플은 스테이플에 부착된다. 하나 이상의 추가의 스테이플은 2개 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 하나 이상의 추가의 스테이플은 지질에 부착될 수 있다. 하나 이상의 추가의 스테이플은 2개 이상의 지질에 부착될 수 있다.

[0320] 스테이플은 2개 이상의 화학 기를 포함하는 전구체 화합물로부터 제조될 수 있다. 2개 이상의 화학 기는 동일한 TA 상의 친핵성 또는 친전자성 아미노산 잔기와 반응할 수 있다. 2개 이상의 화학기는 동일한 TA 상의 친핵성 아미노산 잔기와 반응할 수 있다. 2개 이상의 화학 기는 동일한 TA 상의 친전자성 아미노산 잔기와 반응할 수 있다. 2개 이상의 화학 기는 2개 이상의 TA 상의 친핵성 또는 친전자성 아미노산 잔기와 반응할 수 있다. 2개 이상의 화학 기는 2개 이상의 TA 상의 친핵성 아미노산 잔기와 반응할 수 있다. 2개 이상의 화학 기는 2개 이상의 TA 상의 친전자성 아미노산 잔기와 반응할 수 있다.

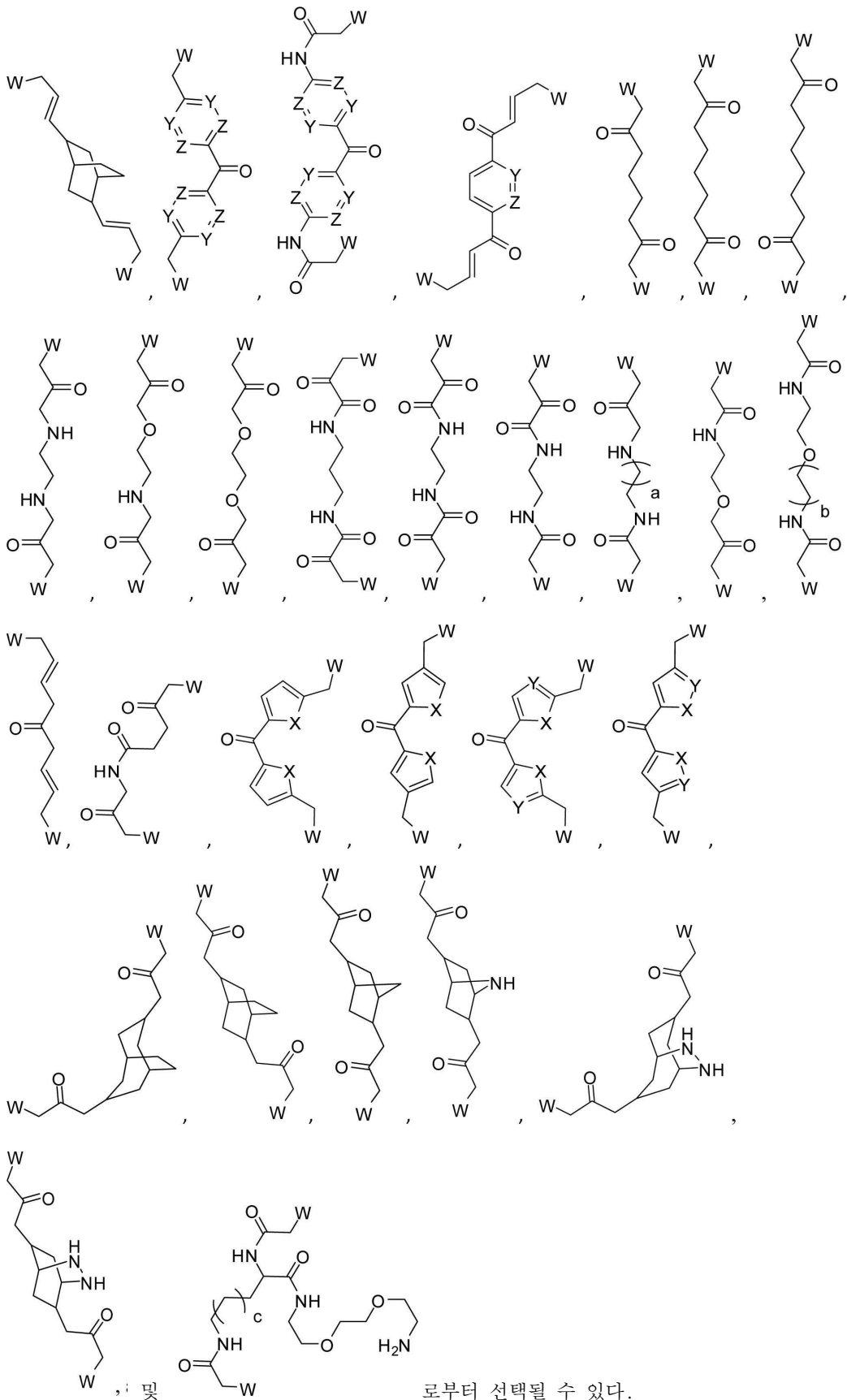
[0321] 스테이플은 각각이 하나 이상의 TA 상의 친핵성 또는 친전자성 아미노산 잔기와 반응하는 2개의 화학 기를 가진 전구체 화합물로부터 제조될 수 있다. 스테이플은 각각이 동일한 TA 상의 친핵성 아미노산 잔기와 반응하는 2개의 화학 기를 가진 전구체 화합물로부터 제조될 수 있다. 스테이플은 각각이 동일한 TA 상의 친전자성 아미노산 잔기와 반응하는 2개의 화학 기를 가진 전구체 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0322] 전구체 화합물은 하나 이상의 지질 유도체와 반응하여 PLC 또는 mTA를 형성하는 하나 이상의 추가의 화학 기를 더 포함할 수 있다. 추가의 화학 기는 알켄, 알킨, 아민, 히드라진, 아지드, 카복실산, 에스테르, 아닐린, 케톤, 케토아미드, 및 히드록시 기를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0323] 전구체 화합물은



[0324]



[0325]

[0326]

[0327]

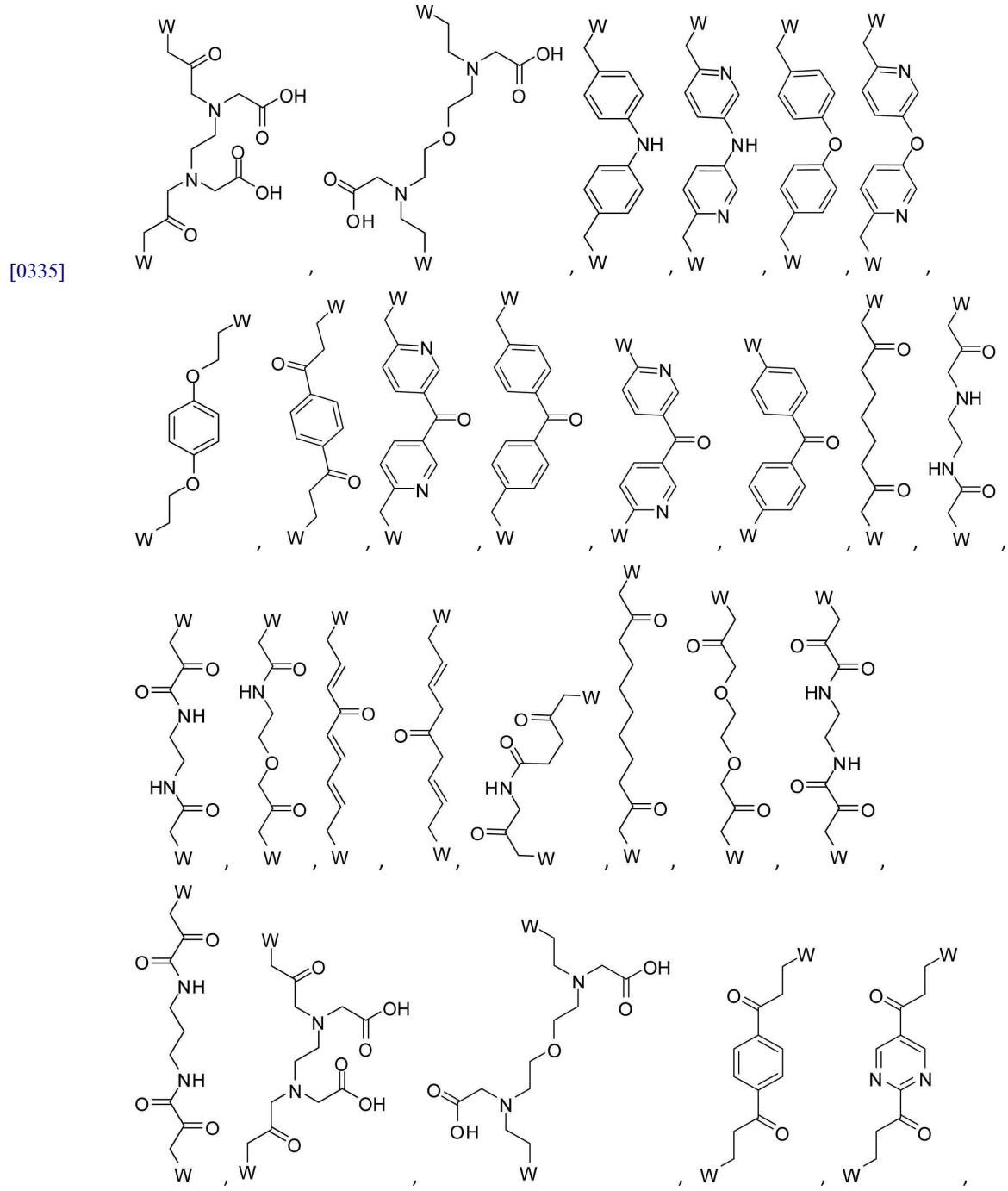
[0328]

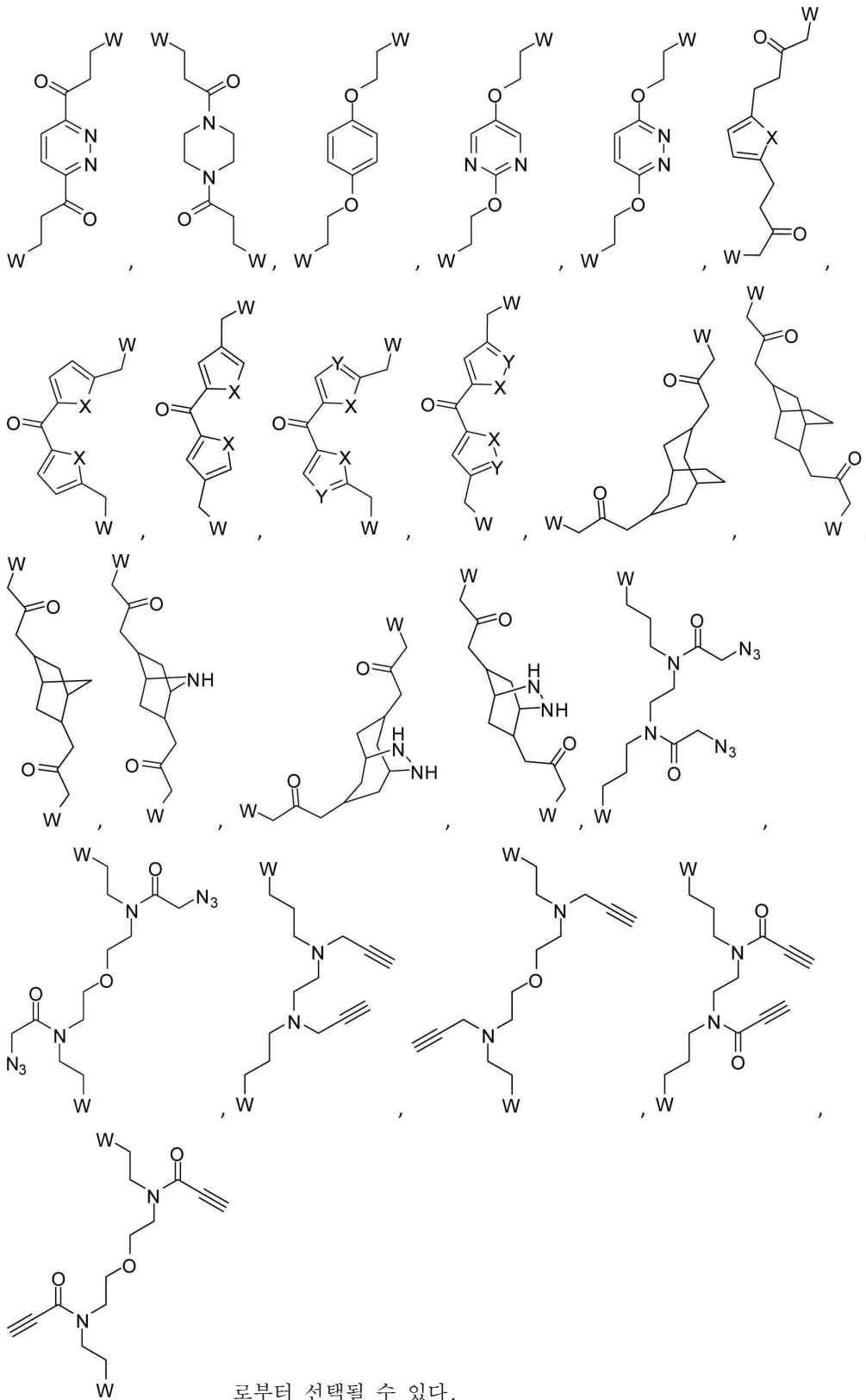
상기 식에서,

각 W는 Cl, Br, I, 및 말레이미드로부터 독립적으로 선택되고,

각 X는 O, NH, 및 S로부터 독립적으로 선택되고,

- [0329] 각 Y는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고,
- [0330] 각 Z는 N 및 CH로부터 독립적으로 선택되고,
- [0331] a는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 또는 17이고,
- [0332] b는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고,
- [0333] c는 1 또는 2이다.
- [0334] 전구체 화합물은





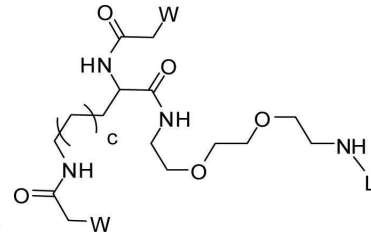
및

로부터 선택될 수 있다.

- [0336] 상기 식에서,
- [0337] 각 W는 Cl, Br, I, 및 말레이미드로부터 독립적으로 선택되고,
- [0338] X는 O, NH, 또는 S이고,
- [0339] Y는 N 또는 CH이다.
- [0340] 전구체는 표 2로부터 선택될 수 있다.



[0341] 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 PLC의 적어도 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착되어 펩티드 접합체를 형성하기 전에 지질 스테이플 전구체를 형성할 수 있다. 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 PLC의 지질 각각은 하나 이상의 스테이플에 부착되어 펩티드 접합체를 형성하기 전에 지질



스테이플 전구체를 형성할 수 있다. 지질 스테이플 전구체는 일 수 있다. 상기 식에서, 각 W는 Cl, Br, I, 및 말레이미드로부터 독립적으로 선택되고, c는 1 또는 2이고, L은 지질이다.

[0342] **치료제(TA)**

[0343] 본원에 개시된 mTA는 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다. mTA는 하나의 치료제를 포함할 수 있다. mTA는 2개의 치료제를 포함할 수 있다. mTA는 3, 4, 5, 6, 7개 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 치료제는 상이할 수 있다. 치료제는 동일할 수 있다.

[0344] 본원에 개시된 PC는 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다. PC는 2개 이상의 치료제를 포함할 수 있다. PC는 3, 4, 5, 6, 7개 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 2개 이상의 치료제는 상이할 수 있다. 2개 이상의 치료제는 동일할 수 있다. 대표적인 TA는 표 3, 4, 및 5에 도시한다. 대표적인 TA는 표 3, 4, 및 5에 개시된 펩티드 서열을 포함할 수 있다. 대표적인 TA는 표 3, 4, 및 5에 개시된 펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0345] TA는 표 5에 열거된, X가 시스테인인 펩티드로부터 선택될 수 있다. TA는 표 5에 열거된, X가 호모시스테인인 펩티드의 유사체로부터 선택될 수 있다.

[0346] 일부 실시양태에서, TA는 L-세린 대신에 D-세린을 가진 변형된 치료 펩티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, TA는 L-세린 대신에 아미노이소부티르산(Aib)을 가진 변형된 치료 펩티드일 수 있다.

[0347] TA는 호르몬일 수 있다. 호르몬의 예를 펩티드 호르몬, 지질 및 인지질 유래 호르몬, 및 모노아민을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 펩티드 호르몬은 일반적으로 아미노산 사슬로 이루어진다. 작은 펩티드 호르몬의 예는 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬(TRH: thyrotropin-releasing hormone) 및 바소프레신을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 수십 또는 수백 개의 아미노산으로 구성된 펩티드는 단백질로 나타난다. 단백질 호르몬의 예는 인슐린 및 성장 호르몬을 포함한다. 더 복잡한 단백질 호르몬은 탄수화물 측쇄를 포함할 수 있으며 당단백질 호르몬으로 불릴 수 있다. 황체형성 호르몬, 난포자극 호르몬 및 갑상선 자극 호르몬은 당단백질 호르몬의 예이다. 지질 및 인지질 유래 호르몬은 일반적으로 리놀레산 및 아라키돈산 및 인지질과 같은 지질로부터 유래한다. 단백질 호르몬의 예는 콜레스테롤 및 에이코사노이드로부터 유래할 수 있는 스테로이드 호르몬을 포함할 수 있다. 스테로이드 호르몬의 예는 테스토스테론 및 코르티솔이다. 에이코사노이드는 프로스타글란딘을 포함할 수 있다. 모노아민은 방향족 아미노산 디카르복실라제 효소 작용에 의해 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판과 같은 방향족 아미노산으로부터 유래할 수 있다. TA는 펩티드일 수 있다. TA는 베타트로핀일 수 있다. TA는 펩티드 작용제 또는 펩티드 호르몬일 수 있다. 펩티드 작용제 또는 호르몬은 엑센딘-4, 엑세나타이드, 글루카곤, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), 또는 옥신토모듈린일 수 있다. TA는 엑센딘-4일 수 있다. TA는 엑세나타이드일 수 있다. TA는 글루카곤일 수 있다. TA는 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1)일 수 있다. TA는 옥신토모듈린일 수 있다. TA는 GLP-2일 수 있다. TA는 GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제일 수 있다. TA는 GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제일 수 있다. TA는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제일 수 있다. TA는 수용체에 결합할 수 있다. 수용체는 GLP-1 수용체 또는 글루카곤 수용체일 수 있다. TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 및 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제로부터 선택될 수 있다. TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택될 수 있다.

[0348] TA는 성장인자일 수 있다. 성장인자는 사이토카인 및 호르몬을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 성장인자의 예는 아드레노메둘린(AM: adrenomedullin), 안지오펌틴(Ang: Angiopoietin), 자가분비 운동성 인자 (autocrine motility factor), 뼈형성 단백질(BMP: bone morphogenetic protein), 뇌 유래 신경영양인자(BDNF: brain-derived neurotrophic factor), 상피 성장인자(EGF: epidermal growth factor), 에리트로포이에틴(EPO: erythropoietin), 섬유아세포 성장인자(FGF: fibroblast growth factor), 교세포주 유래 신경영양인자(GDNF:

glial cell line-derived neurotrophic factor), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF: granulocyte macrophage colony-stimulating factor), 성장 분화 인자(GDF-9: Growth differentiation factor-9), 간세포 성장인자(HGF: hepatocyte Growth factor), 간세포암 유래 성장인자(HDGF: hepatoma-derived growth factor), 인슐린-유사 성장인자(IGF: insulin-like growth factor), 이동 촉진 인자, 마이오스타틴(GDF-8), 신경 성장인자(NGF: nerve growth factor) 및 기타 뉴트로핀, 혈소판 유래 성장인자(PDGF: platelet-derived growth factor), 트롬보포이에틴(TPO: thrombopoietin), 형질전환 성장인자 알파(TGF- $\alpha$ : transforming growth factor- $\alpha$ ), 형질전환 성장인자 베타(TGF- $\beta$ ), 종양 괴사 인자-알파(TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ ) 및 혈관 내피 성장인자(VEGF: vascular endothelial growth factor)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. TA는 섬유아세포 성장인자 21(FGF21)일 수 있다.

- [0349] TA는 세포 조절 단백질일 수 있다. TA는 형질전환 성장인자 베타 상과(superfamily)의 세포 조절 단백질일 수 있다. TA는 데카펜타플레직(decapentaplegic)-Vg 관련 (DVR) 관련 아과(subfamily)의 일원일 수 있다. TA는 액티빈/인히빈 아과의 일원일 수 있다. TA는 TGF-베타 아과의 일원일 수 있다. TA는 성장 분화 인자(GDF)일 수 있다. GDF는 GDF1, GDF2, GDF3, GDF5, GDF6, GDF8, GDF9, GDF10, GDF11, 및 GDF15일 수 있다. TA는 성장 분화 인자 11(GDF11)일 수 있다.
- [0350] TA는 단백질일 수 있다. 단백질은 분비되는 인자 중 안지오펀이에틴 유사 과(family)의 일원일 수 있다. 단백질은 안지오펀이에틴 유사 단백질(ANGPTL: angiopoietin like protein)일 수 있다. ANGPTL의 예는 ANGPTL1, ANGPTL2, ANGPTL3, ANGPTL4, ANGPTL5, ANGPTL6 및 ANGPTL7을 포함하나 이에 제한되지 않는다. TA는 ANGPTL3일 수 있다.
- [0351] TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99%, 또는 100% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 70% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 75% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0352] TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 20개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 1-6을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0353] TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99%, 또는 100% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 70% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 75% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0354] TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 7-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0355] TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99%, 또는 100% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 70% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 75% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

산 서열을 포함할 수 있다.

- [0356] TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 8-12를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0357] TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99%, 또는 100% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 70% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 75% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0358] TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 15-19를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0359] TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99%, 또는 100% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 70% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 75% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0360] TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 20-29를 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0361] TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 50% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 99%, 또는 100% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 70% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 75% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80% 상동인 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0362] TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다. TA는 서열 번호 30-53을 포함하는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열로부터 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 연속한 아미노산을 포함할 수 있다.
- [0363] TA는 하나 이상의 시스테인 잔기를 포함할 수 있다. 하나 이상의 시스테인 잔기는 스테이플을 TA에 연결하는데 사용될 수 있다. 하나 이상의 시스테인 잔기는 지질을 TA에 연결하는데 사용될 수 있다. 하나 이상의 시스테인 잔기는 제1 TA를 제2 TA에 연결하는데 사용될 수 있다. 하나 이상의 시스테인 잔기는 TA 내에 천연적일 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 시스테인 잔기는 TA에 도입된다. 하나 이상의 시스테인 잔기는 TA에 삽입될 수 있다. 하나 이상의 아미노산 잔기는 TA 내 하나 이상의 아미노산을 대체할 수 있다. 아미노산 치환 및/또는 삽입 방법은 당 업계에 공지되어 있다.
- [0364] 하나 이상의 TA는 폴리펩티드 유도체를 포함할 수 있다. 폴리펩티드 유도체는 하나 이상의 아미노산 변이를 포함하는 야생형 폴리펩티드의 적어도 일부분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 결실, 치환, 첨가 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 하나 이상의 아미노산 잔기를 야생형 폴리펩티드에 첨가하는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미

노산 잔기의 결실을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기의 치환을 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기를 하나 이상의 시스테인 잔기로 치환하는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 아미노산 변이는 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기를 하나 이상의 D-아미노산 잔기로 치환하는 단계를 포함할 수 있다. 야생형 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기는 하나 이상의 알라닌, 메티오닌, 아르기닌, 세린, 트레오닌, 및 티로신을 포함할 수 있다.

[0365] 하나 이상의 TA는 변형된 치료 펩티드를 포함할 수 있다. 펩티드의 변형 방법은 당 업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌(Gentilucci L et al., 2010, *Curr Pharm Des*) 참조). 펩티드 변형의 예는 아세틸화, 인산화, 및 메틸화를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 펩티드 변형은 화학적 변형을 포함할 수 있다. 펩티드 변형은 펩티드의 N-말단에서 일어날 수 있다. 별법으로, 또는 추가적으로, 펩티드 변형은 펩티드의 C-말단에서 일어날 수 있다. 펩티드 변형은 펩티드의 하나 이상의 내부 아미노산에서 일어날 수 있다. 펩티드 변형은 펩티드의 C-말단에서 카복실기를 대체하는 단계를 포함할 수 있다. 펩티드 변형은 펩티드의 C-말단에서 카복실기를 변형시키는 단계를 포함할 수 있다. 펩티드의 C-말단에서 카복실기는 변형되어 아미드기를 생성할 수 있다. 펩티드의 C-말단에서 카복실기는 변형되어 아민기를 생성할 수 있다.

[0366] PLC 또는 mTA의 하나 이상의 스테이플은 하나 이상의 TA 내 2개 이상의 잔기에 부착될 수 있다. TA는 융합 펩티드를 포함할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 인접할 수 있다. 2개 이상의 잔기는 인접하지 않을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 1개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 5개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 6개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 7개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 8개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 9개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 10개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 11개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 12개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 13개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 14개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 15개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 적어도 약 4, 7, 11, 또는 14개의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 약 100개 미만의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 약 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55개 미만의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 약 50개 미만의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 약 30개 미만의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다. 2개 이상의 잔기는 약 20개 미만의 아미노산 잔기만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0367] TA는 포유동물 또는 비포유동물로부터 유래할 수 있다. TA는 인간으로부터 유래할 수 있다. 별법으로, TA는 염소, 양, 소, 토끼, 원숭이, 개, 고양이 또는 이들의 조합으로부터 유래할 수 있다. TA는 과충류로부터 유래할 수 있다. TA는 뱀 또는 도마뱀으로부터 유래할 수 있다. TA는 양서류로부터 유래할 수 있다. TA는 개구리 또는 두꺼비로부터 유래할 수 있다. TA는 조류로부터 유래할 수 있다. TA는 재조합 펩티드일 수 있다.

[0368] 링커

[0369] 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 하나 이상의 링커를 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 2개 이상의 링커를 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 3개 이상의 링커를 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 4개 이상의 링커를 더 포함할 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 5개 이상의 링커를 더 포함할 수 있다.

[0370] 하나 이상의 링커는 지질을 펩티드 접합체에 부착할 수 있다. 하나 이상의 링커는 지질을 치료제에 부착할 수 있다. 하나 이상의 링커는 지질을 스테이플에 부착할 수 있다. 하나 이상의 링커는 지질을 또 다른 지질에 부착할 수 있다. 링커는 지질을 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기에 부착할 수 있다. 링커는 PEG를 또 다른 PEG에 부착할 수 있다. 링커는 PEG를 치료제에 부착할 수 있다. 링커는 치료제를 또 다른 치료제에 부착할 수 있다. 링커는 아미노산일 수 있다. 링커는 치료제의 아미노산일 수 있다. 링커는 치료제의 치환된 아미노산일 수 있다. 링커는 시스테인일 수 있다. 링커는 L-시스테인일 수 있다. 링커는 에테르 또는 아미드일 수 있다. 링커는 티오에테르일 수 있다. 링커는 카바메이트일 수 있다. 링커는 마이클 반응 어덕트 (adduct)일 수 있다. 링커는 PEG 분자를 지질에 연결할 수 있다.

- [0371] 링커는 친전자성 링커 전구체와 펩티드 영역 상의 아미노산의 반응에 의해 형성될 수 있다. 링커는 친전자성 링커 전구체와 펩티드 영역의 시스테인을 반응시켜 형성될 수 있다. 친전자성 링커 전구체는 스테이플 전구체 화합물, 지질 스테이플 전구체, 또는 지질 유도체일 수 있다. 링커는 지질 유도체와 스테이플 전구체 화합물 상의 유도체화 가능 작용기를 반응시켜 지질 스테이플 전구체를 생성함으로써 형성될 수 있다. 링커는 지질 유도체와 치료제에 미리 부착된 스테이플 상의 유도체화 가능 작용기의 반응에 의해 형성될 수 있다.
- [0372] 링커는 생물직교 반응의 산물일 수 있다. 링커는 옥심, 테트라졸, 디엘 알더 어덕트(Diels Alder adduct), 헤테로 디엘 알더 어덕트, 방향족 치환반응 산물, 친핵성 치환반응 산물, 에스테르, 아마이드, 카바메이트, 또는 마이클 반응 산물일 수 있다. 링커는 복분해 반응 산물, 금속 매개 교차 커플링 반응산물, 라디칼중합 산물, 산화 커플링 산물, 아실 전달반응 산물, 또는 포토 클릭(photo click) 반응 산물일 수 있다.
- [0373] **약동학**
- [0374] PLC 또는 mTA가 약동학적 또는 약력학적 거동에 긍정적으로 영향을 주는 기전은 (i) 치료제의 생체 내 단백질 분해 또는 기타 활성을 감소시키는 화학적 변형의 방지 또는 완화, (ii) 신장 여과를 감소시킴으로써 반감기 또는 기타 약동학적 특성의 향상, 수용체 매개된 청소율의 감소 또는 생체이용율의 증가, (iii) 독성의 감소 (iv) 용해도의 향상, 및/또는 (v) 치료제 또는 비변형된 치료 펩티드의 생물학적 활성 및/또는 표적 선택성의 증가를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0375] PLC 또는 mTA는 TA에 부착될 때 치료제(TA)의 하나 이상의 약동학적 특성을 향상시킬 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 TA 또는 비변형된 치료 펩티드 단독과 비교하여 약력학에 의해 측정되는 바와 같이 TA의 하나 이상의 약동학적 특성을 적어도 약 200% 상승시킬 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA는 TA 또는 비변형된 치료 펩티드 단독과 비교하여 약력학에 의해 측정되는 바와 같이 TA의 하나 이상의 약동학적 특성을 적어도 약 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 상승시킬 수 있다.
- [0376] 약동학적 특성은 반감기를 포함할 수 있다. PLC 또는 mTA의 반감기는 TA 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기에 비해 적어도 약 2배 더 길 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA의 반감기는 TA 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기에 비해 적어도 약 3배, 4배, 또는 5배 더 길 수 있다. 본원에 개시된 PLC 또는 mTA의 반감기는 TA 또는 비변형된 치료 펩티드 단독의 반감기에 비해 적어도 약 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 25배, 30배, 35배, 40배, 45배, 또는 50배 더 길 수 있다.
- [0377] 게다가, PLC 또는 mTA는 치료제 또는 비변형된 치료 펩티드의 비접합 형태에 비해 제조가능성의 향상, 및/또는 치료제의 면역원성의 감소의 면에서 긍정적인 효과를 가져올 수 있다.
- [0378] **치료 용도**
- [0379] 또한, 하나 이상의 질환 및/또는 병태의 치료, 완화, 억제 및/또는 예방을 위한 PLC 또는 mTA를 본원에서 개시한다. 질환 및/또는 병태는 만성 질환 또는 병태일 수 있다. 별법으로, 질환 및/또는 병태는 급성 질환 또는 병태일 수 있다. 질환 또는 병태는 재발성, 난치성, 가속성 또는 관해성일 수 있다. 질환 또는 병태는 하나 이상의 세포 유형에 영향을 미칠 수 있다. 하나 이상의 질환 및/또는 병태는 자가면역 질환, 염증 질환, 또는 대사 질환일 수 있다.
- [0380] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질은 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLPIR 및 GCGR 이중 작용제, GLPIR 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료

제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0381] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 지질에 부착될 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0382] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (II):  $PC-A^1-P^1-L$ 의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 상기 식에서, PC는 (a) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 하나 이상의 펩티드 영역; 및 (b) 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하는 하나 이상의 스테이플을 포함하는 펩티드 접합체이고,  $A^1$ 은 PC와  $P^1$ 을 연결하는 화학 기이고,  $P^1$ 은 결합 또는  $-PEG-A^2-$ 이고, PEG는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 화학 기이고,  $A^2$ 는 PEG와 L을 연결하는 화학 기이고, L은 지질이다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0383] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린,

엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설포닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0384] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설포닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0385] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (III)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설포닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0386] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다.

스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0387] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0388] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, GIP, GLP1R 및 GCGR 이중 작용제, GLP1R 및 GIPR 이중 작용제, 또는 GLP1R, GCGR 및 GIPR 삼중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 자가면역 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사



체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0389] 대사 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모둘린, 글루카곤, FGF21, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. FGF21은 인간 FGF21일 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 글리코겐 축적병, 페닐케톤뇨증, 단풍 시럽 뇨병, 글루타르산혈증 1형, 카바모일 포스페이트 신테타아제 I 결핍증, 알카톤뇨증, 중쇄 아실 coA 탈수소효소 결핍증(MCADD: Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency), 급성 간혈성 포르피린증, 레쉬-니한 증후군, 선천성 지질성 부신과형성증, 선천성 부신과형성증, 컨스-세르 증후군, 젤웨거 증후군, 고세병, 또는 니만-피크병일 수 있다.

[0390] 대사 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모둘린, 글루카곤, FGF21, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. FGF21은 인간 FGF21일 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 글리코겐 축적병, 페닐케톤뇨증, 단풍 시럽 뇨병, 글루타르산혈증 1형, 카바모일 포스페이트 신테타아제 I 결핍증, 알카톤뇨증, 중쇄 아실 coA 탈수소효소 결핍증(MCADD), 급성 간혈성 포르피린증, 레쉬-니한 증후군, 선천성 지질성 부신과형성증, 선천성 부신과형성증, 컨스-세르 증후군, 젤웨거 증후군, 고세병, 또는 니만-피크병일 수 있다.

[0391] 대사 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모둘린, 글루카곤, FGF21, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. FGF21은 인간 FGF21일 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 글리코겐 축적병, 페닐케톤뇨증, 단풍 시럽 뇨병, 글루타르산혈증 1형,

카바모일 포스페이트 신테타아제 I 결핍증, 알카톤뇨증, 중쇄 아실 coA 탈수소효소 결핍증(MCADD), 급성 간혈성 포르피린증, 레쉬-니한 증후군, 선천성 지질성 부신과형성증, 선천성 부신과형성증, 컨스-세르 증후군, 젤웨거 증후군, 고세병, 또는 니만-피크병일 수 있다.

[0392] 대사 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모둘린, 글루카곤, FGF21, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. FGF21은 인간 FGF21일 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 글리코겐 축적병, 페닐케톤뇨증, 단풍 시럽 뇨병, 글루타르 산혈증 1형, 카바모일 포스페이트 신테타아제 I 결핍증, 알카톤뇨증, 중쇄 아실 coA 탈수소효소 결핍증(MCADD), 급성 간혈성 포르피린증, 레쉬-니한 증후군, 선천성 지질성 부신과형성증, 선천성 부신과형성증, 컨스-세르 증후군, 젤웨거 증후군, 고세병, 또는 니만-피크병일 수 있다.

[0393] NAFLD, NASH, 또는 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모둘린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다.

[0394] NAFLD, NASH, 또는 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모둘린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다.

[0395] NAFLD, NASH, 또는 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적

어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모듈린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다.

[0396] NAFLD, NASH, 또는 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모듈린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다.

[0397] GLP-1R 및/또는 글루카곤 수용체(GCGR) 작용제가 유익한 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모듈린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. 질환 또는 병태는 대사 질환 또는 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. GLP-1R 및/또는 GCGR 작용제가 유익한 그 밖의 질환 및/또는 병태는 이상지질혈증, 심혈관 및 지방간 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0398] GLP-1R 및/또는 글루카곤 수용체(GCGR) 작용제가 유익한 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토모듈린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. 질환 또는 병태는 대사 질환 또는 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. GLP-1R 및/또는 GCGR 작용제가 유익한 그 밖의 질환 및/또는 병태는 이상지질혈증, 심혈관 및 지방간 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0399] GLP-1R 및/또는 글루카곤 수용체(GCGR) 작용제가 유익한 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 PLC를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서,

상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스템인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스템인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스템인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스템인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토 모듈린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. 질환 또는 병태는 대사 질환 또는 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. GLP-1R 및/또는 GCGR 작용제가 유의한 그 밖의 질환 및/또는 병태는 이상지질혈증, 심혈관 및 지방간 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0400] GLP-1R 및/또는 글루카곤 수용체(GCGR) 작용제가 유의한 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스템인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스템인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스템인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스템인이 아니다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방아미드, 및 지방 알코올을 포함할 수 있다. 하나 이상의 TA는 GLP-1, GLP-2, 엑센딘-4, 엑세나타이드, 옥신토 모듈린, 글루카곤, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 이들의 유도체를 포함할 수 있다. GLP-1은 인간 GLP-1일 수 있다. 질환 또는 병태는 대사 질환 또는 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. GLP-1R 및/또는 GCGR 작용제가 유의한 그 밖의 질환 및/또는 병태는 이상지질혈증, 심혈관 및 지방간 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0401] 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 포함한 본원에 개시된 조성물을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 개시한다.

[0402] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 mTA를 포함하는 조성물을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 mTA는 치료제(TA), 스테이플, 및 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학 적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니 딴 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙 틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0403] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여 하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 스테이플, 및 반감기 연장 분 자(HEM)를 포함하는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비 만과 관련된 의학 적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염 (NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니 딴 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설폰닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙 틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA,

또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0404] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅틴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설포닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0405] 또한, 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 개시한다. 질환 또는 병태는 당뇨병 또는 비만, 또는 당뇨병 또는 비만과 관련된 의학적 상태일 수 있다. 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 심혈관 질환일 수 있다. 질환 또는 병태는 단장 증후군(SBS)일 수 있다. 질환 또는 병태는 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선일 수 있다. 질환 또는 병태는 크론병 또는 궤양성 대장염일 수 있다. 질환 또는 병태는 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅틴병일 수 있다. PLC는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 추가 치료제는 하나 이상의 기타 당뇨병 약물, DPP4 억제제, SGLT2 억제제, 혈당강하제 및 바이구아니딘 약물, 인슐린 분비촉진제 및 설포닐 우레아 약물, TZD 약물, 인슐린 및 인슐린 유사체, FGF21 및 유사체, 렙틴 또는 렙틴 유사체, 아밀린 및 아밀린 유사체, 항염증제, 시클로스포린 A 또는 FK506, 5-ASA, 또는 스타틴, 또는 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 추가 치료제는 아스피린일 수 있다.

[0406] 대사 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 포함하는 본원에 개시된 조성물을 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다.

[0407] 대사 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 대사 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. 대사 질환 또는 병태는 글리코겐 축적병, 페닐케톤뇨증, 단풍 시럽 뇨병, 글루타르산혈증 1형, 카바모일 포스페이트 신태타아제 I 결핍증, 알칼토뇨증, 중쇄 아실 coA 탈수소효소 결핍증(MCADD), 급성 간혈성 포르피린증, 레쉬-니한 증후군, 선천성 지질성 부신과형성증, 선천성 부신과형성증, 컨스-세르 증후군, 젤웨거 증후군, 고세병, 또는 니만-피크병일 수 있다.

[0408] NAFLD, NASH, 또는 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 포함하는 본원에 개시된 조성물을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다.

[0409] NAFLD, NASH, 또는 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다.

[0410] 단장 증후군(SBS)의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 포함하는 본원에서 개시된 조성물을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다.

- [0411] 단장 증후군(SBS)의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다.
- [0412] 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 포함하는 본원에 개시된 조성물을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다.
- [0413] 염증성 장질환(IBD), 염증성 장 증후군(IBS), 또는 건선의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다.
- [0414] 크론병 또는 궤양성 대장염의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 포함하는 본원에 개시된 조성물을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다.
- [0415] 크론병 또는 궤양성 대장염의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다.
- [0416] 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 포함하는 본원에 개시된 조성물을 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다.
- [0417] 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 헌팅턴병의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다.
- [0418] GLP-1R 및/또는 글루카곤 수용체(GCGR) 작용제가 유익한 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 본원에 개시된 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 본원에서 제공한다.
- [0419] GLP-1R 및/또는 글루카곤 수용체(GCGR) 작용제가 유익한 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 필요로 하는 피험체에서 이의 예방 또는 치료 방법으로 하나 이상의 mTA를 피험체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 있어서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 방법을 본원에서 제공한다. 질환 또는 병태는 대사 질환 또는 장애일 수 있다. 질환 또는 병태는 당뇨병일 수 있다. 질환 또는 병태는 비만일 수 있다. GLP-1R 및/또는 GCGR 작용제가 유익한 그 밖의 질환 및/또는 병태는 이상지질혈증, 심혈관 및 지방간 질환을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0420] **조성물**
- [0421] 본원에 개시된 PLC를 포함하는 약학 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 PLC를 포함할 수 있다. PLC는 상이할 수 있다. 별법으로, PLC는 동일하거나 유사할 수 있다. 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 PLC를 포함할 수 있다. PLC는 상이할 수 있다. PLC는 상이한 치료제, 상이한 지질, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. PLC는 동일하거나 유사할 수 있다.
- [0422] 본원에 개시된 mTA를 포함하는 약학 조성물을 본원에서 개시한다. 조성물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 mTA를 포함할 수 있다. mTA는 상이할 수 있다. 별법으로, mTA는 동일하거나 유사할 수 있다. 조성물은

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 이상의 mTA를 포함할 수 있다. mTA는 상이할 수 있다. mTA는 상이한 치료제, 상이한 HEM, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. mTA는 동일하거나 유사할 수 있다.

- [0423] 또한, 하나 이상의 mTA를 포함하는 조성물로서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 스테이플, 및 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드일 수 있다. TA는 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.
- [0424] 또한, 하나 이상의 mTA를 포함하는 조성물로서, 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 제1 HEM은 제1 스테이플에 공유적으로 부착될 수 있다. 제1 HEM은 TA에 공유적으로 부착될 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.
- [0425] 또한, 하나 이상의 mTA를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.
- [0426] 또한, 하나 이상의 mTA를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 비변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고, 변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체이고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.
- [0427] 또한, 하나 이상의 mTA를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.
- [0428] 또한, 하나 이상의 mTA를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 mTA 각각이 치료제(TA), 제1 스테이플, 및 제1 반감기 연장 분자(HEM)를 포함하고, 상기 치료제가 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드이며 변형된 또는 비변형된 치료 펩티드 상의 2개의 아미노산 잔기를 통해 상기 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 비변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고, 변형된 치료 펩티드가 GLP-1, 글루카곤, 옥신토모듈린, 엑센딘-4, GLP-2, 및 GIP로부터 선택되고 하나 이상의 아미노산 첨가, 결실, 또는 치환, 또는 이들의 조합을 포함하는 펩티드의 유도체이고, 제1 HEM이 제1 스테이플에 공유적으로 부착되고, 제1 HEM이 지질, 폴리글리콜 영역, 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 2개의 아미노산 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.
- [0429] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역

내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0430] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0431] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 글루카곤을 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 펩티드 접합체에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0432] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0433] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0434] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 하나 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 글루카곤을 포함하고, 상기 하나 이상의 지질이 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상



의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0435] 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0436] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 스테롤, 스테롤 유도체, 담즙산, 비타민 E 유도체, 지방이산, 지방산, 지방 아마이드, 및 지방 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0437] 또한, 하나 이상의 PLC를 포함하는 조성물로서, 상기 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)가 (a) 2개 이상의 지질; 및 (b) 하나 이상의 펩티드 치료제(TA)를 포함하는 펩티드 영역과 하나 이상의 스테이플을 포함하는 스테이플 영역을 포함하는 하나 이상의 펩티드 접합체(PC)를 포함하고, 상기 하나 이상의 스테이플이 상기 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기를 연결하고, 상기 하나 이상의 펩티드 치료제가 하나 이상의 옥신토모듈린, 엑세나타이드, 엑센딘-4, 글루카곤 유사 단백질-1(GLP-1), GLP-2, GLP-1R 및 GIPR 이중 작용제, GLP-1R 및 GCGR 이중 작용제, 또는 글루카곤을 포함하고, 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 치료제에 부착되고 상기 2개 이상의 지질 중 적어도 하나는 상기 하나 이상의 스테이플에 부착되는 것인 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다. 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다.

[0438] 또한, 화학식 (II), 화학식 (III), 또는 화학식 (IV)의 하나 이상의 펩티드 지질 접합체(PLC)를 포함하는 조성물을 본원에서 개시한다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 TA에 부착될 수 있다. 하나 이상의 지질은 하나 이상의 스테이플에 부착될 수 있다. 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인을 포함할 수 있다. 펩티드 영역 내 2개 이상의 잔기는 시스테인을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 하나는 시스테인이 아니다. 일부 경우에, 2개 이상의 잔기 중 적어도 2개는 시스테인이 아니다.

[0439] 본원에서 기재된 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 부형제 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염, 부형제, 또는 비히클은 담체, 부형제, 희석제, 항산화제, 방부제, 착색제, 향미제 및 희석제, 유화제, 현탁화제, 용매, 충전제, 증량제, 완충액, 전달 비히클, 긴장성 제제, 보조용매 (cosolvent), 습윤제, 착화제, 완충제, 향균제, 및 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0440] 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수는 대표적으로 적합한 담체이다. 약학 조성물은 항산화제, 예를 들어 아스코르브산; 저분자량 폴리펩티드; 단백질, 예를 들어 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예를 들어 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신; 글루코스, 만노스, 또는 텍스트린을 포함하는 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물; 킬레이트제 예를 들

어 EDTA; 당 알코올 예를 들어 만니톨 또는 소르비톨; 염 형성 반대이온 예를 들어 나트륨; 및/또는 비이온계 계면활성제, 예를 들어 트윈(Tween), 플루로닉스(pluronic), 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함할 수 있다. 또한, 예로서, 적합한 긴장성 상승제는 알칼리 금속 할로겐화물(바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨), 만니톨, 소르비톨 등을 포함한다. 적합한 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드, 티머로살, 페닐알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 등을 포함한다. 또한, 과산화수소가 방부제로 사용될 수 있다. 적합한 보조용매는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 및 PEG를 포함한다. 적합한 착화제는 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시-프로필-베타-시클로덱스트린을 포함한다. 적합한 계면활성제 또는 습윤제는 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 예를 들어 폴리소르베이트 80, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬복사팔 등을 포함한다. 완충액은 통상의 완충액, 예를 들어 아세트산염, 붕산염, 시트르산염, 인산염, 중탄산염, 또는 트리스(Tris)-HCl이 될 수 있다. 아세테이트 완충액은 약 pH 4-5.5일 수 있고, 트리스 완충액은 약 pH 7-8.5일 수 있다. 추가적인 약학 제제는 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company, 1990)에 제시된다.

[0441] 조성물은 액체 형태 또는 동결건조 또는 냉동건조된 형태일 수 있고 하나 이상의 동결보호제, 부형제, 계면활성제, 고분자량 구조 첨가제 및/또는 증량제(예를 들어, 미국 특허 제6,685,940호, 제6,566,329호, 및 6,372,716호 참조)를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 동결보호제는 비환원당, 예를 들어 슈크로스, 락토스 또는 트레할로스가 포함된다. 동결보호제의 양은 일반적으로 재구성시 생성된 제제가 등장성이 되도록 포함되지만, 고긴장성 또는 약간 저긴장성 제제 또한 적합할 수 있다. 또한, 동결보호제의 양은 동결건조시 허용되지 않는 양의 단백질의 분해 및/또는 응집을 방지하기에 충분해야 한다. 동결건조되기 전 제제 내 당(예를 들어, 슈크로스, 락토스, 트레할로스)의 경우 전형적인 동결보호제 농도는 약 10 mM 내지 약 400 mM이다. 또 다른 실시양태에서, 계면활성제에는, 예를 들어 비이온계 계면활성제 및 이온계 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트(예를 들어 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80); 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188); 폴리(에틸렌 글리콜) 페닐 에테르(예를 들어, 트리톤); 소듐 도데실 설페이트(SDS); 소듐 라우렐 설페이트; 소듐 옥틸 글리코시드; 라우릴-미리스틸-리놀레일- 또는 스테아릴-설포베타인; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일-, 미리스틸-, 또는 세틸-베타인; 라우로아미도프로필-, 코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-베타인(예를 들어, 라우로아미도프로필); 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필-, 또는 이소스테아르아미도프로필-디메틸아민; 소듐 메틸 코코일-, 또는 디소듐 메틸 오페일-타우레이트; 모나쿠아트(MONAQUAT™) 시리즈(Mona Industries, Inc., 뉴저지주 패터슨), 폴리에틸 글리콜, 폴리프로필 글리콜, 및 에틸렌과 프로필렌 글리콜의 공중합체(예를 들어 플루로닉스, PF68 등)이 포함된다. 동결건조되기 전 제제 내에 존재할 수 있는 계면활성제의 전형적인 양은 약 0.001-0.5%이다. 고분자량 구조 첨가제(예를 들어, 충전제, 결합제)는 예를 들어 아카시아, 알부민, 알긴산, 인산칼슘(2염기), 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 소듐, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 결정 셀룰로스, 텍스트란, 텍스트린, 텍스트레이트, 슈크로스, 티로스, 전호화분 녹말, 황산칼슘, 아밀로스, 글리신, 벤토나이트, 말토스, 소르비톨, 에틸셀룰로스, 인산수소이온나트륨, 디소듐포스페이트, 디소듐파이로설파이트, 폴리비닐 알코올, 젤라틴, 글루코스, 구아검, 액상 글루코스, 압축성 설탕, 마그네슘알루미늄실리케이트, 말토덱스트린, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리메타크릴레이트, 포비돈, 알긴산나트륨, 트라가칸트 결정 셀룰로스, 전분, 및 제인을 포함할 수 있다. 고분자량 구조 첨가제의 전형적인 농도는 0.1 중량% 내지 10 중량%이다. 다른 실시양태에서, 증량제(예를 들어, 만니톨, 글리신)가 포함될 수 있다.

[0442] 조성물은 비경구 투여에 적합할 수 있다. 대표적인 조성물은 숙련자에 이용 가능한 모든 경로, 예를 들어 관절 내, 피하, 정맥 내, 근육 내, 복강 내, 뇌 내(뇌실질 내), 뇌실 내, 근육 내, 안내, 동맥 내, 또는 병변 내 경로에 의해 동물에 주사 또는 주입에 적합하다. 비경구 제형은 통상적으로, 약학적으로 허용 가능한 방부제를 선택적으로 포함하는, 멸균되고, 발열물질이 제거된 등장성 수용액일 수 있다.

[0443] 비수용성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물유, 및 에틸 올레이트와 같은 주사가 가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 식염수 및 완충 매질을 포함하여 물, 알콜성/수성 용액, 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 비경구 비히클은 염화나트륨 용액, 링커 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화나트륨, 젯산 첨가 링거액, 또는 고정유를 포함한다. 정맥 내 비히클은 유동의 영양분 보충제, 전해질 보충제, 예를 들어 링커 텍스트로스에 기반한 것들 등을 포함한다. 또한, 방부제 및 기타 첨가제, 예를 들어 항균제, 항산화제, 킬레이트제, 불활성 기체 등이 존재할 수 있다. 전반적으로, 문헌(Remington's Pharmaceutical Science, 16th Ed., Mack Eds., 1980)을 참조한다.

[0444] 본원에 기재된 조성물은 특정한 국소 환경에서 산물의 국소 농도(예를 들어, 볼러스, 데포 효과) 및/또는 증가

된 안정성 또는 반감기를 제공하는 방식으로 제어 또는 지속된 전달을 위해 제제화될 수 있다. 조성물은 이후에 데포 주사로 전달될 수 있는 활성제의 제어 또는 지속 방출을 제공하는 폴리락트산, 폴리글리콜산 등과 같은 중합체 화합물의 입자성 제제뿐만 아니라 생분해성 기질, 주사가능한 마이크로스피어, 마이크로캡슐 입자, 마이크로캡슐, 생분해성 입자 비즈, 리포솜, 및 이식 가능한 전달 장치와 같은 제제와 함께 본원에 개시된 mTA, PLC, 폴리펩티드, 핵산, 또는 벡터의 제제를 포함할 수 있다. 상기 지속 또는 제어 전달 수단의 제제화 기술은 공지되어 있으며 다양한 중합체가 개발되어 약물의 제어 방출 및 전달에 이용되고 있다. 상기 중합체는 전형적으로 생분해성 및 생적합성을 가진다. 거울상 이성질체 중합체 또는 폴리펩티드 분절 및 온도 또는 pH에 민감성을 가진 히드로겔의 복합체 형성에 의해 형성된 것들을 포함한 중합체 히드로겔은 생물활성의 단백질 제제(예를 들어, 매우 긴 CDR3을 포함하는 항체)를 트랩하는데 수반되는 약한 수성 조건으로 인해 약물 데포 효과를 제공하는데 바람직할 수 있다. 예를 들어 WO 93/15722의 약학 조성물의 전달을 위한 제어 방출 다공성 중합체 마이크로입자에 대한 기재 내용을 참조한다.

[0445] 상기 목적에 적합한 재료에는 폴리락티드(예를 들어, 미국 특허 제3,773,919호 참조), 폴리-( $\alpha$ -히드록시카복실산)의 중합체, 예를 들어 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산(EP 133,988A), L-글루탐산과 감마 에틸-L-글루타메이트의 공중합체(Sidman *et al.*, *Biopolymers*, 22: 547-556 (1983)), 폴리(2-히드록시에틸-메타크릴레이트)(Langer *et al.*, *J. Biomed. Mater. Res.*, 15: 167-277 (1981), 및 Langer, *Chem. Tech.*, 12: 98-105 (1982)), 에틸렌 비닐 아세테이트, 또는 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산이 포함된다. 기타 생분해성 중합체에는 폴리(락톤), 폴리(아세탈), 폴리(오르토에스테르), 및 폴리(오르토카보네이트)가 포함된다. 지속 방출 조성물은 또한 리포솜을 포함할 수 있으며, 이것은 당 업계에 공지된 여러 방법에 의해 제조될 수 있다(예를 들어 문헌(Eppstein *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 3688-92 (1985) 참조). 담체 자체, 또는 이의 분해 산물은 표적 조직에서 비독성이어야 하며 병태를 더 악화시켜서는 안 된다. 이것은 표적 장애의 동물 모델, 또는 이러한 모델이 가능하지 않은 경우, 정상 동물에서 통상적인 스크리닝에 의해 결정될 수 있다.

[0446] 지속 방출을 위한 제조법 단백질의 미세캡슐화는 인간 성장 호르몬(rhGH), 인터페론-(rhIFN-), 인터류킨-2, 및 MN rgp120에서 성공을 거두었다(Johnson *et al.*, *Nat. Med.*, 2:795-799 (1996); Yasuda, *Biomed. Ther.*, 27:1221-1223 (1993); Hora *et al.*, *Bio/Technology*. 8:755-758 (1990); Cleland, "Design and Production of Single Immunization Vaccines Using Polylactide Polyglycolide Microsphere Systems," in *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*, Powell and Newman, eds, (Plenum Press: New York, 1995), pp. 439-462; WO 97/03692, WO 96/40072, WO 96/07399; 및 미국 특허 제5,654,010호). 이러한 단백질의 지속 방출형 제제는 생적합성 및 광범위한 생분해성으로 인해 폴리-락트산-글리콜산 공중합체(PLGA)를 이용하여 개발되었다. PLGA, 락트산 및 글리콜산의 분해 산물은 인체 내에서 신속하게 제거될 수 있다. 게다가, 이 중합체의 분해도는 이의 분자량 및 조성에 따라 결정될 수 있다(Lewis, "Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymer," in: M. Chasin and R. Langer (Eds.), *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems* (Marcel Dekker: New York, 1990), pp. 1-41). 지속 방출형 조성물의 또 다른 예는 예를 들어 EP 58,481A, 미국 특허 제3,887,699호, EP 158,277A, 캐나다 특허 제1176565호, 문헌(U. Sidman *et al.*, *Biopolymers* 22, 547 [1983], R. Langer *et al.*, *Chem. Tech.* 12, 98 [1982], Sinha *et al.*, *J. Control. Release* 90, 261 [2003], Zhu *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 18, 24 [2000], 및 Dai *et al.*, *Colloids Surf B Biointerfaces* 41, 117 [2005])을 포함한다.

[0447] 또한, 본 개시의 조성물에, 또는 함께 사용하기 위하여 생접착성 중합체가 고려된다. 생접착제는 연장된 기간 동안 생물학적 기질에 부착할 수 있는 합성 및 천연 물질이다. 예를 들어, 카보폴(Carbopol) 및 폴리카보필은 모두 폴리(아크릴산)의 합성 가교 유도체이다. 천연 물질에 기반한 생접착제 전달 시스템은 예를 들어 히아루로난으로도 알려진 히아루론산을 포함한다. 히아루론산은 D-글루쿠론산 및 N-아세틸-D-글루코사민의 잔기로 이루어진 천연 점액성 다당류이다. 히아루론산은 결합 조직에서만 아니라 윤활액 및 눈의 유리체액 및 방수를 포함하여 척추동물의 세포 외 조직 기질에서 발견된다. 히아루론산의 에스테르화 유도체를 사용하여 전달에 사용하기 위해 생접합성 및 생분성을 가진 마이크로스피어를 제조하였다(예를 들어, 문헌(Cortivo *et al.*, *Biomaterials* (1991) 12:727-730; EP 517,565; WO 96/29998; Illum *et al.*, *J. Controlled Rel.* (1994) 29:133-141) 참조).

[0448] 생분해성 및 비생분해성 중합체 매트릭스 모두를 이용하여 본 개시의 조성물을 전달할 수 있으며, 이러한 중합체 매트릭스는 천연 또는 합성 중합체이다. 생분해성 매트릭스가 바람직하다. 방출이 일어나는 기간은 중합체의 선택에 기초한다. 전형적으로 수 시간과 3 내지 12개월에 걸친 기간 동안의 방출이 가장 바람직하다. 생분해성 전달 시스템을 형성하는데 이용될 수 있는 대표적인 합성 중합체는 락트산과 글리콜산의 중합체, 폴리아미드,

폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥시드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐피롤리돈, 폴리글리콜리드, 폴리실록산, 폴리산무수물, 폴리우레탄 및 이들의 공중합체, 폴리(부트산), 폴리(발레르산), 알킬셀룰로스, 히드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 아크릴과 메타크릴 에스테르의 중합체, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 히드록시부틸 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카복시에틸 셀룰로스, 셀룰로스 트리아세테이트, 셀룰로스 설페이트 나트륨염, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소도데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥시드), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리(비닐 알코올), 폴리비닐 아세테이트, 폴리 비닐 클로라이드, 폴리스티렌 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 대표적인 천연 중합체는 알지네이트, 및 텍스트란과 셀룰로스를 포함한 기타 다당류, 콜라겐, 이들의 화학적 유도체(화학 기, 예를 들어 알킬, 알킬렌의 치환, 첨가, 히드록실화, 산화 및 당업자에 의해 통상적으로 만들어 지는 기타 변형), 알부민 및 기타 친수성 단백질, 제인 및 기타 프롤아민 및 소수성 단백질, 이들의 공중합체 및 혼합물을 포함한다. 일반적으로 이들 물질은 생체 내 효소 가수분해 또는 물에 노출에 의해, 표면 또는 용적 침식에 의해 분해된다. 중합체는 선택적으로 물에서 자신의 중량의 약 90%까지 흡수할 수 있는 히드로겔 형태이며(예를 들어 문헌(WO 04/009664, WO 05/087201, Sawhney, et al., *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587) 참조), 게다가, 선택적으로 다가 이온 또는 기타 중합체와 가교된다.

[0449] 전달 시스템은 또한 스테롤, 예를 들어 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 지방산 또는 중성 지방, 예를 들어 모노-, 디- 및 트리-글리세리드를 포함하는 지질인 비-중합체 시스템; 히드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템; 펩티드 기반 시스템; 왁스 코팅; 통상의 결합체 및 부형제를 이용한 압축 정제; 부분적으로 용해된 이식편 등을 포함한다. 구체적인 예는 (a) 미국 특허 제4,452,775호, 제4,675,189호 및 제5,736,152호에 기재된 것과 같은 매트릭스 형태에 산물이 포함된 침식 시스템 및 (b) 미국 특허 제3,854,480호, 제5,133,974호 및 제5,407,686호에 기재된 바와 같은 중합체로부터 제어된 속도로 산물이 침투하는 확산 시스템을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 산물을 포함하는 리포솜은 예를 들어 문헌(DE 3,218,121; Epstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 3688-3692 (1985); Hwang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77: 4030-4034 (1980); EP 52,322; EP 36,676; EP 88,046; EP 143,949; EP 142,641; JP 83-118008; 미국 특허 제4,485,045호 및 제4,544,545호; 및 EP 102,324)에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0450] 방법으로 또는 추가적으로, 조성물은 본원에 개시된 PLC, mTA, 핵산 또는 벡터가 흡수되거나 캡슐화되는 막, 스펀지, 또는 기타 적합한 재료를 발명 부분에 이식하여 국소적으로 투여할 수 있다. 이식 장치가 사용되는 경우, 장치는 적합한 어떤 조직 또는 기관에든 이식될 수 있으며, 매우 긴 CDR 항체 단편을 포함하는 항체, 본원에 개시된 핵산 또는 벡터는 볼러스, 또는 연속 투여, 또는 연속 주입을 이용한 카테터에 의한 장치를 통해 직접적으로 전달될 수 있다.

[0451] 본원에 개시된 PLC, mTA, 핵산, 또는 벡터를 포함하는 약학 조성물은 예를 들어 건조 분말과 같이 흡입용으로 제제화될 수 있다. 흡입액은 또한 에어로졸 전달을 위해 액화 분사제 중에 제제화될 수 있다. 또 다른 제제로, 용액은 분무될 수 있다. 폐 투여를 위한 또 다른 약학 조성물은 예를 들어, 화학적으로 변형된 단백질의 폐 전달을 개시하는 WO 94/20069에 기재된 것을 포함한다. 폐 전달의 경우, 입자 크기는 폐 말단에 전달하기에 적합해야 한다. 예를 들어 입자 크기는 1µm 내지 5µm일 수 있다. 그러나 각 입자가 적절히 다공성인 경우 더 큰 입자가 사용될 수 있다.

[0452] 본원에 개시된 PLC, mTA, 핵산, 또는 벡터를 포함하는 항체를 포함하는 특정 제제는 경구 투여될 수 있다. 본 방법으로 투여되는 제제는 고형제, 예를 들어 정제 및 캡슐을 조제하는데 통상적으로 사용되는 담체와 함께 또는 없이 제제화될 수 있다. 예를 들어, 캡슐은 생체이용률이 최대화되고 전신순환 전 분해가 최소화될 때 위장관 지점에서 제제의 활성 부분을 방출하도록 설계될 수 있다. 첨가제는 선택적인 결합체의 흡수를 촉진하기 위해 포함될 수 있다. 또한, 희석제, 향미제, 저용점 왁스, 식물유, 윤활제, 현탁화제, 정제 봉해제, 및 결합체가 이용될 수 있다.

[0453] 또 다른 제제는 정제 제조에 적합한 비독성 부형제와 혼합하여 본원에 개시된 PLC, mTA, 핵산, 또는 벡터를 포함하는 항체의 유효량을 수반할 수 있다. 멸균수, 또는 적합한 또 다른 비히클 중에 정제를 용해시킴으로써, 용액은 단위 제형으로 제조될 수 있다. 적합한 부형제에는 불활성 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨 또는

중탄산나트륨, 락토스, 또는 인산칼슘; 또는 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 또는 윤활제 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 또는 탈크가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0454] 적합하고/거나 바람직한 약학 제제는 원하는 투여 경로, 전달 형식, 및 원하는 투여량에 따라 본 개시 및 제제 기술의 일반적인 지식을 고려하여 결정될 수 있다. 투여 방법에 상관없이, 유효량은 환자의 체중, 체표면적, 또는 기관 크기에 따라 계산될 수 있다. 본원에서 기재된 각각의 제제를 수반하는 치료를 위한 적합한 투여량을 결정하기 위한 계산 값의 추가적인 정제는 당 업계에서 통상적으로 이루어지며, 당 업계에서 통상적으로 수행되는 작업 범위 내에 있다. 적합한 투여량은 적합한 용량 반응 데이터를 이용하여 확인될 수 있다.

[0455] **백터, 숙주 세포 및 재조합 방법**

[0456] 본원에 개시된 TA는 재조합 방법에 의해 발현될 수 있다. 일반적으로, TA를 코딩하는 핵산은 단리되어 추가의 클로닝(DNA 증폭) 또는 발현을 위한 복제가능 백터로 삽입될 수 있다. TA를 코딩하는 DNA는 PCR 증폭에 의해 제조되어 통상의 절차(예를 들어, TA를 코딩하는 뉴클레오티드에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브를 이용하여)를 이용하여 서열분석될 수 있다. 대표적인 실시양태에서, TA를 코딩하는 핵산은 PCR 증폭되고, 제한효소 절단되어 절 정제된다. 절단된 DNA는 복제가능 백터에 삽입될 수 있다. 절단된 DNA 삽입물을 포함하는 복제가능 백터는 추가의 클로닝(DNA 증폭) 또는 발현을 위한 숙주 세포에 형질전환되거나 형질도입될 수 있다. 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포일 수 있다.

[0457] 본원에 개시된 mTA 또는 PLC의 폴리펩티드 구성요소를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 오버랩핑 올리고뉴클레오티드 프라이머를 이용한 PCR 증폭에 의해 얻을 수 있다. 폴리뉴클레오티드 서열은 TA를 생산하는 세포로부터 단리되어 서열분석될 수 있다. 별법으로, 폴리뉴클레오티드는 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 일단 얻어지면, 폴리펩티드를 코딩하는 서열은 원핵 및/또는 진핵 숙주에서 이중 폴리뉴클레오티드를 복제하고 발현할 수 있는 재조합 백터에 삽입된다.

[0458] 또한, 숙주 미생물과 적합한 레플리콘 및 조절 서열을 포함하는 파아지 백터는 상기 숙주와 관련하여 형질전환 백터로서 사용될 수 있다. 예를 들어,  $\lambda$ GEM™-11과 같은 박테리오파아지를 이용하여 *이. 콜라이*(*E. coli*) LE392와 같은 민감성 숙주 세포를 형질전환시키는데 사용될 수 있는 재조합 백터를 만들 수 있다.

[0459] TA는 세포 내(예를 들어, 세포질) 또는 세포 외(예를 들어, 분비)에서 발현될 수 있다. 세포 외 발현의 경우, 백터는 TA를 세포 외부로 이동시킬 수 있는 분비 신호를 포함할 수 있다.

[0460] TA-코딩 백터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 원핵 또는 진핵 세포를 포함한다. 숙주 세포는 진핵 세포일 수 있다. 진핵 세포의 예로는 인간 배아 신장(HEK: human embryonic kidney) 세포, 중국 햄스터 난소(CHO: chinese hamster ovary) 세포, 진균, 효모, 무척추 세포(예를 들어, 식물 및 곤충 세포), 림프계 세포(예를 들어, YO, NSO, Sp20 세포)가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 적합한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7); 새끼 햄스터 신장세포(BHK); 마우스 세르톨리 세포; 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카 녹색 원숭이 신장세포(VERO-76); 인간 자궁경부암 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK; Madin-Darby, canine kidney); 버팔로 랫트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐세포(W138); 인간 간세포(Hep G2); 마우스 유방종양(MMT 060562); TR1 세포; MRC 5 세포; 및 FS4 세포이다. 숙주 세포는 원핵 세포(예를 들어, *이. 콜라이*)일 수 있다.

[0461] 숙주 세포는 TA를 코딩하는 뉴클레오티드를 포함하는 백터로 형질전환될 수 있다. 형질전환된 숙주 세포는 배지에서 배양될 수 있다. 배지에는 프로모터를 유도하고, 형질전환체를 선별하고, 또는 원하는 서열을 코딩하는 유전자를 증폭하거나 발현하기 위한 하나 이상의 제제가 보충될 수 있다. 숙주 세포의 형질전환 방법은 당 업계에 공지되어 있으며 전기천공, 염화칼슘, 또는 폴리에틸렌 글리콜/DMSO 방법을 포함할 수 있다.

[0462] 별법으로, 숙주 세포는 TA를 코딩하는 뉴클레오티드를 포함하는 백터로 형질감염 또는 형질도입될 수 있다. 형질감염 또는 형질도입된 숙주 세포는 배지에서 배양될 수 있다. 배지에는 프로모터를 유도하고, 형질감염 또는 형질도입된 세포를 선별하고, 또는 원하는 서열을 코딩하는 유전자를 발현하기 위한 하나 이상의 제제가 보충될 수 있다.

[0463] 발현된 TA는 숙주 세포의 주변세포질로 분비되어 그로부터 수거되거나 배양 배지로 운반될 수 있다. 주변세포질로부터 단백질 회수는 숙주 세포를 파괴하는 단계를 수반할 수 있다. 숙주 세포의 파괴 단계는 삼투압 충격, 음파 처리 또는 용균을 포함할 수 있다. 원심분리 또는 여과는 세포 잔해 또는 전세포를 제거하는데 이용될 수 있다. TA는 예를 들어 친화성 수지 크로마토그래피에 의해 추가로 정제될 수 있다.

- [0464]        별법으로, 배양 배지로 분비된 TA는 그 안에서 단리될 수 있다. 세포를 배양물로부터 제거하고 생산된 단백질을 추가로 정제하기 위해 배양물 상등액을 여과하고 농축할 수 있다. 발현된 폴리펩티드는 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(PAGE) 및 웨스턴 블롯 분석과 같은 통상적으로 공지된 방법을 이용하여 추가로 단리하고 확인될 수 있다.
- [0465]        TA는 발효 과정에 의해 대량으로 생산될 수 있다. 대규모의 다양한 유가 배양식 발효법이 제조할 단백질 생산에 이용 가능하다. 대규모 발효는 적어도 1000리터 용량, 바람직하게는 약 1,000 내지 100,000리터의 용량을 가진다. 이러한 발효기는 산소 및 영양분, 특히 글루코스(바람직한 탄소/에너지원)를 분배하기 위해 교반기 임펠러를 사용할 수 있다. 소규모 발효는 용적이 대략 100리터 이하인 발효기에서의 발효를 나타내며, 약 1리터 내지 약 100리터 범위를 가질 수 있다.
- [0466]        발효 과정에서, 단백질 발현의 유도는 통상적으로 세포가 적합한 조건하에서 원하는 밀도, 예를 들어 세포가 초기 정지 상에 있는 단계에서 OD550이 약 180 내지 220으로 배양된 후에 개시된다. 다양한 유도 인자는, 당 업계에 공지되고 본원에서 기재된 바와 같이, 이용되는 벡터 구조물에 따라 사용될 수 있다. 세포는 유도 전에 더 짧은 기간 동안 배양될 수 있다. 세포는 대개 약 12 내지 50시간 동안 유도되지만 더 길거나 더 짧은 유도 시간이 이용될 수 있다.
- [0467]        본원에 개시된 TA의 생산 수율 및 질을 향상시키기 위해서, 여러 가지 발효 조건이 조정될 수 있다. 예를 들어, 분비되는 TA 폴리펩티드의 적합한 조립 및 폴딩을 향상시키기 위해, 샤페론 단백질, 예를 들어 Dsb 단백질(DsbA DsbB, DsbC, DsbD 및/또는 DsbG) 또는 FkpA(샤페론 활성을 가진 펩티딜프롤릴 시스,트랜스-이소머라아제)를 과발현하는 추가의 벡터가 숙주 원핵 세포를 동시 형질감염시키는데 사용될 수 있다. 샤페론 단백질은 세균 숙주 세포에서 생산된 이중 단백질의 적합한 폴딩 및 용해도를 촉진시키는 것으로 증명되어졌다.
- [0468]        발현된 이중 단백질(특히 단백질 분해에 민감한 것들)의 단백질 분해를 최소화하기 위해서, 단백질 분해 효소가 결핍된 특정 숙주 균주가 본 개시에 사용될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포 균주는 공지된 세균 프로테아제, 예를 들어 프로테아제 III, OmpT, DegP, Tsp, 프로테아제 I, 프로테아제 Mi, 프로테아제 V, 프로테아제 VI 및 이들의 조합을 코딩하는 유전자에 유전자 변이(들)를 가져오도록 변형될 수 있다. 일부 *이.콜라이* 프로테아제 결핍 균주가 이용 가능하다.
- [0469]        당 업계에 공지된 표준 단백질 정제 방법이 이용될 수 있다. 다음 절차는 적합한 대표적인 정제 절차이다: 면역친화성 또는 이온 교환 컬럼 상에서 분류, 에탄올 침전, 역상 HPLC, 실리카 크로마토그래피 또는 DEAE와 같은 양이온 교환 수지 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 황산암모늄 침전, 수산인회석 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석, 및 친화성 크로마토그래피, 및 예를 들어 세파텍스 G-75를 이용한 겔 여과.
- [0470]        TA는 구입 가능한 단백질 농축 필터, 예를 들어 아미콘(Amicon) 또는 밀리포어(Millipore) 펠리콘(Pellicon<sup>®</sup>) 한외 여과 유닛을 이용하여 농축될 수 있다.
- [0471]        프로테아제 억제제 또는 프로테아제 억제제 각테일은 TA의 단백질 분해를 억제하는 상기 임의 단계에서 포함될 수 있다.
- [0472]        어떤 경우에는, TA 또는 이의 단편은 단리 시 생물학적으로 활성을 띠지 않을 수 있다. 폴리펩티드를 이의 3차 구조로 "리폴딩" 또는 전환시켜 이황화 결합을 생성하는 여러 가지 방법을 이용하여 생물학적 활성을 회복시킬 수 있다. 이러한 방법은 가용화된 폴리펩티드를 대개 7보다 높은 pH와 특정 농도의 카오트로프 존재하에 노출시키는 단계를 포함한다. 카오트로프의 선택 방법은 봉입체 가용화에 사용되는 선택 방법과 매우 유사하지만, 대개 카오트로프는 더 낮은 농도에서 사용되며 가용화에 사용되는 카오트로프와 반드시 동일하지는 않다. 리폴딩/산화 용액은 또한 환원제 또는 특정 비율의 환원제와 이의 산화된 형태를 포함하여 특정 산화환원 전위를 생성하여 단백질의 시스테인 가교(들)이 형성되도록 이황화 서플링을 가능하게 할 수 있다. 통상적으로 사용되는 일부 산화환원 커플에는 시스테인/시스테인, 글루타티온(GSH)/디티오비스 GSH, 염화제이구리, 디티오트레이톨(DTT)/디티안 DTT, 및 2-머캅토에탄올(bME)/디-티오-b(ME)이 포함된다. 많은 경우에, 보조용매를 사용하여 리폴딩의 효율을 증가시킬 수 있으며, 상기 목적에 사용되는 통상적인 시약에는 글리세롤, 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜, 아르기닌 등이 포함된다.
- [0473]        **키트/제조물품**
- [0474]        추가적인 측면으로서, 본 개시는 본 개시의 방법을 실시하는데 이들의 사용을 용이하게 하는 방식으로 포장된 하나 이상의 화합물 또는 조성물을 포함하는 키트를 포함한다. 한 실시양태에서, 이러한 키트는 본 방법을 실시

하는데 화합물 또는 조성물의 사용을 설명하는 용기에 부착된 라벨 또는 포장 삽입물과 함께 용기에 포장된 본원에 기재된 화합물 또는 조성물(예를 들어 PLC 또는 mTA 단독, 또는 제2 제제와 함께)을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 주사기 등을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 재료로 만들어질 수 있다. 용기는 멸균 접속구를 가질 수 있다(예를 들어 용기는 피하 주사 바늘로 관통될 수 있는 마개가 있는 정맥 내 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 제품은 (a) 본원에 개시된 PLC 또는 mTA를 포함하는 조성물을 포함하는 제1 용기, 및 (b) 추가 치료제를 포함하는 조성물을 포함하는 제2 용기를 포함할 수 있다. 본원에 개시된 본 실시양태에서 제품은 제1 및 제2 조성물이 특정 병태를 치료하는데 사용될 수 있다는 것을 지시하는 포장 삽입물을 더 포함할 수 있다. 별법으로, 또는 추가적으로, 제품은 약학적으로 허용 가능한 완충액, 예를 들어, 주사용 정균수(BWFI), 인산완충 식염수, 링커액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2(또는 제3) 용기를 더 포함할 수 있다. 제품은 기타 완충액, 희석액, 충전제, 바늘 및 주사기를 포함하여 상업적이고 이용자의 입장에서 바람직한 기타 재료를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 화합물 또는 조성물은 단위 투여 형태로 포장될 수 있다. 키트는 특정 투여 경로에 따라 조성물을 투여하거나 스크리닝 분석을 실시하기에 적합한 장치를 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, 키트는 PLC 또는 mTA 조성물의 용도를 설명하는 라벨을 포함한다.

[0475] 어떤 실시양태에서, 항체를 포함하는 조성물은 통상의 절차에 따라 포유동물, 예를 들어 인간, 젖소, 고양이, 개, 및 쥐에 정맥 내 투여를 위해 조정된 약학 조성물로서 제제화된다. 전형적으로, 정맥 내 투여를 위한 조성물은 멸균의 등장 수성 완충액 중의 용액이다. 필요한 경우, 조성물은 또한 가용화제 및 주사부위의 통증을 완화하기 위한 국소마취제, 예를 들어 리그노카인을 포함할 수 있다. 일반적으로, 구성성분은 개별적으로 또는 함께 혼합되어, 단위 투여 형태로 예를 들어, 활성제의 양을 나타내는 앰플 또는 사세트와 같이 밀봉된 용기 내에 동결건조된 건조 분말 또는 수분 없는 농축물로서 제공된다. 조성물이 주입에 의해 투여되는 경우, 의약품 등급의 멸균수 또는 멸균 식염수를 포함하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플이 구성성분이 투여되기 전에 혼합될 수 있도록 제공될 수 있다.

[0476] 치료 단백질의 이상 발현 및/또는 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료, 억제 및 예방에 효과적일 수 있는 본원에서 기재된 조성물의 양은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 게다가, 시험관 내 분석이 선택적으로 이용되어 최적의 투여량 범위를 확인하는 것을 도울 수 있다. 제제에 이용되는 정확한 용량은 또한 투여 경로, 및 질환 또는 장애의 심각도에 따라 결정될 수 있으며, 의사의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 효과적인 투여량은 시험관 내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량 반응 곡선으로부터 추론된다.

[0477] 정의

[0478] 본원에서 사용된 하기 용어는 달리 명시되지 않는다면 다음 의미를 나타낸다.

[0479] "아미노"는 -NH<sub>2</sub> 라디칼을 나타낸다.

[0480] "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 라디칼을 나타낸다.

[0481] "니트로"는 -NO<sub>2</sub> 라디칼을 나타낸다.

[0482] "옥소"는 =O 치환기를 나타낸다.

[0483] "옥심"은 =N-OH 치환기를 나타낸다.

[0484] "알킬"은 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 나타내며, 1 내지 30개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 나머지 분자에 부착된다. 1 내지 30개 중 임의의 개수의 탄소 원자를 포함하는 알킬이 포함된다. 최대 30개의 탄소원자를 포함하는 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬로 나타내며, 유사하게, 예를 들어, 최대 12개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 알킬이다. 다른 개수의 탄소원자를 포함하는 알킬(및 본원에서 정의된 기타 잔기)은 유사하게 나타낸다. 알킬기는 C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬 및 C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> 알킬을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대표적인 알킬기는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸 (*이소*-프로필), *n*-부틸, *i*-부틸, *s*-부틸, *m*-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (*t*-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 비닐, 알릴, 프로피닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 불포화를 포함하는 알킬은 알케닐 및 알키닐기를 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 알킬기는 하기한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

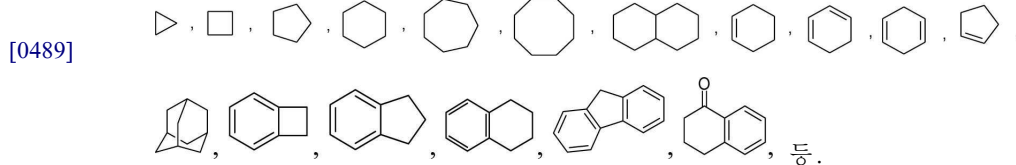
[0485] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 상기 알킬에 기재된 바와 같이 직선형 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬이다. 명

명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 알킬렌기는 하기한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0486] "알콕시"는 화학식  $-OR_n$ 의 라디칼을 나타내며, 여기서  $R_n$ 는 정의된 바와 같이 알킬 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 알콕시기는 하기한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0487] "아릴"은 수소, 6 내지 30개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유래한 라디칼을 나타낸다. 아릴 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이들은 융합되거나 가교된 고리계를 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌, 및 트리페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유래한 아릴라디칼을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-"(예를 들어 "아르알킬")는 선택적으로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.

[0488] "시클로알킬" 또는 "카보사이클"은 안정한, 비방향족, 모노시클릭 또는 폴리시클릭 카보시클릭 고리를 나타내며, 이들은 융합 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고, 포화 또는 불포화이다. 대표적인 시클로알킬 또는 카보사이클은 3 내지 15개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 3 내지 6개, 3 내지 5개, 또는 3 내지 4개의 탄소 원자를 가진 시클로알킬을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 모노시클릭 시클로알킬 또는 카보사이클은 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 시클로알킬 또는 카보사이클은 예를 들어 아다만틸, 노르보닐, 데칼리닐, 비시클로[3.3.0]옥탄, 비시클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비시클로[2.1.1]헥산, 비시클로[2.2.1]헥탄, 비시클로[2.2.2]옥탄, 비시클로[3.2.2]노난, 및 비시클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-디메틸-비시클로[2.2.1]헥타닐을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 시클로알킬 또는 카보사이클 기는 선택적으로 치환될 수 있다. 시클로알킬기의 예시는 하기 잔기를 포함하나 이에 제한되지 않는다.



[0490] "융합된"은 기존의 고리 구조에 융합된 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 나타낸다. 융합된 고리가 헤테로시클릭 고리 또는 헤테로아릴 고리일 때, 융합된 헤테로시클릭 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 일부분이 되는 기존의 고리 구조 상에 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체될 수 있다.

[0491] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 나타낸다.

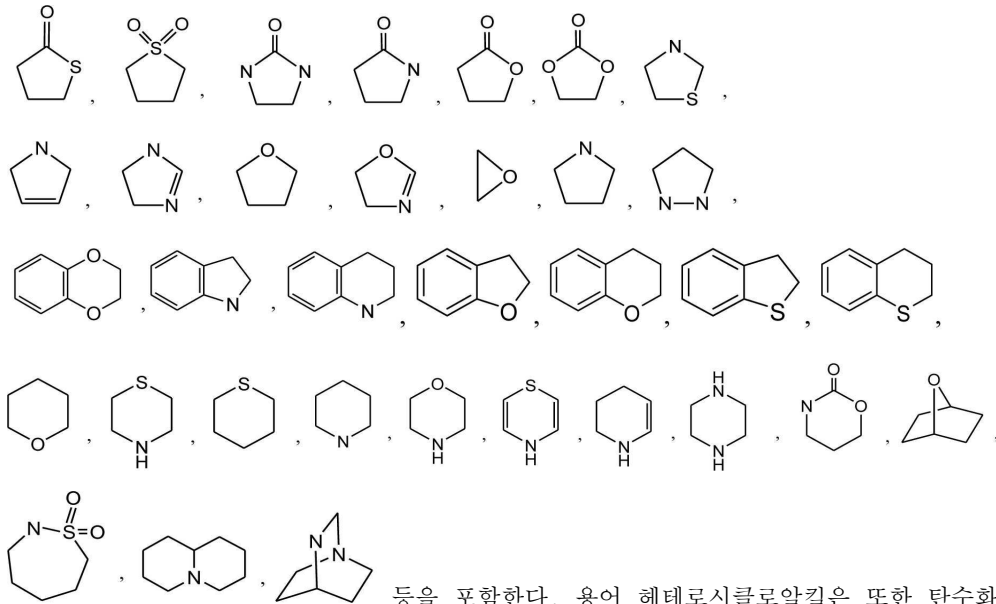
[0492] "할로알킬"은 상기에 정의된 하나 이상의 할로 라디칼, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등으로 치환된 상기에 정의된 알킬 라디칼을 나타낸다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 할로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0493] "할로알콕시"는 유사하게 화학식  $-OR_n$ 의 라디칼을 나타내며, 여기서  $R_n$ 는 정의된 바와 같이 할로알킬 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 할로알콕시기는 하기한 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0494] "헤테로시클로알킬" 또는 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릭 고리" 또는 "헤테로사이클"은 2 내지 23개의 탄소 원자 및, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 8개의 이종원자를 포함하는 안정한 3 원 내지 24원 비-방향족 고리 라디칼을 나타낸다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 헤테로시클릭 라디칼은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있으며, 이들은 융합 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고, 헤테로시클릭 라디칼 내 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 원자는 선택적으로 4가화(quaternized)될 수 있고, 헤테로시클릭 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로시클릭 라디칼의 예는 아제티디닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로푸릴, 트리티아닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐,



12-크라운-4, 15-크라운-5, 18-크라운-6, 21-크라운-7, 아자-18-크라운-6, 디아자-18-크라운-6, 아자-21-크라운-7, 및 디아자-21-크라운-7을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 헤테로시클릴기는 선택적으로 치환될 수 있다. 비-방향족 헤테로사이클로도 나타내는 헤테로시클로알킬기의 예시는

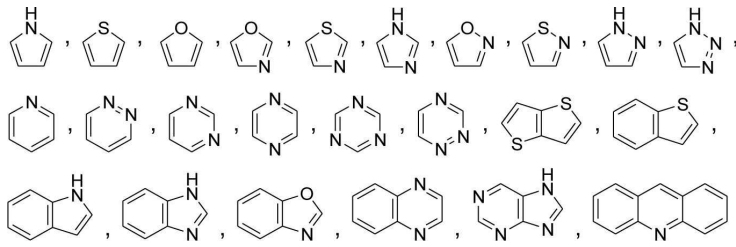


등을 포함한다. 용어 헤테로시클로알킬은 또한 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함하며, 탄수화물은 단당류, 이당류, 및 올리고당을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 달리 언급되지 않는다면, 헤테로시클로알킬은 고리 내 2 내지 10개의 탄소를 가진다. 헤테로시클로알킬 내 탄소 원자 개수를 언급할 때, 헤테로시클로알킬 내 탄소 원자의 개수는 헤테로시클로알킬(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자)을 구성하는 전체 원자(이종원자 포함) 개수와 동일하지 않다는 것을 이해해야 한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는다면, 헤테로시클로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0495]

본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은, 단독 또는 조합하여, 약 5개 내지 약 20개의 골격 고리 원자를 포함하는 선택적으로 치환된 방향족 모노라디칼을 나타내며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 산소, 질소, 황, 인, 규소, 셀레늄 및 주석으로부터 독립적으로 선택된 이종원자이지만 상기 원자에 제한되지 않으며, 단, 상기 기의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 포함하지 않는다. 2개 이상의 이종원자가 고리 안에 존재하는 실시양태에서, 2개 이상의 이종원자는 서로 동일할 수 있거나, 2개 이상의 이종원자의 일부 또는 전부는 각각 서로 상이할 수 있다. 용어 헤테로아릴은 적어도 하나의 이종원자를 가진 선택적으로 치환 융합된 및 비융합된 헤테로아릴 라디칼을 포함한다. 또한, 용어 헤테로아릴은 5 내지 약 12개의 골격 고리 원자를 가진 것뿐 아니라 5 내지 약 10개의 골격 고리 원자를 가진 융합 및 비융합 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로아릴기에 결합은 탄소 원자 또는 이종원자를 통해서 일어날 수 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, 이미다졸기는 이의 임의의 탄소 원자를 통해(이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일), 또는 이의 질소 원자를 통해(이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일) 모분자에 부착될 수 있다. 유사하게, 헤테로아릴기는 이의 모든 탄소 원자 또는 이의 모든 이종원자를 통해 더 치환될 수 있다. 융합된 헤테로아릴 라디칼은 부착 고리가 헤테로 방향족 고리이고 나머지 각 고리들이 지방족 고리, 헤테로고리, 방향족, 헤테로방향족 또는 이들의 임의의 조합일 수 있는 2 내지 4개의 융합된 고리를 포함할 수 있다. 단일 고리 헤테로아릴기의 비제한적인 예는 피리디를 포함하고, 융합된 고리 헤테로아릴기는 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 아크리디닐을 포함하고, 비융합된 비-헤테로아릴기는 비피리디닐을 포함한다. 헤테로아릴의 또 다른 예는 제한 없이 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 아크리디닐, 아제피닐, 페나지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤족사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조티오펜닐, 벤족사디아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토프라닐, 벤조트리아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오펜닐), 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 시놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오펜닐, 푸라노닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 이소퀴놀리닐, 인돌리지닐, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 인돌리지닐, 이소티아졸릴, 이소인돌릴옥사디아졸릴, 인다졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥사제피닐, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피롤릴, 피라지닐, 피라졸릴, 푸리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸

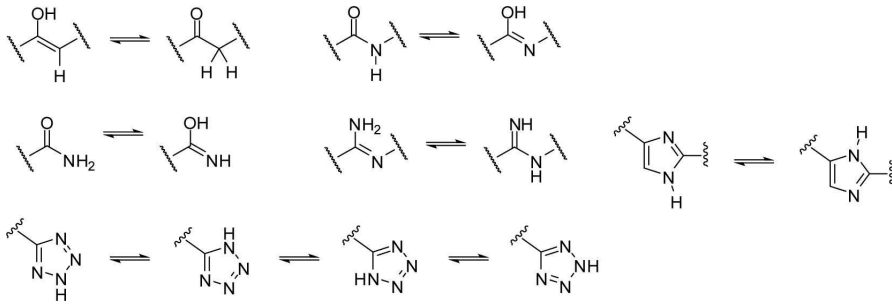
릴, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴 및 티오펜닐 등, 및 이들의 산화물, 예를 들어 피리딜-N-옥시드를 포함한다. 헤테로아릴기의 예시는 다음 잔기를 포함한다.



[0496] 상기 모든 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은 비-수소 원자 치환기와 결합에 의해 적어도 하나의 수소 원자가 대체되어 상기 임의의 기(예를 들어, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴 및/또는 헤테로아릴)가 추가로 작용화될 수 있다는 것을 의미한다. 명세서에서 구체적으로 언급되지 않는다면, 치환기는 옥소, 아미노,  $-CO_2H$ , 니트릴, 니트로, 히드록실, 티오옥소, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, 트리알킬암모늄( $-N^+R_3$ ), N-옥시드, 이미드, 및 에나민; 트리알킬실릴기, 디알킬아릴실릴기, 알킬디아릴실릴기, 트리아릴실릴기와 같은 기에서 규소 원자, 퍼플루오로알킬 또는 퍼플루오로알콕시, 예를 들어, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 포함할 수 있다. 또한, "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 이중원자, 예를 들어 옥소, 카보닐, 카복실, 및 에스테르기에서 산소; 이민, 옥심, 히드라존, 및 니트릴과 같은 기에서 질소에 고차 결합(예를 들어, 이중 또는 삼중 결합)에 의해 대체되는 상기의 임의의 기를 의미한다. 예를 들어, "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가  $-NH_2$ ,  $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)OR_h$ ,  $-NR_gSO_2R_h$ ,  $-OC(=O)NR_gR_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2R_g$ ,  $-OSO_2R_g$ ,  $-SO_2OR_g$ ,  $=NSO_2R_g$ , 및  $-SO_2NR_gR_h$ 로 치환된 상기의 임의의 기를 포함한다. 상기에서,  $R_g$  및  $R_h$ 는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, N-헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. 게다가, 상기 치환기 각각은 하나 이상의 상기 치환기로 선택적으로 치환될 수도 있다. 뿐만 아니라, 상기 임의의 기는 하나 이상의 내부 산소, 황, 또는 질소 원자를 포함하도록 치환될 수 있다. 예를 들어, 알킬기는 하나 이상의 내부 산소 원자로 치환되어 에테르 또는 폴리에테르기를 형성할 수 있다. 유사하게, 알킬기는 하나 이상의 내부 황 원자로 치환되어 티오에테르, 디설피드 등을 형성할 수 있다.

[0497] 용어 "선택적인" 또는 "선택적으로"는 계속하여 설명되는 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있다는 것을 의미하고, 설명은 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 알킬"은 상기에 정의된 바와 같이 "알킬" 또는 "치환된 알킬"을 의미한다. 또한, 선택적으로 치환된 기는 비치환되거나(예를 들어,  $-CH_2CH_3$ ), 완전히 치환되거나(예를 들어,  $-CF_2CF_3$ ), 단일 치환되거나(예를 들어,  $-CH_2CH_2F$ ) 또는 완전한 치환과 단일 치환 사이에 어느 수준으로든 치환될 수 있다(예를 들어,  $-CH_2CHF_2$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-CFHCHF_2$  등). 하나 이상의 치환기를 포함하는 임의의 기와 관련하여 당업자는 이러한 기가 입체구조적으로 불가능하고/거나 합성 가능하지 않은 임의의 치환 또는 치환 패턴(예를 들어, 치환된 알킬은 선택적으로 치환된 시클로알킬기를 포함하며, 이것은 차례로 선택적으로 치환된 알킬기를, 가능성 있게는 무한정 포함하는 것으로 정의된다)을 도입하고자 하는 것은 아님을 이해할 것이다. 따라서, 기재된 임의의 치환기는 일반적으로 약 1,000 달톤, 보다 전형적으로, 최대 약 500 달톤의 최대 분자량을 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0498] "호변 이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 나타낸다. 본원에서 제시된 화합물은 호변 이성질체로서 존재할 수 있다. 호변 이성질체는 단일 결합과 인접한 이중 결합의 교환에 의해 수반되는 수소 원자의 이동에 의해 상호전환되는 화합물이다. 호변 이성질체화가 가능한 결합 배열에서, 호변 이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 본원에 개시된 화합물의 모든 호변 이성질 형태가 고려된다. 호변 이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매, 및 pH를 포함한 여러 가지 인자에 따라 결정된다. 호변 이성질체의 호환성의 일부 예는 다음을 포함한다.



[0499]

[0500]

본원에 개시된 화합물의 "대사물질"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성인 대사물질"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 나타낸다. 본원에서 사용되는 용어 "대사된다"는 특정 물질이 생물체에 의해 변화되는 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응, 예를 들어 산화 반응을 포함하나 이에 제한되지 않음) 전체를 나타낸다. 따라서, 효소는 화합물에 특이적인 구조적 변화를 가져올 수 있다. 예를 들어 사이토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하는 한편, 우리딘 이인산 글루쿠로닐 트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자를 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카복실산, 아민 및 유리 설포히드릴기에 전달하는 것을 촉매한다. 대사에 대한 추가 정보는 문헌(The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996))으로부터 얻을 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 대사물질은 화합물을 숙주에 투여하고 숙주 세포부터의 조직 시료의 분석에 의해, 또는 간세포와 화합물의 시험관 내 인큐베이션과 생성 화합물의 분석에 의해 확인될 수 있다. 두 방법 모두는 당 업계에 잘 알려져 있다. 화합물의 대사물질은 산화 과정에 의해 형성되어 상응하는 히드록시 함유 화합물에 해당할 수 있다. 화합물은 하나 이상의 약리학적으로 활성인 대사물질로 대사될 수 있다.

[0501]

본원에서 사용되는 펩티드의 유도체는 스테이플 및/또는 HEM 부착을 허용하는 변형된 펩티드(예를 들어 하나 이상의 아미노산 잔기 치환 또는 L vs D-아미노산 치환), 단편, 하나 이상의 추가의 아미노산을 가진 유사체, 펩티드의 복합체 및/또는 응집체를 나타내나 이에 제한되지 않는다. 펩티드의 유도체는 펩티드에 대하여 적어도 50% 상동성을 갖는 상동체일 수 있다. 펩티드의 유도체는 펩티드에 대하여 적어도 60% 상동성을 갖는 상동체일 수 있다. 펩티드의 유도체는 펩티드에 대하여 적어도 70% 상동성을 갖는 상동체일 수 있다. 펩티드의 유도체는 펩티드에 대하여 적어도 80% 상동성을 갖는 상동체일 수 있다. 펩티드의 유도체는 적어도 90% 상동성을 갖는 상동체일 수 있다.

[0502]

"약학적으로 허용 가능한"은 연방 또는 주 정부 관리기관에 의해 승인받았거나 승인 가능하거나 인간을 포함한 동물에서의 사용에 대해 미국 약전 또는 기타 통상적으로 인정되는 약전에 열거되어 있다는 것을 나타낸다.

[0503]

"약학적으로 허용 가능한 염"은 약학적으로 허용 가능하며 모 화합물의 바람직한 약리학적 활성을 가진 화합물의 염을 나타낸다.

[0504]

"약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 보조제"는 본 개시의 적어도 하나의 항체와 함께 피험체에 투여될 수 있으며, 치료량의 화합물을 전달하기에 충분한 용량으로 투여될 때 이의 약리학적 활성을 파괴하지 않으면서 비독성인 부형제, 담체 또는 보조제를 나타낸다. "약학적으로 허용 가능한 비히클"은 본 개시의 적어도 하나의 항체와 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 담체를 나타낸다.

[0505]

"치료하는" 또는 "치료" 또는 "치료하다" 또는 "완화하는" 또는 "완화하다"와 같은 용어는 1) 진단받은 병리학 적 상태 또는 장애의 증상을 치유, 지연, 감소시키고/거나 이의 진행을 중단시키는 치료 조치, 및/또는 2) 목표로 하는 병리학 적 상태 또는 장애의 발전을 예방 및/또는 지연시키는 예방 또는 방지 조치를 나타낼 수 있다. "치료"는 치료받는 개인 또는 세포의 자연 과정을 변경하려는 시도에 있어 임상적 개입을 나타내며, 예방을 위해 또는 임상적 병리 과정에서 실시될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 질환 발생 또는 재발의 방지, 증상의 완화, 질환의 직접적인 또는 간접적인 모든 병리학 적 결과의 감소, 전이의 예방, 질환의 진행 속도 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해 또는 개선된 예후를 포함한다. 따라서, 치료를 필요로 하는 대상은 이미 장애를 가진 대상, 장애를 가지기 쉬운 대상, 및 장애가 예방되어야 하는 대상을 포함한다.

[0506]

"아미노산"은 천연 및 합성 아미노산뿐 아니라 천연 아미노산과 유사하게 기능을 하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 나타낸다. 천연 아미노산은 유전 코드에 의해 코딩되는 것뿐만 아니라 이후에 변형되는 아미노산, 예를 들어 히드록시프롤린, 감마-카복시글루타메이트, 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 천연 아미노산과 동일한 기본 구조, 예를 들어 수소, 카복실기, 아미노기, 및 R기에 결합된 알파 탄소를 가진

화합물, 예를 들어 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설폭시드, 메티오닌 메틸 설포늄을 나타낸다. 이러한 유사체는 변형된 R기(예를 들어 노르류신) 또는 변형된 펩티드 골격을 가지지만 천연 아미노산과 동일한 기본 화학적 구조를 유지할 수 있다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와 상이한 구조를 가지지만 천연 아미노산과 유사하게 기능을 하는 화학 화합물을 나타낸다.

[0507] 본원에서 사용되는 용어 "치료제" 또는 "펩티드 치료제" 또는 "치료 펩티드"는 또 다른 단백질, 펩티드, 세포 또는 조직의 활성을 조절하는 단백질 또는 펩티드를 나타낸다. 활성을 조절한다는 것은 단백질, 펩티드, 세포 또는 조직의 활성 또는 발현을 증가, 감소, 촉진, 또는 방지한다는 것을 포함할 수 있다. 치료제는 질환 또는 장애의 병인과 관련된 단백질 또는 펩티드의 활성을 조절할 수 있다. 대표적인 TA는 호르몬, 키나아제, 수용체, 리간드, 성장인자, 조절 단백질, 대사 단백질, 사이토카인, 케모카인, 인터페론, 포스포타제, 항체 또는 이들의 임의의 조합의 적어도 일부분을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

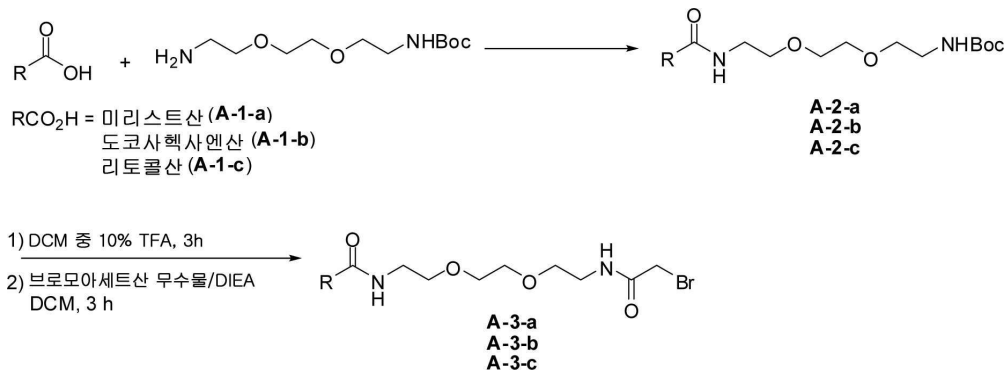
[0508] "장애" 또는 "질환"은 본원에 개시된 물질/분자(예를 들어 본원에 개시된 mTA 또는 PLC) 또는 방법을 이용한 치료가 유익한 병태를 나타낸다. 이것은 포유동물이 문제가 되는 장애에 잘 걸리게 하는 병리학적 상태를 포함하는 만성 및 급성 장애 또는 질환을 포함한다.

[0509] 치료 목적을 위한 "포유동물"은 포유동물로 분류된 모든 동물을 나타내며, 인간, 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트) 및 원숭이; 가축; 및 동물원 동물, 스포츠 동물, 실험실 동물, 또는 애완동물, 예를 들어 개, 고양이, 소, 말, 양, 돼지, 염소, 토끼 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간, 설치류, 또는 원숭이로부터 선택된다.

[0510] 실시예

[0511] 실시예 1. 대표적인 지질 유도체의 합성(방식 A).

[0512] 방식 A.



[0513] *tert*-부틸 (2-(2-(2-테트라데칸아미도에톡시)에톡시)에틸)카바메이트 (A-2-a).

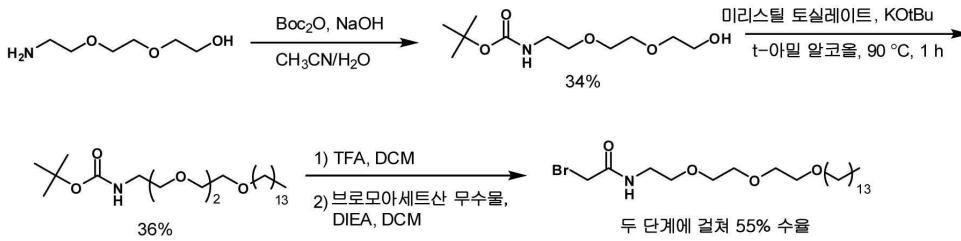
[0514] *N*-*t*-Boc-아미도-dPEG3-아민(0.5 g, 2.0 mmol)을 10 ml의 건조 DMF 중 미리스트산(0.46 g, 2.0 mmol) 용액에 첨가하고, 이어서 HATU(0.8 g, 2.1 mmol) 및 DIEA(0.45 mL, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 용매를 진공하에 증발시켰다. 조물질을 EtOAc에 용해시키고, 냉각 1% HCl, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 조물질을 헥산 중 구배 25-50% EtOAc로 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.83g의 목표 화합물을 백색 고체로서 얻었다(수율 90%). m/z(ESI+) 459.6 (M+H).

[0516] *tert*-부틸 (2-(2-(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔아미도)에톡시)에톡시)에틸)카바메이트 (A-2-b).

[0517] *N*-*t*-Boc-아미도-dPEG3-아민(0.25 g, 1.0 mmol), 도코사헥사엔산(0.33 g, 1.0 mmol), HATU(0.41 g, 1.1 mmol) 및 DIEA(0.22 mL, 건조 DMF(5 mL) 중 1.2 mmol)를 사용하여 A-2-a에 대한 절차와 유사한 조건을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율 68%, 갈색 오일. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 0.97 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.07 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.25 (J = 5.0 Hz, 2H), 2.41 (dd, J = 5.0, 6.5 Hz, 2H), 2.79-2.87 (m, 10H), 3.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 5.0, 6.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.59-3.62 (m, 4H), 4.97 (s, 1H), 5.30-5.42 (m, 12H), 6.03 (s, 1H).

- [0518] *tert*-부틸 (2-(2-(2-((R)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-히드록시-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미도)에톡시)에톡시)에틸)카바메이트 (**A-2-c**).
- [0519] *N*-*t*-Boc-아미도-dPEG3-아민(0.14 g, 0.55 mmol)을 5 ml의 건조 DMF 중 NHS-활성화된 리토콜산 에스테르(0.24 g, 0.5 mmol) 용액에 첨가하고, 이어서 DIEA(0.18 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에 증발시켰다. 조물질을 DCM에 용해시키고, 냉각 1% HCl, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축한다. 조물질을 DCM 중 구배 1-5% 메탄올로 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.48 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 얻었다(수율 80%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 0.62 (s, 3H), 0.90-2.25 (m, 30H), 3.31 (s, 2H), 3.43-3.46 (s, 2H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.59-3.60 (m, 6H), 4.94 (s, 1H), 6.05 (s, 1H); m/z(ESI+) 628.6(M+H).m/z(ESI+) 607.5 (M+H).
- [0520] *N*-(2-(2-(2-(2-브로모아세트아미도)에톡시)에톡시)에틸)테트라데칸아미드 (**A-3-a**)
- [0521] TFA(2 ml, 26 mmol)를 10 ml의 DCM 중 **A-2-a**(0.46 g, 1 mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조물질을 동결건조하여 10 ml의 DCM에 용해시켜 무색 오일을 수득하였다. 브로모아세트산 무수물(0.31 g, 1.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 DIEA(0.52 ml, 2.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 EtOAc로 추출하고, 1% HCl, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 조물질을 5% 메탄올을 포함한 석유 에테르 중 구배 20-50% EtOAc로 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.37 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(두 단계에 걸쳐 합한 수율, 78%). <sup>1</sup>H NMR(500 MHz; CDCl<sub>3</sub>); δ 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.25-1.32 (m, 20H), 1.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 3.50 (dd, J = 5.0, 10.0 Hz, 2H), 3.56-3.58 (m, 2H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.63 (d, J = 5.5 Hz, 5H), 3.88 (s, 2H), 5.92-5.93 (m, 1H), 6.94 (s, 1H); 7.04-7.17 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 14.55, 23.12, 26.20, 29.76, 29.79, 29.95, 30.06, 30.08, 30.09, 30.11, 32.35, 37.23, 69.84, 70.46, 70.83 (2), 166.06, 173.84; m/z (ESI+) 480.6 (M+H).
- [0522] (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-*N*-(2-(2-(2-(2-브로모아세트아미도)에톡시)에톡시)에틸) 도코사-4,7,10,13,16,19-헥사엔아미드 (**A-3-b**).
- [0523] 표제 화합물을 **A-3-a**에 대한 절차와 유사한 조건을 이용하여 제조하였다. 수율 67%, 갈색 오일. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 0.96 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 2.07 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (J = 7.2 Hz, 2H), 2.40 (dd, J = 7.2, 13.8 Hz, 2H), 2.79-2.84 (m, 10H), 3.44-3.51 (m, 4H), 3.55-3.62 (m, 4H), 3.63 (s, 4H), 3.88 (s, 2H), 5.78-5.42 (m, 12H), 5.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H); m/z(ESI+) 559.8 (M+H).
- [0524] (R)-*N*-(2-(2-(2-(2-브로모아세트아미도)에톡시)에톡시)에틸)-4-((3R,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-히드록시-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜탄아미드 (**A-3-c**).
- [0525] **A-2-a**를 **A-2-c**로 대체하여 **A-3-a**에 대한 절차와 유사한 조건을 이용하여 표제 화합물을 제조하였다. 수율 87%, 백색 고체. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 0.83 (t, J = 4.0 Hz, 3H), 0.85-0.94 (m, 6H), 1.00-1.91 (m, 28H), 3.41-3.64 (m, 12H), 3.85-3.88 (m, 2H), 4.86-4.94 (m, 1H), 6.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H); m/z(ESI+) 628.6(M+H).
- [0526] 실시예 2. 대표적인 지질 유도체의 합성 (방식 B-1 및 B-2).

[0527] 방식 B-1



[0528]

[0529]

4.8 mL의 아세트니트릴/물(6:1) 중 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에탄올(100 mg, 0.671 mmol, 89  $\mu$ l) 용액을 *tert*-부틸 디카보네이트(151 mg, 0.691 mmol)로 처리하고, 이어서 0.5 mL의 1 N NaOH(aq)을 처리하였다. 실온에서 45분간 교반한 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 포화 NH<sub>4</sub>Cl(aq)에 용해시키고, 목표 카바메이트를 EtOAc로 추출하였다. EtOAc를 제거하여 57 mg(34% 수율)의 *tert*-부틸 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸카바메이트를 무색 오일로서 얻었다.

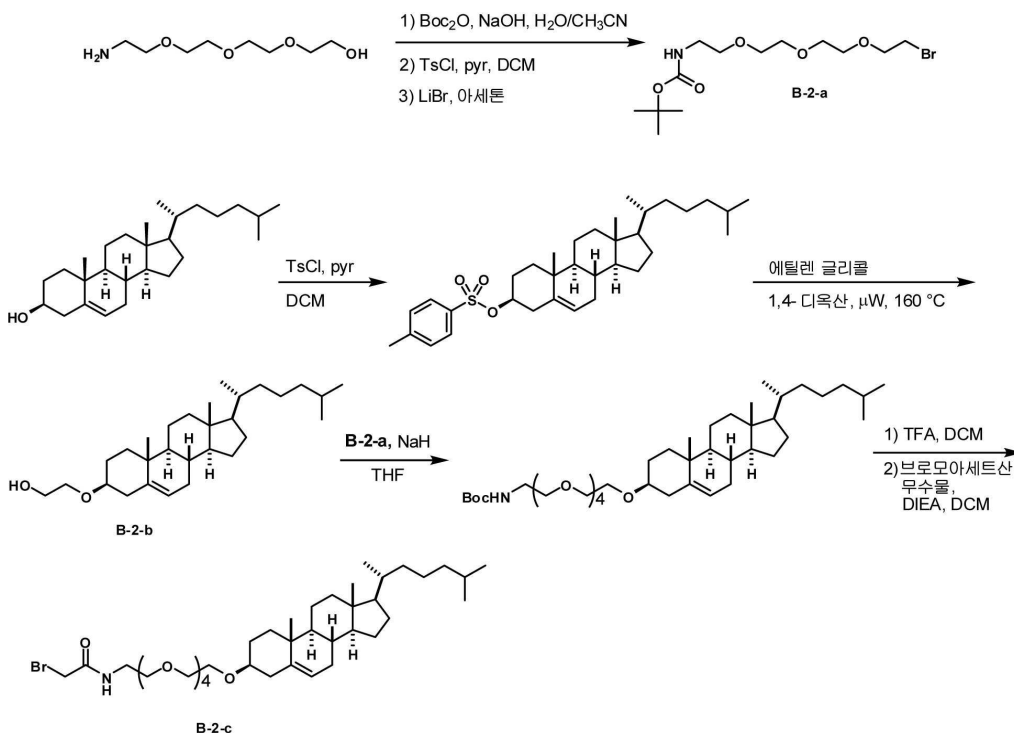
[0530]

1.4 mL의 *t*-아밀 알코올 중 *tert*-부틸 2-(2-(2-히드록시에톡시)에톡시)에틸카바메이트(68.5 mg, 0.275 mmol)와 미리스틸 토실레이트(101 mg, 0.275 mmol)의 용액을 포타슘 *tert*-부톡사이드(61.6 mg, 0.550 mmol) 및 요오드화 칼륨(4.6 mg, 0.028 mmol)으로 처리하였다. 90°C에서 2시간 동안 가열한 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl(aq)로 켄치한 후, EtOAc로 추출하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하였다. 농축하고 계속하여 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 44 mg(36% 수율)의 *tert*-부틸 2-(2-(2-(테트라데실옥시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트를 무색 오일로서 얻었다.

[0531]

1.2 mL의 DCM 중 *tert*-부틸 2-(2-(2-(테트라데실옥시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트(26 mg, 0.058 mmol) 용액을 0.29 mL의 트리플루오로아세트산으로 처리하였다. 실온에서 50분간 교반한 후, 혼합물을 농축하고 2 mL DCM에 다시 용해시켰다. 상기 용액의 1 mL 분액을 개별 바이알에 넣고, 0°C로 냉각시키고, 계속하여 브로모아세트산 무수물(10.3 mg, 0.040 mmol) 및 DIEA(11  $\mu$ l, 0.063 mmol)로 채웠다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7.5mg(2 단계에 걸쳐 55% 수율)의 2-브로모-*N*-(2-(2-(테트라데실옥시)에톡시)에톡시)-에틸)아세트아미드를 황백색의 고체로서 얻었다.

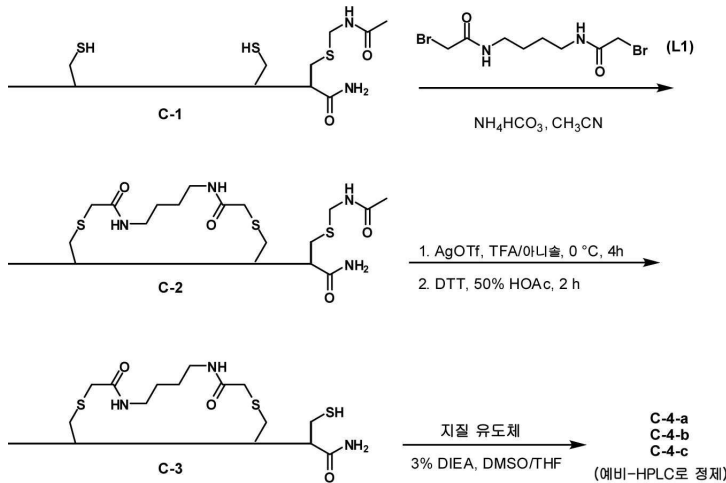
[0532] 방식 B-2



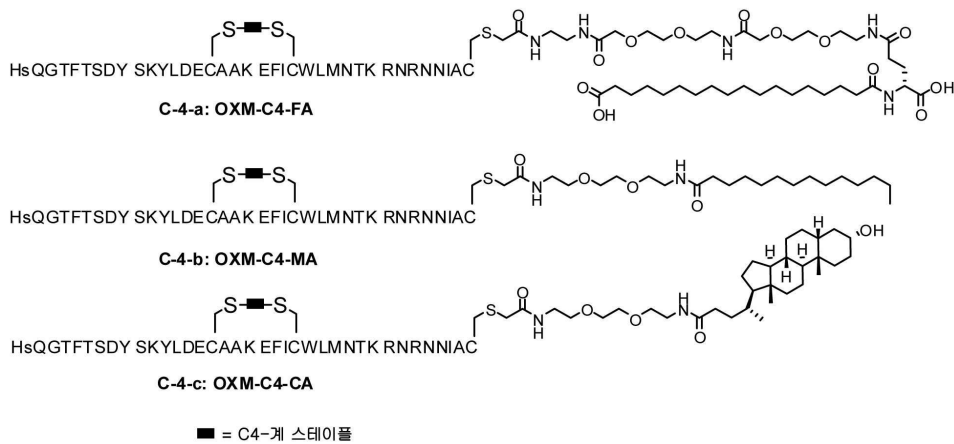
[0533]

- [0534] tert-부틸 2-(2-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)에톡시)에틸카바메이트 (**B-2-a**)
- [0535] 15 mL의 아세토니트릴/물(6:1) 중 2-(2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에톡시)에탄올(400 mg, 2.07 mmol, 0.33 mL) 용액을 디-tert-부틸 디카보네이트(603 mg, 2.77 mmol)로 처리하고, 이어서 2.8 mL의 1 N NaOH(aq)으로 처리하였다. 실온에서 45분간 교반한 후, 유기 용매를 진공 하에 제거하고, 잔사를 포화 NH<sub>4</sub>Cl(aq)에 용해시키고, 목표 카바메이트를 EtOAc로 추출하였다. EtOAc를 제거하여 조 카바메이트를 무색 오일로서 얻었다.
- [0536] 상기 오일을 DCM에 용해시키고 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(1.18 g, 6.21 mmol) 및 피리딘(0.84 mL, 10.4 mmol)으로 처리하였다. 40°C에서 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고, 1N HCl(2 x 10 mL), H<sub>2</sub>O(10 mL), 및 염수(10 mL)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 330 mg(2단계에 걸쳐 36% 수율)의 토실레이트를 무색 오일로서 얻었다.
- [0537] 3.1 mL 무수 아세톤 중 토실레이트(203 mg, 0.453 mmol) 용액을 LiBr(385 mg, 4.53 mmol)으로 처리하였다. 60°C에서 8시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고 생성된 잔사를 EtOAc에 용해시켰다. 유기 혼합물을 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 126 mg(78% 수율)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.
- [0538] 2-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10,13-디메틸-17-(6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1*H*-시클로펜타[*a*]페난트렌-3-일옥시)에탄올 (**B-2-b**).
- [0539] 4 mL DCM 중 콜레스테롤(1.50 g, 3.89 mmol) 용액을 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(1.49 g, 7.78 mmol), 피리딘(4 mL), 및 DMAP(94.9 mg, 0.780 mmol)로 처리하였다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM으로 희석하고 1N HCl(2 x 5 mL), H<sub>2</sub>O(5 mL), 및 염수(5 mL)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 클로로포름 및 메탄올로부터 재결정화하여 1.66 g(79% 수율)의 토실레이트 중간체를 백색 고체로서 얻었다.
- [0540] 7.7 mL의 1,4-디옥산 중 토실레이트 중간체(500 mg, 0.926 mmol)로 채워진 마이크로웨이브 바이알을 2.6 mL의 에틸렌 글리콜로 처리하였다. 10분간 마이크로웨이브 조사에 의해 160°C까지 가열한 후, 용매를 제거하고, 잔사를 클로로포름에 용해시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub>(5 mL), H<sub>2</sub>O(5 mL), 및 염수(5 mL)로 세척한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조한 후 진공 하에 농축하였다. 실리카겔을 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 조물질을 정제하여 270 mg(68% 수율)의 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다.
- [0541] 2-브로모-*N*-((14-((3*S*, 8*S*, 9*S*, 10*R*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10,13-디메틸-17-(6-메틸헵탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1*H*-시클로펜타[*a*]페난트렌-3-일옥시)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)아세트아미드 (**B-2-c**).
- [0542] 2.5 mL의 THF 중 **B-2-b**(219 mg, 0.509 mmol) 용액을 수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 20.4 mg, 0.509 mmol)으로 처리하고 30분간 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 2.5 mL의 THF 중 **B-2-a**(139 mg, 0.392 mmol)로 처리하였다. 40°C에서 6시간 동안 가열한 후, 반응을 포화 NH<sub>4</sub>Cl(aq)로 쉐킷하고 EtOAc로 추출하였다. 실리카겔을 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 조물질을 정제하여 101 mg(36% 수율)의 에테르 중간체를 무색 오일로서 얻었다.
- [0543] 2.1 mL의 DCM 중 에테르 중간체(74 mg, 0.105 mmol) 용액을 0.53 mL의 TFA로 처리하였다. 실온에서 40분간 교반한 후, 혼합물을 진공 하에 농축하고 10 mL DCM에 용해시켰다. 상기 용액의 4-mL 분액을 개별 바이알에 넣고, 1-mL 부피로 농축하고, 0°C로 냉각시키고, 브로모아세트산 무수물(13.6 mg, 0.053 mmol) 및 DIEA(15  $\mu$ l, 0.088 mmol)로 채웠다. 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실리카겔을 이용한 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 12.6 mg(2단계에 걸쳐 41%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 얻었다.
- [0544] 실시예 3. 스테이플을 가진 옥신토모듈린-지질 접합체의 합성 (방식 C).

[0545] 방식 C (이하에 도시된 서열은 서열 번호 54로서 개시된다)



[0546]



[0547]

[0548] C4-스테이플 (L1)의 제조



[0549]

[0550] DCM(10 mL) 중 1,4-부탄디아민(0.18 g, 2 mmol)의 용액을 브로모아세트산 무수물(1.1 g, 4 mmol), (0.7 mL, 4 mmol)로  $-20^\circ\text{C}$ 에서 처리하였다. 그 후 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고 용매를 제거하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.53 g의 **L1**(수율 81%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0551] 중간체 **C-2**를 획득하기 위한 C4-스테이플과 펩티드 가교 결합

[0552] 정제된 디시스테인 함유 펩티드 **C-1**을 용매 혼합액 1.5 당량의 1,4-디브로모아세트아미드 부탄(**L1**)(1:4  $\text{CH}_3\text{CN}/30\text{ mM NH}_4\text{HCO}_3$  완충액, pH 8.5 중 1.5 당량)과 인큐베이션하여 가교 결합을 수행하여 1 mM의 최종 펩티드 농도를 얻었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 얼음에서 냉각시키면서, 아세트산을 점적하여 pH5까지 첨가하였다. 그 후 가교 결합된 조 펩티드를 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 주요 피크를 수집하고 동결 건조하여 **C-2**를 분말로서 95%보다 높은 순도와 70%보다 높은 산물 수율로 얻었다. 펩티드의 분자량은 ESI-MS에 의해 분석하였다: 계산된 MW 4738.59; 확인 1185.6  $[\text{M}/4+1]^+$ , 948.7  $[\text{M}/5+1]^+$ , 789.8  $[\text{M}/6+1]^+$ .

[0553] 중간체 **C-3**을 획득하기 위한 티올의 탈보호

[0554] 가교 결합된 펩티드 **C-2**를 아니솔/TFA(1:50) 중에서  $\text{AgOTf}$ (50 당량)로 처리하여 1 mM의 최종 펩티드 농도를 얻었다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 에테르(50배)를 첨가하고 생성된 분말을 원심분리하여 수집하였다. 분말을 50% AcOH 중에 현탁시켜 0.2 mM의 최종 펩티드 농도를 얻었다. DTT(100 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 빛이 없이 2시간 동안 교반하였다. 원심분리 후, 상등액을 예비 HPLC에 의해 정제하였다. 주요 피크에 해당하는 분획을 수집하여 동결건조하여 **C-3**을 분말로서 95%보다 높은 순도와 약 35% 산물 수율로 얻었다. 펩티드



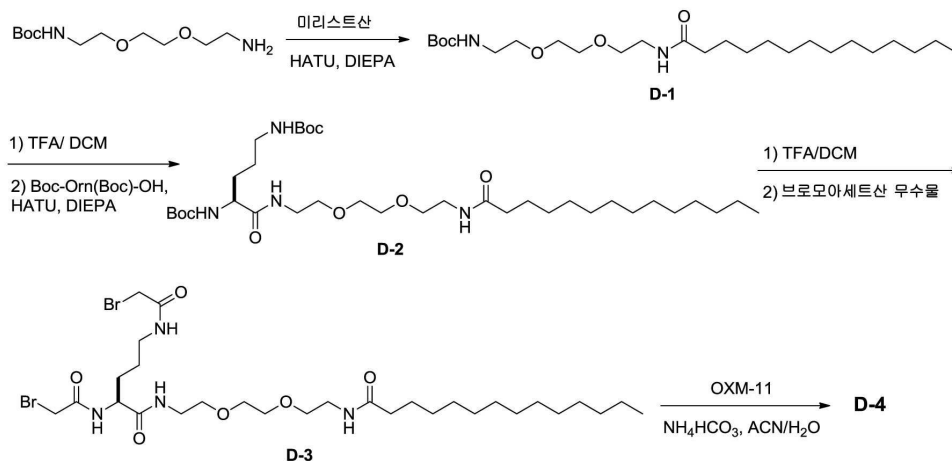
의 분자량을 ESI-MS에 의해 분석하였다: 계산된 MW 4667.5; 확인 1167.7  $[M/4+1]^+$ , 934.6  $[M/5+1]^+$ .

[0555] 펩티드 지지 접합체(C-4-a, C-4-b, C-4-c)를 수득하기 위한 지지 유도체와 접합.

[0556] Cys 펩티드 중간체 C-3을 DMSO 중에 용해시키고 THF에 용해시킨 적합한 지지 유도체(할로아세트아미드 기)와 반응시켜 1 mM의 최종 펩티드 농도를 얻었다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TFA를 첨가하여 최종 pH4로 켄치시키고 예비 HPLC에 의해 직접 정제하였다. 주요 피크에 해당하는 분획을 수집하고 동결건조하여 목표 화합물을 분말로서 95%보다 높은 순도 및 약 65% 산물 수율로 얻었다. 펩티드의 분자량을 ESI-MS에 의해 분석하였다.

[0557] 실시예 4. 지지-오르니틴 스테이플 전구체를 가진 옥신토모듈린-지지 접합체의 합성 (방식 D).

[0558] 방식 D



[0559]

[0560] *tert*-부틸 (2-(2-(2-테트라데칸아미도에톡시)에톡시)에틸)카바메이트 (D-1).

[0561] 미리스트산(0.46 g, 2 mmol)을 5 mL의 DMF 중에 용해시켰다. HATU(0.8 g, 2.1 mmol) 및 DIEPA(0.4 mL, 2.2 mmol)를 첨가한 후 *tert*-부틸 (2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)에틸)카바메이트(0.5 g, 2 mmol)를 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고 용매를 제거하였다. 산물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 냉각 HCl(1 M) 및 염수로 연속하여 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.81 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 95% 산물 수율로 얻었다. ESI-MS: 계산된 MW 458.4; 확인 459.6  $[M+1]^+$ .

[0562] *di-tert*-부틸 (5,16-디옥소-9,12-디옥사-6,15-디아자노나코산-1,4-디일)디카바메이트 (D-2).

[0563] DCM(10 mL) 중 D-1(0.46 g, 1 mmol)의 용액을 TFA(2 mL)로 2시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축한 후 5 mL의 DMF 중 Boc-Orn(Boc)-OH(0.33 g, 1 mmol), HATU(0.41 g, 1.1 mmol), DIEPA(0.4 mL, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 냉각 HCl(1 M) 및 염수로 연속하여 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.58 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 87% 산물 수율로 얻었다. ESI-MS: 계산된 MW 672.9; 확인 673.6  $[M+1]^+$ .

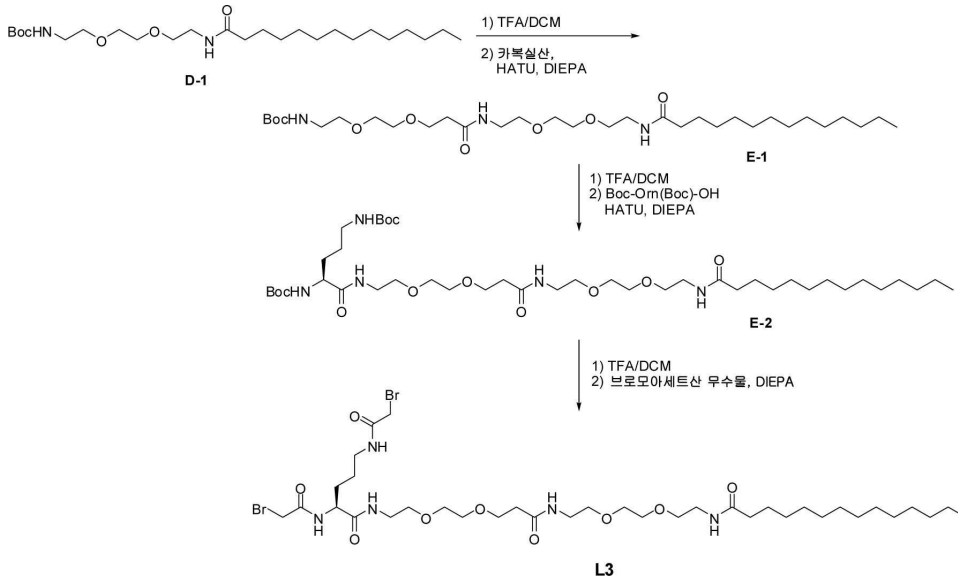
[0564] (*S*)-*N,N'*-(5,16-디옥소-9,12-디옥사-6,15-디아자노나코산-1,4-디일)비스(2-브로모아세트아미드) (D-3, 스테이플 L2).

[0565] DCM(10 mL) 중 D-2(0.33 g, 0.5 mmol)의 용액을 TFA(2 mL)로 2시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축한 후 10 mL의 DCM 중 브로모아세트산 무수물(0.52 g, 1 mmol), DIEPA(0.4 mL, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 그 후 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 냉각 HCl(1 M) 및 염수로 연속하여 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.59 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 83% 산물 수율로 얻었다. ESI-MS: 계산된 MW 714.6; 확인 715.4  $[M+1]^+$ .

[0566] 1,4-디브로모아세트아미드 부탄을 **D-3**으로 치환하여, **C-2**와 유사한 방법으로 펩티드 지질 접합체 **D-4**를 제조하였다. 예비 HPLC에 의해 정제하고 동결건조하여 목표 화합물을 백색 분말로서 95%보다 높은 순도와 약 55% 산물 수율로 얻었다. 펩티드의 분자량을 ESI-MS에 의해 분석하였다: 계산된 MW 4908.8; 확인 1228.0 [M/4+1]<sup>+</sup>, 982.6 [M/5+1]<sup>+</sup>, 819.0 [M/6+1]<sup>+</sup>.

[0567] 실시예 5. 스테이플 L3의 제조

[0568] 방식 E.



[0569] *tert*-부틸 (9,20-디옥소-3,6,13,16-테트라옥사-10,19-디아자트리트리아콘틸)카바메이트 (**E-1**)

[0570] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 (2-(2-(2-(2-(tert-butylamino)ethyl)oxy)ethyl)oxy)ethyl)카바메이트(**D-1**)(0.23 g, 0.5 mmol)의 용액을 TFA(1 mL)로 2시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축한 후 2 mL의 DMF 중 2,2-디메틸-4-옥소-3,8,11-트리옥사-5-아자테트라테칸-14-오익 산(0.14 g, 0.5 mmol), HATU(0.21 g, 0.55 mmol), DIEPA(0.2 mL, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 그 후 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 냉각 HCl(1 M) 및 염수로 연속하여 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.25 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 81% 산물 수율로 얻었다.

[0572] (*S*)-*tert*-부틸 (5,15,26-트리옥소-9,12,19,22-테트라옥사-6,16,25-트리아자노나트리아콘탄-1,4-디일)디카바메이트 (**E-2**)

[0573] DCM(5 mL) 중 *tert*-부틸 (9,20-디옥소-3,6,13,16-테트라옥사-10,19-디아자트리트리아콘틸)카바메이트(**E-1**)(0.15 g, 0.25 mmol)의 용액을 TFA(1 mL)로 2시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축한 후 2 mL의 DMF 중 Boc-Orn(Boc)-OH(85 mg, 0.25 mmol), HATU(105 mg, 0.275 mmol), DIEPA(0.1 mL, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 그 후 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 냉각 HCl(1 M) 및 염수로 연속하여 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.16 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 77% 산물 수율로 얻었다.

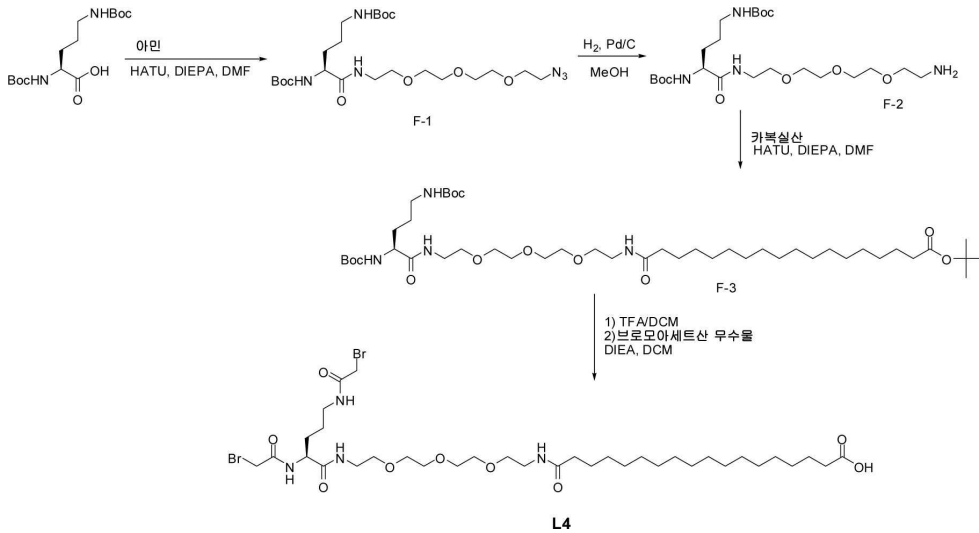
[0574] (*S*)-*N,N'*-(5,15,26-트리옥소-9,12,19,22-테트라옥사-6,16,25-트리아자노나트리아콘탄-1,4-디일)비스(2-브로모아세트아미드) (**L3**)

[0575] DCM(5 mL) 중 (*S*)-*tert*-부틸 (5,15,26-트리옥소-9,12,19,22-테트라옥사-6,16,25-트리아자노나트리아콘탄-1,4-디일)디카바메이트(**E-2**)(125 mg, 0.15 mmol)의 용액을 TFA(2 mL)로 2시간 동안 처리하였다 혼합물을 농축한 후 5 mL의 DCM 중 브로모아세트산 무수물(80 mg, 0.3 mmol), DIEPA(0.1 mL, 0.6 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 10 mL의 ACN/H<sub>2</sub>O/TFA(1:1:0.1)에 용해시키고 예비 HPLC(C18 컬럼)에 의해 정제하였다. 동결건조하여 목표 화합물을 분말로서 두 단계에 걸쳐 55%

수율로 얻었다.

[0576] 실시예 6. 스테이플 L4의 제조

[0577] 방식 F.



[0578]

[0579] (S)-*D*-*tert*-부틸 (1-아지도-13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헵타데칸-14,17-디일)디카바메이트 (F-1)

[0580]

Boc-Orn(Boc)-OH(1.32 g, 4 mmol)를 10 mL의 DMF 중에 용해시켰다. HATU(1.7 g, 4.4 mmol) 및 DIEPA(0.75 mL, 4.4 mmol)를 첨가한 후 2-(2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)에톡시)에탄아민(0.88 g, 4 mmol)을 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.5 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 75% 산물 수율로 얻었다.

[0581]

(S)-*D*-*tert*-부틸 (1-아미노-13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헵타데칸-14,17-디일)디카바메이트 (F-2)

[0582]

MeOH(20 mL) 중 (S)-*D*-*tert*-부틸 (1-아지도-13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헵타데칸-14,17-디일)디카바메이트(F-1)(1.06 g, 2 mmol)의 용액을 Pd/C(0.11 g) 및 1 atm의 H<sub>2</sub>로 6시간 동안 처리하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 조물질을 추가의 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.

[0583]

(S)-*tert*-부틸 9-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2,2-디메틸-4,10,24-트리옥소-3,14,17,20-테트라옥사-5,11,23-트리아자헵테트라콘탄-41-오에이트 (F-3)

[0584]

옥타데칸디온산 모노-*tert*-부틸 에스테르(0.22 g, 0.6 mmol)를 5 mL의 DMF에 용해시켰다. HATU(0.23 g, 0.6 mmol) 및 DIEPA(0.1 mL, 0.6 mmol)를 첨가한 후 5 mL의 DMF 중 (S)-*D*-*tert*-부틸 (1-아미노-13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헵타데칸-14,17-디일)디카바메이트(F-2)(0.31 g, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.37 g의 목표 화합물을 백색 고체로서 71% 산물 수율로 얻었다.

[0585]

(S)-1-브로모-7-(2-브로모아세트아미도)-2,8,22-트리옥소-12,15,18-트리옥사-3,9,21-트리아자노나트리아콘탄-39-오익 산 (L4)

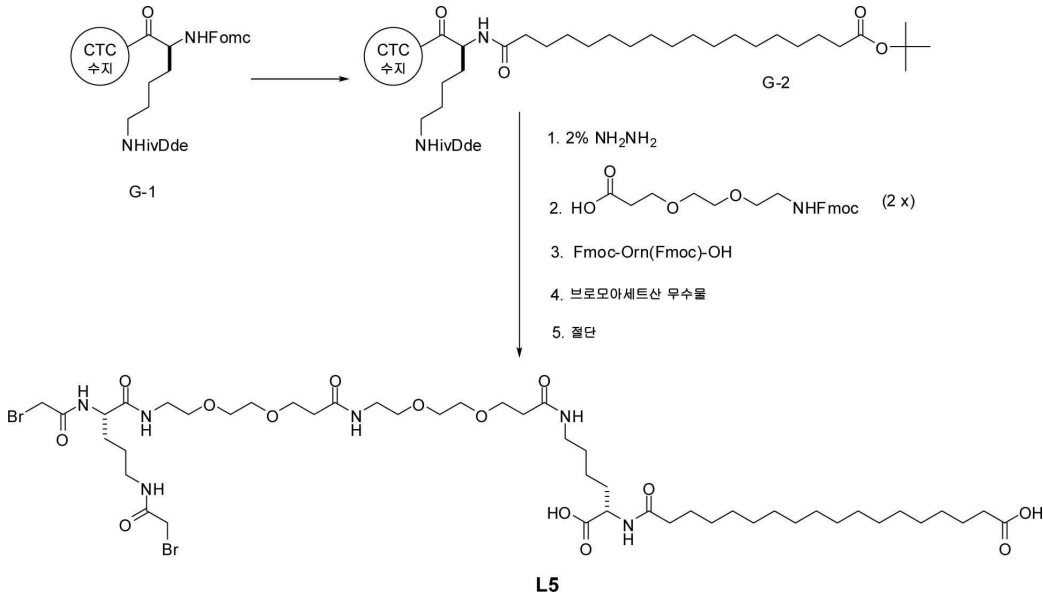
[0586]

DCM(10 mL) 중 (S)-*tert*-부틸 9-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-2,2-디메틸-4,10,24-트리옥소-3,14,17,20-테트라옥사-5,11,23-트리아자헵테트라콘탄-41-오에이트(F-3)(0.26 g, 0.3 mmol)의 용액을 TFA(5 mL)로 6시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축한 후 10 mL의 DCM 중 브로모아세트산 무수물(0.16 g, 0.6 mmol), DIEPA(0.2 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 산물을 10 mL의 ACN/H<sub>2</sub>O/TFA(1:1:0.1)에 용해시키고 예비 HPLC(C18 컬럼)에 의해 정제하였다. 동결건조하여 목표 화합물을 분말로 두 단계에 걸쳐 45% 수율로 얻었다.

[0587]

실시예 7. 스테이플 L5의 제조

[0588] 방식 G.



[0589]

[0590] Fmoc-Lys(ivDde)-2-클로로트리틸 수지 (G-1)의 제조

[0591] 2-클로로트리틸 클로라이드 수지(Novabiochem)(100-200 메쉬, 1 % DVB, 1.0 mmol/g 로딩)(5.0 g, 5 mmol)를 DCM(80 mL) 중에 1시간 팽창시킨 후 액체를 따라냈다. Fmoc-Lys(ivDde)-OH(Novabiochem, 1 당량)를 DMF(30 mL) 및 DCM(30 mL) 및 DIPEA(1.1 당량) 중에 현탁하였다. 상기 현탁액을 수지에 첨가하고 2시간 진탕하였다. 수지에서 액체를 따라내고 DMF(3x), DCM(3x)으로 세척하고 CH<sub>3</sub>OH/DCM/DIPEA(8:1:1)로 30분간 처리하여 반응되지 않은 트리틸 클로라이드 부위를 캡핑하고, DCM(3x)으로 세척하고, 진공 하에 건조하고, 사용 시까지 데시케이터에 보관하였다.

[0592] C18-이산-Lys(ivDde)-2-클로로트리틸 수지 (G-2)

[0593] G-1(5 mmol)에 DMF 중 피페리딘(20%, 100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분간 진탕한 후 액체를 따라내었다. 추가의 50 mL의 20% 피페리딘을 첨가하고 혼합물을 추가 30분간 진탕하였다. 양성 Ninhitrin 시험을 관찰하였다. 그 후 수지를 상기 G-1에 기재된 바와 같이 세척하였다. 그 후 수지를 DMF(100 mL) 중 옥타데칸디온산 모노 tert-부틸 에스테르(AstaTech)(3 당량, 15 mmol), HATU(3.3 당량), 및 DIPEA(3.3 당량)를 2시간 동안 처리하고 음성 Ninhitrin 시험이 관찰될 때까지 반복하였다. 수지를 DMF 및 DCM으로 G-1에 기재된 바와 같이 세척하고 다음 단계에 바로 사용하였다.

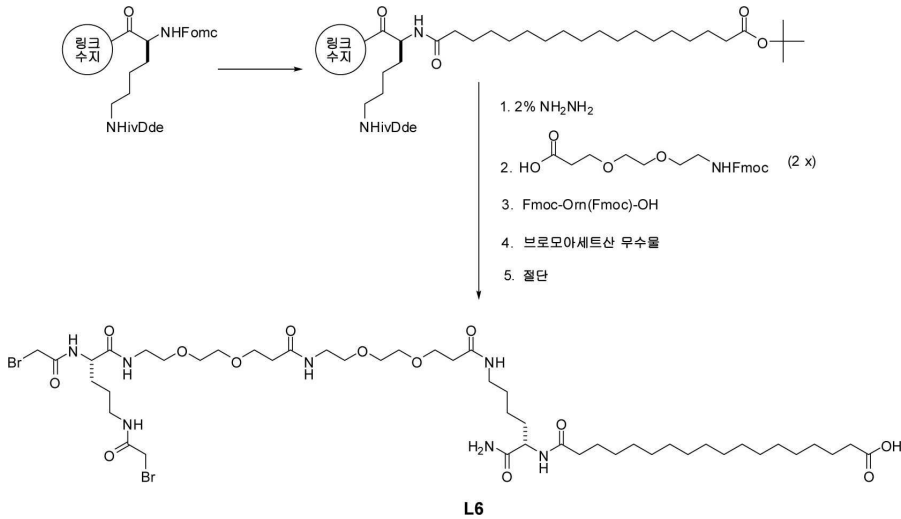
[0594] 스테이플 L5

[0595] G-2를 DMF(100 mL, 15 min) 중 2% 히드라진으로 2회 처리하였다. 양성 Ninhitrin 시험을 관찰하였다. 그 후 수지를 G-1에 기재된 바와 같이 세척하고 DMF(100 mL) 중 HATU(3.3 당량), 및 DIPEA(3.3 당량)를 이용하여 Fmoc-PEG2-프로피온산(Quanta BioDesign)(3 당량)로 2시간 동안 처리하였다. 그 후 수지를 앞에서와 같이 세척하였다. 그 후 Fmoc 기를 G-2에 기재한 바와 같이 제거하고 상기 세척 단계를 반복하였다. 그 후 수지를 DMF(100 mL) 중 Fmoc-Orn(Fmoc)-OH(Novabiochem, 3 당량), HATU(3.3 당량), 및 DIPEA(3.3 당량)로 2시간 동안 처리하였다. 수지를 상기와 같이 다시 세척하였다. 그 후 Fmoc 기를 제거하고 상기 세척 단계를 반복하였다. 그 후 수지를 200 mL의 DCM 중 브로모아세트산 무수물(4 당량), 및 DIPEA(4.4 당량)로 30분간 처리하였다. DCM(3x)로 세척한 후, 10% H<sub>2</sub>O 및 10% 트리이소프로필란을 함유하는 DCM 중 10% TFA 5 mL을 이용하여 수지로부터 산물을 절단하였다. 절단 후 TFA를 감압하에 제거하였다. 생성된 황색 잔사를 냉각 디에틸 에테르로 수 회 세척하고 최종적으로 황색 분말의 조 생성물로 건조하였다. 조 펩티드를 DMSO(5 mL)에 용해시키고 이 용액을 50% CH<sub>3</sub>CN-물로 최종 부피 100 mL로 희석하였다. 용액을 여과하였다. 여과된 용액(10 mL)을 물(0.05% TFA) 중 10% CH<sub>3</sub>CN(0.05% TFA)로 평형된 예비 HPLC 컬럼(Phenomenex, Prep C18, 300A, 50 x 250 mm)에 로딩하고 물(0.05% TFA) 중 10% CH<sub>3</sub>CN(0.05% TFA)로 용리하여 컬럼으로부터 DMSO를 세척하였다. 용리액의 조성을 35% CH<sub>3</sub>CN(0.05% TFA)로 1분에 걸쳐 경사를 주고 분당 1%의 CH<sub>3</sub>CN(0.05% TFA) 속도로 물/CH<sub>3</sub>CN(0.05% TFA)로 선형 구

배를 개시하고 50분간 흘려주었다. 분석 등급의 역상 C18 컬럼(Phenomenex, C18, 120A, 4.6 x 50 mm)에서 용리된 분획의 순도를 확인하고 >95% 순도의 산물을 포함하는 분획을 합하여 동결건조하여 표제 화합물을 31% 산물 수율로 얻었다. 산물의 분자량은 ESI-MS에 의해 분석하였다: 계산된 MW 1117.0; 확인 1118.3 [M+1]<sup>+</sup>, 1119.2 [M+2]<sup>+</sup>.

[0596] 실시예 8. 스테이플 L6의 제조

[0597] 방식 H.

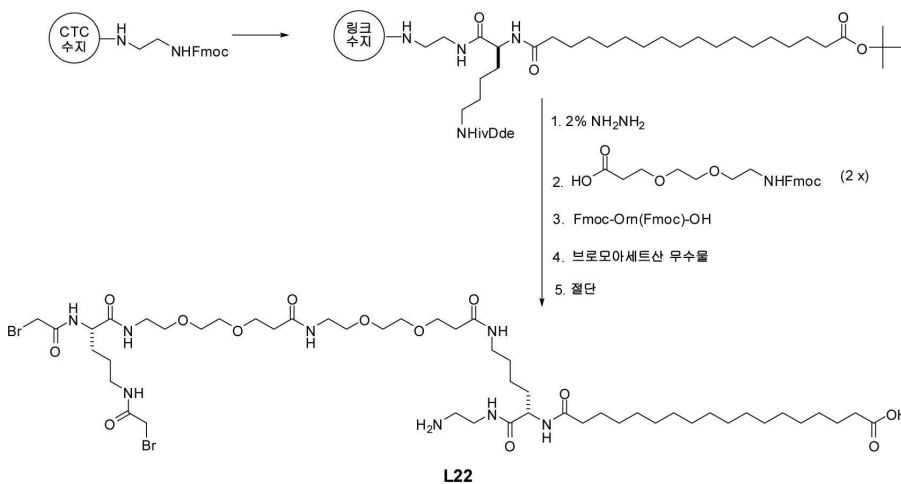


[0598]

[0599] 2-클로로트리틸 클로라이드 수지를 링크 아미드(Rink Amide) MBHA 수지(Novabiochem)로 대체하여 L5와 유사한 방법으로 L6을 제조하였다. 예비 HPLC에 의해 정제하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 분말로서 95%보다 높은 순도와 약 35% 산물 수율로 얻었다. 펩티드의 분자량을 ESI-MS에 의해 분석하였다: 계산된 MW 1116.0; 확인 1117.2 [M+1]<sup>+</sup>, 1118.7 [M+2]<sup>+</sup>.

[0600] 실시예 9. 스테이플 L23의 제조

[0601] 방식 I.



[0602]

[0603] 2-클로로트리틸 클로라이드 수지와 모노-Fmoc 에틸렌 디아민 히드록로라이드(Novabiochem)로 출발하여 L5와 유사한 방법으로 L22를 제조하였다. 예비 HPLC에 의해 정제하고 동결건조하여 표제 화합물을 백색 분말로서 95%보다 높은 순도와 약 15% 산물 수율로 얻었다. 펩티드의 분자량을 ESI-MS에 의해 분석하였다: 계산된 MW 1159.1; 확인 1160.2 [M+1]<sup>+</sup>.

[0604] 실시예 10. 티오에테르 결합을 통해 스테이플을 이용하는 가교 결합 반응의 일반적인 절차

[0605] 그 후 시스테인 측쇄 티올을 할로아세트아미드(L1 내지 L22)로 유도체화하여 비스-티오에테르 펩티드 모방 매크

로사이클을 형성하였다. 1:4 CH<sub>3</sub>CN/30 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 완충액(pH 8.5) 중 1.5 당량의 링커의 혼합 용매액과 펩티드를 인큐베이션하여 가교 결합 반응을 수행하여 1 mM의 최종 펩티드 농도를 얻었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후 얼음 냉각 하에, 아세트산을 점적하여 pH5까지 첨가하였다. 그 후 가교 결합된 조 펩티드를 예비 HPLC(C18 컬럼)에 의해 정제하였다. 동결건조하여 목표 펩티드를 백색 고체로서 얻었다.

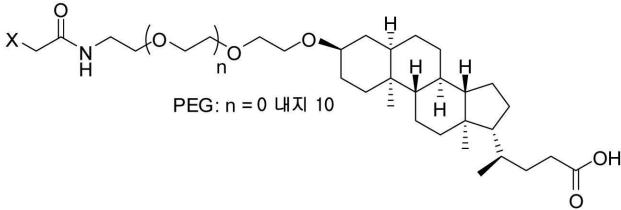
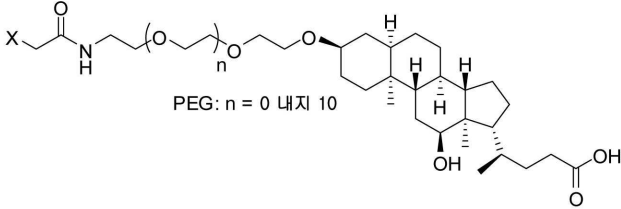
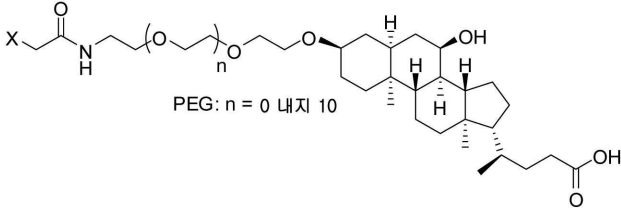
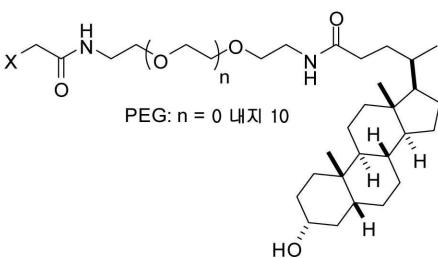
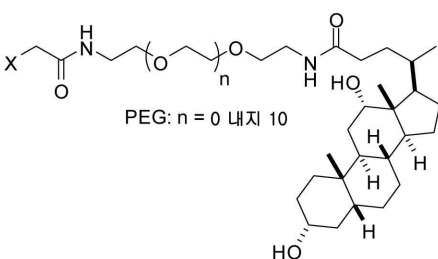
[0606] 도 7은 목표 mTA를 얻기 위한 두 가지 매크로사이클화 경로를 도시한다. 스테이플은 부착된 하나 이상의 HEM을 포함하거나 포함하지 않으며 L로 도시되어 있다.

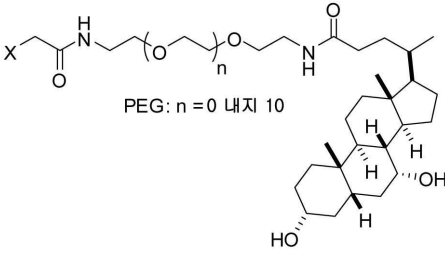
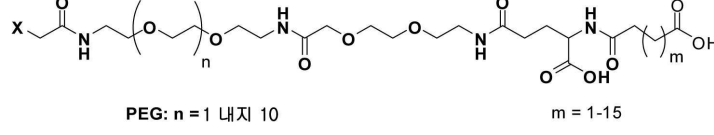
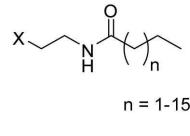
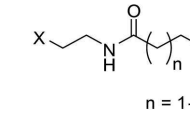
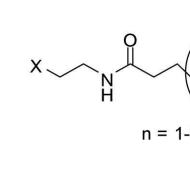
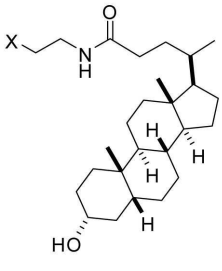
[0607] 표 1, 2 및 6-9의 추가 화합물을 유사한 절차를 이용하여 제조할 수 있다.

[0608] [표 1]

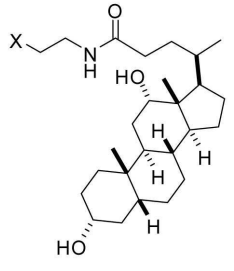
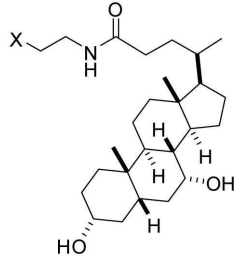
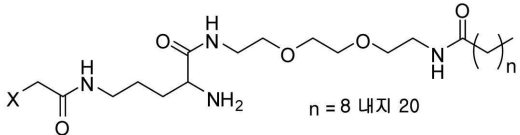
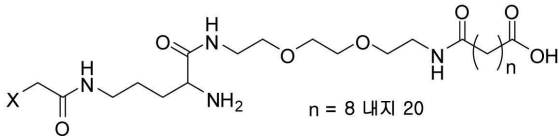
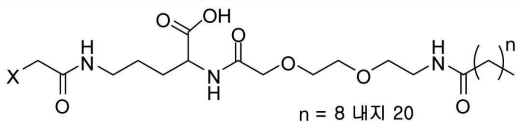
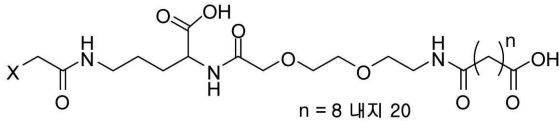
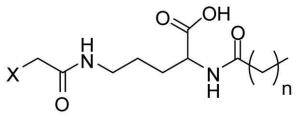
일련번호	구조*
1	<p>PEG: n = 0 내지 10    m = 1-15</p>
2	<p>PEG: n = 0 내지 10    m = 1-15</p>
3	<p>PEG: n = 0 내지 10    m = 1-15</p>
4	<p>PEG: n = 0 내지 10    m = 1-6</p>
5	<p>PEG: n = 0 내지 10</p>
6	<p>PEG: n = 0 내지 10</p>
7	<p>PEG: n = 0 내지 10</p>

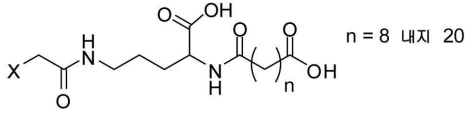
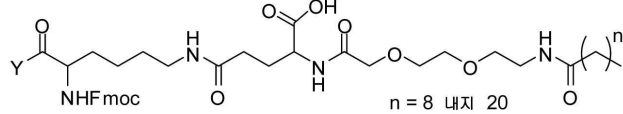
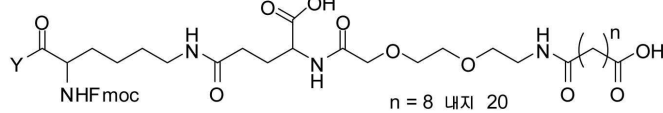
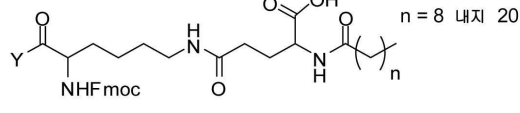
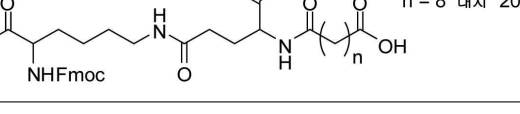
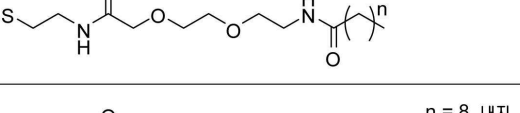
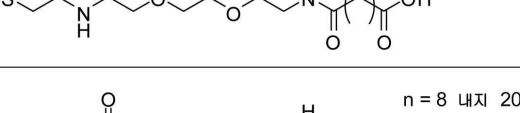
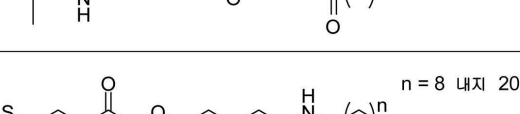
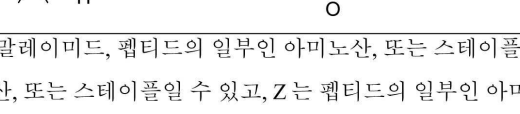
[0609]

일련번호	구조*
8	 <p>PEG: n = 0 내지 10</p>
9	 <p>PEG: n = 0 내지 10</p>
10	 <p>PEG: n = 0 내지 10</p>
11	 <p>PEG: n = 0 내지 10</p>
12	 <p>PEG: n = 0 내지 10</p>

일련번호	구조*
13	 <p>PEG: n = 0 내지 10</p>
14	 <p>PEG: n = 1 내지 10</p> <p>m = 1-15</p>
15	 <p>n = 1-15</p>
16	 <p>n = 1-15</p>
17	 <p>n = 1-6</p>
18	



일련번호	구조*
19	
20	
21	 <p style="text-align: center;">n = 8 내지 20</p>
22	 <p style="text-align: center;">n = 8 내지 20</p>
23	 <p style="text-align: center;">n = 8 내지 20</p>
24	 <p style="text-align: center;">n = 8 내지 20</p>
25	 <p style="text-align: center;">n = 8 내지 20</p>

일련번호	구조*
26	 n = 8 내지 20
27	 n = 8 내지 20
28	 n = 8 내지 20
29	 n = 8 내지 20
30	 n = 8 내지 20
31	 n = 8 내지 20
32	 n = 8 내지 20
33	 n = 8 내지 20
34	 n = 8 내지 20

\*X 는 Cl, I, Br, 말레이미드, 펩티드의 일부인 아미노산, 또는 스테이플일 수 있고, Y 는 OH, 또는 펩티드의 일부인 아미노산, 또는 스테이플일 수 있고, Z 는 펩티드의 일부인 아미노산의 일부인 S, 스테이플의 일부인 S, 또는 지질 유도체의 일부인 S(이황화물을 형성)일 수 있다.

[0610]

[표 2]

일련 번호	스테인플	구조
35	L1	
36	L2	
37	L3	
38	L4	
39	L5	
40	L6	
41	L7	
42	L8	
43	L9	
44	L10	

[0611]

일련 번호	스테인플	구조
45	L11	
46	L12	
47	L13	
48	L14	
49	L15	
50	L16	
51	L17	
52	L18	
53	L19	
54	L20	
55	L21	
56	L22	

[0612] 실시예 11. 글루카곤, GLP-1, GIP, 또는 GLP2 수용체를 과발현하는 CREB 반응성 루시퍼라제 안정 세포주의 생성

[0613] 인간 글루카곤 수용체(GCGR), 글루카곤 유사 펩티드 1 수용체(GLP-1R), 글로코스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드 수용체(GIPR), 또는 글루카곤 유사 펩티드 2 수용체(GLP-2R)를 과발현하는 CREB 반응성 루시퍼라제 안정 HEK 293 세포를 다음과 같이 생성하였다.

[0614] HEK293 세포를 CRE 프로모터의 조절하에 반딧불이 루시퍼라제 유전자를 코딩하는 렌트 바이러스로 매뉴얼(Qiagen, Netherlands)에 기재된 바와 같이 감염시킨 후 1 µg/mL 푸로마이신(Life technologies, 칼즈배드)을 이용하여 1주간 선별하였다. 생존 세포를 CRE-HEK293으로 명명하고, 증식시킨 후 GCGR, GLP-1R, GIPR 또는 GLP-2R을 코딩하는 G418 선별 포유동물 발현 플라스미드로 형질감염시켰다. 간략하게, GCGR, GLP-1R, GIPR, 또는 GLP-2R 플라스미드를 리포펙타민(Lipofectamine) 2000을 이용하여 CRE-HEK293 세포에 형질감염시키고 400 µg/mL 제네티신(Life technologies, 캘리포니아주 칼즈배드)으로 선별하였다. 그 후 시험관 내 활성 분석을 위해 CRE-루시퍼라제와 GCGR, GLP-1R, GIPR, 또는 GLP-2R 두 가지 모두를 발현하는 단일 콜로니 안정 세포주를 확립하였다. 이들 4가지 안정 세포주를 HEK293-GCGR-CRE, HEK293-GLP-1R-CRE, HEK293-GIPR-CRE, 및 HEK293-GLP-2R-CRE로 명명하였다.

- [0615] **실시예 12. 시험관 내 활성 분석(수용체 매개된 cAMP 합성)**
- [0616] HEK293-GCGR-CRE, HEK293-GLP-1R-CRE, HEK293-GIPR-CRE, 및 HEK293-GLP-2R-CRE 세포를 웰 당 5,000개 세포 밀도로 백색 384 웰 플레이트에 접종하고 24시간 배양하였다. 세포를 상이한 펩티드로 용량 의존 방식으로 처리하였다. 다음 날, 10  $\mu$ l의 브라이트-글로(Bright-Glo) 시약(Promega, Madison, WI)을 각 웰에 첨가하고 인비전 멀티라벨(Envision multilabel) 플레이트 판독기(PerkinElmer, Waltham, MA)를 이용하여 반딧불이 발광도를 측정하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 6 소프트웨어(GraphPad, 캘리포니아주 샌디에고)를 이용하여 각 펩티드의 EC<sub>50</sub>을 계산하였다.
- [0617] 표 6-9의 선별 mTA에 대한 대표적인 데이터는 도 8-11에 나타낸다.
- [0618] **실시예 13. 생체 내 약동학(PK) 연구**
- [0619] 생체 내 PK 연구를 위해 찰스 리버(Charles River Limited)로부터 구입한 암컷 CD-1 마우스를 하룻밤 절식 후 사용하였다. 펩티드를 pH 조정된 인산 완충 식염수(PBS)에 용해시켰다. 100  $\mu$ l의 각 펩티드(0.3mg/kg)를 각 마우스에 *i.v.* 또는 *s.c.* 경로를 통해 투여하였다. 채혈 후 30분에 급식하였다. hepatin 처리된 관에 혈액을 추출하여 3,000x *g* 에서 15분간 원심분리하였다. 그 후 생성된 상등액 혈장을 활성 분석을 위해 -80°C에 보관하였다. 각 시점에서 혈장 내 펩티드 농도를 상기에 기재된 활성 분석에 의해 결정하고 각 펩티드의 생체 내 반감기를 윈논린 피닉스(Winnonlin Phoenix) 소프트웨어(Pharsight Corp, 미주리주 세인트루이스)를 이용하여 계산하였다.
- [0620] 표 6-9의 선별 mTA에 대한 대표적인 데이터는 도 12에 나타낸다. 곡선은 5 마리 동물의 평균을 나타낸다. 계산된 반감기 값을 나타낸다.
- [0621] **실시예 14. 경구 글루코스 부하 시험(OGTT) 및 복강 내 글루코스 부하 시험(IPGTT: Intraperitoneal glucose tolerance test)**
- [0622] CD1 마우스를 하룻밤 굶긴 후 정해진 양의 펩티드를 *i.v.* 또는 *s.c.* 경로를 통해 투여하였다. 6시간 후에, 볼러스 용량의 글루코스 용액을 100mg/mL 농도로 kg 체중 당 2g으로 마우스에 경구 또는 복강 내 투여하고 글루코스 투여 전(0분)과 투여 후 2 내지 3시간 동안 마우스의 꼬리 혈액 글루코스 수준을 측정하였다.
- [0623] mTA4 및 mTA37(표 6 참조)의 대표적인 데이터는 도 13(모두 n = 5)에 나타낸다. mTA4 및 mTA37 모두 야생형 마우스에서 기능을 보인다. 데이터는 mTA 투여 후 경구 글루코스 부하가 증가한 것을 나타낸다. mTA4의 OGTT 결과는 mTA4가 mTA의 단일 *i.v.* 투여 후 6시간에 엑센딘-4보다 더 큰 효과를 보인다는 것을 증명하였다.
- [0624] **실시예 15. 체중, 음식 섭취, 및 내장 지방 질량 측정**
- [0625] 식이유발 비만(DIO: Diet Induced Obese) 마우스를 찰스 리버로부터 구입하여 GLP1R 작용제 또는 GLP1R/GCGR 이중 작용제를 *s.c.* 경로로 투여하였다. 마우스 체중 및 음식 섭취를 2주간 매일 모니터링하고, 계속하여 치료 전(전체 5일) 및 치료 과정(전체 5주) 동안 모니터링하였다. 5주 후에 마우스를 희생시키고 내장 지방을 꺼내어 무게를 잰다.
- [0626] mTA4 또는 mTA37(표 6 참조)에 의해 유도된 용량 의존적 체중 감소는 도 14에 나타낸다. mTA4 또는 mTA37의 5주간 매일 투여 후 만성적인 체중 감소 효과는 도 15에 나타낸다. mTA4 또는 mTA37의 5주간 매일 투여 후 복강 내 글루코스 부하의 증가는 도 16에 나타낸다. mTA4 또는 mTA37의 5주간 매일 투여 후 공복 혈당 수준의 감소는 도 17에 나타낸다.
- [0627] **실시예 16. 콜레스테롤 수준 결정**
- [0628] 수집한 혈장을 이용하여 제조사의 가이드(콜레스테롤 분석 키트(Abcam, 영국 캠브리지))에 따라 콜레스테롤 수준을 결정하였다. 간략하게, 혈장을 콜레스테롤 분석 완충액을 이용하여 희석한 후 콜레스테롤 분석 완충액, 콜레스테롤 프로브, 효소 혼합, 및 콜레스테롤 에스테라제를 포함하는 반응 혼합물과 동일한 부피로 반응시켰다. 37°C에서 1시간 인큐베이션 후, 560 nm에서 흡광도를 인비전 멀티라벨 플레이트 판독기(PerkinElmer, 매사추세츠주 윌섬)를 이용하여 측정하였다. 계속하여, 혈장 내 콜레스테롤 농도를 표준 곡선을 이용하여 계산하였다.
- [0629] 선택 mTA에 대한 대표적인 결과는 도 18B에 나타낸다. mTA4 또는 mTA37의 5주간 매일 투여 후 혈장 내 콜레스테롤 수준이 감소하였다.
- [0630] **실시예 17. 트리글리세리드 수준 측정**

[0631] 또한, 트리글리세리드 비색 분석 키트(Cayman chemical, 미시간주 앤아버)를 이용하여 트리글리세리드 수준을 결정하기 위해 수집한 혈장을 이용하였다. 5  $\mu$ l의 혈장 시료 또는 표준을 384 웰 플레이트에 첨가한 후 75  $\mu$ l의 희석된 효소 완충액을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 15분간 인큐베이션하고, 인비전 멀리라벨 플레이트 판독기(PerkinElmer, 매사추세츠주 윌섬)를 이용하여 560 nm에서 흡광도를 측정하였다. 또한, 혈장 내 트리글리세리드 농도를 표준 곡선을 이용하여 계산하였다.

[0632] 선택 mTA에 대한 대표적인 결과는 도 18A에 나타낸다. mTA4 또는 mTA37의 5주간 매일 투여 후 혈장 내 트리글리세리드 수준이 감소하였다.

[0633] **실시예 18. 오일 레드 오 염색(Oil red O staining)(지방 소립 염색)**

[0634] 냉동된 간 조직 절편을 10  $\mu$ m로 절단하여 슬라이드에 공기 건조하였다. 10% 포르말린에서 5분간 고정시킨 후, 슬라이드를 흐르는 물에 10분간 신속하게 세척한 후 60% 이소프로판올로 린스하였다. 계속하여 오일 레드 오 워킹(working) 용액(0.3% 오일 레드 오)을 사용하여 15분간 지질을 염색하였다. 슬라이드를 60% 이소프로판올로 다시 린스 한 후 핵을 명반-헤마톡실린으로 약하게 염색한 후 증류수로 린스하고 글리세린 젤리에 표본 고정하였다. 반시간 후에 현미경에서 촬영하였다.

[0635] 대표적인 데이터는 도 19에 나타내며, mTA4 또는 mTA37의 5주간 매일 투여 후 지질 소립 양의 감소가 관찰되었다.

[0636] **실시예 19. 기니아 피그에 미세바늘 기반 패치의 도포**

[0637] 미세바늘 패치 기반 경피 약물 전달은 기니아 피그를 이용하여 실시하였다. 기니아 피그를 패치 도포 하루 전에 면도하였다. 둘째날 동물 피부에 미세바늘 기반 패치를 5분간 도포하고 다양한 시점(5분, 30분, 1 h, 2 h, 3 h, 5 h, 8 h, 24 h, 32 h, 48 h, 72 h)에 혈액을 추출하였다. 각 시점의 펩티드 농도를 상기에 기재된 방법과 동일한 방법(기능 활성 분석)을 이용하여 결정하였다. 경피 생체이용율(F)은 미세바늘 패치 도포와 *i.v.* 주사 그룹 사이에서 곡선 하 면적(AUC)의 비율로서 계산하였다.

[0638] 대표적인 데이터는 도 20-22에 나타낸다. *i.v.* 또는 *s.c.* 주사 또는 미세바늘 기반 경피 전달 후 mTA4의 약동학 프로파일은 도 20에 나타낸다. 미세바늘 기반 경피 전달을 통한 mTA 투여 후 24 h, 48 h, 및 96 h에 경구 글루코스 부하 시험으로부터 얻은 혈액 글루코스 곡선 및 AUC 값은 도 21 및 22 나타낸다.

[0639] **실시예 20. 궤양성 대장염의 무린 모델(DSS 모델)**

[0640] 음용수에 3% DSS(dextran sodium sulfate: 텍스트란 황산나트륨)를 첨가하여 연속 12일간 마우스에서 대장염을 유도하였다. DSS 첨가 외에도, 마우스에 GLP-2 유사체(40  $\mu$ g/kg/일)[GLP-2G는 G2S 변이를 가진 GLP2 서열이고 테두글루티드로 공지된 약물임]를 매일 처리하였다. 시클로스포린 A(20 mg/kg/일)를 양성 대조군을 사용하고 PBS를 음성 대조군으로 사용하였다. 실험 기간에 체중을 매일 측정하였다.

[0641] **장 중량/체중 측정**

[0642] 동물은 처리 12일 후에 희생시켰다. 소장을 즉시 적출하여 PBS로 씻어냈다. PBS를 부드럽게 눌러 짜고, 분석용 저울을 이용하여 장 중량을 측정하였다. 그 후 장 vs. 체중 비율을 계산하고 분석하였다.

[0643] DSS 유도된 대장염 마우스에서 mTA68의 12일간 매일 투여 후 체중 및 장 중량 vs 체중을 도 23에 나타낸다.

[0644] **실시예 21. 당뇨병 및 비만 치료를 위한 mTA의 효능 및 안전성**

[0645] 목표: 당뇨병 및 비만 환자의 치료를 위한 효능 및 안전성을 결정하기 위해 다양한 용량의 mTA를 플라시보와 비교한다.

병태	중재	단계
당뇨병 및 비만	약물: 단일 작용제 또는 이중 작용제 mTA 약물: 플라시보	1상 1상

[0646]

[0647] 연구 종류: 중재 연구

[0648] 연구 설계: 배정: 무작위

[0649] 평가변수(endpoint) 분류: 안전성/효능 연구

- [0650] 중재 모형: 평행 지정
- [0651] 맹검: 이중 맹검(피험자, 간병인, 연구자, 결과 평가자)
- [0652] 1차 목표: 치료
- [0653] 1차 결과 측정: 혈당 감소, 체중 및 HbA1C 감소[기간: 최대 52주] [안전성 이슈로 지정됨: 아니오]
- [0654] 2차 결과 측정: 대사 프로파일 향상
- [0655] [기간: 최대 52주] [안전성 이슈로 지정됨: 아니오]

시험군(Arms)	지정된 중재
플라시보 대조군: 플라시보 피하 또는 미세바늘 패치 전달	약물: 플라시보 피하 또는 미세바늘 패치 전달
실험: 피하 또는 미세바늘 패치 전달을 통한 단일 및 이중 작용제 mTA	약물: 피하 또는 미세바늘 패치 전달을 통한 단일 및 이중 작용제 mTA

- [0656]
- [0657] 이것은 당뇨병 및 비만 치료를 위한 단일 및 이중 작용제 mTA의 국제적, 무작위, 이중 맹검, 플라시보 대조의 II/III상 임상실험이다.
- [0658] [표 3]

표 3. 치료제(TA) -아미노산 서열		
명칭	서열번호	서열
옥신토모듈린	1	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTRNRNIA
엑센딘-4 또는 엑세나타이드	2	HGEGTFTSDLKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPS
hGLP-1	3	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR
글루카곤	4	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT
hGLP-2	5	HADGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD
hGIP	6	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGGKNDWKH NITQ

[0659]

[0660]

[표 4]

표 4. 치료제-아미노산 서열		
명칭	서열번호	서열
Oxm-1	7	HsQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTRNRNNIAC
Oxm-i+4	8	HsQGTFTSDYSKYLDERAACEFICWLMNTRNRNINIA
Oxm-i+11	9	HsQGTFTSDYSKCLDERAVRLFICWLMNTRNRNINIA
OXM-i+14	10	HsQGTFTSDCSKYLDERA VRLFICWLMNTRNRNINIA
OXM-2t+1t	11	HsQGTFTSCYSKCLDECAVRLFICWLMNTRNRNINIA
OXM-i+15	12	HsQGTFTSCYSKCLDERAVRLFICWLMNTRNRNINIA
Ex-i+7	13	HGEGTFTSDLSKQMEECAVRLFICWLKNGGPSSGAPPPS
Ex-i+7-Cys	14	HGEGTFTSDLSKQMEECAVRLFICWLKNGGPSSGAPPPSC
Ex-i+4	15	HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVCLFICWLKNGGPSSGAPPPS
Ex-i+11	16	HGEGTFTSDLSKCMEEEEAVRLFICWLKNGGPSSGAPPPS
Ex-i+14	17	HGEGTFTSDCSKQMEEEEAVRLFICWLKNGGPSSGAPPPS
Ex-i+15	18	HGEGTFTSCLSKQMEEEEAVRLFICWLKNGGPSSGAPPPS
Ex-2t+1t	19	HGEGTFTSCLSKCMEEEEAVRLFICWLKNGGPSSGAPPPS
이중-2a	20	HsQGTFTSDYSKYLDSKAAHDFVCWLLRA
이중-2b	21	HSQGTFTSDYSKYLDSCAAHDFVCWLLRA
이중-2c	22	HsQGTFTSDYSKCLDSKAAHDFVCWLLRA
이중-2d	23	HsQGTFTSCYSKYLDSKAAHDFVCWLLRA
이중-2e	24	HsQGTFTSCYSKCLDSKAAHDFVCWLLRA
이중-3a	25	YXEGTFTSDYSIYLDKQAACEFVCWLLAGGPSSGAPPPSK
이중-3b	26	YXEGTFTSDYSIYLDKCAAXEFVCWLLAGGPSSGAPPPSK
이중-3c	27	YXEGTFTSDYSICLDKQAAXEFVCWLLAGGPSSGAPPPSK
이중-3d	28	YXEGTFTSDCSIYLDKQAAXEFVCWLLAGGPSSGAPPPSK
이중-3e	29	YXEGTFTSCYSICLDKQAAXEFVCWLLAGGPSSGAPPPSK
소문자는 D-아미노산을 나타낸다.		

[0661]



[0662] [표 5]

표 5. 치료제: 변형된 치료 펩티드		
명칭	서열번호	서열 <sup>a</sup>
엑센딘-4 (A)	30	HGEGTFTSDLSKQMEE <u>X</u> AVRLF <u>I</u> XWLKNGGPSSGAPPPS
엑센딘-4 (B)	31	HGEGTFTSDLSK <u>X</u> MEEEA <u>V</u> RLF <u>I</u> XWLKNGGPSSGAPPPS
엑센딘-4 (C)	32	HGEGTFTSD <u>X</u> SKQMEEEA <u>V</u> RLF <u>I</u> XWLKNGGPSSGAPPPS
OXM (A)	33	HsQGTFTSDYSKYLDS <u>X</u> RAQDF <u>V</u> <u>X</u> WLMNTRNRNNIA
OXM (B)	34	HsQGTFTSDYSKYLDE <u>X</u> AAKE <u>F</u> I <u>X</u> WLMNTRNRNNIA
GLP-1/글루카곤 (A)	35	HsQGTFTSDYSKYLDS <u>X</u> AAHDF <u>V</u> <u>X</u> WLLRA
GLP-1/글루카곤 (B)	36	HsQGTFTSDYSKYLDE <u>X</u> AAKE <u>F</u> I <u>X</u> WLLRA
GLP-1/글루카곤 (C)	37	HsQGTFTSDYSKYLDE <u>X</u> AAKE <u>F</u> I <u>X</u> WLLRAGPSSGAPPPS
GLP-1/글루카곤 (D)	38	HsQGTFTSDYSKYLDE <u>X</u> AAKE <u>F</u> I <u>X</u> WLLNGPSSGAPPPS
GLP-1/GIP (A)	39	YaEGTFTSDYSIYLDK <u>X</u> AAKE <u>F</u> V <u>X</u> WLLAGPSSGAPPPSK
GLP-1/GIP/ 글루카곤 (A)	40	YaEGTFISDYSKYLDE <u>X</u> AAKE <u>F</u> I <u>X</u> WLMNTRNRNNIA
GLP-1/GIP/ 글루카곤 (B)	41	HAibQGTFTSDKSKYLDE <u>X</u> AAQDF <u>V</u> <u>X</u> WLLDGGPSSGAPPPS
GLP-2 (A)	42	HGDGSFSDEMNTILDN <u>X</u> AARDF <u>I</u> XWLIQTKITD
GLP-2 (B)	43	HGDGSFSDELLTILD <u>X</u> AARDF <u>I</u> XWLIQTKITD
GLP-2 (C)	44	HGDGSFSDEMNTILD <u>X</u> LAARDF <u>I</u> XWLIQTKITD
GLP-2 (D)	45	HGDGSFS <u>X</u> EMNTIL <u>X</u> ALAARDFINWLIQTKITD
GLP-2 (E)	46	HGDGSFSDEMNTILDALAAR <u>X</u> FINWLI <u>X</u> TKITD
GLP-2 (F)	47	HGDGSFS <u>X</u> MNTILD <u>X</u> LAARDFINWLIQTKITD
GLP-2 (G)	48	HGDGSFSDEM <u>X</u> TILDNL <u>X</u> ARDFINWLIQTKITD
GLP-2 (H)	49	HGDGSFSDEMNTILDN <u>X</u> AARDF <u>I</u> XWLIQTKITDPSSGAPPPS
GLP-2 (I)	50	HGDGSFS <u>X</u> MNTILD <u>X</u> LAARDFINWLIQTKITDPSSGAPPPS
GLP-2 (J)	51	HGDGSFSDEM <u>X</u> TILDNL <u>X</u> ARDFINWLIQTKITDPSSGAPPPS
GLP-1 (A)	52	HGEGTFTSDVSSYLEG <u>X</u> AAKE <u>F</u> I <u>X</u> WLVKGR
GLP-1 (B)	53	HAibEGTFTSDVSSYLEG <u>X</u> AAKE <u>F</u> I <u>X</u> WLVKGR

<sup>a</sup>X는 시스테인이다.

[0663]

[0664]

[표 6]

표 6. 변형된 치료제						
mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-1R (EC <sub>50</sub> , nM)	GCGR (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	엑센던-4 (A) 및 L1	4302.9	1076.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 861.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.03	ND	ND
2	엑센던-4 (A) 및 L2	4687.5	1172.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 938.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.03	ND	ND
3	엑센던-4 (A) 및 L4	4817.6	1205.3 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 964.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.03	ND	ND
4	엑센던-4 (A) 및 L5	5089.9	1273.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1018.7 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.03	ND	t <sub>1/2</sub> = 13 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 4h (s.c.)
5	엑센던-4 (B) 및 L14	4331.5	1444.7 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1083.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.05	ND	ND
6	엑센던-4 (B) 및 L15	4345.5	1449.5 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1087.4 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.03	ND	ND
7	엑센던-4 (B) 및 L16	4359.5	1454.1 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1090.9 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.03	ND	ND
8	엑센던-4 (B) 및 L17	4373.5	1458.9 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1094.4	0.03	ND	ND

[0665]

표 6. 변형된 치료제						
mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-1R (EC <sub>50</sub> , nM)	GCGR (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
			([M+4H] <sup>4+</sup> )			
9	엑센딘-4 (C) 및 L16	4375.1	1458.9 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1094.4 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.53	ND	ND
10	엑센딘-4 (C) 및 L18	4403.2	1101.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 881.6 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	2.5	ND	ND
11	엑센딘-4 (C) 및 L19	4431.2	1108.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 887.2 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.15	ND	ND
12	엑센딘-4 (C) 및 L20	4422.1	1106.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 885.2 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.62	ND	ND
13	엑센딘-4 (C) 및 L21	4450.2	1113.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 890.8 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.34	ND	ND
14	OXM (A) 및 L1	4539.2	1135.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 908.8 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	ND	ND	ND
15	OXM (B) 및 L1	4524.3	1132.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 906.7 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.03	0.2	ND
16	OXM (B) 및 L2	4908.8	1228.0 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 982.6	0.04	0.3	t <sub>1/2</sub> = 2 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 8 h

표 6. 변형된 치료제						
mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-1R (EC <sub>50</sub> , nM)	GCGR (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
			([M+5H] <sup>5+</sup> )			(s.c.)
17	OXM (B) 및 L4	5038.9	1260.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1008.8 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	2.0	3	ND
18	OXM (B) 및 L5	5311.23	1328.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1063.3 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.20	NA	ND
19	OXM (B) 및 L6	5310.2	1328.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1063.1 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.20	NA	ND
20	OXM (B) 및 L7	4596.3	1152.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 922.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	17	5.4	ND
21	OXM (B) 및 L8	4562.3	1141.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 913.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.12	0.7	ND
22	OXM (B) 및 L9	4590.3	1148.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 919.2 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	40	14	ND
23	OXM (B) 및 L10	4582.3	1146.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 917.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	ND	ND	ND
24	OXM (B) 및 L11	4496.2	1125.1 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 890.2	0.20	3	ND

표 6. 변형된 치료제						
mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-1R (EC <sub>50</sub> , nM)	GCGR (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
			([M+5H] <sup>5+</sup> )			
25	OXM (B) 및 L12	4510.2	1128.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 902.2 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.10	0.5	ND
26	OXM (B) 및 L13	4538.3	1135.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 908.8 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.05	0.5	ND
27	GLP-1/글루카곤 (A) 및 L1	3489.9	1164.0 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 873.3 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.2	0.04	ND
28	GLP-1/글루카곤 (A) 및 L2	3874.5	1292.6 ([M+4H] <sup>3+</sup> ), 969.8 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.1	0.1	ND
29	GLP-1/글루카곤 (B) 및 L1	3551.0	1184.5 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 888.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.03	0.03	ND
30	GLP-1/글루카곤 (B) 및 L2	3935.6	1312.8 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 984.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.03	0.05	ND
31	GLP-1/글루카곤 (B) 및 L4	4065.7	1356.8 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1017.4 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.03	0.12	ND
32	GLP-1/글루카곤 (B) 및 L5	4338.0	1446.6 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1085.3	0.3	1.0	ND

표 6. 변형된 치료제						
mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-1R (EC <sub>50</sub> , nM)	GCGR (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
			([M+4H] <sup>4+</sup> )			
33	GLP-1/글루카곤 (B) 및 L6	4337.04	1446.7 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1085.4 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.05	0.4	t <sub>1/2</sub> = 8 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 8h (s.c.)
34	GLP-1/글루카곤 (C) 및 L4	4900.8	1226.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 981.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.04	0.4	ND
35	GLP-1/글루카곤 (C) 및 L5	5172.9	1294.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1035.6 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.5	1	ND
36	GLP-1/글루카곤 (C) 및 L6	5171.9	1293.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1035.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.3	0.5	ND
37	GLP-1/글루카곤 (D) 및 L4	4844.7	1212.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 969.9 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.03	0.2	t <sub>1/2</sub> = 8 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 4~8h (s.c.)
38	GLP-1/글루카곤 (D) 및 L5	5117.0	1280.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1024.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.04	0.4	ND
39	GLP-1/글루카곤 (D) 및 L6	5115.2	1279.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1024.1 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.04	0.3	ND

<sup>a</sup> 구조는 표 5의 펩티드(X는 시스테인)와 표 2의 스테이플 사이의 반응 산물로 기재된다.

[0666] [표 7]

mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-1R (EC <sub>50</sub> , nM)	GIP-R (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
40	GLP-1/GIP (A) 및 L1	4396.2	1099.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 879.7 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.02	0.020	ND
41	GLP-1/GIP (A) 및 L3	4939.9	1646.8 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1235.4 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.02	0.06	t <sub>1/2</sub> = 2.7 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 2 h (s.c.)
42	GLP-1/GIP (A) 및 L4	4910.8	1228.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 983.2 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	ND	ND	ND
43	GLP-1/GIP (A) 및 L5	5183.1	1727.9 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1296.3 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.5	1.1	ND

<sup>a</sup> 구조는 표 5의 펩티드(X는 시스테인)와 표 2의 스테이플 사이의 반응 산물로 기재된다.

[0667]

[0668] [표 8]

mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-1R (EC <sub>50</sub> , nM)	GIP-R (EC <sub>50</sub> , nM)	GCGR (EC <sub>50</sub> , nM)
44	GLP-1/GIP/글루카곤 (A) 및 L1	4547.3	1137.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 910.6 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	9.7	0.04	1.6
45	GLP-1/GIP/글루카곤 (B) 및 L1	4271.6	1068.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 855.3 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	ND	ND	ND

<sup>a</sup> 구조는 표 5의 펩티드(X는 시스테인)와 표 2의 스테이플 사이의 반응 산물로 기재된다.

[0669]

[0670]

[표 9]

표 9. 변형된 치료제					
mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-2R (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
46	GLP-2 (A) 및 L1	3898.5	1300.2 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 975.3 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.045	ND
47	GLP-2 (A) 및 L2	4282.9	1428.3 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1071.5 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.041	t <sub>1/2</sub> = 2.3 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 2 h (s.c.)
48	GLP-2 (A) 및 L3	4442.1	1481.9 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 1111.3 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.045	ND
49	GLP-2 (A) 및 L4	4413.0	1103.3 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 882.6 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.241	ND
50	GLP-2 (A) 및 L5	4685.3	1172.3 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 938.1 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	6.4	ND
51	GLP-2 (A) 및 L6	4684.3	1171.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 936.9 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.7	ND
52	GLP-2 (C) 및 L1	3897.6	1300.2 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 975.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	5.6	ND
53	GLP-2 (D) 및 L1	3852.6	1284.4 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 963.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	14.3	ND
54	GLP-2 (E) 및 L1	3839.6	1280.9 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 960.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.13	ND
55	GLP-2 (F) 및 L1	3882.6	1295.2 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 971.5 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.064	ND
56	GLP-2 (F) 및 L5	4669.6	1168.4 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 934.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.77	ND
57	GLP-2 (G) 및 L1	3940.6	1314.5 ([M+3H] <sup>3+</sup> ), 986.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> )	0.046	ND
58	GLP-2 (G) 및 L5	4727.6	1182.1 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 946.5 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	7.98	ND
59	GLP-2 (H) 및 L1	4676.4	1169.9 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 936.3 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.064	ND
60	GLP-2 (H) 및 L2	5060.9	1266.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1012.3 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.068	ND

[0671]



표 9. 변형된 치료제

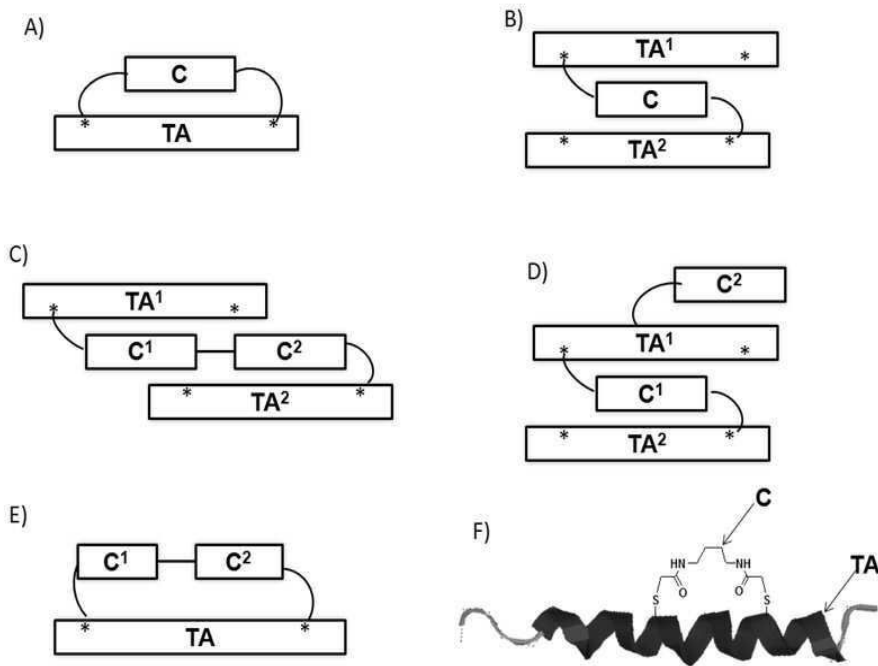
mTA	구조 <sup>a</sup>	예상 질량	확인된 질량	GLP-2R (EC <sub>50</sub> , nM)	t <sub>1/2</sub> (h)
61	GLP-2 (H) 및 L3	5220.1	1306.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1045.1 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.068	ND
62	GLP-2 (H) 및 L4	5191.1	1298.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1039.2 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	ND	ND
63	GLP-2 (H) 및 L5	5463.4	1366.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1093.3 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	2.66	ND
64	GLP-2 (H) 및 L6	5462.2	1366.4 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1093.3 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.7	ND
65	GLP-2 (I) 및 L3	5204.2	1302.2 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1040.6 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.06	t <sub>1/2</sub> = 3.1 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 3 h (s.c.)
66	GLP-2 (I) 및 L4	5175.1	1294.8 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1035.1 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	ND	ND
67	GLP-2 (I) 및 L5	5447.4	1362.9 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1090.6 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	3.1	ND
68	GLP-2 (J) 및 L3	5262.2	1316.6 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1053.4 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	0.028	t <sub>1/2</sub> = 4.7 h (i.v.), C <sub>max</sub> = 3 h (s.c.)
69	GLP-2 (J) 및 L4	5233.2	1309.3 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1047.6 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	ND	ND
70	GLP-2 (J) 및 L5	5505.5	1377.7 ([M+4H] <sup>4+</sup> ), 1102.2 ([M+5H] <sup>5+</sup> )	8.8	ND

<sup>a</sup> 구조는 표 5의 펩티드(X는 시스테인)와 표 2의 스테이플 사이의 반응 산물로 기재된다.

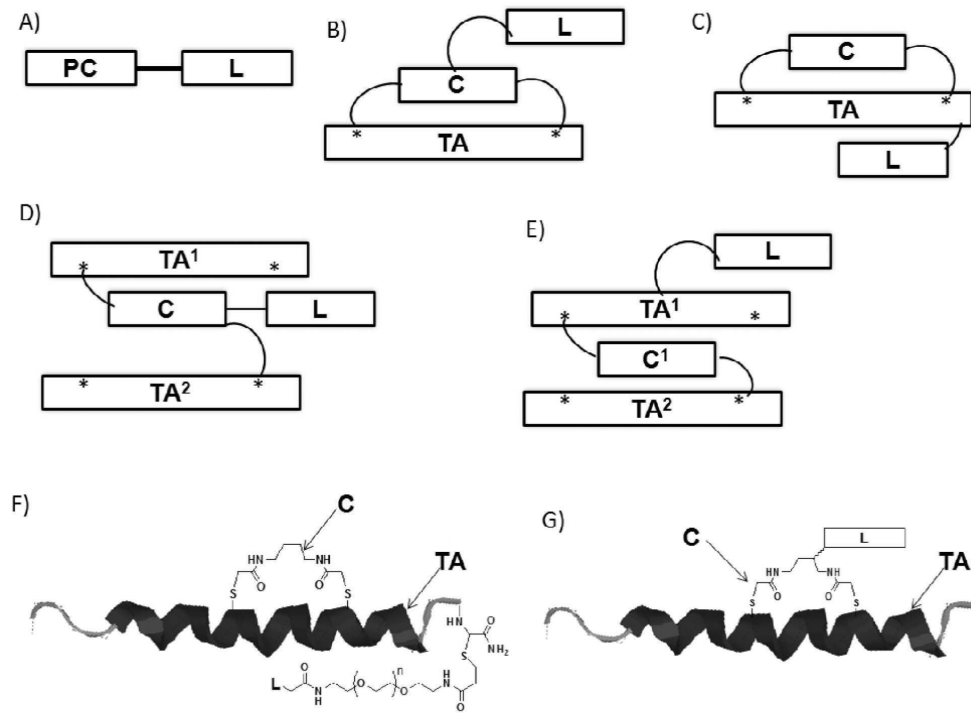
[0672]

도면

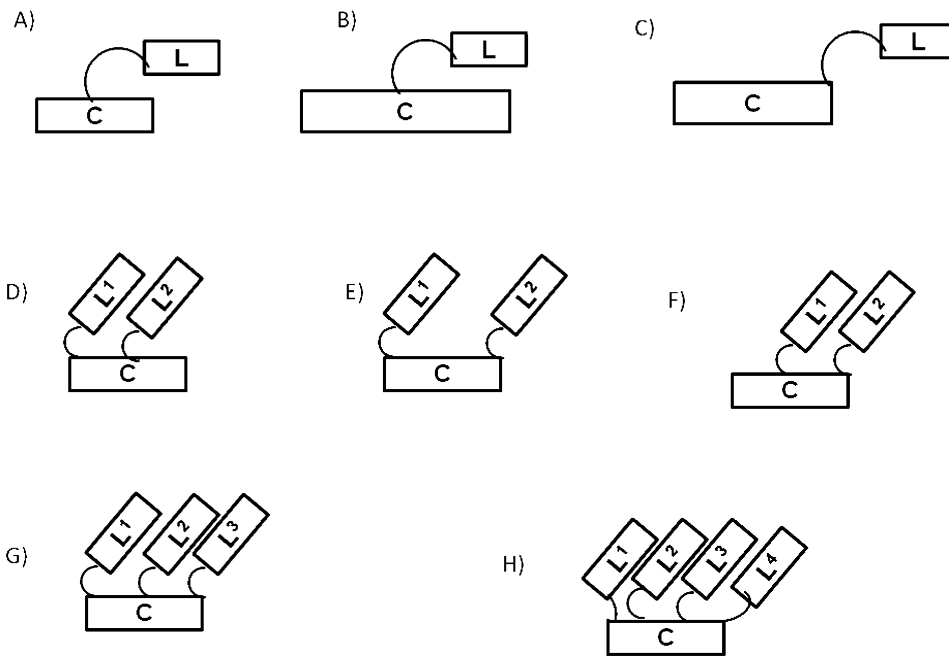
도면1



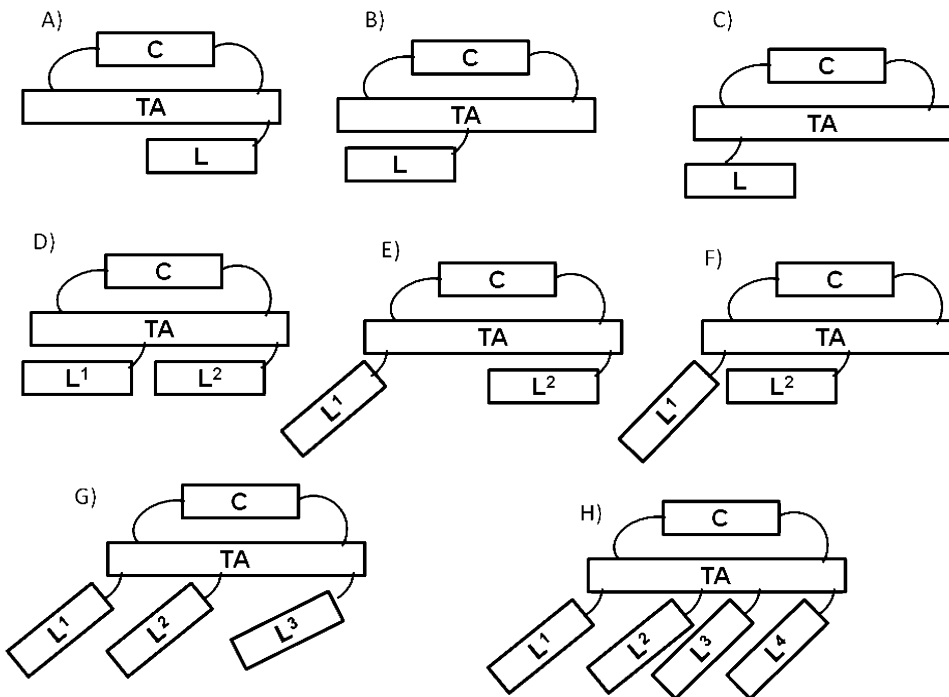
도면2



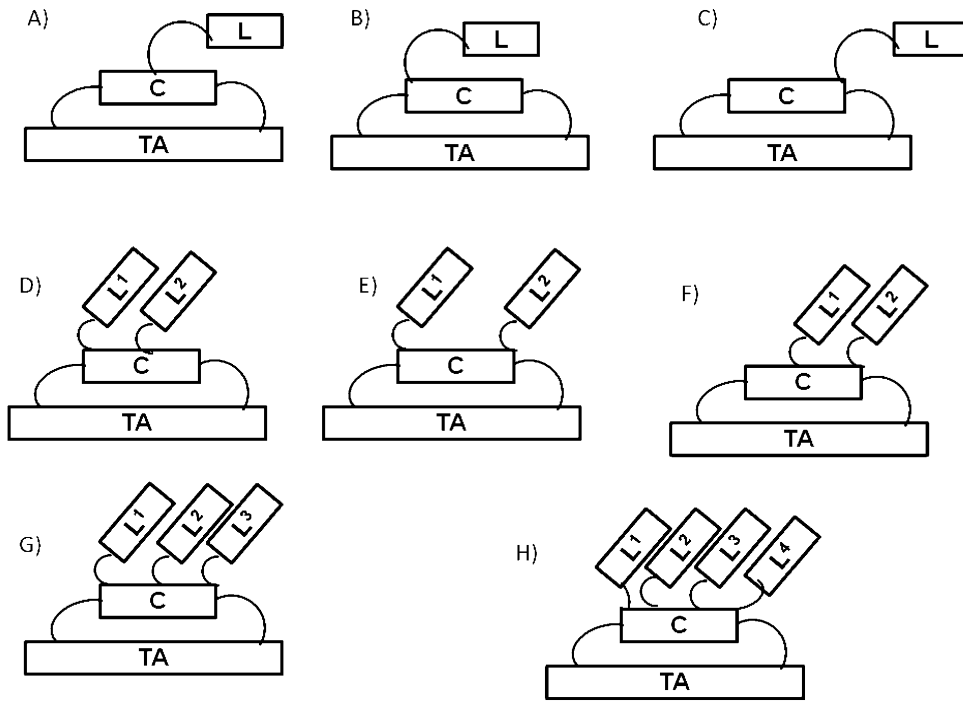
도면3



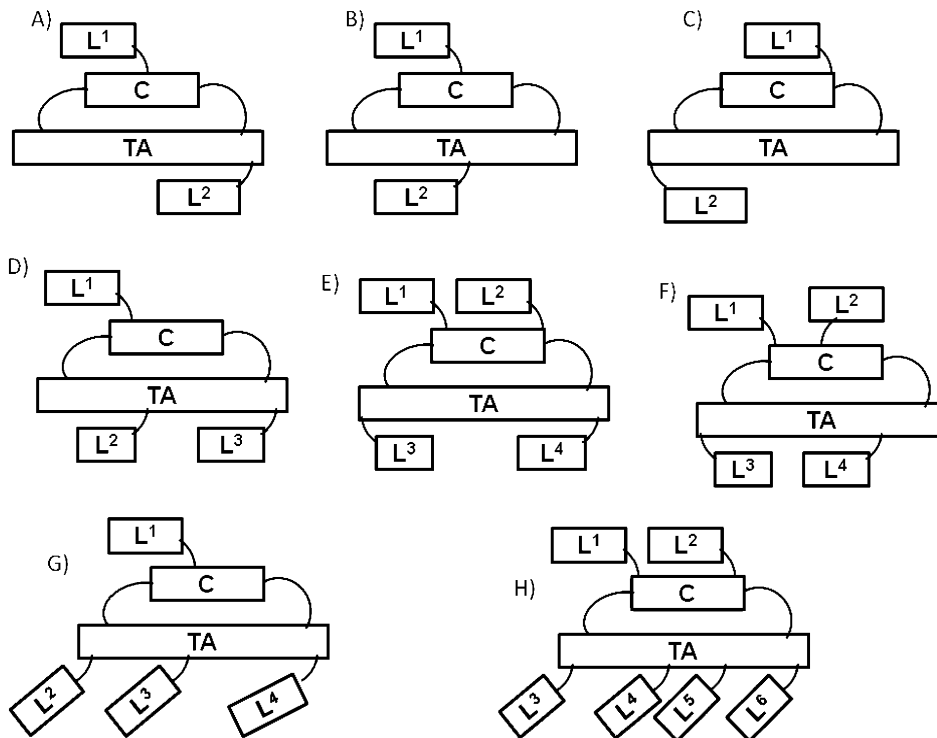
도면4



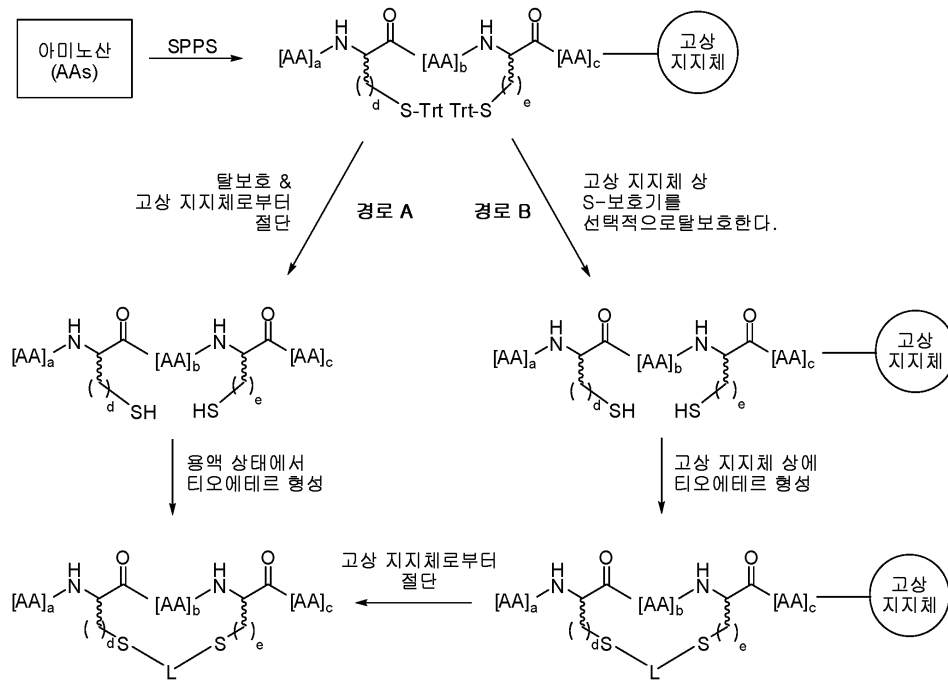
도면5



도면6

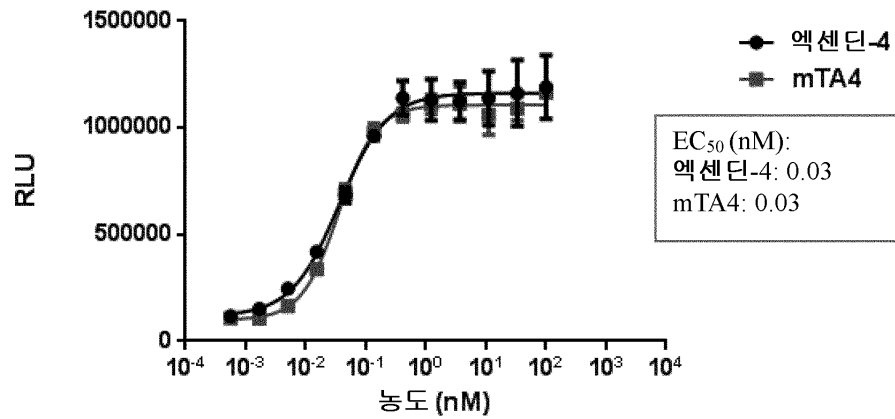


도면7



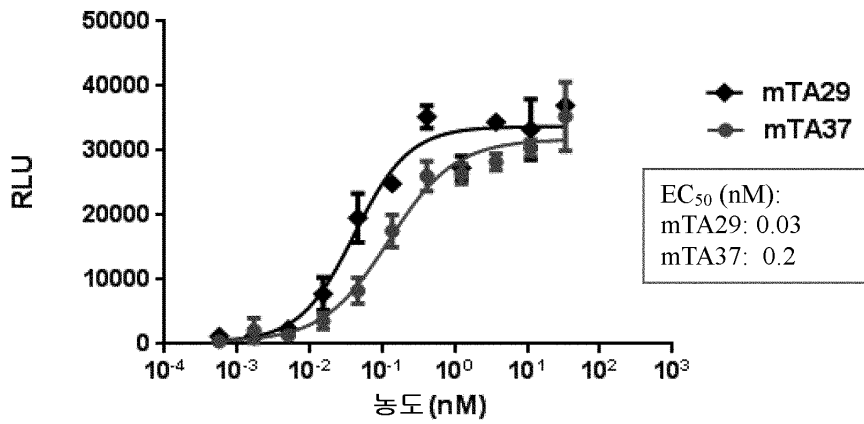
도면8

루시퍼라제 분석-GLP1R



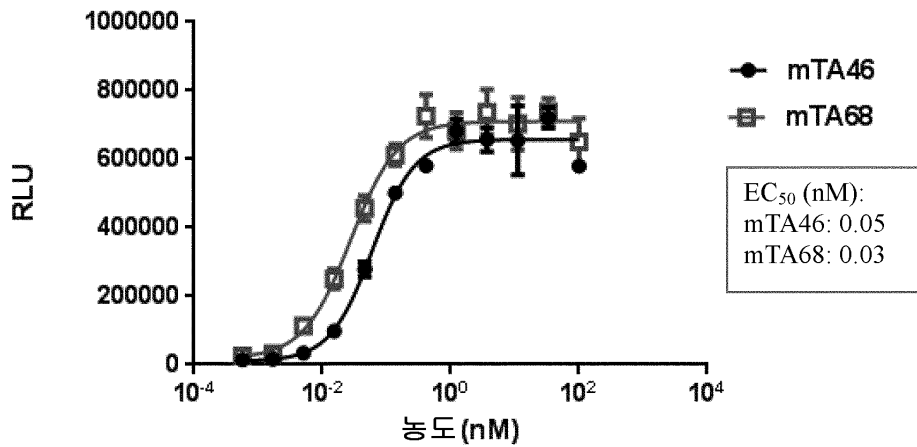
도면9

루시퍼라제 분석-GCGR



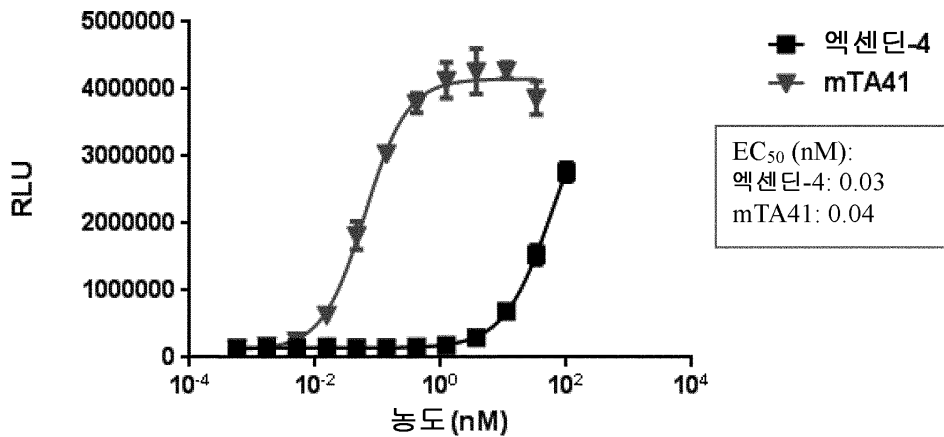
도면10

루시퍼라제 분석 GLP2R



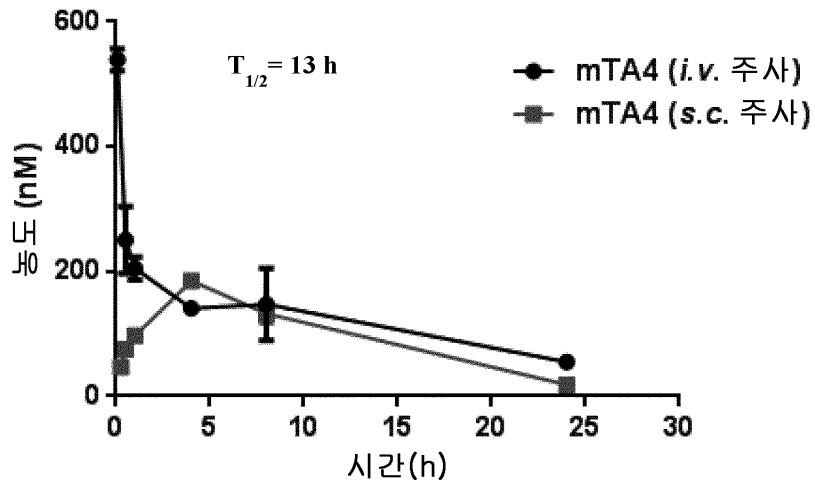
도면11

루시퍼라제 분석 - GIPR



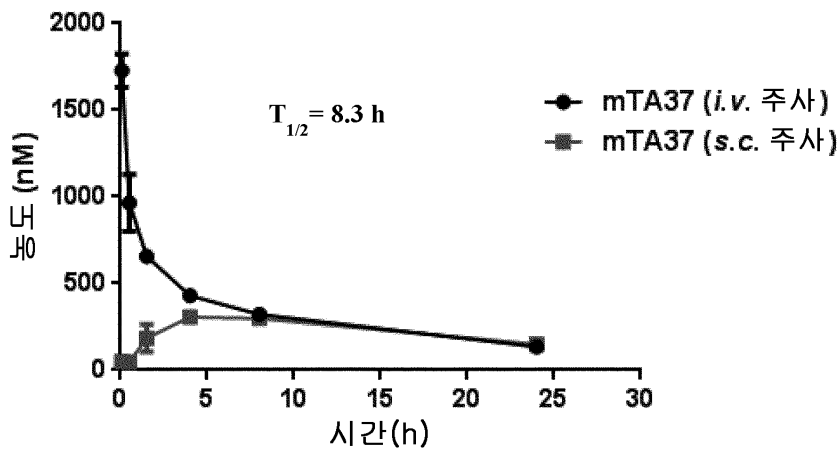
도면12a

루시퍼라제 분석-GLP1R



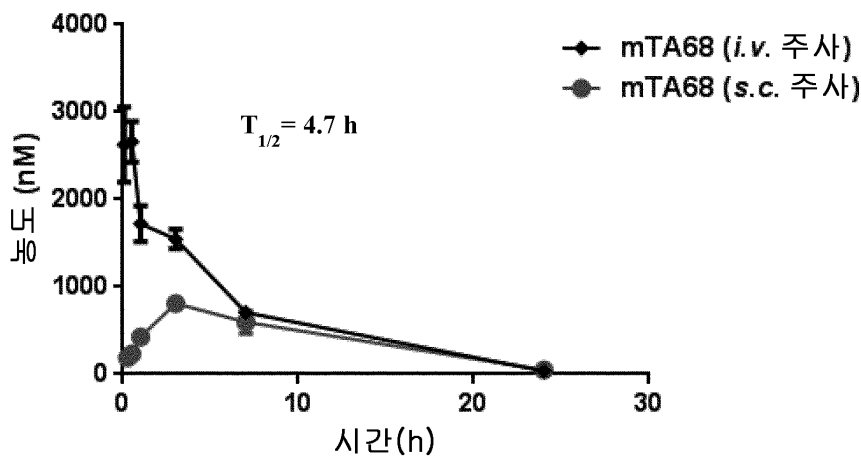
도면12b

루시퍼라제 분석-GLP1R



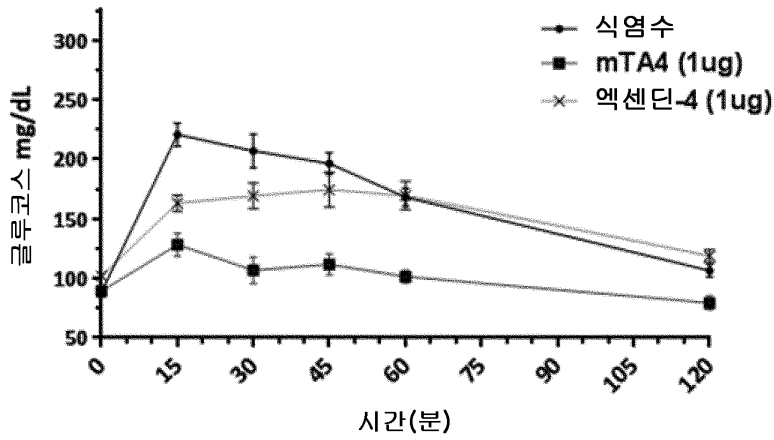
도면12c

루시퍼라제 분석-GLP2R



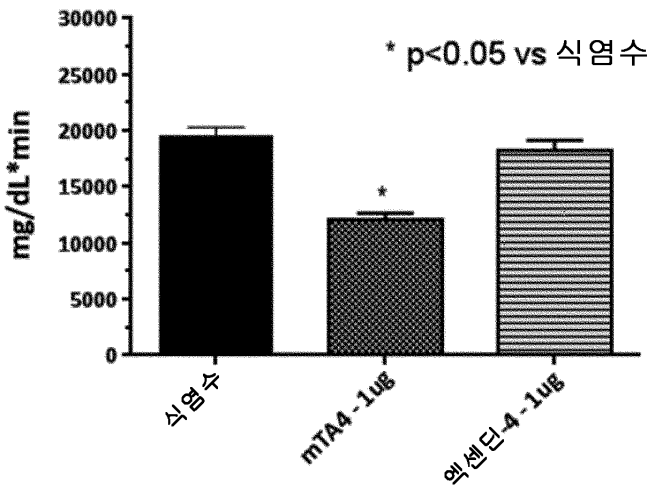
도면13a

OGTT (I.V. 투여 후 6시간)



도면13b

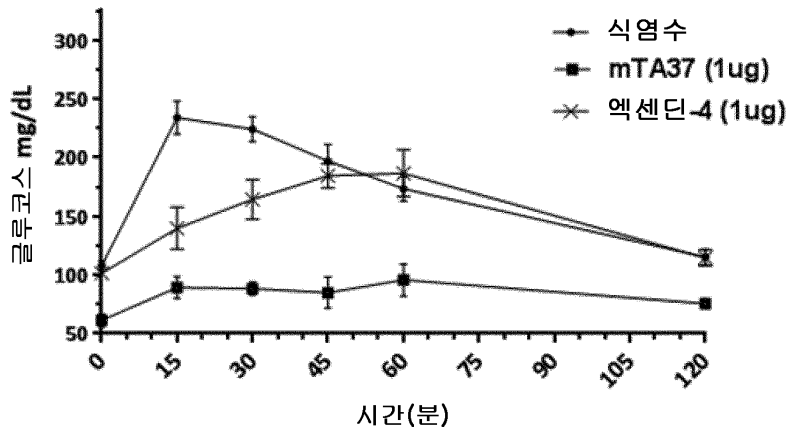
개별 AUC (I.V. 투여 후 6시간)





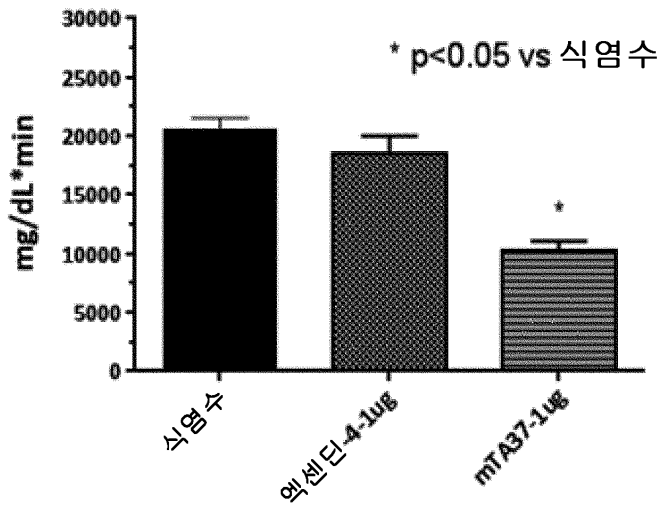
도면13c

OGTT (I.V. 투여 후 6시간)



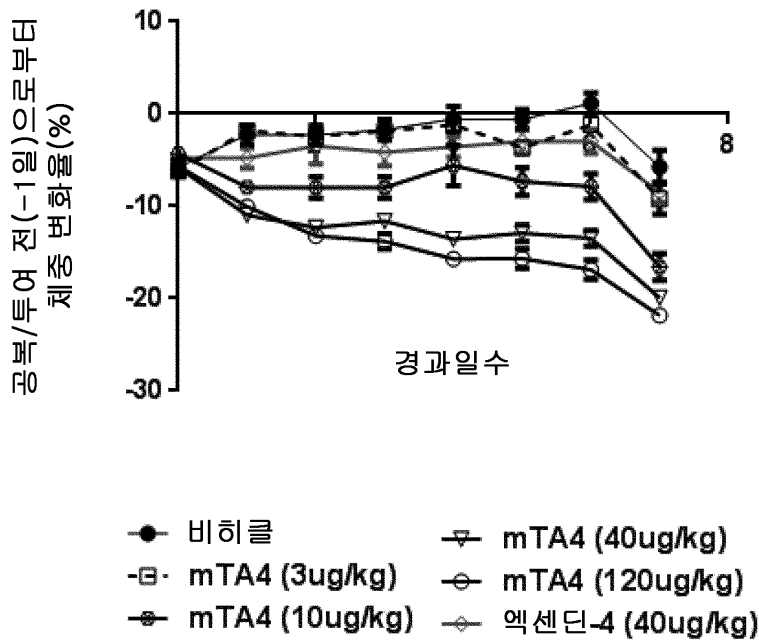
도면13d

개별 AUC (I.V. 투여 후 6시간)



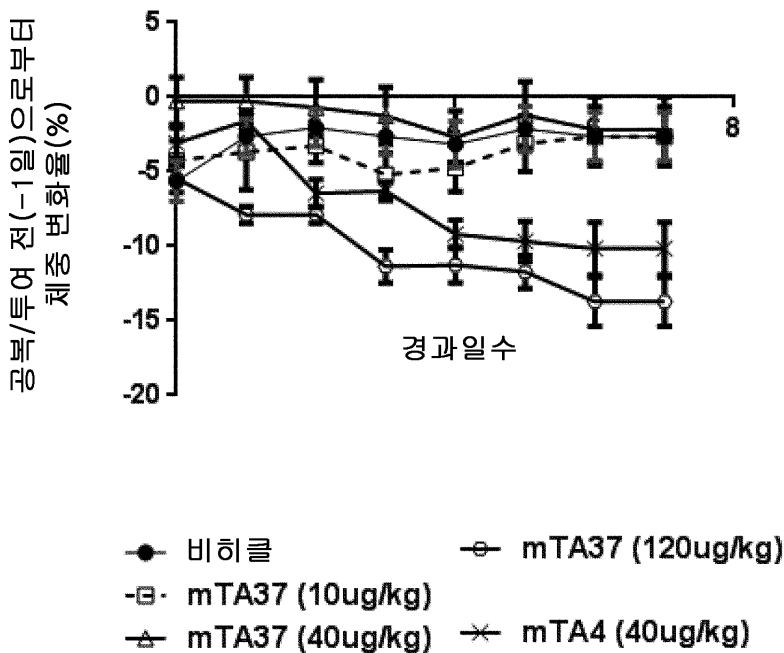
도면14a

투여 전(-1일)으로부터 체중 변화율

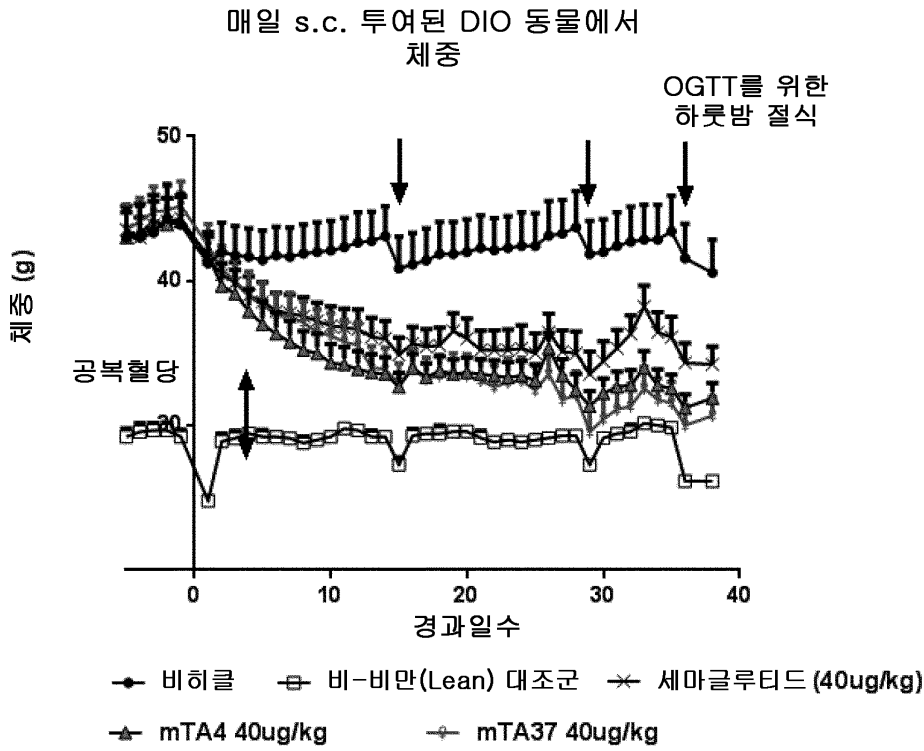


도면14b

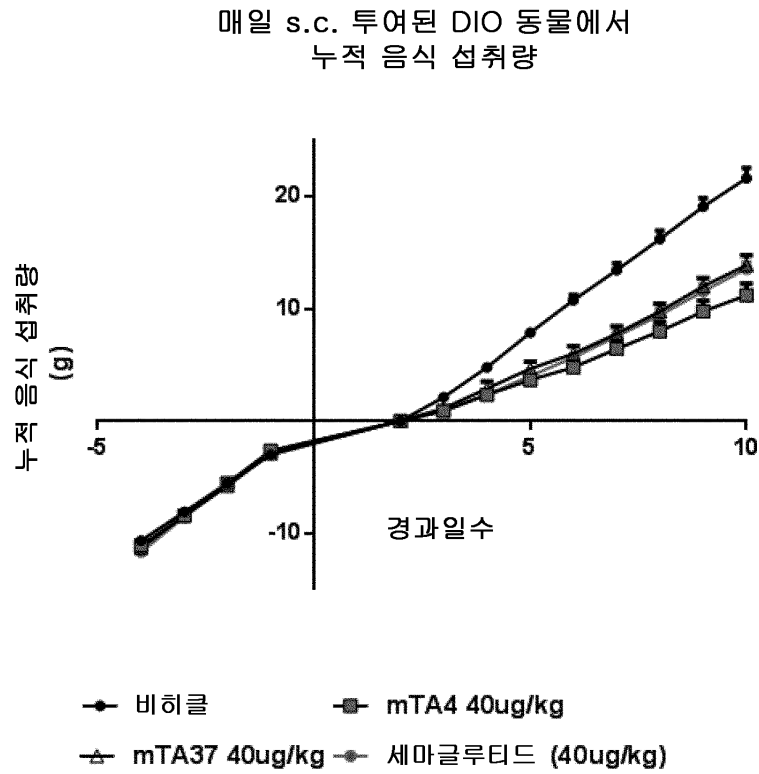
투여 전(-1일)으로부터 체중 변화율



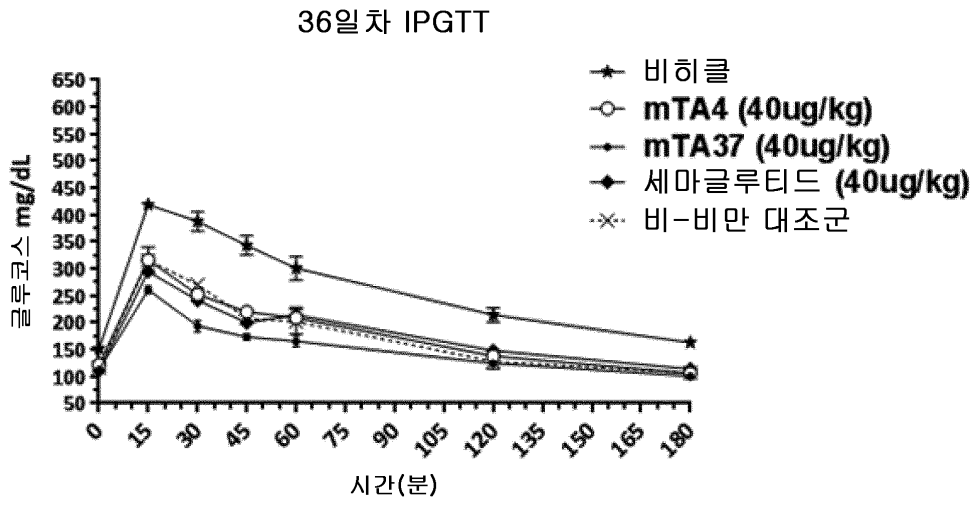
도면15a



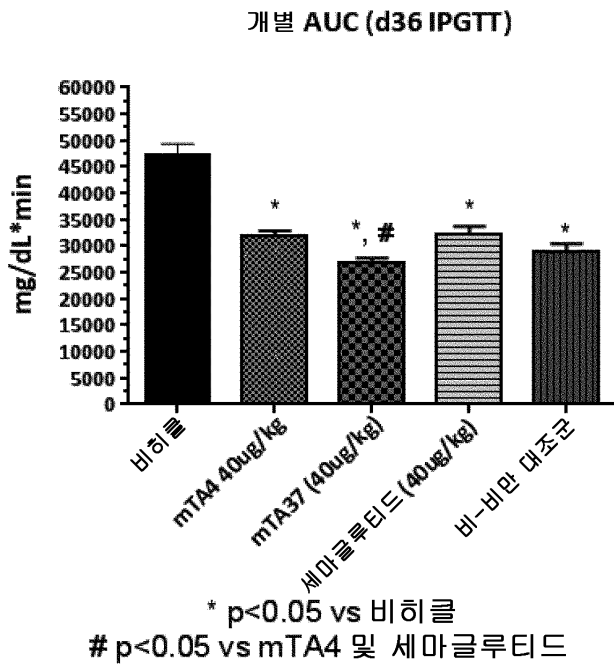
도면15b



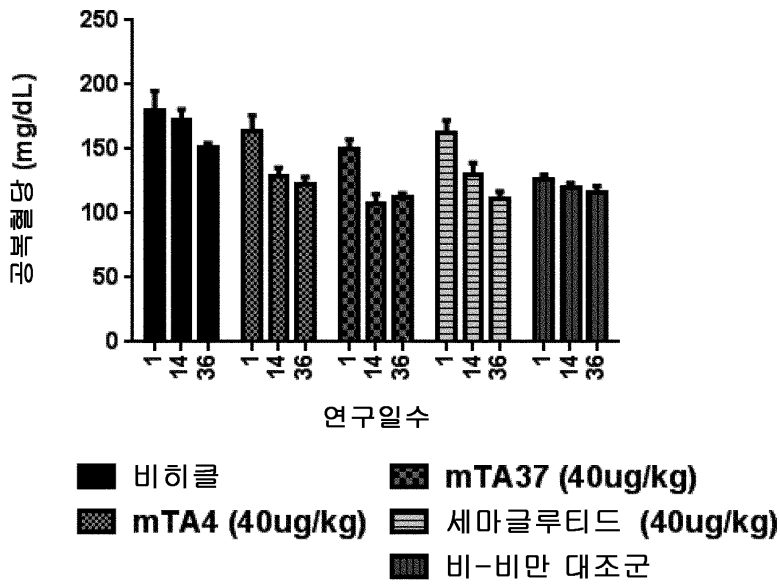
도면16a



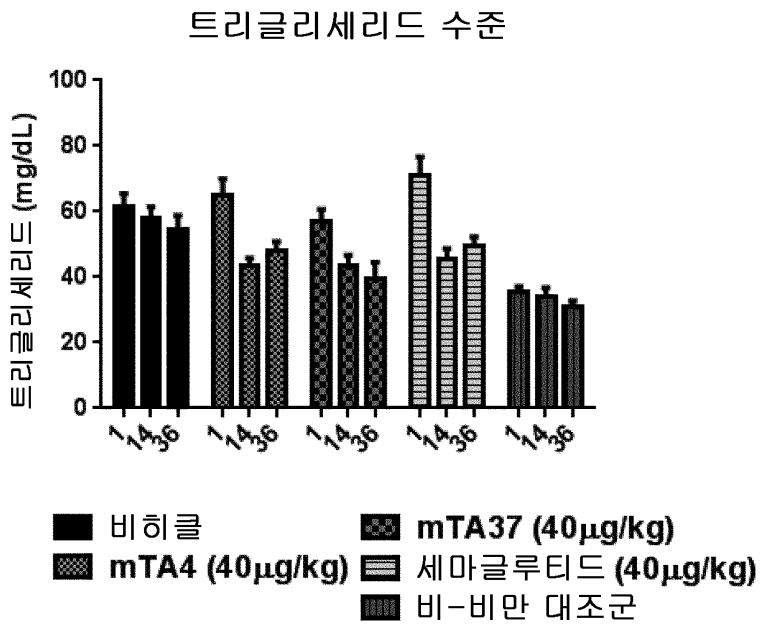
도면16b



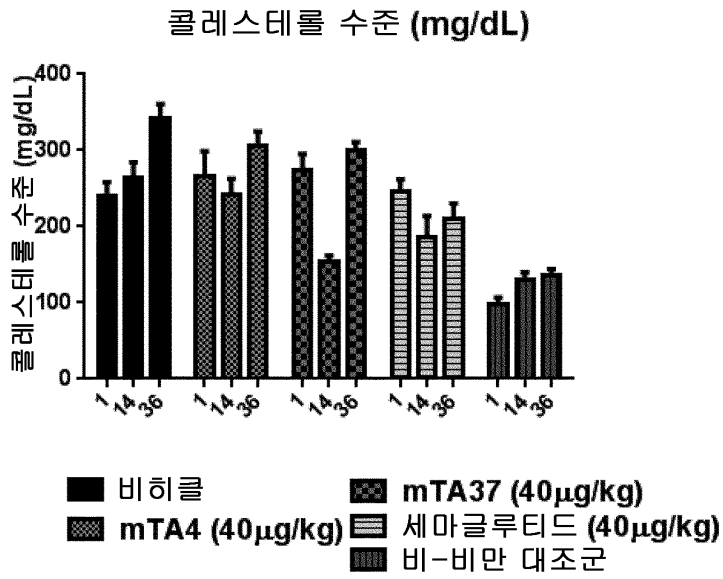
도면17



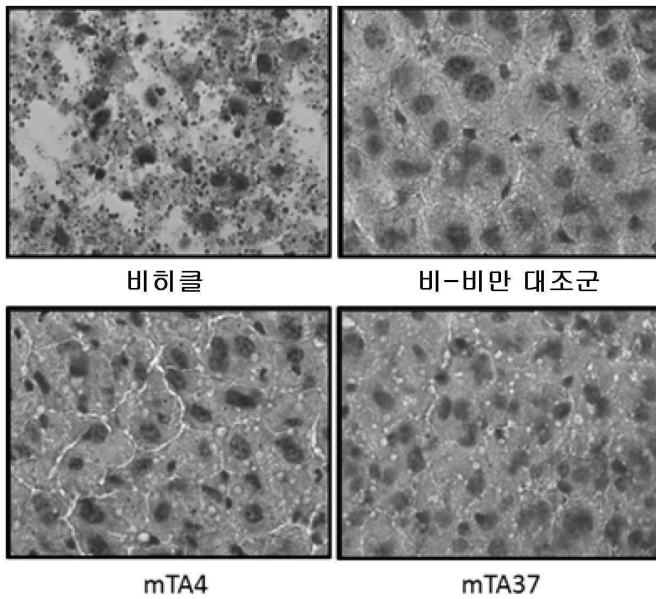
도면18a



도면18b

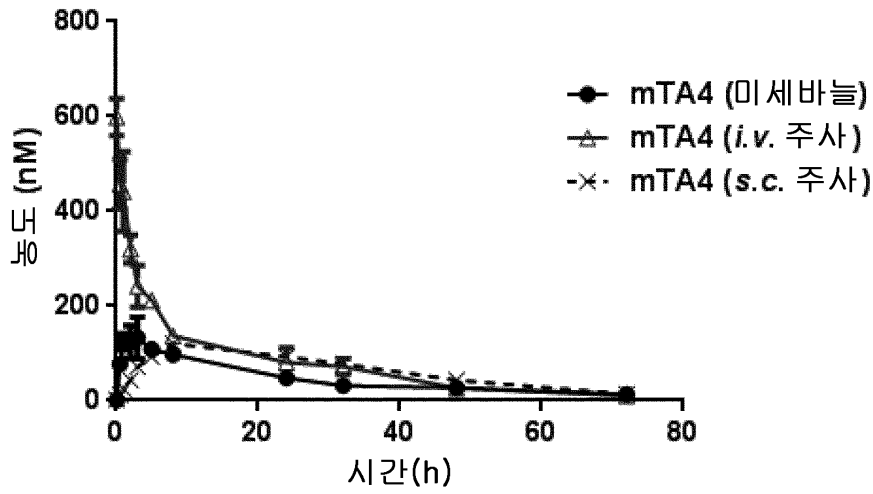


도면19



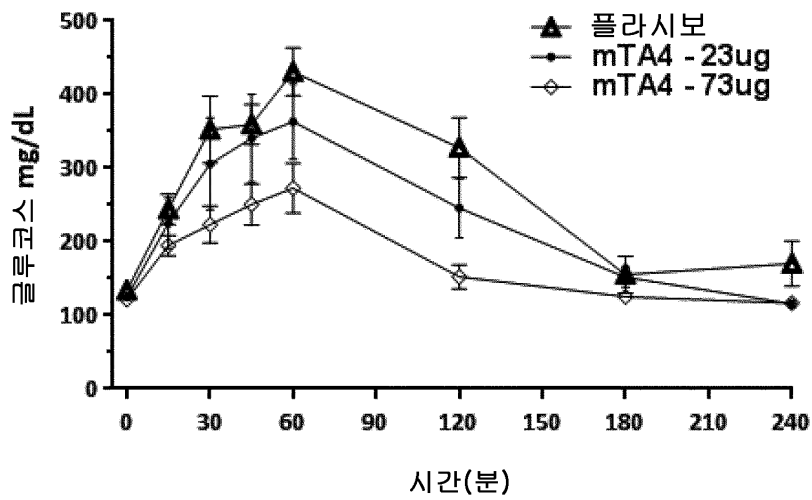
도면20

기니아 피그에서 미세바늘 패치에 대한 약동학 연구



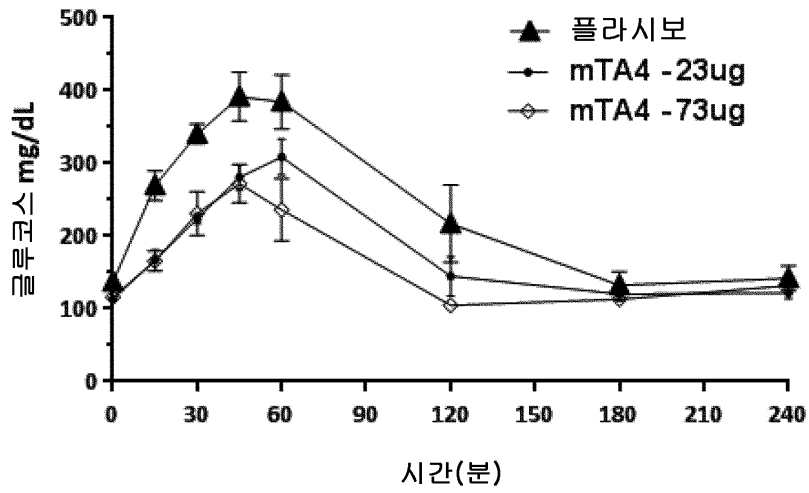
도면21a

OGTT (미세바늘 패치 후 24시간)



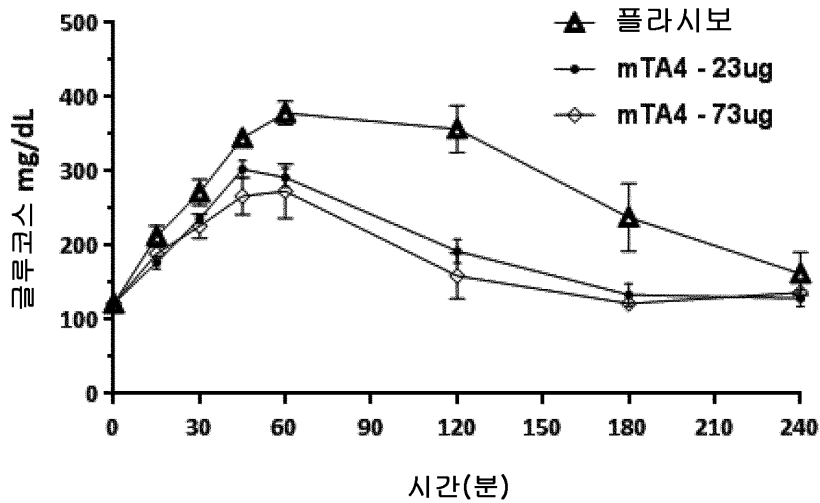
도면21b

OGTT (미세바늘 패치 후 48시간)



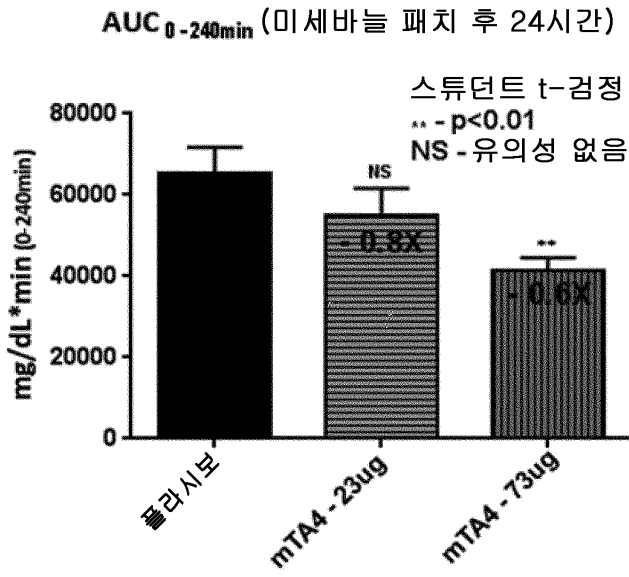
도면21c

OGTT (미세바늘 패치 후 96시간)

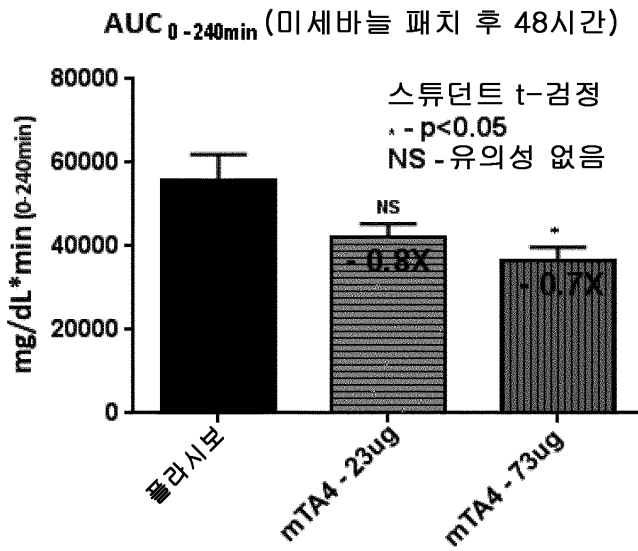




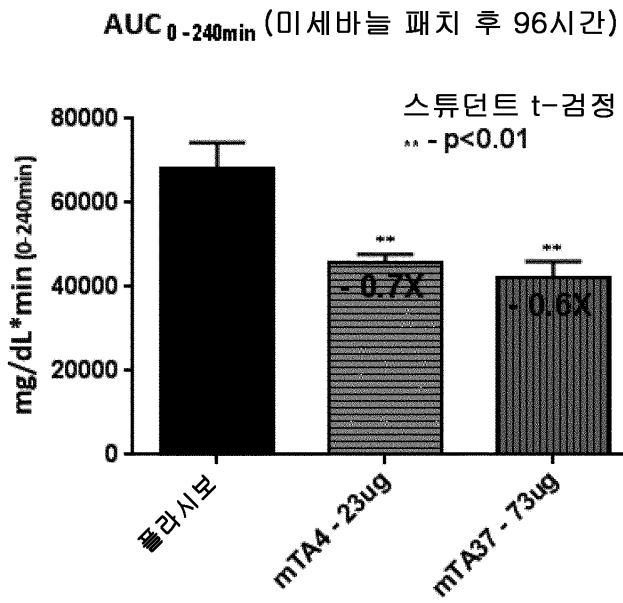
도면22a



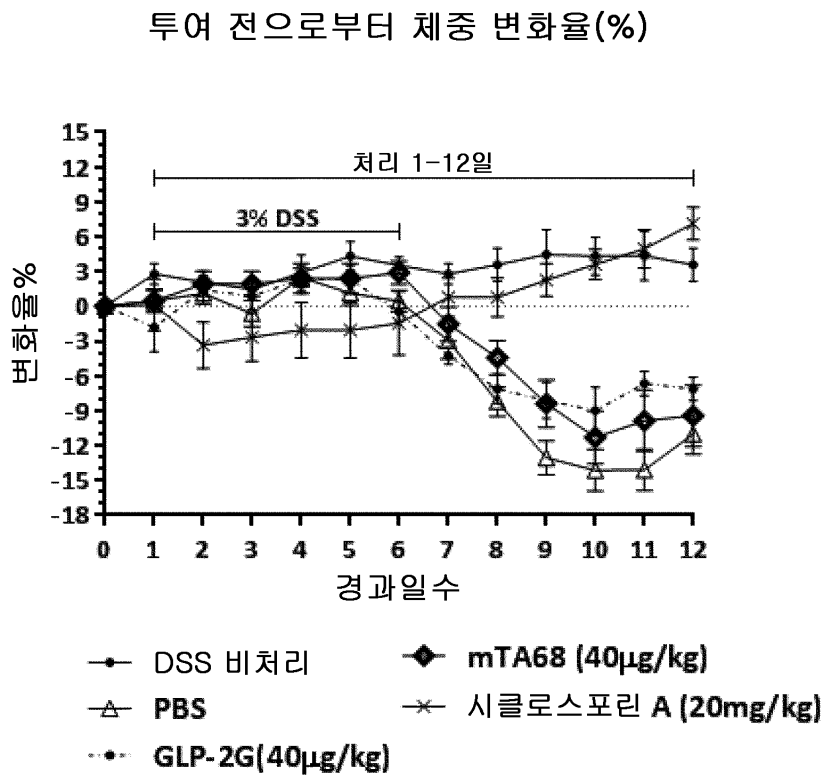
도면22b



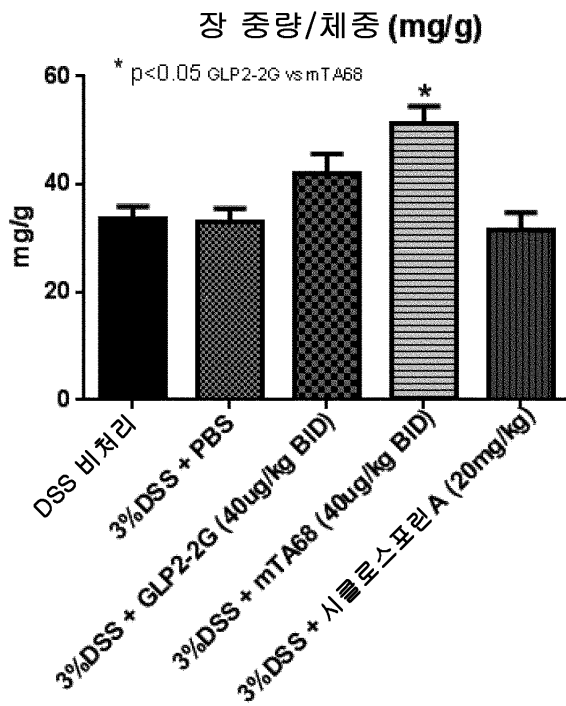
도면22c



도면23a



도면23b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> THE CALIFORNIA INSTITUTE FOR BIOMEDICAL RESEARCH  
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE

<120> MODIFIED THERAPEUTIC AGENTS, STAPLED PEPTIDE LIPID CONJUGATES,  
AND COMPOSITIONS THEREOF

<130> 41135-717.601

<140> PCT/US2014/070977

<141> 2014-12-17

<150> 61/917,816

<151> 2013-12-18

<160> 54

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1                    5                    10                    15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20                    25                    30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 3

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1                    5                    10                    15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20                    25                    30

<210> 4

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1                    5                    10                    15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr  
                   20                  25

<210> 5

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1                  5                  10                  15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

                  20                  25                  30

Asp

<210> 6

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1                  5                  10                  15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

                  20                  25                  30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

                  35                  40

<210> 7

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser  
 <400> 7  
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
                   20                    25                    30  
 Arg Asn Asn Ile Ala Cys  
                   35

<210> 8  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide

<220>  
 <221>  
 > MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)

<223> D-Ser  
 <400> 8  
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Ala Ala Cys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
                   20                    25                    30  
 Arg Asn Asn Ile Ala  
                   35

<210> 9  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide

<220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 9

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu

1                    5                    10                    15

Arg Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

                  20                    25                    30

Arg Asn Asn Ile Ala

                  35

<210> 10

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<220

>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 10

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1                    5                    10                    15

Arg Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

                  20                    25                    30

Arg Asn Asn Ile Ala

                  35

<210> 11

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> D-Ser  
 <400> 11  
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Cys Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
                   20                    25                    30  
 Arg Asn Asn Ile Ala  
                   35

<210> 12  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> D-Ser  
 <400> 12  
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Cys Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
                   20                    25                    30  
 Arg Asn Asn Ile Ala  
                   35

<210> 13  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide



<400> 13

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Cys Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

                  20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

                  35

<210> 14

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

                  polypeptide

<400> 14

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Cys Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

                  20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

                  35                    40

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

                  polypeptide

<400> 15

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Glu Ala Val Cys Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

                  20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

                  35

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 16

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Cys Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 17

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 18

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 18

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Cys Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
                   20                    25                    30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                   35

<210> 19

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 19

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Cys Leu Ser Lys Cys Met Glu Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
                   20                    25                    30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                   35

<210> 20

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 20

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Lys Ala Ala His Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Arg Ala

20 25

<210> 21

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 21

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Cys Ala Ala His Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Arg Ala

20 25

<210> 22

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 22

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Ser

1 5 10 15

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Arg Ala

20 25

<210> 23

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> D-Ser  
 <400> 23  
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Cys Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
 1                    5                    10                    15

Lys Ala Ala His Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Arg Ala  
                   20                    25

<210> 24  
 <211> 29  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> D-Ser  
 <400> 24  
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Cys Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala His Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Arg Ala  
                   20                    25

<210> 25  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Any amino acid

<400> 25

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1                    5                    10                    15

Gln Ala Ala Cys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

                  20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

                  35                    40

<210> 26

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Any amino acid

<400> 26

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1                    5                    10                    15

Cys Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

                  20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

                  35                    40

<210> 27

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Any amino acid  
 <400> 27  
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Leu Asp Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser  
                   20                   25                   30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys  
                   35                   40  
 <210> 28  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Any amino acid  
 <220><221> MOD\_RES  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Any amino acid  
 <400> 28  
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser  
                   20                   25                   30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys  
                   35                   40  
 <210> 29  
 <211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> Any amino acid

<400> 29

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Cys Tyr Ser Ile Cys Leu Asp Lys

1	5	10	15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser			
	20	25	30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35	40
----	----

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 30

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1	5	10	15
---	---	----	----

Cys Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20	25	30
----	----	----

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 31

<211> 39

<212> PRT



<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 31

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Cys Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 32

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 32

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Met Glu Glu

1                    5                    10                    15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 33

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 33

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
                   20                    25                    30

Arg Asn Asn Ile Ala  
                   35

<210> 34

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 34

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
                   20                    25                    30

Arg Asn Asn Ile Ala  
                   35

<210> 35

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser  
 <400> 35  
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala His Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Arg Ala  
                   20                    25

<210> 36

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 36

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Arg Ala  
                   20                    25

<210> 37

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   polypeptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 37

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Arg Ala Gly Pro Ser  
                   20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                   35

<210> 38  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> D-Ser  
 <400> 38

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser  
                   20                    25                    30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                   35

<210> 39  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> D-Ala  
 <400> 39

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser  
                   20                    25                    30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys  
                   35                    40

<210> 40  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> D-Ala  
 <400> 40

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn  
                   20                    25                    30  
 Arg Asn Asn Ile Ala  
                   35

<210> 41  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<220><221> MOD\_RES  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Aib  
 <400> 41

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser  
                   20                    25                    30  
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
                   35

<210> 42

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 42

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Arg Asp Phe Ile Cys Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr  
                   20                    25                    30  
 Asp

<210> 43

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 43

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Leu Leu Thr Ile Leu Asp Leu  
 1                    5                    10                    15  
 Cys Ala Ala Arg Asp Phe Ile Cys Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr  
                   20                    25                    30  
 Asp

<210> 44

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 44

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Cys

1                    5                    10                    15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Cys Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

                  20                    25                    30

Asp

<210> 45

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 45

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Cys Glu Met Asn Thr Ile Leu Cys Ala

1                    5                    10                    15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

                  20                    25                    30

Asp

<210

> 46

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 46

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Ala

1                    5                    10                    15  
 Leu Ala Ala Arg Cys Phe Ile Asn Trp Leu Ile Cys Thr Lys Ile Thr  
                          20                    25                    30

Asp

<210> 47

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 47

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Cys Met Asn Thr Ile Leu Asp Cys  
 1                    5                    10                    15  
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr  
                          20                    25                    30

Asp

<210> 48

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 48

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Cys Thr Ile Leu Asp Asn

1                    5                    10                    15  
 Leu Cys Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr  
                          20                    25                    30

Asp

<210> 49

<211> 42



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 49

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1                    5                    10                    15

Cys Ala Ala Arg Asp Phe Ile Cys Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20                    25                    30

Asp Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35                    40

<210> 50

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 50

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Cys Met Asn Thr Ile Leu Asp Cys

1                    5                    10                    15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

20                    25                    30

Asp Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35                    40

<210> 51

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

His Gly Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Cys Thr Ile Leu Asp Asn

1                    5                    10                    15

Leu Cys Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr  
 20 25 30

Asp Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 52

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 52

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 53

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<220><221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<400> 53

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 54

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser

<400> 54

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1                    5                    10                    15

Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

                  20                    25                    30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys

35