

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2022/080991 A1

2022년 4월 21일 (21.04.2022) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류:  
A61K 38/16 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
A61K 47/68 (2017.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 31/12 (2006.01) A61K 38/17 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/014485
- (22) 국제출원일: 2021년 10월 18일 (18.10.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2020-0134344 2020년 10월 16일 (16.10.2020) KR  
10-2021-0028215 2021년 3월 3일 (03.03.2021) KR
- (71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이종석 (LEE, Jong Suk); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김정국 (KIM, Jung Kuk); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 이선명 (LEE, Seon Myeong); 18469 경

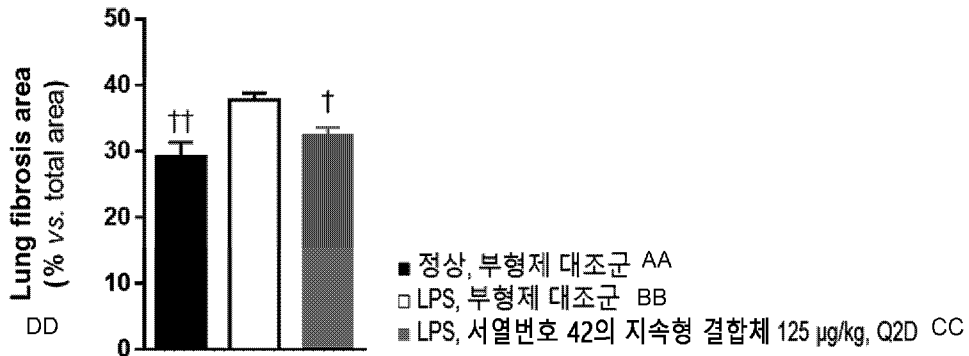
기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 이상현 (LEE, Sang Hyun); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 김정아 (KIM, Jeong A); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 오의림 (OH, Euh Lim); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). 임종윤 (LIM, Chong Yoon); 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인한얼 (HANOL INTELLECTUAL PROPERTY & LAW); 05836 서울시 송파구 법원로 135, 6층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: USE OF TRIPLE ACTIVATOR HAVING ACTIVITY ON ALL OF GLUCAGON, GLP-1 AND GIP RECEPTORS FOR TREATMENT OF SEQUELAE OF RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASE

(54) 발명의 명칭: 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 삼중 활성체의 호흡기 감염 질환의 후유증의 치료 용도

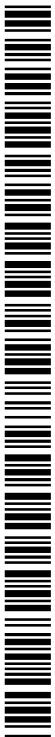


AA ... Normal, excipient control group  
 BB ... LPS, excipient control group  
 CC ... LPS, 125 µg/kg of long-acting conjugate of SEQ ID NO.: 42, Q2D  
 DD ... Lung fibrosis area (% vs. total area)

(57) Abstract: The present invention relates to use of a triple activator and/or a conjugate thereof to prevent or treat sequelae of respiratory infectious diseases, in which the triple activator and conjugate thereof have activity on all of glucagon, GLP-1 and GIP receptors.

(57) 요약서: 본 발명은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 삼중 활성체 및/또는 이의 결합체의 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 예방 또는 치료적 용도에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]



WO 2022/080991 A1

SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역  
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,  
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유  
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,  
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수  
하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))
- 명세서의 서열목록 부분과 함께 (규칙 5.2(a))

## 명세서

### 발명의 명칭: 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 삼중 활성체의 호흡기 감염 질환의 후유증의 치료 용도

#### 기술분야

[1] 본 발명은 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 삼중 활성체 및/또는 이의 결합체의 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 예방 또는 치료적 용도에 관한 것이다.

[2]

#### 배경기술

[3] 호흡기 감염 질환은 병원체(바이러스, 세균, 마이코플라즈마, 진균 등) 감염에 의한 호흡기 질환으로서, 대표적인 호흡기 감염 질환으로는 병원성 바이러스 감염에 의한 호흡기 바이러스 감염 질환을 들 수 있다. 호흡기 감염 질환은 경증의 상기도 감염에서부터 폐렴과 기관지염을 동반하는 심한 하기도 감염을 유발할 수 있고, 심폐기능이 저하된 사람에게는 치명적일 수 있다.

[4] 호흡기 바이러스 중 코로나바이러스감염증-19 (coronavirus disease 2019, COVID-19)을 일으키는 신종 코로나 바이러스(2019-nCoV 혹은 SARS-CoV-2)는 높은 전파력을 가질 뿐만 아니라, 감염력이 높은 여러 변이형 SARS-CoV-2 바이러스까지 확인되어, 전세계적인 팬데믹 상황을 초래하였다. 호흡기를 통해 전파되는 신종 코로나 바이러스는 type II 폐포 상피세포에서 주로 발현하는 ACE2, TMPRSS2를 통해 세포내로 침투하기 때문에 폐가 주요 취약 장기(organ)로 알려져 있다. 주요증상으로는 발열, 기침 등이 있고 건강한 성인은 시간이 지나면 회복될 가능성이 크지만, 일부 환자에서는 오히려 사이토카인 폭풍(cytokine release syndrome)과 같은 극도의 면역반응이 폐 손상을 유발하고, 섬유화 진행이 촉진되어 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및 패혈증 등과 같은 증상을 수반할 수 있다.

[5]

[6] 신종 코로나 바이러스와 같은 호흡기 감염 질환 환자에서는 완치 이후에도 후유증이 남아 일상 생활에 어려움을 겪는 경우가 많은데, 이런 후유증은 사이토카인 폭풍과 이로 인한 폐 손상이 원인이 되는 경우가 많다.

[7] 전 세계적으로 팬데믹 현상을 일으킨 SARS-CoV-2 바이러스의 경우, 감염 이후 과면역 반응이 일어나, 중증 폐렴, 급성 호흡곤란 등이 유발될 뿐만 아니라, 완치 이후에도 후유증이 남는 것으로 보고되어 있다.

[8] 과면역 반응을 일으키는 대표적인 기전으로는, SARS-CoV-2 바이러스에 감염으로 인해 염증 반응의 활성화를 담당하는 세포질 다중단백질 올리고머인 염증복합체에 의해 전염증성 사이토카인이 과다하게 분비되고, 활성화된 대식세포들이 염증성 대식세포의 성질을 강하게 나타내면서 조직손상을

일으키는 경우 등이 알려져 있다. 또한, 폐 외의 다른 주요 장기도 사이토카인 폭풍에 의한 과면역 염증반응으로 손상될 수 있다.

- [9] 이러한 과면역 염증 반응으로 인해, 호흡기 바이러스의 감염 이후, 완치되더라도 다양한 후유증이 남기 때문에 호흡기 감염 질환의 치료 이후에도 적절한 치료와 대응이 중요하다. 예를 들어, 코로나바이러스감염증-19 환자의 경우, 완치 판정 이후에도 호흡 곤란, 기침, 답답한 가슴, 극심한 피로, 심장 질환, 폐 기능 상실, 신장 손상 등의 다양한 후유증을 나타내며, 특히, 코로나바이러스감염증-19 고위험 계층이나 심한 증상을 보이는 환자일수록 후유증을 겪을 위험도 높은 것으로 알려져 있다(Deependra Kumar Rai et al., *Indian J Tuberc.* 2020 Nov 10).
- [10] 코로나바이러스감염증-19 환자가 겪는 후유증 중 하나인, Covid-19 후 폐섬유증(post covid-19 pulmonary fibrosis)은 바이러스 감염에 의한 폐 손상이 주원인이 되어 문제가 되는 것으로 알려져 있으며, 폐 손상을 일으키는 주된 원인 중 하나는 바이러스 감염에 의한 과도한 면역 반응(사이토카인 폭풍)이 지목되고 있다.
- [11] 코로나바이러스감염증-19 후유증으로 나타나는 폐섬유증은 일반적으로 관찰되는 폐섬유증보다 그 증상의 발생 (onset) 및 진행 (progression)이 굉장히 빠르다. 따라서, 장기적 관점에서의 증상완화 및 진행의 지연에 초점을 맞춘 기존 폐섬유증 치료제와는 달리, 폐섬유화의 원인이 되는 폐염증과 섬유증을 동시에 표적할 수 있는 치료학적 접근이 필요하나, 현재까지 유효한 약제는 확인되지 않았다. 예를 들어, 항-섬유화 약제로 알려진 피르페니돈이나 닌테다닙에 의한 치료 가능성이 제기되고 있으나, 상대적으로 폐염증 자체에는 큰 효능을 보이지 않아 그 효능이 제한적이다. 또한, 대부분의 코로나바이러스감염증-19 환자는 간의 기능 이상을 나타내는데, 피르페니돈이나 닌테다닙으로 대별되는 항-섬유화 약제는 간독성(hepatotoxicity)을 일으킬 가능성이 높아 일반적으로 알려진 항-섬유화 약제를 코로나바이러스감염증-19 이후 후유증을 겪는 환자들에게 처방하기에는 어려움이 있다(Deependra Kumar Rai et al., *Indian J Tuberc.* 2020 Nov 10).
- [12] 결국, 호흡기 바이러스에 의한 감염 질환을 치료 하기 위한 다양한 약제가 개발되고 있으나, 염증 반응을 억제하여 폐 섬유화 같은 폐 손상을 최소화 할 수 있는, 호흡기 감염 질환 이후의 후유증을 예방하거나 치료하기 위한 약제 개발은 미비한 실정이다.
- [13]
- [14] 한편, GLP-1(Glucagon-like peptide-1) 및 GIP(Glucose-dependent insulintropic polypeptide)는 대표적인 위장 호르몬이자 신경 호르몬으로서 음식물 섭취에 따른 혈중 당성분 조절에 관여하는 물질이다. 글루카곤(Glucagon)은 췌장에서 분비되는 펩타이드 호르몬으로 전술한 두 물질과 함께 혈중 당 농도 조절 작용에 관여한다. GLP-1 수용체, GIP 수용체, 및 글루카곤 수용체에 각각 또는 동시에

활성을 나타낼 수 있는 약물을 이용한 치료제 개발이 이루어지고 있다 (US 10,370,426, US 10,400,020).

[15]

[16] 현재까지 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 다양한 연구가 진행되고 있으나, 실질적이고 효과적인 치료제의 개발은 미비한 상태인 바, 지속적인 치료제의 개발의 필요성이 있다.

[17]

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

[18] 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 치료제를 개발하는 것이 요구된다.

[19]

### 과제 해결 수단

[20] 본 발명의 하나의 목적은 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드 또는 이러한 펩타이드의 지속형 결합체를 포함하는 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[21] 본 발명의 다른 목적은 상기 펩타이드 또는 이러한 펩타이드의 지속형 결합체를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[22] 본 발명의 다른 목적은 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 상기 펩타이드 또는 이러한 펩타이드의 지속형 결합체를 포함하는 조성물의 용도를 제공하는 것이다.

[23] 본 발명의 다른 목적은 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 상기 펩타이드 또는 이러한 펩타이드의 지속형 결합체를 포함하는 조성물의 용도를 제공하는 것이다.

[24]

### 발명의 효과

[25] 본 발명에 따른 삼중활성체 또는 이의 지속형 결합체는 글루카곤 수용체, GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 수용체, 및 GIP (Glucose-dependent insulintropic polypeptide) 수용체에 대해 활성을 가져, 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[26]

### 도면의 간단한 설명

[27] 도 1의 A는 서열번호 42의 지속형 결합체 투여에 따른 SARS-CoV-2 감염 햄스터의 폐 사이토카인 발현 감소를 확인한 도이고, B는 폐 염증 점수 변화를

확인한 도이다.

[28] 도 2는 서열번호 42의 지속형 결합체 투여에 따른 사이토카인 폭풍 유도 햄스터의 폐 섬유화 면적 변화를 확인한 도이다.

[29]

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

[30] 본 발명을 구현하는 하나의 양태는 글루카곤 수용체, GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 수용체, 및 GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드를 포함하는 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이다.

[31] 하나의 구체예로서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물은, 약학적으로 허용되는 부형제와 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 약학적 유효량으로 포함하는 것을 특징으로 한다.

[32] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 약학적 조성물로서, 상기 펩타이드는 지속형 결합체의 형태이고, 상기 지속형 결합체는 하기 화학식 1로 표시되는 것을 특징으로 한다:

[33] [화학식 1]

[34] X - L - F

[35] 단 이 때 X는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고;

[36] L은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커이며,

[37] F는 면역글로불린 Fc 영역이고,

[38] -는 X와 L 사이, L과 F 사이의 공유결합 연결을 나타낸다.

[39] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 호흡기 감염 질환은 호흡기 바이러스 감염 질환인 것을 특징으로 한다.

[40] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 호흡기 바이러스 감염 질환은 아데노바이러스(adenovirus), 백시니아 바이러스(vaccinia virus), 헤르페스 단순 바이러스(herpes simplex virus), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus), 라이노 바이러스(rhinovirus), 수두바이러스(varicella Zoster Virus), 홍역 바이러스(measle virus), 호흡기 세포융합 바이러스(respiratorysyncytial virus), 뎅기바이러스(Dengue virus), HIV(human immunodeficiency virus), 인플루엔자 바이러스, 코로나바이러스(coronavirus), 중증급성 호흡기 증후군 바이러스(severe acute respiratory syndrome associated virus; SARS-associated virus), 및 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 호흡기 바이러스에 의한 감염 질환인 것을 특징으로 한다.

[41] 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 코로나바이러스는

SARS-CoV-2인 것을 특징으로 한다.

- [42] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 호흡기 바이러스는 변이형 바이러스인 것을 특징으로 한다.
- [43] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 변이형 호흡기 바이러스는 상기 호흡기 바이러스와 동일한 후유증을 유발하는 것을 특징으로 한다.
- [44] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 변이형 호흡기 바이러스는 SARS-CoV-2 알파 변이 (B.1.1.7 계통), SARS-CoV-2 베타 변이 (B.1.351 계통), SARS-CoV-2 감마 변이 (P.1 계통), 및 SARS-CoV-2 델타 변이(B.1.617.2 계통)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 한다.
- [45] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증은 발열, 호흡 곤란, 기침, 폐렴, 폐섬유증, 통증, 근육통, 피로, 염증, 및 신경계 장애로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 한다.
- [46] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증은 사이토카인의 과도한 분비에 의한 조직 손상에 의한 것인 것을 특징으로 한다.
- [47] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증은 Covid-19 후 폐섬유증(post covid-19 pulmonary fibrosis)인 것을 특징으로 한다.
- [48] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 투여 시 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 것을 특징으로 한다:
- [49] (i) 폐 염증 점수(lung inflammation score) 감소;
- [50] (ii) 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 발현 또는 분비 감소;
- [51] (iii) 폐섬유화 면적 감소; 및
- [52] (iv) 염증복합체(inflammasome complex) 생성 억제.
- [53] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 사이토카인은 인터류킨(interleukin), 종양 괴사 인자 (tumor necrosis factor), 및 인터페론(interferon)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 한다.
- [54] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 사이토카인은 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 또는 IFN- $\gamma$ 인 것을 특징으로 한다.
- [55] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 약학적 조성물은 호흡기 바이러스 감염으로 인한 사이토카인 폭풍(cytokine storm syndrome), 패혈증, 또는 장기 부전(organ failure)의 상태인 개체에 투여되는 것인 것을 특징으로 한다.
- [56] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 그 C-말단이 아미드화된 것을 특징으로 한다.
- [57] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 이의 C-말단이 아미드화되거나 또는 자유 카르복실기(-COOH)를 갖는 것을 특징으로 한다.
- [58] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 서열번호 21,

22, 42, 43, 50, 77과 96으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 한다.

- [59] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 아미노산 잔기 사이에 고리가 형성된 것을 특징으로 한다.
- [60] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 펩타이드 서열은 N-말단으로부터 16번 아미노산과 20번 아미노산은 서로 고리를 형성하는 것을 특징으로 한다.
- [61] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 비당쇄화된 것을 특징으로 한다.
- [62] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 (a) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인; (b) CH1 도메인 및 CH2 도메인; (c) CH1 도메인 및 CH3 도메인; (d) CH2 도메인 및 CH3 도메인; (e) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 중 1개 또는 2개 이상의 도메인과 면역글로불린 힌지 영역 또는 힌지 영역의 일부와의 조합; 및 (f) 중쇄 불변영역 각 도메인과 경쇄 불변영역의 이량체로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 한다.
- [63] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 이황화 결합을 형성할 수 있는 부위가 제거되거나, 천연형 Fc에서 N-말단의 일부 아미노산이 제거되거나, 천연형 Fc의 N-말단에 메티오닌 잔기가 부가되거나, 보체결합부위가 제거되거나 또는 ADCC(antibody dependent cell mediated cytotoxicity) 부위가 제거된 것을 특징으로 한다.
- [64] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG, IgA, IgD, IgE 또는 IgM에서 유래된 것을 특징으로 한다.
- [65] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 F는 IgG Fc 영역인 것을 특징으로 한다.
- [66] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG4 Fc 영역인 것을 특징으로 한다.
- [67] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 인간 IgG4 유래의 비-당쇄화된 Fc 영역인 것을 특징으로 한다.
- [68] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 2개의 폴리펩타이드 사슬이 이황화결합으로 연결되어 있는 구조이며, 상기 두 사슬 중 한 사슬의 질소 원자를 통해서만 연결된 것을 특징으로 한다.
- [69] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 이량체 형태(dimeric form)인 것을 특징으로 한다.
- [70] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 서열번호 123의 아미노산 서열인 단량체를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [71] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 서열번호 123의 아미노산 서열의 단량체의 동종이량체인 것을 특징으로 한다.



- [72] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 그 N-말단 프롤린의 질소 원자를 통하여 연결된 것을 특징으로 한다.
- [73] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역인 F와 X가 당쇄화되어 있지 않은 것을 특징으로 한다. 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM으로 이루어진 군에서 선택되는 면역글로불린에서 유래된 상이한 기원을 가진 도메인의 하이브리드인 것을 특징으로 한다.
- [74] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 영역 F는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이량체며, L의 한 말단이 상기 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 연결되어 있는 것을 특징으로 한다.
- [75] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 결합체는 L의 한쪽 말단이 F의 아민기 또는 티올기와, L의 다른 말단이 X의 아민기 또는 티올기에 각각 반응하여 형성된 공유결합으로 F 및 X에 각각 연결되어 있는 것을 특징으로 한다.
- [76] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 L은 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 한다.
- [77] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 에틸렌글리콜 반복 단위는  $[OCH_2CH_2]_n$ 로서, n은 자연수로, 상기 펩타이드 결합체 내  $[OCH_2CH_2]_n$  부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 1 내지 100 kDa이 되도록 정해지는 것을 특징으로 한다.
- [78] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 n의 값은 상기 펩타이드 결합체 내  $[OCH_2CH_2]_n$  부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 10 kDa이 되도록 정해지는 것을 특징으로 한다.
- [79] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 L 내의 에틸렌글리콜 반복 단위 부분의 화학식량은 1 내지 100 kDa 범위에 있는 것을 특징으로 한다.
- [80] 앞선 구체에 중 어느 하나에 따른 조성물로서, 상기 펩타이드는 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77과 96으로 이루어진 군으로부터 선택하는 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [81] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 상기 펩타이드, 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료 방법이다.
- [82] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 상기 펩타이드, 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물의 용도이다.
- [83] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 상기 펩타이드, 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물의 용도이다.

## 발명의 실시를 위한 형태

- [84] 이하에서는, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [85] 한편, 본원에서 개시되는 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 발명의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술되는 구체적인 서술에 의하여 본 발명의 범주가 제한된다고 할 수 없다.
- [86]
- [87] 본 명세서 전반을 통하여, 천연적으로 존재하는 아미노산에 대한 통상의 1문자 및 3문자 코드가 사용될 뿐만 아니라 Aib (2-아미노이소부티르산, 2-aminoisobutyric acid), Sar (N-methylglycine), 알파-메틸-글루탐산 ( $\alpha$ -methyl-glutamic acid) 등과 같은 다른 아미노산에 대해 일반적으로 허용되는 3문자 코드가 사용된다. 또한 본 명세서에서 약어로 언급된 아미노산은 IUPAC-IUB 명명법에 따라 기재되었다.
- [88]
- [89] 알라닌 Ala, A 아르기닌 Arg, R
- [90] 아스파라긴 Asn, N 아스파르트산 Asp, D
- [91] 시스테인 Cys, C 글루탐산 Glu, E
- [92] 글루타민 Gln, Q 글리신 Gly, G
- [93] 히스티딘 His, H 이소류신 Ile, I
- [94] 류신 Leu, L 리신 Lys, K
- [95] 메티오닌 Met, M 페닐알라닌 Phe, F
- [96] 프롤린 Pro, P 세린 Ser, S
- [97] 트레오닌 Thr, T 트립토판 Trp, W
- [98] 티로신 Tyr, Y 발린 Val, V
- [99]
- [100] 본 명세서에서 “Aib”는 “2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)” 또는 “아미노이소부티르산 (aminoisobutyric acid)”으로 혼용될 수 있으며, 2-아미노이소부티르산(2-aminoisobutyric acid)과 아미노이소부티르산 (aminoisobutyric acid)은 혼용되어 사용될 수 있다.
- [101]
- [102] 본 발명을 구현하기 위한 하나의 양태는 글루카곤 수용체, GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) 수용체, 및 GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) 수용체에 대해 활성을 갖는, 펩타이드를 포함하는, 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료용 약학적 조성물이다.
- [103] 하나의 구현예로, 상기 펩타이드는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있다.
- [104] 또 하나의 구현예로, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한

약학적 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제와 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 약학적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물일 수 있다. 본 발명에서, “약학적 유효량”이란, 상기 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체가 호흡기 감염 질환의 후유증의 치료 효과를 나타내면서도 환자에게 독성이나 부작용을 나타내지 않는 안전한 투여 용량을 의미하며, 구체적으로는 사이토카인의 분비 및/또는 발현 감소를 통한 염증 반응 억제, 섬유화 억제 등의 효과를 얻을 수 있는 용량을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [105] 본 발명의 호흡기 감염 질환은, 병원체(바이러스, 세균, 진균 등) 감염에 의한 호흡기 질환으로서, 대표적인 감염 원인으로서는 호흡기 바이러스를 들 수 있다. 호흡기 감염 질환 중 호흡기 바이러스 감염 질환은 병원성 바이러스 감염에 의한 호흡기 질환을 의미하며, 상기 호흡기 바이러스는 아데노바이러스(adenovirus), 백신시아 바이러스(vaccinia virus), 헤르페스 단순 바이러스(herpes simplex virus), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus), 라이노 바이러스(rhinovirus), 수두바이러스(varicella Zoster Virus), 홍역 바이러스(measle virus), 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 뎅기바이러스(Dengue virus), HIV(human immunodeficiency virus), 인플루엔자 바이러스, 코로나바이러스(coronavirus), 중증급성 호흡기 증후군 바이러스(severe acute respiratory syndrome associated virus; SARS-associated virus), 또는 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본 발명에서, 상기 호흡기 바이러스는 유전체 서열 또는 형질에 돌연변이가 발생한 변이형 바이러스를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 변이형 바이러스는 상기 호흡기 바이러스와 비교하여 변이를 갖지만, 동일한 후유증을 유발할 수 있는 바이러스를 의미한다.

[106]

- [107] 상기 코로나 바이러스의 제한되지 않는 한 예로, SARS-CoV-2를 들 수 있으며, SARS-CoV-2 감염으로 코로나바이러스감염증-19(coronavirus disease 2019, COVID-19)이 발병할 수 있다. 본 발명에서, 상기 SARS-CoV-2는 변이형 바이러스를 포함할 수 있고, 변이형 바이러스의 구체적인 예로는 알파(B.1.1.7 계통), 베타(B.1.351 계통), 감마(P.1 계통), 델타(B.1.617.2 계통) 등의 변이형 바이러스를 들 수 있으나, 기존 SARS-CoV-2 바이러스 대비 다른 형질을 보이거나 다른 형질을 유도할 수 있는 변이를 가진 바이러스라면, 이에 제한되지 않는다.

- [108] 본 발명의 약학적 조성물은 호흡기 바이러스와 그 변이형에 제한되지 않고 후유증을 예방, 치료 또는 개선할 수 있다.

- [109] 본 발명에서 용어, 코로나바이러스감염증-19는 신종 코로나 바이러스(2019-nCoV 또는 SARS-CoV-2) 감염으로 인한 바이러스 감염성 질환으로,

아직까지 명확한 감염원과 감염경로는 확인되지 않았으나, 전파력이 매우 강해 전세계적인 팬데믹 사태를 일으켰다.

- [110] 신종 코로나 바이러스(2019-nCoV 또는 SARS-CoV-2)는 사람과 다양한 동물에 감염될 수 있는 바이러스로서 유전자 크기 27~32kb의 RNA 바이러스로, 발열을 동반한 기침, 호흡곤란, 숨가쁨, 가래 등 호흡기 증상을 주로 나타낸다. 상기 코로나 바이러스는 세포 내 침투를 돕는 'ACE2', 'TMPRSS2' 등의 수용체가 다량으로 존재하는 기관지의 섬모상피세포나 폐포 안의 2형 상피세포를 공격하는 것으로 알려져 있다.
- [111] 다른 바이러스와 마찬가지로 코로나 바이러스는 숙주 세포의 자원과 시스템을 탈취하여 왕성하게 증식하며 감염된 세포 밖으로 분출된다. 이때 기하급수적으로 증식된 바이러스들이 빠져나와 주변의 건강한 섬모상피세포와 TypeII 폐포상피세포들로 급속히 침투한다. 감염된 세포들은 강한 염증을 유발하는 사이토카인 물질을 분비할 수 있는 대식세포를 포함한 다양한 염증세포의 침윤, 증식 및 활성화를 유발하고, 이에 따라 이차적 증상(열, 기침, 호흡곤란 등)이 발생하는 것이다.
- [112] 상기 사이토카인(cytokine)은 면역 세포가 분비하는 단백질로서, 대식세포의 증식을 유도하거나 분비 세포 자신의 분화를 촉진함으로써 면역 반응에 관여한다. 호흡기 바이러스 감염으로 인해 사이토카인이 과다하게 분비될 경우, 과도한 면역 반응을 일으켜 체내 조직 또는 장기 손상을 유발하게 되는데, 이를 사이토카인 폭풍 신드롬 (cytokine storm syndrome)이라고 한다. 이러한 사이토카인 폭풍으로 인해 호흡기 바이러스의 감염 이후 조직 손상, 조직 섬유화, 조직 기능 상실 같은 후유증이 남게 된다.
- [113] 코로나바이러스감염증-19 환자에서는 SARS-CoV-2 감염으로 인해 폐 조직 내에서 면역세포 활성화가 일어나며, 특히, 활성화된 단핵구가 혈류를 통해 폐 조직으로 침윤하며, 이로 인해, 바이러스를 제거하는 것과는 별개로, 과도한 면역 반응으로 인한 조직 손상을 일으킨다. 사이토카인 폭풍은 코로나바이러스감염증-19의 완치 이후에도 남는 후유증의 주된 원인이라 할 수 있다.
- [114] 상기 사이토카인은 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)일 수 있고, 구체적인 예로는, 인터류킨(interleukin), 종양 괴사 인자 (tumor necrosis factor), 인터페론(interferon), TGF $\beta$ , GM-CSF, G-CSF 등을 들 수 있다. 인터류킨의 제한되지 않는 예로는, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 등이 있고, 종양 괴사 인자의 제한되지 않는 예로는, TNF- $\alpha$ , TNF $\beta$  등이 있고, 인터페론의 제한되지 않는 예로는 IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$  등을 들 수 있다.
- [115] 본 발명에서 용어, "호흡기 감염 질환의 후유증"은, 호흡기 감염 질환 환자에게서 나타나는, 호흡기 감염 질환의 치료 이후에 독립적으로 나타나는 이상 증상을 의미한다. 구체적으로, 본 발명에서 호흡기 감염 질환의 후유증은 호흡기 바이러스 감염 질환의 후유증, 보다 구체적으로는

코로나바이러스감염증-19(COVID-19)의 후유증을 의미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [116] 본 발명의 호흡기 감염 질환의 후유증은 감염원이 제거된 이후에도 남은 조직의 변형 또는 기능 장애와 같은 병적인 상태를 의미하며, 그 증상으로는 발열, 호흡 곤란, 기침, 폐렴, 폐섬유증, 통증, 근육통, 피로, 염증, 및 신경계 장애 등이 있다. 본 발명에서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증은 사이토카인의 과다한 분비에 의한 조직 손상에 의한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [117] 본 발명에서 용어, "코로나바이러스감염증-19(COVID-19)의 후유증(COVID-19 Sequelae)"은 SARS-CoV-2 감염 이후 환자에게서 나타나는 후유증을 의미한다. 코로나바이러스감염증-19의 경우, 완치 판정을 받은 환자가 만성 피로, 통증, 호흡곤란 등의 지속적인 증상을 호소하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 이와 같은 코로나바이러스감염증-19의 후유증은 만성 코로나 19(Long COVID)라고도 하며, 미국에서는 이러한 코로나바이러스감염증-19의 후유증을 겪는 환자를 '롱하울러(long-hauler)'라고 지칭할 정도로 코로나바이러스감염증-19 뿐만 아니라 이의 후유증에 따른 피해가 심각하다.
- [118] 구체적으로, 코로나바이러스감염증-19 후유증은 발열, 호흡 곤란, 기침, 폐렴, 폐섬유증, 통증, 근육통, 피로, 염증, 및 신경계 장애 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [119] 특히, 코로나바이러스감염증-19 후유증은 호흡기, 특히, 폐의 기능 저하 및/또는 손상으로 나타나는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 염증 및/또는 섬유화가 진행되는 폐에서는 회복이 어려운 조직 손상이 일어나고 그에 따른 기능 손실이 나타나게 되며, 섬유화로 인해 줄어든 폐로 인해 호흡 곤란, 기침, 통증 등이 나타날 수 있다.
- [120] 본 발명의 목적상, 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체는 호흡기 바이러스 감염 질환 또는 코로나바이러스감염증-19의 완치 판정 이전 및/또는 이후 또는 회복기 동안에 항-바이러스 활성과는 별개로, 호흡기 바이러스 감염 환자에게서 나타나는 비정상적인 장기 손상을 막고/막거나, 손상된 장기의 개선 및 회복을 도울 수 있다.
- [121]
- [122] 본 발명에서 용어, 폐렴은 폐의 실질조직 또는 폐포에 염증이 생기는 상태를 의미하고, 구체적으로 호흡기 감염 질환 환자 또는 완치된 환자에게서 나타나는 염증을 의미한다. 본 발명의 목적상, 상기 폐렴은 호흡기 바이러스 감염으로 인한 급성 폐렴을 의미할 수 있고, 이와 같은 염증의 만성화로 인해 폐 조직의 손상 및/또는 섬유화 증상이 나타날 수 있다.
- [123] 코로나바이러스감염증-19의 심각한 후유증으로는 Covid-19 후 폐섬유증이 알려져 있다(post covid 19 pulmonary fibrosis).
- [124] 폐섬유증(pulmonary fibrosis)은 폐에서 여러 가지 스트레스(화학적 자극, 방사선 등)에 의한 손상을 받은 후 창상 치유(wound healing) 과정 중에 정상적인

통제가 불가능한 상태가 되어 조직이 과도한 섬유화된 상태를 말한다. 정상적인 면역 기전이 작동하는 사람에서는 폐기능의 복구를 기대할 수 있으나, 염증(폐렴)이 심한 환자에서는 양쪽 폐에 출혈, 울혈 등이 나타나 원상 복구가 어려워지고 유착이 되면서 섬유화가 발생할 수 있다. 특히, 호흡기 감염 질환 환자에서는 감염에 대응하기 위한 면역 반응이 과도하게 일어나, 섬유화 증상이 후유증으로서 나타나는 경우가 많고, 중등도 이상의 코로나바이러스감염증-19 증상을 겪었던 환자일수록 과도한 면역 반응으로 인한 폐 손상 및 폐 기능 장애와 함께 폐섬유증이 확인되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.

[125] 특히, 코로나바이러스감염증-19 환자에서는 폐의 염증을 억제하는 기능을 갖는 대식세포가 혈액 단핵구 유래 염증 촉진성 대식세포로 대체되고, 폐의 상피 세포나 면역세포에 존재하는 염증복합체가 활성화되어, 중증 폐렴 및 사이토카인 폭풍과 같은 과면역 반응으로 인한 후유증이 남는 것으로 알려져 있다. 이에, 코로나바이러스감염증-19 환자의 후유증을 줄이기 위해서는 과도한 면역 반응을 억제하여 폐 손상 및 섬유화를 억제하는 것이 중요하다.

[126]

[127] 상기 염증복합체(Inflammasome Complex, 또는 Inflammasome)는 다단백질 세포내 복합체로서, 전염증성 사이토카인인 인터루킨-1b(IL-1b) 및 IL-18을 활성화시킬 수 있고, pyroptosis라는 세포 사멸 형태를 유도하는 등 면역 반응에 관여하며, 코로나바이러스감염증-19 환자에서는 염증복합체의 활성화로 인한 과도한 사이토카인 분비 및 사이토카인 폭풍이 일어나 후유증이 남는 것으로 알려져 있다.

[128] 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체는, 상기 염증복합체 생성 및 이의 활성을 억제하고, 코로나바이러스감염증-19 환자에서 대표적으로 발현되는 염증 인자인 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  사이토카인의 분비 및/또는 발현을 감소시킴으로써 코로나바이러스감염증-19 환자에서 바이러스 감염으로 인해 나타나는 사이토카인 폭풍을 막을 수 있으며, 또한, 이를 통해 폐손상과 폐섬유화와 같은 후유증을 개선할 수 있다. 즉, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체는, 호흡기 바이러스 감염으로 인한 과도한 면역 반응을 완화함으로써, 염증 및 섬유화를 동시에 억제하여 호흡기 바이러스 감염 질환의 후유증을 개선시킬 수 있다.

[129]

[130] 본 발명의 목적상, 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 약학적 조성물은 호흡기 감염 질환의 후유증을 갖는 개체에 투여 시 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 것일 수 있다:

[131] (i) 코로나 바이러스 감염에 의한 폐의 염증 완화; 및

[132] (ii) 폐염증을 수반하는 COVID-19 후 폐섬유증의 완화.

[133] 구체적으로, 상기 약학적 조성물은 투여 시 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 것인, 약학적 조성물일 수 있다:

[134] (i) 폐 염증 점수(lung inflammation score) 감소;

- [135] (ii) 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 발현 또는 분비 감소;
- [136] (iii) 폐섬유화 면적 감소; 및
- [137] (iv) 염증복합체(inflammasome complex) 생성 억제.
- [138] 상기 약학적 조성물의 특성은 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 약학적 조성물에 의해 섬유화로 인해 증가되는 폐의 무게가 감소되거나, 섬유 침착 정도가 감소되는 것 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [139] 본 발명에서, 상기 사이토카인은 인터류킨(interleukin), 종양 괴사 인자 (tumor necrosis factor), 및 인터페론(interferon)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있고, 구체적으로, 상기 사이토카인은 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 또는 IFN- $\gamma$ 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [140] 본 발명의 상기와 같은 펩타이드(삼중활성체)의 특성은 COVID-19 후 폐섬유증의 주요 원인인 폐염증을 개선함은 물론 폐섬유화도 직접적으로 개선함으로써 (dual inhibitory action), 코로나바이러스감염증-19 후유증으로 나타나는 Covid-19 후 폐섬유증의 억제 및 개선 효과를 의미하고, 이는 코로나바이러스감염증-19 후유증에 대한 예방 또는 치료 효과 역시 시사한다.
- [141] 이에, 본 발명의 호흡기 감염 질환의 후유증은 Covid-19 후 폐섬유증(post covid-19 pulmonary fibrosis)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [142] 본 발명에서 “Covid-19 후 폐섬유증”은 코로나바이러스감염증-19 환자에서 나타나는 폐섬유증으로서, 코로나바이러스감염증-19의 회복기 동안에 코로나바이러스감염증-19 환자의 폐에서 확인되는 조직의 섬유화를 포함하는 병리 상태를 의미한다. 바이러스 감염으로 인한 폐조직의 염증 및 과도한 면역 반응(사이토카인 폭풍)과 섬유화 등으로 인한 손상이 그 원인으로 추측되고 있으나, 명확한 발병 기전은 밝혀지지 않았으며, 일반적인 폐섬유증이 수개월에서 수년에 걸쳐 발생하는 것과 달리 COVID-19 후 폐섬유증은 수일에서 수개월내에 빠르게 발생할 수 있다는 차이를 보인다.
- [143]
- [144] 한편, 호흡기 감염 질환의 후유증은 미각상실, 의식변화, 경련, 뇌졸중, 뇌출혈, 뇌염, 치매, 섬망증 등 다양한 신경학적 이상 증세를 포함한다. 또한, 중증 감염 환자에서는 우울증, 강박장애, 정신증, 파킨슨병, 알츠하이머병 등의 발병 위험 역시 높은 것으로 알려져 있다.
- [145] 이러한 신경계 장애는 감염원이 직접 신경계에 작용하여 발생하거나(직접 감염), 폐 기능 감소로 인한 두뇌 산소 결핍, 인체의 염증 반응에 의한 신경계 손상 등이 원인으로 추측되고 있다.
- [146] 예를 들어, 감염원의 한 예인 SARS-CoV-2은 안지오텐신 전환효소 2(Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2)에 결합하여 안지오텐신2 (Angiotensin II)가 안지오텐신1 (Angiotensin I)으로 전환되는 작용을 억제함으로써 안지오텐신2의 증가에 의해 혈관이 수축되어 신장, 심장, 뇌 등을 손상시킬 수

있다.

[147] 또는, 감염원(예를 들어, SARS-CoV-2)은 체내에서 과도한 면역 반응을 일으켜 사이토카인이나 여러 염증 물질을 활성화시킬 수 있으며, 대표적으로 사이토카인 폭풍을 유발할 수 있다. 구체적으로, 혈액이 응고되어 혈전이 생겨 뇌졸중을 일으키거나, 신경에 혈관염을 일으켜 신경에 손상을 일으키거나, 직접적으로 사이토카인 폭풍이 뇌혈관 장벽(Blood Brain Barrier, BBB)를 손상시키고 손상된 BBB를 통해 다양한 염증 물질 등이 통과되어 뇌부종 및 뇌손상 등을 일으킬 수 있다고 보고되어 있다. 즉, 감염원의 직접 감염이 아니더라도 과도한 염증 반응의 결과로 뇌를 포함한 신체 다양한 장기에 손상이 일어날 수 있고, 결국 신경계 장애가 호흡기 감염 질환의 후유증으로서 나타나는 것으로 알려져 있다.

[148] 본 발명의 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 약학적 조성물은 호흡기 감염 질환의 후유증을 갖는 개체에서 염증을 완화시킬 수 있으므로, 염증에 의한 중추 신경계 손상을 억제, 지연, 또는 회복시키는 효과를 가질 수 있다.

[149]

[150] 본 발명에서, 상기 약학적 조성물은 호흡기 바이러스 감염으로 인한 사이토카인 폭풍 신드롬 (cytokine storm syndrome), 패혈증, 또는 장기 부전(organ failure)의 상태인 개체에 투여되어 사이토카인의 분비 및/또는 발현을 감소시키고 면역 반응을 억제시키는 것일 수 있고, 상기 약학적 조성물은 호흡기 감염 이후 폐렴, 폐 섬유화 증상이 있는 개체에 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[151]

[152] 본 발명의 약학적 조성물은 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드, 구체적으로는, 서열번호 1 내지 102의 아미노산 서열 중 어느 하나의 서열을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 구성된 펩타이드를 약학적 유효량으로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[153]

[154] 본 발명의 "글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드"는 본 발명에서 "삼중활성체" 또는 "펩타이드"라는 명칭으로도 혼용되어 사용될 수 있다.

[155]

특별히 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 글루카곤, GLP-1, 및 GIP 수용체에 대해 유의한 수준의 활성을 가지는 삼중활성체는 글루카곤, GLP-1, 및 GIP 수용체 중 하나 또는 그 이상의 수용체, 구체적으로 둘 또는 그 이상의 수용체, 보다 구체적으로 세 개의 수용체 모두에 대해 *in vitro* 활성이 해당 수용체의 천연형 리간드 (천연형 글루카곤, 천연형 GLP-1, 및 천연형 GIP) 대비 약 0.001% 이상, 약 0.01% 이상, 약 0.1% 이상, 약 1% 이상, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약



70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상을 나타낼 수 있으나, 유의적으로 활성을 나타내는 범위는 제한 없이 포함된다.

[156] 여기서, 수용체에 대한 활성은, 천연형 대비 수용체에 대한 *in vitro* 활성이 0.001% 이상, 0.01% 이상, 0.1% 이상, 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상, 약 200% 이상을 나타내는 경우를 예로 들 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[157] 본 발명에서 용어, "약"은  $\pm 0.5$ ,  $\pm 0.4$ ,  $\pm 0.3$ ,  $\pm 0.2$ ,  $\pm 0.1$  등을 모두 포함하는 범위로, 약이란 용어 뒤에 나오는 수치와 동등하거나 유사한 범위의 수치를 모두 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[158]

[159] 한편, 본 발명의 조성물에 포함되는 상기 펩타이드는 하기 i) 내지 iii) 중 하나 이상, 둘 이상, 구체적으로 세 개의 활성을 보유하는 것, 구체적으로 유의한 활성을 보유하는 것을 특징으로 한다:

[160] i) GLP-1 수용체의 활성화; ii) 글루카곤 수용체의 활성화; 및 iii) GIP 수용체의 활성화.

[161] 여기서, 수용체를 활성화시킨다는 것은, 천연형 대비 수용체에 대한 *in vitro* 활성이 약 0.1% 이상, 약 1% 이상, 약 2% 이상, 약 3% 이상, 약 4% 이상, 약 5% 이상, 약 6% 이상, 약 7% 이상, 약 8% 이상, 약 9% 이상, 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 50% 이상, 약 60% 이상, 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 100% 이상, 약 150% 이상, 약 200% 이상을 나타내는 경우를 예로 들 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 삼중 활성체의 *in vitro* 활성을 측정하는 방법은 본원 명세서의 실험예 1을 참조할 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[162]

[163] 또한, 상기 펩타이드는 천연형 GLP-1, 천연형 글루카곤 및 천연형 GIP 중 어느 하나 대비 체내 반감기가 증가된 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[164]

[165] 특별히 이에 제한되는 것은 아니나, 이러한 상기 펩타이드는 비자연적으로 발생된 (non-naturally occurring) 것일 수 있다.

[166]

[167] 본원에서 특정 서열번호로 '구성되는' 펩타이드라고 기재되어 있다 하더라도, 해당 서열번호의 아미노산 서열로 이루어진 펩타이드와 동일 혹은 상응하는 활성을 가지는 경우라면 해당 서열번호의 아미노산 서열 앞뒤의 무의미한 서열 추가 또는 자연적으로 발생할 수 있는 돌연변이, 혹은 이의 잠재성 돌연변이 (silent mutation)를 제외하는 것이 아니며, 이러한 서열 추가 혹은 돌연변이를

가지는 경우에도 본원의 범위 내에 속하는 것이 자명하다. 즉, 일부 서열의 차이가 있더라도 일정 수준 이상의 상동성을 나타내며 글루카곤 수용체에 대한 활성을 나타낸다면 본 발명의 범위에 속할 수 있다.

[168]

[169] 예를 들어, 본 발명의 펩타이드는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열로 (필수적으로) 구성되거나, 또는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열과 적어도 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 또는 95% 이상의 서열 동일성을 가지는 펩타이드도 포함할 수 있으며, 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 예방 또는 치료 효과를 갖는 이상, 특정 서열로 제한되지 않는다.

[170]

상기 삼중 활성체의 예로, 서열번호 1 내지 102로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것, 서열번호 1 내지 11, 13 내지 102로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 것, 서열번호 1 내지 11, 13 내지 102로 이루어진 군에서 선택된 아미노산 서열로 (필수적으로) 구성된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[171]

또 하나의 구체예로, 상기 삼중 활성체 펩타이드는 서열번호 21 내지 24, 28, 29, 31, 32, 37, 42, 43, 50, 51 내지 54, 56, 58, 64 내지 73, 75 내지 79, 82, 83, 91, 및 96 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[172]

한 예로, 상기 삼중 활성체 펩타이드는 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 64, 66, 67, 70, 71, 76, 77, 96, 97 및 100 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[173]

또 하나의 예로, 상기 펩타이드는 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 66, 67, 77, 96, 97 및 100 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[174]

[175]

다른 구체적인 양태로서, 상기 삼중 활성체는 서열번호 21, 22, 27, 30 내지 32, 34, 36, 37, 42, 43, 50 내지 56, 58, 64 내지 79, 83, 86, 91, 93, 및 96 내지 102로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[176]

[177]

다른 구체적인 양태로서, 상기 삼중 활성체는 서열번호 21, 22, 31, 32, 37, 42, 43, 50, 53, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 79, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 및 102로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 또는 구성되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[178]

[179]

또는, 상기 아미노산 서열과 적어도 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상,

80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 91% 이상, 92% 이상, 93% 이상, 94% 이상, 또는 95% 이상의 서열 동일성을 가지는 펩타이드도 포함할 수 있으며, 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 예방 또는 치료 효과를 갖는 이상, 특정 서열로 제한되지 않는다.

[180]

[181] 본 발명에서 용어, '상동성(homology)' 또는 '동일성(identity)'은 두 개의 주어진 아미노산 서열 또는 염기 서열과 서로 관련된 정도를 의미하며 백분율로 표시될 수 있다.

[182] 용어 상동성 및 동일성은 종종 상호교환적으로 이용될 수 있다.

[183] 임의의 두 펩타이드 서열이 상동성, 유사성 또는 동일성을 갖는지 여부는 예를 들어, Pearson et al (1988)[Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85]: 2444에서와 같은 디폴트 파라미터를 이용하여 "FASTA" 프로그램과 같은 공지의 컴퓨터 알고리즘을 이용하여 결정될 수 있다. 또는, EMBOSS 패키지의 니들만 프로그램(EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, Rice et al., 2000, Trends Genet. 16: 276-277)(버전 5.0.0 또는 이후 버전)에서 수행되는 바와 같은, 니들만-운치(Needleman-Wunsch) 알고리즘(Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453)이 사용되어 결정될 수 있다. (GCG 프로그램 패키지 (Devereux, J., et al, Nucleic Acids Research 12: 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, FASTA (Atschul, [S.] [F.,] [ET AL, J MOLEC BIOL 215]: 403 (1990); Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, [ED.,] Academic Press, San Diego, 1994, 및 [CARILLO ETA/.] (1988) SIAM J Applied Math 48: 1073을 포함한다). 예를 들어, 국립 생물공학 정보 데이터베이스 센터의 BLAST, 또는 ClustalW를 이용하여 상동성, 유사성 또는 동일성을 결정할 수 있다.

[184] 펩타이드의 상동성, 유사성 또는 동일성은 예를 들어, Smith and Waterman, Adv. Appl. Math (1981) 2:482에 공지된 대로, 예를 들면, Needleman et al. (1970), J Mol Biol. 48: 443과 같은 GAP 컴퓨터 프로그램을 이용하여 서열 정보를 비교함으로써 결정될 수 있다. 요약하면, GAP 프로그램은 두 서열 중 더 짧은 것에서의 기호의 전체 수로, 유사한 배열된 기호(즉, 아미노산)의 수를 나눈 값으로 정의한다. GAP 프로그램을 위한 디폴트 파라미터는 (1) 일진법 비교 매트릭스(동일성을 위해 1 그리고 비-동일성을 위해 0의 값을 함유함) 및 Schwartz and Dayhoff, eds., Atlas Of Protein Sequence And Structure, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979)에 의해 개시된 대로, Gribskov et al(1986) Nucl. Acids Res. 14: 6745의 가중된 비교 매트릭스(또는 EDNAFULL(NCBI NUC4.4의 EMBOSS 버전) 치환 매트릭스); (2) 각 깎을 위한 3.0의 페널티 및 각 깎에서 각 기호를 위한 추가의 0.10 페널티 (또는 깎 개방 페널티 10, 깎 연장 페널티 0.5); 및 (3) 말단 깎을 위한 무 페널티를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명에서 사용된 것으로서, 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 서열들간의 관련성(relevance)를 나타낸다.

[185]

[186] 상기 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는, 펩타이드는 분자 내 가교 (intramolecular bridge)를 포함할 수 있으며 (예컨대, 공유결합적 가교 또는 비공유결합적 가교), 구체적으로 고리를 포함하는 형태일 수 있으며, 예컨대 펩타이드의 16번 및 20번 아미노산 사이에 고리가 형성된 형태일 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[187] 상기 고리의 비제한적인 예로 락탐 가교 (또는 락탐 고리)를 포함할 수 있다.

[188] 또한, 상기 펩타이드는 고리를 포함하도록, 목적하는 위치에 고리를 형성할 수 있는 아미노산을 포함하도록 변형된 것을 모두 포함한다.

[189] 예컨대, 펩타이드의 16번 및 20번 아미노산 쌍이 각각 고리를 형성할 수 있는 글루탐산 또는 리신으로 치환된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[190] 이러한 고리는 상기 펩타이드 내의 아미노산 결 사슬 간에 형성될 수 있으며, 그 예로 리신의 결 사슬과 글루탐산의 결 사슬 간에 락탐 고리가 형성되는 형태일 수 있으나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[191] 이러한 방법들의 조합으로 제조되는 펩타이드의 예로, 천연형 글루카곤과 아미노산 서열이 하나 이상 다르고, N-말단의 아미노산 잔기의 알파-탄소가 제거된, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 보유한 펩타이드 등이 있으나, 이에 제한되지 않으며, 아날로그 제조를 위한 여러 방법들의 조합으로 본 발명에 적용되는 펩타이드를 제조할 수 있다.

[192] 또한, 특별히 이에 제한되지 않으나, 본 발명의 펩타이드는 체내 반감기의 증가를 위해 활성체 분해 효소의 인식작용을 회피하기 위하여 일부 아미노산을 타 아미노산 혹은 비 천연형 화합물로 치환할 수 있다.

[193] 구체적으로, 상기 펩타이드의 아미노산 서열 중 두 번째 아미노산 서열의 치환을 통해 분해효소의 인식 작용을 회피하여 체내 반감기를 증가시킨 펩타이드일 수 있으나, 체내 분해 효소의 인식 작용을 회피하기 위한 아미노산 치환 또는 변경은 제한 없이 포함된다.

[194] 또한, 펩타이드 제조를 위한 이러한 변형은 L-형 혹은 D-형 아미노산, 및/또는 비-천연형 아미노산을 이용한 변형; 및/또는 천연형 서열을 개질, 예를 들어 측쇄 작용기의 변형, 분자 내 공유결합, 예컨대, 측쇄 간 고리 형성, 메틸화, 아실화, 유비퀴틴화, 인산화, 아미노헥산화, 바이오틴화 등과 같이 개질함으로써 변형하는 것을 모두 포함한다.

[195] 또한, 삼중활성체의 아미노 및/또는 카르복시 말단에 하나 또는 그 이상의 아미노산이 추가된 것을 모두 포함한다.

[196] 상기 치환되거나 추가되는 아미노산은 인간 단백질에서 통상적으로 관찰되는 20개의 아미노산뿐만 아니라 비정형 또는 비-자연적 발생 아미노산을 사용할 수 있다. 비정형 아미노산의 상업적 출처에는 Sigma-Aldrich, ChemPep과 Genzyme pharmaceuticals가 포함된다. 이러한 아미노산이 포함된 펩타이드와 정형적인 펩타이드 서열은 상업화된 펩타이드 합성 회사, 예를 들어 미국의 American

- peptide company나 Bachem, 또는 한국의 Anygen을 통해 합성 및 구매 가능하다.
- [197] 아미노산 유도체도 마찬가지로 방식으로 입수할 수 있는데, 그 예를 일부만 들자면 4-이미다조아세트산 (4-imidazoacetic acid) 등을 사용할 수 있다.
- [198] 또한, 본 발명에 따른 삼중활성체는 생체 내의 단백질 절단 효소들로부터 보호하고 안정성을 증가시키기 위하여 이의 N-말단 및/또는 C-말단 등이 화학적으로 수식되거나 유기단으로 보호되거나, 또는 펩타이드 말단 등에 아미노산이 추가되어 변형된 형태일 수 있다.
- [199] 특히, 화학적으로 합성한 삼중활성체의 경우, N- 및 C-말단이 전하를 띠고 있기 때문에, 이러한 전하를 제거하기 위하여 N-말단을 아세틸화 (acetylation) 및/또는 C-말단을 아미드화 (amidation)할 수 있으나, 특별히 이에 제한되지는 않는다.
- [200] 구체적으로, 본 발명의 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단은 아민기(-NH<sub>2</sub>) 또는 카르복실기(-COOH)를 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [201]
- [202] 본 발명에 따른 펩타이드의 C-말단은 아미드화되거나 또는 자유 카르복실기 (-COOH)를 갖는 펩타이드이거나, 또는 C-말단이 변형되지 않은 펩타이드를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [203] 하나의 구체예로, 상기 펩타이드는 C-말단이 아미드화되어 있는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [204] 하나의 구체예로, 상기 펩타이드는 비당쇄화된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [205]
- [206] 본 발명의 펩타이드는 Solid phase 합성법을 통하여 합성될 수 있으며, 재조합 방법으로도 생산 가능하고, 상업적으로 의뢰하여 제조할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [207] 또한, 본 발명의 펩타이드는 그 길이에 따라 이 분야에서 잘 알려진 방법, 예를 들어 자동 펩타이드 합성기에 의해 합성할 수 있으며, 유전자 조작 기술에 의하여 생산할 수도 있다.
- [208] 구체적으로, 본 발명의 펩타이드는 표준 합성 방법, 재조합 발현 시스템, 또는 임의의 다른 당해 분야의 방법에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 펩타이드는, 예를 들어 하기를 포함하는 방법을 포함하는 다수의 방법으로 합성될 수 있다:
- [209] (a) 펩타이드를 고체상 또는 액체상 방법의 수단으로 단계적으로 또는 단편 조립에 의해 합성하고, 최종 펩타이드 생성물을 분리 및 정제하는 방법; 또는
- [210] (b) 펩타이드를 인코딩하는 핵산 작제물을 숙주세포 내에서 발현시키고, 발현 생성물을 숙주 세포 배양물로부터 회수하는 방법; 또는
- [211] (c) 펩타이드를 인코딩하는 핵산 작제물의 무세포 시험관 내 발현을 수행하고, 발현 생성물을 회수하는 방법; 또는
- [212] (a), (b) 및 (c)의 임의의 조합으로 펩타이드의 단편을 수득하고, 이어서 단편을

연결시켜 펩타이드를 수득하고, 당해 펩타이드를 회수하는 방법.

[213]

[214] 이상의 내용은 본 발명의 다른 구체예 혹은 다른 양태에도 적용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[215]

[216] 또한, 상기 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드는, 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드에 이의 생체 내 반감기를 증가시키기 위한 생체적합성 물질이 결합된, 지속형 결합체 형태일 수 있다. 본 명세서에서 상기 생체적합성 물질은 캐리어와 혼용될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물에 포함되는 펩타이드는 지속형 결합체 형태일 수 있다.

[217]

[218] 본 발명에서 상기 펩타이드의 결합체는 캐리어가 결합되지 않은 상기 펩타이드에 비하여 증가된 효력의 지속성을 나타낼 수 있으며, 본 발명에서는 이러한 결합체를 "지속형 결합체" 또는 "결합체"로 지칭한다.

[219]

[220] 본 발명의 구체적인 실시 형태에서, 상기 지속형 결합체는 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드에 생체적합성 물질인 면역글로불린 Fc 영역이 서로 연결된 형태일 수 있다. 구체적으로, 상기 결합체는 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드에 면역글로불린 Fc 영역이 링커를 통하여 공유결합적으로 연결된 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.

[221] 한편, 이러한 결합체는 비자연적인 (non-naturally occurring) 것일 수 있다.

[222]

[223] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 지속형 결합체는 하기 화학식 1로 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[224] [화학식 1]

[225] X - L - F

[226] 단 이 때 X는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고;

[227] L은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커이며,

[228] F는 면역글로불린 Fc 영역이고,

[229] -는 X와 L 사이, L과 F 사이의 공유결합 연결을 나타낸다.

[230]

[231] 상기 화학식 1의 지속형 결합체의 X는 상술한 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드(삼중활성체)일 수 있고, 구체적으로, 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드일 수 있고, 또는, 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열로

필수적으로 구성되거나, 구성된 펩타이드일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[232]

[233] 상기 화학식 1의 지속형 결합체는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 및 면역글로불린 Fc 영역이 서로 링커로 연결된 형태로, 상기 결합체는 면역글로불린 Fc 영역이 결합되지 않은 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드에 비하여 증가된 효력의 지속성을 나타낼 수 있다.

[234]

[235] 본 발명의 결합체는 결합체의 형태에서도 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 유의적인 활성을 나타낼 수 있고, 따라서, 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 예방 또는 치료 효과를 발휘할 수 있다.

[236]

구체적으로, 본 발명의 결합체는 천연형 대비 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및/또는 GIP 수용체에 대한 *in vitro* 활성이 0.01% 이상, 0.1% 이상, 0.2% 이상, 0.5% 이상, 0.7% 이상, 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[237]

본 발명의 목적상, 상기 펩타이드 또는 이의 결합체는 천연형 대비 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및/또는 GIP 수용체에 대한 활성이 0.1% 이상, 0.2% 이상, 0.5% 이상, 0.7% 이상, 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상, 100% 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[238]

[239] 본 발명의 조성물은 (i) 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드, 또는 (ii) 상기 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및 GIP 수용체에 대해 활성을 갖는 펩타이드의 지속형 결합체를 포함하는 것일 수 있으며, 상기 지속형 결합체는 증가된 체내 지속성을 바탕으로, 우수한 호흡기 감염 질환의 후유증에 대한 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[240]

[241] 상기 화학식 1의 지속형 결합체에 있어서 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드인 X와 면역글로불린 Fc 영역의 연결은 물리 또는 화학 결합이거나, 비공유 또는 공유 결합일 수 있으며, 구체적으로 공유 결합일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[242]

또한, 상기 X는 F가 링커(L)를 통해 연결된 것일 수 있다. 보다 구체적으로, X와 L, 및 L과 F는 공유결합으로 서로 연결되는 것일 수 있으며, 이때 상기 결합체는 화학식 1의 순서로, X, L, 및 F가 공유결합을 통하여 각각 연결된 결합체이다.

[243]

[244] 상기 F는 면역글로불린 Fc 영역일 수 있으며, 보다 구체적으로 상기

- 면역글로불린 Fc 영역은 IgG 유래 일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다.
- [245] 본 발명의 구체적인 한 예로, 상기 F(면역글로불린 Fc 영역)는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이량체이며, L의 한 말단이 상기 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 연결되어 있는 구조를 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [246]
- [247] 본 발명에서, "면역글로불린 Fc 영역"은, 면역글로불린의 중쇄와 경쇄 가변영역을 제외한, 중쇄 불변영역 2(CH2) 및/또는 중쇄 불변영역 3(CH3)부분을 포함하는 부위를 의미한다. 상기 면역글로불린 Fc 영역은 본 발명의 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성일 수 있다.
- [248]
- [249] 본 명세서에서 Fc 영역이라고 하면 면역글로불린의 파파인 소화에서 얻는 천연형 서열뿐 아니라 그 유도체, 예컨대 천연 서열 중의 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 변환되어 천연형과 상이하게 된 서열등 변형체까지 망라하여 포함된다. 상기 유도체, 치환체, 변형체는 FcRn에 결합하는 능력을 보유하는 것을 전제로 한다. 본 발명에서, F는 사람 면역글로불린 영역일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 F(면역글로불린 Fc 영역)는, 2개의 폴리펩타이드 사슬이 이황화결합으로 연결되어 있는 구조이며, 상기 두 사슬 중 한 사슬의 질소 원자를 통해서만 연결되어 있는 구조일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 질소 원자를 통한 연결은 리신의 입실론 아미노 원자나 N-말단 아미노기에 환원적 아민화를 통하여 연결될 수 있다.
- [250] 환원적 아민화 반응이란 반응물의 아민기 또는 아미노기가 다른 반응물의 알데히드 (즉, 환원적 아민화가 가능한 작용기)와 반응하여 아민을 생성한 다음, 환원 반응에 의해 아민 결합을 형성시키는 반응을 의미하여, 당해 기술 분야에 널리 알려져 있는 유기합성 반응이다.
- [251] 하나의 구체예로, 상기 F는 그 N-말단 프롤린의 질소 원자를 통하여 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [252] 상기 면역글로불린 Fc 영역은 본 발명의 화학식 1의 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성으로, 구체적으로, 상기 화학식 1에서 F에 해당할 수 있다.
- [253]
- [254] 이러한 면역글로불린 Fc 영역은 중쇄 불변영역에 힌지(hinge) 부분을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [255] 본 발명에서, 면역글로불린 Fc 영역은 N-말단에 특정 힌지 서열을 포함할 수 있다.
- [256] 본 발명의 용어, "힌지 서열"은 중쇄에 위치하여 이황화결합(inter disulfide bond)를 통하여 면역글로불린 Fc 영역의 이량체를 형성하는 부위를 의미한다.
- [257] 본 발명에서, 상기 힌지 서열은 하기의 아미노산 서열을 갖는 힌지 서열 중



일부가 결실되어 하나의 시스테인 잔기만을 갖도록 변이된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[258] Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 103).

[259] 상기 힌지 서열은 서열번호 103의 힌지 서열 중 8번째 또는 11번째 시스테인 잔기가 결실되어 하나의 시스테인 잔기만을 포함하는 것일 수 있다. 본 발명의 힌지 서열은 하나의 시스테인 잔기만을 포함하는, 3 내지 12개의 아미노산으로 구성된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 본 발명의 힌지 서열은 다음과 같은 서열을 가질 수 있다:

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 104),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser-Pro(서열번호 105),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser(서열번호 106),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Pro(서열번호 107),

Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro-Ser(서열번호 108),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 109),

Glu-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 110), Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호

111), Glu-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 112), Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 113),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 114),

Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 115),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 116),

Glu-Ser-Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys(서열번호 117),

Lys-Tyr-Gly-Pro-Pro-Cys-Pro(서열번호 118),

Glu-Ser-Lys-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호 119), Glu-Ser-Pro-Ser-Cys-Pro(서열번호

120), Glu-Pro-Ser-Cys(서열번호 121), Ser-Cys-Pro(서열번호 122).

[260] 더욱 구체적으로는 상기 힌지 서열은 서열번호 113(Pro-Ser-Cys-Pro)또는 서열번호 122(Ser-Cys-Pro)의 아미노산 서열을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[261] 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 힌지 서열의 존재로 면역글로불린 Fc 사슬 두 분자가 이량체를 형성한 형태일 수 있고, 또한, 본 발명의 화학식 1의 결합체는 링커의 일 말단이 이량체의 면역글로불린 Fc 영역의 한 사슬에 연결된 형태일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[262] 본 발명의 용어, "N-말단"은 단백질 또는 폴리펩티드의 아미노 말단을 의미하는 것으로, 아미노 말단의 최말단, 또는 최말단으로부터 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 이상의 아미노산까지 포함하는 것일 수 있다. 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 힌지 서열을 N-말단에 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[263]

[264] 또한 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 천연형과 실질적으로 동등하거나 향상된 효과를 갖는 한, 면역 글로불린의 중쇄와 경쇄 가변영역만을 제외하고,

일부 또는 전체 중쇄 불변영역 1(CH1) 및/또는 경쇄불변영역 1(CL1)을 포함하는 확장된 Fc 영역일 수 있다. 또한, CH2 및/또는 CH3에 해당하는 상당히 긴 일부 아미노산 서열이 제거된 영역일 수도 있다.

- [265] 예컨대, 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 1) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인, 2) CH1 도메인 및 CH2 도메인, 3) CH1 도메인 및 CH3 도메인, 4) CH2 도메인 및 CH3 도메인, 5) CH1 도메인, CH2 도메인, CH3 도메인 및 CH4 도메인 중 1개 또는 2개의 이상의 도메인과 면역글로불린 힌지 영역(또는 힌지 영역의 일부)와의 조합, 6) 중쇄 불변 영역 각 도메인과 경쇄 불변영역의 이량체일 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [266] 본 발명에서, 상기 면역글로불린 Fc 영역은 동일한 기원의 도메인으로 이루어진 단쇄 면역글로불린들로 구성된, 이량체 또는 다량체 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [267]
- [268] 또한, 하나의 구체예로서, 상기 면역글로불린 Fc 영역 F는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이량체(이합체 dimer)이며, 이 때 상기 Fc 영역 이량체 F와 X는 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 하나의 동일한 링커 L을 통하여 공유결합적으로 연결되어 있다. 이 실시 형태의 한 구체예에서, X는 이러한 Fc 영역 이량체 F의 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 링커 L을 통하여 공유결합으로 연결되어 있다. 이 실시 형태의 더욱 구체적인 예시에서, 이러한 Fc 영역 이량체 F의 두 폴리펩타이드 사슬 중 X가 연결된 하나의 폴리펩타이드 사슬에는 한 분자의 X만이 L을 통하여 공유결합적으로 연결되어 있다. 이 실시 형태의 가장 구체적인 예시에서 상기 F는 동종이량체(homodimer)이다.
- [269] 다른 구체예에서, 상기 면역글로불린 Fc 영역 F는 두 개의 폴리펩타이드 사슬로 이루어진 이량체이며, L의 한 말단이 상기 두 폴리펩타이드 사슬 중 하나의 폴리펩타이드 사슬에만 연결되어 있는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [270] 본 발명의 지속형 결합체의 다른 실시 형태에서는, 이량체 형태의 하나의 Fc 영역에 X 두 분자가 대칭적으로 결합하는 것 역시 가능하다. 이때 상기 면역글로불린 Fc 영역과 X는 링커(L)에 의해 서로 연결될 수 있다. 그러나, 상기 기술된 예에 제한되는 것은 아니다.
- [271]
- [272] 또한, 본 발명의 면역글로불린 Fc 영역은 천연형 아미노산 서열뿐만 아니라 이의 서열 유도체를 포함한다. 아미노산 서열 유도체란 천연 아미노산 서열 중의 하나 이상의 아미노산 잔기가 결실, 삽입, 비보전적 또는 보전적 치환 또는 이들의 조합에 의하여 상이한 서열을 가지는 것을 의미한다.
- [273] 예를 들면, IgG Fc의 경우 결합에 중요하다고 알려진 214 내지 238, 297 내지 299, 318 내지 322 또는 327 내지 331번 아미노산 잔기들이 변형을 위해 적당한 부위로서 이용될 수 있다.

- [274] 또한, 이황화 결합을 형성할 수 있는 부위가 제거되거나, 천연형 Fc에서 N-말단의 몇몇 아미노산이 제거되거나 또는 천연형 Fc의 N-말단에 메티오닌 잔기가 부가될 수도 있는 등 다양한 종류의 유도체가 가능하다. 또한, 이펙터 기능을 없애기 위해 보체결합부위, 예로 C1q 결합부위가 제거될 수도 있고, ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) 부위가 제거될 수도 있다. 이러한 면역글로불린 Fc 영역의 서열 유도체를 제조하는 기술은 국제특허공개 제WO 97/34631호, 국제특허공개 제96/32478호 등에 개시되어 있다.
- [275] 분자의 활성을 전체적으로 변경시키지 않는 단백질 및 펩타이드에서의 아미노산 교환은 당해 분야에 공지되어 있다 (H.Neurath, R.L.Hill, The Proteins, Academic Press, New York, 1979). 가장 통상적으로 일어나는 교환은 아미노산 잔기 Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Thy/Phe, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu, Asp/Gly 간의 교환이다. 경우에 따라서는 인산화(phosphorylation), 황화(sulfation), 아크릴화(acrylation), 당화(glycosylation), 메틸화(methylation), 파네실화(farnesylation), 아세틸화(acetylation) 및 아미드화(amidation) 등으로 수식(modification)될 수도 있다.
- [276] 상기 기술한 Fc 유도체는 본 발명의 Fc 영역과 동등한 생물학적 활성을 나타내며 Fc 영역의 열, pH 등에 대한 구조적 안정성을 증대시킨 것일 수 있다.
- [277] 또한, 이러한 Fc 영역은 인간, 소, 염소, 돼지, 마우스, 래빗, 햄스터, 랫트 또는 기니아 피그 등의 동물의 생체 내에서 분리한 천연형으로부터 얻어질 수도 있고, 형질전환된 동물세포 또는 미생물로부터 얻어진 재조합형 또는 이의 유도체일 수 있다. 여기서, 천연형으로부터 획득하는 방법은 전체 면역글로불린을 인간 또는 동물의 생체로부터 분리한 후, 단백질 분해효소를 처리하여 획득하는 방법일 수 있다. 파파인을 처리할 경우에는 Fab 및 Fc로 절단되고, 펩신을 처리할 경우에는 pF'c 및 F(ab)2로 절단된다. 이를 크기 배제 크로마토그래피 (size-exclusion chromatography) 등을 이용하여 Fc 또는 pF'c를 분리할 수 있다. 더 구체적인 실시 형태에서는 인간 유래의 Fc 영역을 미생물로부터 수득한 재조합형 면역글로불린 Fc 영역이다.
- [278] 또한, 면역글로불린 Fc 영역은 천연형 당쇄, 천연형에 비해 증가된 당쇄, 천연형에 비해 감소한 당쇄 또는 당쇄가 제거된 형태일 수 있다. 이러한 면역글로불린 Fc 당쇄의 증감 또는 제거에는 화학적 방법, 효소학적 방법 및 미생물을 이용한 유전 공학적 방법과 같은 통상적인 방법이 이용될 수 있다. 여기서, Fc에서 당쇄가 제거된 면역글로불린 Fc 영역은 보체(c1q)와의 결합력이 현저히 저하되고, 항체-의존성 세포독성 또는 보체-의존성 세포 독성이 감소 또는 제거되므로, 생체 내에서 불필요한 면역 반응을 유발하지 않는다. 이런 점에서 약물의 캐리어로서의 본래의 목적에 보다 부합하는 형태는 당쇄가 제거되거나 비당쇄화된 면역글로불린 Fc 영역이라 할 것이다.
- [279] 본 발명에서 "당쇄의 제거(Deglycosylation)"는 효소로 당을 제거한 Fc 영역을

말하며, 비당쇄화(Aglycosylation)는 원핵동물, 더 구체적인 실시 형태에서는 대장균에서 생산하여 당쇄화되지 않은 Fc 영역을 의미한다.

[280] 한편, 면역글로불린 Fc 영역은 인간 또는 소, 염소, 돼지, 마우스, 래빗, 햄스터, 랫트, 기니아 피그 등의 동물기원일 수 있으며, 더 구체적인 실시 형태에서는 인간기원이다.

[281] 또한, 면역글로불린 Fc 영역은 IgG, IgA, IgD, IgE, IgM 유래 또는 이들의 조합(combination) 또는 이들의 혼성(hybrid)에 의한 Fc 영역일 수 있다. 더 구체적인 실시 형태에서는 인간 혈액에 가장 풍부한 IgG 또는 IgM 유래이며, 보다 더 구체적인 실시 형태에서는 리간드 결합 단백질의 반감기를 향상시키는 것으로 공지된 IgG 유래이다. 더욱 더 구체적인 실시 형태에서 상기 면역글로불린 Fc 영역은 IgG4 Fc 영역이며, 가장 구체적인 실시 형태에서 상기 면역글로불린 Fc 영역은 인간 IgG4 유래의 비-당쇄화된 Fc 영역이나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[282] 또한, 하나의 구체적인 실시 형태에서, 면역글로불린 Fc 영역은 인간 IgG4 Fc의 영역으로서, 각 단량체(monomer)의 3번 아미노산인 시스테인 사이의 이황화 결합(inter-chain 형태)을 통해 2개의 단량체가 연결된 동종이량체(homodimer) 형태일 수 있으며, 이 때 동종이량체의 각 단량체는 독립적으로 35번 및 95번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합 및 141번 및 199번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합, 즉 2개의 내부의 이황화 결합(intra-chain 형태)을 가지거나/가질 수 있다. 각 단량체의 아미노산 수는 221개의 아미노산으로 구성될 수 있으며, 동종이량체를 형성하는 아미노산은 전체 442개의 아미노산으로 이루어질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로 면역글로불린 Fc 절편은 서열번호 123의 아미노산 서열 (221개의 아미노산으로 구성됨)을 갖는 단량체 2개가 각 단량체의 3번 아미노산인 시스테인 사이에 이황화 결합을 통해 동종이량체를 형성하고, 상기 동종이량체의 단량체는 각각 독립적으로 35번 및 95번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합 및 141번 및 199번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합을 형성하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[283] 상기 화학식 1의 F는 서열번호 123의 아미노산 서열인 단량체를 포함하는 것일 수 있으며, 상기 F는 서열번호 123의 아미노산 서열의 단량체의 동종이량체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[284] 하나의 예로, 면역글로불린 Fc 영역은 서열번호 124의 아미노산 서열 (442개의 아미노산으로 구성됨)을 포함하는 동종이량체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[285] 하나의 구체예로, 상기 면역글로불린 Fc 영역과 X는 당쇄화되어 있지 않을 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[286]

[287] 한편, 본 발명에서 면역글로불린 Fc 영역과 관련된 "조합(combination)"이란 이량체 또는 다량체를 형성할 때, 동일 기원 단쇄 면역글로불린 Fc 영역을

암호화하는 폴리펩타이드가 상이한 기원의 단쇄 폴리펩타이드와 결합을 형성하는 것을 의미한다. 즉, IgG Fc, IgA Fc, IgM Fc, IgD Fc 및 IgE의 Fc 영역으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 2개 이상의 영역으로부터 이량체 또는 다량체의 제조가 가능하다.

[288] 본 발명에서 "하이브리드(hybrid)"란 단쇄의 면역글로불린 불변영역 내에 2개 이상의 상이한 기원의 면역글로불린 Fc 영역에 해당하는 서열이 존재함을 의미하는 용어이다. 본 발명의 경우 여러 형태의 하이브리드가 가능하다. 즉, IgG Fc, IgM Fc, IgA Fc, IgE Fc 및 IgD Fc의 CH1, CH2, CH3 및 CH4로 이루어진 그룹으로부터 1개 내지 4개 도메인으로 이루어진 도메인의 하이브리드가 가능하며, 힌지를 포함할 수 있다.

[289] 한편, IgG 역시 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 서브클래스로 나눌 수 있고 본 발명에서는 이들의 조합 또는 이들의 혼성화도 가능하다. 구체적으로는 IgG2 및 IgG4 서브클래스이며, 가장 구체적으로는 보체 의존적 독성(CDC, Complement dependent cytotoxicity)과 같은 이펙터 기능(effector function)이 거의 없는 IgG4의 Fc 절편이다.

[290] 또한, 상술한 결합체는 효력의 지속성이 천연형 GLP-1, GIP, 혹은 글루카곤에 비해, 또는 F가 수식되지 않은 X에 비해 증가된 것일 수 있으며, 이러한 결합체는 상술한 형태뿐만 아니라, 생분해성 나노파티클에 봉입된 형태 등을 모두 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[291]

[292] 한편, 상기 화학식 1에서, 상기 L은 비펩타이드성 링커, 예를 들어 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커일 수 있다.

[293] 본 발명에서 "비펩타이드성 링커"는 반복 단위가 2개 이상 결합된 생체 적합성 중합체를 포함한다. 상기 반복 단위들은 펩타이드 결합이 아닌 임의의 공유결합을 통해 서로 연결된다. 상기 비펩타이드성 링커는 본 발명의 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성일 수 있으며, 상기 화학식 1에서 L에 해당된다.

[294] 본 발명에서 사용될 수 있는 비펩타이드성 링커는 생체 내 단백질 분해 효소에 저항성 있는 중합체이면 제한 없이 사용될 수 있다. 본 발명에서 상기 비펩타이드성 링커는 비펩타이드성 중합체와 혼용되어 사용될 수 있다.

[295] 또한, 상기 F에 해당하는 폴리펩타이드와 결합되는 본 발명의 비펩타이드성 링커는 한 종류의 중합체뿐만 아니라 상이한 종류의 중합체들의 조합이 사용될 수도 있다.

[296]

[297] 하나의 구체적인 실시 형태에서 상기 결합체는 양쪽 말단에 F, 구체적으로 면역글로불린 Fc 영역 및 X, 구체적으로 삼중 활성체와 결합될 수 있는 반응기를 포함하는 비펩타이드성 링커를 통하여 F와 X가 서로 공유결합적으로 연결된 것일 수 있다.

[298] 구체적으로, 본 발명에서 비펩타이드성 링커는 말단에 반응기를 포함하여,

결합체를 구성하는 다른 구성 요소와 반응을 통해 결합체를 형성할 수 있다. 양 말단에 반응성 작용기를 갖는 비펩타이드성 링커가 각 작용기를 통해 상기 화학식 1의 X 및 F와 결합하여 결합체를 형성할 경우, 상기 비펩타이드성 링커 또는 비펩타이드성 중합체는 비펩타이드성 중합체 연결부(linker moiety) 또는 비펩타이드성 링커 연결부로 명명할 수 있다.

[299] 특별히 이에 제한되지 않으나, 상기 비펩타이드성 링커는 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 링커일 수 있고, 또한, 당해 분야에 이미 알려진 이들의 유도체 및 당해 분야의 기술 수준에서 용이하게 제조할 수 있는 유도체들도 본 발명의 범위에 포함된다.

[300] 본 발명에서 "폴리에틸렌 글리콜 링커"는 에틸렌글리콜 반복 단위가 2개 이상 결합된 생체 적합성 중합체를 포함한다. 상기 반복 단위들은 펩타이드 결합이 아닌 임의의 공유결합을 통해 서로 연결된다. 상기 폴리에틸렌 글리콜 링커는 본 발명의 결합체의 모이어티를 이루는 일 구성일 수 있으며, 상기 화학식 1에서 L에 해당된다.

[301] 구체적으로, 상기 L(폴리에틸렌 글리콜 링커)은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커, 예를 들어, 폴리에틸렌글리콜일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 상기 폴리에틸렌글리콜은 에틸렌글리콜 동중 중합체, PEG 공중합체, 또는 모노메틸-치환된 PEG 중합체(mPEG)의 형태를 모두 포괄하는 용어이나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 당해 분야에 이미 알려진 이의 유도체 및 당해 분야의 기술 수준에서 용이하게 제조할 수 있는 유도체들도 본 발명의 범위에 포함된다.

[302]

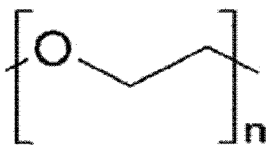
[303] 상기 폴리에틸렌 글리콜 링커는 에틸렌글리콜 반복 단위를 포함하면서, 결합체로 구성되기 이전에는 결합체의 제조에 이용되는 작용기를 말단에 포함하는 것일 수 있다. 본 발명에 따른 지속형 결합체는 상기 작용기를 통해 X와 F가 연결된 형태일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서, 상기 비펩타이드성 링커는 2개, 또는 3개 이상의 작용기를 포함할 수 있고, 각 작용기는 동일하거나, 서로 상이할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[304]

[305] 구체적으로, 상기 링커는 하기 화학식 2로 표시되는 폴리에틸렌글리콜(PEG)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:

[306] [화학식 2]

[307]



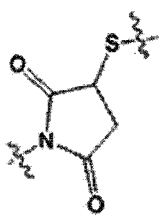
[308] 여기서,  $n = 10$  내지 2400,  $n = 10$  내지 480, 또는  $n = 50$  내지 250이나, 이에 제한되지 않는다.

- [309] 상기 지속형 결합체에서 PEG 모이어티는,  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ -구조 뿐만 아니라 연결 요소와 이  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ - 사이에 개재하는 산소 원자도 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [310]
- [311] 하나의 구체예로, 상기 에틸렌글리콜 반복단위는 그 예로,  $[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n$ 로 표시될 수 있으며,  $n$  값은 자연수로 상기 펩타이드 결합체 내의  $[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n$  부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 0 초과 내지 약 100 kDa이 되도록 정해질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또 하나의 예로, 상기  $n$  값은 자연수로 상기 펩타이드 결합체 내의  $[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n$  부위의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량이 약 1 내지 약 100 kDa, 약 1 내지 약 80 kDa, 약 1 내지 약 50 kDa, 약 1 내지 약 30 kDa, 약 1 내지 약 25 kDa, 약 1 내지 약 20 kDa, 약 1 내지 약 15 kDa, 약 1 내지 약 13 kDa, 약 1 내지 약 11 kDa, 약 1 내지 약 10 kDa, 약 1 내지 약 8 kDa, 약 1 내지 약 5 kDa, 약 1 내지 약 3.4 kDa, 약 3 내지 약 30 kDa, 약 3 내지 약 27 kDa, 약 3 내지 약 25 kDa, 약 3 내지 약 22 kDa, 약 3 내지 약 20 kDa, 약 3 내지 약 18 kDa, 약 3 내지 약 16 kDa, 약 3 내지 약 15 kDa, 약 3 내지 약 13 kDa, 약 3 내지 약 11 kDa, 약 3 내지 약 10 kDa, 약 3 내지 약 8 kDa, 약 3 내지 약 5 kDa, 약 3 내지 약 3.4 kDa, 약 8 내지 약 30 kDa, 약 8 내지 약 27 kDa, 약 8 내지 약 25 kDa, 약 8 내지 약 22 kDa, 약 8 내지 약 20 kDa, 약 8 내지 약 18 kDa, 약 8 내지 약 16 kDa, 약 8 내지 약 15 kDa, 약 8 내지 약 13 kDa, 약 8 내지 약 11 kDa, 약 8 내지 약 10 kDa, 약 9 내지 약 15 kDa, 약 9 내지 약 14 kDa, 약 9 내지 약 13 kDa, 약 9 내지 약 12 kDa, 약 9 내지 약 11 kDa, 약 9.5 내지 약 10.5 kDa, 또는 약 10 kDa일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [312]
- [313] 또한, 하나의 구체적인 실시 형태에서 상기 결합체는 펩타이드(X)와 면역글로불린 Fc 영역(F)이 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커를 통해 공유 결합으로 연결된 구조일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [314] 또한, 하나의 구체적인 실시 형태에서 상기 지속형 결합체는 본 발명의 펩타이드(X)와 면역글로불린 Fc 영역(F)이 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커(L)를 통해 공유 결합으로 연결된 구조일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [315] 본 발명에서 사용될 수 있는 비펩타이드성 링커는 생체 내 단백질 분해 효소에 저항성 있는 에틸렌글리콜 반복단위를 포함하는 중합체이면 제한 없이 사용될 수 있다. 상기 비펩타이드성 중합체의 분자량은 0 초과 약 100 kDa 범위, 약 1 내지 약 100 kDa 범위, 구체적으로 약 1 내지 약 20 kDa 범위, 또는 약 1 내지 약 10 kDa 범위이나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 F에 해당하는 폴리펩타이드와 결합되는 본 발명의 비펩타이드성 링커는 한 종류의 중합체뿐만 아니라 상이한 종류의 중합체들의 조합이 사용될 수도 있다.
- [316] 구체적으로, 상기 비펩타이드성 링커는 F 및 X와 결합하지 않은 상태에서 양

- 말단에 반응기를 갖고, 상기 반응기를 통해 F 및 X와 결합하는 것일 수 있다.
- [317] 하나의 구체예로, 상기 링커의 양 말단은 면역글로불린 Fc 영역의 티올기, 아미노기, 하이드록실기 및 펩타이드(X)의 티올기, 아미노기, 아지드기, 하이드록실기에 결합할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [318] 구체적으로, 상기 링커는 양쪽 말단에 각각 면역글로불린 Fc 영역 및 펩타이드(X)와 결합될 수 있는 반응기, 구체적으로는 면역글로불린 Fc 영역의 시스테인의 티올기; N-말단, 리신, 아르기닌, 글루타민 및/또는 히스티딘에 위치한 아미노기; 및/또는 C-말단에 위치한 하이드록실기와 결합되고, 펩타이드(X)의 시스테인의 티올기; 리신, 아르기닌, 글루타민 및/또는 히스티딘의 아미노기; 아지도리신의 아지드기; 및/또는 하이드록실기와 결합될 수 있는 반응기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [319] 보다 구체적으로, 상기 링커의 반응기는 알데히드 그룹, 말레이미드 그룹 및 석시니미드 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [320]
- [321] 상기에서, 알데히드기로 프로피온 알데히드기 또는 부틸 알데히드기를 예로서 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [322] 상기에서, 석시니미드 유도체로는 석시니미딜 발레르에이트, 석시니미딜 메틸부타노에이트, 석시니미딜 메틸프로피온에이트, 석시니미딜 부타노에이트, 석시니미딜 프로피오네이트, N-하이드록시석시니미드, 히드록시 석시니미딜, 석시니미딜 카르복시메틸 또는 석시니미딜 카보네이트가 이용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [323] 상기 링커는 상기와 같은 반응기를 통해 면역글로불린 Fc 영역인 F 및 펩타이드(삼중활성체)인 X에 연결되어, 링커 연결부로 전환될 수 있다.
- [324] 또한, 알데히드 결합에 의한 환원성 아민화로 생성된 최종 산물은 아미드 결합으로 연결된 것보다 훨씬 안정적이다. 알데히드 반응기는 낮은 pH에서 N-말단에 선택적으로 반응하며, 높은 pH, 예를 들어 pH 9.0 조건에서는 리신 잔기와 공유결합을 형성할 수 있다.
- [325] 또한, 상기 비펩타이드성 링커의 양쪽 말단의 반응기는 서로 동일하거나 또는 서로 상이할 수 있으며, 예를 들어, 양 말단에 알데히드기를 갖거나, 또는, 한쪽 말단에는 말레이미드기를, 다른 쪽 말단에는 알데히드기, 프로피온 알데히드기, 또는 부틸 알데히드기를 가질 수 있다. 그러나, 비펩타이드성 링커의 각 말단에 F, 구체적으로 면역글로불린 Fc 영역과 X가 결합될 수 있다면, 특별히 이에 제한되지 않는다.
- [326] 예를 들어, 상기 비펩타이드성 링커의 한쪽 말단에는 반응기로서 말레이미드기를 포함하고, 다른 쪽 말단에는 알데히드기, 프로피온 알데히드기 또는 부틸 알데히드기 등을 포함할 수 있다.
- [327] 양쪽 말단에 히드록시 반응기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 비펩타이드성



중합체로 이용하는 경우에는 공지의 화학반응에 의해 상기 히드록시기를 상기 다양한 반응기로 활성화하거나, 상업적으로 입수 가능한 변형된 반응기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜을 이용하여 본 발명의 지속형 단백질 결합체를 제조할 수 있다.

- [328] 하나의 구체적인 실시 형태에서 상기 비펩타이드성 중합체는 X의 시스테인 잔기, 보다 구체적으로 시스테인의 -SH 기에 연결되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [329] 예컨대, 상기 X에 해당하는 펩타이드에서 10번 시스테인 잔기, 13번 시스테인 잔기, 15번 시스테인 잔기, 17번 시스테인 잔기, 19번 시스테인 잔기, 21번 시스테인 잔기, 24번 시스테인 잔기, 28번 시스테인 잔기, 29번 시스테인 잔기, 30번 시스테인 잔기, 31번 시스테인 잔기, 40번 시스테인 잔기, 또는 41번 시스테인 잔기에 상기 비펩타이드성 중합체가 연결된 것일 수 있으나, 특별히 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 상기 시스테인 잔기의 -SH 기에 비펩타이드성 중합체의 반응기가 연결될 수 있으며, 반응기에 대해서는 앞서 기술한 내용이 모두 적용된다.
- [330] 구체적으로, 상기 시스테인 잔기의 -SH 기에 비펩타이드성 중합체의 반응기가 연결될 수 있으며, 반응기에 대해서는 앞서 기술한 내용이 모두 적용된다.
- [331]
- [332] 또한, 상기 결합체에서, 비펩타이드성 중합체의 반응기가 면역글로불린 Fc 영역의 N-말단에 위치한 -NH<sub>2</sub>와 연결된 것일 수 있으나, 이는 하나의 일례에 해당한다.
- [333]
- [334] 만약, 말레이미드-PEG-알데히드를 사용하는 경우, 말레이미드 기는 펩타이드의 -SH 기와 티오에테르(thioether) 결합으로 연결하고, 알데히드기는 면역글로불린 Fc의 -NH<sub>2</sub> 기와 환원적 알킬화 반응을 통해 연결할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 이는 하나의 일례에 해당한다.
- [335] 이와 같은 환원적 알킬화를 통하여 PEG의 한쪽 말단에 위치한 산소 원자에 면역글로불린 Fc 영역의 N-말단 아미노기가 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-의 구조를 가지는 링커 작용기를 통해 서로 연결되어, -PEG-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-면역글로불린 Fc와 같은 구조를 형성할 수 있고, 티오에테르 결합을 통하여 PEG의 한쪽 말단이 펩타이드의 시스테인에 위치한 황 원자에 연결된 구조를 형성할 수 있다. 상술한 티오에테르 결합은 의 구조를 포함할 수 있다.

- [336] 그러나, 상술한 예에 특별히 제한되는 것은 아니며, 이는 하나의 일례에

해당한다.

[337] 또한, 상기 결합체에서, 링커의 반응기가 면역글로불린 Fc 영역의 N-말단에 위치한  $-NH_2$ 와 연결될 것일 수 있으나, 이는 하나의 일례에 해당한다.

[338] 또한, 상기 결합체에서, 본 발명에 따른 펩타이드는 반응기를 갖는 링커와 C-말단을 통해 연결될 수 있으나, 이는 하나의 일례에 해당한다.

[339] 본 발명에서 "C-말단"은, 펩타이드의 카르복시 말단을 의미하는 것으로, 본 발명의 목적상 링커와 결합할 수 있는 위치를 말한다. 그 예로, 이에 제한되지는 않으나, C-말단의 최말단 아미노산 잔기뿐만 아니라 C-말단 주위의 아미노산 잔기를 모두 포함할 수 있으며, 구체적으로는 최말단으로부터 첫 번째 내지 20 번째의 아미노산 잔기를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[340]

[341] 또한, 상술한 결합체는 효력의 지속성이 F가 수식되지 않은 X에 비해 증가된 것일 수 있으며, 이러한 결합체는 상술한 형태뿐만 아니라, 생분해성 나노파티클에 봉입된 형태 등을 모두 포함한다.

[342] 한편, 상술한 삼중활성체 및 이의 지속형 결합체와 관련하여, 국제공개특허 WO 2017/116204 및 WO 2017/116205의 전문이 본 명세서의 참고자료로서 포함된다.

[343]

[344] 본 명세서에서 따로 가리키는 바가 없으면, 본 발명에 따른 "펩타이드" 또는 이러한 펩타이드가 생체적합성 물질에 공유결합으로 연결된 "결합체"에 대한 명세서 상세한 설명이나 청구 범위의 기술은 해당 펩타이드 또는 결합체는 물론이고, 해당 펩타이드 또는 결합체의 염(예컨대, 상기 펩타이드의 약학적으로 허용가능한 염), 또는 이의 용매화물의 형태를 모두 포함하는 범주에도 적용된다. 따라서 명세서에 "펩타이드" 또는 "결합체"라고만 기재되어 있더라도 해당 기재 내용은 그 특정 염, 그 특정 용매화물, 그 특정 염의 특정 용매화물에도 마찬가지로 적용된다. 이러한 염 형태는 예를 들어 약학적으로 허용되는 임의의 염을 사용한 형태일 수 있다. 상기 염의 종류는 특별히 제한되지는 않는다. 다만, 개체, 예컨대 포유류에게 안전하고 효과적인 형태인 것이 바람직하나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[345] 상기 염의 종류는 특별히 제한되지는 않는다. 다만, 개체, 예컨대 포유류에게 안전하고 효과적인 형태인 것이 바람직하나, 특별히 이에 제한되는 것은 아니다.

[346] 상기 용어, "약학적으로 허용되는"은 의약학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 또는 알레르기 반응 등을 유발하지 않고 원하는 용도에 효과적으로 사용 가능한 물질을 의미한다.

[347] 본 발명에서 용어, "약학적으로 허용되는 염"이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산,

메탄설펜산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설펜산, 벤젠설펜산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다.

[348] 또한, 본 발명에서 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명에 따른 펩타이드 또는 이의 염이 용매 분자와 복합체를 형성한 것을 말한다.

[349]

[350] 본 발명에 따른 조성물은 펩타이드(삼중활성체) 또는 이의 결합체를 포함하는 것일 수 있고, 구체적으로 약리학적 유효량의 펩타이드 또는 이의 결합체를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 호흡기 감염 질환의 후유증 예방 또는 치료 용도를 갖는 것일 수 있다.

[351]

[352] 본 발명에서 용어 "예방"은 상기 펩타이드 (예컨대 상기 펩타이드 자체 또는 이에 생체적합성 물질이 결합된 지속형 결합체 형태) 또는 이를 포함하는 조성물의 투여로 호흡기 감염 질환의 후유증을 억제 또는 지연시키는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에서, 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방은, 감염원의 억제와는 독립적으로, 감염 개체에서 감염 이후 발생할 수 있는 비정상적인 신체 반응(예를 들어, 장기의 기능 이상 또는 손상 등)을 미리 억제 또는 지연시키는 것을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[353] 본 발명에서 용어 "치료"는 상기 펩타이드 (예컨대 상기 펩타이드 자체 또는 이에 생체적합성 물질이 결합된 지속형 결합체 형태) 또는 이를 포함하는 조성물의 투여로 호흡기 감염 질환의 후유증의 증세가 호전되거나 이롭게 되는 모든 행위를 의미한다. 본 발명에서, 호흡기 감염 질환의 후유증의 치료는, 감염원의 억제와는 독립적으로, 감염 개체에서 감염 이후 발생할 수 있는 비정상적인 신체 반응(예를 들어, 장기의 기능 이상 또는 손상 등)을 회복시키거나 이롭게 하는 것을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[354] 구체적으로, 본 발명에 따른 펩타이드, 지속형 결합체 또는 이를 포함하는 조성물은 과도한 염증 반응을 개선하고 섬유화를 개선함으로써 호흡기 감염 질환의 후유증을 예방 또는 치료할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[355] 본 발명에서, 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료는 호흡기 감염 질환의 완치 판정 이전 및/또는 이후에 이루어질 수 있다.

[356] 본 발명에서 용어 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질(예를 들어, 삼중 활성체 또는 이의 지속형 결합체)을 도입하는 것을 의미하며, 상기 조성물의 투여 경로는 특별히 이에 제한되지 않으나, 상기 조성물이 생체 내 표적에 도달할 수 있는 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있으며, 예를 들어 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여, 피 내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비 내 투여, 폐 내 투여, 또는 직장 내 투여 등이 될 수 있다.

[357]

[358] 본 발명의 글루카곤, GLP-1 및 GIP 수용체 모두에 활성을 갖는 삼중 활성체 또는 이의 지속형 결합체의 사용은 혈중 반감기 및 생체 내 효력 지속 효과의 획기적인 증가로 인해 매일 투여되어야 하는 만성환자에게 투여 횟수를 감소시켜 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 큰 장점이 있다.

[359]

[360] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 담체, 또는 희석제는 비자연적으로 발생된 것일 수 있다.

[361]

본 발명에서 용어 "약학적으로 허용가능한"이란 치료효과를 나타낼 수 있을 정도의 충분한 양과 부작용을 일으키지 않는 것을 의미하며, 질환의 종류, 환자의 연령, 체중, 건강, 성별, 환자의 약물에 대한 민감도, 투여 경로, 투여 방법, 투여횟수, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물 등 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[362]

본 발명의 펩타이드를 포함한 약학적 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 상기 부형제는 특별히 이에 제한되지는 않으나, 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있고, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장화제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다.

[363]

본 발명의 조성물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여 시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서, 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 기타, 용액, 현탁액, 정제, 환약, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형화할 수 있다.

[364]

한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아, 알지네이트, 젤라틴, 인산칼슘, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 스테아르산마그네슘 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 항응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[365]

또한, 본 발명의 약학적 조성물은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제, 멸균된 수용액, 비수성용제, 동결건조제제 및 좌제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 제형을 가질 수 있다.

[366]

또한, 상기 조성물은 약학적 분야에서 통상의 방법에 따라 환자의 신체 내 투여에 적합한 단위 투여형의 제제, 구체적으로는 단백질 의약품의 투여에 유용한 제제 형태로 제형화시켜 당업계에서 통상적으로 사용하는 투여 방법을

이용하여 경구, 또는 피부, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 수막강 내, 심실 내, 폐, 경피, 피하, 복 내, 비강 내, 소화관 내, 국소, 설하, 질 내 또는 직장 경로를 포함하는 비경구 투여 경로에 의하여 투여될 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[367] 또한, 상기 결합체는 생리식염수 또는 유기용매와 같이 약제로 허용된 여러 전달체(carrier)와 혼합하여 사용될 수 있고, 안정성이나 흡수성을 증가시키기 위하여 글루코스, 수크로스 또는 덱스트란과 같은 탄수화물, 아스코르브산(ascorbic acid) 또는 글루타티온과 같은 항산화제(antioxidants), 킬레이트제, 저분자 단백질 또는 다른 안정화제(stabilizers) 등이 약제로 사용될 수 있다.

[368] 본 발명의 다른 측면에서는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드 또는 그 지속형 결합체를 약학적 유효량으로 함유하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[369]

[370] 본 발명의 약학적 조성물의 투여량과 횟수는 치료할 질환, 투여 경로, 환자의 연령, 성별 및 체중 및 질환의 중등도 등의 여러 관련 인자와 함께, 활성성분인 약물의 종류에 따라 결정된다. 구체적으로, 본 발명의 조성물은 상기 삼중 활성체 또는 이를 포함하는 지속형 결합체를 약학적 유효량으로 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[371] 상기 펩타이드 또는 지속형 결합체를 약학적 유효량으로 포함하는 것은, 삼중 활성체 또는 지속형 결합체로 인한 목적하는 약리 활성(예를 들어, 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방, 개선 또는 치료)을 얻을 수 있는 정도를 의미하고, 또한 투여되는 개체에서 독성 또는 부작용이 일어나지 않거나 미미한 수준으로서 약학적으로 허용되는 수준을 의미할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 이와 같은 약학적 유효량은 투여 횟수, 환자, 제형 등을 종합적으로 고려하여 결정될 수 있다.

[372] 본 발명의 지속형 결합체는 kg 당 약 0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.10 mg, 0.11 mg, 0.12 mg, 0.13 mg, 0.14 mg, 0.15mg, 또는 그 이상 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[373]

[374] 특별히 이에 제한되지 않으나, 본 발명의 상기 약학적 조성물은 상기 성분(유효성분)을 0.01 내지 99% 중량 대 부피로 함유할 수 있다.

[375]

[376] 본 발명의 조성물의 총 유효량은 단일 투여량(single dose)으로 환자에게 투여될 수 있으며, 다중 투여량(multiple dose)으로 장기간 투여되는 분할 치료 방법(fractionated treatment protocol)에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 질환의 정도에 따라 유효성분의 함량을 달리할 수 있다. 구체적으로,

본 발명의 펩타이드 또는 이의 지속형 결합체의 바람직한 전체 용량은 하루에 환자 체중 1 kg당 약 0.0001 mg 내지 500 mg일 수 있다. 그러나 상기 펩타이드 또는 이의 결합체의 용량은 약학적 조성물의 투여 경로 및 치료 횟수뿐만 아니라 환자의 연령, 체중, 건강 상태, 성별, 질환의 중증도, 식이 및 배설을 등 다양한 요인들을 고려하여 환자에 대한 유효 투여량이 결정되는 것이므로, 이러한 점을 고려할 때 당분야의 통상적인 지식을 가진 자라면 상기 본 발명의 조성물의 특정한 용도에 따른 적절한 유효 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 본 발명에 따른 약학적 조성물은 본 발명의 효과를 보이는 한 그 제형, 투여 경로 및 투여 방법에 특별히 제한되지 아니한다.

[377] 본 발명의 약학적 조성물은 생체 내 지속성 및 역가가 우수하여, 본 발명의 약학적 제제의 투여 횟수 및 빈도를 현저하게 감소시킬 수 있다.

[378] 한 예로, 본 발명의 약학적 조성물은 1주에 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[379]

[380] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 상기 삼중활성체(펩타이드) 및/또는 삼중활성체의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[381] 상기 삼중활성체 및/또는 삼중활성체의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물, 호흡기 감염 질환의 후유증, 예방 및 치료에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.

[382] 본 발명에서 상기 개체는 호흡기 감염 질환의 후유증이 의심되는 개체로서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증 의심 개체는 호흡기 감염 질환을 가지고 있거나, 호흡기 감염 질환에서 완치되었더라도 비정상적인 신체 상태를 갖거나 가질 수 있는 위험이 있는 인간을 포함한 쥐, 가축 등을 포함하는 포유 동물을 의미하나, 본 발명의 삼중 활성체 및/또는 결합체, 또는 이를 포함하는 상기 조성물로 치료 가능한 개체는 제한 없이 포함된다. 본 발명의 삼중활성체, 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물의 투여로 사이토카인의 분비 및/또는 발현을 억제함으로써 과도한 면역 반응(사이토카인 폭풍)을 억제하고, 폐렴 및 섬유증을 개선할 수 있으므로, 상기 개체는 사이토카인 폭풍, 패혈증, 또는 장기 부전을 갖는 개체일 수 있고, 특히, 호흡기 감염 이후 폐렴, 폐 섬유화 증상이 있는 개체일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[383] 본 발명에서 용어 "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 상기 조성물의 투여 경로는 특별히 이에 제한되지 않으나, 상기 조성물이 생체 내 표적에 도달할 수 있는 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있으며, 예를 들어 복강 내 투여, 정맥 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여, 피 내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비 내 투여, 폐 내 투여, 또는 직장 내 투여 등이 될 수 있다.

- [384] 본 발명의 방법은 상기 삼중활성체 또는 이의 지속형 결합체를 포함하는 약학적 조성물을 약학적 유효량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있으며, 1회 또는 수회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 본 발명의 목적상, 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효량은 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도, 경우에 따라 다른 제제가 사용되는지의 여부를 비롯한 구체적인 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료기간, 구체적 조성물과 함께 사용되거나 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자와 의약 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용하는 것이 바람직하다.
- [385] 이에 제한되지 않으나, 본 발명의 약학적 조성물은 1주에 1회, 2주에 1회, 4주에 1회, 또는 1개월에 1회 투여되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [386]
- [387] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 상기 삼중 활성체 또는 이의 지속형 결합체를 포함하는 조성물의 용도이다. 본 발명의 목적상, 상기 삼중활성체, 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물은 사이토카인 폭풍을 억제하는 효과를 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [388] 상기 삼중 활성체 및/또는 이의 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물, 호흡기 감염 질환의 후유증, 예방 및 치료에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.
- [389]
- [390] 본 발명을 구현하는 다른 하나의 양태는 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 상기 삼중 활성체 또는 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물의 용도를 제공하는 것이다. 본 발명의 목적상, 상기 삼중활성체, 이의 지속형 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물은 사이토카인 폭풍을 억제하는 효과를 가질 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [391] 상기 삼중 활성체 및/또는 이의 결합체, 또는 이를 포함하는 조성물, 호흡기 감염 질환의 후유증, 예방 및 치료에 대해서는 앞서 설명한 바와 같다.
- [392]
- [393] 이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [394]
- [395] **실시예 1: 삼중 활성체의 제조**
- [396]
- [397] GLP-1, GIP 및 글루카곤 수용체에 모두 활성을 나타내는 삼중 활성체를 제조하여, 하기 표 1에 이의 서열을 나타냈다.

[398] [표1]

서열번호	서열	정보
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFIAWLKGC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAWLKGC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAAKQFIAWLKGGPSSGAPPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLKGC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLKGGPSSGAPPPSC	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLKGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLAGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVAWLLAGGPSSGAPPPSC	
11	CAGEGTFTSDLSKYLDLRRQQLFVQWLKAGGPSSGAPPPSHG	
12	CAGEGTFISDLSKYMDEQAVQLFVEWLLMAGGPSSGAPPPSHG	
13	CAGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEWLLAQKPSSGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVEWLKNGGPSSGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQLFIEWLKN	



	NGGPSSGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIEWLL AQKPSSGAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEWLK NTGPSSGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQ <sup>R</sup> DFIEWLKD TGPSSGAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEAQQDFVEWLK DTGPSSGAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	고리 형성
22	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	고리 형성
23	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLLA QKGKKNDWKHNIT	고리 형성
24	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> EFVQWLK NGGPSSGAPPPS	고리 형성
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLDSRAAQDFVQWLLD GGPSSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQWLL DQGGPSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCWLLA QKGKKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLL NTC	고리 형성
30	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AQ <u>K</u> EFVQWLL DTC	고리 형성
31	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AC <u>K</u> EFVQWLLA Q	고리 형성
32	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> AC <u>K</u> DFVQWLL DGGPSSGAPPPS	고리 형성
33	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLA	고리

	QKC	형성
34	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLLA QKC	고리 형성
35	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLN TKC	고리 형성
36	HXQGTFTSDYSKYLCE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLN GGPSSGAPPSG	고리 형성
37	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLN GGPSSGAPPSG	고리 형성
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAWLL AGGPSSGAPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPSC	고리 형성
43	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHCSSGQPPS	고리 형성
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAAQEFVAWLL AGGPSSGAPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAAQDFVAWLL AGGPSSGAPPS	
46	HGQGTFTSDCSKYLDEQHAQEFVAWLLA GGPSSGAPPS	
47	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQEFVAWLL AGGPSSGAPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYLQRAQDFVNWLL AGGPSSGAPPS	
49	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTK	고리 형성
50	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD	고리

	HHPSSGQPPSC	형성
51	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLN TC	고리 형성
52	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLD TC	고리 형성
53	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLA QC	고리 형성
54	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLLA EC	고리 형성
55	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLA QC	고리 형성
56	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLLA QC	고리 형성
57	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLN TC	고리 형성
58	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLLN TKC	고리 형성
59	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>K</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTK	고리 형성
60	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>K</u> H <u>C</u> <u>K</u> DFVNWLL NTK	고리 형성
61	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> A <u>C</u> <u>K</u> DFVNWLL NTK	고리 형성
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPS	고리 형성
65	HXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPS	고리 형성
66	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> RA <u>K</u> DFVQWLL DHPSSGQPPS	고리 형성
67	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> AA <u>K</u> DFVQWLL	고리

	DHHPSSGQPPPS	형성
68	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	고리 형성
69	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>R</u> AA <u>K</u> EFVQWLLD HHPSSGQPPPS	고리 형성
70	YXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
71	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> RAC <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
72	YXQGTFTSDCSKYLD <u>E</u> RAA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
73	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
74	CAXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
75	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
76	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
77	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> DFVQWLL DHHPSSGQPPPS	고리 형성
78	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLD TKC	고리 형성
79	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLLA QKC	고리 형성
80	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLLA EKC	고리 형성
81	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL NTC	고리 형성
82	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLL DTC	고리 형성
83	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQC	고리 형성
84	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLL	고리

	AEC	형성
85	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQC	고리 형성
86	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLL AQC	고리 형성
87	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTC	고리 형성
88	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLL NTKC	고리 형성
89	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQWLL DTKC	고리 형성
90	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQKC	고리 형성
91	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDWLL AEKC	고리 형성
92	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL AQKC	고리 형성
93	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVNWLL AQKC	고리 형성
94	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNWLL NTKC	고리 형성
95	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLC HHPSSGQPPPS	고리 형성
96	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD HCPSSGQPPPS	고리 형성
97	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQWLLD CHPSSGQPPPS	고리 형성
98	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNWLL DHPSSGQPPPS	고리 형성
99	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVNWLL DHPSSGQPPPS	고리 형성
100	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQWLL DQHPSSGQPPPS	고리 형성
101	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVNWLL	고리

	DQHPSSGQPPPSC	형성
102	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKDFVNWLL DQHPSSGQPPPSC	고리 형성

[399]

[400] 상기 표 1에 기재된 서열에서 X로 표기된 아미노산은 비천연형 아미노산인 Aib (2-aminoisobutyric acid)이며, 밑줄로 표시된 아미노산은 밑줄로 표시된 아미노산들이 서로 고리를 형성하는 것을 의미한다. 또한, 상기 표 1에서 CA는 4-이미다조아세틸(4-imidazoacetyl)을 의미한다. 상기 삼중활성체 펩타이드는 필요에 따라, C-말단을 아미드화한 삼중활성체로 이용한다.

[401]

[402] **실시예 2: 삼중 활성체의 지속형 결합체 제조**

[403] 양 말단에 각각 말레이미드기 및 알데히드기를 가지는 10 kDa의 PEG, 즉 말레이미드-PEG-알데히드 (10kDa, NOF, 일본)를 실시예 1의 삼중활성체 (서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77, 및 96)의 시스테인 잔기에 폐길화시키기 위하여, 삼중활성체와 말레이미드-PEG-알데히드의 몰비를 1 : 1 내지 3, 단백질의 농도를 1 내지 5 mg/ml로 하여 저온에서 0.5 내지 3 시간 동안 반응시켰다. 이때, 반응은 50 mM Tris 완충액(pH 7.5)에 20 내지 60% 아이소프로판올이 첨가된 환경 하에서 수행되었다. 반응이 종료된 후, 상기 반응액을 SP 세파로스 HP(GE healthcare, 미국)에 적용하여 시스테인에 모노-폐길화된 삼중활성체를 정제하였다.

[404]

다음으로, 상기 정제된 모노-폐길화된 삼중활성체와 면역글로블린 Fc(서열번호 123의 동종이량체)를 몰 비 1 : 1 내지 5, 단백질의 농도 10 내지 50 mg/ml로 하여 4 내지 8°C에서 12 내지 18시간 동안 반응시켰다. 반응은 100 mM 인산칼륨 완충액 (pH 6.0)에 환원제인 10 내지 50 mM 소듐 시아노보로하이드라이드와 10 내지 30 % 아이소프로판올이 첨가된 환경 하에서 수행되었다. 반응이 종료된 후, 상기 반응액을 부틸 세파로스 FF 정제 컬럼(GE healthcare, 미국)과 Source ISO 정제 컬럼(GE healthcare, 미국)에 적용하여, 삼중활성체와 면역글로블린 Fc를 포함하는 결합체를 정제하였다. 정제된 이 지속형 결합체는 분자 내에서 삼중활성체 펩타이드, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 링커와 Fc 이량체가 1:1:1의 몰 비로 공유결합 연결된 구조이며, PEG 링커는 Fc 이량체의 두 폴리펩타이드 사슬 중 한 사슬에만 연결되어 있다.

[405]

한편, 상기 면역글로블린 Fc는 서열번호 123의 아미노산 서열 (221개의 아미노산으로 구성됨)을 갖는 단량체 2개가 각 단량체의 3번 아미노산인 시스테인 사이에 이황화 결합을 통해 동종이량체를 형성하고, 상기 동종이량체의 단량체는 각각 독립적으로 35번 및 95번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합 및 141번 및 199번의 시스테인 간의 내부의 이황화 결합이 형성된 것이다.

- [406] 제조 후 역상 크로마토그래피, 크기배제 크로마토그래피 및 이온교환 크로마토그래피로 분석한 순도는 95 % 이상이었다.
- [407] 여기서, 서열번호 21의 삼중활성체의 C-말단을 아미드화한 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG 링커를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 21과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 21의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [408] 여기서, 서열번호 22의 삼중활성체의 C-말단을 아미드화한 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG 링커를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 22와 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 22의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [409] 여기서, 서열번호 42의 삼중활성체의 C-말단을 아미드화한 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 42와 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 42의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [410] 여기서, 서열번호 43의 삼중활성체의 C-말단을 아미드화한 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 43과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 43의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [411] 여기서, 서열번호 50의 삼중활성체의 C-말단을 아미드화한 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 50과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 50의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [412] 여기서, 서열번호 77의 삼중활성체의 C-말단을 아미드화한 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 77와 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 77의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.
- [413] 여기서, 서열번호 96의 삼중활성체의 C-말단을 아미드화한 삼중활성체 및 면역글로불린 Fc가 PEG를 통하여 연결된 결합체를, '서열번호 96과 면역글로불린 Fc를 포함하는 결합체' 혹은 '서열번호 96의 지속형 결합체'로 명명하였고, 이들은 본원에서 혼용되어 사용될 수 있다.

[414]

[415] **실험예 1: 삼중 활성체 및 이의 지속형 결합체의 *in vitro* 활성 측정**

[416] 상기 실시예 1 및 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 활성을 측정하기 위해 GLP-1 수용체, 글루카곤(GCG) 수용체, 및 GIP 수용체가 각각 형질전환된 세포주를 이용하여 *in vitro*에서 세포 활성을 측정하는 방법을 이용하였다.

[417]

[418] 상기 각 세포주는 CHO (chinese hamster ovary)에 인간 GLP-1 수용체, 인간 GCG

수용체 및 인간 GIP 수용체 유전자를 각각 발현하도록 형질 전환된 것으로서, GLP-1, GCG 및 GIP의 활성을 측정하기에 적합하다. 따라서, 각 부분에 대한 활성을 각각의 형질 전환 세포주를 이용하여 측정하였다.

[419]

[420] 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 GLP-1 활성 측정을 위해 인간 GLP-1을 50 nM 부터 4배씩 0.000048 nM까지 연속적으로 희석하고, 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체를 400 nM 부터 4배씩 0.00038 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GLP-1 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 $\mu$ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 $\mu$ l씩 추가 한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액 (cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 $\mu$ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포용해물을 LANCE cAMP kit (PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC<sub>50</sub>값을 산출한 후, 상호 비교하였다. 인간 GLP-1 대비 상대 역가는 하기 표 2와 표 3에 나타내었다.

[421]

[422] 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 GCG 활성 측정을 위해 인간 GCG을 50 nM 부터 4배씩 0.000048 nM까지 연속적으로 희석하고, 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체를 400 nM 부터 4배씩 0.00038 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GCG 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 $\mu$ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 $\mu$ l씩 추가한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액 (cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 $\mu$ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포용해물을 LANCE cAMP kit (PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC<sub>50</sub>값을 산출한 후, 상호 비교하였다. 인간 GCG 대비 상대 역가는 하기 표 2와 표 3에 나타내었다

[423]

[424] 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체의 GIP 활성 측정을 위해 인간 GIP을 50 nM 부터 4배씩 0.000048 nM까지 연속적으로 희석하고, 상기 실시예 1과 2에서 제조된 삼중활성체와 이의 지속형 결합체를 400 nM 부터 4배씩 0.00038 nM까지 연속적으로 희석하였다. 상기 배양된 인간 GIP 수용체가 발현된 CHO 세포에서 배양액을 제거하고 연속적으로 희석된 각 물질들을 5 $\mu$ l씩 상기 세포에 첨가한 다음, cAMP 항체가 포함된 완충액을 5 $\mu$ l씩 추가 한 뒤 15분 동안 상온에서 배양하였다. 그런 다음 세포용해완충액 (cell lysis buffer)이 포함된 detection mix를 10 $\mu$ l씩 가하여 세포를 용해시키고, 90분 동안 상온에서 반응시켰다. 상기 반응이 완료된 세포용해물을 LANCE cAMP kit



(PerkinElmer, USA)에 적용하여 측정된 cAMP를 통해 EC<sub>50</sub>값을 산출한 후, 상호 비교하였다. 인간 GIP 대비 상대 역가는 하기 표 2와 표 3에 나타내었다.

[425]

[426] [표2]

삼중활성체의 상대적 역가 비율

서열번호	천연형 펩타이드 대비 <i>in vitro</i> 활성 (%)		
	vs GLP-1	vs Glucagon	vs GIP
1	3.2	<0.1	<0.1
2	5.9	<0.1	<0.1
3	1.8	<0.1	<0.1
4	8.5	<0.1	<0.1
5	42.1	<0.1	<0.1
6	17.0	<0.1	<0.1
7	13.7	<0.1	<0.1
8	14.2	0.10	<0.1
9	32.1	0.13	<0.1
10	46.0	<0.1	<0.1
11	1.4	<0.1	<0.1
12	0.4	<0.1	<0.1
13	< 0.1	< 0.1	< 0.1
14	28.0	< 0.1	< 0.1
15	79.2	<0.1	<0.1
16	2.1	< 0.1	< 0.1
17	0.2	< 0.1	< 0.1
18	<0.1	<0.1	<0.1
19	<0.1	<0.1	<0.1
20	<0.1	<0.1	<0.1
21	17.8	267	22.7
22	20.1	140	59.7
23	4.01	9.3	<0.1
24	41.2	9.3	< 0.1
25	82.6	0.1	<0.1
26	64.5	0.2	<0.1
27	83.1	0.8	0.9

28	17.2	1.6	<0.1
29	38.5	6.0	<0.1
30	142	0.7	0.8
31	135	2.2	2.4
32	151	1.7	8.8
33	24.5	<0.1	10.4
34	19.1	0.92	0.6
35	7.5	<0.1	1.3
36	37.4	0.39	0.2
37	236	6.21	2.2
38	2.3	-	-
39	13.9	0.53	<0.1
40	75.2	<0.1	<0.1
41	34.3	<0.1	<0.1
42	33.9	205.8	7.8
43	12.6	88.4	3.70
44	1.3	<0.1	<0.1
45	6.6	< 0.1	< 0.1
46	1.4	< 0.1	< 0.1
47	2.4	< 0.1	< 0.1
48	1.5	< 0.1	< 0.1
49	29.8	<0.1	3.3
50	67.4	50.5	2.7
51	14.4	2.0	0.1
52	44.1	7.5	0.3
53	161	8.4	1.3
54	30.6	1.4	0.1
55	27.1	0.7	2.4
56	57.9	4.9	0.8
57	11.7	<0.1	0.3
58	39.1	2.6	0.2

59	40.3	<0.1	4.0
60	106.2	<0.1	8.2
61	59.8	<0.1	2.8
62	5.2	<0.1	<0.1
63	15.3	<0.1	<0.1
64	64.6	60.1	92.9
65	95.4	25.2	11.6
66	15.8	172	17.2
67	28.5	46.2	39.8
68	27.9	8.8	107
69	24.3	9.6	62.8
70	15.1	71.3	64.4
71	90.1	12.7	94.7
72	11.5	1.0	1.6
73	22.6	5.4	3.0
74	12.9	0.9	1.0
75	35.1	8.5	18.0
76	10.3	47.6	11.7
77	38.7	12.2	35.5
78	51.0	14.0	0.12
79	41.5	4.9	1.4
80	8.1	0.0	0.1
81	7.8	0.3	<0.1
82	9.5	1.1	<0.1
83	47.3	1.3	0.4
84	4.2	<0.1	<0.1
85	4.3	<0.1	0.3
86	28.4	0.4	0.2
87	0.9	<0.1	<0.1
88	9.6	0.3	<0.1
89	7.1	0.7	<0.1

90	7.4	<0.1	<0.1
91	31.9	16.8	0.3
92	0.8	<0.1	0.4
93	5.7	0.3	0.7
94	0.5	<0.1	<0.1
95	2.1	0.4	<0.1
96	34.4	194.8	5.2
97	10.5	62.8	2.6
98	28.1	8.2	47.1
99	20.9	14.9	57.7
100	42.2	12.7	118.5
101	23.2	13.9	40.1
102	23.3	29.5	58.0

[427] [표3]

삼중활성체 지속형 결합체의 상대적 역가 비율

지속형 결합체	천연형 펩타이드 대비 in vitro 활성 (%)		
	vs GLP-1	vs Glucagon	vs GIP
21	0.1	1.6	0.2
22	0.1	0.9	0.5
42	3.1	23.1	1.2
43	2.1	13.5	0.6
50	15.4	6.9	0.7
77	6.7	1.7	6.6
96	0.3	4.0	0.3

[428]

[429] 상기에서 제조한 신규한 삼중활성체 지속형 결합체는 GLP-1 수용체, GIP 수용체 및 글루카곤 수용체를 모두 활성화시킬 수 있는 삼중 활성체로 기능을 가지는 바, 호흡기 감염 질환의 후유증의 치료제 물질로 이용될 수 있다.

[430]

[431] 실험예 2: SARS-CoV-2 감염사이토카인 폭풍 유도에 따른 급성 폐 염증 개선효과

[432]

- [433] 상기 실시예에서 제조된 서열번호 42의 지속형 결합체의 SARS-CoV-2 감염에 따른 폐 염증 (lung inflammation) 개선효능을 확인코자, SARS-CoV-2를 감염시켜 급성 폐 염증 (acute lung inflammation)을 유발시킨 햄스터 모델 (SYRIAN HAMSTER, RjHAN:aura, 중앙실험동물센터)을 사용하였다.
- [434] 먼저, 계대배양한 SARS-CoV-2를  $10^3$  TCID<sub>50</sub>/mL (PBS)로 준비한 후, 해당 바이러스 용액 120  $\mu$ L를 햄스터 비강에 점적하여 흡입에 의한 바이러스 감염을 유도하였다. SARS-CoV-2를 감염시킨 햄스터 모델을 부형제 대조군, 서열번호 42의 지속형 결합체 투여군으로 나누었고, 2일 간격으로 반복투여를 진행하였다.
- [435]
- [436] 첫번째 시험에서는 2회 반복투여 후 부검으로 각 햄스터의 폐 조직을 취하였고, 염증 관련 사이토카인 (cytokine)인 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 및 IFN- $\gamma$ 의 발현정도를 정량 PCR을 통하여 평가하였다.
- [437] 그 결과, 서열번호 42의 지속형 결합체 투여 시 부형제 대조군 대비 폐조직 내 염증 관련 사이토카인들의 발현이 감소함을 확인할 수 있었다 (도 1의 A,  $††p < 0.01$  vs. SARS-CoV-2, vehicle by unpaired t-test).
- [438]
- [439] 두번째 시험에서는 SARS-CoV-2를 감염시킨 햄스터 모델에 부형제 혹은 서열번호 42의 지속형 결합체를 4회 반복투여 후 폐조직을 취하였고, H&E 염색을 통하여 조직의 염증 정도를 평가하였다. 음성 대조군으로는 SARS-CoV-2 감염 및 서열번호 42의 지속형 결합체를 투여하지 않은 군을 사용하였다.
- [440] 그 결과, 도 1의 A의 결과와 유사하게 서열번호 42의 지속형 결합체 투여군에서 부형제 대조군 대비 유의적인 폐 염증 점수 (lung inflammation score)의 감소를 확인할 수 있었다 (도 1의 B,  $†††p < 0.001$  vs. SARS-CoV-2, vehicle by unpaired t-test).
- [441]
- [442] 이러한 결과로부터, 서열번호 42의 지속형 결합체가 체내에서 염증 반응에 관여하는 사이토카인의 수준을 낮출 수 있으며, 이로 인해 염증을 개선할 수 있음을 확인하였다. 이는, 본 발명에 따른 지속형 결합체가 사이토카인 폭풍을 억제할 수 있고, 과도한 면역 반응을 억제하여 COVID-19 후유증으로 알려진 급성 폐 염증을 효과적으로 개선하고, 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.
- [443]
- [444] **실험예 3: 사이토카인 폭풍 유도에 따른 폐섬유증 개선효과**
- [445]
- [446] 과도한 급성 폐 염증을 통해 폐 섬유화를 유발시킨 LPS (lipopolysaccharide) 햄스터 모델을 사용, 서열번호 42의 지속형 결합체의 폐 섬유화 개선효능을 평가하고자 하였다.
- [447]

[448] 먼저, 햄스터에 100 ~ 200  $\mu\text{g}$ 의 LPS를 0일차 → 1일차 → 3일차에 걸쳐 기관내 (intratracheal) → 복강내 (intraperitoneal) → 기관내 주사로 주입하였다. LPS를 주입한 햄스터는 부형제 대조군, 서열번호 42의 지속형 결합체 투여군으로 나누었고, 2일 간격으로 반복투여를 진행하였다. 6회 반복투여 후 11일차에 부검으로 각 햄스터의 폐조직을 취하였고, MT (Masson-trichrom) 염색을 통하여 조직의 섬유화 정도를 평가하였다. 음성 대조군으로는 LPS 주입 및 서열번호 42의 지속형 결합체를 투여하지 않은 군을 사용하였다. 그 결과, 서열번호 42의 지속형 결합체 투여 시 부형제 대조군 대비 폐조직 내 섬유화 면적 (fibrosis area)이 유의적으로 감소함을 확인하였다 (도 2, †~†† $p < 0.05 \sim 0.01$  vs. LPS, vehicle by unpaired t-test).

[449] 이러한 결과로부터, 서열번호 42의 지속형 결합체가 폐 섬유화를 억제할 수 있음을 확인하였다.

[450]

[451] 상기 실시예의 실험 결과를 종합적으로 고려할 때, 서열번호 42의 지속형 결합체로 대표되는 본 발명에 따른 지속형 결합체가 SARS-CoV-2 감염으로 인한 과도한 폐 염증 반응을 개선함으로써, COVID-19의 대표적인 후유증인 폐섬유증까지 효과적으로 개선할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[452]

[453] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

## 청구범위

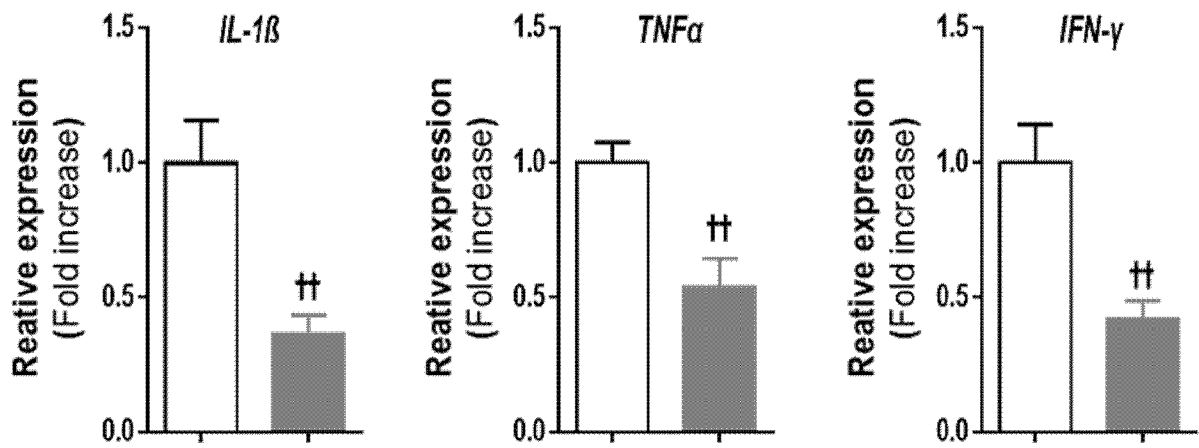
- [청구항 1] 호흡기 감염 질환의 후유증의 예방 또는 치료를 위한 약학적 조성물로서, 약학적으로 허용되는 부형제와 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드를 약학적 유효량으로 포함하는 약학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 지속형 결합체의 형태이고, 상기 지속형 결합체는 하기 화학식 1로 표시되는 약학적 조성물:  
[화학식 1]  
X - L - F  
단 이 때 X는 서열번호 1 내지 102 중 어느 하나의 아미노산 서열의 펩타이드이고;  
L은 에틸렌글리콜 반복 단위를 함유하는 링커이며,  
F는 면역글로불린 Fc 영역이고,  
-는 X와 L 사이, L과 F 사이의 공유결합 연결을 나타낸다.
- [청구항 3] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 호흡기 감염 질환은 호흡기 바이러스에 의한 감염 질환인, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 호흡기 바이러스는 아데노바이러스(adenovirus), 백시니아 바이러스(vaccinia virus), 헤르페스 단순 바이러스(herpes simplex virus), 파라인플루엔자 바이러스(parainfluenza virus), 라이노 바이러스(rhinovirus), 수두바이러스(varicella Zoster Virus), 홍역 바이러스(measle virus), 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 뎅기바이러스(Dengue virus), HIV(human immunodeficiency virus), 인플루엔자 바이러스, 코로나바이러스(coronavirus), 중증급성 호흡기 증후군 바이러스(severe acute respiratory syndrome associated virus; SARS-associated virus), 및 중동 호흡기 증후군 코로나바이러스(middle east respiratory syndrome coronavirus; MERS-CoV)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인, 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제3항에 있어서, 상기 호흡기 바이러스는 SARS-CoV-2인, 약학적 조성물.
- [청구항 6] 제3항에 있어서, 상기 호흡기 바이러스는 변이형 바이러스인, 약학적 조성물.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 변이형 호흡기 바이러스는 상기 호흡기 바이러스와 동일한 후유증을 유발하는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 변이형 호흡기 바이러스는 SARS-CoV-2 알파 변이 바이러스(B.1.1.7 계통), SARS-CoV-2 베타 변이 바이러스(B.1.351 계통), SARS-CoV-2 감마 변이 바이러스(P.1 계통), 및 SARS-CoV-2 델타 변이 바이러스(B.1.617.2 계통)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인, 약학적 조성물.



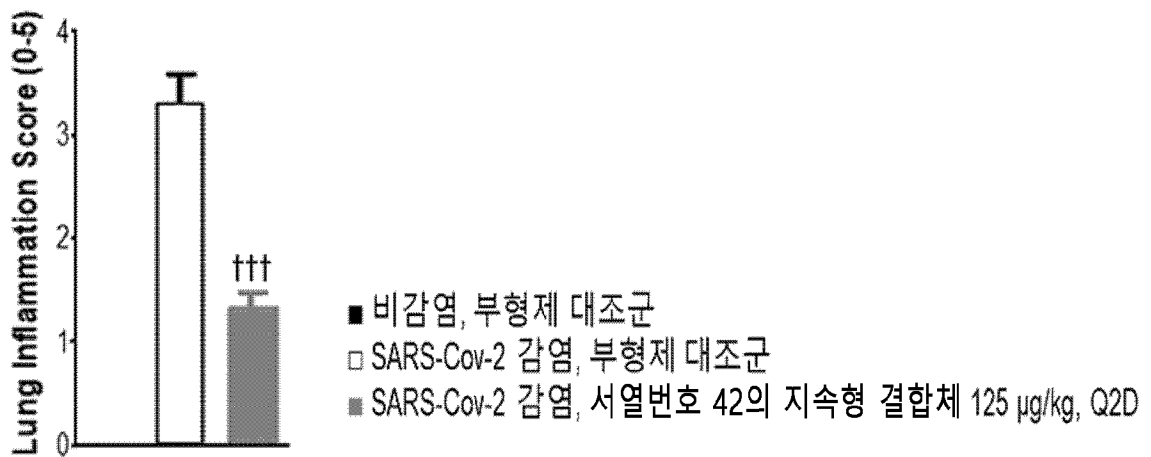
- [청구항 9] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증은 발열, 호흡 곤란, 기침, 폐렴, 폐섬유증, 통증, 근육통, 피로, 염증, 및 신경계 장애로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인, 약학적 조성물.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증은 사이토카인의 과도한 분비에 의한 조직 손상에 의한 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 11] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 호흡기 감염 질환의 후유증은 Covid-19 후 폐섬유증(post covid-19 pulmonary fibrosis)인, 약학적 조성물.
- [청구항 12] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 투여 시 하기 특성 중 하나 이상을 갖는 것인, 약학적 조성물:  
 (i) 폐 염증 점수(lung inflammation score) 감소;  
 (ii) 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 발현 또는 분비 감소;  
 (iii) 폐섬유화 면적 감소; 및  
 (iv) 염증복합체(inflammasome complex) 생성 억제.
- [청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 사이토카인은 인터류킨(interleukin), 종양 괴사 인자 (tumor necrosis factor), 및 인터페론(interferon)으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 이상인, 약학적 조성물.
- [청구항 14] 제12항에 있어서, 상기 사이토카인은 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , 또는 IFN- $\gamma$ 인, 약학적 조성물.
- [청구항 15] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 호흡기 바이러스 감염으로 인한 사이토카인 폭풍 신드롬(cytokine storm syndrome), 패혈증, 또는 장기 부전(organ failure)의 상태인 개체에 투여되는 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 16] 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 펩타이드는 서열번호 21, 22, 42, 43, 50, 77과 96으로 이루어진 군으로부터 선택하는 아미노산 서열을 포함하는 약학적 조성물.

[도1]

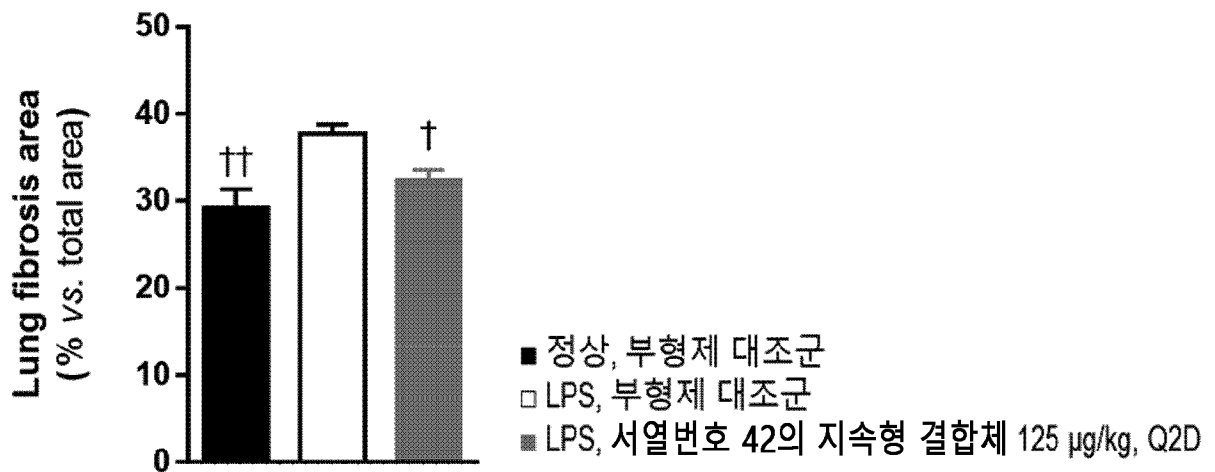
A.



B.



[도2]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2021/014485**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 38/16(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 38/16(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61K 47/56(2017.01); A61K 47/68(2017.01); A61P 11/00(2006.01); C07K 14/605(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 호흡기 감염 질환(respiratory infection disease), 부형제(excipient), 글루카곤 수용체 작용제(glucagon receptor agonist), 위 억제 펩타이드(gastric inhibitory peptide, GIP), 글루카곤-유사 펩타이드 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1), 삼중 작용제(triple agonist)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2017-0080522 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 10 July 2017 (2017-07-10) See entire document.	1-16
A	KR 10-2020-0038878 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 14 April 2020 (2020-04-14) See entire document.	1-16
A	US 2015-0322129 A1 (SANOFI) 12 November 2015 (2015-11-12) See entire document.	1-16
A	CHEE, Y. J. et al. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation. September 2020, vol. 11, no. 5, pp. 1104-1114. See entire document.	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>11 February 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>14 February 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/KR <b>Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208</b> Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2021/014485**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	김혜순. Coronavirus Disease 2019 환자의 당뇨병 관리: 예후 및 임상적 고려사항들. Journal of Korean Diabetes. September 2020, vol. 21, no. 3, pp. 120-125 (KIM, Hye Soon. Management of Diabetes in Coronavirus Disease 2019: Prognosis and Practical Issues.) See entire document.	1-16
PX	WO 2021-145552 A1 (HANMI PHARM. CO., LTD.) 22 July 2021 (2021-07-22) See claims 1, 5, 9-14 and 18; and paragraph [0465].	1-16

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
  - a.  forming part of the international application as filed:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
    - on paper or in the form of an image file.
  - b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
  - c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
    - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
    - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2021/014485**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2017-0080522 A	10 July 2017	AU 2016-382393 A1	02 August 2018
		AU 2016-382393 B2	04 July 2019
		AU 2016-382394 A1	02 August 2018
		AU 2016-382394 B2	04 July 2019
		AU 2019-203888 A1	20 June 2019
		AU 2019-203888 B2	13 May 2021
		AU 2019-203891 A1	20 June 2019
		AU 2019-203891 B2	13 May 2021
		CN 108699125 A	23 October 2018
		CN 109071624 A	21 December 2018
		EP 3398961 A1	07 November 2018
		EP 3398962 A1	07 November 2018
		HK 1255834 A1	30 August 2019
		HK 1258177 A1	08 November 2019
		JP 2019-504055 A	14 February 2019
		JP 2019-504057 A	14 February 2019
		JP 2020-128428 A	27 August 2020
		JP 2020-171287 A	22 October 2020
		JP 6712322 B2	17 June 2020
		JP 6712323 B2	17 June 2020
		KR 10-2017-0080521 A	10 July 2017
		KR 10-2019-0060749 A	03 June 2019
		KR 10-2019-0062344 A	05 June 2019
		KR 10-2019-0104958 A	11 September 2019
		KR 10-2019-0105542 A	17 September 2019
		KR 10-2020-0095436 A	10 August 2020
		KR 10-2020-0096184 A	11 August 2020
		KR 10-2179391 B1	16 November 2020
		KR 10-2179392 B1	16 November 2020
		KR 10-2285377 B1	04 August 2021
		KR 10-2285378 B1	04 August 2021
		MX 2018008027 A	29 November 2018
		MX 2018008128 A	06 December 2018
		SG 11201805573 A	30 July 2018
		SG 11201805586 A	30 July 2018
		TN 2018000228 A1	04 October 2019
		TN 2018000231 A1	04 October 2019
		TW 201730207 A	01 September 2017
		TW 201737945 A	01 November 2017
		TW 1731015 B	21 June 2021
		US 10370426 B2	06 August 2019
		US 10400020 B2	03 September 2019
		US 10981967 B2	20 April 2021
		US 2018-0311315 A1	01 November 2018
		US 2019-0002520 A1	03 January 2019
		US 2019-0153060 A1	23 May 2019
		US 2019-0218269 A1	18 July 2019
		US 2021-0188937 A1	24 June 2021
		WO 2017-116204 A1	06 July 2017
		WO 2017-116205 A1	06 July 2017

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2021/014485**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				ZA 201804997 B	29 May 2019
				ZA 201804998 B	29 May 2019
KR	10-2020-0038878	A	14 April 2020	AU 2019-352799 A1	13 May 2021
				BR 112021006477 A2	13 July 2021
				CA 3115193 A1	09 April 2020
				CN 113164559 A	23 July 2021
				EP 3862019 A1	11 August 2021
				US 2021-0338779 A1	04 November 2021
				WO 2020-071865 A1	09 April 2020
US	2015-0322129	A1	12 November 2015	AU 2015-243612 A1	13 October 2016
				AU 2015-243612 B2	22 November 2018
				BR 112016022465 A2	10 October 2017
				CA 2944683 A1	15 October 2015
				CN 106414488 A	15 February 2017
				CN 106414488 B	08 June 2021
				EP 3129397 A1	15 February 2017
				EP 3129397 B1	09 January 2019
				JP 2017-512800 A	25 May 2017
				JP 6612251 B2	27 November 2019
				KR 10-2016-0143727 A	14 December 2016
				MX 2016013243 A	23 February 2017
				RU 2016141925 A	08 May 2018
				RU 2016141925 A3	19 November 2018
				SG 11201607522 A	28 October 2016
				TW 201625669 A	16 July 2016
				US 9771406 B2	26 September 2017
				WO 2015-155141 A1	15 October 2015
WO	2021-145552	A1	22 July 2021	AU 2020-305592 A1	30 December 2020
				AU 2020-305592 B2	13 May 2021
				CN 113271959 A	17 August 2021
				KR 10-2021-0002067 A	06 January 2021
				KR 10-2021-0091032 A	21 July 2021
				KR 10-2227400 B1	15 March 2021
				WO 2020-263063 A1	30 December 2020

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b> <b>A61K 38/16(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/14(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i</b>		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 38/16(2006.01); A61K 38/26(2006.01); A61K 45/06(2006.01); A61K 47/56(2017.01); A61K 47/68(2017.01); A61P 11/00(2006.01); C07K 14/605(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 호흡기 감염 질환(respiratory infection disease), 부형제(excipient), 글루카곤 수용체 작용제(glucagon receptor agonist), 위 억제 펩타이드(gastric inhibitory peptide, GIP), 글루카곤-유사 펩타이드 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1), 삼중 작용제(triple agonist)		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-2017-0080522 A (한미약품 주식회사) 2017.07.10 전체 문헌	1-16
A	KR 10-2020-0038878 A (한미약품 주식회사) 2020.04.14 전체 문헌	1-16
A	US 2015-0322129 A1 (SANOFI) 2015.11.12 전체 문헌	1-16
A	CHEE, Y. J. 등, 'Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus', Journal of Diabetes Investigation, 2020.09, 11권, 5호, 1104-1114 페이지 전체 문헌	1-16
A	김혜순, 'Coronavirus Disease 2019 환자의 당뇨병 관리: 예후 및 임상적 고려사항들', Journal of Korean Diabetes, 2020.09, 21권, 3호, 120-125 페이지 전체 문헌	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2022년02월11일(11.02.2022)	2022년02월14일(14.02.2022)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	



C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	WO 2021-145552 A1 (HANMI PHARM. CO., LTD.) 2021.07.22 청구항 1, 5, 9-14, 18; 단락 [0465]	1-16

제1기재란      핵산염기 및/또는 아미노산 서열(첫 번째 용지의 1.c의 계속)

1. 국제출원에 개시된 핵산염기 및/또는 아미노산 서열과 관련하여, 국제조사는 다음에 기초하여 수행되었습니다.
  - a.  아래의 형태로 출원시 국제출원의 일부를 구성하는 서열목록
    - 부록 C/ST.25 텍스트 파일
    - 서면 혹은 이미지 파일
  - b.  PCT 규칙 13의3.1(a)에 따라 국제출원과 함께 국제조사만을 목적으로 부록 C/ST.25 텍스트 파일의 형태로 제출된 서열목록
  - c.  국제조사만을 목적으로 국제출원일 이후에 아래 형태로 제출된 서열목록
    - 부록 C/ST.25 텍스트 파일 (규칙 13의3.1(a))
    - 서면 혹은 이미지 파일 (규칙 제13의3.1(b) 및 시행세칙 713).
  
2.  추가로 서열목록에 대하여 하나 이상의 버전이나 사본이 제출된 경우, 후속 버전 또는 추가된 사본에 기재되어 있는 정보가 출원시 출원의 일부를 구성하는 정보와 동일하거나 또는 출원시의 개시범위를 벗어나지 않는다는 진술서가 제출되었습니다.
  
3. 추가 의견:

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0080522 A	2017/07/10	AU 2016-382393 A1	2018/08/02
		AU 2016-382393 B2	2019/07/04
		AU 2016-382394 A1	2018/08/02
		AU 2016-382394 B2	2019/07/04
		AU 2019-203888 A1	2019/06/20
		AU 2019-203888 B2	2021/05/13
		AU 2019-203891 A1	2019/06/20
		AU 2019-203891 B2	2021/05/13
		CN 108699125 A	2018/10/23
		CN 109071624 A	2018/12/21
		EP 3398961 A1	2018/11/07
		EP 3398962 A1	2018/11/07
		HK 1255834 A1	2019/08/30
		HK 1258177 A1	2019/11/08
		JP 2019-504055 A	2019/02/14
		JP 2019-504057 A	2019/02/14
		JP 2020-128428 A	2020/08/27
		JP 2020-171287 A	2020/10/22
		JP 6712322 B2	2020/06/17
		JP 6712323 B2	2020/06/17
		KR 10-2017-0080521 A	2017/07/10
		KR 10-2019-0060749 A	2019/06/03
		KR 10-2019-0062344 A	2019/06/05
		KR 10-2019-0104958 A	2019/09/11
		KR 10-2019-0105542 A	2019/09/17
		KR 10-2020-0095436 A	2020/08/10
		KR 10-2020-0096184 A	2020/08/11
		KR 10-2179391 B1	2020/11/16
		KR 10-2179392 B1	2020/11/16
		KR 10-2285377 B1	2021/08/04
		KR 10-2285378 B1	2021/08/04
		MX 2018008027 A	2018/11/29
		MX 2018008128 A	2018/12/06
		SG 11201805573 A	2018/07/30
		SG 11201805586 A	2018/07/30
		TN 2018000228 A1	2019/10/04
		TN 2018000231 A1	2019/10/04
		TW 201730207 A	2017/09/01
		TW 201737945 A	2017/11/01
		TW I731015 B	2021/06/21
		US 10370426 B2	2019/08/06
		US 10400020 B2	2019/09/03
		US 10981967 B2	2021/04/20
US 2018-0311315 A1	2018/11/01		
US 2019-0002520 A1	2019/01/03		
US 2019-0153060 A1	2019/05/23		
US 2019-0218269 A1	2019/07/18		
US 2021-0188937 A1	2021/06/24		
WO 2017-116204 A1	2017/07/06		
WO 2017-116205 A1	2017/07/06		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		ZA 201804997 B	2019/05/29
		ZA 201804998 B	2019/05/29
KR 10-2020-0038878 A	2020/04/14	AU 2019-352799 A1	2021/05/13
		BR 112021006477 A2	2021/07/13
		CA 3115193 A1	2020/04/09
		CN 113164559 A	2021/07/23
		EP 3862019 A1	2021/08/11
		US 2021-0338779 A1	2021/11/04
		WO 2020-071865 A1	2020/04/09
US 2015-0322129 A1	2015/11/12	AU 2015-243612 A1	2016/10/13
		AU 2015-243612 B2	2018/11/22
		BR 112016022465 A2	2017/10/10
		CA 2944683 A1	2015/10/15
		CN 106414488 A	2017/02/15
		CN 106414488 B	2021/06/08
		EP 3129397 A1	2017/02/15
		EP 3129397 B1	2019/01/09
		JP 2017-512800 A	2017/05/25
		JP 6612251 B2	2019/11/27
		KR 10-2016-0143727 A	2016/12/14
		MX 2016013243 A	2017/02/23
		RU 2016141925 A	2018/05/08
		RU 2016141925 A3	2018/11/19
		SG 11201607522 A	2016/10/28
		TW 201625669 A	2016/07/16
		US 9771406 B2	2017/09/26
		WO 2015-155141 A1	2015/10/15
WO 2021-145552 A1	2021/07/22	AU 2020-305592 A1	2020/12/30
		AU 2020-305592 B2	2021/05/13
		CN 113271959 A	2021/08/17
		KR 10-2021-0002067 A	2021/01/06
		KR 10-2021-0091032 A	2021/07/21
		KR 10-2227400 B1	2021/03/15
		WO 2020-263063 A1	2020/12/30