

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年5月22日 (22.05.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/098657 A1

(51) 国际专利分类号:

C07K 14/605 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/117614

(22) 国际申请日: 2019年11月12日 (12.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811338405.0 2018年11月12日 (12.11.2018) CN

(71) 申请人: 天津药物研究院有限公司 (TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN).

(72) 发明人: 韩英梅 (HAN, Yingmei); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。刘巍 (LIU, Wei); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。刘冰妮 (LIU, Bingni); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。赵娜夏 (ZHAO, Naxia); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。商倩 (SHANG, Qian); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。夏广萍 (XIA,

Guangping); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。孔维苓 (KONG, Weiling); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。靳京 (JIN, Jing); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。孔晓华 (KONG, Xiaohua); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。李玉荃 (LI, Yuquan); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。高琪 (GAO, Qi); 中国天津市滨海新区惠仁道306号, Tianjin 300451 (CN)。

(74) 代理人: 北京泛华伟业知识产权代理有限公司 (PANAWELL & PARTNERS, LLC); 中国北京市朝阳区朝阳门外大街16号中国人寿大厦1002-1005, Beijing 100020 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): 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, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, 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, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: GLUCAGON-DERIVED PEPTIDE HAVING DUAL RECEPTOR AGONISTIC ACTION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 具有双重受体激动作用的胰高血糖素衍生肽及其用途

(57) Abstract: Provided is a polypeptide derivative having dual receptor agonistic action, a modified derivative thereof or a salt thereof, comprising a polypeptide having the sequence of the following general formula I: general formula I: $HX^2QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLX^{15}EX^{17}X^{18}AX^{20}EFX^{23}X^{24}WLX^{27}X^{28}X^{29}X^{30}X^{31}$, wherein the definitions of $X^2, X^{10}, X^{12}, X^{15}, X^{17}, X^{18}, X^{20}, X^{23}, X^{24}, X^{27}, X^{28}, X^{29}, X^{30}$ and X^{31} are as described in claims and description. Further provided is use of the polypeptide derivative, the modified derivative thereof, or the salt thereof. The polypeptide is a variant designed on the basis of a GC natural sequence, and produces synergistic effects on energy metabolism by means of dual agonism of GC/GLP-1 receptor, thereby effectively reducing blood sugar while reducing body weight and improving body fat levels, having more potential than a single-receptor agonist to improve conditions such as diabetes, obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease.

(57) 摘要: 提供具有双受体激动作用的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐, 包含具有以下通式 I 序列的多肽: 通式 I: $HX^2QGTFTSDX^{10}SX^{12}YLX^{15}EX^{17}X^{18}AX^{20}EFX^{23}X^{24}WLX^{27}X^{28}X^{29}X^{30}X^{31}$, 其中, $X^2, X^{10}, X^{12}, X^{15}, X^{17}, X^{18}, X^{20}, X^{23}, X^{24}, X^{27}, X^{28}, X^{29}, X^{30}$ 和 X^{31} 的定义与权利要求书和说明书的定义一致。还提供所述多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐的用途。所述多肽是基于 GC 天然序列设计的变体, 通过 GC/GLP-1 受体的双重激动对能量代谢产生协同影响, 有效降低血糖的同时可减轻体重、改善体脂水平, 比单一受体激动剂在糖尿病、肥胖、代谢综合征以及非酒精性脂肪肝等疾病状态的改善更具潜力。



WO 2020/098657 A1

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (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)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分 (细则5.2(a))。

具有双重受体激动作用的胰高血糖素衍生肽及其用途

技术领域

本发明属于医药生物技术领域，具体涉及具有胰高血糖素/胰高血糖素样肽-1受体双重激动作用的多肽及其用途。

背景技术

肥胖是引起多种疾病的风险因素，已成为全球性的公众健康问题。尤其是包括2型糖尿病（T2DM）的代谢综合征、心血管病、非酒精性脂肪肝等常见疾病，其发病率与病程进展与肥胖密切相关。多项大样本临床研究发现，与正常体重人群相比，心血管代谢多重疾病的发病率在BMI 25.0–29.9 kg/m²、30.0–34.9 kg/m²和BMI > 35.0 kg/m²的超重、肥胖或严重肥胖人群分别高出2倍、5倍、15倍（Lancet 2, e277–e285, 2017）。研究表明，80 ~ 90%的T2DM患者超重或肥胖，适度的减重（4~5kg）有利于预防和控制病情，包括减少患病率、控制血糖和致残（死）率（Curr.Med. Res. Opin. 2011, 27 (7), 1431–1438）。

饮食控制和锻炼是最理想的减轻体重手段，但一般收效不佳。肥胖的药物干预疗效有限或存在多种风险，包括严重的心血管影响和因中枢神经作用引起的精神症状等副作用。至目前为止，少有药物单独使用能够达到超过5-10%的体重减轻幅度。T2DM治疗药物中只有SGLT2抑制剂和GLP-1受体激动剂类对体重控制有良性效果。减肥手术效果显著，但手术风险较大，而且长期效应仍不确定。因此，用于控制体重的药物仍存在巨大的临床需求，兼具原发病症治疗作用并能够安全有效地控制体重的药物是理想的选择。

机体的血糖和能量调节信号系统是由多种因子维持精细的平衡，包括不同的多肽类激素。前胰高血糖素（pro-glucagon）是一种具有158个氨基酸的前体多肽，其在不同组织中被加工生成胰高血糖素（GC）、胰高血糖素样肽-1、2（GLP-1, 2）及胃泌素等多种胰高血糖素原的衍生肽，这些激素参与葡萄糖体内平衡、胰岛素分泌、胃排空、肠道生长以及食物摄取等多种生理功能的调节。因此，基于胰高血糖素原的肠道激素的治疗已成为代谢病领域深受关注的研究方向。

GC是对应于前胰高血糖素的33至61位氨基酸组成的含29个氨基酸的衍生肽，在胰腺α细胞加工生成，在机体饥饿、寒冷等应激状态下作用

于肝脏，通过糖分解和糖异生作用使血糖水平升至正常范围。除升血糖作用外，动物和人体试验结果表明 GC 还具有发热、增加饱腹感、脂解、脂肪氧化、生酮等作用，长期给药可以改善能量代谢，包括减轻体重，但这些都对能量代谢的有益作用因其固有的升糖作用未能得以应用。

5 GLP-1 是对应于前胰高血糖素的 72 至 108 位氨基酸组成的含 37 个氨基酸残基的衍生肽，在机体进餐响应中由肠道 L 细胞分泌，作用于胰腺 β -细胞促进胰岛素分泌、同时拮抗 GC 受体抑制血糖升高。GLP-1 受体激动剂被开发为糖尿病患者的高血糖治疗剂，降血糖的同时保护和增殖胰岛细胞，而且减缓胃排空和抑制食物摄入，可有效减轻体重。已经有 7 个 GLP-1
10 受体激动剂上市，包括短效的艾塞那肽、利拉鲁肽、利西拉来（1~2 次/日）、以及长效的阿必鲁泰、杜拉鲁肽、Byduron、以及索玛鲁肽（1 次/周）。GLP-1 受体激动剂药物具有安全独特的降血糖作用，但在兼顾减轻体重作用时，一般需要使用大剂量，而在大剂量下这些药物易产生胃肠道副作用，耐受性差而导致治疗窗较窄。因此，仍然需要更为耐受的，可有
15 效控制血糖和减轻体重的治疗剂。

胃泌酸调节素（Oxintomodulin, OXM）是前胰高血糖素翻译后修饰加工过程中在肠道产生的激素，在进餐反应中从回肠 L-细胞与 GLP-1 等激素同时分泌。OXM 的急性影响包括对胃排空、胃和胰腺的外分泌以及摄食的抑制作用、静息能量消耗等，可产生减轻体重作用。OXM 特异的
20 受体至今尚未明确，但研究发现 OXM 是内源性 GCGR/GLP-1R 双重激动剂，而且对两个受体的活性效力弱于各受体的天然配体。在动物和人体试验中发现，外周给予 OXM 可减少摄食量和减轻体重，在肥胖对象中增加代谢率以及特别是与活动相关的能量消耗。尤其是在临床试验中大剂量外周给予 OXM，减轻体重的同时恶心、呕吐等常见胃肠道副作用发生概率
25 较低。因此，基于 OXM 或 GLP-1/GCGR 双重激动剂的治疗对肥胖症和肥胖型糖尿病显示了潜在的应用价值。基于 GC 或 OXM 序列的双重激动剂已公开的专利文件有：CN200880012086.2、CN200980132562.9、
CN201080027026.5、CN201280037512.4、CN201280040883.3、
CN201310158648.7、CN201480025780.3、CN201380062842.3、
30 CN201780013643.1、CN201680021972.6、CN201380048137.8、
CN20980158734.X、CN200780006185.5 等。但至目前为止，尚无有关药物上市。

发明内容

本发明的一个目的是提供一种具有胰高血糖素/胰高血糖素样肽-1受体双重激动作用的多肽衍生物,所述多肽是基于GC天然序列设计的变体,保留GC对能量代谢的有益作用同时兼具降血糖作用,从而对能量代谢产生协同影响,比单一受体激动剂在制备用于治疗糖尿病、肥胖、代谢综合征以及非酒精性脂肪肝等疾病的药物方面更具潜力。

本发明的另一个目的是提供一种包含本发明的具有胰高血糖素/胰高血糖素样肽-1受体双重激动作用的多肽衍生物的药物组合物。

本发明的又一个目的是提供一种本发明的具有胰高血糖素/胰高血糖素样肽-1受体双重激动作用的多肽衍生物的运用。

本发明的目的是通过以下技术方案来实现的。

一方面,本发明提供一种多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐,其包含具有以下通式I序列的多肽:

通式I: $\text{HX}^2\text{QGTFTSDX}^{10}\text{SX}^{12}\text{Y LX}^{15}\text{EX}^{17}\text{X}^{18}\text{AX}^{20}\text{EFX}^{23}\text{X}^{24}\text{WLX}^{27}\text{X}^{28}$
 $\text{X}^{29}\text{X}^{30}\text{X}^{31}$,

其中:

X^2 为 Ser、D-Ser 或 Aib;

X^{10} 为 Lys 或 Tyr;

X^{12} 为 Lys 或 Arg;

X^{15} 为 Asp 或 Glu;

X^{17} 为 Arg 或 Lys;

X^{18} 为 Lys、Ala 或 Arg;

X^{20} 为 Gln 或 Lys;

X^{23} 为 Val 或 Ile;

X^{24} 为 Ala 或 Glu;

X^{27} 为 Leu 或 Val;

X^{28} 为 Ala 或 Glu;

X^{29} 为 Gly 或 Glu;

X^{30} 为 Glu、Arg 或 Gly;

X^{31} 为 Gly、 $-\text{NH}_2$ 或不存在;

C-末端羧基游离或酰胺化;

其中, X^{10} 、 X^{17} 和 X^{20} 中有且只有一个侧链被修饰的 Lys。

本发明优选的实施方案中,所述通式I中,

X² 为 Aib;

X¹⁷ 为 Arg;

X¹⁸ 为 Ala;

其中, X¹⁰ 和 X²⁰ 中有且只有一个侧链被修饰的 Lys; 并且, 当 X²⁰ 为
5 侧链被修饰的 Lys 时, X¹⁰ 是 Tyr。

更优选地, 所述通式I中, X²⁷ 为 Leu, X²⁸ 为 Glu, X²⁹ 为 Gly, X³⁰ 为
Arg, X³¹ 为 Gly、-NH₂ 或不存在, C-末端羧基游离或酰胺化。

优选地, 本发明所述多肽的序列选自以下 SEQ ID NOs. 4-26 中的任一
个: SEQ ID NO. 4 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAKEFVEWLLEGRG

10 SEQ ID NO. 5 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFVEWLLEGRG

SEQ ID NO. 6 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFVAWLLEGRG

SEQ ID NO. 7 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAKEFIEWLLEGRG

SEQ ID NO. 8 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFIEWLLEGRG

SEQ ID NO. 9 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFIAWLLEGRG

15 SEQ ID NO. 10 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAKEFVEWLLEGR

SEQ ID NO. 11 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFVEWLLEGR

SEQ ID NO. 12 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFVAWLLEGR

SEQ ID NO. 13 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAKEFIEWLLEGR

SEQ ID NO. 14 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFIEWLLEGR

20 SEQ ID NO. 15 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFIAWLLEGR

SEQ ID NO. 16 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFVEWLLEGR

SEQ ID NO. 17 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFVAWLLEGR

SEQ ID NO. 18 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFVEWLLEGRG

SEQ ID NO. 19 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFVEWLLEGRG

25 SEQ ID NO. 20 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFVAWLLEGRG

SEQ ID NO. 21 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFIEWLLEGRG

SEQ ID NO. 22 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFIAWLLEGRG

SEQ ID NO. 23 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFIEWLLEGR

SEQ ID NO. 24 HAibQGTFTSDYSKYLEERAAψ EFIAWLLEGR

30 SEQ ID NO. 25 HAibQGTFTSDψ SKYLEERAAQEFIAWLLEGRG

SEQ ID NO. 26 HAibQGTFTSD ψ SKYLEERAAQEFIAWLLEGR

在另一些优选的实施方案中，所述通式I中，X²⁷为Leu；

X²⁸为Glu；

X²⁹为Gly；

5 X³⁰为Gly；

X³¹为-NH₂或不存在。

优选地，本发明所述多肽的序列选自以下 SEQ ID NOs. 25-34 中任一个：

SEQ ID NO. 27 HAibQGTFTSD ψ SKYLEERAAKEFVEWLLEGG

10 SEQ ID NO. 28 HAibQGTFTSD ψ SKYLEERAAQEFVEWLLEGG

SEQ ID NO. 29 HAibQGTFTSD ψ SKYLEERAAQEFVAWLLEGG

SEQ ID NO.30HAibQGTFTSD ψ SKYLEERAAKEFIEWLLEGG

SEQ ID NO.31 HAibQGTFTSD ψ SKYLEERAAQEFIEWLLEGG

SEQ ID NO.32 HAibQGTFTSD ψ SKYLEERAAQEFIAWLLEGG

15 SEQ ID NO.33 HAibQGTFTSDYSKYLEERAA ψ EFVEWLLEGG

SEQ ID NO.34 HAibQGTFTSDYSKYLEERAA ψ EFVAWLLEGG

SEQ ID NO.35 HAibQGTFTSDYSKYLEERAA ψ EFIEWLLEGG

SEQ ID NO.36 HAibQGTFTSDYSKYLEERAA ψ EFIAWLLEGG。

其中，在本发明的 SEQ ID NOs. 4~36 中，Aib表示 α -氨基异丁酸，
20 ψ 表示侧链被修饰的 Lys，。

在本发明优选的实施方案中，本发明的多肽衍生物中，所述 Lys 的侧链 ϵ -氨基是通过亲水性连接片段偶联脂肪酸而被修饰。

优选地，所述亲水性连接片段选自由 Glu、 γ Glu、Gly、Ado（8-氨基-3,6 二氧辛酸）中的一种或多种组成的片段，优选选自 γ Glu- γ Glu-、
25 Glu- γ Glu-、Glu- γ Glu-、 γ Glu-Gly-Gly、 γ Glu- Gly- γ Glu-、 γ Glu-Ado-Ado-；
Ado-Ado- γ Glu-、和 γ Glu-Ado-Ado- γ Glu-。

所述用于酰化的脂肪酸，优选选自 C14-20 的脂肪酸，更优选为 C16-20 脂肪二酸。

另一方面，本发明提供一种药物组合物，其含有本发明所述多肽衍生物、
30 物、其修饰衍生物或其盐。

优选地，所述药物组合物进一步包含一种或多种药学上可接受的辅料。所述药学上可接受的辅料包括载体、稀释剂、水溶性填充剂、pH 调

节剂、稳定剂、注射用水、渗透压调节剂等。

5 优选地，所述水溶性填充剂包括但不限于甘露醇、低分子右旋糖酐、山梨醇、聚乙二醇、葡萄糖、乳糖、半乳糖等；所述 pH 调节剂包括但不限于枸橼酸、磷酸、乳酸、酒石酸、盐酸等有机或无机酸以及氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铵、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铵、碳酸氢钾、碳酸氢钠、碳酸氢铵盐等生理上可接受的无机碱或盐；所述稳定剂包括但不限于 EDTA-2Na、硫代硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、磷酸氢二钾、碳酸氢钠、碳酸钠、精氨酸、赖氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、聚乙二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧基/羟基纤维素或其衍生物如 HPC、HPC-SL、HPC-L
10 或 HPMC、环糊精、十二烷基硫酸钠或三羟甲基氨基甲烷等；所述渗透压调节剂包括但不限于氯化钠或氯化钾。

优选地，本发明所述的药物组合物可以静脉、肌肉或皮下注射剂形式或口服、直肠、鼻腔给药。剂量范围可以为 5 μ g-10mg/次，这取决于治疗对象、给药方式、适应症以及其他因素等。

15 又一方面，本发明提供本发明所述的多肽衍生物或其盐在制备用于治疗代谢性疾病的药物中的应用，优选地，所述代谢性疾病为糖尿病、肥胖、脂肪肝、高血脂症和/或代谢综合征；更优选地，所述脂肪肝为非酒精性脂肪肝。

20 另一方面，本发明提供一种治疗代谢性疾病的方法，包括给予需要的患者本发明所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐，优选地，所述代谢性疾病为糖尿病、肥胖、脂肪肝、高血脂症和/或代谢综合征；更优选地，所述脂肪肝为非酒精性脂肪肝。

25 与单纯的 GLP-1 受体激动剂相比，本发明的多肽衍生物在更为有效地降低血糖的同时具有促进减重和防止增重作用，逆转胰岛素抵抗，与现有药物相比具有意想不到的有益作用。

胰高血糖素衍生肽的结构：内源性 GLP-1 是对应于前胰高血糖素的 72 至 108 位氨基酸组成的含 37 个氨基酸残基(7-36/37)的衍生肽，其氨基酸序列为 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR(7-36) (SEQ ID NO. 1)，HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG(7-37)，其 C-端游离或
30 酰胺化。内源性 GC 是对应于前胰高血糖素的 33 至 61 位氨基酸组成的含 29 个氨基酸的衍生肽，氨基酸序列为：

HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT(SEQ ID NO. 2)，C-端羧基游离。天然 GLP-1 和 GC 的氨基酸序列有 47%的同源性 (Andreas Evers 等，

J.Med.Chem. 2017, 60, 4293–4303), 二者的 N-端序列高度保守, GLP-1 对其受体具有高度选择性, 而 GC 同时是 GLP-1 受体的弱激动剂。因此, 基于 GC 序列设计 GLP-1/GCGR 双重激动剂是可行的。OXM 的氨基酸序列是 HSQGTFTSDYSKYLDSSRAQDFVQWLMNTKRNRNNIA (SEQ ID NO.3), 包含 GC 的原序列(1-29)和对应于前胰高血糖素原氨基酸序列 82-89 的插入肽-1 (IP-1, 30-37)。OXM 对 GC/GLP-1R 的双重激动作用以及其相对于内源性 GC 对两个受体的活性效价比的显著改变提示, 对 GC 序列的 C-端电荷分布进行调整可以得到适当比例的 GC/GLP-1R 双重激动剂。

在本发明的实施方案中, 对序列的位点 16-20, 位点 24 和 C 端序列的特定位置以适当的带电荷氨基酸进行替换, 得到适当活性效价比的序列。如, 在一些特定实施方案中, 将 ¹⁶Ser 替换为 Glu, 同时 18Arg、替换为 Ala; 在一些实施方案中, 20Gln 被替换为 Lys; 在另一些实施方案中, 位点 24Gln 被替换为 Glu; 或位点 28 被替换为 Glu、位点 30 为 Lys 或 Arg。在一些优选实施方案中位点 28 为 Glu 位点 30 是 Arg。

一般的, 对天然序列进行尽可能少的改变有利于保持同源性, 但内源性胰高血糖素-存在较多的成药性难题: N-端二肽易被体内的二肽激肽酶识别而被水解失活, 导致血浆半衰期短 ($\leq 12\text{min}$); 物理性质不稳定, 即等电点(pI)7.6, 呈中性, 而且疏水, 溶解性差, 很容易在溶液中聚集沉淀; 序列中有 Met、Asp、Asn 等易于氧化或消旋的氨基酸, 导致化学性质不稳定。

为提高肽序列的化学稳定性, 对序列中的 Asp, Met, Gln, Asn 等氨基酸进行了替换, 如 15, 21Asp 替换为 Glu; 27Met 替换为 Leu 或 Val; 28Asn 替换为 Glu。同时本发明人发现上述旨在调整 C-末端电荷分布的带电荷氨基酸的引入, 有助于改善修饰肽的溶解性(实施例 4)。因此, 这些调整措施对活性平衡和理化性质的改善具有多重有益作用。

本发明优选实施方案中, 为提高所述多肽的代谢稳定性, 2Ser 通常被替换为 Aib 或 D-Ser, 本发明实施方案优选以 Aib 替换。

脂肪酰修饰是本技术领域公知的多肽长效化技术。本发明的实施方案中, 在活性肽序列中特定位置的 Lys 侧链上通过亲水性连接臂修饰了脂肪酰基。在某些优选的实施方案中所述赖氨酸残基位于 10 位, 在某些实施方案中修饰位点为 20 位。为改善修饰后多肽的溶解性和保持多肽结构的柔性, 以亲水性连接臂连接多肽和脂肪酰修饰基团是必要的。在本发明某些实施方案中所述亲水性连接臂是 $-\gamma\text{-Glu}-\gamma\text{-Glu}-$, 在另一些实施方案中则

为- γ -Glu-Ado-Ado- γ -Glu;或在另一些实施方案中则是-Ado-Ado- γ -Glu。所述脂肪酰基优选选自 C16-20 脂肪酸或脂肪二酸。在某些实施方案中,所述脂肪酰基是 C16 或 C18 酰基;在某些特定实施方案中是 C18、C20 二酸单酯酰基。

5 本发明提供 GLP-1/胰高血糖素双重激动作用的肽,通过本发明前述的结构设计,具有以下活性特点:本发明提供的多肽与 GLP-1/GCGR 各受体的天然配体相比至少具有 1%的受体激动活性。通过一系列的结构优化设计,对 GLP-1 受体的激动作用强度与内源性天然配体 GLP-1 (7-36/37) 相当或相当于天然配体的 150%, 200%, 300%, 500%, 1000%或更多。对胰
10 高血糖素受体的激动活性与内源性配体(GC)相当或相当于内源性激动剂作用强度的 10~1000%。在某些实施方案中,本发明提供的多肽具有与内源性配体相等或更强的受体激动活性。在另一些实施方案中,对 GLP-1 受体的激动作用强于对胰高血糖素受体,或对两个受体的激动作用强度相等。对 GLP-1 和胰高血糖素受体的相对活性强度可以用效价比表示,即本
15 发明提供的包含通式I序列的多肽对 GLP-1/胰高血糖素受体的效价比包括但不限于 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 3:1, 1:1 至 1:10。

本发明提供的具有通式I结构的多肽衍生物的基本肽链可以通过本领域公知的方法制备得到:

- 1) 通过常规固相或液相方法逐步或通过片段组装合成;
- 20 2) 在宿主细胞中表达编码多肽的核酸构建体,并从宿主细胞培养物回收表达产物;
- 3) 影响编码多肽的核酸构建体的无细胞体外表达,并回收表达产物;或通过方法 1)、2) 或 3) 的任意组合来获得肽片段,随后连接这些片段以获得目标肽。

25 本发明提供的实施方案中优选地,使用 Fmoc 固相合成方法制备得到目标肽,该技术为本领域技术人员所熟知的。

取代基可以通过上述肽合成步骤逐步合成引入。使用适当保护基的取代基,如, Fmo-8-氨基-3,6 二氧杂辛酸,和 Fmoc- γ -Glu-OtBu。脂肪链部分的引入,尤其是脂肪二酸单酯酰基,可以使用但不限于 C18、C20 烷酸
30 单叔丁酯来实现。在每个偶联步骤后,未反应的中间物可以使用过量的乙酸酐和吡啶进行封闭。可修饰的 Lys 的 ϵ -氨基可以使用 Mtt 或 Dde 保护。

纯化:缀合反应之后,可以通过本领域公知的合适方法将目标产物分离。适用的方法包括但不限于超滤法、透析法或色谱法等。本发明实施方

案中优选采用制备型高效液相色谱法纯化。

受体活性测定：本发明的实施方案中通过 GLP-1/GC 受体介导的体外 cAMP 产生的影响评价了所述多肽对 GLP-1/GC 受体的作用。

对体重和血糖的调节作用：本发明的实施方案中采用高脂饮食肥胖型糖尿病小鼠（Dio）模型评价了本发明提供多肽的对体重和血糖的影响，结果表明本发明提供的多肽衍生物具有显著的减轻体重和降血糖作用，体重减轻作用显著优于阳性对照药，提示在制备肥胖等代谢性疾病的控制和糖尿病的治疗药物方面具有潜在优势。

10 具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步的说明。本实施例仅为解释本发明，不意味以任何方式限制本发明内容。

氨基酸缩写的说明：

Gly: 甘氨酸（G）

15 Ala: 丙氨酸(A)

Val: 缬氨酸(V)

Leu: 亮氨酸(L)

Phe: 苯丙氨酸(F)

Trp: 色氨酸(W)

20 Ser: 丝氨酸（S）

Thr: 苏氨酸（T）

Glu: 谷氨酸（E）

Gln: 谷氨酰胺（Q）

Asp: 天冬氨酸（D）

25 Asn: 天冬酰胺（N）

Tyr: 苯丙氨酸（Y）

Arg: 精氨酸（R）

Lys: 赖氨酸（K）

His: 组氨酸（H）

30 Aib: α -氨基异丁酸

Ado: 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸

试剂缩写的说明

Boc: 叔丁氧基羰基

- Tert-Bu: 叔丁基
 DCM: 二氯甲烷
 DIC: 二异丙基碳二亚胺
 Fmoc: 9-芴甲氧基羰基
 5 HoBt: 1-羟基苯并三唑
 HBTU: 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-脲鎓六氟磷酸酯
 HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲鎓六氟磷酸酯
 Mtt: 4-甲基三苯甲基
 NMP: N-甲基吡咯烷酮
 10 DMF: 二甲基甲酰胺
 Pbf: 2, 2, 4, 6, 7-五甲基二氢苯并呋喃
 Dde: 1-(4,4-二甲基-2,6-二氧代亚环己基)-3-甲基-丁基
 Trt: 三苯基甲基
 EDT: 乙二硫醇
 15 TFA: 三氟乙酸
 TIS: 三异丙基硅烷
 FBS: 胎牛血清

实施例 1

- 20 本发明提供的多肽基本线性序列以及侧链修饰衍生肽按照以下通用方法制备:

1) 合成: 采用 Fmoc 策略, 用 PSI200 型多肽合成仪, 按照如下步骤逐步合成:

- 25 a) 在活化剂系统存在下由树脂固相载体和 Fmoc 保护的 C-端氨基酸偶联得到 Fmoc-氨基酸-树脂; 其中, 合成 C-端酰胺化多肽采用氨基树脂, 如 Rink Amide AM, Rink Amide, Rink MBHA 等; Fmoc-氨基酸和树脂比 (mol/mol) 为 3~5:1, 偶联活化剂为 HOBT/DIC 或 HOBT/HBTU/DIEA。

- 30 b) 肽链的延长: 通过固相合成法按照肽序列氨基酸顺序连接氨基酸, 得到 N-端和侧链保护的肽-树脂偶联物; 带侧链氨基酸采取如下保护措施: 色氨酸用 Boc, 谷氨酸用 OtBu, 赖氨酸用 Boc, 谷氨酰胺用 Trt, 酪氨酸用 tBu, 丝氨酸用 Trt 或 tBu, 天冬氨酸用 OtBu, 苏氨酸用 tBu, 半胱氨酸用 Trt, 精氨酸用 Pbf 保护, 组氨酸 (Trt) 的 α -氨基用 Boc 保护, 可修饰的赖氨酸的 ϵ -氨基用 Dde 保护。使用的偶联活化剂为 HOBT/DIC、

HOBt/HBTU/DIEA 和 HOBt/HATU/DIEA, 茚三酮法检测反应终点, 脱保护剂为含 20%哌啶的 NMP(DMF)溶液。

c) 赖氨酸的 ϵ -氨基脱保护:

上述步骤中合成完成的全保护多肽-树脂以 NMP-DCM(1: 1V/V)洗涤 3 次, 加入新鲜制备的 2.0%水合肼的 NMP 溶液, 在室温下搅拌 12.0 分钟, 过滤, 重复两次, 用 DCM 和 NMP 各洗涤树脂三次。

d) 赖氨酸侧链的修饰:

赖氨酸的 ϵ -氨基脱保护完成后, 按比例(树脂: 连接基 1:4-5 (mol/mol)) 加入 Fmoc-Ado 或 Fmoc- γ -Glu(tBu)以及 HOBt/HBTU, DIEA, 搅拌反应 2.0-4.0 小时, 脱 Fmoc 保护, 同法继续连接所需链长的连接臂和脂肪酰基。重复两次后反应仍未完全, 加过量的乙酸酐/吡啶封闭, 继续下一步反应。

e) 多肽的裂解: 全保护肽-树脂先用 NMP 洗涤, 后用 DCM 洗涤 3-6 次去除 NMP, 加入 TFA/EDT/TIS/H₂O(92.5:2.5:2.5:2.5v/v)溶液, 置室温氮气保护下搅拌 90min, 脱保护和脱树脂。抽滤得滤液, 用过量冰乙醚沉淀粗多肽, 离心, 收集沉淀, 再用少量乙醚洗涤沉淀, 真空下干燥, 得到多肽粗品。

2) 纯化: 将多肽粗品溶解于水或 10-15%乙腈 (10-50mg/ml), 采用制备型 HPLC 法, C8 或 C18 色谱柱, 乙腈-水-三氟乙酸系统分离纯化, 浓缩, 冻干, 得多肽纯品 (纯度 \geq 97%)。

以上述方法合成了表 1 所列化合物。

表 1 合成得到的化合物

化合物编号	序列号	结构
AKP 01	SEQ ID NO.4	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAKEFVEWLLEGRG-NH ₂
AKP 02	SEQ ID NO.4	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAKEFVEWLLEGRG
AKP 03	SEQ ID NO.4	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAKEFVEWLLEGRG
AKP 04	SEQ ID NO.5	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAQEFVEWLLEGRG-NH ₂
AKP 05	SEQ ID NO.5	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAQEFVEWLLEGRG
AKP 06	SEQ ID NO.7	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAKEFIEWLLEGRG-NH ₂
AKP 07	SEQ ID NO.9	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAQEFIAWLLEGRG-NH ₂
AKP 08	SEQ ID NO.9	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAQEFIAWLLEGRG-NH ₂

AKP 09	SEQ ID NO.25	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAKEFIAWLLEGRG
AKP10	SEQ ID NO.22	HAibQGTFTSDYKSKYLEERAAK**EFIAWLLEGRG
AKP11	SEQ ID NO.19	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK*EFVEWLLEGRG-NH ₂
AKP12	SEQ ID NO.19	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK*EFVEWLLEGRG
AKP13	SEQ ID NO.19	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK**EFVEWLLEGRG
AKP14	SEQ ID NO.19	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK***EFVEWLLEGRG
AKP15	SEQ ID NO.25	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAKEFVEWLLEGG-NH ₂
AKP16	SEQ ID NO.27	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAQEFVAWLLEGG-NH ₂
AKP17	SEQ ID NO.30	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAQEFIAWLLEGG-NH ₂
AKP18	SEQ ID NO.31	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK*EFVEWLLEGG-NH ₂
AKP19	SEQ ID NO.31	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK**EFVEWLLEGG-NH ₂
AKP20	SEQ ID NO.28	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAQEFVEWLLEGG-NH ₂
AKP21	SEQ ID NO.27	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAKEFVEWLLEGG
AKP22	SEQ ID NO.27	HAibQGTFTSDK***SKYLEERAAKEFVEWLLEGG-NH ₂
AKP23	SEQ ID NO.27	HAibQGTFTSDK***SKYLEERAAKEFVEWLLEGRG
AKP24	SEQ ID NO.33	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK***EFVEWLLEGRG
AKP25	SEQ ID NO.28	HAibQGTFTSDK***SKYLEERAAQEFVEWLLEGG-NH ₂
AKP26	SEQ ID NO.10	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAKEFVEWLLEGR-NH ₂
AKP27	SEQ ID NO.11	HAibQGTFTSDK*SKYLEERAAQEFVEWLLEGR-NH ₂
AKP28	SEQ ID NO.16	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK**EFVEWLLEGR-NH ₂
AKP29	SEQ ID NO.24	HAibQGTFTSDYKSKYLEERAAK**EFIAWLLEGR-NH ₂
AKP30	SEQ ID NO.5	HAibQGTFTSDK***SKYLEERAAQEFVEWLLEGR
AKP31	SEQ ID NO.6	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAQEFVAWLLEGRG
AKP32	SEQ ID NO.12	HAibQGTFTSDK**SKYLEERAAQEFVAWLLEGR-NH ₂

AKP33	SEQ ID NO.13	HAibQGTFTSDK ^{***} SKYLEERAAKEFIEWLLEGR-NH ₂
AKP34	SEQ ID NO.14	HAibQGTFTSDK ^{**} SKYLEERAAQEFIEWLLEGR-NH ₂
AKP35	SEQ ID NO.15	HAibQGTFTSDK ^{**} SKYLEERAAQEFIAWLLEGR-NH ₂
AKP36	SEQ ID NO.17	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK ^{**} EFVAWLLEGR-NH ₂
AKP37	SEQ ID NO.18	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK ^{**} EFVEWLLEGR-NH ₂
AKP38	SEQ ID NO.18	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK [*] EFVEWLLEGR-NH ₂
AKP39	SEQ ID NO.20	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK ^{**} EFVAWLLEGRG
AKP40	SEQ ID NO.21	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK ^{**} EFIEWLLEGRG
AKP41	SEQ ID NO.23	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK ^{**} EFIEWLLEGR-NH ₂
AKP42	SEQ ID NO.25	HAibQGTFTSDK ^{**} SKYLEERAAKEFIAWLLEGRG
AKP43	SEQ ID NO.25	HAibQGTFTSDK [*] SKYLEERAAKEFIAWLLEGRG
AKP44	SEQ ID NO.26	HAibQGTFTSDK [*] SKYLEERAAKEFIAWLLEGR-NH ₂
AKP45	SEQ ID NO.26	HAibQGTFTSDK ^{**} SKYLEERAAKEFIAWLLEGR-NH ₂
AKP46	SEQ ID NO.29	HAibQGTFTSDK ^{**} SKYLEERAAQEFVAWLLEGG- NH ₂
AKP47	SEQ ID NO.29	HAibQGTFTSDK ^{**} SKYLEERAAQEFVAWLLEGG
AKP48	SEQ ID NO.30	HAibQGTFTSDK ^{***} SKYLEERAAKEFIEWLLEGG
AKP49	SEQ ID NO.31	HAibQGTFTSDK ^{**} SKYLEERAAQEFIEWLLEGG- NH ₂
AKP50	SEQ ID NO.32	HAibQGTFTSDK [*] SKYLEERAAQEFIAWLLEGG
AKP51	SEQ ID NO.34	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK ^{**} EFVAWLLEGG
AKP52	SEQ ID NO.35	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK ^{**} EFIEWLLEGG-NH ₂
AKP53	SEQ ID NO.36	HAibQGTFTSDYSKYLEERAAK [*] EFIAWLLEGG

*: - γ E- γ E-OC₁₆H₃₁

** : -Ado-Ado- γ E-OC₁₇H₃₂COOH

***: -Ado-Ado- γ E-OC₁₉H₃₆COOH

对 GLP-1/GC 受体的作用

通过对 GLP-1/GC 受体介导的体外 cAMP 产生的影响评价所述多肽对 GLP-1/GC 受体的作用。

5 将转染有人 GLP-1 受体的中国豚鼠非细胞和转染 GC 受体的 HEK293 细胞接种到 96 孔培养板, (200000 个/孔), 以 Hanks' 平衡盐缓冲液洗涤后, 与不同浓度的受试多肽样品 (10^{-5} ~ 10^{-12} mol/L), 在 200 mol/L 3-异丁基-1-甲基苊草黄素存在下于 37°C 共孵 20min。去除介质, 溶解细胞, 测定 cAMP 值, 测定方法参照分析试剂盒说明。用 Origin 软件计算 50% 有效浓度 (EC50)。结果见表 2。

10

表 2 AKP 系列化合物对 GLP-1/GC 受体的激动作用

化合物编号	GLP-1R (nM EC ₅₀)	GCGR (nM EC ₅₀)
GLP-1	0.28	> 100
胰高血糖素 (GC)	> 100	0.007
AKP 01	0.32	0.19
AKP 02	0.02	0.014
AKP 03	0.012	0.009
AKP 04	0.791	0.056
AKP 05	0.060	0.024
AKP 06	0.115	0.001
AKP 07	0.072	0.064
AKP 08	0.145	0.082
AKP 09	0.016	0.043
AKP10	0.275	0.047
AKP11	0.133	0.190
AKP12	0.396	0.028
AKP13	0.471	0.095
AKP14	0.331	0.151

化合物编号	GLP-1R (nM EC ₅₀)	GCGR (nM EC ₅₀)
AKP15	0.062	0.029
AKP16	7.311	0.563
AKP17	0.741	0.044
AKP18	0.847	0.070
AKP19	0.492	0.159
AKP20	0.388	0.016
AKP21	0.024	0.002
AKP22	0.052	0.021
AKP23	0.094	0.085
AKP24	1.492	0.206
AKP26	0.023	0.018
AKP30	0.143	0.067

结论：如表 2 所示，受试化合物与内源性 GC 相比，对 GLP-1 受体的激动活性均不同程度的提高，其中，除 AKP24、16 以外的化合物活性强度相当或显著强于内源性 GLP-1 的活性。

5 实施例 3

AKP 系列化合物对 DPP-IV 酶降解的抗性

受试样品于 37°C 在 50mmol/L TEA-HCl(pH7.8) 中与纯化的猪 DPP-IV(5 毫单位)共孵 0, 2, 4, 8 小时。HPLC 法(色谱柱: Aeris widepore XB-C18 3.6 μ m, 4.6 \times 150mm ; 流动相: A:0.05%TFA, B:95%乙腈; 检测波长: 214nm)测定各时间点溶液中的残留样品峰面积, 计算样品消除率。结果见表 3。

表 3 AKP 系列化合物在 DPP-IV 酶体系中的半衰期

肽	半衰期 (h)
GLp-1	2.9 \pm 0.30
GC	2.6 \pm 0.12

AKP01	> 8
AKP02	> 8
AKP03	> 8
AKP15	> 8
AKP18	> 8
AKP23	> 8
AKP27	> 8

试验结果表明, 本发明的受试化合物在含 DPP-IV 酶溶液体系中的半衰期均超过 8 个小时, 说明采取的结构修饰策略可有效避免化合物被 DPP-IV 酶水解。

5 实施例 4

AKP 系列化合物的溶解性考察

称取 2mg 化合物, 分别以 1ml 不同浓度 (10、20mM)、不同 pH 值 (7.5、8.0) 的磷酸盐缓冲液溶解, 离心, 取上清液, HPLC 法 (色谱柱: Aeris widepore XB-C18 3.6 μ m, 4.6 \times 150mm; 流动相: A:0.05%TFA, B:95% 乙腈; 检测波长: 214nm) 测定峰面积, 与相应样品标准溶液比对, 计算得到受试样品溶液的相对浓度。结果见表 4。

表 4 AKP 系列化合物的溶解性

样品 \ 浓度	pH 7.5 (mg/ml)		pH 8.0 (mg/ml)	
	10mM	20mM	10mM	20mM
胰高血糖素	-	-	-	-
AKP01	0.51	0.39	1.01	0.96
AKP02	0.82	0.76	> 2	1.83
AKP03	1.12	1.37	> 2	> 2
AKP08	0.43	0.55	1.58	1.42
AKP09	0.94	0.81	> 2	1.26
AKP10	0.72	0.64	> 2	> 2
AKP13	1.17	0.90	> 2	> 2
AKP14	0.82	0.65	1.39	1.22
AKP17	0.33	0.48	0.95	0.81
AKP19	0.59	0.60	1.04	1.17
AKP20	0.47	0.36	0.99	0.86
AKP21	1.31	1.26	> 2	> 2

AKP24	0.29	0.31	0.74	0.51
-------	------	------	------	------

结论：如表 4 结果显示，本发明的受试化合物与内源性胰高血糖素相比，在机体可接受的注射液 pH 条件下的溶解性大幅改善，具备了有利于制剂的特性。

5 实施例 5

AKP 系列化合物对 DIO 鼠血糖和体重的影响

1) 对体重的影响

C57BL/6J 小鼠，35 只，模型组 (n=30) 用 H10060 高脂饲料饲养饮食诱导肥胖 (DIO)，空白对照组 (n=5) 采用标准饲料饲养，均饲养 34 周。首次给药前一天，模型组按照体重随机分组 (平均体重 45.2g)，分为 6 组，每组 5 只，分别为模型对照组、阳性对照组 (索玛鲁肽)、受试样品组。空白对照组、模型对照组每天皮下给予生理盐水，阳性对照组、受试样品组每天皮下注射给药，共给药 14 天。每天称量记录动物体重，末次给药日与起始体重比较，计算体重变化率 (%)。结果见表 5。

15 计算公式：(起始体重-末次体重)/起始体重=体重变化率 (%)
计算结果正值表示降低，负值表示升高。

表 5 各组动物与起始体重相比末次未禁食体重变化率 (%，n=5)

空白组	模型组	AKP26	AKP02	AKP03	AKP05	阳性药组
-1.72	-1.11	19.14 ^{**}	29.30 ^{**}	25.72 ^{**}	22.36 ^{**}	13.22 ^{**}

^{**}: 与模型对照组相比 $P < 0.01$; ^{*}: 与模型对照组相比 $P < 0.05$

2) 对糖负荷模型动物的降血糖作用:

20 DIO 鼠禁食 16h, 皮下注射给药 1 小时后, 腹腔给予葡萄糖溶液 (1g/kg) 进行糖耐量试验, 于给糖后 0.5、1、1.5h 分别测定血糖值, 计算血糖浓度曲线下面积 (AUC) 与模型对照组比较, 计算血糖抑制率 (%)。结果见表 6。

表 6 样品对动物糖负荷血糖的影响 (n=5)

	空白	模型	AKP26	AKP02	AKP03	AKP05	阳性组
AUC (mmol/L·h)	5.98±0.96	20.59±0.58	8.78±2.39**	7.46±1.69**	9.38±1.04**	8.60±3.76**	10.94±1.35**
AUC降低率 (%)			56.5**	63.7**	54.5**	58.2**	46.84**

**：与模型对照组相比 $P < 0.01$ ；*：与模型对照组相比 $P < 0.05$

结论：如表 5 所示模型动物连续给药 2 周，与模型组相比，受试化合物和阳性对照药均显示了显著的减轻体重作用，其中，本发明化合物的作用强于阳性对照药。如表 6 所示，在单次给药糖负荷试验中，受试化合物显示了与阳性药相当的降血糖活性。结合对体重的影响和降血糖作用结果，说明本发明的化合物具备 GC/GLP-1 双重激动剂的特性，与体外受体活性评价结果相符，与单纯的 GLP-1 受体激动剂相比，更具应用潜力。

权 利 要 求

1. 一种多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐，其特征在于，包含具有以下通式 I 序列的多肽：

5 通式 I：HX²QGTFTSDX¹⁰SX¹²YLY¹⁵EX¹⁷X¹⁸AX²⁰EFX²³X²⁴WLX²⁷X²⁸X²⁹X³⁰X³¹，

其中：

X² 为 Ser、D-Ser 或 Aib；

X¹⁰ 为 Lys 或 Tyr；

10 X¹² 为 Lys 或 Arg；

X¹⁵ 为 Asp 或 Glu；

X¹⁷ 为 Arg 或 Lys；

X¹⁸ 为 Lys、Ala 或 Arg；

X²⁰ 为 Gln 或 Lys；

15 X²³ 为 Val 或 Ile；

X²⁴ 为 Ala 或 Glu；

X²⁷ 为 Leu 或 Val；

X²⁸ 为 Ala 或 Glu；

X²⁹ 为 Gly 或 Glu；

20 X³⁰ 为 Glu、Arg 或 Gly；

X³¹ 为 Gly、-NH₂ 或不存在；

C-末端羧基游离或酰胺化；

其中，X¹⁰、X¹⁷ 和 X²⁰ 中有且只有一个侧链被修饰的 Lys。

2. 如权利要求 1 所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐，其特征在于，所述通式 I 中，

X² 为 Aib；

X¹⁷ 为 Arg；

X¹⁸ 为 Ala；

30 其中，X¹⁰ 和 X²⁰ 中有且只有一个侧链被修饰的 Lys；并且，当 X²⁰ 为侧链被修饰的 Lys 时，X¹⁰ 是 Tyr。

3. 如权利要求 2 所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐，其特征在于，

X²⁷ 为 Leu，

X²⁸ 为 Glu,

X²⁹ 为 Gly,

X³⁰ 为 Arg。

4. 如权利要求 1 所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐, 所述多肽
5 的序列选自 SEQ ID NOs. 4-26 中的任一个。

5. 如权利要求 1 或 2 所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐, 其特征
在于,

X²⁷ 为 Leu;

X²⁸ 为 Glu;

10 X²⁹ 为 Gly;

X³⁰ 为 Gly;

X³¹ 为-NH₂ 或不存在。

6. 如权利要求 5 所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐, 所述多肽
的序列选自 SEQ ID NOs. 27-36 中的任一个。

15 7. 权利要求 1-6 中任一项所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐,
其特征在于, 所述通式 I 序列中 X¹⁰、X¹⁷、X²⁰ 之一为侧链 ε-氨基被修饰
的 Lys, 所述 Lys 的侧链 ε-氨基是通过亲水性连接片段酰化偶联脂肪酸而
被修饰。

8. 如权利要求 7 所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐, 其特征在
20 于, 所述的亲水性连接片段选自由 Glu、γGlu、Gly 和 Ado (8-氨基-3,6 二
氧辛酸) 中的一中或多种组成的片段; 所述的亲水性连接片段优选为
γGlu-γGlu-、Glu-γGlu-、Glu-γGlu-、γGlu-Gly-Gly、γGlu-Gly-γGlu-、
γGlu-Ado-Ado-; Ado-Ado-γGlu-、或 γGlu-Ado-Ado-γGlu-。

9. 如权利要求 7 所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐, 其特征在
25 于, 所述脂肪酸为 C₁₄₋₂₀ 的脂肪酸; 更优选为 C₁₆₋₂₀ 脂肪二酸。

10. 一种药物组合物, 其含有如权利要求 1-9 中任一项所述的多肽衍
生物、其修饰衍生物或其盐和任选的药学上可接受的辅料。

11. 如权利要求 1-9 中任一项所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其
盐在制备用于治疗代谢性疾病的药物中的应用, 优选地, 所述代谢性疾病
30 为糖尿病、肥胖、脂肪肝、高血脂症和/或代谢综合征; 更优选地, 所述脂
肪肝为非酒精性脂肪肝。

12. 一种治疗代谢性疾病的方法, 包括给予需要的患者权利要求 1-9
中任一项所述的多肽衍生物、其修饰衍生物或其盐, 优选地, 所述代谢性

疾病为糖尿病、肥胖、脂肪肝、高血脂症和/或代谢综合征；更优选地，所述脂肪肝为非酒精性脂肪肝。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/117614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, CNABS, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, PUBMED, BAIDU, ISI Web of knowledge, CNKI, EBI, GENBANK: 天津药物研究院有限公司, 韩英梅, 刘巍, 刘冰妮, 赵娜夏, 商倩, 夏广萍, 孔维苓, 靳京, 孔晓华, 李玉荃, 高琪, HX2QGTFSDX10SX12YLX15EX17X18AX20EFX23X24WLX27X28X29X30X31, 胰高血糖素, 胰高血糖素样肽-1, 多肽, 衍生物, GC/GLP-1, 双重激动, 降低血糖, 糖尿病, 肥胖, 代谢综合征, 非酒精性脂肪肝, SEQ ID No.4-36.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 106046145 A (SHENZHEN TURIER BIOTECH CO., LTD.) 26 October 2016 (2016-10-26) claims 1-7, and description, paragraphs [0013]-[0206]	1-12
A	CN 108271356 A (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH & TECHNOLOGY CORPORATION) 10 July 2018 (2018-07-10) entire document	1-12
A	EP 2084182 B1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 28 August 2013 (2013-08-28) entire document	1-12
A	WO 2016/209978 A2 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 29 December 2016 (2016-12-29) entire document	1-12
A	WO 2010/096052 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 26 August 2010 (2010-08-26) entire document	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 22 January 2020		Date of mailing of the international search report 02 March 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/117614

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2676673 B1 (INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION et al.) 16 November 2016 (2016-11-16) entire document	1-12
.....		

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:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **12**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 12 relates to a method for treating a disease, and therefore does not comply with PCT Rule 39.1(iv). This search is made based on a pharmaceutical use of said polypeptide derivative, a modified derivative thereof, and a salt thereof.

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/117614

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106046145	A	26 October 2016	EP	3447067	A4	01 January 2020
				CA	3021933	A1	26 October 2017
				WO	2017181452	A8	19 July 2018
				TW	201737937	A	01 November 2017
				US	2019117737	A1	25 April 2019
				WO	2017181452	A1	26 October 2017
				EP	3447067	A1	27 February 2019
				JP	2019520314	A	18 July 2019
CN	108271356	A	10 July 2018	TW	201620929	A	16 June 2016
				US	2017281788	A1	05 October 2017
				JP	2017534676	A	24 November 2017
				US	10232020	B2	19 March 2019
				EP	3206710	A4	20 December 2017
				WO	2016049190	A1	31 March 2016
				EP	3206710	A1	23 August 2017
EP	2084182	B1	28 August 2013	DK	2084182	T3	04 November 2013
				US	8841413	B2	23 September 2014
				NZ	576023	A	29 June 2012
				WO	2008062457	A2	29 May 2008
				AU	2007323035	A1	29 May 2008
				JP	5247708	B2	24 July 2013
				US	2013225488	A1	29 August 2013
				WO	2008062457	A3	02 October 2008
				MX	2009003400	A	28 April 2009
				CA	2665033	A1	29 May 2008
				CA	2665033	C	01 October 2013
				AU	2007323035	B2	24 November 2011
				EP	2084182	A2	05 August 2009
				JP	2010505820	A	25 February 2010
WO	2008062457	A8	07 August 2008				
WO	2016/209978	A2	29 December 2016	WO	2016209978	A3	16 February 2017
				EP	3310373	A4	13 February 2019
				US	2019092810	A1	28 March 2019
				EP	3310373	A2	25 April 2018
WO	2010/096052	A1	26 August 2010	IL	214729	D0	30 November 2011
				MX	2011008717	A	28 September 2012
				ZA	201106051	B	30 July 2014
				CA	2754350	C	09 July 2019
				WO	2010096142	A1	26 August 2010
				DK	2398483	T3	27 October 2014
				US	9593155	B2	14 March 2017
				JP	5756961	B2	29 July 2015
				AU	2009340439	B2	16 July 2015
				SI	2398483	T1	30 January 2015
				PT	2398483	E	04 December 2014
				HR	P20141215	T1	13 February 2015
				US	2015307580	A1	29 October 2015
				RU	2011134596	A	27 March 2013
				EP	2398483	A1	28 December 2011
CN	102573872	B	23 March 2016				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/117614

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HK 1165333 A1	19 December 2014
		CN 102573872 A	11 July 2012
		PE 06212012 A1	08 June 2012
		KR 101634139 B1	28 June 2016
		KR 20120068755 A	27 June 2012
		IL 214729 A	30 June 2016
		PE 20120621 A1	08 June 2012
		EP 2398483 A4	06 March 2013
		ES 2524477 T3	09 December 2014
		CA 2754350 A1	26 August 2010
		SI EP2398483 T1	30 January 2015
		RU 2542362 C2	20 February 2015
		JP 2012518035 A	09 August 2012
		AU 2009340439 A1	15 September 2011
		PL 2398483 T3	31 March 2015
		SG 173791 A1	28 October 2011
		CY 1116917 T1	05 April 2017
		EP 2398483 B1	24 September 2014
EP	2676673 B1	16 November 2016	
		JP 2011524419 A	01 September 2011
		AU 2009260302 B2	23 October 2014
		JP 2013173756 A	05 September 2013
		PE 02552010 A1	25 April 2010
		HK 1154799 A1	09 June 2017
		EP 2676673 A2	25 December 2013
		EA 201100038 A1	30 August 2011
		ES 2579502 T3	11 August 2016
		TW I474832 B	01 March 2015
		EP 2676673 A3	19 March 2014
		CN 103641907 A	19 March 2014
		CA 2728284 A1	23 December 2009
		AR 072160 A1	11 August 2010
		EP 2300037 B1	30 March 2016
		CL 2009001424 A1	30 April 2010
		PE 20100255 A1	25 April 2010
		NZ 589847 A	25 January 2013
		EA 019203 B9	31 March 2014
		US 8969294 B2	03 March 2015
		JP 5775450 B2	09 September 2015
		MX 337038 B	10 February 2016
		CA 2728284 C	10 September 2019
		JP 5740428 B2	24 June 2015
		US 2011257092 A1	20 October 2011
		WO 2009155258 A3	18 February 2010
		MX 2010013454 A	21 January 2011
		CN 102123723 B	25 May 2016
		AU 2009260302 A1	23 December 2009
		PA 8830501 A1	27 July 2010
		TW 201010716 A	16 March 2010
		EA 019203 B1	30 January 2014
		WO 2009155258 A2	23 December 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/117614

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CN 102123723 A	13 July 2011
		IL 209750 A	31 October 2013
		US 8546327 B2	01 October 2013
		EP 2300037 A2	30 March 2011
		US 2013090286 A1	11 April 2013
		IL 209750 D0	28 February 2011
		JP 2015187113 A	29 October 2015
		EP 2300037 A4	06 July 2011
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/117614

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07K 14/605(2006.01)i; A61K 38/26(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 3/04(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07K; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX, CNABS, VEN, WOTXT, EPTXT, USTXT, PUBMED, BAIDU, ISI Web of knowledge, CNKI, EBI, GENBANK: 天津药物研究院有限公司, 韩英梅, 刘巍, 刘冰妮, 赵娜夏, 商倩, 夏广萍, 孔维苓, 靳京, 孔晓华, 李玉荃, 高琪, HX2QGTFSDX10SX12YLX15EX17X18AX20EFX23X24WLX27X28X29X30X31, 胰高血糖素, 胰高血糖素样肽-1, 多肽, 衍生物, GC/GLP-1, 双重激动, 降低血糖, 糖尿病, 肥胖, 代谢综合征, 非酒精性脂肪肝, SEQ ID No. 4-36.</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 106046145 A (深圳市图微安创科技发展有限公司) 2016年 10月 26日 (2016 - 10 - 26) 权利要求1-7, 说明书第[0013]-[0206]段</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 108271356 A (印第安纳大学研究及科技有限公司) 2018年 7月 10日 (2018 - 07 - 10) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 2084182 B1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 2013年 8月 28日 (2013 - 08 - 28) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016/209978 A2 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 2016年 12月 29日 (2016 - 12 - 29) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2010/096052 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. 等) 2010年 8月 26日 (2010 - 08 - 26) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 106046145 A (深圳市图微安创科技发展有限公司) 2016年 10月 26日 (2016 - 10 - 26) 权利要求1-7, 说明书第[0013]-[0206]段	1-12	A	CN 108271356 A (印第安纳大学研究及科技有限公司) 2018年 7月 10日 (2018 - 07 - 10) 全文	1-12	A	EP 2084182 B1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 2013年 8月 28日 (2013 - 08 - 28) 全文	1-12	A	WO 2016/209978 A2 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 2016年 12月 29日 (2016 - 12 - 29) 全文	1-12	A	WO 2010/096052 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. 等) 2010年 8月 26日 (2010 - 08 - 26) 全文	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 106046145 A (深圳市图微安创科技发展有限公司) 2016年 10月 26日 (2016 - 10 - 26) 权利要求1-7, 说明书第[0013]-[0206]段	1-12																		
A	CN 108271356 A (印第安纳大学研究及科技有限公司) 2018年 7月 10日 (2018 - 07 - 10) 全文	1-12																		
A	EP 2084182 B1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 2013年 8月 28日 (2013 - 08 - 28) 全文	1-12																		
A	WO 2016/209978 A2 (UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 2016年 12月 29日 (2016 - 12 - 29) 全文	1-12																		
A	WO 2010/096052 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. 等) 2010年 8月 26日 (2010 - 08 - 26) 全文	1-12																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 1月 22日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 3月 2日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>刘苗</p> <p>电话号码 86-(10)-53961924</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	EP 2676673 B1 (Indiana University Research and Technology Corporation等) 2016年 11月 16日 (2016 - 11 - 16) 全文	1-12

第1栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列列表进行的:
- a. 作为国际申请的一部分提交的:
- 附件C/ST. 25文本文件形式
 - 纸件或图形文件形式
- b. 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:
- c. 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:
- 附件C/ST. 25文本文件形式(细则13之三. 1(a))
 - 纸件或图形文件形式(细则13之三. 1(b)和行政规程第713段)
2. 另外,在提交/提供了多个版本或副本的序列列表的情况下,提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。
3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. 权利要求: 12
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:
[1] 权利要求12涉及疾病的治疗方法, 因此不符合PCT细则第39.1(iv)的规定。本次检索基于所述多肽衍生物、其修饰衍生物及其盐的制药用途作出。
2. 权利要求:
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
3. 权利要求:
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/117614

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106046145	A	2016年 10月 26日	EP	3447067	A4	2020年 1月 1日
				CA	3021933	A1	2017年 10月 26日
				WO	2017181452	A8	2018年 7月 19日
				TW	201737937	A	2017年 11月 1日
				US	2019117737	A1	2019年 4月 25日
				WO	2017181452	A1	2017年 10月 26日
				EP	3447067	A1	2019年 2月 27日
				JP	2019520314	A	2019年 7月 18日
				CN	108271356	A	2018年 7月 10日
US	2017281788	A1	2017年 10月 5日				
JP	2017534676	A	2017年 11月 24日				
US	10232020	B2	2019年 3月 19日				
EP	3206710	A4	2017年 12月 20日				
WO	2016049190	A1	2016年 3月 31日				
EP	3206710	A1	2017年 8月 23日				
EP	2084182	B1	2013年 8月 28日	DK	2084182	T3	2013年 11月 4日
				US	8841413	B2	2014年 9月 23日
				NZ	576023	A	2012年 6月 29日
				WO	2008062457	A2	2008年 5月 29日
				AU	2007323035	A1	2008年 5月 29日
				JP	5247708	B2	2013年 7月 24日
				US	2013225488	A1	2013年 8月 29日
				WO	2008062457	A3	2008年 10月 2日
				MX	2009003400	A	2009年 4月 28日
				CA	2665033	A1	2008年 5月 29日
				CA	2665033	C	2013年 10月 1日
				AU	2007323035	B2	2011年 11月 24日
				EP	2084182	A2	2009年 8月 5日
				JP	2010505820	A	2010年 2月 25日
				WO	2008062457	A8	2008年 8月 7日
WO	2016/209978	A2	2016年 12月 29日	WO	2016209978	A3	2017年 2月 16日
				EP	3310373	A4	2019年 2月 13日
				US	2019092810	A1	2019年 3月 28日
				EP	3310373	A2	2018年 4月 25日
WO	2010/096052	A1	2010年 8月 26日	IL	214729	D0	2011年 11月 30日
				MX	2011008717	A	2012年 9月 28日
				ZA	201106051	B	2014年 7月 30日
				CA	2754350	C	2019年 7月 9日
				WO	2010096142	A1	2010年 8月 26日
				DK	2398483	T3	2014年 10月 27日
				US	9593155	B2	2017年 3月 14日
				JP	5756961	B2	2015年 7月 29日
				AU	2009340439	B2	2015年 7月 16日
				SI	2398483	T1	2015年 1月 30日
				PT	2398483	E	2014年 12月 4日
				HR	P20141215	T1	2015年 2月 13日
				US	2015307580	A1	2015年 10月 29日
				RU	2011134596	A	2013年 3月 27日
				EP	2398483	A1	2011年 12月 28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/117614

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		CN 102573872 B	2016年 3月 23日
		HK 1165333 A1	2014年 12月 19日
		CN 102573872 A	2012年 7月 11日
		PE 06212012 A1	2012年 6月 8日
		KR 101634139 B1	2016年 6月 28日
		KR 20120068755 A	2012年 6月 27日
		IL 214729 A	2016年 6月 30日
		PE 20120621 A1	2012年 6月 8日
		EP 2398483 A4	2013年 3月 6日
		ES 2524477 T3	2014年 12月 9日
		CA 2754350 A1	2010年 8月 26日
		SI EP2398483 T1	2015年 1月 30日
		RU 2542362 C2	2015年 2月 20日
		JP 2012518035 A	2012年 8月 9日
		AU 2009340439 A1	2011年 9月 15日
		PL 2398483 T3	2015年 3月 31日
		SG 173791 A1	2011年 10月 28日
		CY 1116917 T1	2017年 4月 5日
		EP 2398483 B1	2014年 9月 24日
EP 2676673 B1	2016年 11月 16日	JP 2011524419 A	2011年 9月 1日
		AU 2009260302 B2	2014年 10月 23日
		JP 2013173756 A	2013年 9月 5日
		PE 02552010 A1	2010年 4月 25日
		HK 1154799 A1	2017年 6月 9日
		EP 2676673 A2	2013年 12月 25日
		EA 201100038 A1	2011年 8月 30日
		ES 2579502 T3	2016年 8月 11日
		TW 1474832 B	2015年 3月 1日
		EP 2676673 A3	2014年 3月 19日
		CN 103641907 A	2014年 3月 19日
		CA 2728284 A1	2009年 12月 23日
		AR 072160 A1	2010年 8月 11日
		EP 2300037 B1	2016年 3月 30日
		CL 2009001424 A1	2010年 4月 30日
		PE 20100255 A1	2010年 4月 25日
		NZ 589847 A	2013年 1月 25日
		EA 019203 B9	2014年 3月 31日
		US 8969294 B2	2015年 3月 3日
		JP 5775450 B2	2015年 9月 9日
		MX 337038 B	2016年 2月 10日
		CA 2728284 C	2019年 9月 10日
		JP 5740428 B2	2015年 6月 24日
		US 2011257092 A1	2011年 10月 20日
		WO 2009155258 A3	2010年 2月 18日
		MX 2010013454 A	2011年 1月 21日
		CN 102123723 B	2016年 5月 25日
		AU 2009260302 A1	2009年 12月 23日
		PA 8830501 A1	2010年 7月 27日
		TW 201010716 A	2010年 3月 16日
		EA 019203 B1	2014年 1月 30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/117614

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		WO 2009155258 A2	2009年 12月 23日
		CN 102123723 A	2011年 7月 13日
		IL 209750 A	2013年 10月 31日
		US 8546327 B2	2013年 10月 1日
		EP 2300037 A2	2011年 3月 30日
		US 2013090286 A1	2013年 4月 11日
		IL 209750 D0	2011年 2月 28日
		JP 2015187113 A	2015年 10月 29日
		EP 2300037 A4	2011年 7月 6日
