



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202028228 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：108136940

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 14 日

(51)Int. Cl.：

*C07K14/575 (2006.01)**A61K9/00 (2006.01)**A61P3/04 (2006.01)**A61P3/10 (2006.01)*

(30)優先權：2018/10/11

美國

62/744,236

(71)申請人：美商英塔西亞治療公司 (美國) INTARCIA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：布拉克威爾 威廉 BLACKWELL, WILLIAM (US)；斯利凡塔瓦 維德 P

SRIVASTAVA, VED P. (US)；偉 詹姆士 M WAY, JAMES M. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：3 共 303 頁

(54)名稱

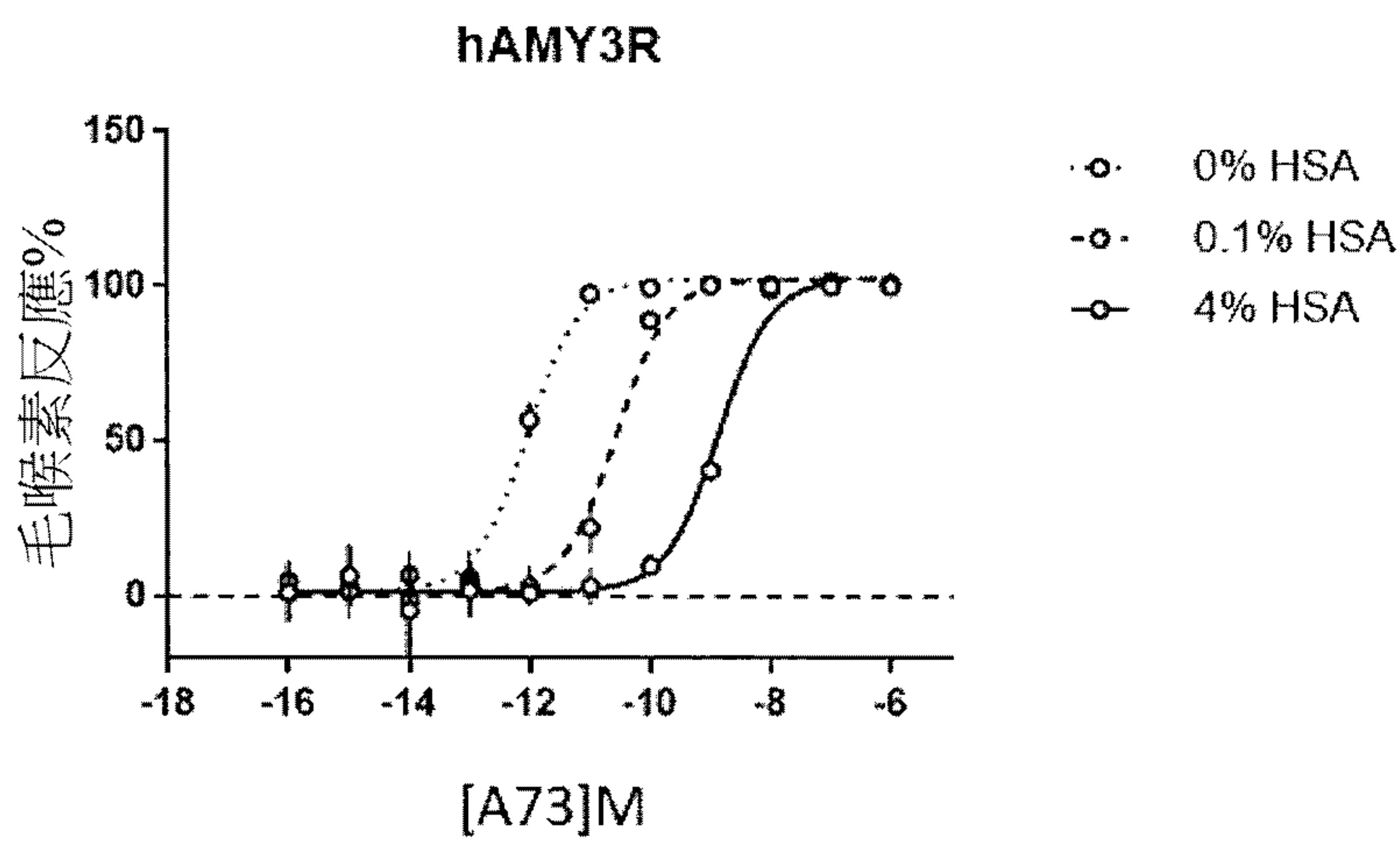
人類澱粉素(AMYLIN)類似物多肽及使用方法

(57)摘要

本發明係關於一種為人類澱粉素類似物之經分離多肽。所揭示之澱粉素類似物多肽相對於內源性澱粉素具有有利的物理化學特性，諸如更長的消除半衰期($t_{1/2}$)及改良的溶解度及熱穩定性。本發明亦關於在多種治療適應症中使用本發明之澱粉素類似物多肽之方法以及其製造方法。所揭示之澱粉素類似物多肽在治療代謝疾病或病症(諸如 1 型及 2 型糖尿病)及提供體重減輕之方法中尤其適用。

This invention relates to isolated polypeptides that are analogs of human amylin. The disclosed amylin analog polypeptides have beneficial physicochemical properties relative to endogenous amylin, such as longer elimination half-lives ($t_{1/2}$) and improved solubility and thermal stability. This invention also relates to methods of using presently disclosed amylin analog polypeptides in a variety of therapeutic indications, as well as methods of producing the same. The disclosed amylin analog polypeptides are particularly useful in methods of treating metabolic diseases or disorders, such as types 1 and 2 diabetes, and providing weight loss.

指定代表圖：



【圖2A】



202028228

【發明摘要】

【中文發明名稱】

人類澱粉素(AMYLIN)類似物多肽及使用方法

【英文發明名稱】

HUMAN AMYLIN ANALOG POLYPEPTIDES AND METHODS
OF USE

【中文】

本發明係關於一種為人類澱粉素類似物之經分離多肽。所揭示之澱粉素類似物多肽相對於內源性澱粉素具有有利的物理化學特性，諸如更長的消除半衰期($t_{1/2}$)及改良的溶解度及熱穩定性。本發明亦關於在多種治療適應症中使用本發明之澱粉素類似物多肽之方法以及其製造方法。所揭示之澱粉素類似物多肽在治療代謝疾病或病症(諸如1型及2型糖尿病)及提供體重減輕之方法中尤其適用。

【英文】

This invention relates to isolated polypeptides that are analogs of human amylin. The disclosed amylin analog polypeptides have beneficial physicochemical properties relative to endogenous amylin, such as longer elimination half-lives ($t_{1/2}$) and improved solubility and thermal stability. This invention also relates to methods of using presently disclosed amylin analog polypeptides in a variety of therapeutic indications, as well as methods of producing the same. The disclosed amylin analog polypeptides are particularly useful in methods of treating metabolic diseases or disorders, such as types 1 and 2 diabetes, and

providing weight loss.

【指定代表圖】

圖2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

人類澱粉素(AMYLIN)類似物多肽及使用方法

【英文發明名稱】

HUMAN AMYLIN ANALOG POLYPEPTIDES AND METHODS
OF USE

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種為人類澱粉素類似物之經分離之多肽。所揭示之澱粉素類似物多肽相對於內源性澱粉素具有有利的物理化學特性，諸如更長的消除半衰期($t_{1/2}$)及改良的溶解度及熱穩定性。本發明亦關於在多種治療適應症中使用本發明所揭示之澱粉素類似物多肽之方法以及其製造方法。如下文中更詳細地解釋，所揭示之澱粉素類似物多肽在治療代謝疾病或病症(諸如1型及2型糖尿病)及提供體重減輕之方法中尤其適用。

【先前技術】

【0002】人類澱粉素或胰島類澱粉多肽(IAPP)為37個胺基酸殘基多肽激素。澱粉素係以約100:1 (胰島素:澱粉素)之比率與胰島素一起自胰腺 β -細胞共分泌。原胰島類澱粉多肽(亦即，原-IAPP)在胰腺 β -細胞中產生為67個胺基酸、7404道爾頓前肽，其經受轉譯後修飾，包括蛋白酶裂解以產生37個胺基酸殘基澱粉素。發生於1型糖尿病早期及發生於2型糖尿病晚期時的 β -細胞功能缺失會導致胰島素及澱粉素之分泌不足。

【0003】澱粉素充當內分泌胰腺(合成且分泌激素之胰腺內之彼等細胞)之部分。澱粉素有助於血糖控制；其自胰島分泌至血液循環中且藉由

腎臟中之肽酶清除。澱粉素之代謝功能充分表徵為血漿中之養分，諸如葡萄糖之出現之抑制劑。其因此充當胰島素之協同搭配物，胰島素為調節血糖濃度且協調人體之葡萄糖分佈及吸收的肽。胰島素在體內之作用尤其為預防血糖濃度上升過高，尤其在用餐之後。

【0004】 威信澱粉素藉由減緩胃排空及促進飽腹感(亦即，飽脹之感覺)在血糖調節方面起作用，藉此預防餐後(亦即，在用餐之後)血糖濃度飆升。總體作用為在進食之後減緩血液中之葡萄糖之出現速率。澱粉素亦降低胰腺分泌升糖素。升糖素在體內之作用尤其為預防血糖濃度下降過低。此為明顯的，因為例如某些1型糖尿病易於剛剛在餐食之後分泌過量提高血糖之升糖素。

【0005】 出於眾多原因，在血清中具有約13分鐘之半衰期的人類澱粉素用作治療劑為不適合的。相反地，研發出普蘭林肽(pramlintide) (Symlin®，由Amylin Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA研發且由AstraZeneca plc, Cambridge, UK出售)作為人類澱粉素之合成類似物用於1型或2型糖尿病患者之治療，該等患者使用進餐時間胰島素，但儘管為最優胰島素療法，仍無法實現所需血糖控制。普蘭林肽與人類澱粉素在其37個胺基酸中有3個不同。此等修飾為普蘭林肽提供在人類中約48分鐘之更長半衰期且降低其聚集之傾向(人類澱粉素中發現之特徵)。

【0006】 對於1型糖尿病之治療，在餐食之前經由皮下注射每天投與普蘭林肽多達四次，作為在餐食之後投與之胰島素療法之輔助。普蘭林肽無法與胰島素混合；使用單獨注射器。普蘭林肽之報導的副作用包括噁心及嘔吐。不良反應可包括重度低血糖症，尤其對於1型糖尿病。因此，對於開始普蘭林肽投與之患者，降低進餐時間胰島素之劑量。

【0007】對於2型糖尿病之治療，每次用餐前經由皮下注射以逐漸提高至目標維持劑量之建議起始劑量投與普蘭林肽。人類澱粉素之其他研究類似物達瓦林肽(davalintide) (AC2307；亦由Amylin Pharmaceuticals, Inc.研發)具有約26分鐘之半衰期。

【0008】因此，存在對模擬澱粉素活性，但相比於內源性人類澱粉素及諸如普蘭林肽及達瓦林肽之現有澱粉素類似物具有更大治療潛能的改良澱粉素類似物多肽之需求。

【發明內容】

【0009】現已發現，本發明之多肽及其醫藥學上可接受之組合物作為澱粉素類似物為有效的。此類多肽具有SEQ ID NO: 199之通式：

$X_1CX_3TX_5X_6CX_8TX_{10}RX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}NX_{22}FGPILP$
 $X_{29}TX_{31}VGSX_{35}TX_{37}-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 199)或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X_1 為S、K、k、H或I； X_3 為N或S； X_5 為S或A； X_6 為T或S； X_8 為A或K； X_{10} 為Q或S； X_{12} 為L或K； X_{13} 為A、S、E或K； X_{14} 為N、n、d、Y或Q； X_{15} 為E、F、f、Y、I、k、K或 α -胺基異丁酸(Aib)； X_{16} 為k、K、L、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或l； X_{17} 為H、V、Q、R、k、K或Aib； X_{18} 為K、H或R； X_{19} 為S或Aib； X_{20} 為S或Aib； X_{22} 為N或E； X_{29} 為P、R或K； X_{31} 為k、K、N或H； X_{35} 為e、E、N、K、G、A、Y或P；且 X_{37} 為Y或P；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之

D-離胺酸；

其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；

其限制條件為若 X_{31} 為N，則 X_{35} 為E，或若 X_{35} 為N，則 X_{31} 為K。

【圖式簡單說明】

【0010】

圖1為例示某些參考多肽之比較序列比對之表：人類澱粉素，SEQ ID NO: 300；大鼠澱粉素，SEQ ID NO: 301；普蘭林肽，SEQ ID NO: 302；達瓦林肽，SEQ ID NO: 303；hCT（人類降鈣素），SEQ ID NO: 304；sCT（鮭魚降鈣素），SEQ ID NO: 305；及 β -降鈣素基因相關肽(β -CGRP)，SEQ ID NO: 306。

圖2A、2B、2C及2D描繪在hAMY3R下之醯化澱粉素類似物A73（圖2A）、在hCTR下之醯化澱粉素類似物A73（圖2B）、在hAMY3R下之普蘭林肽（圖2C）及在hCTR下之人類降鈣素(hCalcitonin)（圖2D）的劑量反應曲線。如本文所使用，關於所揭示之多肽之術語「醯化」意謂所揭示之多肽經由間隔基各自視情況經一或多個親脂性取代基取代，其中「親脂性取代基」及「間隔基」定義於本文中。

圖3A及3B描繪評定靜脈內輸注線性，亦即未醯化多肽（圖3A）及共軛，亦即醯化多肽（圖3B）之後多肽自腎臟(CL)清除之藥物動力學研究資料。

【實施方式】

【0011】本申請案主張2018年10月11日申請之美國臨時申請案第62/744,236號之優先權及權益，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

【0012】**序列表**

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式、以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。該ASCII複本於2019年10月11日創建，命名為616783_102487-055TW_SL-10-11-2019.txt且大小為115,057個位元組。

【0013】**1. 本發明之某些實施例之一般描述**

本發明係關於為澱粉素類似物之經分離之多肽以及包含此等多肽之醫藥組合物。本發明亦關於製造及使用此類澱粉素類似物多肽之方法。此等澱粉素類似物多肽尤其適用於治療代謝疾病或病症，諸如1型及2型糖尿病及提供體重減輕之方法。

【0014】**2. 定義**

應理解，本文所使用之術語僅出於描述特定實施例之目的且不意欲為限制性的。除非上下文另外明確指示，否則如本說明書及所附申請專利範圍中所用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「溶劑」包括兩種或多於兩種此類溶劑之組合，提及「肽」包括一或多種肽或肽之混合物，提及「藥物」包括一或多種藥物，提及「滲透遞送裝置」包括一或多個滲透遞送裝置及其類似者。除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所用之術語「或」應理解為包括性的且涵蓋「或」與「及」。

【0015】 除非明確陳述或為自上下文顯而易見，否則如本文中所使

用之術語「約」應理解為在此項技術中之一般公差範圍內，例如在平均值之2倍標準差內。約可理解為在陳述值之10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%或0.01%內。除非上下文另外明確說明，否則本文所提供之所有數值均由術語「約」來修飾。

【0016】除非明確陳述或自上下文顯而易見，否則如本文所使用，術語「實質上」理解為在變量之較窄範圍內或另外在此項技術中之一般公差範圍內。實質上可理解為在陳述值之5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%或0.001%內。

【0017】除非另作定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語均具有與由一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解相同的含義。儘管與本文所描述之材料及方法類似或等效的其他方法及材料可用於實踐本發明中，但本文描述較佳材料及方法。

【0018】在描述及主張本發明時，將根據下文所闡述之定義使用以下術語。

【0019】術語「藥物」、「治療劑」及「有利藥劑」可互換使用以係指遞送給個體以產生所需有利作用之任何治療上活性物質。在本發明之一個實施例中，該藥物為多肽。在本發明之另一實施例中，藥物為小分子，例如激素，諸如雄激素或雌激素。本發明之裝置及方法較適用於遞送蛋白質、小分子及其組合。

【0020】術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用且典型地係指包含兩種或多於兩種胺基酸(例如最典型地L-胺基酸，且亦包括例如D-胺基酸、經修飾之胺基酸、胺基酸類似物及胺基酸模擬物)之鏈之分子。

【0021】 在一些實施例中，天然存在之L-胺基酸由表1之習知三字母或大寫單字母胺基酸名稱表示。在其他實施例中，天然存在之L-胺基酸及D-胺基酸均由表1之習知三字母或大寫單字母胺基酸名稱表示。在另其他實施例中，D-胺基酸由對應於表1之單字母名稱之小寫單字母胺基酸名稱表示，亦即，g、a、l、m、f、w、k、q、e、s、p、v、i、c、y、h、r、n、d及t。

【0022】

表1：天然存在之胺基酸

G	甘胺酸	Gly	P	脯胺酸	Pro
A	丙胺酸	Ala	V	纈胺酸	Val
L	白胺酸	Leu	I	異白胺酸	Ile
M	甲硫胺酸	Met	C	半胱胺酸	Cys
F	苯丙胺酸	Phe	Y	酪胺酸	Tyr
W	色胺酸	Trp	H	組胺酸	His
K	離胺酸	Lys	R	精胺酸	Arg
Q	麩醯胺酸	Gln	N	天冬醯胺	Asn
E	麩胺酸	Glu	D	天冬胺酸	Asp
S	絲胺酸	Ser	T	蘇胺酸	Thr

【0023】 肽可為天然存在的、以合成方式產生的或重組表現的。肽亦可包含改變胺基酸鏈之額外基團，例如經由轉譯後修飾添加之官能基。轉譯後修飾之實例包括(但不限於)乙醯化、烷基化(包括甲基化)、生物素化、麩胺醯化、糖化、糖基化、異戊烯化、脂化、磷醯化、磷酸化、硒化及C端醯胺化。術語肽亦包括包含胺基端及/或羧基端之修飾之肽。末端胺基之修飾包括(但不限於) des-胺基、N-低碳數烷基、N-二-低碳數烷基及N-醯基修飾。末端羧基之修飾包括(但不限於)醯胺、低碳數烷基醯胺、二

烷基醯胺及低碳數烷基酯修飾(例如其中低碳數烷基為C1-C4烷基)。術語肽亦包括修飾，諸如(但不限於)屬於胺基與羧基末端之間的胺基酸之上文所描述之彼等者。在一個實施例中，肽可藉由添加小分子藥物經修飾。

【0024】在肽鏈一端處之末端胺基酸典型地具有游離胺基(亦即，胺基末端)。在鏈之另一端處之末端胺基酸典型地具有游離羧基(亦即，羧基末端)。典型地，構成肽之胺基酸經編號以便在胺基末端開始且在肽之羧基末端方向上提高。

【0025】如本文所使用之片語「胺基酸殘基」係指藉由醯胺鍵或醯胺鍵模擬物併入肽中之胺基酸。

【0026】如本文所使用之術語「促胰島素」典型地係指化合物，例如肽刺激或影響胰島素(例如促胰島素激素)之產生及/或活性之能力。此類化合物典型地刺激或另外影響個體之胰島素之分泌或生物合成。因此，「促胰島素肽」為能夠刺激或另外影響胰島素之分泌或生物合成之含有胺基酸的分子。

【0027】如本文所使用之術語「促胰島素肽」包括(但不限於)類升糖素肽1 (GLP-1)以及其衍生物及類似物；GLP-1受體促效劑，諸如艾塞那肽(exenatide)、具有SEQ ID NO: 307之胺基酸序列之艾塞那肽以及其衍生物及類似物。

【0028】如本文所使用，關於所揭示之多肽之術語「醯化」意謂所揭示之多肽經由間隔基各自視情況經一或多個親脂性取代基取代，其中「親脂性取代基」及「間隔基」定義於本文中。某些親脂性取代基各自視情況經由間隔基可結合白蛋白且賦予白蛋白對所得醯化多肽之親和力。程度為可變的且視眾多因素而定，其中親脂性取代基各自視情況經由間隔基

結合白蛋白且賦予白蛋白對所得醯化多肽之親和力。眾多因素包括親脂性取代基之一致性、視情況選用之間隔基、多肽及與多肽之共價連接位點。

【0029】如本文所使用，術語「線性」或「線性多肽」係指「未醯化」多肽，換言之，不各自視情況經由間隔基具有親脂性取代基之所揭示之澱粉素類似物多肽，其中「親脂性取代基」及「間隔基」定義於本文中。

【0030】如本文所使用，術語「共軛」或「共軛多肽」係指「醯化」多肽，換言之，各自視情況經由間隔基具有一或多種親脂性取代基之所揭示之澱粉素類似物多肽，其中「親脂性取代基」及「間隔基」定義於本文中。

【0031】如本文所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及低等動物之組織接觸使用而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者且與合理效益/風險比相稱之彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽在此項技術中為吾人所熟知。舉例而言，S. M. Berge 等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中詳細描述醫藥學上可接受之鹽，該文獻以引用之方式併入本文中。本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽包括衍生自適合的無機及有機酸及鹼之彼等鹽。醫藥學上可接受之無毒酸加成鹽的實例係與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及高氯酸，或與有機酸諸如乙酸、三氟乙酸(TFA)、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、丁二酸或丙二酸，或藉由使用此項技術中使用之其他方法，諸如離子交換形成的胺基鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡

糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽及其類似鹽。

【0032】衍生自適當鹼之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N+(C1-4\text{烷基})_4$ 鹽。代表性鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽包括鈉鹽、鋰鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。其他醫藥學上可接受之鹽包括(適當時)無毒性銨、四級銨及使用相對離子(諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳烷基磺酸根及芳基磺酸根)形成之胺陽離子。

【0033】如本文所使用之片語「腸促胰島素模擬物」包括(但不限於)GLP-1肽、GLP-1受體促效劑、GLP-1之肽衍生物、GLP-1之肽類似物；艾塞那肽、具有SEQ ID NO: 307之胺基酸序列之艾塞那肽、艾塞那肽肽、艾塞那肽之肽衍生物及艾塞那肽之肽類似物。較佳腸促胰島素模擬物之實例包括艾塞那肽、具有腸促胰島素類似物-4之胺基酸序列之艾塞那肽(艾塞那肽之天然存在之形式)、艾塞那肽-LAR、利司那肽(lixisenatide)、GLP-1 (7-36)、利拉魯肽(liraglutide)、索馬魯肽(semaglutide)、度拉糖肽(dulaglutide)、阿必魯肽(albiglutide)及他司魯肽(taspoglutide)。腸促胰島素模擬物在本文中亦稱為「促胰島素肽」。靶向GLP-1受體之腸促胰島素模擬物在文獻中亦已知為「GLP-1受體促效

劑」或「GLP-1促效劑」，其中兩種術語在本文中互換使用。

【0034】如本文所使用之術語「艾塞那肽」包括(但不限於)艾塞那肽、具有(HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNNGGPSSGAPPPS-NH₂)、SEQ ID NO: 307之胺基酸序列之艾塞那肽、天然腸促胰島素類似物-4、艾塞那肽肽、艾塞那肽肽類似物及艾塞那肽肽衍生物。

【0035】術語「GLP-1」係指藉由主要位於回腸及結腸中之L-細胞且在更少程度上藉由十二指腸及空腸中之L-細胞產生的多肽。GLP-1為結合至GLP-1受體(GLP-1R) (β細胞上之G偶合蛋白受體)之細胞外區之調節肽且經由腺苷環化酶活性及cAMP產量刺激自腸道吸收之養分之胰島素反應 [Baggio 2007, 「Biology of incretins: GLP-1 and GIP」,Gastroenterology,第132(6)卷:2131-57；Holst 2008,「The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus」, Mol Cell Endocrinology,第297(1-2)卷:127-36]。GLP-1R促效作用為多重的。GLP-1藉由增強內源性葡萄糖依賴性胰島素分泌維持葡萄糖穩態，產生β細胞葡萄糖勝任型且對GLP-1敏感，抑制升糖素釋放，恢復第一及第二階段胰島素分泌，減緩胃排空，減少食物攝入，且提高飽腹感[Holst 2008 Mol. Cell Endocrinology; Kjems 2003 「The influence of GLP-1 on glucose-stimulated insulin secretion: effects on beta-cell sensitivity in type 2 and nondiabetic subjects」, Diabetes, 第52(2)卷：380-86；Holst 2013 「Incretin hormones and the satiation signal」, Int J Obes (Lond),第37(9)卷:1161-69；Seufert 2014, 「The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems」, Diabetes Obes Metab, 第16(8)卷: 673-88]。

給定GLP-1之作用模式，低血糖症風險最小。

【0036】如在下文更詳細地描述，在一些實施例中，本文所揭示之澱粉素類似物多肽提供於用於治療1型糖尿病之方法中作為胰島素治療之輔助。如本文所使用，術語「胰島素」係指人類胰島素或任何胰島素類似物。例示性非限制性胰島素類似物包括表2中列出之彼等者：

表2：例示性胰島素類似物

胰島素類型及商品名	起始	峰	持續時間	在血糖管理中之作用
「超快」快速作用				
Fiasp® (門冬胰島素)	比快速作用胰島素早約5分鐘	1-3小時	3-5小時	
快速作用(在幾分鐘內進入血流，因為在進食5至10分鐘內注射；60-120分鐘之峰作用時間段，且在約四個小時之後清除；用於連續皮下胰島素輸注)				
Lilly之Humalog® (賴脯胰島素)	15-30分鐘	30-90分鐘	3-5小時	快速作用胰島素涵蓋與注射劑同時食用之餐食之胰島素需求。此類型胰島素經常與更長作用胰島素一起使用。
Novo之Novolog® (門冬胰島素)	10-20分鐘	40-50分鐘	3-5小時	
Sanofi之Apidra® (賴谷胰島素)	20-30分鐘	30-90分鐘	1-2 1/2小時	
Sanofi之Admelog® (賴脯胰島素)	15-30分鐘	30-90分鐘	3-5小時	
短期作用				
Novo之Novolin® (重組胰島素)	30分鐘-1小時	2-5小時	5-8小時	短期作用胰島素涵蓋在30-60分鐘內食用之餐食之胰島素需求。
常規胰島素製劑(velosulin) (用於胰島素泵中之人類胰島素)	30分鐘-1小時	1-2小時	2-3小時	
中度作用				
中性魚精蛋白哈格多恩(hagedorn) (NPH)胰島素	1-2小時	4-12小時	18-24小時	中度作用胰島素覆蓋約半天或隔夜之胰島素需求。此類型胰島素經常

胰島素類型及商品名	起始	峰	持續時間	在血糖管理中之作用
				與快速或短期作用類型組合。
長期作用(適合於背景或基礎胰島素替代物)				
Lilly之Basaglar® (100個單位/mL)； Sanofi之Lantus® (100個單位/mL)及Toujeo® (300個單位/mL) (甘精胰島素) 通常每日一次注射，但可每日兩次給予。 當注射時，甘精胰島素聚集成群集。單獨胰島素單位自集群脫離，以便吸收至血流中。此等群集減緩破裂促進甘精胰島素之長期作用。	1-1 1/2小時	無峰時間。以穩定濃度遞送。	20-24小時	長期作用胰島素涵蓋約一整天之胰島素需求。需要時，此類型經常與快速或短期作用胰島素組合。
Novo之Levemir® (地特胰島素) 適合於每日兩次注射。 地特胰島素吸收至血流中，結合人類血清白蛋白(HSA)，且在12至24小時內提供相對穩定濃度之低含量之未結合或「游離」地特胰島素。	1-2小時	6-8小時	長達24小時	
Novo之Tresiba® (德谷胰島素)	30-90分鐘	無峰時間	42小時***	
預混合*胰島素				
Lilly之Humulin® 70/30	30分鐘	2-4小時	14-24小時	此等產品一般在進餐時間之前一天兩次或
Novo之Novolin® 70/30	30分鐘	2-12小時	長達24小時	
Novo之Novolog® 70/30	10-20分鐘	1-4小時	長達24小時	

胰島素類型及商品名	起始	峰	持續時間	在血糖管理中之作用
Lilly之Humulin® 50/50	30分鐘	2-5小時	18-24小時	三次攝取。
Lilly 之 Humalog® 混合物 75/25	15分鐘	30分鐘-2 1/2 小時	16-20小時	
*預混合胰島素在一個單元或胰島素筆中組合特定量之中度作用及短期作用胰島素。(商品名後編號指示各類型胰島素之百分比。)				
胰島素/GLP-1受體促效劑組合				
Novo之Xultophy® (德谷胰島素100個單位/mL及利拉魯肽3.6 mg/mL)	30-90分鐘	無峰時間	42小時	
Sanofi之Soliqua® (甘精胰島素100個單位/mL及利司那肽33 mcg/mL)	1-1 1/2小時	無峰時間	20-24小時	

【0037】如本文所使用之術語「進餐時間胰島素」係指在投與之後約45-90分鐘內達到峰血液濃度且約1至3小時內達到峰活性之快速作用胰島素調配物，且在進餐時間或進餐時間前後投與。

【0038】如本文所使用之術語「媒劑」係指用於攜帶化合物，例如藥物或含有藥物之粒子之媒質。本發明之媒劑典型地包含諸如聚合物及溶劑之組分。本發明之懸浮液媒劑典型地包含用於製備進一步包含藥物粒子調配物之懸浮液調配物之溶劑及聚合物。

【0039】如本文所使用之片語「相分離」係指在懸浮液媒劑中形成多個相(例如液相及凝膠相)，諸如當懸浮液媒劑接觸水性環境時。在本發明之一些實施例中，調配懸浮液媒劑以在與具有小於約10%水之水性環境接觸後展現相分離。

【0040】如本文所使用之片語「單相」係指整個物理上及化學上均勻的固體、半固體或液體均勻系統。

【0041】如本文所使用之術語「分散」係指使化合物，例如藥物粒子調配物溶解、分散、懸浮或另外分配於懸浮液媒劑中。

【0042】如本文所使用之片語「化學上穩定」係指藉由化學路徑，諸如脫醯胺(通常藉由水解)、聚集或氧化在確定的時間段內產生之可接受之百分比之降解產物之調配物形成。

【0043】如本文所使用之片語「物理上穩定」係指可接受之百分比之聚集物之調配物形成(例如二聚體及其他較高分子量產物)。另外，物理上穩定調配物不會改變其物理狀態，例如自液體至固體或自非晶形至晶體形式。

【0044】如本文所使用之術語「黏度」典型地係指自剪切應力與剪切速率之比率測定之值(參見例如Considine, D. M. & Considine, G. D., Encyclopedia of Chemistry, 第4版, Van Nostrand, Reinhold, N.Y., 1984)，基本上如下：

$$F/A = \mu * V/L \quad (\text{方程式1})$$

其中F/A=剪切應力(每單位面積之力)，

μ =比例常數(黏度)，及

V/L=每層厚度之速度(剪切速率)。

【0045】自此關係式，剪切應力與剪切速率之比率定義黏度。剪切應力及剪切速率之量測典型地使用在所選條件(例如約37°C之溫度)下進行之並行培養盤流變性測定來測定。用於測定黏度之其他方法包括使用黏度計，例如Cannon-Fenske黏度計、烏氏黏度計(Ubbelohde viscometer) (對於Cannon-Fenske不透明溶液)或Ostwald黏度計量測運動黏度。一般而言，本發明之懸浮液媒劑具有足以防止懸浮於其中之粒子調配物在儲存及用於遞送方法，例如可植入藥物遞送裝置中期間沈降之黏度。

【0046】如本文所使用之術語「非水性」係指例如典型地小於或等

於約10 wt%，例如小於或等於約7 wt%，小於或等於約5 wt%及/或小於約4 wt%之懸浮液調配物之總體水分含量。此外，本發明之粒子調配物包含小於約10 wt%，例如小於約5 wt%殘餘濕氣。

【0047】如本文所使用之術語「個體」係指脊索動物亞門之任何成員，包括(但不限於)人類及其他靈長類動物，包括非人類靈長類動物，諸如恆河猴及其他猴物種及黑猩猩及其他猿物種；農耕動物，諸如牛、綿羊、豬、山羊及馬；馴養哺乳動物，諸如狗及貓；實驗室動物，包括嚙齒動物，諸如小鼠、大鼠及天竺鼠；禽類，包括馴養、野生及供獵禽類，諸如雞、火雞及其他鶉雞禽類、鴨、鵝及其類似者。該術語不指示具體年齡或性別。因此，意欲涵蓋成年人及新生兒個體兩者。

【0048】如本文所使用，術語「治療(treatment)」、「治療(treat)」及「治療(treating)」係指逆轉、減輕如本文所描述之疾病或病症或其一或多種症狀，延遲其發作，或抑制其進展。在一些實施例中，可在已出現一或多種症狀之後投與治療。在其他實施例中，治療可在症狀不存在時投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如，根據症狀病史及/或根據遺傳性或其他易感性因素)。亦可在症狀已消退之後繼續治療，例如以預防或延遲其復發。

【0049】如本文所使用之術語「滲透遞送裝置」典型地係指用於向個體遞送藥物(例如所揭示之澱粉素類似物多肽)之裝置，其中該裝置包含例如具有內腔之儲集器(例如由鈦合金製得)，該內腔含有包含藥物(例如所揭示之澱粉素類似物多肽)之懸浮液調配物及滲透劑調配物。安置於內腔中之活塞組件將懸浮液調配物與滲透劑調配物隔離開。半透膜安置於鄰近於滲透劑調配物之儲集器之第一遠端，且擴散調節器(其界定懸浮液調

配物離開裝置之遞送孔口)安置於鄰近於懸浮液調配物之儲集器之第二遠端。典型地，滲透遞送裝置植入於個體內，例如真皮下或皮下(例如在上臂內部、外部或後部中及在腹部區域中)。例示性滲透遞送裝置為 DUROS® (ALZA Corporation, Mountain View, Calif.)遞送裝置。與「滲透遞送裝置」同義之術語之實例包括(但不限於)「滲透藥物遞送裝置」、「滲透藥物遞送系統」、「滲透裝置」、「滲透遞送裝置」、「滲透遞送系統」、「滲透泵」、「可植入藥物遞送裝置」、「藥物遞送系統」、「藥物遞送裝置」、「可植入滲透泵」、「可植入藥物遞送系統」及「可植入遞送系統」。「滲透遞送裝置」之其他術語為此項技術中已知的。

【0050】如本文所使用之術語「連續遞送」典型地係指藥物自滲透遞送裝置實質上連續釋放且進入植入位點附近之組織，例如真皮下及皮下組織。舉例而言，基於滲透原則，滲透遞送裝置基本上以預定速率釋放藥物。細胞外液體經由半透膜進入滲透遞送裝置，直接進入滲透引擎中，該滲透引擎膨脹以按緩慢且一致的行進速率驅動活塞。活塞移動促使藥物調配物經由擴散調節器之孔口釋放。因此，藥物自滲透遞送裝置之釋放按緩慢、受控、一致的速率。

【0051】如本文所使用之術語「實質上穩態遞送」典型地係指在限定的時間段內以目標濃度或幾乎目標濃度遞送藥物，其中自滲透遞送裝置遞送之藥物之量實質上為零級遞送。活性劑(例如所揭示之澱粉素類似物多肽)之實質上零級遞送意謂藥物遞送速率恆定且與遞送系統中可獲得之藥物無關；例如對於零級遞送，若藥物遞送速率針對時間圖示且線條擬合資料，則線條具有約零之斜率，如藉由標準方法(例如線性回歸)所測定。

【0052】如本文所使用之片語「藥物半衰期」係指藥物自血漿消除

其一半濃度所消耗之時間。當經由注射或靜脈內投與藥物時，藥物之半衰期通常藉由監測藥物如何降解來量測。通常使用例如放射免疫分析(RIA)、層析方法、電化學發光(ECL)分析、酶聯免疫吸附分析(ELISA)或免疫酶促夾心分析(IEMA)偵測藥物。

【0053】術語「 μg 」及「mcg」及「ug」應理解為意謂「微克」。類似地，術語「 μl 」及「uL」應理解為意謂「微升」，且術語「 μM 」及「uM」應理解為意謂「微莫耳」。

【0054】術語「血清」意謂可偵測到物質之任何血液產物。因此，術語血清包括至少全血、血清及血漿。舉例而言，「個體血清中之[物質]之量」將涵蓋「個體血漿中之[物質]之量」。

【0055】基線定義為初次置放滲透遞送裝置(含有藥物或安慰劑)當天或前一天之末次評定。

【0056】

3. 內源性澱粉素、相關肽及澱粉素受體

人類澱粉素(37殘基多肽激素)與胰島素一起自胰腺 β -細胞共分泌。 β -細胞功能缺失發生於1型糖尿病早期且可發生於2型糖尿病晚期，導致胰島素及澱粉素之分泌不足。澱粉素咸信藉由減緩胃排空及促進飽腹感在血糖調節中起作用，藉此預防餐後血糖濃度飆升。總體作用為在進食之後減緩血液中之葡萄糖之出現速率。

【0057】澱粉素之胺基酸序列與降血鈣素基因相關之肽(CGRP)之胺基酸序列最密切相關。CGRP亦共有類似定位之雙硫鍵及醯胺化C端。此亦為降鈣素、腎上腺髓素及腎上腺髓素2之情況。共同地，此等肽形成藉由此等特徵性特徵聯合之小家族。因此，結合各肽之同源受體及藥理學活

性存在一定程度之重疊。圖1之表格說明澱粉素及某些相關參考多肽之比較序列比對。

【0058】典型地表示為降鈣素(CT)肽家庭成員之肽包括降血鈣素基因相關之肽(CGRP)、降鈣素(CT)、澱粉素(AMY)、腎上腺髓素1及腎上腺髓素2/中葉素(分別ADM1、ADM2)。兩種G蛋白偶合受體蛋白(降鈣素受體；CTR，及降鈣素受體樣受體；CALCRL)及三種受體活性改變蛋白質(RAMP1、RAMP2、RAMP3)構成整個肽家族(CTR、AMY1、AMY2、AMY3、CGRPR、AM1、AM2)之藥理學上不同之受體。似乎存在至少五種澱粉素以顯著親和力結合之不同受體(AMY1、AMY2、AMY3、CTR、CGRPR)。CTR與RAMP 1、2或3二聚化以復原相對於降鈣素對澱粉素具有藥理學選擇性之AMY1、AMY2或AMY3受體。在RAMP不存在下，CTR藥理學變為相對於澱粉素之降鈣素選擇性。與RAMP1二聚之CALCRL產生對CGRP具有高親和力且對所有其他肽家庭成員，包括澱粉素具有低親和力之CGRPR。CALCRL及RAMP2或RAMP3分別以對澱粉素之極低至無親和力復原AM1及AM2之藥理學。

【0059】已研發出對澱粉素受體複合物具有結合親和力之澱粉素類似物多肽。舉例而言，普蘭林肽由Amylin Pharmaceuticals研發且經美國食品和藥物管理局(FDA)批准為人類澱粉素之合成類似物用於治療1型及2型糖尿病，該等糖尿病患者使用進餐時間胰島素，但儘管為最優胰島素療法，仍無法實現所需血糖控制。普蘭林肽為至少與人類澱粉素一樣有效之澱粉素模擬物藥劑。其亦為37胺基酸多肽且與人類澱粉素之胺基酸序列之不同之處在於位置25 (丙胺酸)、28 (絲胺酸)及29 (絲胺酸)處之脯胺酸之胺基酸替代。由於此等取代，普蘭林肽為可溶性、非黏著性及非聚集性

的，藉此克服天然人類澱粉素之多種物理化學傾向。普蘭林肽在人類中之半衰期為約48分鐘，長於天然人類澱粉素(約13分鐘)。普蘭林肽需要頻繁且不便的投與。

【0060】對於1型糖尿病之治療，在餐食之前經由皮下注射在大腿或腹部中每天投與普蘭林肽多達四次，作為在餐食之後投與之胰島素療法之輔助。普蘭林肽無法與胰島素混合；使用單獨注射器。普蘭林肽與由至少250 卡或30 g碳水化合物組成之每次餐食或零食一起投與或在其之前投與。1型糖尿病之典型起始劑量為每次用餐前15 μg 皮下普蘭林肽，後續滴定至每次用餐前60 μg 之目標劑量。普蘭林肽之報導的副作用包括噁心及嘔吐。尤其對於1型糖尿病，不良反應可包括重度低血糖症。因此，對於開始普蘭林肽投與之糖尿病患者，降低進餐時間胰島素之劑量。

【0061】對於2型糖尿病之治療，以60 μg 之建議起始劑量經由皮下注射投與普蘭林肽，其中目標維持劑量為每次用餐前120 μg 。

【0062】達瓦林肽(AC2307)為人類澱粉素之其他類似物。達瓦林肽為具有約26分鐘之半衰期之研究性化合物。類似於普蘭林肽，達瓦林肽將同樣地需要經由注射之頻繁投與。

【0063】某些所揭示之澱粉素類似物多肽，包括以下表3之彼等者展現以下各者中之一或多者：相比於內源性人類澱粉素及已知合成澱粉素類似物多肽之彼等者，極佳溶解度、穩定性、生物活性及特異性及更長半衰期。研發某些所揭示之澱粉素類似物多肽以適應相比於普蘭林肽所需更不頻繁的投與。研發某些所揭示之澱粉素類似物多肽以用於經由每週或每月注射投與。研發某些所揭示之澱粉素類似物多肽以用於經由植入包含澱粉素類似物多肽之遞送裝置投與，其中該遞送裝置包含長達3個月、6個月、

9個月、一年、18個月或兩年之澱粉素類似物多肽之劑量。

【0064】

4. 例示性實施例之描述

在某些實施例中，本發明係關於為澱粉素類似物之經分離之多肽。

【0065】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 199之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群：

$X_1CX_3TX_5X_6CX_8TX_{10}RX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}NX_{22}FGPILP$
 $X_{29}TX_{31}VGSX_{35}TX_{37}-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 199)或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X_1 為S、K、k、H或I；

X_3 為N或S；

X_5 為S或A；

X_6 為T或S；

X_8 為A或K；

X_{10} 為Q或S；

X_{12} 為L或K；

X_{13} 為A、S、E或K；

X_{14} 為N、n、d、Y或Q；

X_{15} 為E、F、f、Y、I、k、K或 α -胺基異丁酸(Aib)；

X_{16} 為k、K、L、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或l；

X_{17} 為H、V、Q、R、k、K或Aib；

X_{18} 為K、H或R；

X_{19} 為S或Aib；

X_{20} 為S或Aib；

X_{22} 為N或E；

X_{29} 為P、R或K；

X_{31} 為k、K、N或H；

X_{35} 為e、E、N、K、G、A、Y或P；且

X_{37} 為Y或P；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之
L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之
D-離胺酸；

其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵
結合；

其限制條件為若 X_{31} 為N，則 X_{35} 為E，或若 X_{35} 為N，則 X_{31} 為K。

【0066】 在一些實施例中， X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{31} 為N。

【0067】 在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0068】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 199之共同序列表示之某
些胺基酸包括以下：

【0069】 在一些實施例中，羧基末端 X_{37} 為Y-(NH₂)。在一些實施例
中，羧基末端 X_{37} 為Y-(OH)。在一些實施例中，羧基末端 X_{37} 為P-(NH₂)。
在一些實施例中，羧基末端 X_{37} 為P-(OH)。

【0070】 在一些實施例中， X_1 為S。在一些實施例中， X_1 為K。在一
些實施例中， X_1 為k。在一些實施例中， X_1 為H。在一些實施例中， X_1 為

I。

【0071】如本文所使用，*k*係指*D*-離胺酸。

【0072】在一些實施例中， X_3 為N。在一些實施例中， X_3 為S。

【0073】在一些實施例中， X_5 為S。在一些實施例中， X_5 為A。

【0074】在一些實施例中， X_6 為T。在一些實施例中， X_6 為S。

【0075】在一些實施例中， X_8 為A。在一些實施例中， X_8 為K。

【0076】在一些實施例中， X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_{10} 為S。

【0077】在一些實施例中， X_{12} 為L。在一些實施例中， X_{12} 為K。

【0078】在一些實施例中， X_{13} 為A。在一些實施例中， X_{13} 為S。在一些實施例中， X_{13} 為E。在一些實施例中， X_{13} 為K。

【0079】在一些實施例中， X_{14} 為N。在一些實施例中， X_{14} 為*n*。在一些實施例中， X_{14} 為*d*。在一些實施例中， X_{14} 為Y。在一些實施例中， X_{14} 為Q。

【0080】如本文所使用，*n*係指*D*-天冬醯胺。

【0081】如本文所使用，*d*係指*D*-天冬胺酸。

【0082】在一些實施例中， X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F。在一些實施例中， X_{15} 為*f*。在一些實施例中， X_{15} 為Y。在一些實施例中， X_{15} 為I。在一些實施例中， X_{15} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為*k*。在一些實施例中， X_{15} 為Aib。

【0083】如本文所使用，*f*係指*D*-苯丙胺酸。

【0084】如本文所使用，Aib或者係指2-胺基異丁酸、 α -胺基異丁酸、 α -甲基丙胺酸或2-甲基丙胺酸。

【0085】在一些實施例中， X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{16} 為1。在

一些實施例中， X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{16} 為Aib。在一些實施例中， X_{16} 為N-MeL。

【0086】如本文所使用，l係指D-白胺酸。

【0087】如本文所使用，N-MeL係指N-甲基白胺酸。

【0088】在一些實施例中， X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{17} 為R。在一些實施例中， X_{17} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為k。在一些實施例中， X_{17} 為Aib。

【0089】在一些實施例中， X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{18} 為H。在一些實施例中， X_{18} 為R。

【0090】在一些實施例中， X_{19} 為S。在一些實施例中， X_{19} 為Aib。

【0091】在一些實施例中， X_{20} 為S。在一些實施例中， X_{20} 為Aib。

【0092】在一些實施例中， X_{22} 為N。在一些實施例中， X_{22} 為E。

【0093】在一些實施例中， X_{29} 為P。在一些實施例中， X_{29} 為R。在一些實施例中， X_{29} 為K。

【0094】在一些實施例中， X_{31} 為k。在一些實施例中， X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{31} 為N。在一些實施例中， X_{31} 為H。

【0095】在一些實施例中， X_{35} 為e。在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。在一些實施例中， X_{35} 為K。在一些實施例中， X_{35} 為G。在一些實施例中， X_{35} 為A。在一些實施例中， X_{35} 為Y。在一些實施例中， X_{35} 為P。

【0096】如本文所使用，e係指D-麩胺酸。

【0097】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 199之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0098】在一些實施例中， X_1 為S且 X_5 為S。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{37} 為Y。

【0099】在一些實施例中， X_1 為K且 X_5 為S。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{37} 為Y。

【0100】在一些實施例中， X_1 為k且 X_5 為S。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{37} 為Y。

【0101】在一些實施例中， X_5 為S且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{37} 為Y。

【0102】在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{37} 為Y。

【0103】在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{37} 為Y。

【0104】在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{37} 為Y。

【0105】在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{37} 為Y。

【0106】在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{37} 為Y。

【0107】在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{37} 為Y。

【0108】在一些實施例中， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{31} 為K且 X_{37} 為Y。

【0109】在一些實施例中， X_{35} 為E且 X_{37} 為Y。

【0110】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 199之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0111】在一些實施例中，X₁為S、X₅為S，且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為S，X₅為S，且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為S，X₅為S，且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為S，X₅為S，且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為S，X₅為S，且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為S，X₅為S，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為S且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁為S，X₅為S，且X₃₇為Y。

【0112】在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁為K，X₅為S，且X₃₇為Y。

【0113】在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁為k，X₅為S，且X₃₇為Y。

【0114】在一些實施例中，X₅為S，X₁₅為E，且X₁₆為L。在一些實施例中，X₅為S，X₁₅為E，且X₁₆為k。在一些實施例中，X₅為S，X₁₅為E，且X₁₇為H。在一些實施例中，X₅為S，X₁₅為E，且X₁₈為K。在一些實

施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{37} 為Y。

【0115】在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為Q，且 X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{18} 為K，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{31} 為K且 X_{37} 為Y。

【0116】在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{37} 為Y。

【0117】在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{37} 為Y。

【0118】在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{37} 為Y。

【0119】在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{37} 為Y。

【0120】在一些實施例中， X_{17} 為H， X_{18} 為K，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H， X_{18} 為K，且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為H， X_{18} 為K，且 X_{37} 為Y。

【0121】 在一些實施例中，X₁₈為K，X₃₁為K，且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₈為K，X₃₁為K，且X₃₇為Y。

【0122】 在一些實施例中，X₃₁為K，X₃₅為E，且X₃₇為Y。

【0123】 在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為P-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為P-(OH)。

【0124】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 200之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群：

X₁CX₃TX₅X₆CX₈TX₁₀RX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀NX₂₂FGPILP
X₂₉TX₃₁VGSX₃₅TY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 200)或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

- X₁為S、K、k、H或I；
- X₃為N或S；
- X₅為S或A；
- X₆為T或S；
- X₈為A或K；
- X₁₀為Q或S；
- X₁₂為L或K；
- X₁₃為A、S、E或K；
- X₁₄為N、n、d、Y或Q；
- X₁₅為E、F、f、Y、I、k、K或α-胺基異丁酸(Aib)；
- X₁₆為k、K、L、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或l；

X_{17} 為H、V、Q、R、k、K或Aib；

X_{18} 為K、H或R；

X_{19} 為S或Aib；

X_{20} 為S或Aib；

X_{22} 為N或E；

X_{29} 為P、R或K；

X_{31} 為k、K或N；且

X_{35} 為e、E或N；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之
L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之
D-離胺酸；

其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵
結合；

其限制條件為若 X_{31} 為N，則 X_{35} 為E，或若 X_{35} 為N，則 X_{31} 為K。

【0125】 在一些實施例中， X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{31} 為N。

【0126】 在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0127】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列
或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 201之共同序列所
表示之胺基酸序列組成之群： $X_1CX_3TX_5X_6CX_8TX_{10}RX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}$
 $X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}NX_{22}FGPILPX_{29}TKVGSETY-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO:
201)，其中：

X_1 為S、K、k、H或I；

- X₃為N或S；
- X₅為S或A；
- X₆為T或S；
- X₈為A或K；
- X₁₀為Q或S；
- X₁₂為L或K；
- X₁₃為A、S、E或K；
- X₁₄為N、n、d、Y或Q；
- X₁₅為E、F、f、Y、I、k、K或Aib；
- X₁₆為k、K、L、Aib、N-MeL或l；
- X₁₇為H、V、Q、R、k、K或Aib；
- X₁₈為K、H或R；
- X₁₉為S或Aib；
- X₂₀為S或Aib；
- X₂₂為N或E；且
- X₂₉為P、R或K；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之D-離胺酸；

其中X₁CX₃TX₅X₆C之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0128】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 200或SEQ ID NO: 201

之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0129】 在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0130】 在一些實施例中，X₁為S。在一些實施例中，X₁為K。在一些實施例中，X₁為k。在一些實施例中，X₁為H。在一些實施例中，X₁為I。

【0131】 如本文所使用，k係指*D*-離胺酸。

【0132】 在一些實施例中，X₃為N。在一些實施例中，X₃為S。

【0133】 在一些實施例中，X₅為S。在一些實施例中，X₅為A。

【0134】 在一些實施例中，X₆為T。在一些實施例中，X₆為S。

【0135】 在一些實施例中，X₈為A。在一些實施例中，X₈為K。

【0136】 在一些實施例中，X₁₀為Q。在一些實施例中，X₁₀為S。

【0137】 在一些實施例中，X₁₂為L。在一些實施例中，X₁₂為K。

【0138】 在一些實施例中，X₁₃為A。在一些實施例中，X₁₃為S。在一些實施例中，X₁₃為E。在一些實施例中，X₁₃為K。

【0139】 在一些實施例中，X₁₄為N。在一些實施例中，X₁₄為n。在一些實施例中，X₁₄為d。在一些實施例中，X₁₄為Y。在一些實施例中，X₁₄為Q。

【0140】 如本文所使用，n係指*D*-天冬醯胺。

【0141】 如本文所使用，d係指*D*-天冬胺酸。

【0142】 在一些實施例中，X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₅為F。在一些實施例中，X₁₅為f。在一些實施例中，X₁₅為Y。在一些實施例中，X₁₅為I。在一些實施例中，X₁₅為K。在一些實施例中，X₁₅為k。在一些實施例中，

施例中， X_{15} 為Aib。

【0143】如本文所使用，f係指D-苯丙胺酸。

【0144】如本文所使用，Aib或者係指2-胺基異丁酸、 α -胺基異丁酸、 α -甲基丙胺酸或2-甲基丙胺酸。

【0145】在一些實施例中， X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{16} 為l。在一些實施例中， X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{16} 為Aib。在一些實施例中， X_{16} 為N-MeL。

【0146】如本文所使用，l係指D-白胺酸。

【0147】如本文所使用，N-MeL係指N-甲基白胺酸。

【0148】在一些實施例中， X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{17} 為R。在一些實施例中， X_{17} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為k。在一些實施例中， X_{17} 為Aib。

【0149】在一些實施例中， X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{18} 為H。在一些實施例中， X_{18} 為R。

【0150】在一些實施例中， X_{19} 為S。在一些實施例中， X_{19} 為Aib。

【0151】在一些實施例中， X_{20} 為S。在一些實施例中， X_{20} 為Aib。

【0152】在一些實施例中， X_{22} 為N。在一些實施例中， X_{22} 為E。

【0153】在一些實施例中， X_{29} 為P。在一些實施例中， X_{29} 為R。在一些實施例中， X_{29} 為K。

【0154】在一些實施例中， X_{31} 為k。在一些實施例中， X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{31} 為N。

【0155】在一些實施例中， X_{35} 為e。在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0156】如本文所使用，e係指*D*-麩胺酸。

【0157】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 200或SEQ ID NO: 201之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0158】在一些實施例中，X₁為S且X₅為S。在一些實施例中，X₁為S且X₁₀為Q。在一些實施例中，X₁為S且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為S且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為S且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為S且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為S且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為S且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為S且X₃₅為E。

【0159】在一些實施例中，X₁為K且X₅為S。在一些實施例中，X₁為K且X₁₀為Q。在一些實施例中，X₁為K且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為K且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為K且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為K且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為K且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為K且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為K且X₃₅為E。

【0160】在一些實施例中，X₁為k且X₅為S。在一些實施例中，X₁為k且X₁₀為Q。在一些實施例中，X₁為k且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為k且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為k且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為k且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為k且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為k且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為k且X₃₅為E。

【0161】在一些實施例中，X₅為S且X₁₅為E。在一些實施例中，X₅為S且X₁₀為Q。在一些實施例中，X₅為S且X₁₆為L。在一些實施例中，X₅為S且X₁₆為k。在一些實施例中，X₅為S且X₁₇為H。在一些實施例中，X₅為S且X₁₈為K。在一些實施例中，X₅為S且X₃₁為K。在一些實施例中，X₅為S且X₃₅為E。

【0162】在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{35} 為E。

【0163】在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為E。

【0164】在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為E。

【0165】在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{35} 為E。

【0166】在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為E。

【0167】在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{35} 為E。

【0168】在一些實施例中， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。

【0169】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 200或SEQ ID NO: 201之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0170】在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且

X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為E。

【0171】在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{35} 為E。

【0172】在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{35} 為E。

【0173】在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{35} 為E。

【0174】在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為Q，且 X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{18} 為K，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。

【0175】在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為

L，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁₅為E，X₁₆為L，且X₃₅為E。

【0176】在一些實施例中，X₁₅為E，X₁₆為k，且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₅為E，X₁₆為k，且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁₅為E，X₁₆為k，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁₅為E，X₁₆為k，且X₃₅為E。

【0177】在一些實施例中，X₁₆為L，X₁₇為H，且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁₆為L，X₁₇為H，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁₆為L，X₁₇為H，且X₃₅為E。

【0178】在一些實施例中，X₁₆為k，X₁₇為H，且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁₆為k，X₁₇為H，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁₆為k，X₁₇為H，且X₃₅為E。

【0179】在一些實施例中，X₁₇為H，X₁₈為K，且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁₇為H，X₁₈為K，且X₃₅為E。

【0180】在一些實施例中，X₁₈為K，X₃₁為K，且X₃₅為E。

【0181】在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 202之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群：X₁CNTX₅TCATX₁₀RLANX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈SSNNFGPILPPTX₃₁VGSX₃₅TY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 202)，其中：

X₁為S、k或K；

X₅為S或A；

X₁₀為Q或S；

X₁₅為E或F；

X₁₆為k、K或L；

X₁₇為H、V及Q；

X_{18} 為 K、H 或 R；

X_{31} 為 K 或 N；且

X_{35} 為 E 或 N；

各 K 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 *L*-離胺酸；

各 k 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 *D*-離胺酸；

其中 X_1 CNTX₅TC (SEQ ID NO: 308) 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；且

其限制條件為若 X_{31} 為 N，則 X_{35} 為 E，或若 X_{35} 為 N，則 X_{31} 為 K。

【0182】 在一些實施例中， X_{31} 為 K。在一些實施例中， X_{31} 為 N。

【0183】 在一些實施例中， X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{35} 為 N。

【0184】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下 SEQ ID NO: 203 之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群： X_1 CNTX₅TCATX₁₀RLANX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈SSNNFGPILPPTKVGSETY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 203)，其中：

X_1 為 S、k 或 K；

X_5 為 S 或 A；

X_{10} 為 Q 或 S；

X_{15} 為 E 或 F；

X_{16} 為 k、K 或 L；

X_{17} 為 H、V 及 Q；且

X_{18} 為 K、H 或 R；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之D-離胺酸；

其中X₁CNTX₅TC (SEQ ID NO: 308)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0185】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 202或SEQ ID NO: 203之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0186】 在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0187】 在一些實施例中，X₁為S。在一些實施例中，X₁為K。在一些實施例中，X₁為k。

【0188】 在一些實施例中，X₅為S。在一些實施例中，X₅為A。

【0189】 在一些實施例中，X₁₀為Q。在一些實施例中，X₁₀為S。

【0190】 在一些實施例中，X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₅為F。

【0191】 在一些實施例中，X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₆為k。

【0192】 在一些實施例中，X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₇為Q。

【0193】 在一些實施例中，X₁₈為K。在一些實施例中，X₁₈為H。在一些實施例中，X₁₈為R。

【0194】 在一些實施例中，X₃₁為K。在一些實施例中，X₃₁為N。

【0195】 在一些實施例中，X₃₅為E。在一些實施例中，X₃₅為N。

【0196】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 202或SEQ ID NO: 203之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0197】 在一些實施例中，X₁為S且X₅為S。在一些實施例中，X₁為S且X₁₀為E。在一些實施例中，X₁為S且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為S且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為S且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為S且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為S且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為S且X₃₅為E。

【0198】 在一些實施例中，X₁為K且X₅為S。在一些實施例中，X₁為K且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為K且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為K且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為K且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為K且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁為K且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁為K且X₃₅為E。

【0199】 在一些實施例中，X₅為S且X₁₅為E。在一些實施例中，X₅為S且X₁₆為L。在一些實施例中，X₅為S且X₁₆為k。在一些實施例中，X₅為S且X₁₇為H。在一些實施例中，X₅為S且X₁₈為K。在一些實施例中，X₅為S且X₃₁為K。在一些實施例中，X₅為S且X₃₅為E。

【0200】 在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₃₁為K。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₃₅為E。

【0201】 在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₈為K。在一些實施例中，X₁₅為E且X₃₁為K。在一些實施例

中， X_{15} 為E且 X_{35} 為E。

【0202】在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為E。

【0203】在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{35} 為E。

【0204】在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為E。

【0205】在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{35} 為E。

【0206】在一些實施例中， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。

【0207】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 202或SEQ ID NO: 203之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0208】在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為E。

【0209】在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{16} 為k。在一些實

施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{35} 為E。

【0210】在一些實施例中， X_5 為S， X_{10} 為Q，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_5 為S， X_{10} 為Q，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_5 為S， X_{10} 為Q，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_5 為S， X_{10} 為Q，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_5 為S， X_{10} 為Q，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_5 為S， X_{10} 為Q，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_5 為S， X_{10} 為Q，且 X_{35} 為E。

【0211】在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E，且 X_{35} 為E。

【0212】在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{35} 為E。

【0213】在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{35} 為E。

【0214】在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{35} 為E。

【0215】在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{18} 為K。在一些實施例中，

施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{35} 為E。

【0216】在一些實施例中， X_{17} 為H， X_{18} 為K，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H， X_{18} 為K，且 X_{35} 為E。

【0217】在一些實施例中， X_{18} 為K， X_{31} 為K，且 X_{35} 為E。

【0218】在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 204之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群： X_1 CNTSTCAT X_{10} RLAN X_{15} X_{16} X_{17} KSSNNFGPILPPTKVGS X_{35} TY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 204)，其中：

X_1 為S、K或k；

X_{10} 為Q或S；

X_{15} 為E或F；

X_{16} 為L、K或k；

X_{17} 為H、V或Q；且

X_{35} 為E或N；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之D-離胺酸；

其中 X_1 CNTSTC (SEQ ID NO: 309)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0219】在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0220】在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列

或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 205之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群： X_1 CNTSTCAT X_{10} RLAN X_{15} X_{16} X_{17} KSSNNFGPILPPTKVGSETY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 205)，其中：

X_1 為S、K或k；

X_{10} 為Q或S；

X_{15} 為E或F；

X_{16} 為L、K或k；且

X_{17} 為H、V或Q；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之D-離胺酸；且

其中 X_1 CNTSTC (SEQ ID NO: 309)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0221】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 204或SEQ ID NO: 205之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0222】在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0223】在一些實施例中， X_1 為S。在一些實施例中， X_1 為K。在一些實施例中， X_1 為k。

【0224】在一些實施例中， X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_{10} 為S。

【0225】在一些實施例中， X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F。

【0226】在一些實施例中， X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{16} 為K。在

一些實施例中， X_{16} 為k。

【0227】 在一些實施例中， X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{17} 為Q。

【0228】 在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0229】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 204或SEQ ID NO: 205之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0230】 在一些實施例中， X_1 為S且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{10} 為S。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為N。

【0231】 在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為S。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{35} 為N。

【0232】 在一些實施例中， X_1 為k且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{10} 為S。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1

為k且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁為k且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為k且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為k且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁為k且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁為k且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁為k且X₃₅為N。

【0233】在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₅為F。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₃₅為N。

【0234】在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₅為F。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₀為S且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₀為S且X₃₅為N。

【0235】在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₅為E且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₅為E且X₃₅為N。

【0236】在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₆為k。在一些實施例中，

X_{15} 為 F 且 X_{17} 為 H。在一些實施例中， X_{15} 為 F 且 X_{17} 為 V。在一些實施例中， X_{15} 為 F 且 X_{17} 為 Q。在一些實施例中， X_{15} 為 F 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{15} 為 F 且 X_{35} 為 N。

【0237】在一些實施例中， X_{16} 為 L 且 X_{17} 為 H。在一些實施例中， X_{16} 為 L 且 X_{17} 為 V。在一些實施例中， X_{16} 為 L 且 X_{17} 為 Q。在一些實施例中， X_{16} 為 L 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{16} 為 L 且 X_{35} 為 N。

【0238】在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{17} 為 H。在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{17} 為 V。在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{17} 為 Q。在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{35} 為 N。

【0239】在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{17} 為 H。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{17} 為 V。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{17} 為 Q。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{35} 為 N。

【0240】在一些實施例中， X_{17} 為 H 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{17} 為 H 且 X_{35} 為 N。

【0241】在一些實施例中， X_{17} 為 V 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{17} 為 V 且 X_{35} 為 N。

【0242】在一些實施例中， X_{17} 為 Q 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{17} 為 Q 且 X_{35} 為 N。

【0243】在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下 SEQ ID NO: 206 之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群： $SCNTSTCATQRLANX_{15}X_{16}X_{17}KSSNNFGPILPPTKVGSX_{35}TY-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 206)，其中：

X_{15} 為 E 或 F；

X_{16} 為 L、K 或 k；

X_{17} 為 H、V 或 Q；且

X_{35} 為 E 或 N；

各 K 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 L-離胺酸；

各 k 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 D-離胺酸；且

其中 SCNTSTC (SEQ ID NO: 310) 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0244】 在一些實施例中， X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{35} 為 N。

【0245】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下 SEQ ID NO: 207 之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群： SCNTSTCATQRLAN X_{15} X_{16} X_{17} KSSNNFGPILPPTKVGSETY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 207)，其中：

X_{15} 為 E 或 F；

X_{16} 為 L、K 或 k；且

X_{17} 為 H、V 或 Q；

各 K 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 L-離胺酸；

各 k 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 D-離胺酸；且

其中 SC*NTSTC* 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0246】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 206或SEQ ID NO: 207之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0247】 在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0248】 在一些實施例中，X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₅為F。

【0249】 在一些實施例中，X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₆為k。

【0250】 在一些實施例中，X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₇為Q。

【0251】 在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₅為E且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₅為E且X₃₅為N。

【0252】 在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₅為F且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₅為F且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₅為F且X₃₅為N。

【0253】 在一些實施例中，X₁₆為L且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₆為L且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₆為L且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₆為L且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₆為L且X₃₅為N。

【0254】 在一些實施例中，X₁₆為K且X₁₇為H。在一些實施例中，

X_{16} 為 K 且 X_{17} 為 V。在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{17} 為 Q。在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{16} 為 K 且 X_{35} 為 N。

【0255】 在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{17} 為 H。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{17} 為 V。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{17} 為 Q。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{16} 為 k 且 X_{35} 為 N。

【0256】 在一些實施例中， X_{17} 為 H 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{17} 為 H 且 X_{35} 為 N。

【0257】 在一些實施例中， X_{17} 為 V 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{17} 為 V 且 X_{35} 為 N。

【0258】 在一些實施例中， X_{17} 為 Q 且 X_{35} 為 E。在一些實施例中， X_{17} 為 Q 且 X_{35} 為 N。

【0259】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

SC*NTSTC*ATQRLANFkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 127)，其在本文中亦稱為化合物A127；

SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 57)，其在本文中亦稱為化合物A57；

SC*NTSTC*ATQRLANEKHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 128)，其在本文中亦稱為化合物A128；

SC*NTSTC*ATQRLANEkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 129)，其在本文中亦稱為化合物A129；且

SC*NTSTC*ATQRLANFLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 43)，其在本文中亦稱為化合物A43。

【0260】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列：
SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 57)，其在本文中亦稱為化合物A57。

【0261】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列：
SC*NTSTC*ATQRLANFkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 127)，其在本文中亦稱為化合物A127。

【0262】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列：
SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu)₂-
CO(CH₂)₁₄CH₃)HKSSNNFGPILPP TKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 27)，
其在本文中亦稱為化合物A27。

【0263】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 208之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群：
X₁CNTSTCATX₁₀RLANX₁₅X₁₆X₁₇
KSSNNFGPILPPTKVG SX₃₅TY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 208)，其中：

X₁為K或k；

X₁₀為Q或S；

X₁₅為E或F；

X₁₆為L、K或k；

X₁₇為H、V或Q；且

X₃₅為E或N；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之
L-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之

D-離胺酸；且

其中X₁CNTSTC (SEQ ID NO: 318)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0264】 在一些實施例中，X₃₅為E。在一些實施例中，X₃₅為N。

【0265】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其選自由以下SEQ ID NO: 209之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群：X₁CNTSTCATX₁₀RLANX₁₅X₁₆X₁₇KSSNNFGPILPPTKVGSETY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 209)，其中：

X₁為K或k；

X₁₀為Q或S；

X₁₅為E或F；

X₁₆為L、K或k；且

X₁₇為H、V或Q；

各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之*L*-離胺酸；

各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之*D*-離胺酸；且

其中X₁CNTSTC (SEQ ID NO: 318)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0266】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 208或SEQ ID NO: 209之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0267】 在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0268】 在一些實施例中， X_1 為K。在一些實施例中， X_1 為k。

【0269】 在一些實施例中， X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_{10} 為S。

【0270】 在一些實施例中， X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F。

【0271】 在一些實施例中， X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k。

【0272】 在一些實施例中， X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{17} 為Q。

【0273】 在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為S。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{35} 為N。

【0274】 在一些實施例中， X_1 為k且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{10} 為S。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{35} 為N。

【0275】 在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為L。在一些實施例

中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{35} 為N。

【0276】在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為S且 X_{35} 為N。

【0277】在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為N。

【0278】在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{35} 為N。

【0279】在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為N。

【0280】在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為N。

【0281】在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為N。

【0282】在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為N。

【0283】在一些實施例中， X_{17} 為V且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為V且 X_{35} 為N。

【0284】在一些實施例中， X_{17} 為Q且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為Q且 X_{35} 為N。

【0285】在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：

KC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 130)，其在本文中亦稱為化合物A130；且

KC*NTSTC*ATQRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 131)，其在本文中亦稱為化合物A131。

【0286】在一些實施例中， X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{31} 為N。

【0287】在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0288】

5. 視情況經由間隔基將親脂性取代基與肽中之任一者之共軛

在一些實施例中，所揭示多肽中之任一者各自視情況經由間隔基視

情況經一或多種親脂性取代基取代，其中「親脂性取代基」及「間隔基」定義於本文中。在一些實施例中，所揭示多肽中之任一者(包含選自由SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 143之共同序列中之任一者所表示之胺基酸序列組成之群的胺基酸序列)各自視情況經由間隔基包含一或多種親脂性取代基或可藉由各自視情況經由間隔基共價連接一或多種親脂性取代基經修飾或進一步經修飾。在一些實施例中，親脂性取代基可藉助於親脂性取代基之羧基或視情況間隔基之胺基連接至多肽之胺基(例如離胺酸殘基之 ϵ -胺基)，其中間隔基之羧基與離胺酸殘基之 ϵ -胺基形成醯胺鍵。

【0289】

親脂性取代基

各自視情況經由「間隔基」，將一或多種「親脂性取代基」共軛至本發明之所揭示之多肽中之任一者意欲藉由促進結合至血清白蛋白及延遲共軛多肽之腎清除率來延長多肽之作用。如本文所使用，「親脂性取代基」包含：包含4至40個碳原子，8至25個碳原子，12至22個碳原子，或6至20個碳原子之取代基。親脂性取代基可藉助於親脂性取代基之羧基或視情況間隔基之胺基連接至多肽之胺基(例如離胺酸殘基之 ϵ -胺基)，該間隔基之羧基又與其連接之胺基酸之胺基(例如離胺酸)殘基形成醯胺鍵。在一些實施例中，多肽在各自具有或不具有視情況選用間隔基的情況下包含三種、兩種或較佳一種親脂性取代基，其在下文更詳細地定義。

【0290】在一些實施例中，親脂性取代基包含直鏈或分支鏈烷基。在一些實施例中，親脂性取代基為直鏈或分支鏈脂肪酸之醯基。在一些實施例中，親脂性取代基為進一步經一或多種甲酸及/或氧肟酸基團取代之直鏈或分支鏈脂肪酸之醯基。

【0291】在一些實施例中，多肽包含各自不具有視情況選用之間隔基之三種、兩種或較佳一種親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基為式I之單價基團：



式I

其中

Z為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；且

m為4至24，

該親脂性取代基在所揭示之多肽之胺基(例如離胺酸之 ϵ -胺基)與親脂性取代基之CO-基團之間形成醯胺鍵。

【0292】在一些實施例中，m選自由以下組成之群：4-20、8-20、12-20、14-20、16-20、14、16、18及20。

【0293】在一些實施例中，Z為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且親脂性取代基具有式 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中， $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}$ 選自由以下組成之群： $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_4-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_5-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_7-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_8-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_9-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{12}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{15}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{17}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{19}-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{20}-\text{CO}_2\text{H}$ 。

【0294】在一些實施例中，親脂性取代基為 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{18}-\text{CO}_2\text{H}$ 。

【0295】在一些實施例中，Z為 $-\text{CH}_3$ ，且親脂性取代基具有式 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Z}$ 選自由以下組成之群：

CO-(CH₂)₄-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₅-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₆-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₇-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₈-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₉-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₀-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₁-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₂-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₃-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₄-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₅-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₆-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₇-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₈-CH₃ 、 -CO-(CH₂)₁₉-CH₃及-CO-(CH₂)₂₀-CH₃。

【0296】

間隔基

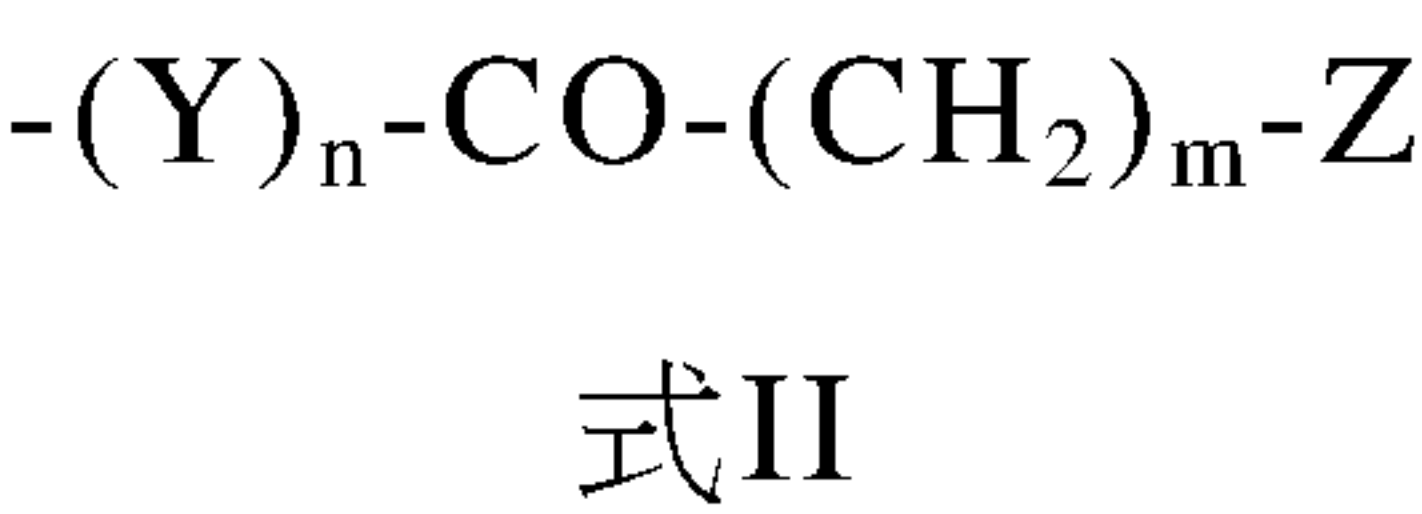
在一些實施例中，親脂性取代基藉助於「間隔基」連接至親本肽。在一些實施例中，本文提供包含選自由包含親脂性取代基之SEQ ID NO: 1至SEQ ID NO: 143之共同序列中之任一者所表示之胺基酸序列組成之群的胺基酸序列的所揭示之多肽中之任一者，其中親脂性取代基經由間隔基連接至離胺酸之ε-胺基，該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。

【0297】在一些實施例中，該間隔基包含一或多種胺基酸，例如單一胺基酸，諸如Glu、Asp、Gly或Lys；二肽，諸如2(Glu)、Glu-Gly；或多肽，諸如3(Glu)、4(Glu) (SEQ ID NO: 317)、2(Glu)-Gly等。在一些實施例中，當該間隔基包含一或多種胺基酸，例如Glu、Asp、Gly或Lys時，間隔基之一個羧基可與所揭示之多肽之胺基形成醯胺鍵，且間隔基之胺基可與親脂性取代基之羧基形成醯胺鍵。

【0298】在一些實施例中，當間隔基包含Glu或Asp時，其進一步包括甲酸封端側鏈，含有Glu或Asp之間隔基之側鏈之末端羧基可與所揭示之多肽之胺基形成醯胺鍵，且含有Glu或Asp之間隔基之胺基可與親脂性取代基之羧基形成醯胺鍵，亦即，γGlu或βAsp。在一些實施例中，間隔

基為 γGlu 。在一些實施例中，間隔基為 $2(\gamma\text{Glu})$ 。在一些實施例中，間隔基為 $3(\gamma\text{Glu})$ 。

【0299】 在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式II之單價基團：



其中

Y選自由以下組成之群： γGlu 、Asp、Lys及Gly；

Z為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

m為4至24；且

n為1至10。

【0300】 在一些實施例中，Y選自由 γGlu 及Gly組成之群。在一些實施例中，Y為 γGlu 。在一些實施例中，Y為Gly。

【0301】 在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式III之單價基團：



其中

Z為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

m為4至24；且

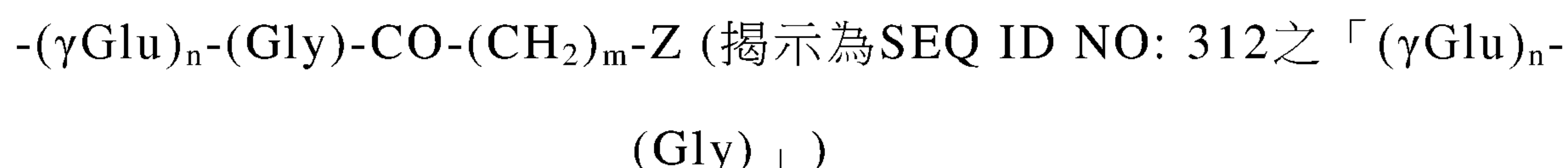
n為1至10。

【0302】 在一些實施例中，Z 為 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中，Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。

【0303】 在一些實施例中，m 選自由以下組成之群：4-20、8-20、12-20、14-20、16-20、14、16、18 及 20。

【0304】 在一些實施例中，n 選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9 及 10。在一些實施例中，n 為 1。在一些實施例中，n 為 2。在一些實施例中，n 為 3。在一些實施例中，n 為 4。在一些實施例中，n 為 5。

【0305】 在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式 IV 之單價基團：



式IV

其中

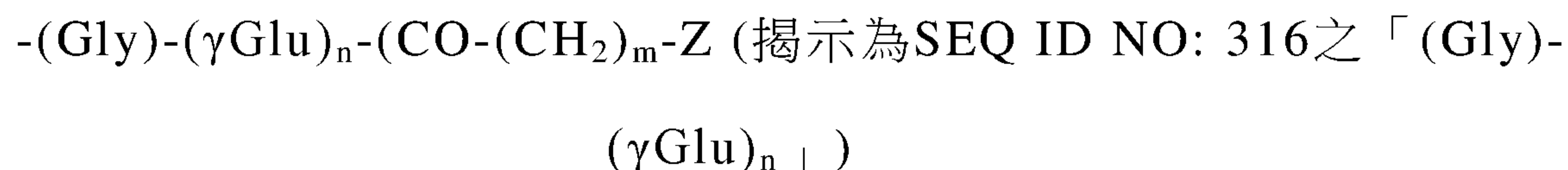
Z 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CO}_2\text{H}$ ；

m 為 4 至 24；且

n 為 1 至 10。

【0306】 在一些實施例中， $(\gamma\text{Glu})_n$ 選自由以下組成之群： γGlu ； $2(\gamma\text{Glu})$ ； $3(\gamma\text{Glu})$ ； $4(\gamma\text{Glu})$ (SEQ ID NO: 313)；及 $5(\gamma\text{Glu})$ (SEQ ID NO: 314)。在一些實施例中， $-(\gamma\text{Glu})_n-(\text{Gly})-$ (揭示為 SEQ ID NO: 312 之「 $(\gamma\text{Glu})_n-(\text{Gly})$ 」) 選自由以下組成之群： $2(\gamma\text{Glu})$ 、 Gly ；及 $3(\gamma\text{Glu})$ 、 Gly (SEQ ID NO: 315)。

【0307】在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式V之單價基團：



式V

其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；且

n為1至10。

【0308】在一些實施例中，式II、式III、式IV或式V中表示之某些變量包括以下：

【0309】在一些實施例中，Z為-CH₃。在一些實施例中，Z為-CO₂H。

【0310】在一些實施例中，m選自由以下組成之群：4-20、8-20、12-20、14-20、16-20、14、16、18及20。

【0311】在一些實施例中，n選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為5。

【0312】在一些實施例中，n為1且Z為-CO₂H。在一些實施例中，n為1且Z為-CH₃。在一些實施例中，n為2且Z為-CO₂H。在一些實施例中，n為2且Z為-CH₃。在一些實施例中，n為3且Z為-CO₂H。在一些實施例

中， n 為3且 Z 為 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， n 為4且 Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中， n 為4且 Z 為 $-\text{CH}_3$ 。在一些實施例中， n 為5且 Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ 。在一些實施例中， n 為5且 Z 為 $-\text{CH}_3$ 。

【0313】在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14-20。在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14。在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為16。在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為18。

【0314】在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為14-20。在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CH}_3$ 且 m 為14。在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為16。在一些實施例中， n 為1， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為18。

【0315】在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14-20。在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14。在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為16。在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為18。

【0316】在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為14-20。在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CH}_3$ 且 m 為14。在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為16。在一些實施例中， n 為2， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為18。

【0317】在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14-20。在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14。在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為16。在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為18。

【0318】在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為14-20。在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CH}_3$ 且 m 為14。在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為16。在一些實施例中， n 為3， Z 為 $-\text{CH}_3$ ，且 m 為18。

【0319】在一些實施例中， n 為4， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14-20。在一些實施例中， n 為4， Z 為 $-\text{CO}_2\text{H}$ ，且 m 為14。在一些實施例中， n 為4， Z

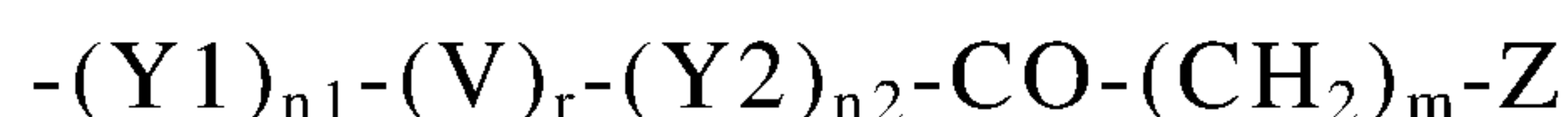
為-CO₂H，且m為16。在一些實施例中，n為4，Z為-CO₂H，且m為18。

【0320】在一些實施例中，n為4，Z為-CH₃，且m為14-20。在一些實施例中，n為4，Z為-CH₃且m為14。在一些實施例中，n為4，Z為-CH₃，且m為16。在一些實施例中，n為4，Z為-CH₃，且m為18。

【0321】在一些實施例中，n為5，Z為-CO₂H，且m為14-20。在一些實施例中，n為5，Z為-CO₂H，且m為14。在一些實施例中，n為5，Z為-CO₂H，且m為16。在一些實施例中，n為5，Z為-CO₂H，且m為18。

【0322】在一些實施例中，n為5，Z為-CH₃，且m為14-20。在一些實施例中，n為5，Z為-CH₃且m為14。在一些實施例中，n為5，Z為-CH₃，且m為16。在一些實施例中，n為5，Z為-CH₃，且m為18。

【0323】在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式VI之單價基團：



式VI

其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；

Y1選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

Y2選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

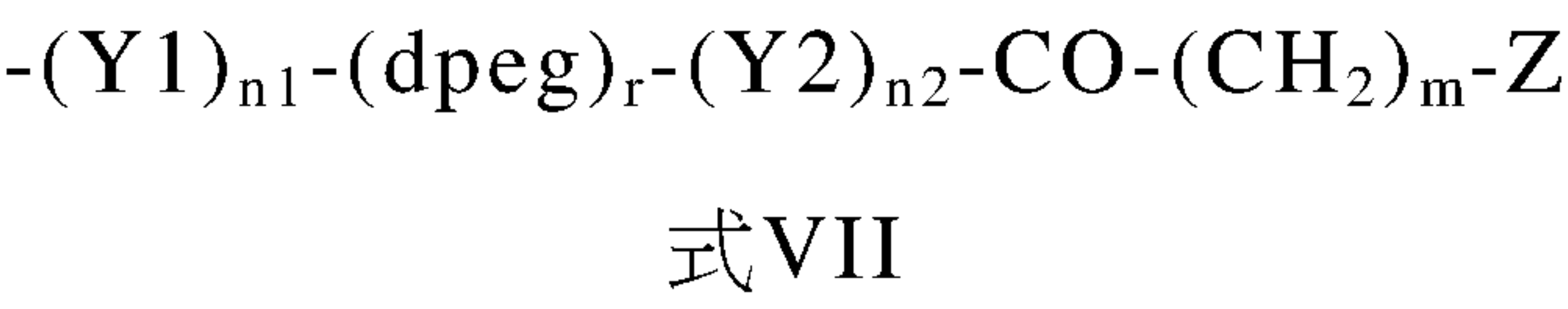
V為-[COCH₂(O(CH₂)₂)_tOCH₂NH]-，且t為1至8；

r為1至8；

n1為0至10；且

n2為0至10。

【0324】 在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式VII之單價基團：



其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；

Y1選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

Y2選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

dpeg為-[CO(CH₂)O(CH₂)₂O(CH₂)NH]-；

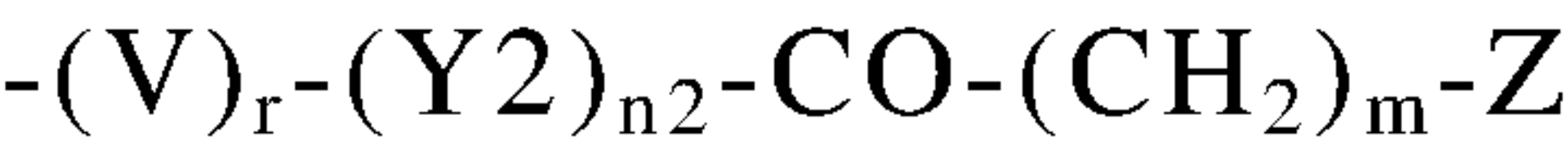
r為1至8；

n1為0至10；且

n2為0至10。

【0325】 在一些實施例中，-(Y1)_{n1}-(dpeg)_r-(Y2)_{n2}-選自由以下組成之群：γGlu、dpeg、dpeg、γGlu；γGlu、dpeg、dpeg、2(γGlu)；γGlu、dpeg、dpeg、3(γGlu)；γGlu、dpeg、dpeg、4(γGlu)；2(γGlu)、dpeg、dpeg、γGlu；及2(γGlu)、dpeg、γGlu。

【0326】 在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式VIII之單價基團：



式VIII

其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；

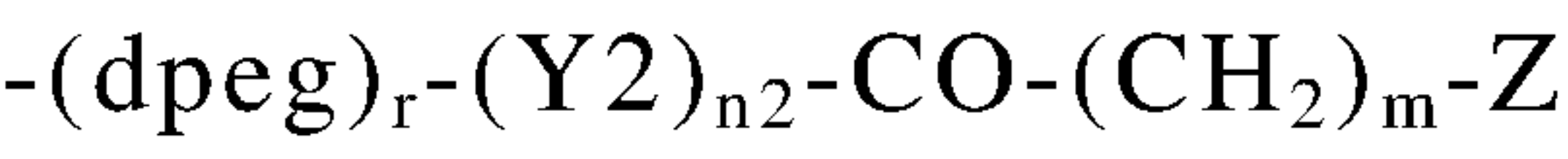
Y2選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

V為-[COCH₂(O(CH₂)₂)_tOCH₂NH]-，且t為1至8；

r為1至8；且

n2為0至10。

【0327】 在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式IX之單價基團：



式IX

其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；

dpeg為-[CO(CH₂)O(CH₂)₂O(CH₂)NH]-；

Y2選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

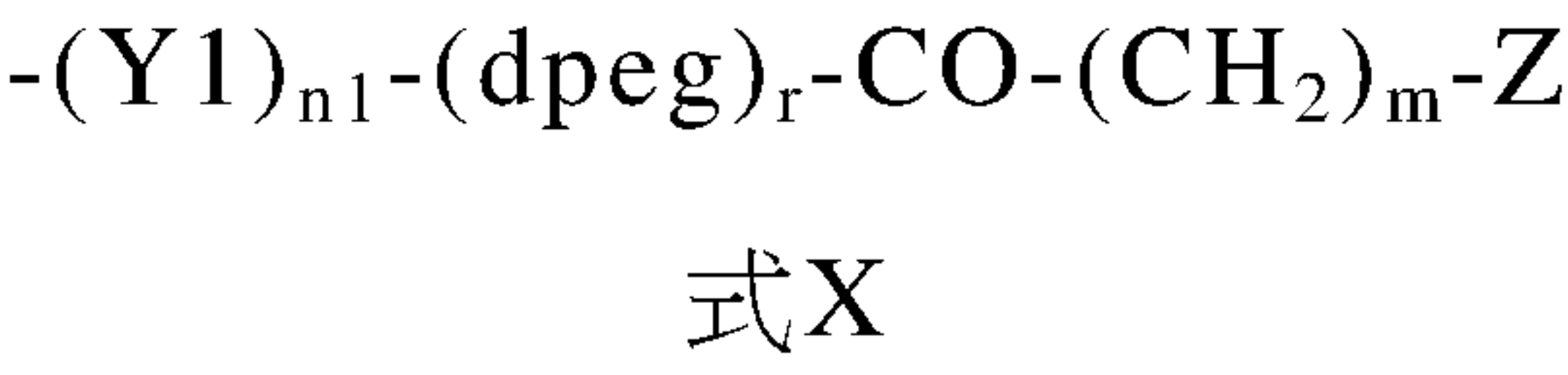
r為1至8；且

n2為0至10。

【0328】 在一些實施例中，-(dpeg)_r-(Y2)_{n2}-選自由以下組成之群：dpeg、γGlu；及dpeg、dpeg、γGlu。

【0329】 在一些實施例中，多肽包含三種、兩種或較佳一種各自具

有間隔基之親脂性取代基。在一些實施例中，親脂性取代基及間隔基為式X之單價基團：



其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；

Y1選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

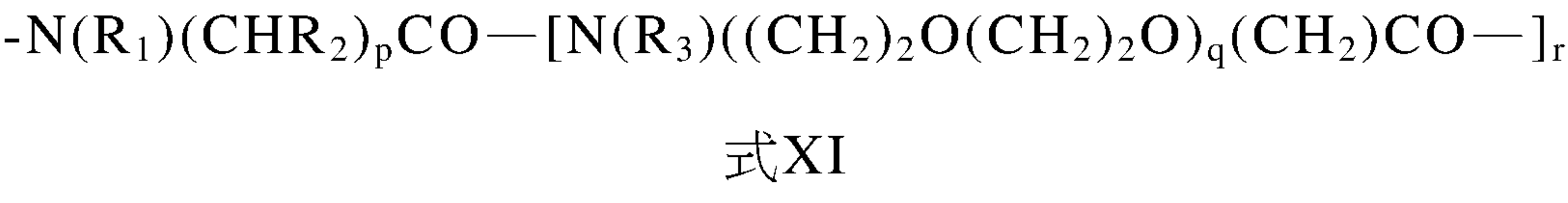
dpeg為-[CO(CH₂)O(CH₂)₂O(CH₂)NH]-；

r為1至8；且

n1為0至10。

【0330】 在一些實施例中，-(Y1)_{n1}-(dpeg)_r-為2(γGlu)、dpeg。

【0331】 在一些實施例中，間隔基包含式XI之二價基團：



其中

各R₁及R₃為氫或C₁-C₄烷基；

各R₂為H或CO₂H；

p為1、2、3、4、5或6；

q為1、2或3；

r為0或1。

該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。

【0332】在一些實施例中，間隔基包含式XII之二價基團：



式XII

其中

各 R_3 為氫或 C_1 - C_4 烷基；

q 為1、2或3；

r 為0或1。

該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。

【0333】在一些實施例中，式XI或式XII中表示之某些變量包括以下：

【0334】在一些實施例中，各 R_1 為氫。在一些實施例中，各 R_3 為氫。在一些實施例中，各 R_1 及各 R_3 為氫。

【0335】在一些實施例中，至少一個 R_2 為 CO_2H 。在一些實施例中，一個 R_2 為 CO_2H 。

【0336】在一些實施例中， p 為1。在一些實施例中， p 為2。在一些實施例中， p 為3。在一些實施例中， p 為4。在一些實施例中， p 為5。在一些實施例中， p 為6。

【0337】在一些實施例中， q 為1。在一些實施例中， q 為2。在一些實施例中， q 為3。

【0338】在一些實施例中， r 為0。在一些實施例中， r 為1。

【0339】在一些實施例中，間隔基為 γ -麩胺醯基，亦即， $-NH(CHCO_2H)(CH_2)_2CO-$ 。在一些實施例中，間隔基為 γ -胺基丁醯基，

亦即， $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$ 。在一些實施例中，間隔基為 β -天冬醯胺醯基，亦即， $-\text{NH}(\text{CHCO}_2\text{H})(\text{CH}_2)\text{CO}-$ 。在一些實施例中，間隔基為 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ 。在一些實施例中，間隔基為甘胺醯基。在一些實施例中，間隔基為 β -丙胺醯基。

【0340】在一些實施例中，間隔基為 $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ $[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$ 。在一些實施例中，間隔基為 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-$ $[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$ 。在一些實施例中，間隔基為 $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})(\text{CH}_2)_2\text{CO}-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_2(\text{CH}_2)\text{CO}-$ 。在一些實施例中，間隔基為 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}-\text{NH}((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_2(\text{CH}_2)\text{CO}-$ 。在一些實施例中，間隔基為 $-\text{NHCH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}-$ $[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$ 。在一些實施例中，間隔基為 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}-$ $[\text{N}(\text{R}_3)((\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O})_q(\text{CH}_2)\text{CO}-]_r$ 。

【0341】在一些實施例中，間隔基包含式XIII之二價基團：



式XIII

其中

Y選自由以下組成之群： γGlu 、 Asp 、 Lys 及 Gly ；

n為1至10。

【0342】在一些實施例中，Y選自由 γGlu 及 Gly 組成之群。在一些實施例中，Y為 γGlu 。在一些實施例中，Y為 Gly 。

【0343】在一些實施例中，該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之 $\text{CO}-$ 基團之間形成橋鍵。在一些實施例中，間隔基之一端與所揭示之多肽之胺基形成共價鍵且間隔基之另一端與氫原子或保護基形成共

價鍵。

【0344】 在一些實施例中，間隔基包含式XIV之二價基團：



式XIV

其中

n為1至10。

【0345】 在一些實施例中，n選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為5。

【0346】 在一些實施例中，該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。在一些實施例中，間隔基之一端與所揭示之多肽之胺基形成共價鍵且間隔基之另一端與氫原子或保護基形成共價鍵。

【0347】 在一些實施例中，間隔基包含式XV之二價基團：



式XV

其中

n為1至10。

【0348】 在一些實施例中， $(\gamma\text{Glu})_n$ 選自由以下組成之群： γGlu ； $2(\gamma\text{Glu})$ ； $3(\gamma\text{Glu})$ ； $4(\gamma\text{Glu})$ (SEQ ID NO: 313)；及 $5(\gamma\text{Glu})$ (SEQ ID NO: 314)。在一些實施例中， $-(\gamma\text{Glu})_n-(\text{Gly})-$ (揭示為SEQ ID NO: 312之「 $(\gamma\text{Glu})_n-(\text{Gly})$ 」)選自由以下組成之群： $2(\gamma\text{Glu})$ 、 Gly ；及 $3(\gamma\text{Glu})$ 、

Gly (SEQ ID NO: 315)。

【0349】 在一些實施例中，該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。在一些實施例中，間隔基之一端與所揭示之多肽之胺基形成共價鍵且間隔基之另一端與氫原子或保護基形成共價鍵。

【0350】 在一些實施例中，間隔基包含式XVI之二價基團：



式XVI

其中

n為1至10。

【0351】 在一些實施例中，該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。在一些實施例中，間隔基之一端與所揭示之多肽之胺基形成共價鍵且間隔基之另一端與氫原子或保護基形成共價鍵。

【0352】 在式XIII、式XIV、式XV或式XVI之一些實施例中，n選自由以下組成之群：1、2、3、4、5、6、7、8、9及10。在一些實施例中，n為1。在一些實施例中，n為2。在一些實施例中，n為3。在一些實施例中，n為4。在一些實施例中，n為5。

【0353】 在一些實施例中，間隔基包含式XVII之二價基團：



式XVII

其中

Y1選自由以下組成之群： γGlu 、Asp及Gly；

Y2選自由以下組成之群： γ Glu、Asp及Gly；

V為 $-\text{[COCH}_2(\text{O}(\text{CH}_2)_2)_t\text{OCH}_2\text{NH]}-$ ，且t為1至8；

r為1至8；

n1為0至10；且

n2為0至10。

【0354】在一些實施例中，該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。在一些實施例中，間隔基之一端與所揭示之多肽之胺基形成共價鍵且間隔基之另一端與氫原子或保護基形成共價鍵。

【0355】在一些實施例中，間隔基包含式XVIII之二價基團：



式XVIII

其中

Y1選自由以下組成之群： γ Glu、Asp及Gly；

Y2選自由以下組成之群： γ Glu、Asp及Gly；

dpeg為 $-\text{[CO}(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)\text{NH]}-$ ；

r為1至8；

n1為0至10；且

n2為0至10。

【0356】在一些實施例中， $-(Y1)_{n1}-(dpeg)_r-(Y2)_{n2}-$ 選自由以下組成之群： γ Glu、dpeg、dpeg、 γ Glu； γ Glu、dpeg、dpeg、 $2(\gamma$ Glu)； γ Glu、dpeg、dpeg、 $3(\gamma$ Glu)； γ Glu、dpeg、dpeg、 $4(\gamma$ Glu)； $2(\gamma$ Glu)、dpeg、dpeg、 γ Glu；及 $2(\gamma$ Glu)、dpeg、 γ Glu。

【0357】在一些實施例中，該間隔基在所揭示之多肽之胺基與親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。在一些實施例中，間隔基之一端與所揭示之多肽之胺基形成共價鍵且間隔基之另一端與氫原子或保護基形成共價鍵。

【0358】因此，在一些實施例中，本文所提供之經分離之多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽：由選自由以下組成之群的共同序列表示之胺基酸序列：SEQ ID NO: 199、SEQ ID NO: 200、SEQ ID NO: 201、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 203、SEQ ID NO: 204、SEQ ID NO: 205、SEQ ID NO: 206、SEQ ID NO: 207、SEQ ID NO: 208及SEQ ID NO: 209，其中經分離之肽進一步包含親脂性取代基且視情況包含間隔基。

【0359】在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 199之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式I之親脂性取代基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 199之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含選自由以下組成之群的親脂性取代基及間隔基：式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX及式X。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 199之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式III之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 199之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VI之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 199之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VII之親脂性取代基及間隔基。

【0360】在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 200之胺

基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式I之親脂性取代基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含選自由以下組成之群的親脂性取代基及間隔基：式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX及式X。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式III之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VI之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 200之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VII之親脂性取代基及間隔基。

【0361】在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式I之親脂性取代基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含選自由以下組成之群的親脂性取代基及間隔基：式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX及式X。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式III之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VI之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 204之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VII之親脂性取代基及間隔基。

【0362】在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式I之親脂性取代基。

在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含選自由以下組成之群的親脂性取代基及間隔基：式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX及式X。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式III之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VI之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VII之親脂性取代基及間隔基。

【0363】在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式I之親脂性取代基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含選自由以下組成之群的親脂性取代基及間隔基：式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX及式X。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式III之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VI之親脂性取代基及間隔基。在一個實施例中，經分離之多肽包含SEQ ID NO: 208之胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽，其進一步包含式VII之親脂性取代基及間隔基。

【0364】在一些實施例中，本文所提供之經分離之多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽：由以下SEQ ID NO: 200之共同序列表示之胺基酸序列：

$X_1CX_3TX_5X_6CX_8TX_{10}RX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}NX_{22}FGPILP$
 $X_{29}TX_{31}VGSX_{35}TY-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 200)或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X_1 為S、K、k、H或I； X_3 為N或S； X_5 為S或A； X_6 為T或S； X_8 為A或K； X_{10} 為Q或S； X_{12} 為L或K； X_{13} 為A、S、E或K； X_{14} 為N、n、d、Y或Q； X_{15} 為E、F、f、Y、I、k、K或Aib； X_{16} 為k、K、L、Aib、N-MeL或I； X_{17} 為H、V、Q、R、k、K或Aib； X_{18} 為K、H或R； X_{19} 為S或Aib； X_{20} 為S或Aib； X_{22} 為N或E； X_{29} 為P、R或K； X_{31} 為k、K或N；且 X_{35} 為e、E或N；各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之D-離胺酸；其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；且其限制條件為若 X_{31} 為N，則 X_{35} 為E，或若 X_{35} 為N，則 X_{31} 為K；且其中經分離之肽進一步包含式I之親脂性取代基：



式I

其中

Z為-CH₃或-CO₂H；且

m為4至24。

【0365】 在一些實施例中，本文所提供之經分離之多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽：由以下SEQ ID NO: 200之共同序列表示之胺基酸序列：

$X_1CX_3TX_5X_6CX_8TX_{10}RX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}NX_{22}FGPILP$
 $X_{29}TX_{31}VGSX_{35}TY-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 200)或其醫藥學上可接受之

鹽，其中：

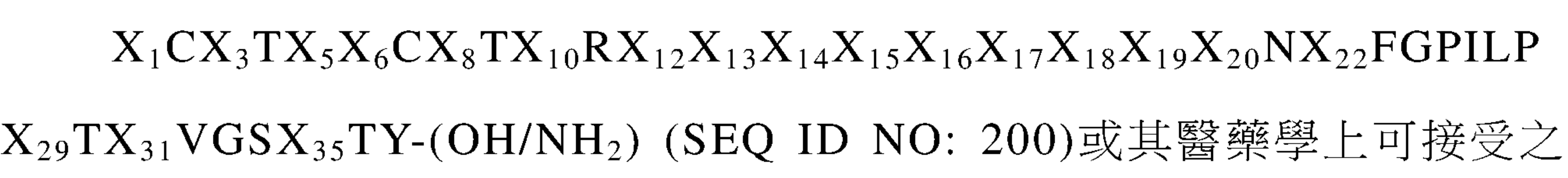
X_1 為 S、K、k、H 或 I； X_3 為 N 或 S； X_5 為 S 或 A； X_6 為 T 或 S； X_8 為 A 或 K； X_{10} 為 Q 或 S； X_{12} 為 L 或 K； X_{13} 為 A、S、E 或 K； X_{14} 為 N、n、d、Y 或 Q； X_{15} 為 E、F、f、Y、I、k、K 或 Aib； X_{16} 為 k、K、L、Aib、N-MeL 或 l； X_{17} 為 H、V、Q、R、k、K 或 Aib； X_{18} 為 K、H 或 R； X_{19} 為 S 或 Aib； X_{20} 為 S 或 Aib； X_{22} 為 N 或 E； X_{29} 為 P、R 或 K； X_{31} 為 k、K 或 N；且 X_{35} 為 e、E 或 N；各 K 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 L-離胺酸；各 k 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 D-離胺酸；其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；且其限制條件為若 X_{31} 為 N，則 X_{35} 為 E，或若 X_{35} 為 N，則 X_{31} 為 K；且其中經分離之肽進一步包含式 III 之親脂性取代基及間隔基：



其中

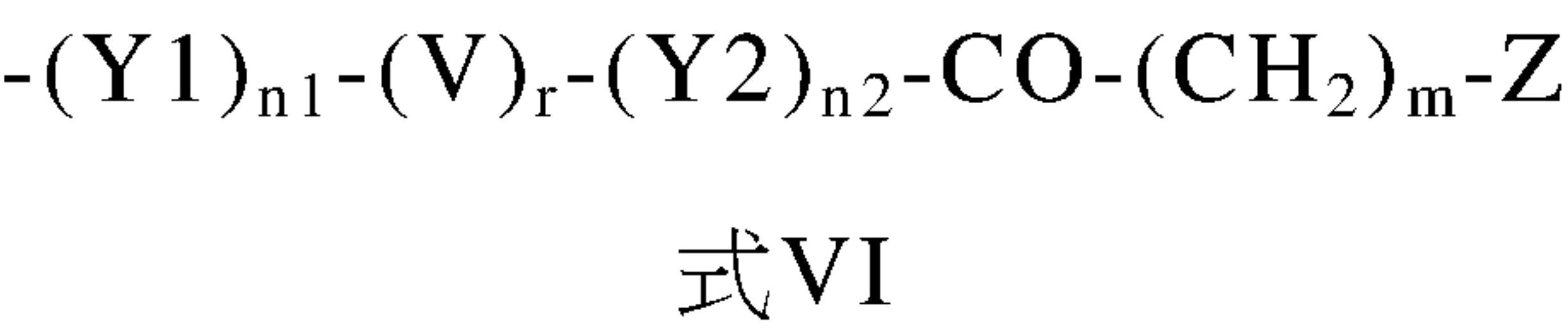
Z 為 -CH_3 或 $\text{-CO}_2\text{H}$ ；
m 為 4 至 24；且
n 為 1 至 10。

【0366】 在一些實施例中，本文所提供之經分離之多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽：由以下 SEQ ID NO: 200 之共同序列表示之胺基酸序列：



鹽，其中：

X_1 為 S、K、k、H 或 I； X_3 為 N 或 S； X_5 為 S 或 A； X_6 為 T 或 S； X_8 為 A 或 K； X_{10} 為 Q 或 S； X_{12} 為 L 或 K； X_{13} 為 A、S、E 或 K； X_{14} 為 N、n、d、Y 或 Q； X_{15} 為 E、F、f、Y、I、k、K 或 Aib； X_{16} 為 k、K、L、Aib、N-MeL 或 l； X_{17} 為 H、V、Q、R、k、K 或 Aib； X_{18} 為 K、H 或 R； X_{19} 為 S 或 Aib； X_{20} 為 S 或 Aib； X_{22} 為 N 或 E； X_{29} 為 P、R 或 K； X_{31} 為 k、K 或 N；且 X_{35} 為 e、E 或 N；各 K 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 *L*-離胺酸；各 k 獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之 *D*-離胺酸；其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；且其限制條件為若 X_{31} 為 N，則 X_{35} 為 E，或若 X_{35} 為 N，則 X_{31} 為 K；且其中經分離之肽進一步包含式 VI 之親脂性取代基及間隔基：



其中

Z 為 $-CH_3$ 或 $-CO_2H$ ；

m 為 4 至 24；

Y1 選自由以下組成之群： γ Glu、Asp 及 Gly；

Y2 選自由以下組成之群： γ Glu、Asp 及 Gly；

V 為 $-[COCH_2(O(CH_2)_2)_tOCH_2NH]-$ ，且 t 為 1 至 8；

r 為 1 至 8；

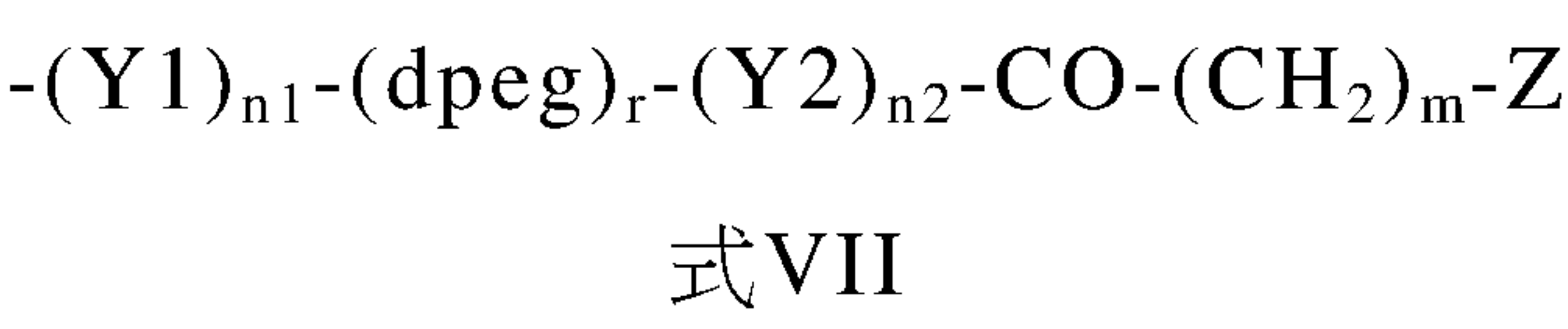
n_1 為 0 至 10；且

n_2 為 0 至 10。

【0367】 在一些實施例中，本文所提供之經分離之多肽包含選自由以下組成之群的胺基酸序列或其醫藥學上可接受之鹽：由以下SEQ ID NO: 200之共同序列表示之胺基酸序列：

$X_1CX_3TX_5X_6CX_8TX_{10}RX_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}NX_{22}FGPILP$
 $X_{29}TX_{31}VGSX_{35}TY-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 200)或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X_1 為S、K、k、H或I； X_3 為N或S； X_5 為S或A； X_6 為T或S； X_8 為A或K； X_{10} 為Q或S； X_{12} 為L或K； X_{13} 為A、S、E或K； X_{14} 為N、n、d、Y或Q； X_{15} 為E、F、f、Y、I、k、K或Aib； X_{16} 為k、K、L、Aib、N-MeL或I； X_{17} 為H、V、Q、R、k、K或Aib； X_{18} 為K、H或R； X_{19} 為S或Aib； X_{20} 為S或Aib； X_{22} 為N或E； X_{29} 為P、R或K； X_{31} 為k、K或N；且 X_{35} 為e、E或N；各K獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；各k獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之D-離胺酸；其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；且其限制條件為若 X_{31} 為N，則 X_{35} 為E，或若 X_{35} 為N，則 X_{31} 為K；且其中經分離之肽進一步包含式VII之親脂性取代基及間隔基：



其中
 Z 為-CH₃或-CO₂H；
 m 為4至24；
 $Y1$ 選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

Y2選自由以下組成之群： γ Glu、Asp及Gly；

dpeg為 $-\text{[CO(CH}_2\text{)O(CH}_2\text{)}_2\text{O(CH}_2\text{)NH]}-$ ；

r為1至8；

n1為0至10；且

n2為0至10。

【0368】 在一些實施例中，經分離之多肽包含位置 X_1 、 X_{15} 或 X_{16} 處之親脂性取代基。

【0369】 在一些實施例中，包含位置 X_1 、 X_{15} 或 X_{16} 處之親脂性取代基之經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0370】 在一些實施例中，經分離之多肽包含位置 X_1 處之親脂性取代基。

【0371】 在一些實施例中，經分離之多肽包含位置 X_{15} 處之親脂性取代基。

【0372】 在一些實施例中，經分離之多肽包含位置 X_{16} 處之親脂性取代基。

【0373】 在一些實施例中，包含位置 X_1 處之親脂性取代基之經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0374】 在一些實施例中，包含位置 X_{15} 處之親脂性取代基之經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0375】 在一些實施例中，包含位置 X_{16} 處之親脂性取代基之經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0376】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列： $\text{SC*NTSTC*ATQRLANEk*((}\gamma\text{Glu)}_2-$

CO(CH₂)₁₄CH₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 27) ,
其在本文中亦稱為化合物A27。

【0377】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列：
K*((γGlu)₂(CO(CH₂)₁₈CO₂H))C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILP
PTKVGSETY-(NH₂) (SEQ ID NO: 64)，其在本文中亦稱為化合物A64。

【0378】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列：
K*((γGlu)₂(CO(CH₂)₁₆CO₂H))C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILP
PTKVGSETY-(NH₂) (SEQ ID NO: 65)，其在本文中亦稱為化合物A65。

【0379】 在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含胺基酸序列：
K*(γGlu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSET
Y-NH₂ (SEQ ID NO: 109)，其在本文中亦稱為化合物A109。

【0380】

6. 例示性化合物：澱粉素類似物多肽

在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含選自由表3中列出之以下肽組成之群的胺基酸序列：

表3：例示性化合物：澱粉素類似物多肽

化 合 物 編號	序 列	SEQ ID NO
A1	HC*NTSTC*ATQRLANFLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 1
A2	IC*NTSTC*ATQRLANFLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 2
A3	SC*NTSTC*ATQRLANK*(CO(CH2)4CO2H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 3
A4	SC*NTSTC*ATQRLSNFLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 4
A5	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-dpeg-dpeg-(γGlu)4-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 5
A6	SC*NTSTC*ATQRLANFIVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 6
A7	SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPKTKVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 7
A8	SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSKTY-NH2	SEQ ID NO: 8
A9	SC*NTASC*ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 9
A10	SC*NTSTC*ATQRLANELK*(γGlu-CO(CH2)14CH3)KSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 10
A11	SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPRTKVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 11
A12	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 12
A13	SC*NTSTC*ATQRLANEK*((γGlu)3-CO(CH2)16CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 13
A14	SC*NTSTC*ATQRLANEK*((γGlu)5-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 14
A15	SC*NTSTC*ATQRLANYLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 15
A16	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSGETY-NH2	SEQ ID NO: 16
A17	SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 17
A18	SC*NTSTC*ATQRLANK*(CO(CH2)6CO2H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 18
A19	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-dpeg-dpeg-(γGlu)3-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 19
A20	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSATY-NH2	SEQ ID NO: 20
A21	SC*NTSTC*ATQRLANEK*-((γGlu)4-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 21

化 合 物 編號	序列	SEQ ID NO
A22	SC*NTSTC*ATSRLANYLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 22
A23	SC*STATC*ATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 23
A24	SC*NTSTC*ATQRLANILVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 24
A25	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-dpeg-dpeg-(γGlu)-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 25
A26	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-dpeg-dpeg-(γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 26
A27	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 27
A28	SC*NTSTC*ATQRLAQEk*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 28
A29	SC*NTSTC*ATQRLANEK*((γGlu) ₃ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 29
A30	SC*NTSTC*ATQRLLENFLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 30
A31	SC*NTSTC*ATQRLANK*(CO(CH ₂) ₁₁ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 31
A32	SC*NTSTC*ATSRLANELVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 32
A33	SC*NTSTC*ATSRLSNELHRSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 33
A34	SC*NTSTC*ATQRLSNELHRSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 34
A35	SC*NTSTC*ATQRLANFIVKSSNEFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 35
A36	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 36
A37	SC*NTASC*ATQRLANYLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 37
A38	SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNEFGPILPPTKVGsNTY-NH2	SEQ ID NO: 38
A39	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu) ₂ -Gly-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 39
A40	SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTHVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 40
A41	SC*NTSTC*ATQRLANELHRSSNEFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 41
A42	SC*NTSTC*ATQRLANK*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 42
A43	SC*NTSTC*ATQRLANFLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 43
A44	SC*NTSTC*ATQRLANELVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 44

化 合 物 編號	序列	SEQ ID NO
A45	SC*NTSTC*ATQRLANELHRSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 45
A46	SC*NTSTC*ATQRLANFIVKSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 46
A47	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 47
A48	K*(dpeg-dpeg-γGlu-(CO(CH2)16CO2H))C*NTSTC*ATSRLAQFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 48
A49	SC*STATC*ATQRLANYLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 49
A50	SC*NTSTC*ATQRLANFIVKSSNEFGPILPPTKVGSENTH-NH2	SEQ ID NO: 50
A51	SC*NTSTC*ATSRLANELVRSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 51
A52	SC*NTSTC*ATQRLSNELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 52
A53	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu)3-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 53
A54	SC*NTSTC*ATSRLANELHRSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 54
A55	K*(CO(CH2)16CO2H))C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 55
A56	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu)2-CO(CH2)16CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 56
A57	SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 57
A58	SC*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 58
A59	SC*NTSTC*ATSRLANYLQKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 59
A60	SC*NTSTC*ATQRLANfLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 60
A61	SC*NTASC*ATQRLANYLHRSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH2	SEQ ID NO: 61
A62	SC*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 62
A63	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 63
A64	K*((γGlu)2-(CO(CH2)18CO2H))C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 64
A65	K*((γGlu)2-(CO(CH2)16CO2H))C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 65
A66	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu)4-CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 66
A67	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu)3- CO(CH2)14CH3)HKSSNNFGPILPPTKVGSENTH-NH2	SEQ ID NO: 67

化 合 物 編號	序 列	SEQ ID NO
A68	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)k*(2(γGlu)-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 68
A69	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSYTY-NH2	SEQ ID NO: 69
A70	SC*NTSTC*ATQRLANFk*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 70
A71	SC*NTSTC*ATQRLANEK*((γGlu) ₂ -dpeg-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 71
A72	SC*NTSTC*ATQRLANK*(CO(CH ₂) ₁₄ CO ₂ H))LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 72
A73	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 73
A74	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₁₀ CO ₂ H))HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 74
A75	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 75
A76	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 76
A77	SC*NTSTC*ATQRLANEK*((γGlu) ₃ -Gly-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 77
A78	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSPYTY-NH2	SEQ ID NO: 78
A79	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₁₅ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 79
A80	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₅ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 80
A81	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₁₂ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 81
A82	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₄ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 82
A83	SC*NTSTC*ATQRLANK*(CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 83
A84	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₈ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 84
A85	SC*NTSTC*ATQRLAYK*((γGlu) ₂ -dpeg-dpeg-γGlu- CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 85
A86	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₁₄ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 86
A87	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	EQ ID NO: 87
A88	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 88
A89	SC*NTSTC*ATQRLANK*(CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 89
A90	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₆ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 90

化 合 物 編號	序列	SEQ ID NO
A91	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu) ₅ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 91
A92	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 92
A93	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 93
A94	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 94
A95	SC*NTSTC*ATQRLANK*(CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 95
A96	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -dpeg-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 96
A97	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 97
A98	SC*NTSTC*ATQRLANK*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 98
A99	SC*NTSTC*ATQRLANELK*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)KSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 99
A100	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 100
A101	SC*NTSTC*ATQRLANK*((γGlu) ₂ -dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)LHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 101
A102	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 102
A103	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu) ₂ -dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 103
A104	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu) ₃ -CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 104
A105	K*(dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATSRLAQ FLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 105
A106	K*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATSRLAQ FLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 106
A107	SC*NTSTC*ATQRLK*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)NELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 107

化 合 物 編號	序 列	SEQ ID NO
A108	SC*NTSTC*K*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)TQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 108
A109	K*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 109
A110	K*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATSRLANYLVHSS NNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 110
A111	SC*NTSTC*ATSRLANYLVHSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 111
A112	K*((γGlu) ₂ -dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)C*NTSTC*A TQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 112
A113	K*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQ RLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 113
A114	K*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)C*NTSTC*ATSR LANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 114
A115	K* (CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQR LANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 115
A116	K*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)C*NTSTC*ATSR LANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 116
A117	K*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₀ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQR LANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 117
A118	K*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQR LANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 118
A119	K*(γGlu)-CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQR LANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 119
A120	K*(CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQR LANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH2	SEQ ID NO: 120

化 合 物 編號	序 列	SEQ ID NO
A121	SC*NTSTC*ATQRK*(γGlu)-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)ANELHKSSNN FGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 121
A122	SC*NTSTC*ATQRLANEK*((γGlu) ₂ -dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 122
A123	SC*NTSTC*ATQRLANEK((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 123
A124	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu) ₂ -CO(CH ₂) ₂₀ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 124
A125	SC*NTSTC*ATQRLANEK*(γGlu-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 125
A126	K*(dpeg-dpeg-γGlu-CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATSRLAN FLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 126
A127	SC*NTSTC*ATQRLANFkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 127
A128	SC*NTSTC*ATQRLANEKHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 128
A129	SC*NTSTC*ATQRLANEkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 129
A130	KC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 130
A131	KC*NTSTC*ATQRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH ₂)	SEQ ID NO: 131
A132	SC*NTSTC*ATQRLAN(Aib)LVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 132
A133	SC*NTSTC*ATQRLANFLVK(Aib)SNEFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 133

化 合 物 編號	序 列	SEQ ID NO
A134	SC*NTSTC*ATQRLANF(Aib)VKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 134
A135	SC*NTSTC*ATQRLANFL(Aib)KSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 135
A136	SC*NTSTC*ATQRLSNF(<i>N</i> -MeLeu)VKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 136
A137	SC*NTSTC*ATQRLANF(<i>N</i> -MeLeu)VKSSNEFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 137
A138	SC*NTSTC*ATQRLAnEK*((γ Glu) ₅ -(CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSGTP-NH ₂	SEQ ID NO: 138
A139	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γ Glu) ₂ -(CO(CH ₂) ₁₈ CO ₂ H)HKSSNNFGPILPPTKVGSETP-NH ₂	SEQ ID NO: 139
A140	K*((γ Glu) ₂ -(CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)-C*NTSTC*ATQRLAnELHKSSNNFGPILPPTKVGSGTP-NH ₂	SEQ ID NO: 140
A141	K*((γ Glu) ₂ -(CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQRLAdELHKSSNNFGPILPPTKVGSGTP-NH ₂	SEQ ID NO: 141
A142	K*((γ Glu) ₂ -(CO(CH ₂) ₁₆ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQRLAdELRHSSNNFGPILPPTKVGSGTP-NH ₂	SEQ ID NO: 142
A143	K*((γ Glu) ₂ -(CO(CH ₂) ₁₄ CO ₂ H)C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 143

【0381】

註釋：

- 各K*獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之L-離胺酸；
- 各k*獨立地表示視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基之D-離胺酸；
- 位置2及7處之兩個半胱胺酸殘基C*)視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；
- 如本文所使用， $(\gamma\text{Glu})_2$ 及 $2(\gamma\text{Glu})$ 均意謂 $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ ； $(\gamma\text{Glu})_3$ 及 $3(\gamma\text{Glu})$ 均意謂 $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ ；等；且
- 在給定式中出現超過一次變量之情況下，在每次出現時獨立地測定該變量。舉例而言，對於基團 $-(Y)_3-$ ，在Y可為 γGlu 、Asp、Lys或Gly之情況下，各Y獨立地選擇為四種胺基酸中之一者。因此，藉由非限制性實例， $-(Y)_3-$ 可為 $-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ 、 $-(\gamma\text{Glu})-(\text{Asp})-(\gamma\text{Glu})-$ 、 $-(\text{Gly})-(\text{Asp})-(\gamma\text{Glu})-$ 或 $-(\text{Gly})-(\gamma\text{Glu})-(\gamma\text{Glu})-$ 。

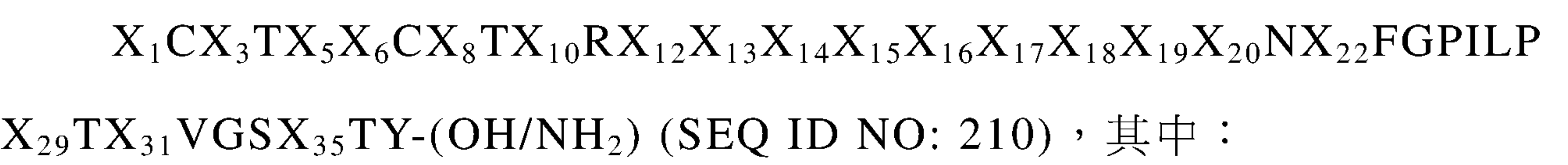
【0382】 在一些實施例中，本發明提供上表3中所闡述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為乙酸鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為三氟乙酸(TFA)鹽。在一些實施例中，醫藥學上可接受之鹽為鹽酸(HCl)鹽。在一個實施例中，化合物為A27。在一些實施例中，化合物為化合物A27之乙酸鹽。在一些實施例中，化合物為化合物A27之TFA鹽。在一些實施例中，化合物為化合物A27之HCl鹽。在一個實施例中，化合物為A57。在一些實施例中，化合物為化合物A57之乙酸鹽。在一些實施例中，化合物為化合物A57之TFA

鹽。在一些實施例中，化合物為化合物A57之HCl鹽。在一個實施例中，化合物為A64。在一些實施例中，化合物為化合物A64之乙酸鹽。在一些實施例中，化合物為化合物A64之TFA鹽。在一些實施例中，化合物為化合物A64之HCl鹽。

【0383】

7. 多肽中間物

在某些實施例中，本發明亦關於為澱粉素類似物之經分離之多肽之合成中間物。在一些實施例中，本發明之多肽中間物為包含選自由以下SEQ ID NO: 210之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群的胺基酸序列的經分離之多肽：



- X₁為S、K、k、H或I；
- X₃為N或S；
- X₅為S或A；
- X₆為T或S；
- X₈為A或K；
- X₁₀為Q或S；
- X₁₂為L或K；
- X₁₃為A、S、E或K；
- X₁₄為N、n、d、Y或Q；
- X₁₅為E、F、f、Y、I、k、K或α-胺基異丁酸(Aib)；
- X₁₆為k、K、L、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或l；

X_{17} 為H、V、Q、R、k、K或Aib；

X_{18} 為K、H或R；

X_{19} 為S或Aib；

X_{20} 為S或Aib；

X_{22} 為N或E；

X_{29} 為P、R或K；

X_{31} 為k、K或N；且

X_{35} 為e、E或N；

各K獨立地表示視情況共價結合至保護基之*L*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基；

各k獨立地表示視情況共價結合至保護基之*D*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基；

其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；

其限制條件為若 X_{31} 為N，則 X_{35} 為E，或若 X_{35} 為N，則 X_{31} 為K。

【0384】 在一些實施例中， X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{31} 為N。

【0385】 在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0386】 在一些實施例中， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。

【0387】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 210之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0388】 在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0389】 在一些實施例中， X_1 為S。在一些實施例中， X_1 為K。在一

些實施例中， X_1 為k。在一些實施例中， X_1 為H。在一些實施例中， X_1 為I。

【0390】在一些實施例中， X_3 為N。在一些實施例中， X_3 為S。

【0391】在一些實施例中， X_5 為S。在一些實施例中， X_5 為A。

【0392】在一些實施例中， X_6 為T。在一些實施例中， X_6 為S。

【0393】在一些實施例中， X_8 為A。在一些實施例中， X_8 為K。

【0394】在一些實施例中， X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_{10} 為S。

【0395】在一些實施例中， X_{12} 為L。在一些實施例中， X_{12} 為K。

【0396】在一些實施例中， X_{13} 為A。在一些實施例中， X_{13} 為S。在一些實施例中， X_{13} 為E。在一些實施例中， X_{13} 為K。

【0397】在一些實施例中， X_{14} 為N。在一些實施例中， X_{14} 為n。在一些實施例中， X_{14} 為d。在一些實施例中， X_{14} 為Y。在一些實施例中， X_{14} 為Q。

【0398】在一些實施例中， X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F。在一些實施例中， X_{15} 為f。在一些實施例中， X_{15} 為Y。在一些實施例中， X_{15} 為I。在一些實施例中， X_{15} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為Aib。

【0399】在一些實施例中， X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{16} 為l。在一些實施例中， X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{16} 為Aib。在一些實施例中， X_{16} 為N-MeL。

【0400】在一些實施例中， X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{17} 為R。在一些實施例中， X_{17} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為k。在一些實施例中， X_{17} 為Aib。

【0401】在一些實施例中， X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{18} 為H。在一些實施例中， X_{18} 為R。

【0402】在一些實施例中， X_{19} 為S。在一些實施例中， X_{19} 為Aib。

【0403】在一些實施例中， X_{20} 為S。在一些實施例中， X_{20} 為Aib。

【0404】在一些實施例中， X_{22} 為N。在一些實施例中， X_{22} 為E。

【0405】在一些實施例中， X_{29} 為P。在一些實施例中， X_{29} 為R。在一些實施例中， X_{29} 為K。

【0406】在一些實施例中， X_{31} 為k。在一些實施例中， X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{31} 為N。

【0407】在一些實施例中， X_{35} 為e。在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0408】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 210之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0409】在一些實施例中， X_1 為S且 X_5 為S。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為E。

【0410】在一些實施例中， X_1 為K且 X_5 為S。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{35} 為E。

【0411】 在一些實施例中， X_1 為k且 X_5 為S。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為k且 X_{35} 為E。

【0412】 在一些實施例中， X_5 為S且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_5 為S且 X_{35} 為E。

【0413】 在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q且 X_{35} 為E。

【0414】 在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為E。

【0415】 在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為E。

【0416】 在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{31} 為K。在一些實施例中，

X_{16} 為k且 X_{35} 為E。

【0417】在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為E。

【0418】在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{18} 為K且 X_{35} 為E。

【0419】在一些實施例中， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。

【0420】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 210之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0421】在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為S， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為E。

【0422】在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為K， X_5 為S，且 X_{35} 為E。

【0423】在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_1 為k， X_5 為S，且 X_{35} 為E。

【0424】在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_5 為S， X_{15} 為E，且 X_{35} 為E。

【0425】在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{10} 為Q，且 X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{18} 為K，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{10} 為Q， X_{31} 為K且 X_{35} 為E。

【0426】在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為L，且 X_{35} 為E。

【0427】在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E， X_{16} 為k，且 X_{35} 為E。

【0428】在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為L， X_{17} 為H，且 X_{35} 為E。

【0429】在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{18} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k， X_{17} 為H，且 X_{35} 為E。

【0430】在一些實施例中， X_{17} 為H， X_{18} 為K，且 X_{31} 為K。在一些實施例中， X_{17} 為H， X_{18} 為K，且 X_{35} 為E。

【0431】在一些實施例中， X_{18} 為K， X_{31} 為K，且 X_{35} 為E。

【0432】在一些實施例中，本發明之多肽中間物為包含選自由以下 SEQ ID NO: 211 之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群的胺基酸序列的經分離之多肽：

X_1 CNTSTCAT X_{10} RLAN X_{15} X_{16} X_{17} KSSNNFGPILPPTKVGS X_{35} TY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 211)，其中：

X_1 為S、K或k；

X_{10} 為Q或S；

X_{15} 為E或F；

X_{16} 為L、K或k；

X_{17} 為H、V或Q；且

X_{35} 為E或N；

各K獨立地表示視情況共價結合至保護基之*L*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基；

各k獨立地表示視情況共價結合至保護基之*D*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基；且

其中 X_1 CNTSTC (SEQ ID NO: 309)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0433】在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0434】在一些實施例中，由SEQ ID NO: 211之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0435】在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0436】在一些實施例中， X_1 為S。在一些實施例中， X_1 為K。在一

些實施例中， X_1 為k。

【0437】 在一些實施例中， X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_{10} 為S。

【0438】 在一些實施例中， X_{15} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F。

【0439】 在一些實施例中， X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{16} 為k。

【0440】 在一些實施例中， X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{17} 為Q。

【0441】 在一些實施例中， X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{35} 為N。

【0442】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 211之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0443】 在一些實施例中， X_1 為S且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{10} 為S。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1 為S且 X_{35} 為N。

【0444】 在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{10} 為S。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為E。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{15} 為F。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_1 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_1

為K且X₃₅為N。

【0445】 在一些實施例中，X₁為k且X₁₀為Q。在一些實施例中，X₁為k且X₁₀為S。在一些實施例中，X₁為k且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁為k且X₁₅為F。在一些實施例中，X₁為k且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁為k且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁為k且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁為k且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁為k且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁為k且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁為k且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁為k且X₃₅為N。

【0446】 在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₅為F。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₀為Q且X₃₅為N。

【0447】 在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₅為F。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₇為V。在一些實施例中，X₁₀為S且X₁₇為Q。在一些實施例中，X₁₀為S且X₃₅為E。在一些實施例中，X₁₀為S且X₃₅為N。

【0448】 在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₆為k。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₅為E且X₁₇為V。在一些實施例

中， X_{15} 為E且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為N。

【0449】在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{35} 為N。

【0450】在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為N。

【0451】在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為N。

【0452】在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{35} 為N。

【0453】在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為N。

【0454】在一些實施例中， X_{17} 為V且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為V且 X_{35} 為N。

【0455】在一些實施例中， X_{17} 為Q且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為Q且 X_{35} 為N。

【0456】在一些實施例中，本發明之多肽中間物為包含選自由以下

SEQ ID NO: 212之共同序列所表示之胺基酸序列組成之群的胺基酸序列的經分離之多肽：

SCNTSTCATQRLANX₁₅X₁₆X₁₇KSSNNFGPILPPTKVGSX₃₅TY-

(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 212)，其中：

X₁₅為E或F；

X₁₆為L、K或k；

X₁₇為H、V或Q；且

X₃₅為E或N；

各K獨立地表示視情況共價結合至保護基之*L*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基；

各k獨立地表示視情況共價結合至保護基之*D*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基；且

其中SCNTSTC (SEQ ID NO: 310)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【0457】 在一些實施例中，X₃₅為E。在一些實施例中，X₃₅為N。

【0458】 在一些實施例中，由SEQ ID NO: 212之共同序列表示之某些胺基酸包括以下：

【0459】 在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(NH₂)。在一些實施例中，羧基末端胺基酸37為Y-(OH)。

【0460】 在一些實施例中，X₁₅為E。在一些實施例中，X₁₅為F。

【0461】 在一些實施例中，X₁₆為L。在一些實施例中，X₁₆為K。在一些實施例中，X₁₆為k。

【0462】 在一些實施例中，X₁₇為H。在一些實施例中，X₁₇為V。在

一些實施例中， X_{17} 為Q。

【0463】在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為E且 X_{35} 為N。

【0464】在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為L。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為K。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{16} 為k。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{15} 為F且 X_{35} 為N。

【0465】在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為L且 X_{35} 為N。

【0466】在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為K且 X_{35} 為N。

【0467】在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為H。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為V。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{17} 為Q。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{16} 為k且 X_{35} 為N。

【0468】在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為H且 X_{35} 為N。

【0469】在一些實施例中， X_{17} 為V且 X_{35} 為E。在一些實施例中，

X_{17} 為V且 X_{35} 為N。

【0470】在一些實施例中， X_{17} 為Q且 X_{35} 為E。在一些實施例中， X_{17} 為Q且 X_{35} 為N。

【0471】在一些實施例中，包含SEQ ID NO: 210、SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 212之胺基酸序列之經分離之肽進一步包含保護基或視情況結合至保護基之間隔基。在一些實施例中，經分離之肽進一步包含保護基。在一些實施例中，經分離之肽進一步包含間隔基。在一些實施例中，經分離之肽進一步包含結合至保護基之間隔基。

【0472】在一些實施例中，經分離之多肽包含保護基或視情況結合至位置 X_1 、 X_{15} 或 X_{16} 處之保護基之間隔基。

【0473】在一些實施例中，包含保護基或視情況結合至位置 X_1 、 X_{15} 或 X_{16} 處之保護基之間隔基的經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0474】在一些實施例中，經分離之多肽包含保護基或視情況結合至位置 X_1 處之保護基之間隔基。

【0475】在一些實施例中，經分離之多肽包含保護基或視情況結合至位置 X_{15} 處之保護基之間隔基。

【0476】在一些實施例中，經分離之多肽包含保護基或視情況結合至位置 X_{16} 處之保護基之間隔基。

【0477】在一些實施例中，包含保護基或視情況結合至位置 X_1 處之保護基之間隔基的經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0478】在一些實施例中，包含保護基或視情況結合至位置 X_{15} 處之保護基之間隔基的經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0479】在一些實施例中，包含保護基或視情況結合至位置 X_{16} 處之

保護基之間隔基的經分離之多肽經由該位置處之離胺酸共軛。

【0480】 在一些實施例中，保護基選自由以下組成之群：乙醯基、烯丙氧基羰基、苯甲基、Boc、Cbz、Dmb、(二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-基)乙基、Fmoc、第三丁基或三苯甲基。在一些實施例中，保護基為乙醯基、烯丙氧基羰基、二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-基)乙基、Fmoc、第三丁基或三苯甲基。在一些實施例中，保護基為乙醯基、烯丙氧基羰基、二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-基)乙基或Fmoc。

【0481】 在一些實施例中，間隔基選自由以下組成之群：式XI、式XII、式XIII、式XIV、式XV、式XVI、式XVII及式XVIII。在一些實施例中，經分離之多肽進一步包含式XIII之間隔基。在一些實施例中，經分離之多肽進一步包含式XIV之間隔基。在一些實施例中，經分離之多肽進一步包含式XVII之間隔基。在一些實施例中，經分離之多肽進一步包含式XVIII之間隔基。在一些實施例中，間隔基結合至保護基。在一些實施例中，保護基選自由以下組成之群：乙醯基、烯丙氧基羰基、苯甲基、Boc、Cbz、Dmb、(二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-基)乙基、Fmoc、第三丁基或三苯甲基。在一些實施例中，保護基為乙醯基、烯丙氧基羰基、二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-基)乙基、Fmoc、第三丁基或三苯甲基。在一些實施例中，保護基為乙醯基、三苯甲基或第三丁基。在一些實施例中，間隔基不結合至保護基。

【0482】

例示性多肽中間物

在一些實施例中，本發明之經分離之多肽包含選自由表4中列出之以下肽組成之群的胺基酸序列：

表4：例示性多肽中間物

化合物編號	序列	SEQ ID NO
A129	SC*NTSTC*ATQRLANEkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 129
B1	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(乙醯基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 144
B2	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(烯丙氧基羰基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 145
B3	SC*NTSTC*ATQRLANEk*((二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-亞基)乙基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 146
B4	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 147
B5	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-乙醯基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 148
B6	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-三苯甲基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 149
B7	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-第三丁基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 150
B8	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-γGlu)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 151
B9	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-γGlu-乙醯基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 152
B10	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-γGlu-三苯甲基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 153
B11	SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γGlu-γGlu-第三丁基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 154
B12	KC*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 155
B13	K*(Fmoc)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 156
B14	K*(γGlu)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 157
B15	K*(γGlu-乙醯基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 158
B16	K*(γGlu-三苯甲基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 159
B17	K*(γGlu-第三丁基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY	SEQ ID NO: 160
B18	K*(γGlu-γGlu)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 161
B19	K*(γGlu-γGlu-乙醯基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO:162
B20	K*(γGlu-γGlu-三苯甲基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 163
B21	K*(γGlu-γGlu-第三丁基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 164
A130	KC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH ₂	SEQ ID NO: 130
B22	K*(γGlu)C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY	SEQ ID NO: 165
B23	K*(γGlu-γGlu)C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY	SEQ ID NO: 166

【0483】 在一些實施例中，本發明提供上表4中所闡述之肽中間物。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 144、SEQ ID NO: 145或SEQ ID NO: 156之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物具有SEQ ID NO: 129之胺基酸序列。在一些實施例中，肽中間物具有SEQ ID NO: 145之胺基酸序列。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 129、SEQ ID NO: 147、SEQ ID NO: 148、SEQ ID NO: 149或SEQ ID NO: 150之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物具有SEQ ID NO: 147之胺基酸序列。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 151、SEQ ID NO: 152、SEQ ID NO: 153或SEQ ID NO: 154之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物具有SEQ ID NO: 151之胺基酸序列。

【0484】 在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 155或SEQ ID NO: 156之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 155之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 157、SEQ ID NO: 158、SEQ ID NO: 159或SEQ ID NO: 160之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 157之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 161、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 163或SEQ ID NO: 164之胺基酸序列之肽。在一些實施例中，肽中間物為具有SEQ ID NO: 164之胺基酸序列之肽。

【0485】

8. 使用、調配及投與

使用方法

【0486】根據另一實施例，本發明係關於一種治療需要治療之個體之代謝疾病或病症之方法，其包含向個體提供有效量之本發明之澱粉素類似物多肽或其醫藥組合物。代謝疾病或病症包括1型糖尿病、2型糖尿病及肥胖症。另外，本發明係關於一種影響個體，包括糖尿病個體之體重減輕之方法，其包含向個體提供有效量之本發明之澱粉素類似物多肽。

【0487】本發明之澱粉素類似物多肽尤其適用於治療糖尿病，該方法包含向糖尿病個體提供有效量之澱粉素類似物多肽。在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽用於治療患有1型或2型糖尿病之個體以控制或降低個體中之血糖濃度，其中可基於量測到的糖化血色素(血紅蛋白A1c，HbA1c)之血液濃度來監測或估算血糖濃度。

(i) 在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽用於治療患有1型糖尿病之個體；

(ii) 在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽用於治療患有2型糖尿病之個體；

(iii) 在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽用於治療肥胖症；且

(iv) 在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽用於向個體，諸如糖尿病個體提供體重減輕，

其中用途(i)、(ii)、(iii)或(iv)之澱粉素類似物多肽包含本發明之任何胺基酸序列，其包括選自由以下組成之群的彼等者：SEQ ID NO: 199、200、204、206、127、57、128、129、43、209、130、64、65、131、109及27。

【0488】在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有1型糖尿

病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有1型糖尿病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有1型糖尿病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有1型糖尿病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 131之胺基酸序列。

【0489】 在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有2型糖尿病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有2型糖尿病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有2型糖尿病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有2型糖尿病之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 131之胺基酸序列。

【0490】 在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有肥胖症之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有肥胖症之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有肥胖症之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於治療患有肥胖症之個體，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 131之胺基酸序列。

【0491】在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於向個體提供體重減輕，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 27之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於向個體提供體重減輕，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 64之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於向個體提供體重減輕，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 65之胺基酸序列。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽用於向個體提供體重減輕，其中澱粉素類似物多肽包含SEQ ID NO: 131之胺基酸序列。

【0492】向糖尿病個體提供(亦即，投與)本發明之澱粉素類似物多肽(如胰島素)以維持、控制或降低個體中之血糖濃度。用本發明之澱粉素類似物多肽治療作為胰島素療法輔助之糖尿病個體係處於低血糖症(亦即，血糖)，尤其重度低血糖症之風險下。因此，在用本發明之澱粉素類似物多肽治療後降低糖尿病個體之進餐時間胰島素劑量意欲降低低血糖症，尤其重度低血糖症之風險。

【0493】如本文所使用，重度低血糖症係指需要其他個體幫助(包括幫助投與經口碳水化合物)或需要投與升糖素、靜脈內葡萄糖或其他醫學干預之低血糖症發作。

【0494】因此，投與本發明之澱粉素類似物多肽作為胰島素療法，尤其進餐時間胰島素療法之輔助一般需要恰當地維持個體中之健康血糖濃度所必需的進餐時間胰島素之劑量降低。換言之，在開始用本發明之澱粉素類似物多肽治療之前已自投與特定劑量之進餐時間胰島素之1型或2型糖尿病患者將在開始用本發明之澱粉素類似物多肽治療後降低(例如高達25%、50%、75%或100%)其繼續自投與之進餐時間胰島素之劑量。

【0495】在一些實施例中，該方法包含經由注射向需要治療之個體提供本發明之澱粉素類似物多肽或其醫藥組合物。在一些實施例中，該方法包含向需要治療之個體提供經調配用於經口投與之本發明之澱粉素類似物多肽或其醫藥組合物。

【0496】在一些實施例中，該方法包含經由植入向需要治療之個體提供本發明之澱粉素類似物多肽或其醫藥組合物。在一些實施例中，該方法包含自滲透遞送裝置向需要治療之個體提供澱粉素類似物多肽之連續遞送。遞送裝置，諸如滲透遞送裝置包含足夠的本發明之澱粉素類似物多肽以用於連續投與長達3個月、6個月、9個月、12個月、18個月或24個月。因而，經由滲透遞送裝置連續投與本發明之澱粉素類似物多肽消除現有澱粉素類似物多肽，諸如普蘭林肽之每日或每日多次給藥。用普蘭林肽治療之糖尿病必須協調餐前普蘭林肽與餐後投與之進餐時間胰島素之給藥。相反地，經由滲透遞送裝置用本發明之澱粉素類似物多肽治療之糖尿病接受澱粉素類似物多肽之連續遞送且僅需要投與降低的劑量之進餐時間胰島素。

【0497】自滲透遞送裝置之澱粉素類似物多肽之實質上穩態遞送在投與時間段內為連續的。在一些實施例中，個體或患者為人類個體或人類患者。

【0498】在本發明之一些實施例中，投與時間段為例如至少約3個月、至少約3個月至約一年、至少約4個月至約一年、至少約5個月至約一年、至少約6個月至約一年、至少約8個月至約一年、至少約9個月至約一年、至少約10個月至約一年、至少約一年至約兩年、至少約兩年至約三年。

【0499】在其他實施例中，本發明之治療方法在個體中植入滲透遞送裝置之後提供個體空腹血漿葡萄糖濃度顯著降低(相對於在植入滲透遞送裝置之前的個體空腹血漿葡萄糖濃度)，其在個體中植入滲透遞送裝置之後約7天、6天、5天、4天、3天、2天、1天或更短時間內實現。空腹血漿葡萄糖顯著降低典型地為統計顯著的，如藉由應用適當的統計測試所表明或行醫者針對個體視為顯著的。相對於植入前基線空腹血漿葡萄糖顯著降低典型地在投與時間段內保持。

【0500】在一些實施例中，本發明係關於一種治療需要治療之個體之疾病或病況之方法。該方法包含自滲透遞送裝置提供藥物之連續遞送，其中在個體中實現治療濃度之藥物之實質上穩態遞送。自滲透遞送裝置之藥物之實質上穩態遞送在至少約3個月之投與時間段內為連續的。藥物在典型的個體中具有已知或測定的半衰期。人類為本發明之實施之較佳個體。本發明包括能有效治療疾病或病況之藥物以及包含用於治療需要治療之個體之疾病或病況之本發明方法中之藥物的滲透遞送裝置。本發明之優勢包括波峰相關藥物毒性減輕及與波谷相關之次佳藥物療法減毒。

【0501】在一些實施例中，治療濃度之藥物之實質上穩態遞送在個體中植入滲透遞送裝置後約1個月、7天、5天、3天或1天之時間段內實現。

【0502】本發明亦提供一種用於促進有需要之個體之體重減輕之方法、一種用於治療有需要之個體之超重或肥胖症之方法及/或一種用於抑制有需要之個體之食慾之方法。該方法包含提供經分離之澱粉素類似物多肽之遞送。在一些實施例中，經分離之澱粉素類似物多肽自可植入滲透遞送裝置連續地遞送。在一些實施例中，實現自滲透遞送裝置實質上穩態遞

送澱粉素類似物多肽且在投與時間段內為實質上連續的。在一些實施例中，個體為人類。

【0503】 本發明包括經分離之澱粉素類似物多肽以及包含用於需要治療之個體之本發明方法中之經分離之澱粉素類似物多肽的滲透遞送裝置。該個體可能患有2型糖尿病。有需要之個體可具有大於10.0%之基線HbA1c%，亦即，高基線(HBL)個體。個體可能先前未接受用於治療2型糖尿病之藥物。

【0504】 在其他實施例中，本發明之治療方法在個體中植入滲透遞送裝置之後提供個體空腹血漿葡萄糖濃度顯著降低(相對於在植入滲透遞送裝置之前的個體空腹血漿葡萄糖濃度)，其在個體中植入滲透遞送裝置之後約7天或更短時間內，在個體中植入滲透遞送裝置之後約6天或更短時間內，在個體中植入滲透遞送裝置之後約5天或更短時間內，在個體中植入滲透遞送裝置之後約4天或更短時間內，在個體中植入滲透遞送裝置之後約3天或更短時間內，在個體中植入滲透遞送裝置之後約2天或更短時間內或在個體中植入滲透遞送裝置之後約1天或更短時間內實現。在本發明之較佳實施例中，相對於在植入之前的個體空腹血漿葡萄糖濃度，在植入滲透遞送裝置之後個體空腹血漿葡萄糖濃度顯著降低，其在個體中植入滲透遞送裝置之後約2天或更短時間內，較佳約1天或更短時間內，或更佳在個體中植入滲透遞送裝置之後約1天內實現。空腹血漿葡萄糖顯著降低典型地為統計顯著的，如藉由應用適當的統計測試所表明或行醫者針對個體視為顯著的。相對於植入前基線空腹血漿葡萄糖顯著降低典型地在投與時間段內保持。

【0505】 在涉及治療個體之疾病或病況之方法的本發明之所有態樣

之實施例中，例示性滲透遞送裝置包含以下：不滲透性儲集器，其包含內表面及外表面及第一及第二開口端；半透膜，其與儲集器之第一開口端呈密封關係；滲透引擎，其在儲集器內且鄰近於半透膜；活塞，其鄰近於滲透引擎，其中該活塞與儲集器之內表面形成可移動密封件，該活塞將儲集器分隔成第一腔室及第二腔室，該第一腔室包含滲透引擎；藥物調配物或包含藥物之懸浮液調配物，其中該第二腔室包含藥物調配物或懸浮液調配物且藥物調配物或懸浮液調配物為可流動的；及擴散調節器，其插入於儲集器之第二開口端中，該擴散調節器鄰近於懸浮液調配物。在較佳實施例中，儲集器包含鈦或鈦合金。

【0506】在涉及治療個體之疾病或病況之方法之本發明之所有態樣之實施例中，藥物調配物可包含藥物及媒劑調配物。替代地，懸浮液調配物用於該等方法中，且可例如包含：包含藥物之粒子調配物及媒劑調配物。用於形成本發明之懸浮液調配物之媒劑調配物可例如包含溶劑及聚合物。

【0507】滲透遞送裝置之儲集器可例如包含鈦或鈦合金。

【0508】在本發明之所有態樣之實施例中，植入滲透遞送裝置可用於提供皮下遞送。

【0509】在本發明之所有態樣之實施例中，連續遞送可例如為零級可控連續遞送。

【0510】

組合

在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽與第二藥劑組合共同調配。在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽與第二藥劑組合共同

調配，其中第二藥劑為促胰島素肽。在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽與第二藥劑組合共同調配，其中第二藥劑為GLP-1受體促效劑。在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽與第二藥劑組合共同調配，其中第二藥劑為(GLP-1)促效劑，諸如艾塞那肽、艾塞那肽之衍生物、艾塞那肽之類似物或索馬魯肽。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑為艾塞那肽。在一些實施例中，GLP-1受體促效劑為索馬魯肽。

【0511】在一些實施例中，與第二藥劑組合向個體投與不與第二藥劑共同調配之本發明之澱粉素類似物多肽，其中第二藥劑為(GLP-1)促效劑，諸如艾塞那肽、艾塞那肽之衍生物、艾塞那肽之類似物或索馬魯肽。

【0512】在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽與胰島素或胰島素衍生物組合共同調配。在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽與長期作用基礎胰島素或長期作用基礎胰島素衍生物組合共同調配。

【0513】在一些實施例中，與胰島素或胰島素衍生物組合向個體投與不與胰島素或胰島素衍生物共同調配之本發明之澱粉素類似物多肽，亦即，作為胰島素療法之輔助。在一些實施例中，與進餐時間胰島素組合向個體投與不與胰島素或胰島素衍生物共同調配之本發明之澱粉素類似物多肽。在一些實施例中，個體患有1型糖尿病。在一些實施例中，個體患有2型糖尿病。

【0514】在一些實施例中，向人類患者共同投與本發明之澱粉素類似物多肽與胰島素或胰島素衍生物以提供所謂的雙重激素「人造胰腺」療法。在一些實施例中，與胰島素或胰島素衍生物組合向個體共同投與不與胰島素或胰島素衍生物共同調配之本發明之澱粉素類似物多肽以提供雙重激素「人造胰腺」療法。在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物多肽與

胰島素或胰島素衍生物共同調配且因此與胰島素或胰島素衍生物組合向個體單獨投與以提供雙重激素「人造胰腺」療法。在一些實施例中，人造胰腺療法包括快速作用胰島素或快速作用胰島素衍生物。在一些實施例中，人造胰腺療法包括長期作用或基礎胰島素或長期作用或基礎胰島素衍生物。

【0515】 在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物中之任一者與艾塞那肽組合調配。在一些實施例中，本發明之澱粉素類似物中之任一者與GLP-1受體促效劑組合調配。

【0516】 本發明之一些實施例包含與第二治療劑組合使用澱粉素類似物多肽，該第二治療劑諸如第二多肽，藉助於非限制性實例諸如促胰島素肽、肽激素，例如升糖素及腸促胰島素模擬物(例如GLP-1受體促效劑，諸如艾塞那肽)以及其肽類似物及肽衍生物；PYY (亦稱為肽YY、肽酪胺酸酪胺酸)以及其肽類似物及肽衍生物，例如PYY (3-36)；胃泌酸調節素以及其肽類似物及肽衍生物)；及抑胃肽(GIP)以及其肽類似物及肽衍生物。在一些實施例中，包含與GLP-1受體促效劑組合之澱粉素類似物多肽之醫藥組合物用於治療2型糖尿病。

【0517】 GLP-1包括肽之三種形式GLP-1(1-37)、GLP-1(7-37)及GLP-1(7-36)醯胺以及GLP-1之肽類似物，其已展示刺激胰島素分泌(亦即，為促胰島素的)，其誘導細胞之葡萄糖吸收且導致血清葡萄糖濃度降低(參見例如Mojsov, S., Int. J. Peptide Protein Research, 40:333-343 (1992))。

【0518】 表明促胰島素作用之眾多GLP-1受體促效劑(例如GLP-1肽衍生物及肽類似物)為此項技術中已知的(參見例如美國專利第5,118,666

號；第5,120,712號；第5,512,549號；第5,545,618號；第5,574,008號；第5,574,008號；第5,614,492號；第5,958,909號；第6,191,102號；第6,268,343號；第6,329,336號；第6,451,974號；第6,458,924號；第6,514,500號；第6,593,295號；第6,703,359號；第6,706,689號；第6,720,407號；第6,821,949號；第6,849,708號；第6,849,714號；第6,887,470號；第6,887,849號；第6,903,186號；第7,022,674號；第7,041,646號；第7,084,243號；第7,101,843號；第7,138,486號；第7,141,547號；第7,144,863號；及第7,199,217號)以及在臨床試驗中(例如他司魯肽及阿必魯肽)。在本發明之實施中GLP-1受體促效劑之一個實例為Victoza® (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd D K) (利拉魯肽；美國專利第6,268,343號、第6,458,924號及第7,235,627號)。每日一次可注射Victoza® (利拉魯肽)在美國、歐洲及日本為可商購的。GLP-1受體促效劑之另一實例為Ozempic® (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd D K) (索馬魯肽)。為了易於在本文中進行參考，具有促胰島素活性之GLP-1受體促效劑之家族(GLP-1肽、GLP-1肽衍生物及GLP-1肽類似物)統稱為「GLP-1」。

【0519】分子艾塞那肽具有腸促胰島素類似物-4之胺基酸序列(Kolterman O. G., 等人, J. Clin. Endocrinol. Metab. 88(7):3082-9 (2003))且藉由化學合成或重組表現產生。為了易於在本文中進行參考，艾塞那肽之家族(例如包括腸促胰島素類似物-3、腸促胰島素類似物-4及腸促胰島素類似物-4-醯胺)、艾塞那肽衍生物及艾塞那肽類似物統稱為「艾塞那肽」。

【0520】肽YY (PYY)為36個胺基酸殘基肽醯胺。PYY抑制腸道蠕動

及血液流動 (Laburthe, M., Trends Endocrinol Metab. 1(3):168-74 (1990), 調節腸道分泌(Cox, H. M.等人, Br J Pharmacol 101(2):247-52 (1990); Playford, R. J.等人, Lancet 335(8705):1555-7 (1990)), 且刺激淨吸收(MacFayden, R. J.等人, Neuropeptides 7(3):219-27 (1986))。已鑑別出兩個主要活體內變體PYY (1-36)及PYY (3-36) (例如Eberlein, G. A.等人, Peptides 10(4), 797-803 (1989))。PYY以及其肽類似物及肽衍生物之序列為此項技術中已知的(例如美國專利第5,574,010號及第5,552,520號)。

【0521】胃泌酸調節素為結腸中發現之天然存在之37胺基酸肽激素，其已發現抑制食慾且促進體重減輕(Wynne K等人, Int J Obes (Lond) 30(12):1729-36(2006))。胃泌酸調節素以及其肽類似物及肽衍生物之序列為此項技術中已知的(例如Bataille D等人, Peptides 2(Suppl 2):41-44 (1981)及美國專利公開案第2005/0070469號及第2006/0094652號中)。

【0522】抑胃肽(GIP)為促胰島素肽激素(Efendic, S.等人, Horm Metab Res. 36:742-6 (2004))且響應於刺激胰腺分泌胰島素之吸收的脂肪及碳水化合物由十二指腸及空腸之黏膜分泌。GIP作為生物活性42胺基酸肽循環。GIP亦稱為葡萄糖依賴性促胰島素蛋白質。GIP為42胺基酸腸胃性調節肽，其在葡萄糖存在下刺激胰島素自胰臟 β 細胞分泌(Tseng, C.等人, PNAS 90:1992-1996 (1993))。GIP以及其肽類似物及肽衍生物之序列為此項技術中已知的(例如Meier J. J., Diabetes Metab Res Rev. 21(2):91-117 (2005)及Efendic S., Horm Metab Res. 36(11-12):742-6 (2004))。

【0523】升糖素為胰腺之 α 細胞產生之肽激素，其提高血流中之葡萄糖濃度。其作用與降低葡萄糖濃度之胰島素相反。當血流中之葡萄糖濃度

過低時，胰腺釋放升糖素。升糖素使肝臟將儲存的肝糖轉化成葡萄糖，其釋放至血流中。高血糖濃度刺激胰島素釋放。胰島素允許胰島素依賴型組織吸收且使用葡萄糖。因此，升糖素及胰島素為使血糖濃度保持在穩定濃度下之反饋系統之一部分。

【0524】

醫藥學上可接受之組合物

根據另一實施例，本發明提供一種包含本發明之化合物，亦即，經分離之多肽或其醫藥學上可接受之衍生物及醫藥學上可接受之載劑、佐劑或媒劑的組合物。本發明之組合物中之化合物之量使得能有效地可量測地使生物樣品或患者中之一或多種澱粉素及/或降鈣素受體活化。在某些實施例中，本發明之組合物中之化合物之量使得在人類血清白蛋白不存在或存在下能有效地可量測地使生物樣品或患者中之人類澱粉素3受體(hAMY3)及/或人類降鈣素受體(hCTR)活化。在某些實施例中，調配本發明組合物以用於向需要此類組合物之患者投與。在一些實施例中，本發明之組合物經調配以便於可向患者注射投與。在一些實施例中，本發明之組合物經調配用於經由可植入遞送裝置，諸如滲透遞送裝置向患者投與。

【0525】如本文所使用，術語「患者」或「個體」係指動物，較佳哺乳動物，且最佳人類。

【0526】「醫藥學上可接受之衍生物」意謂在向接受者投與時能夠直接或間接提供本發明化合物或其抑制活性代謝物或殘餘物的本發明化合物之任何無毒的鹽、酯、酯之鹽或其他衍生物。

【0527】本發明之經分離之多肽(在本文中亦稱為「活性化合物」)

及其衍生物、片段、類似物及同源物可併入適合於投與之醫藥組合物中。此類組合物典型地包含經分離之多肽或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」意欲包括與醫藥投與相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。適合載劑描述於領域中之標準參考文本，最新版之**Remington's Pharmaceutical Sciences**中，其以引用之方式併入本文中。此類載劑或稀釋劑之較佳實例包括(但不限於)水、生理鹽水、林格氏(**Ringer's**)溶液、右旋糖溶液及5%人類血清白蛋白。亦可使用脂質體及非水性媒劑，諸如不揮發性油。此類介質及試劑用於醫藥活性物質之用途為此項技術中所熟知的。除非任何習知介質或藥劑與活性化合物不相容，否則考慮將其用於組合物中。亦可將補充活性化合物併入組合物中。

【0528】將本發明之醫藥組合物調配成與其預期投與途徑相容。投與途徑之實例包括腸胃外，例如靜脈內、皮內、真皮下、皮下、經口(例如吸入)、經皮(亦即，局部)、經黏膜、經直腸或其組合。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物或經分離之多肽經調配用於藉由局部投與來投與。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物或經分離之多肽經調配用於藉由吸入投與來投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由適合於真皮下或皮下植入且皮下遞送醫藥組合物之裝置或其他適合的遞送機構投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由適合於真皮下或皮下植入且皮下遞送醫藥組合物之植入裝置投與。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於藉由滲透遞送裝置，例如適合於真皮下或皮下置放或其他植入且皮下遞送醫藥組合物之可植入滲透遞送裝置投與。用於腸胃外施加、皮

內施加、真皮下施加、皮下施加或其組合之溶液或懸浮液可包括以下組分：無菌稀釋劑，諸如注射用水、生理鹽水溶液、不揮發性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶劑；抗細菌劑，諸如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；螯合劑，諸如乙二胺四乙酸(EDTA)；緩衝劑，諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽；及用於調節張力之試劑，諸如氯化鈉或右旋糖。可用酸或鹼，諸如鹽酸或氫氧化鈉調節pH值。非經腸製劑可封裝於由玻璃或塑膠製成之安瓿、拋棄式注射器或多劑量小瓶中。

【0529】適合於可注射使用之醫藥組合物包括無菌水溶液(在水溶性情況下)或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。關於靜脈內投與，適合載劑包括生理食鹽水、抑菌水、Cremophor EL (BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在所有情況下，該組合物必須為無菌的且應為流體，其流動性達到存在易注射性之程度。其在製造及儲存條件下必須穩定，且必須保護其免遭諸如細菌及真菌之微生物之污染作用。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其適合的混合物之溶劑或分散介質。適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。微生物作用之預防可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑達成，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、酚、抗壞血酸、硫柳汞及其類似物。在許多情況下，組合物中將較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露醇、山梨醇)、氯化鈉。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收劑(例如單硬脂酸鋁及明膠)來達成。

【0530】無菌可注射溶液可藉由如下方法來製備：將適當溶劑中之

所需量之活性化合物與上文所列舉之成分中之一種或組合合併，並視需要，繼而進行過濾滅菌。一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自以上所列舉成分之所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑的情況下，製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，製備方法由其先前經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任何額外所需成分之散劑。

【0531】口服組合物通常包括惰性稀釋劑或可食用載劑。其可封裝於明膠膠囊中或壓縮成錠劑。出於經口治療投與之目的，活性化合物可併有賦形劑且以錠劑、糖衣錠或膠囊形式使用。亦可使用適用作漱口劑之流體載劑製備經口組合物，其中流體載劑中之化合物經口施用且漱口並吐掉或吞咽。可包括醫藥學上相容之黏合劑及/或佐劑物質作為組合物之一部分。錠劑、丸劑、膠囊、糖衣錠及其類似物可含有以下成分或具有類似性質之化合物中之任一者：黏合劑，諸如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑，諸如澱粉或乳糖；崩解劑，諸如褐藻酸、澱粉羥基乙酸鈉或玉米澱粉；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或Sterotes；滑動劑，諸如膠狀二氧化矽；甜味劑，諸如蔗糖或糖精；或調味劑，諸如胡椒薄荷、水楊酸甲酯或橙調味劑。

【0532】對於藉由吸入之投藥，化合物可以氣溶膠噴霧之形式自含有合適推進劑(例如，諸如二氧化碳之氣體)之加壓容器或分配器或噴霧器遞送。

【0533】全身性投與亦可藉由經黏膜或經皮方式。對於經黏膜或經皮投與，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知的，且對於經黏膜投與，包括例如清潔劑、膽汁鹽及梭鏈

孢酸衍生物。經黏膜投與可經由使用鼻噴霧劑或栓劑而實現。對於經皮投與，如此項技術中一般已知，將活性化合物調配成軟膏、油膏、凝膠或乳膏。

【0534】在一個實施例中，用將保護化合物免於自身體快速消除之載劑來製備活性化合物，該等載劑諸如受控釋放調配物，包括植入物及微膠囊化遞送系統。可使用可生物降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之方法將為一般熟習此項技術者顯而易見的。材料亦可商業上獲自Alza Corporation及Nova Pharmaceuticals, Inc。亦可使用脂質體懸浮液作為醫藥學上可接受之載劑。此等物質可根據熟習此項技術者已知之方法製備，例如美國專利第4,522,811號中所描述。

【0535】為了易於投與及劑量均一性，按單位劑型來調配經口或非經腸組合物為尤其有利的。如本文所使用之單位劑型係指適合作為單位劑量用於待治療之個體的物理離散單元；各單元含有經計算與所需醫藥載劑結合產生所需治療效果的預定量之活性化合物。本發明之單位劑型之規格由以下因素規定且直接視以下因素而定：活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療效果，及混配此類活性化合物用於治療個體之此項技術中固有的侷限性。

【0536】醫藥組合物可與投與說明書一起包括於容器、包裝或分配器中。

【0537】

藥物粒子調配物

在一些實施例中，提供一種包含調配為三氟乙酸鹽、乙酸鹽或氫氯

酸鹽之所揭示之多肽中之任一者的醫藥組合物。在一些實施例中，提供一種包含調配為三氟乙酸鹽之所揭示之多肽中之任一者的醫藥組合物。在一些實施例中，提供一種包含調配為乙酸鹽之所揭示之多肽中之任一者的醫藥組合物。在一些實施例中，提供一種包含調配為氫氯酸鹽之所揭示之多肽中之任一者的醫藥組合物。

【0538】用於本發明之實施中之化合物，亦即，經分離之多肽或其醫藥學上可接受之鹽典型地添加至粒子調配物中，其用於製得均勻地懸浮、溶解或分散於懸浮液媒劑中以形成懸浮液調配物之含有多肽之粒子。在一些實施例中，澱粉素類似物多肽調配於粒子調配物中且轉化(例如噴霧乾燥)成粒子。在一些實施例中，包含澱粉素類似物多肽之粒子懸浮於媒劑調配物中，產生媒劑之懸浮液調配物及包含澱粉素類似物多肽之懸浮粒子。

【0539】較佳地，粒子調配物使用諸如噴霧乾燥、凍乾、乾化、冷凍乾燥、研磨、粒化、超音波、液滴形成、結晶、沈澱或用於自組分之混合物形成粒子之技術中可獲得的其他技術之處理而可成形為粒子。在本發明之一個實施例中，粒子經噴霧乾燥。粒子較佳形狀及尺寸為實質上均勻的。

【0540】在一些實施例中，本發明提供用於醫藥用途之藥物粒子調配物。粒子調配物典型地包含藥物且包括一或多種穩定化組分(在本文中亦稱為「賦形劑」)。穩定化組分之實例包括(但不限於)碳水化合物、抗氧化劑、胺基酸、緩衝劑、無機化合物及界面活性劑。粒子調配物中穩定劑之量可以實驗方式基於穩定劑之活性及調配物之所需特徵，鑒於本說明書之教示內容進行測定。

【0541】在實施例中之任一者中，粒子調配物可包含約50 wt%至約90 wt%藥物，約50 wt%至約85 wt%藥物，約55 wt%至約90 wt%藥物，約60 wt%至約90 wt%藥物，約65 wt%至約85 wt%藥物，約65 wt%至約90 wt%藥物，約70 wt%至約90 wt%藥物，約70 wt%至約85 wt%藥物，約70 wt%至約80 wt%藥物，或約70 wt%至約75 wt%藥物

【0542】典型地，粒子調配物中之碳水化合物之量藉由聚集問題來測定。一般而言，碳水化合物量不應過高以便避免歸因於未與藥物結合之過量碳水化合物在水存在下促進晶體生長。

【0543】典型地，粒子調配物中之抗氧化劑之量藉由氧化問題來測定，而調配物中之胺基酸之量藉由噴霧乾燥期間粒子之氧化問題及/或成形性來測定。

【0544】典型地，粒子調配物中之緩衝劑之量藉由噴霧乾燥期間粒子之預處理問題、穩定性問題及成形性來測定。當所有穩定劑均溶解時，在處理，例如溶液製備及噴霧乾燥期間可能需要緩衝劑來使藥物穩定化。

【0545】粒子調配物中可包括之碳水化合物之實例包括(但不限於)單醣(例如果糖、麥芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖及山梨糖)、雙醣(例如乳糖、蔗糖、海藻糖及纖維二糖)、多醣(例如棉子糖、松三糖、麥芽糊精、聚葡萄糖及澱粉)及醛醣醇(非環狀多元醇；例如甘露醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、木糖醇山梨糖醇、哌喃糖基山梨糖醇及肌醇)。適合的碳水化合物包括雙醣及/或非還原性糖，諸如蔗糖、海藻糖及棉子糖。

【0546】粒子調配物中可包括之抗氧化劑之實例包括(但不限於)甲硫胺酸、抗壞血酸、硫代硫酸鈉、催化酶、鉑、乙二胺四乙酸(EDTA)、

檸檬酸、半胱胺酸、硫代甘油、硫代乙醇酸、硫代山梨醇、丁基化羥基茴香醚、丁基化羥基甲苯及沒食子酸丙酯。另外，容易氧化之胺基酸可用作抗氧化劑，例如半胱胺酸、甲硫胺酸及色胺酸。

【0547】粒子調配物中可包括之胺基酸之實例包括(但不限於)精胺酸、甲硫胺酸、甘胺酸、組胺酸、丙胺酸、白胺酸、麩胺酸、異白胺酸、L-蘇胺酸、2-苯胺、纈胺酸、正纈胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、絲胺酸、天冬醯胺、半胱胺酸、酪胺酸、離胺酸及正白胺酸。適合的胺基酸包括容易氧化之彼等者，例如半胱胺酸、甲硫胺酸及色胺酸。

【0548】粒子調配物中可包括之緩衝劑之實例包括(但不限於)檸檬酸鹽、組胺酸、丁二酸鹽、磷酸鹽、順丁烯二酸鹽、tris、乙酸鹽、碳水化合物及gly-gly。適合的緩衝劑包括檸檬酸鹽、組胺酸、丁二酸鹽及tris。

【0549】粒子調配物中可包括之無機化合物之實例包括(但不限於)NaCl、Na₂SO₄、NaHCO₃、KCl、KH₂PO₄、CaCl₂及MgCl₂。

【0550】另外，粒子調配物可包括其他穩定劑/賦形劑，諸如界面活性劑及鹽。界面活性劑之實例包括(但不限於)聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、PLURONIC® (BASF Corporation, Mount Olive, N.J.) F68及十二烷基硫酸鈉(SDS)。鹽之實例包括(但不限於)氯化鈉、氯化鈣及氯化鎂。

【0551】粒子典型地設定大小使得其可經由可植入滲透遞送裝置遞送。粒子之均勻形狀及尺寸典型地有助於提供自此類遞送裝置之一致且均勻的釋放速率；然而，亦可使用具有非正常粒子尺寸分佈特徵之粒子製備物。舉例而言，在具有遞送孔口之典型的可植入滲透遞送裝置中，粒子之尺寸比遞送孔口直徑小約30%，更佳小約20%，更佳小約10%。在用於滲

透遞送系統之粒子調配物之一個實施例中，其中植入物之遞送孔口直徑為約0.5 mm，粒徑可為例如小於約150微米至約50微米。在用於滲透遞送系統之粒子調配物之一個實施例中，其中植入物之遞送孔口直徑為約0.1 mm，粒徑可為例如小於約30微米至約10微米。在一個實施例中，孔口為約0.25 mm (250微米)且粒子尺寸為約2微米至約5微米。

【0552】一般熟習此項技術者將瞭解，粒子群體遵循粒子尺寸分佈之原理。描述粒子尺寸分佈之廣泛使用的此項技術中公認的方法包括例如平均直徑及D值，諸如D50值，其常用於表示給定樣品之粒徑範圍之平均直徑。

【0553】粒子調配物之粒子具有約2微米至約150微米之間的直徑，例如直徑小於150微米，直徑小於100微米，直徑小於50微米，直徑小於30微米，直徑小於10微米，直徑小於5微米，及直徑約2微米。較佳地，粒子具有約2微米與約50微米之間的直徑。

【0554】包含經分離之澱粉素類似物多肽之粒子調配物之粒子具有約0.3微米至約150微米之間的平均直徑。包含經分離之澱粉素類似物多肽之粒子調配物之粒子具有約2微米至約150微米之間的平均直徑，例如平均直徑小於150微米，平均直徑小於100微米，平均直徑小於50微米，平均直徑小於30微米，平均直徑小於10微米，平均直徑小於5微米，及平均直徑約2微米。在一些實施例中，粒子具有約0.3微米與50微米之間，例如約2微米與約50微米之間的平均直徑。在一些實施例中，粒子具有0.3微米與50微米之間，例如約2微米與約50微米之間的平均直徑，其中各粒子直徑小於約50微米。

【0555】典型地，當併入懸浮液媒劑中時，在遞送溫度下，粒子調

配物之粒子在小於約3個月內不會沈降，較佳在小於約6個月內不會沈降，更佳在小於約12個月內不會沈降，更佳在小於約24個月內不會沈降，且最佳在遞送溫度下在小於約36個月內不會沈降。懸浮液媒劑典型地具有約5,000至約30,000泊之間，較佳約8,000至約25,000泊之間，更佳約10,000至約20,000泊之間的黏度。在一個實施例中，懸浮液媒劑具有約15,000泊加或減約3,000泊之黏度。一般而言，相比於較大粒子，較小粒子往往會在黏稠懸浮液媒劑中具有更低沈降速率。因此，典型地需要微米至奈米大小粒子。在黏稠懸浮液調配物中，基於模擬建模研究，本發明之約2微米至約7微米之粒子將在室溫下至少20年不會沈降。在用於可植入滲透遞送裝置中之本發明之粒子調配物之一個實施例中，包含尺寸小於約50微米，更佳小於約10微米，更佳在約2微米至約7微米範圍內之粒子。

【0556】總而言之，所揭示之多肽或其醫藥學上可接受之鹽經調配成呈固態粒子狀之乾燥粉末，其保留藥物之最大化學及生物穩定性。粒子在高溫下提供長期儲存穩定性，且因此允許向個體遞送穩定及生物學上有效之藥物持續延長的時間段。使粒子懸浮於懸浮液媒劑中以用於向患者投與。

【0557】

媒劑中之粒子懸浮液

在一個態樣中，懸浮液媒劑提供藥物粒子調配物分散於其中之穩定環境。藥物粒子調配物在懸浮液媒劑中為化學上及物理上穩定的(如上文所描述)。懸浮液媒劑典型地包含形成使包含藥物之粒子均勻地懸浮足夠的黏度之溶液的一或多種聚合物及一或多種溶劑。懸浮液媒劑可包含其他組分，包括(但不限於)界面活性劑、抗氧化劑及/或可溶於媒劑中之其他化

合物。

【0558】懸浮液媒劑之黏度典型地足以防止藥物粒子調配物在儲存及用於例如可植入滲透遞送裝置中之遞送方法中期間沈降。懸浮液媒劑為可生物降解的，因為懸浮液媒劑在一段時間內響應於生物環境崩解或分解，同時藥物粒子溶解於生物環境中且吸收粒子中之有效藥劑成份(亦即，藥物)。

【0559】在實施例中，懸浮液媒劑為「單相」懸浮液媒劑，其為物理上及化學上始終均勻的固體、半固體或液體均勻系統。

【0560】聚合物溶解於其中之溶劑可影響懸浮液調配物之特徵，諸如儲存期間藥物粒子調配物之狀態。可與聚合物組合選擇溶劑以使得所得懸浮液媒劑在與水性環境接觸後展現相分離。在本發明之一些實施例中，可與聚合物組合選擇溶劑以使得所得懸浮液媒劑在與具有小於大致約10%水之水性環境接觸後展現相分離。

【0561】溶劑可為不可與水混溶之可接受之溶劑。亦可選擇溶劑以使得聚合物在高濃度下，諸如在大於約30%之聚合物濃度下可溶於溶劑中。適用於本發明之實施中之溶劑之實例包括(但不限於)月桂醇、苯甲酸苯甲酯、苯甲醇、乳酸月桂酯、癸醇(亦稱作癸基醇)、乳酸乙酯己酯及長鏈(C8至C24)脂族醇、酯或其混合物。懸浮液媒劑中使用之可為「乾燥的」，因為其具有低水分含量。用於調配懸浮液媒劑之較佳溶劑包括乳酸月桂酯、月桂醇、苯甲酸苯甲酯及其混合物。

【0562】用於調配本發明之懸浮液媒劑之聚合物之實例包括(但不限於)聚酯(例如聚乳酸及聚乳酸聚乙醇酸)、包含吡咯啉酮之聚合物(例如具有約2,000至約1,000,000範圍內之分子量之聚乙烯吡咯啉酮)、不飽和醇

之酯或醚(例如乙酸乙烯酯)、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物或其混合物。聚氧乙烯吡咯啉酮可藉由其K值(例如K-17)表徵，其為黏度指數。在一個實施例中，聚合物為具有2,000至1,000,000之分子量之聚氧乙烯吡咯啉酮。在一較佳實施例中，聚合物為聚氧乙烯吡咯啉酮K-17 (典型地具有7,900-10,800之大致平均分子量範圍)。懸浮液媒劑中使用之聚合物可包括一或多種不同聚合物或可包括不同級別之單一聚合物。懸浮液媒劑中使用之聚合物亦可為乾燥的或具有低水分含量。

【0563】一般而言，基於所需效能特徵，用於本發明中之懸浮液媒劑可組成不同。在一個實施例中，懸浮液媒劑可包含約40 wt%至約80 wt%聚合物及約20 wt%至約60 wt%溶劑。懸浮液媒劑之較佳實施例包括由按以下比率組合之聚合物及溶劑形成之媒劑：約25 wt%溶劑及約75 wt%聚合物；約50 wt%溶劑及約50 wt%聚合物；約75 wt%溶劑及約25 wt%聚合物。因此，在一些實施例中，懸浮液媒劑可包含所選組分且在其他實施例中主要由所選組分組成。

【0564】懸浮液媒劑可展現牛頓行為。懸浮液媒劑典型地經調配以提供使粒子調配物之均勻分散液維持預定時間段之黏度。此幫助促進調整懸浮液調配物以提供含於藥物粒子調配物中之藥物之受控遞送。懸浮液媒劑之黏度可視所需應用、粒子調配物之尺寸及類型及懸浮液媒劑中之粒子調配物之裝載量而變化。可藉由改變所使用之溶劑或聚合物之類型或相對量改變懸浮液媒劑之黏度。

【0565】懸浮液媒劑可具有約100泊至約1,000,000泊，較佳約1,000泊至約100,000泊範圍內之黏度。在較佳實施例中，懸浮液媒劑在33℃下典型地具有約5,000至約30,000泊之間，較佳約8,000至約25,000泊之間，

更佳約10,000至約20,000泊之間的黏度。在一個實施例中，懸浮液媒劑在33℃下具有約15,000泊加或減約3,000泊之黏度。可在33℃下在10⁻⁴/sec之剪切速率下使用平行盤流變儀量測黏度。

【0566】當與水性環境接觸時，懸浮液媒劑可展現相分離；然而，典型地懸浮液媒劑展現隨溫度變化實質上無相分離。舉例而言，在約0℃至約70℃範圍內之溫度下且在溫度循環，諸如4℃至37℃至4℃循環後，懸浮液媒劑典型地展現無相分離。

【0567】懸浮液媒劑可藉由在乾燥條件下，諸如在乾燥箱中組合聚合物及溶劑來製備。聚合物及溶劑可在高溫，諸如約40℃至約70℃下組合，且使其液化並形成單相。可在真空下摻合成分以移除乾燥成分所產生之氣泡。可使用習知混合器，諸如雙螺旋葉片或類似混合器組合成分，設定為約40 rpm之速度。然而，亦可使用更高速度來混合成分。在獲得成分之液體溶液後，懸浮液媒劑可冷卻至室溫。差示掃描熱量測定(DSC)可用於驗證懸浮液媒劑為單相。另外，可處理媒劑(例如溶劑及/或聚合物)之組分以實質上降低或實質上移除過氧化物(例如藉由用甲硫胺酸處理；參見例如美國專利申請公開案第2007-0027105號)。

【0568】將藥物粒子調配物添加至懸浮液媒劑中以形成懸浮液調配物。在一些實施例中，懸浮液調配物可包含藥物粒子調配物及懸浮液媒劑，且在其他實施例中主要由藥物粒子調配物及懸浮液媒劑組成。

【0569】可藉由使粒子調配物分散於懸浮液媒劑中來製備懸浮液調配物。可加熱懸浮液媒劑且在乾燥條件下將粒子調配物添加至懸浮液媒劑中。可在真空下在高溫，諸如約40℃至約70℃下混合成分。可以足夠的速度，諸如約40 rpm至約120 rpm混合成分，且持續足夠量之時間，諸如

約15分鐘，以獲得粒子調配物於懸浮液媒劑中之均勻分散液。混合器可為雙螺旋葉片或其他適合的混合器。可自混合器移除所得混合物，密封於乾燥容器中以防止水污染懸浮液調配物，且在進一步使用，例如裝載至可植入藥物遞送裝置、單位劑量容器或多劑量容器中之前使其冷卻至室溫。

【0570】懸浮液調配物典型地具有小於約10 wt%，較佳小於約5 wt%，且更佳小於約4 wt%之總體水分含量。

【0571】在較佳實施例中，本發明之懸浮液調配物為實質上均勻且可流動的以提供自滲透遞送裝置向該個體遞送藥物粒子調配物。

【0572】總而言之，懸浮液媒劑之組分提供生物相容性。懸浮液媒劑之組分提供適合的化學物理特性以形成藥物粒子調配物之穩定懸浮液。此等特性包括(但不限於)以下：懸浮液之黏度；媒劑之純度；媒劑之殘餘濕氣；媒劑之密度；與乾燥粉末之相容性；與可植入裝置之相容性；聚合物之分子量；媒劑之穩定性；及媒劑之疏水性及親水性。可例如藉由媒劑組合物之變化及懸浮液媒劑中使用之組分比率之操作來操作及控制此等特性。

【0573】本文所描述之懸浮液調配物可用於可植入滲透遞送裝置中，以在一段延長的時間內，諸如在數週、數月或長達約一年或更長時間內提供化合物之零級、連續、可控及持續遞送。此類可植入滲透遞送裝置典型地能夠在所需時間段內以所需流動速率遞送包含藥物之懸浮液調配物。懸浮液調配物可藉由習知技術裝載至可植入滲透遞送裝置中。

【0574】

可植入遞送

可選擇劑量及遞送速率以一般在植入裝置之後在個體內藥物之小於

約6個半衰期內實現藥物之所需血液濃度。選擇藥物之血液濃度以得到藥物之最優治療效果，同時避免過量濃度之藥物可能誘導之非所需副作用，同時在相同時間避免可能誘導與藥物之波峰及波谷血漿濃度相關之副作用的波峰及波谷。

【0575】可植入滲透遞送裝置典型地包括具有至少一個通過其遞送懸浮液調配物之孔口的儲集器。懸浮液調配物可儲存於儲集器內。在一較佳實施例中，可植入藥物遞送裝置為滲透遞送裝置，其中以滲透方式驅動藥物遞送。一些滲透遞送裝置及其組分部分已描述例如DUROS®遞送裝置或類似裝置(參見例如美國專利第5,609,885號；第5,728,396號；第5,985,305號；第5,997,527號；第6,113,938號；第6,132,420號；第6,156,331號；第6,217,906號；第6,261,584號；第6,270,787號；第6,287,295號；第6,375,978號；第6,395,292號；第6,508,808號；第6,544,252號；第6,635,268號；第6,682,522號；第6,923,800號；第6,939,556號；第6,976,981號；第6,997,922號；第7,014,636號；第7,207,982號；及第7,112,335號；第7,163,688號；美國專利公開案第2005/0175701號、第2007/0281024號、第2008/0091176號及第2009/0202608號)。

【0576】滲透遞送裝置典型地由含有滲透引擎、活塞及藥物調配物之圓柱形儲集器組成。儲集器藉由速率可控半透膜在一端封蓋且藉由自藥物儲存器釋放包含藥物之懸浮液調配物通過之擴散調節器在另一端封蓋。活塞自滲透引擎分離藥物調配物且利用密封件以防止滲透引擎腔室中之水進入藥物儲存器。擴散調節器經設計與藥物調配物結合以防止體液經由孔口進入藥物儲存器。

【0577】基於滲透原則，滲透裝置以預定速率釋放藥物。細胞外液體經由半透膜進入滲透遞送裝置，直接進入膨脹從而以緩慢且平穩的遞送速率驅動活塞之鹽引擎。活塞移動促使藥物調配物以預定剪切速率經由孔口釋放或離開孔口。在本發明之一個實施例中，滲透裝置之儲集器裝載有懸浮液調配物，其中裝置能夠在一段延長的時間(例如約1、約3、約6、約9、約10及約12個月)內以預定治療學上有效之遞送速率向個體遞送懸浮液調配物。

【0578】藥物自滲透遞送裝置之釋放速率典型地為個體提供預定目標劑量之藥物，例如在一天之時程內遞送治療學上有效之日劑量；亦即，藥物自裝置之釋放速率向該個體提供治療濃度之藥物之實質上穩態遞送。

【0579】典型地，對於滲透遞送裝置，包含有利藥劑調配物之有利藥劑腔室之體積在約100 μl 至約1000 μl 之間，更佳在約120 μl 與約500 μl 之間，更佳在約150 μl 與約200 μl 之間。

【0580】典型地，舉例而言，滲透遞送裝置真皮下或皮下植入個體內以提供皮下藥物遞送。裝置可真皮下或皮下植入至任一或兩個手臂(例如在上臂之內部、外部或背部中)或腹部中。腹部區域中之較佳位置在延伸至肋部下方及腰線上方區域中之腹部皮膚下。為了提供用於在腹部內植入一或多種滲透遞送裝置之多個位置，腹壁可分成如下4個象限：右側肋部下方延伸至少2-3公分，例如右側肋部下方至少約5-8公分且中線右側至少2-3公分，例如中線右側至少約5-8公分之右上方象限；腰線上方延伸至少2-3公分，例如腰線上方至少約5-8公分且中線右側至少2-3公分，例如中線右側至少約5-8公分之右下方象限；左側肋部下方延伸至少2-3公分，例如左側肋部下方至少約5-8公分且中線左側至少2-3公分，例如中線左側

至少約5-8公分之左上方象限；及腰線上方延伸至少2-3公分，例如腰線上方至少約5-8公分且中線左側至少2-3公分，例如中線左側至少約5-8公分之左下方象限。此為一或多種場合下一或多種裝置之植入提供多個可獲得的位置。滲透遞送裝置之植入及移除一般由醫學專業人士使用局部麻醉(例如利多卡因(lidocaine))進行。

【0581】藉由自個體移除滲透遞送裝置來終止治療為直接了當的，且提供立即停止向該個體遞送藥物之重要優勢。

【0582】較佳地，滲透遞送裝置具有失效安全機制以防止在如遞送藥物調配物之出口(擴散調節器)堵塞或阻塞之理論情形中藥物之無意過量或大丸劑遞送。為了防止藥物之無意過量或大丸劑遞送，滲透遞送裝置經設計及構建以使得部分或完全自儲集器移走或排出擴散調節器所需要之壓力超過部分或完全移走或排出半透膜所需要之壓力，至儲集器減壓所必需之程度。在此類情形中，將在裝置內構建壓力直至其將在另一端向外推送半透膜，藉此釋放滲透壓。滲透遞送裝置將隨後變為靜態且不再遞送藥物調配物，其限制條件為活塞與儲集器呈密封關係。

【0583】懸浮液調配物亦可用於輸注泵，例如ALZET® (DURECT Corporation, Cupertino, Calif.)滲透泵中，該滲透泵為用於實驗室動物(例如小鼠及大鼠)之連續給藥之小型輸注泵。

【0584】

實例

提出以下實例以便為一般熟習此項技術者提供如何實施本發明之完整揭示內容及描述，且不意欲限制本發明人視作其發明之範疇。已努力確保關於所用數量(例如量、溫度及百分比變化)的精確度，但應考慮存在一

些實驗性誤差及偏差。除非另外指示，否則溫度係攝氏度，且壓力為或接近大氣壓。

【0585】

實例1：產生澱粉素類似物多肽

在Prelude肽合成器(Protein Technologies Inc., Tucson, AZ))上藉由固相方法，使用Fmoc策略與N-[(二甲基胺基)-1H-1,2,3-三唑并-[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽N-氧化物(HATU)或2-(6-氯-1-H苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基銨六氟磷酸鹽(HCTU)活化(胺基酸5倍莫耳過量)，在N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中合成如表3中所提供之本發明之澱粉素類似物多肽，且N,N-二異丙基乙胺(DIEA)用作鹼。20%哌啶/DMF溶液用於Fmoc脫保護。所使用之樹脂為Rink Amide MBHA LL (Novabiochem)，在(20-400) μmol 標度上裝載量為(0.30-0.40) mmol/g。

【0586】藉由用(92.5% TFA、2.5%苯酚、2.5%水及2.5%三異丙基矽烷)處理樹脂2-3小時進行肽自固體載體之最終脫保護及裂解。使用冷二乙醚使裂解肽沈澱。傾析二乙醚，且再次用冷二乙醚濕磨固體且藉由離心粒化。隨後使粗物質固體溶解於ACN/水、0.01% TFA之1:1溶液中。經由將碘/乙酸(35 mg/ml)之溶液添加至粗產物之溶液中直至溶液顏色一致變為琥珀色來獲得二硫橋鍵形成。攪拌反應物溶液直至經由LC/MS分析指示反應完成。添加抗壞血酸於H₂O中之2%溶液直至溶液變得澄清。在製備中凍乾最終粗產物溶液以便最終純化。

【0587】使凍乾固體再溶解於乙腈/水與0.1% TFA (10-15 mL)之1:1溶液中，經由逆相HPLC在Waters XBridge™ BEH 130、CIS、10 μm 、130Å、30×250 mm ID管柱上，使用5-75%乙腈/水與0.1% TFA之範圍內

之30梯度，在30-45分鐘內以30 mL/min， λ -215 nm之流動速率進行純化。

【0588】

實例2：澱粉素類似物多肽，亦即，不具有任何親脂性取代基及視情況選用之間隔基之線性多肽之純化及表徵

凍乾純化產物且藉由ESI-LC/MS及分析型HPLC進行分析，且展現為純的(>98%)。質量結果均與計算值一致。

【0589】經由C18 HPLC及LC/MS分析(Acquity SQD Waters Corp, Milford, MA)及藉由使用方法A、方法B、方法C或方法D中之一者在215 nm及280 nm處之雙重吸光度信號提供之UV偵測進行肽類似物之表徵。

【0590】方法A，LC/MS條件：使用Phenomenex UPLC Aeris™ Peptide XB C18 35管柱，1.7 μ m，2.1 × 100 mm或ACQUITY BEH300或BEH130 CT8管柱，1.77 μ m，2.1 × 100 mm，使用5-65%乙腈/水與0.05% TFA，在30分鐘內，以流動速率0.5 mL/min， λ - 215 nm，280 nm進行。

【0591】方法B，C18 HPLC條件：在Acquity BEH130，C18管柱，1.7 μ m，100×2.10 mm管柱上在25°C下，5-65%乙腈/水與0.05% TFA，在30分鐘內，流動速率0.5 mL/min，1215 nm，1280 nm進行UPLC分析。

【0592】方法C，UPLC條件：在Acquity BEH130，C18管柱，1.7 μ m，100×2.10 mm管柱上在25°C下，5-65%乙腈/水與0.05% TFA，在20分鐘內，流動速率0.5 mL/min，1215 nm，1280 nm進行UPLC分析。

【0593】方法D，UPLC條件：在Acquity BEH130，C18管柱，1.7

μm ，100×2.10 mm管柱上在25℃下，5-65%乙腈/水與0.05% TFA，在10分鐘內，流動速率0.5 mL/min，1215 nm，1280 nm進行UPLC分析。使用PLNO (用針頭過度填充之部分環管)注射模式注射5.0 μL 樣品。

【0594】表3提供本發明之例示性澱粉素類似物多肽。

【0595】不具有親脂性取代基及視情況選用之間隔基之多肽類似物有時在本文中稱為「線性多肽」。具有至少一個共價結合親脂性取代基及視情況選用之間隔基之多肽類似物有時在本文中稱為「共軛多肽」。

【0596】

實例3：合成澱粉素類似物多肽中間物

在例如D-Lys16或L-Lys16位置處具有修飾之多肽之合成(化合物B2、A129、B4及B8)

【0597】在如實例1中所描述之線性多肽之合成完成後，用二氯甲烷(DCM)洗滌樹脂，且在真空下乾燥30分鐘。對於含有烯丙氧羰基保護基之類似物，經由Pd(PPh₃)₃於(氯仿/乙酸/n-甲基-嗎啉，37:2:1)之溶液中促進其移除。用2%二乙基二硫基二胺基甲酸鈉三水合物/DMF (6×30秒)、2% DIEA/DMF (6×30秒)及最終DMF (6×30秒)洗滌所得脫保護樹脂。以逐步方式在預活化條件下用手動添加各構建嵌段進行間隔子基之延伸。向1 ml Fmoc- γ Glu-(OH)-OtBu於DMF中之200 mmol溶液中添加0.5 ml DIEA (800 mmol)，繼而0.5 ml HCTU (400 mmol)，且攪拌所得反應物溶液5分鐘，其中將其添加至線性序列上之脫保護殘餘物上。在氮氣下攪拌反應混合物30分鐘。排出樹脂且用DMF (6×30秒)洗滌。使用20%哌啶/DMF促進Fmoc保護基之後續移除，繼而用DMF (6×30秒)進行最終洗滌。藉由用(95% TFA、2%水、2%硫代苯甲醚及1%三異丙基矽烷)處理樹

脂2-3小時來進行肽自固體載體之最終脫保護及裂解。隨著併入各建構嵌段，使用上文所描述之方法，經由HPLC/MS分離及表徵各中間物。

【0598】

例如在N端處具有修飾之多肽之合成(A130、B22及B23)

如實例1中所描述進行線性序列之合成。藉由經由哌啶/DMF之20%溶液移除N端Fmoc保護基來促進添加白蛋白結合部分。用DMF洗滌樹脂且以分步方式在預活化條件下進行側鏈建構嵌段之併入。向1 ml Fmoc-γGlu-(OH)-OtBu 於DMF中之200 mmol溶液中添加0.5 ml DIEA (800 mmol)，繼而0.5 ml HCTU (400 mmol)。攪拌所得反應物溶液5分鐘，其中將其添加至脫保護線性序列上。在氮氣下攪拌反應混合物30分鐘。排出樹脂且用DMF (6×30秒)洗滌。藉由用(95% TFA、2%水、2%硫代苯甲醚及1%三異丙基矽烷)處理樹脂2-3小時來進行肽自固體載體之最終脫保護及裂解。分離各中間物且經由HPLC/MS表徵。在以下表5中記錄內部經修飾之多肽及N端經修飾之多肽中間物兩者之化學資料。

【0599】

表5：例示性中間化合物

化合物編號	親本MW	質量計算值(M+3/3)	質量觀測值(M+3/3)
B2	4065.51	1356.14	1356.7
A129	3981.44	1328.15	1329.2
B4	4110.55	1371.18	1372.6
B8	4239.67	1414.22	1415.2
A130	4007.52	1336.84	1338.2
B22	4136.63	1379.88	1381.5
B23	4265.75	1422.92	1424.4

【0600】

實例4：親脂性取代基及視情況選用之間隔基共價連接至澱粉素類似物多肽，亦即，線性多肽轉化成共軛多肽

在修改實例1中所描述之合成方法之情況下進行與一或多種白蛋白結合親脂性取代基及視情況選用之間隔基共軛之澱粉素類似物多肽之合成。

【0601】在如實例1中所描述之線性多肽之合成完成後，用二氯甲烷(DCM)洗滌樹脂，且在真空下乾燥30分鐘。對於含有烯丙氧羰基保護基之類似物，經由Pd(PPh₃)₃於(氯仿/乙酸/n-甲基-嗎啉，37:2:1)中之溶液獲得其移除。對於含有BOC-Lys(Fmoc)-OH之類似物，使用20%哌啶/DMF移除Fmoc保護基。用DMF (6×30秒)洗滌所得脫保護樹脂。隨後，以逐步方式在預活化條件下用手動添加各構建嵌段進行間隔子基之延伸。在不具有預活化步驟之正常SPPS條件下進行親脂性取代基(亦稱為「醯基鏈」)添加。藉由用(95% TFA、2%水、2%硫代苯甲醚及1%三異丙基矽烷)處理樹脂2-3小時來進行肽自固體載體之最終脫保護及裂解。使用冷二乙醚使裂解肽沈澱。傾析二乙醚，且再次用冷二乙醚濕磨固體且藉由離心粒化。

【0602】隨後使粗產物溶解於ACN/H₂O，0.1% TFA之溶液中。將碘/乙酸(35 mg/mL)之溶液添加至粗物質肽產物之各溶液中直至溶液顏色一致變為琥珀色。攪拌反應物溶液直至經由LC/MS分析指示所需二硫橋鍵已形成。向反應物溶液中添加抗壞血酸於H₂O中之2%溶液，添加直至溶液變得澄清。冷凍溶液且凍乾。經由實例1中所描述之方法獲得純化。

【0603】描述共軛肽之例示性合成。合成A109：如實例1中所描述進行線性序列之合成。藉由經由哌啶/DMF之20%溶液移除N端Fmoc保護基來促進添加白蛋白結合部分。隨後用DMF洗滌樹脂且以分步方式在預活化條件下進行側鏈建構嵌段之併入。向1 ml Fmoc-γGlu-(OH)-OtBu於

DMF中之200 mmol溶液中添加0.5 ml DIEA (800 mmol)，繼而0.5 ml HCTU (400 mmol)。攪拌所得反應物溶液5分鐘，其中將其添加至脫保護線性序列上。在氮氣下攪拌反應混合物30分鐘。隨後，排出樹脂且用DMF (6×30秒)洗滌。藉由20%哌啶/DMF移除 γ Glu之Fmoc保護基。繼而在正常固相條件下，使用HATU (400 mmol)及DIEA (800 mmol)，與含十八烷二酸(C18) (200 mmol)之DMF偶合。

【0604】使用95% TFA/2%水/2%硫代苯甲醚/1% TIPS之溶液獲得裂解。隨後使粗產物溶解於ACN/H₂O，0.1% TFA之溶液中。將碘/乙酸(35 mg/mL)之溶液添加至粗物質肽產物之溶液中直至溶液顏色一致變為琥珀色。攪拌反應物溶液直至經由LC/MS分析指示所需二硫橋鍵已形成。向反應物溶液中添加抗壞血酸於H₂O中之2%溶液，添加直至溶液變得澄清。

【0605】粗產物凍乾獲得灰白色固體，其經由實例2中所描述之方法純化。

【0606】

實例5：澱粉素類似物多肽之穩定性

測試本文所描述之若干澱粉素類似物多肽作為三氟乙酸鹽在DMSO (亦即，有機硫溶劑)中或在1 mg/ml水溶液中(亦即，在DI水中)之穩定性。在37°C下培育此等類似物多肽，且以不同時間間隔抽出樣品且藉由LC/MS及HPLC分析測定親本肽之純度及質量及任何降解產物之程度。此等分析之純度結果展示於表6A及6B中且考慮指示穩定性。

【0607】

表6A：澱粉素類似物多肽之穩定性

化合物	分析緩衝液	第0天 室溫	第5天 37℃	第8 天 37℃	第12 天 37℃	第19 天 37℃	第25 天 37℃	第32 天 37℃
A27	DI水	95.6	95.2	94.9	94.8	94	92.6	89.8
A27	含20% DMSO之DI水	96.8	96.4	96.1	96.1	95	94.4	90.5
A109	DI水	95.7	92.7	88.1	86.4	84.9	83.9	81.7
A109	含20% DMSO之DI水	96.5	93.6	92.3	91.8	91.4	89	87.2
A64	DI水	100	99.1	98.1	98.1	97.4	97.3	88.5
A64	含20% DMSO之DI水	98.8	98.1	98.6	97.9	97.2	97.3	97.2
A53	DI水	93.6	93.6	93.1	93.3	92.8	91.8	90.7
A53	含20% DMSO之DI水	93.6	93	92.4	92.4	92.4	91.6	91.2
A102	DI水	96.1	96	95.8	94.9	94.1	92.9	92.4
A102	含20% DMSO之DI水	98.1	96.7	96.5	95.7	94.9	93.2	92.5
A103	DI水	90.9	90.7	91	90.5	89.1	88.5	88
A103	含20% DMSO之DI水	88.5	87.4	88.4	89	88.2	88	87.2
A81	DI水	91.8	89.8	89.7	89.3	89.1	87.1	83.8
A81	含20% DMSO之DI水	88.9	88.2	87.7	86.4	85.1	84.4	84
A82	DI水	89.2	87.5	87	85.7	85.7	85.4	83.3
A82	含20% DMSO之DI水	90.3	89.9	89.2	88.2	87.8	86.4	86.1
A79	DI水	92.9	92.8	92.5	92.2	92.1	90.8	90.5
A79	含20% DMSO之DI水	96.1	94.8	94.1	93.8	92.9	92.2	91.4
A76	DI水	94.8	93.1	93.2	93.4	92	91.4	90.4
A76	含20% DMSO之DI水	91.9	91.3	90.3	90.1	89.5	89.3	88.5

【0608】

表6B：澱粉素類似物多肽之穩定性

化合物	分析緩衝液	第0天 室溫	第5天 37℃	第8天 37℃	第12天 37℃
A53	DI水	93.6	93.6	93.1	93.3
A53	含20% DMSO之DI水	93.6	93	92.4	92.4
A102	DI水	96.1	96	95.8	94.9
A102	含20% DMSO之DI水	98.1	96.7	96.5	95.7
A103	DI水	90.9	90.7	91	90.5
A103	含20% DMSO之DI水	88.5	87.4	88.4	89
A81	DI水	91.8	89.8	89.7	89.3
A81	含20% DMSO之DI水	88.9	88.2	87.7	86.4
A82	DI水	89.2	87.5	87	85.7
A82	含20% DMSO之DI水	90.3	89.9	89.2	88.2
A79	DI水	92.9	92.8	92.5	92.2
A79	含20% DMSO之DI水	96.1	94.8	94.1	93.8
A76	DI水	94.8	93.1	93.2	93.4
A76	含20% DMSO之DI水	91.9	91.3	90.3	90.1

【0609】

實例6：澱粉素類似物多肽之溶解度

在生理鹽水20%DMSO水溶液(亦即，生物分析緩衝液)中或在水溶液(DI水)中在室溫下測試本文所描述之類似物多肽之溶解度。目視檢驗樣品之樣品清晰度、渾濁度或濁度之任何外觀。此分析結果展示於表7中。

【0610】

表7.澱粉素類似物多肽之溶解度

化合物編號	鹽	溶液	溶解度 (mg/mL)
A27	乙酸鹽	含20% DMSO之DI H ₂ O	66.6
A27	TFA	含20% DMSO之DI H ₂ O	57.6
A27	乙酸鹽	DI H ₂ O	94.4
A27	TFA	DI H ₂ O	105.2
A27	乙酸鹽	生理鹽水	80.6
A64	乙酸鹽	含20% DMSO之DI H ₂ O	122.7
A64	TFA	含20% DMSO之DI H ₂ O	56.0
A64	乙酸鹽	DI H ₂ O	104.2
A64	TFA	DI H ₂ O	103.0
A64	乙酸鹽	生理鹽水	88.3
A109	TFA	20% DMSO/DI H ₂ O	59.0
A109	TFA	DI H ₂ O	14.1
A66	TFA	DI H ₂ O	78.3
A67	TFA	DI H ₂ O	70.6
A13	TFA	DI H ₂ O	63
A65	TFA	DI H ₂ O	138

【0611】

實例7：功能性分析：人類降鈣素受體及澱粉素3受體

人類降鈣素受體(hCTR)或人類澱粉素3受體(hAMY3R)之活化使得細胞環單磷酸腺苷(cAMP)增加。在非特異性cAMP/cGMP磷酸二酯酶抑制劑3-異丁基-1-甲基黃嘌呤(IBMx)存在下，可使用常見偵測方法活體外量測積聚cAMP。因此，有可能使用cAMP積聚之擬合劑量反應曲線估算肽活化此等受體中之每一者的活體外效能(pEC50)。

【0612】

細胞、培養及cAMP分析

在90% DMEM、10% FBS、250 µg/ml G418及1 µg/ml嘌呤黴素

(hCTR細胞)或90% DMEM、10% FBS、250 µg/ml G418、1 µg/ml嘌呤黴素、150 µg/ml潮黴素B (hAMY3R細胞)中使穩定表現人類降鈣素受體(hCTR)或共表現人類降鈣素受體及人類受體活性修飾蛋白3(hAMY3R)(分別Codex Biosolutions #CB-80200-258及#CB-80-200-271)之HEK293-CNG細胞生長。在測試之前在生長培養基中攜載細胞不超過10代。

【0613】在分析當天，計數表現hCTR或hAMY3R之細胞且以每孔500個細胞分配於5 mcL由以下組成之螢光放射增強緩衝液中之白色384孔OptiPlates(PerkinElmer #6007299)中：1×HBSS、5 mM HEPES、0.5 mM IBMX及0.1%牛血清白蛋白(BSA)或1×HBSS、5 mM HEPES、0.5 mM IBMX及0.1%酪蛋白與0%、0.1%或4%人類血清白蛋白(HSA)。

【0614】在與上述相同的緩衝液中針對各給定分析條件連續稀釋肽。亦在適當的刺激緩衝液中製備由50 mcM毛喉素(cAMP系統最大值)或僅分析緩衝液(cAMP系統最小值)組成之兩個分析對照溶液。將五微升各肽濃度或分析對照物添加至三個重複孔中且在室溫下培育三十分鐘。在此培育步驟期間，根據製造商方案(PerkinElmer LANCE Ultra cAMP套組)製備經4×鎔標記之cAMP示蹤劑溶液及4× Ulight®-抗cAMP溶液(由經Ulight™染料標記之抗cAMP單株抗體組成)。在此培育之後，將5 mcL經鎔標記之cAMP及5 mcL Ulight抗cAMP抗體添加至孔中。培養盤覆蓋有黏著性蓋板以防止蒸發且在室溫下在暗處培育60分鐘。在Envision螢光盤讀取器(PerkinElmer)上讀取培養盤。

【0615】

數據分析

在Excel中使用下式將測試值首先標準化至毛喉素誘導cAMP系統最大值及系統最小平均值： $(\text{測試值}-\text{系統最小平均值})/(\text{系統最大平均值}-\text{系統最小平均值})\times 100$ 。標準化測試值表示由毛喉素誘導之系統最大cAMP反應之基線校正百分比。自三個重複測試分析標準化資料且用於估算各受體上各肽之EC50。在GraphPad Prism軟體(v7.04)中使用4參數邏輯曲線模型擬合資料： $Y=\text{底部}+(\text{頂部}-\text{底部})/(1+10^{((\text{LogEC50}-X)))}$ 。希爾斜率(Hill slope)限定至1.0。使用下式將EC50值轉化成pEC50值： $pEC50=-\text{Log}(\text{EC50})$ 。

【0616】

資料說明

對於給定受體，在HSA不存在下活體外效能估算值(pEC50)在整個肽中相當，因為其反映白蛋白非依賴性結合(游離肽)值(0% HSA，表8)。然而，在白蛋白(BSA或HSA)存在下，整個醯化肽中效能量測值不容易相當(表8)。此歸因於白蛋白-醯基肽結合功效變化，其總體而言視胺基酸序列、醯基結合基元、連接位點及經工程改造成各肽之連接子長度而定。然而，對於給定共軛多肽，在HSA存在下相對於在HSA不存在下效能降低(pEC50值降低)定性地指示白蛋白-肽相互作用(表8，圖2A及2B)。相比之下，線性多肽(普蘭林肽、人類降鈣素)不受HSA之存在影響(表8，圖2C及2D)，反映其不佳白蛋白結合功效。

【0617】

表8：在人類血清白蛋白不存在及存在下在人類hAMY3及hCTR下量測到之共軛多肽及線性多肽效能估算值(pEC₅₀值)

化合物編號	hAMY3R 0% HSA	hAMY3R 0.1% HSA	hAMY3R 4% HSA	hCTR 0% HSA	hCTR 0.1% HSA	hCTR 4% HSA
*普蘭林肽	12.5	12.6	12.5	11.4	11.2	11.1
*人類降鈣素	10.2	10.2	10.0	12.3	12.2	12.2
A107	12.5	11.6	10.3	11.5	10.5	9.0
A27	12.8	11.8	10.4	11.9	10.6	9.0
A99	10.9	9.5	8.6	10.4	8.5	7.6
A13	12.4	11.4	10.1	11.6	10.3	8.5
A96	11.7	9.7	8.5	10.8	8.5	8.0
A100	11.1	8.8	7.6	10.5	8.1	7.1
A64	12.0	10.4	9.1	11.2	9.0	8.1
A112	11.6	9.3	8.0	10.9	8.5	7.5
A5	12.3	10.8	9.2	10.8	9.5	7.8
A65	11.5	10.1	8.7	10.5	9.0	7.9
A79	11.5	10.4	9.4	10.3	9.9	9.5
A75	11.9	10.5	8.9	10.8	10.0	7.7
A88	10.8	10.1	8.7	9.8	9.0	7.8
A80	11.3	10.4	8.7	10.2	9.2	7.7
A76	11.7	10.5	8.7	10.5	9.4	8.1
A73	12.1	10.6	8.8	11.3	9.6	7.9
A114	12.2	10.7	9.5	11.7	10.4	8.8
A55	12.2	11.2	9.6	11.3	10.2	8.8
A116	12.0	10.8	9.5	11.7	10.5	9.3
A109	12.2	11.1	9.6	11.7	10.5	9.0
A120	11.4	9.7	8.4	10.3	8.9	7.4
A115	12.3	10.7	9.4	11.5	9.9	8.5
A119	11.9	10.2	8.5	11.2	9.5	7.9
A113	12.3	10.6	9.0	11.3	9.7	8.1

*未醯化

【0618】

實例8：「線性」(亦即，未醯化)澱粉素類似物多肽之靜脈內輸注：自線性

澱粉素類似物多肽之腎臟(CL)評定清除率之藥物動力學研究

使肽溶解於無菌生理鹽水中且經由股靜脈導管，按0.100 mg/kg之最終劑量以3小時靜脈內輸注形式投與至未禁食雄性史泊格多利大白鼠(Sprague-Dawley rats) (每組n=3)。以1.67 mL/kg/h之速率投與調配物。經由頸靜脈導管在輸注開始後0.25、0.5、1、2、3、3.17、3.33、3.5、4、4.5、5及6小時(長期方法)或在輸注開始後1、1.5、2、2.5及3小時(穩態篩選方法)採集血液樣品(約250 µL)用於藥物動力學分析。所有樣品採集至含有K2EDTA作為抗凝血劑及25 µL蛋白酶抑制劑混合液之微量採血試管中。藉由離心製備血漿且儲存於-80℃下直至分析。此分析結果展示於表9及圖3a-3b中之極少範例中。

【0619】

實例9：共軛(亦即，鹽化)澱粉素類似物多肽之靜脈內輸注：自共軛澱粉素類似物多肽之腎臟(CL)評定清除率之藥物動力學研究

使肽溶解於無菌生理鹽水中且經由股靜脈導管，按0.033 mg/kg之最終劑量以1小時靜脈內輸注形式投與至未禁食雄性史泊格多利大白鼠(Sprague-Dawley rats) (每組n=3)。以1.67 mL/kg/h之速率投與調配物。經由頸靜脈導管在輸注開始後0.25、0.5、0.75、1、1.17、1.33、1.5、2、4、6、8、24、30及48小時採集血液樣品(約250 µL)至含有K2EDTA作為抗凝血劑及25 µL蛋白酶抑制劑混合液之微量採血試管中用於藥物動力學分析。藉由離心製備血漿且儲存於-80℃下直至分析。此分析結果展示於表9及圖3a-3b中之極少範例中。

【0620】

表9：藥物動力學分析

化合物編號	CL (mL/min/kg)	Vss (mL/kg)	半衰期 (hr)
A4	13.6	ND	ND
A5	0.135	137	15
A6	26.4	ND	ND
A10	3.72	245	0.965
A12	1.55	252	2.47
A13	0.705	398	7.53
A14	0.183	163	11.3
A15	14.4	ND	ND
A17	20	ND	ND
A18	19.4	805	0.508
A19	0.150	136	11.5
A21	0.178	131	10.4
A25	0.788	249	4.97
A27	0.478	174	5.16
A28	0.485	170	5.41
A31	18.9	570	0.404
A32	19.5	ND	ND
A33	17.7	ND	ND
A34	15.5	ND	ND
A36	3.93	244	1.32
A39	1.35	502	4.85
A41	17.5	ND	ND
A42	23.7	552	0.391
A43	23.2	ND	ND
A44	14.2	ND	ND
A45	21.1	ND	ND
A53	0.478	174	5.16
A56	1.34	469	4.29
A57	10.7	ND	ND
A57	10.7	ND	ND
A61	22.8	ND	ND

化合物編號	CL (mL/min/kg)	Vss (mL/kg)	半衰期 (hr)
A62	18.8	ND	ND
A63	2.66	540	2.81
A64	0.0641	182	37.2
A65	0.101	175	22.6
A66	0.259	194	9.59
A67	0.357	198	7.14
A70	3.08	187	0.752
A72	1.54	172	3.44
A73	0.0449	92.4	26.6
A74	12.2	331	0.331
A75	0.0781	121	24.1
A76	0.105	176	21.3
A79	0.162	115	7.80
A82	0.667	152	3.17
A83	0.499	123	4.06
A85	0.0496	146	36.7
A86	0.297	93.6	4.65
A87	0.108	143	17.7
A91	0.194	194	13.2
A93	0.109	129	16.7
A94	0.0365	84	29.3
A96	0.0996	153	20.1
A97	0.0604	99.5	21
A98	0.119	159	17.4
A99	0.0948	128	19.5
A100	0.0791	140	21.4
A101	0.0675	149	28.4
A104	0.108	137	16.6
A108	6.45	396	1.01
A109	0.150	154	16.0
A111	20.0	ND	ND
A112	0.0409	99.8	32.6
A121	2.11	239	1.80

化合物編號	CL (mL/min/kg)	Vss (mL/kg)	半衰期 (hr)
A122	1.95	763	5.13
A123	0.580	146	3.20
A124	1.72	273	2.14
A125	3.56	211	0.963

【0621】

實例10：皮下注射：自澱粉素類似物多肽之腎臟(CL)評定清除率之藥物動力學研究

使肽溶解於無菌生理鹽水中且經由置放於肩胛骨之間的皮下空間中之導管，按0.033 mg/kg之最終劑量以1小時皮下注射形式投與至未禁食雄性史泊格多利大白鼠(每組n=3)。以0.145 mL/h/kg之速率投與調配物。經由頸靜脈插管在輸注開始後0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、24、30及48小時採集血液樣品(約250 µL)至含有K2EDTA作為抗凝血劑及25 µL蛋白酶抑制劑混合液之微量採血試管中用於藥物動力學分析。藉由離心製備血漿且儲存於-80℃下直至分析。此分析結果展示於表9中。

【0622】

實例11：皮下快速注射：自澱粉素類似物多肽之腎臟(CL)評定清除率之藥物動力學研究

使肽溶解於無菌生理鹽水中且經由單次快速注射至肩胛骨之間的皮下空間中向未禁食雄性史泊格多利大白鼠(每組n=3)投與0.3 mg/kg之劑量。經由頸靜脈導管在給藥後0.083、0.167、0.25、0.5、1、2、4、8、24、30及48小時採集血液樣品(約250 µL)至含有K2EDTA作為抗凝血劑及25 µL蛋白酶抑制劑混合液之微量採血試管中用於藥物動力學分析。藉由離心製備血漿且儲存於-80℃下直至分析。此分析結果展示於表9中。

【0623】

實例12：藥物動力學研究之血漿樣品製備之方法**蛋白質沈澱**

將60 μ L等分試樣之各血漿樣品置放於96孔盤中。向各孔中添加6 μ L 0.5% Tween-20。隨後在1200 rpm下渦旋混合培養盤10分鐘，之後將含有適當內標物之180 μ L 0.1%TFA/2:1乙醇:乙腈添加至各孔中。在1300 rpm下渦旋混合培養盤5分鐘，且隨後在2844 $\times$ g下離心10分鐘。將上清液(180 μ L)置放於乾淨96孔盤中且在氮氣流下在45 $^{\circ}$ C下蒸發。在含有0.1%甲酸之80 μ L 20%乙腈(水溶液)中復原殘餘物。

【0624】

固相萃取

用180 mL含有適當內標物之10 mM乙酸銨(pH 6.8)稀釋60 mL等分試樣之各血漿樣品且裝載於已經200 mL甲醇及200 mL去離子水預調節之Oasis WCX microElution盤(Waters Corporation, Milford, MA)上。用200 mL 5%氫氧化銨(水溶液)，繼而200 mL 20%乙腈水溶液洗滌樣品。用200 mL 5%甲酸/75:25乙腈:水溶離分析物。在氮氣流下乾燥溶離劑。在含有0.1%甲酸之80 μ L 20%乙腈(水溶液)中復原殘餘物。

【0625】

實例13：血漿中之澱粉素類似物多肽之LC/MS定量

所有校準標準物在含有K2EDTA及蛋白酶抑制劑混合液之對照大鼠血漿中製備。

【0626】藉由TurboIonSprayTM UPLC-MS/MS，使用由CTC HTS PAL自動注射器(Leap, Carrboro, NC)組成之系統、具有管柱烘箱(Palo

Alto, CA)、Valco 切換閥門(Houston, TX)及AB Sciex API 5600 TripleTOF™或Sciex API 4000QTrap質譜儀(Framingham, MA)之Agilent Infinity 1290系統分析樣品及標準物。將樣品注射於2.1×50 mm反相C18分析型管柱，典型地Waters CORTECS UPLC C18+，1.6 μm (Waters Corporation, Milford, MA)或類似管柱上。用梯度方法，使用含有0.1%甲酸之水(A)及含有0.1%甲酸之乙腈(B)作為移動相實現層析分離。初始條件由90% A及10% B組成。有機組分在3-4分鐘的時間段內提高至95% B，視肽而定。典型的流動速率為600 μL/min。管柱溫度在40或50℃下保持恆定。藉由監測由多次裝入之親本離子產生之一或多種產物離子對肽進行定量。

【0627】

實例14：澱粉素類似物多肽於大鼠中食物攝入抑制之活體內功效

使用BioDAQ食物監測系統(Research Diets, New Brunswick, NJ)連續地量測急性食物攝入持續72小時時間段以測定此等澱粉素類似物多肽所展現之食物攝入抑制之量。獲得約8週齡Long Evans大鼠。大鼠單獨圈養且在給藥之前適應45%高脂飲食持續至少2週。在1週適應之後，所有大鼠單獨圈養於BioDAQ籠具中(Research Diets, New Brunswick, NJ)且維持在恆溫(約22℃)及30-70%相對濕度下伴隨12小時明/暗循環(自7:00 AM至7:00 PM亮燈)。使大鼠隨意獲取水及顆粒食物(Research Diets D12451i，45 kcal%脂肪，Research Diets, New Brunswick, NJ)。所有程序依照動物福利法(Animal Welfare Act) USDA規定進行且經Mispro機構動物護理及使用委員會批准。根據體重(n=8大鼠/組)，將動物隨機分為處理組。用指定濃度之澱粉素類似物多肽或媒劑對照(生理鹽水)向動物給藥(SC快速

注射)且在熄燈之前6:00與6:30之間給藥，在給藥動物同時閘控料斗。打開料斗閘門且給藥完成後緊接著開始連續資料收集。使用 BioDAQ Viewer軟體(2.3.07版本)分析資料且若需要，則設定回合過濾器以降低與非饋入行為相關之資料雜訊。所有資料表示為自媒劑對照之抑制%且概述為平均值。用Microsoft Excel (Redmond, WA)藉由2樣品t-檢驗分析資料之統計顯著性。P值<0.05被視為指示處理組之間的顯著差異。澱粉素類似物多肽自媒劑對照結果之急性食物攝入抑制%展示於表10中。

【0628】

表10：在澱粉素類似物多肽急性SC給藥之後大鼠中之急性食物攝入抑制%

化合物	急性食物攝入 % 抑制對比媒劑		
	0-24 hr	25-48 hr	49-72 hr
A5	37%	(+) 2%	(+) 8%
A13	67%	37%	6%
A27	86%	57%	13%
A53	44%	33%	8%
A57	17%	5%	nd
A64	51%	44%	21%
A65	50%	25%	14%
A66	40%	19%	5%
A67	20%	24%	(+) 5%
A109	88%	77%	36%
A98	23%	24%	nd
A101	(+) 3%	nd	nd
A72	82%	16%	nd
A18	18%	(+) 17%	nd

nd=未測定；粗體=P<0.05對比媒劑

【0629】

實例15：在13天之後LE DIO大鼠之活體內療效與體重變化

在肥胖症啮齒動物模型(Long Evans (LE)飲食誘發之肥胖(DIO)大鼠)中進行慢性(13天)活體內劑量-反應療效研究以研究澱粉素類似物多肽對體重減輕之療效及持久性。使用雄性LE DIO大鼠(Envigo Laboratories, Inc., Indianapolis, IN)且在斷奶開始，大鼠攝食高脂食物(Teklad TD 95217, 40%kcal脂肪, Harlan Laboratories, Madison, WI)。在研究開始時大鼠為15-17週齡。每個籠子圈養1隻大鼠且使其隨意獲取高脂飲食(Harlan TD.95217, 4.3 kcal/g)及水，維持自5:00 AM至5:00 PM之12小時明/暗循環，在21℃及50%相對濕度下且在手術之前使其適應至少10天。所有程序依照動物福利法USDA規定進行且經Mispro機構動物護理及使用委員會批准。在手術之前三天開始2次/週獲取體重量測值。在使用QMR儀器(Echo Medical Systems, Houston, TX)開始肽注射之前3天獲取基線脂肪量及非脂肪量量測值。根據其體脂肪質量百分比及/或體重將大鼠隨機分組至不同處理組(n=4-6隻大鼠/組)中。在手術前一天在無菌條件下用媒劑或肽填充Alzet小型滲透泵(2週；型號2002，Durect Corporation, Cupertino, CA)。在手術當天，在異氟醚下麻醉大鼠且刮毛並清潔背側皮膚表面。用氟內辛(Flunixin) (2.5 mg/kg) SC注射大鼠。在肩胛骨之間產生1-2 cm手術切口。使用鈍性剝離，產生2-3 cm皮下通道，向其中引入無菌、填充、小型滲透泵。用縫皮釘封閉皮膚開口。根據其處理組，各大鼠植入一或兩個含有媒劑或肽之滲透泵。在Excel及/或Prism (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA)中使用單向ANOVA比較各組與適當對照組來分析資料。P值<0.05被視為指示處理組之間的顯著差異。13天研究相對於基線及媒劑對照(ΔΔ)之平均體重減輕(%)展示於表9中。

【0630】

實例16：LE DIO大鼠中與艾塞那肽組合之澱粉素類似物多肽之體重減輕療效

進行慢性研究來測定LE DIO大鼠中27天處理之後與艾塞那肽(GLP-1受體促效劑)組合之澱粉素類似物多肽之連續投與對體重之作用及持久性。18週齡(14週高脂飲食)雄性LE DIO大鼠皮下(SC)植入有兩個(2)Alzet滲透小型泵，其含有指定劑量之澱粉素類似物多肽及/或艾塞那肽(10 mcg/kg/d=ED50，對於體重減輕)或媒劑(20% DMSO於水中) (n=8隻動物/處理組)。藉由SC注射eod而非小型泵投與給藥PK支持每隔一天給藥(eod)之澱粉素類似物多肽。所有其他程序與針對先前實例所描述相同。來自艾塞那肽慢性組合研究之相對於基線及媒劑對照($\Delta\Delta$)之平均體重減輕(%)結果展示於表11中。

【0631】

實例17：ZDF大鼠中與艾塞那肽組合之澱粉素類似物多肽之抗糖尿病療效

進行慢性研究以測定Zucker糖尿病脂肪(ZDF)大鼠中處理27天之後連續投與澱粉素類似物多肽以及艾塞那肽對HbA1c (一級抗糖尿病參數)之抗糖尿病作用。獲得六(6)週齡(Charles River, Raleigh, NC)雄性ZDF大鼠且在八(8)週齡用於研究。在接收後，每個籠子一隻動物圈養大鼠，自由獲取Purina 5008食物(Lab Diet, St. Louis, MO)及水，維持自5:00 AM至5:00 PM之12小時明/暗循環，在21°C及50%相對濕度下且在研究開始之前使其適應九(9)天。經由尾部靜脈獲取血液樣品作為前血(第-3天)以量測葡萄糖濃度及HbA1c。將ZDF大鼠隨機至具有類似平均HbA1c及葡萄糖之處理組(n=10/組)中。其皮下(SC)植入有Alzet滲透小型泵(兩(2)個泵/動物)，

其含有指定劑量之澱粉素類似物多肽及/或艾塞那肽(10 mcg/kg/天)或媒劑(20%DMSO於水中) (n=10隻動物/處理組)。藉由SC注射eod而非小型泵投與給藥PK支持每隔一天給藥(eod)之澱粉素類似物多肽。所有其他程序與針對先前實例所描述相同。在第14天及第27天(研究結束)再次獲取血液樣品以量測葡萄糖濃度及HbA1c。藉由心臟穿刺在異氟醚麻醉下採集最終全血樣品(第27天)。藉由使用Carolina Chemistries CLC720i臨床化學分析器(Mindray Inc., Mahwah, NY)，利用如製造商所描述之方案及方法參數進行HbA1c分析。來自艾塞那肽慢性組合研究、表示為相對於基線及媒劑對照(ΔΔ)之平均變化%之HbA1c結果展示於表11中。

【0632】雖然本發明已結合其實施方式描述，但前述描述意欲說明且不限制由所附申請專利範圍定義的本發明之範疇。其他態樣、優勢及修改屬於以下申請專利範圍之範疇內。

【0633】

表11：用澱粉素類似物多肽處理之大鼠中體重減輕及HbA1c變化之概述

化合物	DIO劑量反應 13天體重減輕		DIO組合+艾塞那肽 27天體重減輕		ZDF組合+艾塞那肽 27天HbA1c (%)	
	體重減輕 ΔΔ%	ED ₅₀ mcg/kg	體重減輕 ΔΔ%	劑量 mcg/kg+艾塞那肽10 mcg/kg	ΔΔ % HbA1c	劑量mcg/kg+艾塞那肽10 mcg/kg
A13	5%	55	9, 12, 12%	3, 10, 30	nd	nd
A27	5%	36	9, 12, 17%	3, 10, 30	3.3%	30
A53	5%	63	nd	nd	nd	nd
A57	4%	67	5, 7, 12%	1, 10, 100	nd	nd
A64	5%	43	7, 11, 15%	10, 60, 200	3.3%	200
A65	3%	70	8, 9, 12%	100, 300, 600	nd	nd
A66	6%	270	nd	nd	nd	nd

化合物	DIO劑量反應 <i>13天體重減輕</i>		DIO組合+艾塞那肽 <i>27天體重減輕</i>		ZDF組合+艾塞那肽 <i>27天HbA1c (%)</i>	
	體重減輕 ΔΔ%	ED ₅₀ mcg/kg	體重減輕 ΔΔ%	劑量 mcg/kg+艾塞那肽10 mcg/kg	ΔΔ % HbA1c	劑量mcg/kg+艾塞那肽10 mcg/kg
A67	5%	95	nd	nd	nd	nd
A36	7%	214	nd	nd	nd	nd
A109	3%	20	6, 8, 8, 10%	3, 10, 30, 100	3.4%	100
nd=未測定； 粗體 =P<0.05對比媒劑						

【0634】

其他實施例

雖然本發明已結合其實施方式描述，但前述描述意欲說明且不限制由所附申請專利範圍定義的本發明之範疇。其他態樣、優勢及修改屬於以下申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

<110> 美商英塔西亞治療公司(INTARCIA THERAPEUTICS, INC.)

<120> 人類澱粉素(AMYLIN)類似物多肽及使用方法

<130> 616783: 102487-055TW

<140>

<141>

<150> 62/744,236

<151> 2018-10-11

<160> 318

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

His	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Val	Lys	Ser	Ser	Asn	Glu	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2

Ile Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

202028228

1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val

 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 3
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<223> 人工序列之描述：合成多肽

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys(CO(CH2)4CO2H)

```

<400> 3
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210>	4
<211>	37
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(γ Glu-dpeg-dpeg-(γ Glu)4-CO(CH2)14CH3)

<400> 5
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 6
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Leu

<400> 6
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 7
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Lys Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 8
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 8
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Lys Thr Tyr
35

<210> 9

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9

Ser Cys Asn Thr Ala Ser Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 10

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 10

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Lys Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 11
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Arg Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 12
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 12
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 13
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)3-CO(CH2)16CH3)

<400> 13
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 14
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys((γ Glu)5-CO(CH2)14CH3)

<400> 14
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 15

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 15

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 16

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 16

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Gly Thr Tyr

35

<210> 17
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys(CO(CH2)6CO2H)

<400> 18
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 19
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(γ Glu-dpeg-dpeg-(γ Glu)3-CO(CH2)14CH3)

<400> 19
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 20
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)14CH3)

<400> 20
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Ala Thr Tyr
35

<210> 21
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys((γ Glu)4-CO(CH2)14CH3)

<400> 21
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 22
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 23
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23
Ser Cys Ser Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 24
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Ile Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 25
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(γ Glu-dpeg-dpeg-(γ Glu)-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 25
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 26
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(γ Glu-dpeg-dpeg-(γ Glu)₂-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 26
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 27

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)2-CO(CH2)14CH3)

<400> 27
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 28
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)2-CO(CH2)14CH3)

<400> 28
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Gln Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 29
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys((γ Glu)3-CO(CH2)14CH3)

<400> 29
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 30
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Glu Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 31
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys(CO(CH2)11CO2H)

<400> 31
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 32
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 33

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ser Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 34
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 35
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Leu

<400> 35

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 36

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 36

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 37

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37

Ser Cys Asn Thr Ala Ser Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 38

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 39

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys((γ Glu)2-Gly-CO(CH2)14CH3)

<400> 39
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 40
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr His Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 41
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 42
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 42
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 43
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 44
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 45
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 46
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Leu

<400> 46

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Val	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Asn	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr
				35

<210> 47

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 47

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Glu	Lys
1				5					10					15	

His	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 48
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-(CO(CH₂)₁₆CO₂H))

<400> 48
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Gln Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 49
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 49
Ser Cys Ser Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 50
<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Leu

<400> 50
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 51
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 52
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 53

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys((γ Glu)3-CO(CH2)14CH3)

<400> 53

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 54

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 55
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(CO(CH2)16CO2H))

<400> 55
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 56
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)2-CO(CH2)16CH3)

<400> 56
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 57
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 58
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1	5	10	15
Gln	Lys	Ser	Ser
Asn	Glu	Phe	Gly
Pro	Ile	Leu	Pro
Pro	Thr	Lys	Val
20	25	30	
Gly	Ser	Glu	Thr
Tyr			
35			
<210> 59			
<211> 37			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列之描述：合成多肽			
<400> 59			
Ser	Cys	Asn	Thr
Ser	Thr	Cys	Ala
Thr	Ser	Arg	Leu
Ala	Asn	Tyr	Leu
1	5	10	15
Gln	Lys	Ser	Ser
Asn	Glu	Phe	Gly
Pro	Ile	Leu	Pro
Pro	Thr	Lys	Val
20	25	30	
Gly	Ser	Glu	Thr
Tyr			
35			
<210> 60			
<211> 37			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列之描述：合成多肽			
<220>			
<221> MOD_RES			
<222> (15)..(15)			
<223> D-Phe			
<400> 60			
Ser	Cys	Asn	Thr
Ser	Thr	Cys	Ala
Thr	Gln	Arg	Leu
Ala	Asn	Phe	Leu
1	5	10	15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 61
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
Ser Cys Asn Thr Ala Ser Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Tyr Leu
1 5 10 15

His Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 62
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 63
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(γ Glu-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 63
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 64
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)₂(CO(CH₂)₁₈CO₂H))

<400> 64
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 65

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Lys((γ Glu)2(CO(CH2)16CO2H))

<400> 65

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 66

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys((γ Glu)4-CO(CH2)14CH3)

<400> 66

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 67
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)3-CO(CH2)14CH3)

<400> 67
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 68
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys((γ Glu)2-CO(CH2)14CH3)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(2(γ Glu)-CO(CH2)14CH3)

<400> 68
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 69
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)14CH3)

<400> 69
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Tyr Thr Tyr
 35

<210> 70
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)2-CO(CH2)14CH3)

<400> 70
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 71
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)2-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)14CH3)

<400> 71
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 72

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys(CO(CH2)14CO2H))

<400> 72
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 73
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(γ Glu-CO(CH2)18CO2H)

<400> 73
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 74
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(CO(CH2)10CO2H))

<400> 74
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 75
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(CO(CH2)18CO2H)

<400> 75
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val

202028228

20

25

30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 76

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$

<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 76

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 77

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$

<223> D-Lys((γ Glu)3-Gly-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 77

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys

1	5	10	15
His	Lys	Ser	Ser
Asn	Asn	Phe	Gly
Pro	Ile	Leu	Pro
Pro	Thr	Lys	Val
20	25	30	
Gly	Ser	Glu	Thr
Tyr			
35			
<210>	78		
<211>	37		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列之描述：合成多肽		
<220>			
<221>	MOD_RES		
<222>	(16)..(16)		
<223>	D-Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)14CH3)		
<400>	78		
Ser	Cys	Asn	Thr
Ser	Thr	Cys	Ala
Thr	Gln	Arg	Leu
Ala	Asn	Glu	Lys
1	5	10	15
His	Lys	Ser	Ser
Asn	Asn	Phe	Gly
Pro	Ile	Leu	Pro
Pro	Thr	Lys	Val
20	25	30	
Gly	Ser	Pro	Thr
Tyr			
35			
<210>	79		
<211>	37		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	人工序列之描述：合成多肽		
<220>			
<221>	MOD_RES		
<222>	(16)..(16)		

<223> Lys(CO(CH2)15CO2H)

<400> 79
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 80
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(γ Glu-CO(CH2)15CO2H)

<400> 80
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 81
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(CO(CH2)12CO2H)

<400> 81
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 82
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys((γ Glu)2-CO(CH2)14CO2H)

<400> 82
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 83
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Lys(CO(CH2)16CO2H)

<400> 83

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Lys	Leu
1				5					10					15	

His	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 84

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(CO(CH2)8CO2H)

<400> 84

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Glu	Lys
1				5					10					15	

His	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 85
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys((γ Glu)2-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)18CO2H)

<400> 85
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Tyr Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 86
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(CO(CH2)14CO2H)

<400> 86
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 87
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys((γ Glu)2-CO(CH2)16CO2H)

<400> 87
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 88
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(γ Glu-CO(CH2)14CO2H)

<400> 88
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 89
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys(CO(CH2)18CO2H)

<400> 89
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 90
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(CO(CH2)6CO2H)

<400> 90

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 91
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)5-CO(CH2)14CH3)

<400> 91
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 92
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)
<223> Lys((γ Glu)2-CO(CH2)18CO2H)

<400> 92
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 93
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys(CO(CH2)16CO2H)

<400> 93
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 94
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys((γ Glu)2-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)18CO2H)

<400> 94
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 95
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> D-Lys(CO(CH2)18CO2H)

<400> 95
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 96
<211> 37
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> D-Lys((γ Glu)2-dpeg-CO(CH2)18CO2H)

<400> 96

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 97

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> D-Lys((γ Glu)2-CO(CH2)18CO2H)

<400> 97

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 98
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 98
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 99
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 99
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Lys Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 100

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> D-Lys((γ Glu)2-dpeg- γ Glu-CO(CH2)18CO2H)

<400> 100

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 101

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> D-Lys((γ Glu)2-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)18CO2H)

<400> 101

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Lys Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 102
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 102
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 103
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)₂-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₈CO₂H)

<400> 103
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 104
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)3-CO(CH2)16CO2H)

<400> 104
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 105
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 105
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Gln Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 106
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 106
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Gln Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 107
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 107

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Lys	Asn	Glu	Leu
1				5					10					15	

His	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 108

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₄CH₃)

<400> 108

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Lys	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Glu	Leu
1				5					10					15	

His	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 109

<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 109
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 110
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 110
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 111
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 112
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)2-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)18CO2H)

<400> 112
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 113
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 113
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 114
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)₂-CO(CH₂)₁₈CO₂H)

<400> 114
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 115

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Lys(CO(CH2)18CO2H)

<400> 115

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 116

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Lys(γ Glu-CO(CH2)18CO2H)

<400> 116

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 117
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)2-CO(CH2)10CO2H)

<400> 117
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 118
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)2-CO(CH2)6CO2H)

<400> 118

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 119
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu)-CO(CH₂)₁₈CO₂H)

<400> 119
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 120
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Lys(CO(CH2)16CO2H)

<400> 120
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 121
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys(γ Glu)-CO(CH2)14CH3)

<400> 121
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Lys Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 122
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys((γ Glu)2-dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH2)14CH3)

<400> 122
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 123
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys((γ Glu)2-CO(CH2)14CH3)

<400> 123
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 124
<211> 37
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys((γ Glu)2-CO(CH2)20CH3)

<400> 124

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 125

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys(γ Glu-CO(CH2)14CH3)

<400> 125

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 126
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(dpeg-dpeg- γ Glu-CO(CH₂)₁₆CO₂H)

<400> 126
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 127
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys

<400> 127
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 128

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 128

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 129

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys

<400> 129

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 130

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 130

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 131

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 132

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Aib

<400> 132
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Xaa Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 133
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Aib

<400> 133
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Xaa Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 134

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 134
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Xaa
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 135
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Aib

<400> 135
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr

35

<210> 136

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> N-MeLeu

<400> 136

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 137

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> N-MeLeu

<400> 137

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Lys Ser Ser Asn Glu Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val

202028228

20

25

30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 138

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (14) \dots (14)$

<223> D-Asn

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (16) \dots (16)$

<223> Lys((γ Glu)5-(CO(CH₂)₁₄CH₃))

<400> 138

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Gly Thr Pro
35

<210> 139

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((γ Glu)2-(CO(CH2)18CO2H)

<400> 139
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Pro
35

<210> 140
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)2-(CO(CH2)16CO2H)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> D-Asn

<400> 140
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Gly Thr Pro
35

<210> 141
<211> 37

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)2-(CO(CH2)16CO2H)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> D-Asp

<400> 141
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Gly Thr Pro
 35

<210> 142
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)2-(CO(CH2)16CO2H)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> D-Asp

<400> 142

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asp Glu Leu
1 5 10 15

Arg His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Gly Thr Pro
35

<210> 143
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys((γ Glu)2-(CO(CH2)14CO2H)

<400> 143
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 144
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(乙醯基)

<400> 144
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 145
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(烯丙氧基羰基)

<400> 145
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 146
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys((二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-基)乙基)

<400> 146
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 147
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(γ Glu)

<400> 147
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 148
<211> 37
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys(γ Glu-乙醯基)

<400> 148

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Glu	Lys
1				5					10					15	

His	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 149

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys(γ Glu-三苯甲基)

<400> 149

Ser	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Glu	Lys
1				5					10					15	

His	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 150
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(γ Glu-第三丁基)

<400> 150
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 151
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(γ Glu- γ Glu)

<400> 151
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 152

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys(γ Glu- γ Glu-乙醯基)

<400> 152

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 153

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> D-Lys(γ Glu- γ Glu-三苯甲基)

<400> 153

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 154
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> D-Lys(γ Glu- γ Glu-第三丁基)

<400> 154
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Lys
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 155
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 155
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val

202530

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 156
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(Fmoc)

<400> 156
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
151015

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
202530

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 157
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu)

<400> 157
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu

151015

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
202530

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 158
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu-乙醯基)

<400> 158
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
151015

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
202530

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 159
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Lys(γ Glu-三苯甲基)

<400> 159
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 160
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu-第三丁基)

<400> 160
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 161
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu- γ Glu)

<400> 161
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 162
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu- γ Glu-乙醯基)

<400> 162
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Ser Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Gln Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 163
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Lys(γ Glu- γ Glu-三苯甲基)

<400> 163

Lys	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Ser	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 164

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Lys(γ Glu- γ Glu-第三丁基)

<400> 164

Lys	Cys	Asn	Thr	Ser	Thr	Cys	Ala	Thr	Ser	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Gln	Lys	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Pro	Pro	Thr	Lys	Val
			20					25					30		

Gly	Ser	Glu	Thr	Tyr
				35

<210> 165
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu)

<400> 165
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 166
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Lys(γ Glu- γ Glu)

<400> 166
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170

<400> 170
000

<210> 171

<400> 171
000

<210> 172

<400> 172
000

<210> 173

<400> 173
000

<210> 174

<400> 174
000

<210> 175

<400> 175
000

<210> 176

<400> 176
000

<210> 177

<400> 177
000

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180

<400> 180
000

<210> 181

<400> 181
000

<210> 182

<400> 182
000

<210> 183

<400> 183
000

<210> 184

<400> 184
000

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186
000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser、Lys、D-Lys、His或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Leu或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala、Ser、Glu或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asn、D-Asn、D-Asp、Tyr或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu、Phe、D-Phe、Tyr、Ile、D-Lys、Lys或 α -胺基異丁酸(Aib)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys、D-Lys、Leu、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或D-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val、Gln、Arg、D-Lys、Lys或Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys、His或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Ser或Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Ser或Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Asn或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Pro、Arg或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Lys、D-Lys、Asn或His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Glu、D-Glu、Asn、Lys、Gly、Ala、Tyr或Pro

$\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> Tyr或Pro

<400> 199

Xaa Cys Xaa Thr Xaa Xaa Cys Xaa Thr Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Phe Gly Pro Ile Leu Pro Xaa Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Xaa
35

 $\langle 210 \rangle$ 200

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (1) \dots (1)$

<223> Ser、Lys、D-Lys、His或Ile

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (3) \dots (3)$

<223> Asn或Ser

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

$\langle 222 \rangle$ (5).. $\langle 5 \rangle$

<223> Ser或Ala

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (6) \dots (6)$

<223> Thr或Ser

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (8) \dots (8)$

<223> Ala或Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Gln或 Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Leu或Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Ala、Ser、Glu或Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Asn、D-Asn、D-Asp、Tyr或Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu、Phe、D-Phe、Tyr、Ile、D-Lys、Lys或 α -胺基異丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys、D-Lys、Leu、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或D-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> His、Val、Gln、Arg、D-Lys、Lys或Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys、His或Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ser或Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ser或Aib

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

 $\langle 222 \rangle \quad (22) \dots (22)$

<223> Asn或Glu

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES

<222> (29) .. (29)

<223> Pro、Arg或Lys

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (31) \dots (31)$

<223> Lys、D-Lys或Asn

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD RES

<222> (35)..(35)

<223> Glu、D-Glu或Asn

 $\langle 400 \rangle$ 200

Xaa Cys Xaa Thr Xaa Xaa Cys Xaa Thr Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Phe Gly Pro Ile Leu Pro Xaa Thr Xaa Val

20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr

35

 $\langle 210 \rangle$ 201

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD RES

 $\langle 222 \rangle \quad (1) \dots (1)$

<223> Ser、Lys、D-Lys、His或Ile

 $\langle 220 \rangle$

<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Leu或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala、Ser、Glu或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asn、D-Asn、D-Asp、Tyr或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu、Phe、D-Phe、Tyr、Ile、D-Lys、Lys或Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys、D-Lys、Leu、Aib、N-MeL或D-Leu

<220>

202028228

<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val、Gln、Arg、D-Lys、Lys或Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys、His或Arg

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Ser或Aib

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Ser或Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Asn或Glu

```

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Pro、Arg或Lys

```

<400> 201
Xaa Cys Xaa Thr Xaa Xaa Cys Xaa Thr Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Phe Gly Pro Ile Leu Pro Xaa Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210>	202
<211>	37
<212>	PRT
<213>	人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser 、D-Lys或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys 、D-Lys或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Hi s 、Val或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys 、Hi s或Arg

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Lys或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Glu或Asn

<400> 202
Xaa Cys Asn Thr Xaa Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr
35

<210> 203
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser、D-Lys或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys、D-Lys或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val或Gln

<220>
<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)
<223> Lys、His或Arg

<400> 203
Xaa Cys Asn Thr Xaa Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 204
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val或Gln

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Glu或Asn

<400> 204

Xaa Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr
35

<210> 205

<211> 37

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ser、Lys或D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Gln或Ser

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu或Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> His、Val或Gln

<400> 205
Xaa Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 206
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Glu或Asn

<400> 206
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val

20

25

30

Gly Ser Xaa Thr Tyr
35

<210> 207
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Hi s、Val或Gln

<400> 207
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
35

<210> 208
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> L-或D-組態

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Glu或Asn

<400> 208
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr
35

<210> 209
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> L-或D-組態

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val或Gln

<400> 209
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Glu Thr Tyr
 35

<210> 210
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser、Lys、D-Lys、His或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser或Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ala或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或 Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Leu或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala、Ser、Glu或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Asn、D-Asn、D-Asp、Tyr或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)

<223> Glu、Phe、D-Phe、Tyr、Ile、D-Lys、Lys或 α -胺基異丁酸(Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Lys、D-Lys、Leu、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或D-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> His、Val、Gln、Arg、D-Lys、Lys或Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Lys、His或Arg

<220>

<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Ser或Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Ser或Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Asn或Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Pro、Arg或Lys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Lys、D-Lys或Asn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Glu、D-Glu或Asn

<400> 210

Xaa	Cys	Xaa	Thr	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Thr	Xaa	Arg	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			5					10					15		

Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Phe Gly Pro Ile Leu Pro Xaa Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr
35

<210> 211
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Gln或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Glu或Asn

<400> 211

Xaa Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Xaa Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

Gly Ser Xaa Thr Tyr
 35

<210> 212
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Glu或Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Leu、Lys或D-Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> His、Val或Gln

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> Glu或Asn

<400> 212
Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Lys Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30

202028228

Gly Ser Xaa Thr Tyr
35

<210> 213

$$\begin{matrix} \langle 400 \rangle & 213 \\ 000 \end{matrix}$$

<210> 214

$$\begin{matrix} \langle 400 \rangle & 214 \\ 000 \end{matrix}$$

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

$$\begin{matrix} <400> & 216 \\ & 000 \end{matrix}$$

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

 $\langle 210 \rangle$ 220
$$\begin{matrix} <400> & 220 \\ & 000 \end{matrix}$$

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246
000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261

<400> 261
000

<210> 262

<400> 262
000

<210> 263

<400> 263
000

<210> 264

<400> 264
000

<210> 265

<400> 265
000

<210> 266

<400> 266
000

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270

<400> 270
000

<210> 271

<400> 271
000

<210> 272

<400> 272
000

<210> 273

<400> 273
000

<210> 274

<400> 274
000

<210> 275

<400> 275
000

<210> 276

<400> 276
000

<210> 277

<400> 277
000

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280

<400> 280
000

<210> 281

<400> 281
000

<210> 282

<400> 282
000

<210> 283

<400> 283
000

<210> 284

<400> 284
000

<210> 285

<400> 285
000

<210> 286

<400> 286
000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<211> 37
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 301

<211> 37
<212> PRT
<213> 鼠屬

<400> 301

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 302
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 302
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

<210> 303
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 303
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
 20 25 30

<210> 304
<211> 32
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
 20 25 30

<210> 305
<211> 32
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：鮭魚降鈣素

<400> 305
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
 20 25 30

<210> 306
<211> 37
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：β-降鈣素基因相關肽

<400> 306
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
 20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
 35

<210> 307
<211> 39
<212> PRT
<213> 未知

<220>
<223> 未知之描述：艾塞那肽序列

<400> 307
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 308
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser、D-Lys或Lys

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ser或Ala

<400> 308
Xaa Cys Asn Thr Xaa Thr Cys
1 5

<210> 309
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ser、Lys或D-Lys

<400> 309

Xaa Cys Asn Thr Ser Thr Cys
1 5

<210> 310

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 310

Ser Cys Asn Thr Ser Thr Cys
1 5

<210> 311

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(10)

<223> γ Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> 此序列可涵蓋1-10個殘基

<400> 311

Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu

1	5	10
<210> 312 <211> 11 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列之描述：合成肽		
<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(10) <223> γ Glu		
<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(10) <223> 此區域可涵蓋1-10個殘基		
<400> 312 Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Gly 1 5 10		
<210> 313 <211> 4 <212> PRT <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列之描述：合成肽		
<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(4) <223> γ Glu		
<400> 313 Glu Glu Glu Glu 1		
<210> 314 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列		

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(5)
<223> γ Glu

<400> 314
Glu Glu Glu Glu Glu
1 5

<210> 315
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(3)
<223> γ Glu

<400> 315
Glu Glu Glu Gly
1

<210> 316
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(11)
<223> γ Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(11)
<223> 此區域可涵蓋1-10個殘基

<400> 316
Gly Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu Glu
1 5 10

<210> 317
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 317
Glu Glu Glu Glu
1

<210> 318
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> L-或D-組態

<400> 318
Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys
1 5

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種經分離之多肽，其包含SEQ ID NO:199之胺基酸序列：

X₁CX₃TX₅X₆CX₈TX₁₀RX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀NX₂₂FGPILP
X₂₉TX₃₁VGSX₃₅TX₃₇-(OH/NH₂) (SEQ ID NO:199)或其醫藥學上可接受
之鹽，其中：

- X₁為S、K、k、H或I；
- X₃為N或S；
- X₅為S或A；
- X₆為T或S；
- X₈為A或K；
- X₁₀為Q或S；
- X₁₂為L或K；
- X₁₃為A、S、E或K；
- X₁₄為N、n、d、Y或Q；
- X₁₅為E、F、f、Y、I、k、K或α-胺基異丁酸(Aib)；
- X₁₆為k、K、L、Aib、N-甲基白胺酸(N-MeL)或l；
- X₁₇為H、V、Q、R、k、K或Aib；
- X₁₈為K、H或R；
- X₁₉為S或Aib；
- X₂₀為S或Aib；
- X₂₂為N或E；
- X₂₉為P、R或K；

X_{31} 為 k 、 K 、 N 或 H ；

X_{35} 為 e 、 E 、 N 、 K 、 G 、 A 、 Y 或 P ；且

X_{37} 為 Y 或 P ；

各 K 獨立地表示 L -離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基；

各 k 獨立地表示 D -離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基；

其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合；

其限制條件為若 X_{31} 為 N ，則 X_{35} 為 E ，或若 X_{35} 為 N ，則 X_{31} 為 K 。

【第2項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含 SEQ ID NO: 204 之胺基酸序列： $X_1CNTSTCATX_{10}RLANX_{15}X_{16}X_{17}KSSNNFGPILPPTKVGSX_{35}TY-(OH/NH_2)$ (SEQ ID NO: 204) 或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X_1 為 S 、 K 或 k ；

X_{10} 為 Q 或 S ；

X_{15} 為 E 或 F ；

X_{16} 為 L 、 K 或 k ；

X_{17} 為 H 、 V 或 Q ；且

X_{35} 為 E 或 N ；

各 K 獨立地表示 L -離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基；

各 k 獨立地表示 D -離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親

脂性取代基；且

其中X₁CNTSTC (SEQ ID NO: 309)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【第3項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含SEQ ID NO: 206之胺基酸序列：
SCNTSTCATQRLANX₁₅X₁₆X₁₇KSSNNFGPILPPTKVG SX₃₅TY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 206)或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

- X₁₅為E或F；
- X₁₆為L、K或k；
- X₁₇為H、V或Q；且
- X₃₅為E或N；

各K獨立地表示L-離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基；

各k獨立地表示D-離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基；且

其中SCNTSTC (SEQ ID NO: 310)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【第4項】

如請求項1之經分離之多肽，其選自由以下組成之群：

SC*NTSTC*ATQRLANFkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂) (SEQ ID NO: 127)；

SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂) (SEQ ID NO: 57)；

SC*NTSTC*ATQRLANEKHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 128) ;

SC*NTSTC*ATQRLANEkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 129) ; 及

SC*NTSTC*ATQRLANFLVKSSNEFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 43) 。

【第5項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含以下胺基酸序列：

SC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 57) 。

【第6項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含以下胺基酸序列：

SC*NTSTC*ATQRLANFkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 127) 。

【第7項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含以下胺基酸序列：

SC*NTSTC*ATQRLANEk*((γGlu)₂-
CO(CH₂)₁₄CH₃)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 27) 。

【第8項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含SEQ ID NO: 209之胺基酸序
列： X₁CNTSTCATX₁₀RLANX₁₅X₁₆X₁₇KSSNNFGPILPPTKVGSETY-
(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 209)或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X₁為K或k；

X₁₀為Q或S；

X₁₅為E或F；

X₁₆為L、K或k；且

X₁₇為H、V或Q；

各K獨立地表示*L*-離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基；

各k獨立地表示*D*-離胺酸，其視情況經由間隔基視情況共價結合至親脂性取代基；且

其中X₁CNTSTC (SEQ ID NO: 318)之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合。

【第9項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含以下胺基酸序列：

KC*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-(NH₂)
(SEQ ID NO: 130)。

【第10項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含以下胺基酸序列：

K*((γGlu)₂(CO(CH₂)₁₈CO₂H))C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFG
PILPPTKVGSETY-(NH₂) (SEQ ID NO: 64)。

【第11項】

如請求項1之經分離之多肽，其包含以下胺基酸序列：

K*((γGlu)₂(CO(CH₂)₁₆CO₂H))C*NTSTC*ATQRLANELHKSSNNFG
PILPPTKVGSETY-(NH₂) (SEQ ID NO: 65)。

【第12項】

如請求項1之經分離之多肽，其選自由以下組成之群：



(SEQ ID NO: 131)。

【第13項】

如請求項1之經分離之多肽，其選自由以下組成之群：



$GPILPPTKVGSETY-NH_2$ (SEQ ID NO: 109)。

【第14項】

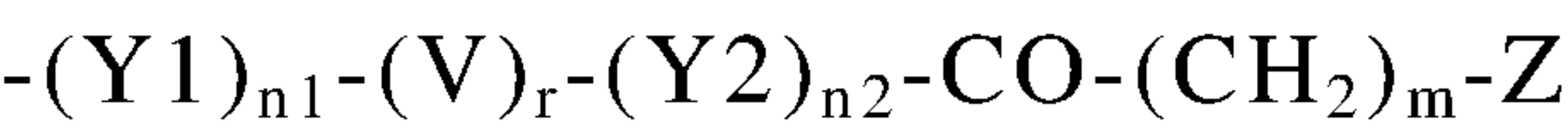
如請求項1之經分離之多肽，其包含選自由SEQ ID NO: 1至143中之任一者組成之群的胺基酸序列。

【第15項】

如請求項1之經分離之多肽，其進一步包含親脂性取代基且視情況包含間隔基。

【第16項】

如請求項15之經分離之多肽，其進一步包含式VI之親脂性取代基及間隔基：



式VI

其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；

Y1選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

Y2選自由以下組成之群：γGlu、Asp及Gly；

V為-[COCH₂(O(CH₂)₂)_tOCH₂NH]-，且t為1至8；

r為1至8；

n1為0至10；且

n2為0至10。

【第17項】

如請求項15之經分離之多肽，其進一步包含式III之親脂性取代基及間隔基：



式III

其中

Z為-CH₃或-CO₂H；

m為4至24；且

n為1至10。

【第18項】

如請求項16之經分離之多肽，其中親脂性取代基-CO-(CH₂)_m-Z係經由間隔基-(Y1)_{n1}-(V)_r-(Y2)_{n2}-連接至該經分離之多肽之離胺酸的ε-胺基，該間隔基在所揭示之多肽的胺基與該親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。

【第19項】

如請求項17之經分離之多肽，其中該親脂性取代基-CO-(CH₂)_m-Z係經由間隔基-(γGlu)_n- (揭示為SEQ ID NO: 311之「 $(\gamma\text{Glu})_n$ 」)連接至該經分離之多肽之離胺酸的ε-胺基，該間隔基在所揭示之多肽的胺基與該親脂性取代基之CO-基團之間形成橋鍵。

【第20項】

如請求項18或19之經分離之多肽，其中該親脂性取代基為-CO-(CH₂)_m-CO₂H。

【第21項】

如請求項20之經分離之多肽，其中m為14至20。

【第22項】

如請求項19之經分離之多肽，其中該間隔基為γGlu或2(γGlu)。

【第23項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至22中任一項之經分離之多肽。

【第24項】

如請求項23之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含促胰島素多肽。

【第25項】

一種滲透遞送裝置，其包含如請求項1至22中任一項之經分離之多肽或如請求項23或24之醫藥組合物。

【第26項】

如請求項25之滲透遞送裝置，其包含

不滲透性儲集器，其包含內表面及外表面及第一及第二開口端，

半透膜，其與該儲集器之第一開口端呈密封關係，

滲透引擎，其在該儲集器內且鄰近於該半透膜，

活塞，其鄰近於該滲透引擎，其中該活塞與該儲集器之內表面形成可移動密封件，該活塞將該儲集器分隔成第一腔室及第二腔室，該第一腔室包含該滲透引擎，

懸浮液調配物，其中該第二腔室包含該懸浮液調配物且該懸浮液調配物為可流動的且包含該經分離之多肽，及

擴散調節器，其插入於該儲集器之第二開口端中，該擴散調節器鄰近於該懸浮液調配物。

【第27項】

一種如請求項1至22中任一項之經分離之多肽或如請求項23或24之醫藥組合物之用途，其用於製造供治療人類個體之肥胖症、為該人類個體提供體重減輕或抑制該人類個體之食慾用之藥物。

【第28項】

一種如請求項1至22中任一項之經分離之多肽或如請求項23或24之醫藥組合物之用途，其用於製造供治療人類個體之1型或2型糖尿病用之藥物。

【第29項】

如請求項28之用途，其中投與該藥物作為胰島素投與之輔助。

【第30項】

如請求項27至29中任一項之用途，其中該藥物係經由植入或注射向該個體投與。

【第31項】

一種經分離之多肽，其包含SEQ ID NO: 210之胺基酸序列：
X₁CX₃TX₅X₆CX₈TX₁₀RX₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀NX₂₂FGPILPX₂₉T
X₃₁VGSX₃₅TY-(OH/NH₂) (SEQ ID NO: 210)，其中：

X₁為S、K、k、H或I；

X₃為N或S；

X_5 為 S 或 A ；

X_6 為 T 或 S ；

X_8 為 A 或 K ；

X_{10} 為 Q 或 S ；

X_{12} 為 L 或 K ；

X_{13} 為 A 、 S 、 E 或 K ；

X_{14} 為 N 、 n 、 d 、 Y 或 Q ；

X_{15} 為 E 、 F 、 f 、 Y 、 I 、 k 、 K 或 α -胺基異丁酸(Aib) ；

X_{16} 為 k 、 K 、 L 、 Aib 、 *N*-甲基白胺酸(*N*-MeL) 或 l ；

X_{17} 為 H 、 V 、 Q 、 R 、 k 、 K 或 Aib ；

X_{18} 為 K 、 H 或 R ；

X_{19} 為 S 或 Aib ；

X_{20} 為 S 或 Aib ；

X_{22} 為 N 或 E ；

X_{29} 為 P 、 R 或 K ；

X_{31} 為 k 、 K 或 N ； 且

X_{35} 為 e 、 E 或 N ；

各 K 獨立地表示視情況共價結合至保護基之 *L*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基 ；

各 k 獨立地表示視情況共價結合至保護基之 *D*-離胺酸或視情況結合至保護基之間隔基 ；

其中 $X_1CX_3TX_5X_6C$ 之兩個半胱胺酸殘基視情況進一步藉由二硫橋鍵結合 ；

其限制條件為若 X_{31} 為N，則 X_{35} 為E，或若 X_{35} 為N，則 X_{31} 為K。

【第32項】

如請求項31之經分離之肽，其選自由以下組成之群：

SC*NTSTC*ATQRLANEkHKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂

(SEQ ID NO: 129)；

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(乙醯基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY

-NH₂ (SEQ ID NO: 144)；

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(烯丙氧基羰基)HKSSNNFGPILPP

TKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 145)；及

SC*NTSTC*ATQRLANEk*((二甲基-2,6-二側氧基環亞己-1-基)乙

基)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 146)。

【第33項】

如請求項31之經分離之肽，其選自由以下組成之群：

SC*NTSTC*ATQRLANEk*HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂

(SEQ ID NO: 129)；

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-

NH₂ (SEQ ID NO: 147)；

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu-乙醯基)HKSSNNFGPILPPTK

VGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 148)；

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu-三苯甲基)HKSSNNFGPILPPTK

VGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 149)；及

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu-第三丁基)HKSSNNFGPILPPTK

VGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 150)。

【第34項】

如請求項31之經分離之肽，其選自由以下組成之群：

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu-
 γ Glu)HKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 151)；

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu- γ Glu- 乙 醯 基)HKSSNNFGPILPP
TKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 152)；

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu- γ Glu- 三 苯 甲 基)HKSSNNFGPIL
PPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 153)；及

SC*NTSTC*ATQRLANEk*(γ Glu- γ Glu- 第三丁基) HKSSNNFGPIL
PPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 154)。

【第35項】

如請求項31之經分離之肽，其選自由以下組成之群：

KC*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂
(SEQ ID NO: 155)；及

K*(Fmoc)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-
NH₂ (SEQ ID NO: 156)。

【第36項】

如請求項31之經分離之肽，其選自由以下組成之群：

K*(γ Glu)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-
NH₂ (SEQ ID NO: 157)；

K*(γ Glu- 乙 醯 基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTK
VGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 158)；

K*(γ Glu- 三 苯 甲 基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTK

VGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 159)；及

K*(γ Glu- 第三丁基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTK

VGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 160)。

【第37項】

如請求項31之經分離之肽，其選自由以下組成之群：

K*(γ Glu-

γ Glu)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPILPPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 161)；

K*(γ Glu- γ Glu- 乙 醯 基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPIL PPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 162)；

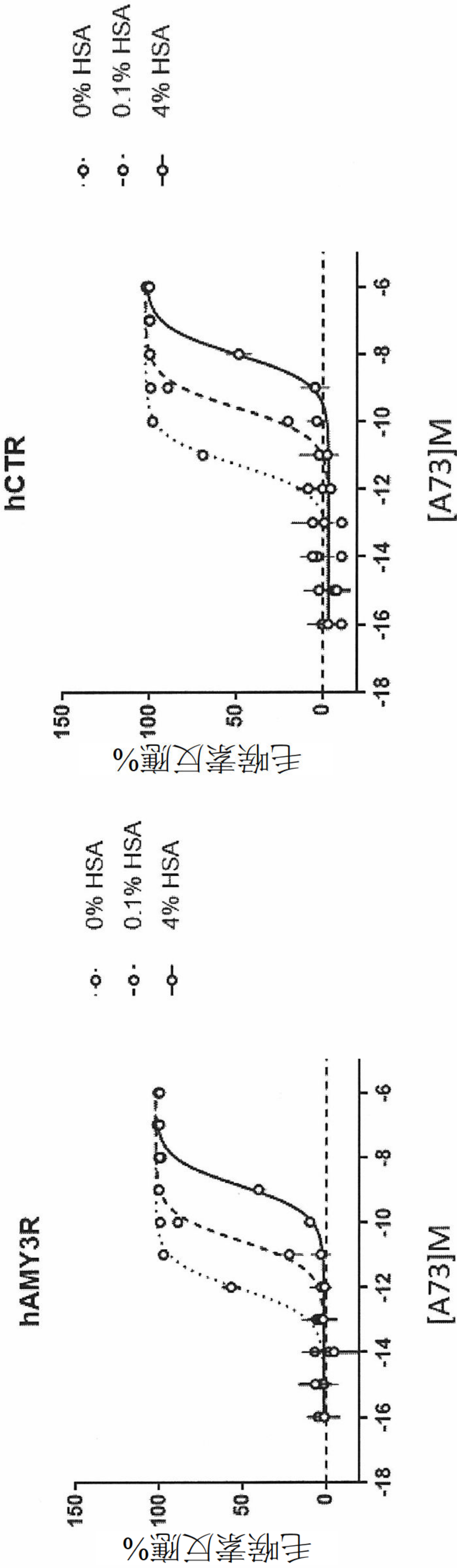
K*(γ Glu- γ Glu- 三 苯 甲 基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPIL PPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 163)；及

K*(γ Glu- γ Glu- 第三丁基)C*NTSTC*ATSRLANFLQKSSNNFGPIL PPTKVGSETY-NH₂ (SEQ ID NO: 164)。

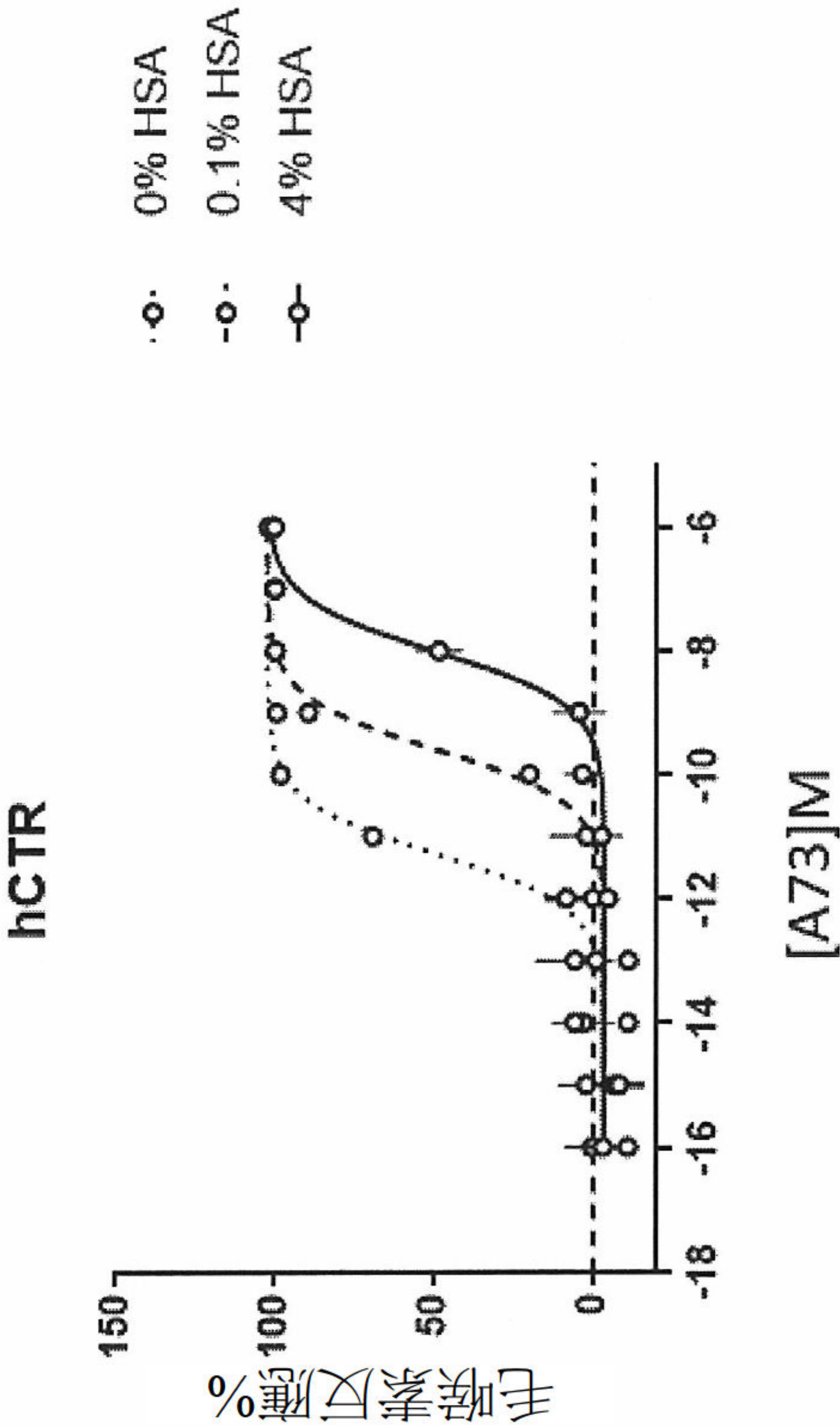
【發明圖式】

	1	2		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37		
人類-澱粉素	K	C*		N	T	A	T	C*	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S	S	N	N	F	G	A	I	L	S	S	T	N	V	G	S	N	T	Y	NH2
大鼠-澱粉素	K	C*		N	T	A	T	C*	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	R	S	S	S	N	N	L	G	P	V	L	P	P	T	N	V	G	S	N	T	Y	NH2
普蘭林肽	K	C*		N	T	A	T	C*	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S	S	N	N	F	G	P	I	L	P	P	T	N	V	G	S	N	T	Y	NH2
達瓦林肽	K	C*		N	T	A	T	C*	V	L	G	R	L	S	Q	E	L	H	R					L		Q	T	Y	P	R	T	N	T	G	S	N	T	Y	NH2	
人類降鈣素		C*	G	N	L	S	T	C*	M	L	G	T	Y	T	Q	D	F	N	K					F		H	T	F	P	Q	T	A	I	G	V	G	A	P	NH2	
鮭魚降鈣素		C*	S	N	L	S	T	C*	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K					L		Q	T	Y	P	R	T	N	T	G	S	G	T	P	NH2	
β-CGRP	A	C*		N	T	A	T	C*	V	T	H	R	L	A	G	L	L	S	R	S	S	G	G	M	V	K	S	N	F	V	P	T	N	V	G	S	K	A	F	NH2

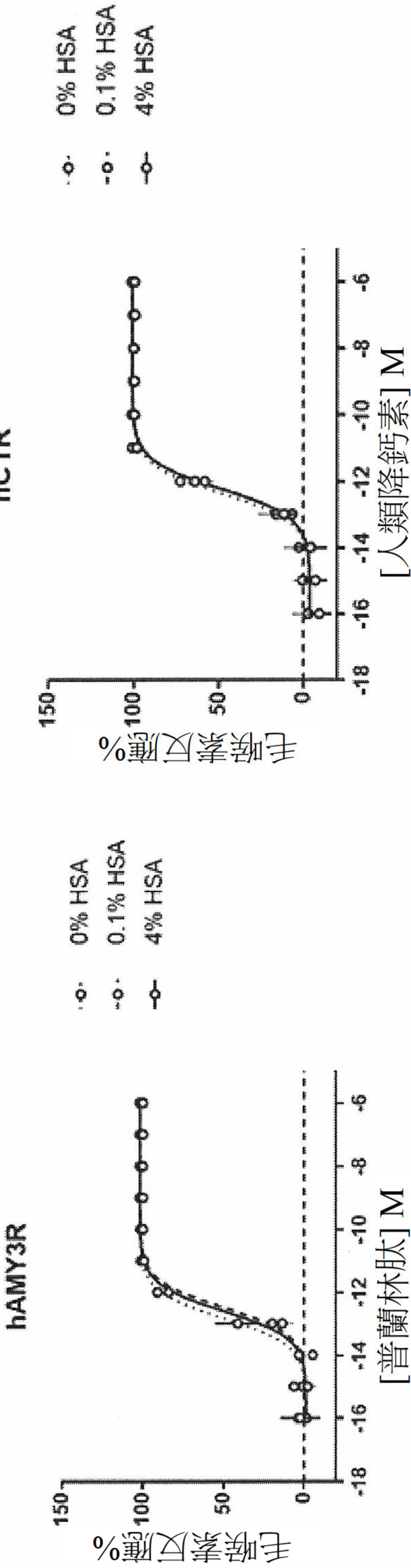
【圖1】



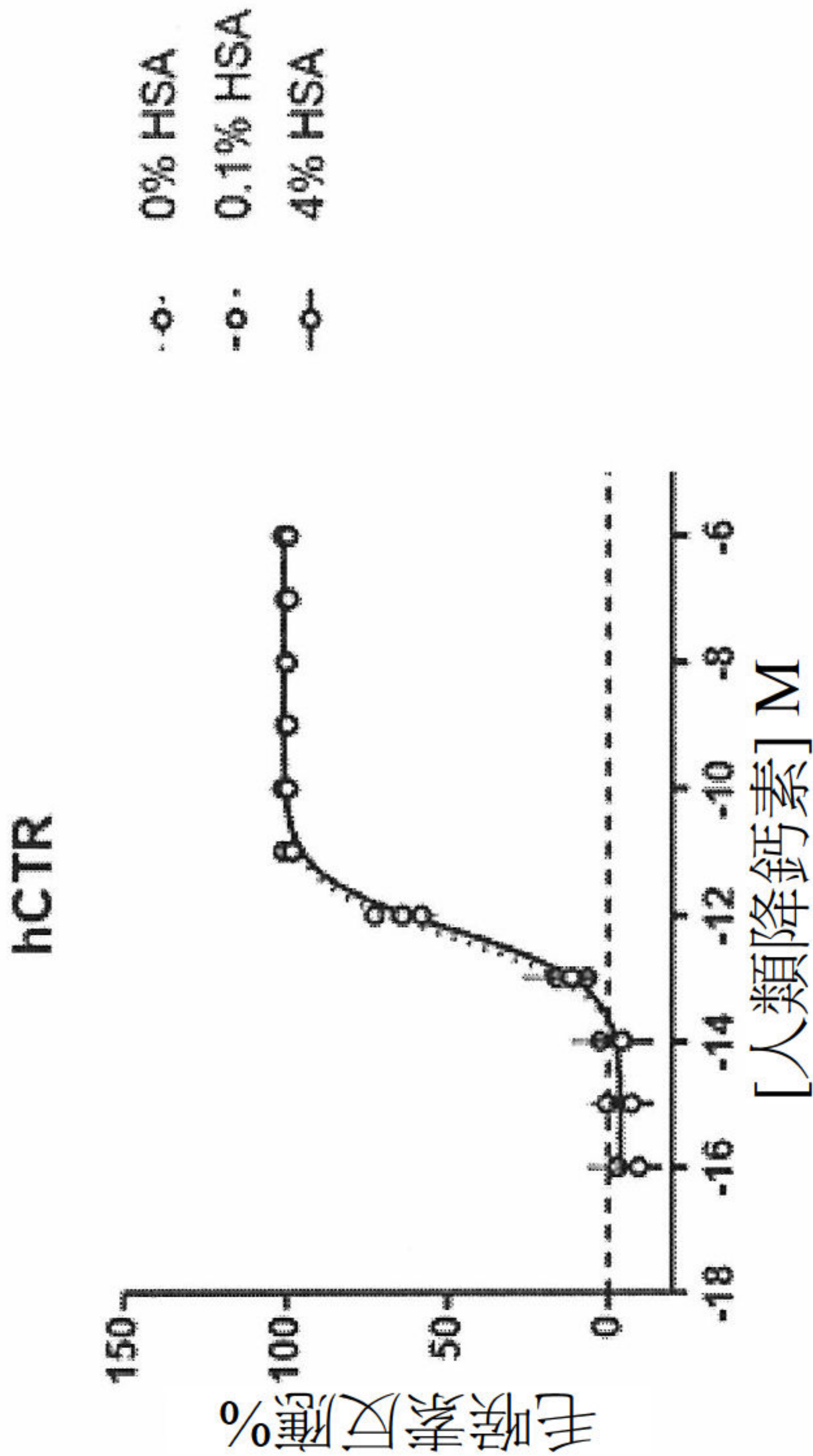
【圖2A】



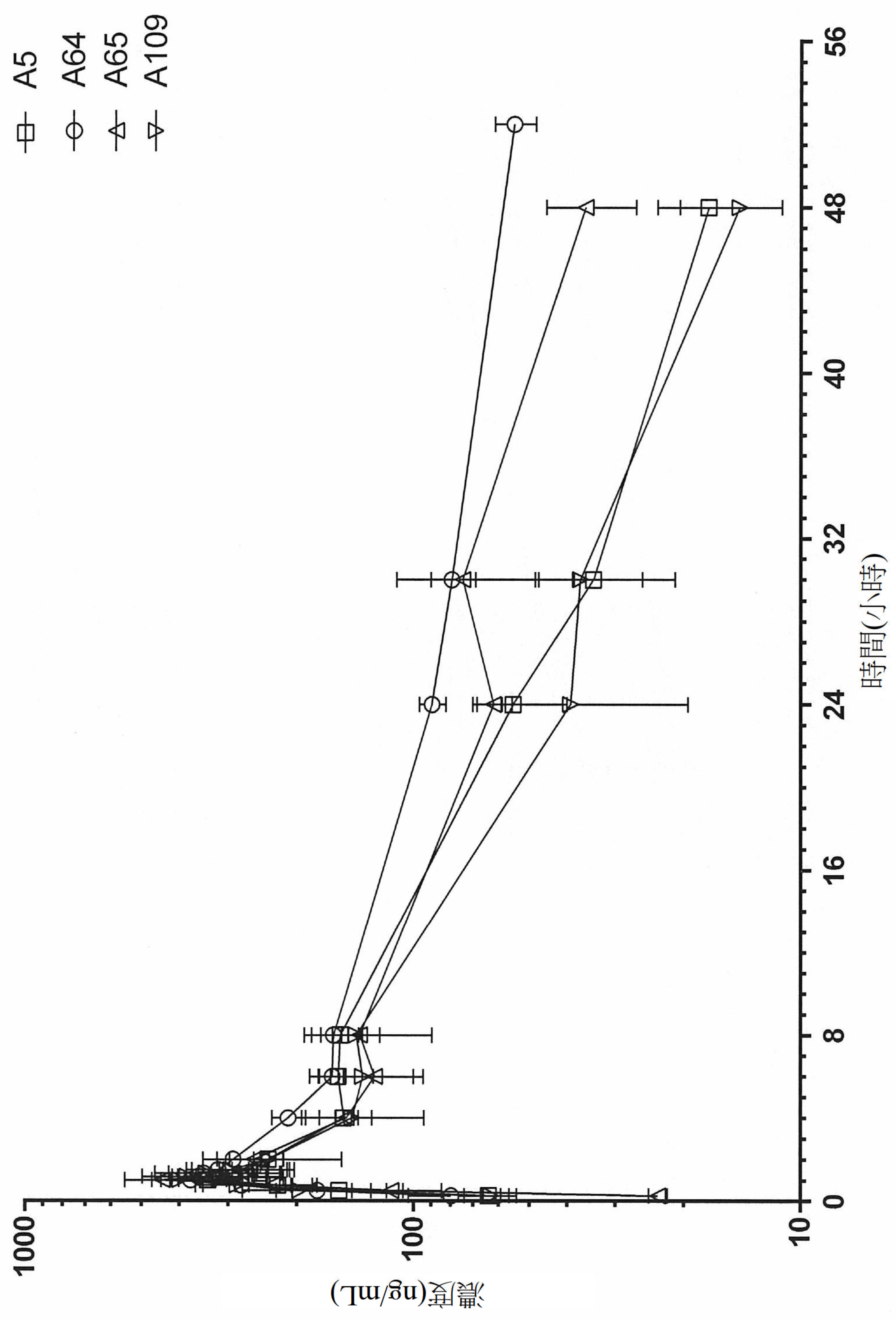
【圖2B】



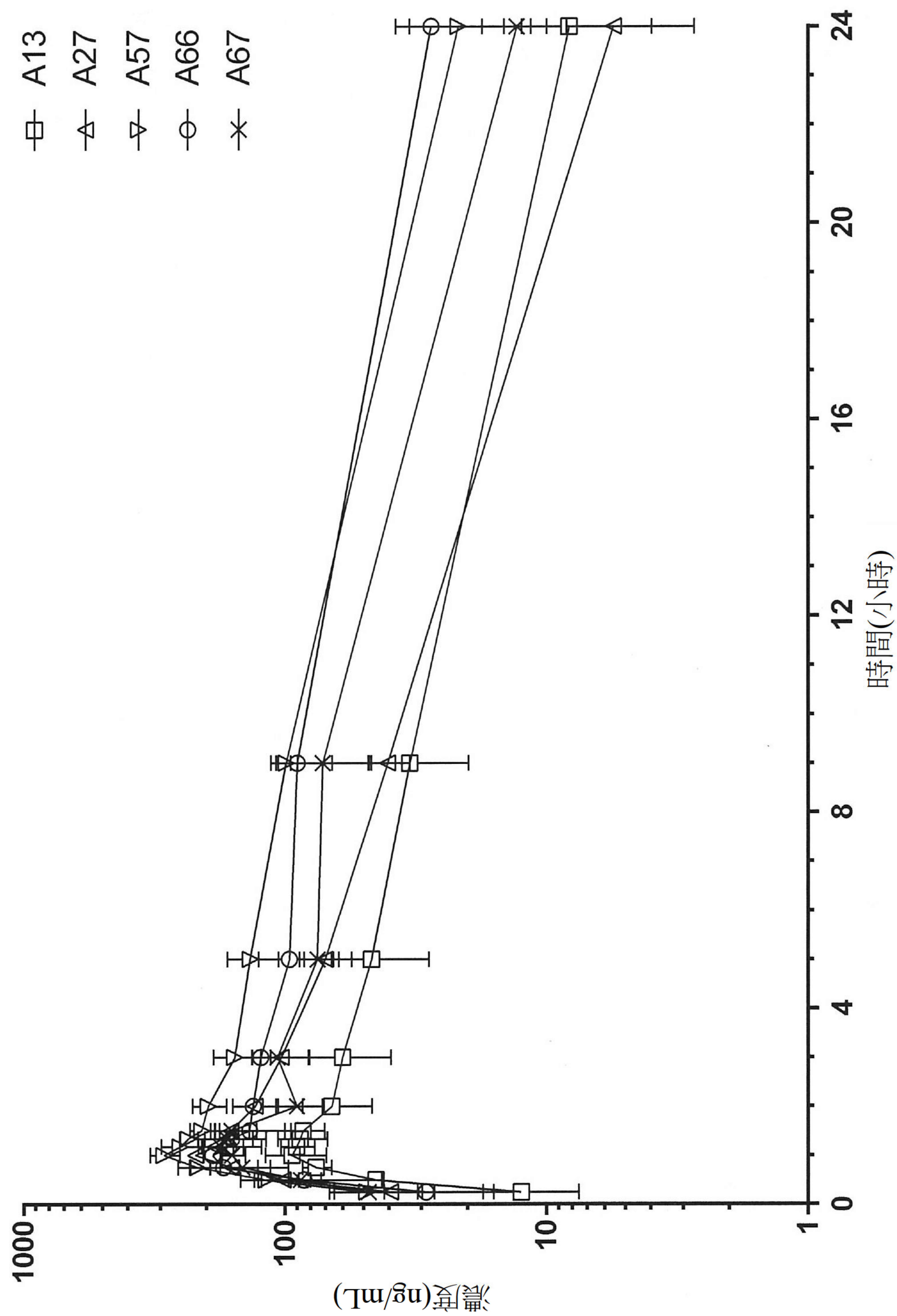
【圖2C】



【圖2D】



【圖3A】



【圖3B】