(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0035574**

(51)[7] **C07K 14/605**; C12N 5/10; C12N 1/21; A61K 38/26; C12N 1/15

(13) **B**

(21) 1-2015-00572
(22) 23/07/2013
(86) PCT/EP2013/065519 23/07/2013
(87) WO2014/016300 30/01/2014
(30) 61/674,706 23/07/2012 US; 61/785,611 14/03/2013 US; PA 2013 00360 14/06/2013 DK
(45) 25/05/2023 422
(43) 25/05/2015 326A
(73) Zealand Pharma A/S (DK)
Smedeland 36, DK-2600 Glostrup, Denmark
(72) Ditte RIBER (DK); Lise GIEHM (DK).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) HỢP CHẤT TƯƠNG TỰ GLUCAGON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế bộc lộ hợp chất tương tự glucagon. Sáng chế liên quan đến phương pháp sử dụng hợp chất tương tự glucagon trong y tế, ví dụ để điều trị chứng giảm glucoza-huyết. Cụ thể, sáng chế đề xuất chất tương tự glucagon ổn định thích hợp để sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tương tự glucagon và việc sử dụng chúng trong y tế, ví dụ, để điều trị chứng giảm glucoza-huyết. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất tương tự glucagon ổn định thích hợp để sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Preproglucagon ở người là tiền chất polypeptit có 158 axit amin mà được xử lý biệt hóa trong mô để tạo ra rất nhiều peptit thu được từ proglucagon có liên quan về mặt cấu trúc, kể cả glucagon (Glu hoặc GCG), peptit giống glucagon-1 (GLP-1), peptit giống glucagon-2 (GLP-2), và oxyntomodulin (OXM). Các phân tử này tham gia vào nhiều chức năng sinh lý, bao gồm sự nội cân bằng glucoza, sự tiết insulin, sự làm rỗng dạ dày và sự phát triển ruột, cũng như sự điều chỉnh lượng thức ăn đưa vào cơ thể.

Glucagon tự nhiên là peptit có 29 axit amin mà tương ứng với các axit amin 53 đến 81 của tiền proglucagon. Glucagon giúp duy trì lượng glucoza trong máu bằng cách liên kết với thụ thể glucagon trên tế bào gan, khiến cho gan giải phóng glucoza – được dự trữ ở dạng glycogen – thông qua sự phân hủy glycogen. Khi nguồn dự trữ bị cạn, glucagon cũng kích thích gan tổng hợp glucoza bổ sung bằng cách tạo mới glucoza. Glucoza này được giải phóng vào dòng máu, ngăn chặn sự phát triển của hiện tượng giảm glucoza-huyết.

Do độ ổn định vật lý và hóa học của chính glucagon tự nhiên tương đối thấp, sản phẩm glucagon mà hiện đang có bán trên thị trường, và được dự định chủ yếu để sử dụng trong tình huống "cấp cứu" để làm thuyên giảm chứng giảm glucoza-huyết cấp ở đối tượng mắc bệnh tiểu đường mà đã tiếp nhận liều lượng quá cao insulin, được cung cấp ở dạng chế phẩm rắn, được làm đông khô nhằm mục đích hoàn nguyên trong môi trường lỏng thích hợp ngay trước khi sử dụng. Đối tượng bị giảm glucoza-huyết có thể, không kể các triệu chứng khác, biểu hiện sự chóng mặt và/hoặc nhầm lẫn, và trong một số trường hợp có thể trở nên bất tỉnh hoặc nửa tỉnh, khiến cho họ không thể thực hiện hoặc hoàn thành việc hoàn nguyên dịch lỏng ban đầu cần thiết và sau đó tiêm chế phẩm glucagon đang được đề cập. Kết quả là, việc hoàn nguyên và tiêm này

có thể phải được thực hiện bởi người khác, là người chưa có kinh nghiệm xử lý sản phẩm trong thời gian hạn chế để sẵn sàng dùng trước khi xảy ra sự kết tụ glucagon quá mức.

Mặc dù mong muốn có chất tương tự đã được làm ổn định của glucagon tự nhiên trong dung dịch lỏng, chưa có chế phẩm dạng lỏng ổn định chứa chất tương tự glucagon bất kỳ như vậy trên thị trường.

Trên cơ sở đó, rõ ràng rằng có nhu cầu lớn về chất tương tự glucagon mà, ngoài việc có hoạt tính cao vượt trội trên thụ thể glucagon, hòa tan đủ (đặc biệt là ở độ pH sinh lý, mà glucagon tự nhiên không có) và ổn định (cả về mặt vật lý và về mặt hóa học) trong môi trường nước. Các chất tương tự (i) có thể có lợi khi được cung cấp ở dạng dược phẩm lỏng sẵn sàng để sử dụng được làm thích ứng để tiêm ngay lập tức, và (ii) có thể được bảo quản (bao gồm việc được mang đi bởi đối tượng hoặc bệnh nhân đang quan tâm trong điều kiện môi trường) trong khoảng thời gian dài mong muốn trước khi sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His, Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu, N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser, Glu, và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt;

với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự axit amin được chọn từ 2, 3, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt;

với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST.

Theo một số phương án, ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I là như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu, N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, Phe, His và Arg;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser, Glu, và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt.

Theo một số phương án, ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X10 được chọn từ Leu và Val;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, và Val;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

Theo một số phương án, ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac), Gln(Me) hoặc His;

X4 là DAla;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

Cần phải hiểu rằng phân tử cụ thể bất kỳ có ít nhất 4 khác biệt so với trình tự có công thức Ia, mà có thể là sự kết hợp bất kỳ của ít nhất 4 lần thế và làm khuyết được cho phép theo định nghĩa đã nêu.

Trình tự peptit Z có thể có tối đa 4 lần thế và làm khuyết (lấy theo sự kết hợp), tối đa 5 lần thế và làm khuyết, tối đa 6 lần thế và làm khuyết, tối đa 7 lần thế và làm khuyết, tối đa 8 lần thế và làm khuyết, tối đa 9 lần thế và làm khuyết, tối đa 10 lần thế và làm khuyết, tối đa 11 lần thế và làm khuyết, tối đa 12 lần thế và làm khuyết, hoặc tối đa 13 lần thế và làm khuyết so với trình tự axit amin có công thức Ia.

Ví dụ, hợp chất này có thể có 4 đến 11 lần thế và làm khuyết, 6 đến 11 lần thế và làm khuyết, 4 đến 9 lần thế và làm khuyết, hoặc 6 đến 9 lần thế và làm khuyết.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận glucagon.

Hợp chất theo sáng chế có độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

Độ hòa tan được cải thiện có thể cấu thành hoặc đóng góp vào độ hòa tan được cải thiện so với glucagon tự nhiên ở độ pH=4 (ví dụ, trong dung dịch đệm axetat 100mM ở độ pH=4), độ pH=5 (ví dụ, trong dung dịch đệm axetat 100mM ở độ pH=5), độ pH=6 (ví dụ, trong dung dịch đệm phosphat 100mM ở độ pH=6), độ pH=7 (ví dụ, trong dung dịch đệm phosphat 100mM ở độ pH=7), và/hoặc độ pH=7,5 (ví dụ, trong dung dịch đệm phosphat 100mM ở độ pH=7,5). Có thể thực hiện việc xác định này trong điều kiện nêu trong Ví dụ 4. Độ hòa tan ≥ 1mg/ml có thể là điều mong muốn.

Độ ổn định được cải thiện có thể cấu thành hoặc đóng góp vào độ ổn định vật lý được cải thiện và/hoặc độ ổn định hóa học được cải thiện so với glucagon tự nhiên ở người.

Độ ổn định vật lý được cải thiện có thể cấu thành hoặc đóng góp vào xu hướng kết tụ giảm, ví dụ, để tạo ra khối kết tụ hòa tan hoặc không hòa tan, ví dụ, sợi. Sự kết tụ (ví dụ, sự tạo ra sợi) có thể được xác định, ví dụ, ở nồng độ bắt đầu là 1mg/ml peptit hòa tan ở độ pH=7,5 và nhiệt độ 40°C. Khoảng thời gian thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng, ví dụ, 24 giờ, 48 giờ hoặc 96 giờ. Sự kết tụ có thể được xác định trong điều kiện nêu trong Ví dụ 5, có khuấy hoặc không khuấy.

Độ ổn định hóa học được cải thiện có thể cấu thành hoặc đóng góp vào xu hướng phân cắt hoặc thoái hóa peptit giảm trong dung dịch nước đệm, thường là khi không có hoạt tính proteaza hoặc peptiđaza tạp nhiễm. Độ ổn định có thể được xác định, ví dụ, ở nồng độ bắt đầu là 1mg/ml peptit hòa tan ở độ pH=4,0 hoặc 7,5 và nhiệt độ 40°C. Việc đánh giá này có thể là việc xác định peptit nguyên vẹn còn lại sau khi ủ trong khoảng thời gian thích hợp. Việc xác định này có thể là việc xác định độ tinh khiết của peptit nguyên vẹn như được xác định trong Ví dụ 6. Có thể thực hiện việc ủ trong khoảng thời gian thích hợp bất kỳ, ví dụ, 1 ngày, 7 ngày hoặc 14 ngày. Độ ổn định có thể được xác định trong điều kiện nêu trong Ví dụ 6.

Các phương án khác theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

hợp chất, hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó, theo sáng chế để điều trị bệnh (ví dụ, để điều trị chứng giảm glucoza-huyết cấp tính hoặc mãn tính);

dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó, theo sáng chế và chất mang dược dụng;

phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng cần chúng, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất, hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của đó, theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế;

sử dụng hợp chất, hoặc muối hoặc solvat của chúng, theo sáng chế, hoặc dược phẩm theo sáng chế, để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh (ví dụ, trong việc điều trị sự giảm glucoza-huyết cấp tính hoặc mãn tính);

cấu trúc axit nucleic (ví dụ, cấu trúc ADN hoặc ARN) mã hóa hợp chất (peptit) hoặc peptit Z theo sáng chế;

vật truyền biểu hiện chứa cấu trúc axit nucleic theo sáng chế; và

tế bào chủ chứa cấu trúc axit nucleic hoặc vật truyền biểu hiện theo sáng chế.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị bằng hợp chất hoặc phương pháp theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: chứng giảm glucoza-huyết, chứng giảm glucoza-huyết cấp, chứng giảm glucoza-huyết mạn tính, bệnh tiểu đường typ 2, chứng dung nạp glucoza không đủ, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh béo phì, bệnh tim mạch vành, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh tăng huyết áp, bệnh rối loạn mỡ máu, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh ngộ độc chất phong bế β, u đảo tụy, và bệnh Von Gierkes. Theo các phương án cụ thể, bệnh hoặc tình trạng bệnh là sự giảm glucoza-huyết. Theo các phương án nhất định, sự giảm glucoza-huyết được chọn từ nhóm bao gồm: chứng giảm glucoza-huyết do bệnh tiểu đường gây ra, sự giảm glucoza-huyết cấp tính do insulin gây ra, chứng giảm glucoza-huyết không do bệnh tiểu đường gây ra, chứng giảm glucoza-huyết do phản ứng, chứng giảm glucoza-huyết khi đói, chứng giảm glucoza-huyết do thuốc gây ra, chứng giảm glucoza-huyết do rượu gây ra, chứng giảm glucoza-huyết do sun dạ dày gây ra, và chứng giảm glucoza-huyết xảy ra trong thời kỳ mang thai.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó để điều trị chứng giảm glucoza-huyết.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là đồ thị thể hiện tác dụng của việc dùng dưới da một liều duy nhất lần lượt tá dược lỏng (PBS, độ pH=7,4), glucagon ở người (20nmol/kg thể trọng) hoặc hợp chất 14 theo sáng chế (20nmol và 60nmol/kg thể trọng) lên lượng glucoza trong máu trong thời gian 120

phút ở chuột đực Sprague-Dawley có lượng glucoza trong máu bình thường, bị bỏ đói trong thời gian 5 giờ, bị gây mê. Dữ liệu là trị số trung bình đối với SEM (n= 6/nhóm).

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được dùng trong bản mô tả này sẽ có nghĩa như được hiểu thông thường bởi chuyên gia trong lĩnh vực này. Nói chung, danh pháp được dùng kết hợp với, và kỹ thuật của, hóa học, sinh học phân tử, sinh học tế bào và ung thư, miễn dịch học, vi sinh vật học, dược học, và hóa học protein và axit nucleic, được mô tả trong bản mô tả này, là đã biết và thường được sử dụng trong lĩnh vực này.

Tất cả các công bố, patent và đơn yêu cầu cấp patent đã công bố được viện dẫn trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có mâu thuẫn, bản mô tả này, bao gồm các định nghĩa cụ thể của nó, sẽ được áp dụng.

Mỗi phương án theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được áp dụng riêng biệt hoặc kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác của sáng chế.

Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các định nghĩa sau được đưa ra đối với các thuật ngữ cụ thể, mà được sử dụng trong bản mô tả này.

Trong toàn bộ bản mô tả này, từ "chứa" hoặc các biến thể của nó sẽ được hiểu là nhằm bao hàm số nguyên (hoặc thành phần) hoặc nhóm của các số nguyên (hoặc các thành phần) được nêu, nhưng không loại trừ số nguyên (hoặc thành phần) hoặc nhóm của các số nguyên (hoặc thành phần) khác bất kỳ.

Các dạng số ít bao gồm cả dạng số nghiều trừ khi ngữ cảnh cho thấy rõ ràng có nghĩa khác.

Thuật ngữ "bao gồm" có nghĩa là "bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở". "Bao gồm" và "bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở" được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Thuật ngữ "bệnh nhân", "đối tượng", và "cá thể" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau và chỉ người hoặc động vật không phải người. Các thuật ngữ này bao gồm động vật có vú như người, động vật linh trưởng, vật nuôi (ví dụ, bò, lợn), động vật nuôi (ví dụ, chó, mèo) và động vật gặm nhấm (ví dụ, chuột và chuột nhắt).

Ngoài việc giải thích nghĩa các thuật ngữ hoặc sự diễn đạt nhất định được sử dụng trong bản mô tả này mà được đưa ra trên đây, các định nghĩa/giải thích dưới đây cũng được áp dụng:

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm chất mang hoặc chất pha loãng dược chuẩn bất kỳ, như các chất được dùng trong dược phẩm hoặc chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, qua đường phổi, qua đường trực tràng, qua mũi, tại chỗ, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong da, qua da hoặc qua âm đạo. Chất mang dược dụng dùng cho dược phẩm đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và được bộc lộ, ví dụ, trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Dược phẩm dạng lỏng thường sử dụng dung dịch nước không được đệm hoặc được đệm làm chất mang. Ví dụ, nước muối tiệt trùng hoặc nước muối được đệm phosphat (phosphate-buffered saline - PBS) ở độ pH hơi axit, hơi kiềm hoặc sinh lý có thể được sử dụng. Chất đệm pH thích hợp (một vài trong số chúng đã được đề xuất trên đây liên quan đến dược phẩm) bao gồm phosphat, xitrat, axetat, tris(hyđroxymetyl)aminometan (TRIS), axit N-tris(hyđroxymetyl)metyl-3-aminopropan-sulfonic (TAPS), amoni bicacbonat, đietanolamin, histiđin (mà thường là chất đệm được ưu tiên), arginin và lysin, cũng như hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ này còn bao hàm chất bất kỳ được liệt kê trong Dược điển Hoa Kỳ để dùng cho động vật hoặc cho người.

Thuật ngữ "muối dược dụng" được dùng trong phạm vi của sáng chế để chỉ muối mà không có hại đối với bệnh nhân hoặc đối tượng cần điều trị bởi chúng. Muối này thường là muối cộng axit hoặc muối bazơ. Muối cộng axit bao gồm muối của axit vô cơ và muối của axit hữu cơ. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về muối cộng axit thích hợp bao gồm muối hyđroclorua, muối phosphat, muối format, muối axetat, muối trifloaxetat và muối xitrat. Ví dụ về muối bazơ bao gồm muối mà cation được chọn từ ion kim loại kiềm, như natri và kali, ion kim loại kiềm thổ, như canxi, cũng như ion amoni được thế, ví dụ, loại $NR(R')_3^+$, trong đó R và R' độc lập là C_{1-6}alkyl tùy ý được thế, C_{2-6}alkenyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế. Ví dụ khác về muối dược dụng được mô tả trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985 và các phiên bản gần đây hơn, và trong tài liệu: *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*.

Thuật ngữ "solvat" trong phạm vi của sáng chế được dùng để chỉ phức với tỷ lượng xác định được tạo ra bởi chất tan (trong trường hợp này là hợp chất, hoặc muối dược dụng của nó,

theo sáng chế) và dung môi. Dung môi thích hợp (đặc biệt trong trường hợp solvat dược dụng) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, etanol và axit axetic. Solvat trong đó phân tử dung môi được đề cập là nước nói chung được gọi là "hyđrat".

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" và "liều lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong phạm vi của sáng chế (đặc biệt là trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế) để chỉ lượng hoặc liều lượng đủ để chữa bệnh, làm thuyên giảm, kìm hãm một phần hoặc theo cách khác thúc đẩy việc chữa bệnh hoặc làm lành vết thương của tình trạng bệnh lý nhất định (rối loạn, bệnh) hoặc tổn thương và, tốt hơn là, các biến chứng bắt nguồn từ đó. Lượng hoặc liều lượng hữu hiệu đối với mục đích cụ thể sẽ phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý hoặc tổn thương cũng như vào thể trọng và tình trạng chung của đối tượng hoặc bệnh nhân cần điều trị. Việc xác định lượng hoặc liều lượng thích hợp thuộc kỹ năng của thầy thuốc (hoặc bác sĩ thú y) đã được đào tạo trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ "điều trị" (cũng như "việc điều trị" và biến thể ngữ pháp khác của nó) được dùng trong phạm vi của sáng chế để chỉ phương pháp để thu được kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn. Nhằm đạt được mục đích của sáng chế, kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc làm thuyên giảm triệu chứng, việc làm giảm mức độ của bệnh, sự làm ổn định (tức là không xấu đi) của trạng thái của bệnh, trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, việc làm thuyên giảm hoặc làm giảm trạng thái của bệnh, và việc làm thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), có thể phát hiện được hoặc không phát hiện được. Thuật ngữ "điều trị" còn có thể được dùng để chỉ việc kéo dài sự sống so với sự sống được kỳ vọng khi không điều trị. "Điều trị" là sự can thiệp được thực hiện nhằm ngăn chặn sự phát triển, hoặc làm thay đổi bệnh, của rối loạn. Do đó, thuật ngữ "điều trị" được dùng để chỉ cả việc điều trị bệnh và biện pháp phòng bệnh hoặc dự phòng. Như được sử dụng trong phạm vi của biện pháp phòng bệnh hoặc dự phòng, hợp chất này không cần phải ngăn chặn hoàn toàn sự phát triển của bệnh hoặc rối loạn. Đối tượng cần điều trị bao gồm đối tượng đã bị rối loạn, cũng như đối tượng trong đó sự phát triển của rối loạn cần được ngăn chặn. "Điều trị" cũng có nghĩa việc ức chế hoặc việc làm giảm mức gia tăng mức độ bệnh lý hoặc triệu chứng (ví dụ, chứng tăng cân hoặc chứng giảm glucoza-huyết) so với khi không điều trị, và không nhất thiết phải là sự chấm dứt hoàn toàn tình trạng bệnh liên quan.

Thuật ngữ "chất chủ vận" được dùng trong phạm vi của sáng chế để chỉ chất (phối tử) mà hoạt hóa kiểu thụ thể đang được đề cập.

Trong toàn bộ bản mô tả này, các mã một ký tự và ba ký tự thông thường đối với các axit amin có trong tự nhiên được sử dụng. Trừ khi có quy định khác, sáng chế đề cập đến các dạng chất đồng phân L của các axit amin được đề cập trong bản mô tả này.

Dab(Ac): axit 4-N-axetyl-2,4-điaminobutyric, axit (2S)-4-(axetylamino)-2-amino-butanoic hoặc axit 4-(axetylamino)-2-aminobutanoic (Dạng L).

Dap(Ac): axit 3-N-axetyl-2,3-điaminopropionic hoặc axit 3-(axetylamino)-2-amino-propanoic (Dạng L)

Gln(Me): N-δ-metyl-L-glutamin

N-Me-Tyr: Tyrosin mà được metyl hóa ở nguyên tử nitơ α

N-Me-DTyr: D-Tyrosin mà được metyl hóa ở nguyên tử nitơ α

N-Me-Ser: Serin mà được metyl hóa ở nguyên tử nitơ α

N-Me-DSer: D-Serin mà được metyl hóa ở nguyên tử nitơ α

Aib: axit α-aminoisobutyric

Thuật ngữ "glucagon tự nhiên" được dùng để chỉ glucagon tự nhiên ở người có trình tự Hy-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-OH (SEQ ID NO: 1).

Trong số các trình tự được bộc lộ trong bản mô tả này có các trình tự kết hợp gốc "Hy-" ở đầu tận cùng amino (đầu tận cùng N) của trình tự, và gốc "-OH" hoặc gốc "–NH_2" ở đầu tận carboxy (đầu tận cùng C) của trình tự. Trong trường hợp này, và trừ khi có quy định khác, gốc "Hy-" ở đầu tận cùng N của trình tự đang đề cập được dùng để chỉ nguyên tử hyđro [tức là R^1 = hyđro = Hy- trong các công thức I và Ia; tương ứng với sự có mặt của nhóm amino bậc một hoặc bậc hai tự do ở đầu tận cùng N], trong khi gốc "-OH" hoặc gốc "–NH_2" ở đầu tận cùng C của trình tự lần lượt được dùng để chỉ nhóm hyđroxy [ví dụ, R^2 = OH trong các công thức I và Ia; tương ứng với sự có mặt của nhóm carboxy (COOH) ở đầu tận cùng C] hoặc nhóm amino [ví dụ, R^2 = NH_2 trong các công thức I và Ia; tương ứng với sự có mặt của nhóm amiđo ($CONH_2$) ở

đầu tận cùng C],. Trong mỗi trình tự theo sáng chế, gốc "–OH" ở đầu tận cùng C có thể được thế cho gốc "–NH_2" ở đầu tận C, và ngược lại.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro-, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là -OH hoặc -NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His, Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X25 được chọn từ Arg, Lys, His, Ile, Leu, Ala, Met, Cys, Asn, Val, Ser, Glu, Asp, Gln, Thr và (p)Tyr;

X28 được chọn từ Ser, Lys, và Glu, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt; với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro-, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là -OH hoặc -NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X25 được chọn từ Arg, Lys, His, Ile, Leu, Ala, Met, Cys, Asn, Val, Ser, Glu, Asp, Gln, Thr và (p)Tyr;

X28 được chọn từ Ser và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt;

với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST.

Theo một số phương án, ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I là như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu, N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, Phe, His và Arg;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt.

Theo một số phương án, ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X10 được chọn từ Leu và Val;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, và Val;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt. Theo một số phương án, X3 được chọn từ Dab(Ac) và Gln(Me).

Theo một số phương án, ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac), Gln(Me) hoặc His;

X4 là DAla;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

Theo một số phương án, X17 là Ala.

Theo một số phương án, X25 được chọn từ Arg, His hoặc Lys. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được thế ở vị trí 25, như các hợp chất nêu trong công bố quốc tế số WO2011/117417, mà được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Tuy nhiên, việc thế ở vị trí 25 là không cần thiết theo sáng chế để thu được độ ổn định vật lý tăng cường của chất tương tự glucagon.

Theo một số phương án, X27 được chọn từ Ser, Lys, Glu, và Asp. Theo một số phương án, X27 được chọn từ: Glu và Asp. Theo một số phương án, X27 là Glu.

Theo một số phương án, X28 và/hoặc X29 có thể là gốc axit amin không phải là các axit amin nêu trên. Theo một số phương án, việc thế có thể là việc thế ưa nước (ví dụ, Arg, Lys, Asn, His, Gln, Asp, Ser, hoặc Glu). Theo một số phương án, X28 và/hoặc X29 có thể được chọn từ: Glu, Asp, Lys, Arg, Ser, Leu, Ala và Gly. Theo một số phương án, X28 là Glu hoặc Asp. Theo một số phương án, X29 là Glu hoặc Asp. Theo một số phương án, X28 là Glu và X29 là Glu.

Theo một số phương án, X17 là Ala và X27 là Glu. Theo một số phương án, X20 là Glu và X27 là Glu. Theo một số phương án, X17 là Ala, X20 là Glu, và X27 là Glu. Theo một số phương án, X16 là Aib và X27 là Glu. Theo một số phương án, X16 là Aib, X21 là Ser, và X27 là Glu. Theo một số phương án, X16 là Aib, X21 là Ser, X27 là Glu, và X28 là Ser.

Ngoài khả năng thế gốc axit amin ở vị trí 3 (X3) trong công thức Ia bằng gốc axit amin được chọn từ His, Pro, Dab(Ac) và Gln(Me), vị trí 3 cũng có thể được thế bằng chất tương tự glutamin, mà thường là axit amin không có trong tự nhiên (tức là axit amin không có trong tự nhiên ở protein của động vật có vú) như Dap(Ac) [tức là X3 = Dap(Ac)]. Tuy nhiên, trong tất cả các định nghĩa nêu trong bản mô tả này, sáng chế còn gồm hợp chất được xác định bằng cùng công thức chung, nhưng trong đó Dap(Ac) là không được phép ở X3.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 2)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET	(SEQ ID NO: 3)
HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 4)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST	(SEQ ID NO: 5)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT	(SEQ ID NO: 6)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST	(SEQ ID NO: 7)
HSQGTFTSDYSRYLESARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 8)
HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 9)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 10)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 11)
HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 12)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 13)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES	(SEQ ID NO: 14)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 15)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 16)
HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 17)
HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 18)
HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 19)
HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 20)
HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 21)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 22)
HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 23)
HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 24)
HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 25)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 26)
HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 27)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT	(SEQ ID NO: 28)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST	(SEQ ID NO: 29)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT	(SEQ ID NO: 30)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA	(SEQ ID NO: 31)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 32)
HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 33)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT	(SEQ ID NO: 34)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST	(SEQ ID NO: 35)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST	(SEQ ID NO: 36)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET	(SEQ ID NO: 37)
HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 38)
HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 39)
HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 40)

và

HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 41).

Hợp chất cụ thể theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST-OH	Hợp chất 1;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET-OH	Hợp chất 2;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST-OH	Hợp chất 3;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST-OH	Hợp chất 4;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT-OH	Hợp chất 5;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST-OH	Hợp chất 6;
Hy-HSQGTFTSDYSRYLESARAEDFVKWLEST-OH	Hợp chất 7;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST-OH	Hợp chất 8;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST-OH	Hợp chất 9;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST-OH	Hợp chất 10;
Hy-HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST-OH	Hợp chất 11;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST-OH	Hợp chất 12;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES-OH	Hợp chất 13;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST-OH	Hợp chất 14;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH	Hợp chất 15;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST-OH	Hợp chất 16;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST-OH	Hợp chất 17;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST-OH	Hợp chất 18;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST-OH	Hợp chất 19;
Hy-HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH	Hợp chất 20;
Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH	Hợp chất 21;
Hy-HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH	Hợp chất 22;
Hy-HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH	Hợp chất 23;
Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2	Hợp chất 24;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST-OH Hợp chất 25;

Hy-HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH Hợp chất 26;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT-OH Hợp chất 27;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST-OH Hợp chất 28;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT-OH Hợp chất 29;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA-OH Hợp chất 30;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2 Hợp chất 31;

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH Hợp chất 32;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT-OH Hợp chất 33;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST-OH Hợp chất 34;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST-OH Hợp chất 35;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET-OH Hợp chất 36;

Hy-HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH Hợp chất 37;

Hy-HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2 Hợp chất 38;

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH Hợp chất 39;

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2 Hợp chất 40;

Hy-HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2 Hợp chất 41;

và muối và solvat dược dụng của nó.

Mỗi hợp chất cụ thể thuộc nhóm sau (peptit), và muối và solvat dược dụng của nó, theo sáng chế cũng tạo ra phương án cụ thể của sáng chế. Do đó, theo một phương án hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSRYLESARAEDFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác nữa, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức:

Hy-HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều cầu nội phân tử bên trong trình tự peptit. Mỗi cầu này được tạo ra giữa các mạch bên của hai gốc axit amin trong trình tự mà

thường được phân cách bằng ba gốc axit amin khác (tức là giữa mạch bên của axit amin A và mạch bên của axit amin A+4).

Ví dụ, cầu này có thể được tạo ra giữa các mạch bên của các cặp gốc axit amin 12 và 16, 16 và 20, 20 và 24, hoặc 24 và 28. Hai mạch bên đang được đề cập có thể được nối với nhau thông qua tương tác ion, hoặc thông qua liên kết cộng hóa trị. Do đó, các cặp gốc axit amin này có thể, ví dụ, chứa mạch bên tích điện trái dấu có khả năng tạo ra cầu muối hoặc tạo ra tương tác ion. Trong trường hợp này, một gốc trong số các gốc axit amin đang được đề cập có thể, ví dụ, là Glu hoặc Asp, trong khi gốc axit amin đang được đề cập kia có thể, ví dụ, là Lys hoặc Arg. Việc bắt cặp Lys và Glu hoặc Lys và Asp cũng có thể khiến tạo ra vòng lactam.

Dược phẩm

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất (hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó) theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm này có thể được điều chế theo kỹ thuật thông thường, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995.

Dược phẩm lỏng theo các phương án nhất định của sáng chế có thể chứa hợp chất theo sáng chế ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01mg/ml đến 25mg/ml, như nằm trong khoảng từ 1mg/ml đến 10mg/ml, ví dụ nằm trong khoảng từ 1mg/ml đến 5mg/ml. Theo một số phương án, dược phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 10,0. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa hệ chất đệm, (các) chất bảo quản, (các) chất đẳng trương, (các) chất làm ổn định tạo chelat và/hoặc (các) chất hoạt động bề mặt. Dược phẩm lỏng theo các phương án đặc biệt hữu dụng của sáng chế là dược phẩm chứa nước, tức là chế phẩm chứa nước. Chế phẩm này có thể ở dạng dung dịch nước hoặc huyền phù nước. Dược phẩm chứa nước theo phương án được ưu tiên của sáng chế là dung dịch nước. Trong phạm vi của sáng chế, thuật ngữ "dược phẩm chứa nước" thường dùng để chỉ dược phẩm chứa nước với lượng ít nhất là 50% khối lượng (50% khối lượng/khối lượng). Tương tự, thuật ngữ "dung dịch nước" thường được dùng để chỉ dung dịch chứa nước với lượng ít nhất là 50% khối lượng/khối lượng, và thuật ngữ "huyền phù nước" được dùng để chỉ huyền phù chứa nước với lượng ít nhất là 50% khối lượng/khối lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế là dung dịch nước chứa hợp chất (hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó) theo sáng chế ở nồng độ là 0,1mg/ml

hoặc cao hơn, cùng với chất đệm, dược phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 2,0 đến 10,0, như độ pH nằm trong khoảng từ 6,0 đến 8,5, ví dụ nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,5, như nằm trong khoảng từ 7,0 đến 8,5, hoặc nằm trong khoảng từ 6,5 đến 8,0.

Dược phẩm theo phương án khác của sáng chế có độ pH là độ pH được chọn từ nhóm gồm bao gồm 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8,0, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9,0, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,8, 9,9, và 10,0. Độ pH của dược phẩm này có thể là ít nhất 1 đơn vị độ pH từ (tức là cao hơn hoặc thấp hơn so với) điểm đẳng điện của hợp chất cấu thành sáng chế, như ít nhất 2 đơn vị pH từ (tức là cao hơn hoặc thấp hơn so với) điểm đẳng điện của hợp chất tương tự glucagon theo sáng chế.

Theo các phương án khác của sáng chế về dược phẩm chứa chất đệm, dung dịch đệm hoặc chất đệm được chọn từ nhóm bao gồm: dung dịch đệm axetat (ví dụ, natri axetat), natri cacbonat, xitrat (ví dụ, natri xitrat), glyxylglyxin, histiđin, glyxin, lysin, arginin, phosphat (ví dụ, được chọn trong số natri đihyđro phosphat, đinatri hyđro phosphat và trinatri phosphat), TRIS (tức là, tris(hyđroxymetyl)aminometan), HEPES (tức là, axit 4-(2-hyđroxyetyl)-1- piperazin-etansulfonic), BICINE (tức là, N,N-bis(2-hyđroxyetyl)glyxin), và TRICINE (tức là, N-[tris(hyđ-roxymetyl)metyl]glyxin), cũng như chất đệm sucxinat, malat, maleat, fumarat, tartrat, và aspartat, và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa chất bảo quản dược dụng. Chất bảo quản thích hợp bao gồm chất bảo quản được chọn từ nhóm bao gồm: phenol, o-cresol, m-cresol, p-cresol, metyl p-hyđroxybenzoat, etyl p-hyđroxybenzoat, propyl p-hyđroxybenzoat, butyl p-hyđroxybenzoat, 2-phenoxyetanol, 2-phenyletanol, rượu benzyl, etanol, clobutanol, thiomerosal, bronopol, axit benzoic, imidure, clohexidin, natri đehyđroaxetat, clocresol, benzethoni clorua, clophenesin [tức là 3-(p-clophenoxy)propan-1,2-diol] và hỗn hợp của chúng. Chất bảo quản có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1mg/ml đến 30mg/ml, như nằm trong khoảng từ 0,1mg/ml đến 20mg/ml (ví dụ, nằm trong khoảng từ 0,1mg/ml đến 5mg/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 5mg/ml đến 10mg/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 10mg/ml đến 20mg/ml) trong dược phẩm lỏng cuối cùng. Việc sử dụng chất bảo quản trong dược phẩm là đã

biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Liên quan đến vấn đề này, tham khảo tài liệu: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995.

Theo các phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa chất đẳng trương (tức là, chất dược dụng mà được đưa vào dược phẩm nhằm mục đích khiến cho dược phẩm này trở nên đẳng trương). Theo một số phương án, dược phẩm này được dùng cho đối tượng bằng cách tiêm. Chất đẳng trương thích hợp bao gồm các chất được chọn từ nhóm bao gồm: muối (ví dụ, natri clorua), đường và rượu đường, axit amin (bao gồm glyxin, arginin, lysin, isoleuxin, axit aspartic, tryptophan và threonin), alditol (bao gồm glyxerol, propylenglycol (tức là 1,2-propandiol), 1,3-propandiol và 1,3-butandiol), polyetylen glycol (bao gồm PEG400) và hỗn hợp của chúng. Đường thích hợp bao gồm monosacarit, đisacarit và polysacarit, và glucan hòa tan trong nước, như fructoza, glucoza, manoza, sorboza, xyloza, maltoza, lactoza, sucroza, trehaloza, đextran, pululan, đextrin, xyclođextrin, tinh bột hòa tan, tinh bột hyđroxyetyl và muối natri carboxymetylxenluloza. Theo một số phương án, sucroza có thể được sử dụng. Rượu đường thích hợp bao gồm hyđrocacbon có 4 đến 8 nguyên tử cacbon (C_4-C_8) được hyđroxyl hóa, bao gồm manitol, sorbitol, inositol, galaxititol, dulxitol, xylitol và arabitol. Theo một số phương án, manitol có thể được sử dụng. Đường hoặc rượu đường nêu trên có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp. Không có giới hạn cố định về lượng chất đẳng trương được sử dụng, miễn là nó hòa tan trong chế phẩm dạng lỏng, tạo ra sự đẳng trương và không ảnh hưởng bất lợi đến độ ổn định của dược phẩm này. Nồng độ của chất đẳng trương (ví dụ đường hoặc rượu đường) trong dược phẩm lỏng cuối cùng có thể, ví dụ, nằm trong khoảng từ 1mg/ml đến 150mg/ml, như từ 1mg/ml đến 50mg/ml. Theo các phương án cụ thể, nồng độ có thể nằm trong khoảng từ 1mg/ml đến 7mg/ml, hoặc từ 8mg/ml đến 24mg/ml, hoặc từ 25mg/ml đến 50mg/ml. Việc sử dụng chất đẳng trương trong dược phẩm là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Liên quan đến vấn đề này, xem tài liệu: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995.

Theo các phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa chất tạo chelat. Chất tạo chelat thích hợp bao gồm muối của axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA), axit xitric hoặc axit aspartic, và hỗn hợp của chúng. Thích hợp, nếu chất tạo chelat có thể có mặt trong dược phẩm lỏng cuối cùng ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1mg/ml đến 5mg/ml, như nằm trong khoảng từ 0,1mg/ml đến 2mg/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 2mg/ml đến 5mg/ml. Việc sử dụng chất tạo chelat trong

dược phẩm là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Liên quan đến vấn đề này, xem tài liệu: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995.

Theo các phương án khác của sáng chế, dược phẩm chứa chất làm ổn định. Việc sử dụng chất làm ổn định trong dược phẩm là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này, và liên quan đến vấn đề này xem tài liệu: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995. Dược phẩm đặc biệt hữu dụng theo sáng chế là dược phẩm lỏng được làm ổn định bằng thành phần có hoạt tính điều trị bệnh là hợp chất theo sáng chế (ví dụ, peptit theo sáng chế) mà theo cách khác có thể có khả năng thể hiện sự hình thành khối kết tụ trong quá trình bảo quản trong môi trường lỏng. Liên quan đến vấn đề này, thuật ngữ "hình thành khối kết tụ" được dùng để chỉ sự tương tác vật lý giữa các phân tử peptit mà dẫn đến sự tạo ra tập hợp lớn hơn mà trải qua một vài mức độ kết tủa nhìn thấy được ra khỏi dung dịch. Thuật ngữ "trong quá trình bảo quản trong môi trường lỏng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc bảo quản dược phẩm lỏng mà, ngay sau khi bào chế, không cần phải cho đối tượng dùng ngay lập tức. Thay vào đó, sau khi bào chế, nó có thể được đóng gói để bảo quản, ở dạng lỏng, ở trạng thái kết đông, hoặc ở dạng khô để sau đó hoàn nguyên thành dạng lỏng hoặc dạng khác thích hợp để cho đối tượng dùng. Thuật ngữ "dạng khô" được dùng trong bản mô tả này để chỉ dược phẩm hoặc chế phẩm lỏng ban đầu mà đã được làm khô bằng cách làm đông khô (tức là làm đông khô nhanh), bằng cách sấy phun hoặc bằng cách làm khô bằng không khí. Hiện tượng tạo ra khối kết tụ bởi peptit trong quá trình bảo quản dược phẩm lỏng chứa nó có thể ảnh hưởng bất lợi đến hoạt tính sinh học của peptit đang được đề cập, dẫn đến sự mất tính công hiệu của dược phẩm này. Hơn nữa, sự tạo ra khối kết tụ có thể gây ra các vấn đề khác, như tắc nghẽn ống, màng, hoặc bơm nếu dược phẩm chứa peptit này được dùng bằng cách sử dụng dụng cụ tiêm. Do đó, peptit theo sáng chế có thể có ích trong việc giải quyết các vấn đề này.

Ví dụ về chất làm ổn định thích hợp để kết hợp trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau: các axit amin ở dạng bazơ tự do hoặc dạng muối, ví dụ các axit amin mang mạch bên tích điện, như arginin, lysin, axit aspartic hoặc axit glutamic, hoặc các axit amin như glyxin hoặc metionin (trong đó sự kết hợp của metionin có thể biểu hiện thêm sự oxy hóa của gốc metionin trong peptit có ít nhất một gốc metionin nhạy với sự oxy hóa này); các polyme nhất định (ví dụ, polyetylen glycol (như PEG 3350), rượu polyvinyl (PVA), polyvinylpyroliđon (PVP), và carboxy-/hyđroxyxenluloza và dẫn xuất của chúng); xyclođextrin;

chất chứa lưu huỳnh (như monothioglyxerol, axit thioglycolic và 2-metylthioetanol); và chất hoạt động bề mặt (như chất hoạt động bề mặt không ion, bao gồm chất hoạt động bề mặt không ion thuộc loại Poloxamer hoặc Polysorbate (Tween). Việc sử dụng chất hoạt động bề mặt trong dược phẩm là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Liên quan đến vấn đề này, xem tài liệu: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995.

Các dạng bổ sung của các thành phần cũng có thể có mặt trong dược phẩm theo sáng chế. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về nhóm của các thành phần này bao gồm chất thấm ướt, chất nhũ tương, chất chống oxy hóa, chất độn, tá dược lỏng dầu và protein (ví dụ, albumin huyết thanh người hoặc gelatin).

Dược phẩm theo sáng chế có thể được cho bệnh nhân cần điều trị này dùng ở các vị trí khác nhau, ví dụ, dùng ở các vị trí mà tránh sự hấp thụ, như ở động mạch hoặc tĩnh mạch hoặc ở tim, và ở các vị trí mà bao gồm sự hấp thụ, như ở da, dưới da, ở cơ hoặc ở bụng. Nói chung hơn, việc dùng dược phẩm theo sáng chế có thể theo nhiều đường dùng khác nhau, như hoặc ví dụ ngoài đường tiêu hóa, biểu bì, da hoặc qua da. Theo một số phương án, các đường dùng khác như qua đường lưỡi, dưới lưỡi, má, miệng, âm đạo hoặc trực tràng có thể là hữu dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng ở nhiều dạng liều khác nhau, ví dụ dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương, và hữu dụng là trong chế phẩm của hệ phân phối thuốc giải phóng có kiểm soát, duy trì, kéo dài, trễ hoặc chậm. Cụ thể hơn, dược phẩm theo sáng chế là hữu dụng, nhưng không chỉ, đối với hệ giải phóng có kiểm soát và giải phóng duy trì, đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Liên quan đến vấn đề này, cũng có thể xem tài liệu: *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release* (Wise, D.L., ed., Marcel Dekker, New York, 2000) và *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* vol. 99: *Protein Formulation and Delivery* (MacNally, E.J., ed., Marcel Dekker, New York, 2000).

Việc dùng (dược phẩm lỏng theo sáng chế) ngoài đường tiêu hóa có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách dùng dưới da, trong cơ, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch bằng cách tiêm bằng bơm tiêm, thích hợp là bơm tiêm dạng bút. Theo cách khác, việc dùng ngoài ruột có thể thực hiện bằng bơm truyền, ví dụ, ở dạng dụng cụ hoặc hệ thiết bị do đối tượng hoặc bệnh nhân mang theo và gồm bình chứa chứa dược phẩm lỏng theo sáng chế và bơm truyền để cho đối tượng hoặc bệnh nhân phân phối/dùng dược phẩm, hoặc ở dạng dụng cụ được thu nhỏ tương ứng thích hợp để cấy trong cơ thể của đối tượng hoặc bệnh nhân.

Thuật ngữ "dược phẩm đã được làm ổn định" được dùng trong bản mô tả này để chỉ dược phẩm có độ ổn định vật lý gia tăng, độ ổn định hóa học gia tăng hoặc độ ổn định vật lý và hóa học gia tăng. Thuật ngữ "độ ổn định vật lý" được dùng trong bản mô tả này để chỉ số đo xu hướng của peptit (ví dụ, hợp chất theo sáng chế) trong việc tạo ra khối kết tụ hòa tan hoặc không hòa tan của peptit, ví dụ, do peptit chịu tác động của các thay đổi thất thường và/hoặc tương tác với mặt phân cách và bề mặt mà làm mất ổn định, như bề mặt và mặt phân cách kỵ nước. Độ ổn định vật lý của chế phẩm chứa peptit trong nước có thể được đánh giá bằng cách kiểm tra bằng mắt và/hoặc đo độ đục trước khi dược phẩm chứa đầy trong vật chứa thích hợp (ví dụ, hộp chứa hoặc lọ), chịu tác động của áp lực cơ học/vật lý (ví dụ, khuấy trộn) ở các nhiệt độ khác nhau trong các khoảng thời gian khác nhau. Dược phẩm này có thể được phân loại là không ổn định về mặt vật lý đối với sự kết tụ peptit khi nó thể hiện độ đục nhìn thấy được. Theo cách khác, độ đục của dược phẩm này có thể được đánh giá bằng cách đo độ đục đơn giản đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Độ ổn định vật lý của dược phẩm chứa peptit trong nước có thể cũng được đánh giá bằng cách sử dụng chất đóng vai trò làm mẫu dò quang phổ của trạng thái cấu hình riêng của peptit. Tốt hơn, nếu mẫu dò là phân tử nhỏ mà ưu tiên liên kết với cấu hình riêng không tự nhiên của peptit. Một ví dụ về mẫu dò quang phổ phân tử nhỏ này là Thioflavin T, mà là thuốc nhuộm huỳnh quang đã được sử dụng rộng rãi để phát hiện sợi dạng tinh bột. Khi có mặt sợi, và có lẽ cũng có mặt cấu hình peptit khác, Thioflavin T tạo ra điểm cực đại kích thích mới ở bước sóng khoảng 450nm và sự phát xạ được tăng cường ở bước sóng khoảng 482nm khi được liên kết với dạng sợi của peptit. Thioflavin T không liên kết về cơ bản là không phát huỳnh quang ở chiều dài bước sóng đang được đề cập.

Thuật ngữ "độ ổn định hóa học" được dùng trong bản mô tả này để chỉ độ ổn định của peptit đối với sự thay đổi hóa học cộng hóa trị trong cấu trúc peptit mà dẫn đến sự tạo ra sản phẩm thoái hóa hóa học hiệu nghiệm sinh học có khả năng thấp hơn và/hoặc khả năng gây miễn dịch gia tăng so với cấu trúc peptit tự nhiên. Các sản phẩm thoái hóa hóa học khác nhau có thể được tạo ra, tùy thuộc vào loại và bản chất chi tiết của peptit tự nhiên và môi trường mà peptit này được tiếp xúc. Trong thực tế, sự triệt tiêu thoái hóa hóa học trong chế phẩm chứa peptit nhìn chung không thể tránh được hoàn toàn, và sự tạo ra lượng gia tăng sản phẩm thoái hóa hóa học thường được quan sát thấy trong quá trình bảo quản và sử dụng chế phẩm đó, mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết. Nhiều peptit nhạy cảm với quy trình thoái hóa, trong đó nhóm amit mạch bên ở các gốc glutaminyl hoặc asparaginyl bị thủy phân để tạo ra axit carboxylic tự do.

Các chu trình thoái hóa khác bao gồm sự tạo ra của sản phẩm chuyển hóa có khối lượng phân tử cao, trong đó hai hoặc nhiều phân tử peptit được liên kết cộng hóa trị với nhau thông qua các tương tác chuyển amit và/hoặc đisulfua, dẫn đến sự tạo ra các sản phẩm thoái hóa oligome và polyme liên kết cộng hóa trị (ví dụ, xem tài liệu: *Stability of Protein Pharmaceuticals*, Ahern. T.J. and Manning M.C., Plenum Press, New York 1992). Sự oxy hóa (ví dụ, gốc metionin) là dạng khác của sự thoái hóa hóa học peptit. Độ ổn định hóa học của dược phẩm chứa peptit có thể được đánh giá bằng cách đo lượng sản phẩm thoái hóa hóa học ở các thời điểm khác nhau sau khi bộc lộ với các điều kiện môi trường khác nhau (ví dụ, sự tạo ra sản phẩm thoái hóa thường có thể được tăng tốc bằng cách làm tăng nhiệt độ). Lượng mỗi sản phẩm thoái hóa cụ thể có thể được xác định bằng cách tách sản phẩm thoái hóa trên cơ sở kích thước và/hoặc điện tích phân tử bằng cách sử dụng các kỹ thuật sắc ký khác nhau (ví dụ, SEC-HPLC và/hoặc RP-HPLC).

Tính không ổn định hóa học của glucagon thực chất ở độ pH thấp chủ yếu là do sự đồng phân hóa và sự phân cắt các gốc axit aspartic, sự khử amit của các gốc glutamin và sự oxy hóa metionin. Nói chung, sự khử amit Asn và Gln xảy ra ở độ pH cao, với tỷ lệ đáng kể ở độ pH sinh lý ở độ pH khoảng 7,4 thông qua sản phẩm trung gian vòng imit dạng vòng mà có thể mở ra để lần lượt tạo ra L-Asp và L-isoAsp hoặc L-Glu và L-isoGlu. Sản phẩm trung gian imit dạng vòng cũng có thể dẫn đến sự tạo ra lượng nhỏ chất đồng phân D tương ứng, cho thấy sự raxemic hóa chậm của imit dạng vòng.

Ở trị số độ pH thấp hơn độ pH sinh lý, tốc độ của sự khử amit của Asn và Gln giảm, nhưng tốc độ tạo ra imit dạng vòng từ Asp và Glu, và do đó sự đồng phân hóa, gia tăng theo mức độ giảm độ pH. Mức độ tạo ra imit dạng vòng cao nhất ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 6. Mức độ tạo ra sản phẩm trung gian imit dạng vòng có thể cũng dẫn đến sự phân cắt trình tự peptit.

Do đó, như nêu trên, thuật ngữ "dược phẩm được làm ổn định" có thể được dùng để chỉ dược phẩm có độ ổn định vật lý gia tăng, hoặc độ ổn định hóa học gia tăng, hoặc độ ổn định vật lý và hóa học gia tăng. Nhìn chung, dược phẩm cần phải ổn định trong quá trình và bảo quản (phù hợp với điều kiện sử dụng và bảo quản được khuyến nghị) ít nhất là đến ngày hết hạn quy định.

Theo các phương án nhất định của sáng chế (ví dụ, dược phẩm dạng lỏng), dược phẩm ổn định trong thời gian ít nhất là 2 tuần khi sử dụng và trong thời gian ít nhất là 6 tháng khi bảo quản. Theo các phương án khác, dược phẩm ổn định trong thời gian ít nhất là 2 tuần khi sử dụng và trong thời gian ít nhất là một năm khi bảo quản. Theo các phương án khác nữa, dược phẩm ổn định trong thời gian ít nhất là 2 tuần khi sử dụng và trong thời gian ít nhất là hai năm khi bảo quản. Theo phương án khác, dược phẩm ổn định trong thời gian ít nhất là 4 tuần khi sử dụng và trong thời gian ít nhất là hai năm khi bảo quản, hoặc thậm chí là trong thời gian ít nhất là 4 tuần khi sử dụng và trong thời gian hơn 3 năm khi bảo quản. Dược phẩm này theo các phương án đặc biệt hữu dụng của sáng chế ổn định trong thời gian ít nhất là 6 tuần khi sử dụng và trong thời gian ít nhất là 3 năm khi bảo quản. Liên quan đến vấn đề này, thuật ngữ "sử dụng" trong đoạn này được dùng để chỉ việc lấy dược phẩm ra khỏi nơi bảo quản để sử dụng dược phẩm đó nhằm mục đích điều trị bệnh, và bằng cách đó khiến cho nó tiếp xúc với các điều kiện môi trường thay đổi (các điều kiện về ánh sáng, tối, nhiệt độ, khuấy trộn, v.v.), trong khi đó thuật ngữ "bảo quản" trong đoạn này được dùng để chỉ việc bảo quản trong điều kiện không khuấy trộn trong tủ lạnh hoặc máy ướp lạnh ở nhiệt độ không cao hơn khoảng 5°C. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu giới hạn thông thường của điều kiện sử dụng và bảo quản mà dược phẩm này có thể được trải qua.

Axit nucleic, vật truyền biểu hiện và tế bào chủ

Sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic (ví dụ phân tử axit nucleic phân lập được) mã hóa hợp chất theo sáng chế, hoặc trình tự peptit Z của hợp chất theo sáng chế.

Cần phải hiểu rằng hợp chất theo sáng chế, hoặc trình tự peptit Z, có thể thường chỉ được mã hóa bằng trình tự axit nucleic khi trình tự peptit Z chỉ chứa các axit amin có trong tự nhiên, tức là hai mươi axit amin mà có trong tự nhiên trong protein của động vật có vú.

Như đã nêu trên, sáng chế đề xuất, không kể các đối tượng khác, vật truyền biểu hiện chứa trình tự cấu trúc axit nucleic theo sáng chế, tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều trình tự để định hướng sự biểu hiện của nó, và đề cập đến tế bào chủ chứa vật truyền biểu hiện theo sáng chế. Tốt hơn là, tế bào chủ có khả năng biểu hiện và tiết hợp chất theo sáng chế hoặc hợp chất có trình tự peptit Z của hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế, trong đó phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ theo sáng chế trong điều kiện thích hợp để biểu hiện hợp chất và tinh chế hợp

chất đã được sản sinh ra. Theo cách khác, phương pháp này có thể bao gồm bước biểu hiện hợp chất có trình tự peptit Z của hợp chất theo sáng chế, và sau đó cải biến đầu tận cùng N và/hoặc đầu tận cùng C để thu được hợp chất theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất (i) axit nucleic theo sáng chế, (ii) vật truyền biểu hiện theo sáng chế, và (iii) tế bào chủ có khả năng biểu hiện và tùy ý tiết hợp chất theo sáng chế, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh. Axit nucleic, vật truyền biểu hiện và tế bào chủ có thể được sử dụng để điều trị rối loạn bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này mà có thể được điều trị bằng chính hợp chất theo sáng chế. Do đó, liên quan đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc việc sử dụng để điều trị bệnh bất kỳ của nó, cần phải hiểu là bao hàm việc sử dụng tương đương axit nucleic, vật truyền biểu hiện hoặc tế bào chủ theo sáng chế, trừ khi có quy định khác.

Tổng hợp peptit

Peptit theo sáng chế có thể được sản xuất theo phương pháp tổng hợp hóa học chuẩn, hoặc bằng cách sử dụng hệ biểu hiện tái tổ hợp, hoặc theo phương pháp đã biết thích hợp khác bất kỳ. Do đó, chất tương tự glucagon có thể được tổng hợp theo rất nhiều phương pháp, bao gồm, không kể các phương pháp khác, phương pháp bao gồm bước:

(a) tổng hợp peptit theo phương pháp pha rắn hoặc pha lỏng, từng bước hoặc bằng tổ hợp mảnh, và phân lập và tinh chế sản phẩm peptit cuối cùng; hoặc

(b) biểu hiện cấu trúc axit nucleic mà mã hóa peptit trong tế bào chủ, và thu gom sản phẩm biểu hiện từ môi trường nuôi cấy tế bào chủ; hoặc

(c) biểu hiện *in vitro* không thông qua tế bào đối với cấu trúc axit nucleic mà mã hóa peptit, và thu gom sản phẩm biểu hiện;

hoặc áp dụng theo cách kết hợp bất kỳ các phương pháp như nêu ở các bước (a), (b) và (c) để thu được các mảnh của peptit, sau đó kết hợp (ví dụ, nối) các mảnh để thu được peptit hoàn chỉnh, và thu gom peptit.

Có thể tốt hơn là tổng hợp hợp chất theo sáng chế theo phương pháp tổng hợp peptit pha rắn hoặc pha lỏng, phương pháp đó là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp peptit. Liên quan đến vấn đề này cũng có thể xem tài liệu, ví dụ, WO 98/11125 và Fields, G.B. et al., 2002, "*Principles and practice of solid-phase peptide synthesis*" trong tài liệu: *Synthetic Peptides* (2nd Edition), và các ví dụ nêu trong bản mô tả này.

Để biểu hiện tái tổ hợp, cấu trúc axit nucleic theo sáng chế có thể được cài xen vào trong vật truyền thích hợp để tạo ra vật truyền tách dòng hoặc biểu hiện mang cấu trúc axit nucleic theo sáng chế (vật truyền này cũng tạo ra khía cạnh của sáng chế). Vật truyền này có thể, tùy thuộc vào mục đích và loại ứng dụng, ở dạng plasmit, phagơ, cosmit, nhiễm sắc thể nhỏ, hoặc virut, nhưng ADN trần mà chỉ được biểu hiện tạm thời trong các tế bào nhất định cũng có thể là vật truyền quan trọng. Vật truyền tách dòng và biểu hiện được ưu tiên (vật truyền plasmit) theo sáng chế có khả năng sao chép, bằng cách đó có thể có số lượng bản sao lớn để biểu hiện ở mức độ cao hoặc sao chép ở mức độ cao để sau đó tách dòng.

Nhìn chung, vật truyền biểu hiện có thể có chứa các đặc điểm sau theo hướng 5'→3' và được liên kết linh hoạt: gen khởi đầu để điều khiển sự biểu hiện của mảnh axit nucleic theo sáng chế, tùy ý trình tự axit nucleic mã hóa peptit dẫn để khiến cho có thể tiết (vào pha ngoại bào hoặc, nếu có thể, vào tế bào chất), mảnh axit nucleic mã hóa peptit theo sáng chế, và tùy ý trình tự axit nucleic mã hóa gen kết thúc. Vật truyền biểu hiện cũng có thể có chứa các đặc điểm bổ sung như gen đánh dấu chọn lọc và điểm mở đầu sao chép. Khi hoạt động với vật truyền biểu hiện trong chủng sản xuất hoặc dòng tế bào, có thể tốt hơn là vật truyền này có khả năng hợp nhất vào hệ gen của tế bào chủ. Chuyên gia trong lĩnh vực đã biết vật truyền thích hợp, và có khả năng thiết kế vật truyền theo các yêu cầu cụ thể đang được đề cập.

Vật truyền theo sáng chế có thể được sử dụng để biến nạp tế bào chủ nhằm sản xuất hợp chất theo sáng chế. Tế bào được biến nạp này, mà cũng là phương án theo sáng chế, có thể là tế bào hoặc dòng tế bào được nuôi cấy dùng để nhân giống các mảnh axit nucleic và vật truyền theo sáng chế, hoặc có thể được sử dụng để sản xuất peptit tái tổ hợp theo sáng chế.

Theo một số phương án, tế bào đã được biến nạp theo sáng chế là vi sinh vật như vi khuẩn (ví dụ, các loài *Escherichia* (ví dụ, *E. coli*), *Bacillus* (ví dụ, *B. subtilis*), *Salmonella* hoặc *Mycobacterium* (tốt hơn là không gây bệnh, ví dụ, *M. bovis* BCG), nấm men (ví dụ, *Saccharomyces cerevisiae* hoặc *Pichia pastoris*), hoặc động vật nguyên sinh. Theo cách khác, tế bào đã được biến nạp có thể có nguồn gốc từ sinh vật đa bào, ví dụ, tế bào có thể là tế bào nấm, tế bào côn trùng, tế bào tảo, tế bào thực vật, hoặc tế bào động vật như tế bào động vật có vú. Để tách dòng và/hoặc biểu hiện tối ưu, tế bào đã được biến nạp có thể có khả năng sao chép cấu trúc axit nucleic theo sáng chế. Tế bào biểu hiện cấu trúc axit nucleic là các phương án hữu

dụng của sáng chế, và có thể được sử dụng để sản xuất peptit theo sáng chế ở quy mô nhỏ hoặc quy mô lớn.

Khi sản xuất peptit theo sáng chế bằng tế bào đã được biến nạp, có lợi nếu, mặc dù không nhất thiết, sản phẩm biểu hiện được tiết vào môi trường nuôi cấy.

Hiệu quả

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận glucagon.

Việc liên kết của hợp chất thích hợp với thụ thể glucagon (Glu hay GCG) có thể được sử dụng làm chỉ báo về hoạt tính chủ vận. Theo phương án thay thế, thử nghiệm sinh học mà đo mức độ phát tín hiệu nội bào gây ra bởi liên kết của hợp chất với thụ thể cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, sự hoạt hóa của thụ thể glucagon bằng thụ thể chủ vận glucagon sẽ kích thích sự tạo ra adenosin 3',5' monophosphat mạch vòng (cyclic adenosine 3',5' monophosphate - cAMP) của tế bào. Do đó, sự sản sinh cAMP trong tế bào thích hợp biểu hiện thụ thể này có thể được sử dụng để điều chỉnh hoạt tính thụ thể.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ biết định dạng thử nghiệm thích hợp, và các ví dụ được nêu dưới đây. Để làm ví dụ, thử nghiệm này có thể sử dụng thụ thể glucagon ở người (GCG-R) có số hiệu nộp lưu lần đầu GI:4503947 (NP_000151.1) hoặc có số hiệu nộp lưu lần đầu P47871. Liên quan đến vấn đề này, chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nếu các trình tự của tiền protein được đề cập đến, thử nghiệm này có thể sử dụng protein trưởng thành thiếu trình tự tín hiệu. Tế bào thích hợp thường là tế bào động vật có vú, ví dụ tế bào của động vật gặm nhấm hoặc linh trưởng, ví dụ, tế bào của chuột nhắt, chuột hoặc chuột đồng, hoặc tế bào của người như tế bào HEK293. Chúng có thể biểu hiện thụ thể glucagon nội sinh của chúng hoặc có thể được thiết kế để biểu hiện thụ thể glucagon (ví dụ có trình tự của người nêu trên). Thử nghiệm này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng nguyên liệu và điều kiện nêu trong Ví dụ 3.

Trị số EC_{50} có thể được dùng làm số đo xu hướng chất chủ vận trong thụ thể nhất định, trị số EC_{50} là số đo của nồng độ hợp chất cần để đạt được một nửa hoạt tính lớn nhất của hợp chất đối với thụ thể đang được đề cập trong thử nghiệm cụ thể.

Sử dụng để điều trị bệnh

Hợp chất (và muối dược dụng hoặc solvat của nó) theo sáng chế, cũng như dược phẩm theo sáng chế, có thể là hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa nhiều tình trạng bệnh lý

hoặc rối loạn. Tùy ý, hợp chất (và muối dược dụng hoặc solvat của chúng) có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh bổ sung. Do đó, việc sử dụng để điều trị bệnh thích hợp bao gồm: điều trị hoặc ngăn ngừa chứng giảm glucoza-huyết (cả cấp tính và mãn tính), bệnh tiểu đường typ 2 (bao gồm sự tiến triển bệnh ở bệnh tiểu đường typ 2), chứng dung nạp glucoza không đủ, bệnh tiểu đường typ 1, bệnh béo phì (bao gồm bệnh hoặc tình trạng liên quan đến sự thừa cân hoặc bệnh béo phì), bệnh tim mạch vành, bệnh vữa xơ động mạch, bệnh tăng huyết áp, chứng rối loạn mỡ máu, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh ngộ độc chất phong bế β, u đảo tụy và bệnh Von Gierkes; ngăn không để đối tượng trở nên thừa cân; làm giảm thể trọng; làm giảm mức hấp thụ thức ăn; làm tăng mức tiêu thụ năng lượng; làm trì hoãn sự tiến triển của chứng dung nạp glucoza không đủ (IGT) thành bệnh tiểu đường typ 2; làm trì hoãn sự tiến triển của bệnh tiểu đường typ 2 thành bệnh tiểu đường cần đến insulin; điều hòa sự ngon miệng hoặc gay ra cảm giác no (bao gồm việc điều trị chứng ăn vô độ và điều trị chứng cuồng ăn); và ngăn chặn sự tăng cân lại sau khi đã giảm cân thành công. Nguyên tắc chung là, hợp chất (và muối dược dụng hoặc solvat của nó) theo sáng chế, cũng như dược phẩm theo sáng chế, có thể là hữu dụng để kiểm soát lượng glucoza trong máu.

Trong số các chứng giảm glucoza-huyết có khả năng điều trị hoặc ngăn ngừa theo sáng chế có chứng giảm glucoza-huyết do bệnh tiểu đường gây ra (bao gồm chứng giảm glucoza-huyết cấp tính do insulin gây ra), chứng giảm glucoza-huyết không do bệnh tiểu đường gây ra, chứng giảm glucoza-huyết do phản ứng gây ra, chứng giảm glucoza-huyết khi đói, chứng giảm glucoza-huyết do thuốc gây ra, chứng giảm glucoza-huyết do rượu gây ra, chứng giảm glucoza-huyết do sun dạ dày gây ra, và chứng giảm glucoza-huyết xảy ra trong thời kỳ mang thai.

Các ứng dụng bổ sung của hợp chất (và muối dược dụng hoặc solvat của nó) theo sáng chế, và dược phẩm theo sáng chế, bao gồm việc sử dụng làm thuốc làm bớt căng cơ trơn (chất chống co thắt) kết hợp với quy trình chụp ảnh (ví dụ, chụp ảnh tia X, X quang vi tính (CT) hoặc cộng hưởng từ (MR)), như chụp ảnh vùng bụng.

Điều trị bệnh kết hợp

Như nêu trên, việc điều trị bệnh bằng hợp chất (hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó) theo sáng chế có thể diễn ra kết hợp với một hoặc nhiều chất hoặc tác nhân có hoạt tính dược lý khác, ví dụ, được chọn từ chất trị bệnh tiểu đường, chất chống béo phì, chất điều hòa sự ngon miệng, chất trị bệnh tăng huyết áp, chất dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các

biến chứng bắt nguồn từ hoặc liên quan đến bệnh tiểu đường, và chất dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các biến chứng và rối loạn bắt nguồn từ hoặc liên quan đến bệnh béo phì. Liên quan đến vấn đề này, cụm từ "chất trị bệnh tiểu đường" bao gồm hợp chất dùng để điều trị và/hoặc phòng chứng kháng insulin và bệnh, trong đó chứng kháng insulin là cơ chế sinh lý bệnh học.

Ví dụ về chất có hoạt tính dược lý là insulin và chất tương tự insulin, chất chủ vận GLP-1, sulfonylure (ví dụ, tolbutamit, glibenclamit, glipizit và gliclazit), biguanit (ví dụ, metformin), meglitinit, chất ức chế glucosidaza (ví dụ, acarboza), chất đối kháng glucagon, chất ức chế đipeptidyl peptidaza IV (DPP-IV), chất ức chế enzym của gan tham gia vào sự kích thích tạo mới đường và/hoặc phân hủy glycogen, chất điều biến hấp thụ glucoza, thiazolidinedion như troglitazon và ciglitazon, hợp chất cải biến sự chuyển hóa lipit như chất chống tăng lipit huyết (ví dụ, chất ức chế HMG CoA (statin)), hợp chất làm giảm mức hấp thụ thức ăn, chất chủ vận RXR và các chất hoạt động trên kênh kali phụ thuộc vào ATP của tế bào β, ví dụ, glibenclamit, glipizit, gliclazit và repaglinit; cholestyramin, colestipol, clofibrat, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin, probucol, đextrothyroxin, neteglinit, repaglinit; chất phong bế β, như alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol và metoprolol, chất ức chế ACE (enzym chuyển hóa angiotensin) như benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, alatriopril, quinapril và ramipril, chất phong bế kênh canxi, như nifedipin, felodipin, nicardipin, isradipin, nimodipin, diltiazem và verapamil, và chất phong bế α, như đoxazosin, urapidil, prazosin và terazosin; chất chủ vận CART (bản sao điều hòa cocain amphetamin - cocaine amphetamine regulated transcript), chất đối kháng NPY (neuropeptit Y), chất chủ vận MC4 (melanocortin 4), chất đối kháng orexin, chất chủ vận TNF (yếu tố hoại tử khối u - tumor necrosis factor), chất chủ vận CRF (yếu tố giải phóng corticotropin), chất đối kháng CRF BP (protein liên kết yếu tố giải phóng corticotropin - corticotropin releasing factor binding protein), chất chủ vận urocortin, chất chủ vận β3, chất chủ vận MSH (hormon kích thích tế bào hắc tố - melanocyte-stimulating hormone), chất đối kháng MCH (hormon tập trung tế bào hắc tố - melanocyte-concentrating hormone), chất chủ vận CCK (cholecystokinin), chất ức chế hấp thụ lại serotonin, chất ức chế hấp thụ lại serotonin và noradrenalin, hợp chất serotonin và gây tiết noradrenalin hỗn hợp, chất chủ vận 5HT (serotonin), chất chủ vận bombesin, chất đối kháng galanin, hormon sinh trưởng, hợp chất giải phóng hormon sinh trưởng, chất chủ vận TRH (hormon giải phóng thyrotropin - thyrotropin releasing hormone), chất điều biến UCP 2 hoặc 3 (protein không kết nối 2 hoặc 3), chất chủ vận leptin, chất chủ vận DA (ví dụ bromocryptin, doprexin), chất ức chế

lipaza/amylaza, chất điều biến RXR (thụ thể retinoit X), chất chủ vận TR β, và chất đối kháng histamin H3.

Dạng kết hợp thích hợp bất kỳ của hợp chất hoặc các hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều hợp chất nêu trên, và tùy ý một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược khác, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt dùng trong phần dưới đây là như sau:

COMU:	1-[(1-(xyano-2-etoxy-2-oxoetyliđenaminooxy)-đimetylamino-morpholinometylen)]metanamini hexaflophosphat
DCM:	điclometan
DMF:	*N,N*-đimetylformamit
DIPEA:	điisopropyletylamin
EtOH:	etanol
Et_2O:	đietyl ete
HATU:	*N*-[(đimetylamino)-1*H*-1,2,3-triazol[4,5-*b*]pyriđin-1-ylmetylen]-*N*-metylmethanamini hexaflophosphat *N*-oxit
HPLC:	sắc ký lỏng cao áp
IBMX:	3-isobutyl-1-metylxanthin
MeCN:	axetonitril
MS:	quang phổ khối
PBS	nước muối đệm phosphat
RP:	pha đảo
TFA:	axit trifloaxetic
TIS:	triisopropylsilan

Quy trình tổng hợp chung chất tương tự glucagon

Tổng hợp peptit pha rắn (SPPS) được thực hiện trên bộ tổng hợp có sự trợ giúp của sóng vi ba bằng cách sử dụng chiến lược Fmoc tiêu chuẩn trong DMF trên nhựa polystyren (TentaGel S Ram hoặc Tentagel S PHB-Thr(tBu)). HATU hoặc COMU được sử dụng làm chất phản ứng liên hợp cùng với DIPEA làm bazơ. Piperidin (20% trong DMF) được sử dụng để khử bảo vệ. Prolin giả: Fmoc-Phe-Thr(Ψ Me, Me pro)-OH, Fmoc-Asp-Ser(Ψ, Me, Me pro)-OH và Fmoc-Glu-Ser(Ψ, Me, Me pro)-OH (mua được từ hãng NovaBiochem) được sử dụng nếu có thể.

Tương tự, glucagon của người cũng được tổng hợp và được tinh chế bằng cách áp dụng phương pháp tổng hợp và quy trình tinh chế như được mô tả trong bản mô tả này.

Phân cắt:

Phân cắt peptit thô từ nhựa bằng cách xử lý bằng 95/2,5/2,5% (thể tích/thể tích) TFA/TIS/ nước ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Loại bỏ hầu hết TFA ở áp suất giảm, và làm kết tủa peptit thô và rửa bằng đietyl ete và để cho khô ở nhiệt độ môi trường.

Tinh chế peptit

Tinh chế peptit thô bằng RP HPLC tiêu chuẩn với gradien của chất đệm A (dung dịch nước TFA 0,1%) và dung dịch đệm B (dung dịch nước chứa 0,1% TFA và 90% MeCN). Phân tích các phân đoạn bằng HPLC phân tích và MS, và gộp các phân đoạn thích hợp lại và làm đông khô nhanh.

Tinh chế thêm peptit bằng RP HPLC điều chế bằng cách sử dụng gradien của dung dịch đệm A' (dung dịch nước 0,1% axit formic) và dung dịch đệm B' (dung dịch nước chứa 0,1% axit formic và 90% MeCN). Bổ sung TFA vào các phân đoạn đã được thu gom trước khi làm đông khô nhanh. Xác định đặc điểm sản phẩm cuối cùng theo HPLC phân tích và MS.

Phương pháp HPLC phân tích

Phân tích peptit theo phương pháp HPLC phân tích bằng cách sử dụng gradien của dung dịch đệm A' (xem đoạn trên) và dung dịch đệm B' (xem đoạn trên).

Ví dụ 1

Tổng hợp hợp chất 7

(Hy-HSQGTFTSDYSRYLESARAEDFVKWLEST-OH; không yêu cầu bảo hộ)

Tổng hợp hợp chất 7 (SEQ ID NO: 8) trên bộ tổng hợp peptit CEM Liberty bằng cách sử dụng nhựa Tentagel S PHB-Thr(tBu) (1,13g, 0,24mmol/g), COMU làm chất phản ứng liên hợp, DMF làm dung môi, và Fmoc-hóa học như được mô tả trên đây. Sử dụng prolin giả Fmoc-Phe-Thr(Ψ Me, Me pro)-OH (ở vị trí 6/7) và Fmoc-Glu-Ser(Ψ, Me, Me pro)-OH (ở vị trí 15/16) trong trình tự.

Phân cắt peptit từ nhựa như nêu trên, và thực hiện việc tinh chế trên cột Gemini-NX (5cm, C18, 10 micron) với tốc độ dòng chảy 35 ml/phút của hỗn hợp của dung dịch đệm A (nêu trên) và dung dịch đệm B (nêu trên). Rửa giải sản phẩm này bằng građien tuyến tính của chất đệm B20-50% trong thời gian 47 phút, và phân tích các phân đoạn thích hợp bằng HPLC phân tích và MS. Làm đông khô nhanh các phân đoạn đã được gộp lại và hòa tan lại trong nước trước khi tinh chế thêm trên cột Gemini-NX (2,12 x 25cm, C18 (110A); 10 micron) với tốc độ dòng chảy 10ml/phút của hỗn hợp của dung dịch đệm A' (nêu trên) và chất đệm B' (nêu trên). Rửa giải sản phẩm này bằng građien tuyến tính của dung dịch đệm B' 5% đến 40% trong thời gian 47 phút, và phân tích các phân đoạn thích hợp bằng HPLC phân tích và MS. Bổ sung TFA vào các phân đoạn đã được gộp lại và làm đông khô nhanh chúng để tạo ra 112mg. Độ tinh khiết là 99% như xác định được bằng HPLC phân tích (nêu trên), và khối lượng đơn đồng vị là 3409,55Da như xác định được bằng MS (theo tính toán 3409,58Da).

Ví dụ 2

Tạo ra dòng tế bào biểu hiện thụ thể glucagon của người

Tách dòng cADN mã hóa thụ thể glucagon của người (Glucagon-R) (số hiệu nộp lưu lần đầu P47871) từ dòng cADN BC104854 (MGC:132514/IMAGE:8143857). Khuếch đại ADN mã hóa Glucagon-R bằng PCR bằng cách sử dụng các đoạn mồi mã hóa các vị trí giới hạn đầu tận cùng để tách dòng phụ. Các đoạn mồi đầu 5' mã hóa thêm trình tự liên ứng gần Kozak để đảm bảo sự dịch mã có hiệu quả. Độ chính xác của ADN mã hóa Glucagon-R được xác nhận bằng cách đọc trình tự ADN. Sản phẩm PCR mã hóa Glucagon-R được tách dòng phụ vào vật truyền biểu hiện của động vật có vú chứa gen đánh dấu kháng neomyxin (G418). Biến nạp vật truyền biểu hiện của động vật có vú mã hóa Glucagon-R vào tế bào HEK293 theo phương pháp biến nạp canxi phosphat tiêu chuẩn. 48 giờ sau khi biến nạp, cấy các tế bào để tách dòng pha loãng giới hạn và chọn lọc bằng 1mg/ml G418 trong môi trường nuôi cấy. Ba tuần sau, mười hai khuẩn lạc sống sót của tế bào biểu hiện glucagon-R được lựa chọn, được nhân giống và được thử nghiệm trong thử nghiệm về hiệu quả của Glucagon-R như được mô tả dưới đây. Một dòng biểu hiện Glucagon-R được chọn để lược tả hợp chất.

Ví dụ 3

Thử nghiệm thụ thể glucagon

Cấy tế bào HEK293 biểu hiện glucagon-R của người ở mật độ 60.000 tế bào trong mỗi lỗ của đĩa vi chuẩn độ có 96 lỗ được phủ bằng poly-L-lysin 0,01%, và được cho sinh trưởng trong thời gian 1 ngày trong môi trường nuôi cấy trong 100µl môi trường sinh trưởng. Để phân tích mức độ tạo ra cAMP bởi Glucagon-R các tác giả sáng chế sử dụng kit thử nghiệm cAMP AlphaScreen® của hãng Perkin Elmer, theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Vào ngày phân tích, môi trường sinh trưởng được loại bỏ và tế bào được rửa một lần bằng 200ml dung dịch đệm thử nghiệm được bao gồm với IBMX. Ủ tế bào trong 100ml chất đệm thử nghiệm/IBMX chứa nồng độ tăng của peptit thử nghiệm trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ 37°C. Sau đó, loại bỏ peptit/dung dịch đệm thử nghiệm và làm tan tế bào bằng cách bổ sung 80ml dung dịch đệm làm tan vào mỗi lỗ và ủ trong thời gian ít nhất 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Từ mỗi lỗ, chuyển 10ml dịch tan tế bào sang đĩa OptiPlate loại 384 lỗ và trộn với các hạt Cho và Nhận và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Đo lượng cAMP trên máy đọc đĩa Envision. Ước lượng EC_{50} và hiệu lực tương đối so với hợp chất tham chiếu (glucagon) bằng cách khớp đường cong với sự trợ giúp của máy tính.

Ví dụ 4

Đánh giá độ hòa tan

Điều chế dung dịch gốc chứa peptit thử nghiệm (2mg/ml; xác định được bằng cách đo sự hấp thụ của dung dịch này ở bước sóng 280nm, và bằng cách sử dụng hệ số kéo dài lý thuyết dựa trên lượng tryptophan và tyrosin trong peptit) trong nước đã khử khoáng được điều chỉnh về độ pH 2,5 bằng HCl, và các phần phân ước được pha loãng theo tỷ lệ 1:1 lần lượt trong dung dịch đệm axetat 100mM (độ pH=4,0) và dung dịch đệm phosphat 100mM (độ pH=7,5), và nạp vào vi đĩa UV loại 96 lỗ không tiệt trùng, đáy phẳng chuẩn. Đo mức độ hấp thụ của các mẫu (các mẫu đơn lẻ, n=1) ở bước sóng 280nm và 325nm trong máy đọc đĩa dựa trên mức độ hấp thụ, mà đã được gia nhiệt trước đến nhiệt độ môi trường. Tiêu chuẩn hấp thụ độ đục đối với độ hòa tan peptit ≥ 1mg/ml là độ hấp thụ ở 325nm ≤ 0,02 đơn vị hấp thụ (mà nằm trong khoảng từ 5 đến 6 lần độ lệnh chuẩn của 8 mẫu chất đệm trong đĩa).

Nhiều hợp chất theo sáng chế thể hiện độ hòa tan ≥ 1mg/ml độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 7,5, cụ thể hơn là ở độ pH=4 và độ pH=5 (ví dụ, trong dung dịch đệm axetat), và ở độ pH=6, độ pH=7 và độ pH=7,5 (ví dụ trong dung dịch đệm phosphat).

Ví dụ 5

Đánh giá độ ổn định vật lý

Phát hiện sự kết tụ ở dạng tạo ra sợi bằng cách sử dụng thuốc nhuộm đặc hiệu amyloit Thioflavin T (ThT), mà thường được sử dụng để chứng minh sự có mặt của sợi trong dung dịch (ví dụ, xem tài liệu: Groenning, M., *J. Chem. Biol.* **3**(1) (2010), pp. 1-18; Groenning et al., *J. Struct. Biol.* **158** (2007) pp. 358-369; và Levine, H., III, *Protein Sci.* **2** (1993) pp. 404-410). Hòa tan tất cả peptit thử nghiệm trong nước đã khử khoáng đã được điều chỉnh về độ pH 2,5 bằng HCl, ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch chứa 1mg/ml peptit, 40μM ThT và dung dịch đệm phosphat 50mM, độ pH=7,5, được nạp vào đĩa huỳnh quang màu đen loại 96 lỗ (đáy trong) trong ba bản sao. Thu dữ liệu ở các khoảng thời gian cố định là 10 phút, trước mỗi lần là 300 giây trộn tự động (khuấy trộn), trong thời gian 96 giờ ở nhiệt độ 40°C. Lặp lại toàn bộ thử nghiệm, nhưng không khuấy trộn. Xác định độ ổn định vật lý, được biểu thị dưới dạng thời gian trễ của sự tạo ra sợi (theo giờ), là giao điểm giữa hai hồi quy tuyến tính thể hiện pha ổn định ban đầu và pha sinh trưởng.

Ví dụ 6

Đánh giá độ ổn định hóa học

Điều chế dung dịch gốc chứa từng peptit thử nghiệm (1mg/ml; xác định được bằng cách đo mức độ hấp thụ của dung dịch này ở bước sóng 280nm, và bằng cách sử dụng hệ số kéo dài lý thuyết dựa trên lượng tryptophan và tyrosin trong peptit) lần lượt trong dung dịch đệm axetat 50mM (độ pH=4,0) và trong dung dịch đệm phosphat 50mM (độ pH=7,5). Đặt các mẫu trong lọ thủy tinh và ủ ở nhiệt độ 40°C. Phân tích các mẫu bằng HPLC pha đảo trên cột C18 với việc rửa giải theo građien bằng cách sử dụng hệ rửa giải axetonitril/axit trifloaxetic/nước. Phát hiện tỷ lệ phần trăm diện tích (% diện tích) của đỉnh chính sau khi ủ trong thời gian T = t (tương đối so với thời gian T = 0) bằng phép đo phổ UV ở bước sóng 220nm.

Độ tinh khiết được xác định trước hết là như sau:

Độ tinh khiết (% diện tích) = (diện tích của đỉnh chính / tổng diện tích của tất cả các đỉnh) x 100.

Sau đó, chuẩn hóa độ tinh khiết giữa các thời điểm bằng cách đặt độ tinh khiết ở thời điểm từ 0 (T=0) đến 100 đối với mỗi trị số độ pH đối với peptit nhất định, như sau:

% diện tích được chuẩn hóa vào thời điểm t (T=t) = [% diện tích (T=t)/ % diện tích (T=0)] x 100.

Kết quả về hoạt tính *in vitro* (được thể hiện dưới dạng trị số EC_{50}) và kết quả đánh giá độ hòa tan được tổng kết trong Bảng 1 (dưới đây), và kết quả đánh giá độ ổn định vật lý và hóa học được tổng kết trong Bảng 2 (dưới đây). Trị số độ tinh khiết được chuẩn hóa trong Bảng 2 được xác định sau khi ủ 14 ngày.

Ví dụ 7

Giải phóng nhanh glucoza

Tác dụng của hợp chất 14 theo sáng chế (với liều lượng lần lượt là 20nmol/kg và 60nmol/kg thể trọng) đến mức độ giải phóng nhanh glucoza ở chuột đực Sprague-Dawley có lượng glucoza trong máu bình thường (Taconic, Lille Skensved, Denmark, 9 đến 10 tuần tuổi) so với tác dụng của glucagon tự nhiên ở người (liều lượng 20nmol/kg) được đánh giá. Các con chuột bị bỏ đói trong thời gian 5 giờ trước khi dùng liều. Các con vật (n = 6/nhóm) được tiêm một lần dưới da (SC) bằng tá dược lỏng (PBS, độ pH=7,4), hợp chất thử nghiệm hoặc glucagon. Lấy mẫu máu từ tĩnh mạch đuôi trước khi dùng liều lượng (t = 0) và cứ 15 phút một lần trong thời gian 2 giờ sau đó bằng cách sử dụng ống mao dẫn 5µl. Các con vật bị gây mê (bằng hỗn hợp tiêu chuẩn của hypnorm/dormicum) trong quá trình thử nghiệm để đảm bảo lượng glucoza cơ sở ổn định trong máu. Nồng độ glucoza trong máu được xác định bằng cách sử dụng máy phân tích glucoza Biosen (EKF-diagnostic GmbH, Germany). Dữ liệu được tổng kết trên Hình 1.

Ví dụ 8

Dược động học

Thực hiện việc đánh giá dược động học so sánh của glucagon tự nhiên của người và hợp chất đại diện theo sáng chế ở chuột nhắt, chuột và chó. Hai hợp chất này thể hiện tính chất dược động học tương tự, ví dụ, đối với thời gian bán hủy ($t_{½}$) và thể tích phân phối.

Bảng 1. Dữ liệu EC_{50} và độ hòa tan

Hợp chất số	Seq. ID No.	EC_{50} GCG-R *in vitro* [nM]#	Độ hòa tan ở độ pH=7,5
Glucagon	1	0,013	< 1mg/ml
1	2	0,064	≥ 1mg/ml
2	3	0,18	≥ 1mg/ml
3	4	0,030	≥ 1mg/ml
4	5	0,34	≥ 1mg/ml
5	6	0,17	≥ 1mg/ml
6	7	1,0	≥ 1mg/ml
7	8	0,93	≥ 1mg/ml
8	9	0,38	≥ 1mg/ml
9	10	0,030	≥ 1mg/ml
10	11	0,32	≥ 1mg/ml
11	12	0,11	≥ 1mg/ml
12	13	0,030	≥ 1mg/ml
13	14	0,070	≥ 1mg/ml
14	15	0,15	≥ 1mg/ml
15	16	0,030	≥ 1mg/ml
16	17	0,39	≥ 1mg/ml
17	18	0,029	≥ 1mg/ml
18	19	0,026	≥ 1mg/ml
19	20	0,054	≥ 1mg/ml
20	21	0,24	≥ 1mg/ml
21	22	0,0095	≥ 1mg/ml
22	23	0,024	≥ 1mg/ml
23	24	0,16	≥ 1mg/ml
24	25	0,0078	≥ 1mg/ml
25	26	0,0066	≥ 1mg/ml
26	27	0,0069	≥ 1mg/ml
27	28	0,063	≥ 1mg/ml
28	29	0,035	≥ 1mg/ml
29	30	0,023	≥ 1mg/ml
30	31	0,016	≥ 1mg/ml
31	32	0,0072	≥ 1mg/ml
32	33	0,0093	≥ 1mg/ml
33	34	0,044	≥ 1mg/ml
34	35	0,028	≥ 1mg/ml
35	36	0,014	≥ 1mg/ml
36	37	0,010	≥ 1mg/ml
37	38	0,094	≥ 1mg/ml
38	39	0,0047	≥ 1mg/ml

39	40	0,0044	≥ 1mg/ml
40	40	0,0035	≥ 1mg/ml
41	41	0,0038	≥ 1mg/ml

Tất cả các trị số được nêu đến hai chữ số có nghĩa

Bảng 2. Dữ liệu độ ổn định vật lý và hóa học đối với hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất số	Seq. ID No:	Độ tinh khiết được chuẩn hóa ở độ pH=4,0 sau 14 ngày [%]	Độ tinh khiết được chuẩn hóa ở độ pH=7,5 sau 14 ngày [%]	Độ ổn định vật lý ở độ pH=7,5 [giờ:phút] (không khuấy)	Độ ổn định vật lý ở độ pH=7,5 [giờ:phút] (có khuấy)
1	2	N/A	N/A	05:18 ± 00:23	01:49 ± 00:10
2	3	83,5	86,2	FND	FND
3	4	85,0	86,5	FND	72:50 ± 06:16
4	5	80,5	84,6	FND	FND
5	6	91,8	89,6	FND	FND
8	9	Không được thực hiện	Không được thực hiện	85	57:02 ± 0:43
9	10	Không được thực hiện	Không được thực hiện	bắt đầu	53:20 ± 05:46
10	11	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND	FND
11	12	78,6	89,9	FND	FND
12	13	86,8	90,8	FND	FND
13	14	84,6	88,8	FND	80:10 ± 14:54
14	15	89,5	92,4	FND	FND
15	16	89,1	95,1	FND	FND
16	17	89,1	Không được thực hiện	12:57 ± 00:02	Không được thực hiện
17	18	89,9	88,3	62 ± 4	41:33 ± 04:18
18	19	Không được thực hiện	Không được thực hiện	15:04 ± 00:41	03:48 ± 00:06
19	20	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Bắt đầu	Không được thực hiện
20	21	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND	FND
21	22	89,8	93,5	FND	FND
22	23	91,1	95,3	FND	FND
23	24	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND	FND
24	25	92,8	94,4	FND	FND
25	26	93,8	89,8	FND	FND
26	27	90	93,9	FND	FND
27	28	Không được thực hiện	Không được thực hiện	46:20 ± 04:43	18:00 ± 04:00
28	29	Không được thực hiện	Không được thực hiện	08:33 ± 00:05	02:20 ± 00:17
29	30	91	91,6	FND	FND

30	31	88,6	91,4	FND	FND
31	32	93,1	91,7	FND	FND
32	33	91,2	96,3	FND	FND
33	34	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND
34	35	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND
35	36	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND
36	37	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND
37	38	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND
38	39	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	FND

*FND = không phát hiện thấy hiện tượng tạo ra sợi

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His, Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu, N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, và Glu, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt; với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt;

với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I là như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, Phe, His và Arg;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser, Glu, và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X10 được chọn từ Leu và Val;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, và Val;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac), Gln(Me) hoặc His;

X4 là DAla;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó X17 là Ala.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 2)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET	(SEQ ID NO: 3)
HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 4)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST	(SEQ ID NO: 5)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT	(SEQ ID NO: 6)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST	(SEQ ID NO: 7)
HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 9)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 10)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 11)
HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 12)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 13)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES	(SEQ ID NO: 14)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 15)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 16)
HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 17)
HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 18)

HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST (SEQ ID NO: 19)

HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 20)

HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 21)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 22)

HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 23)

HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 24)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 25)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 26)

HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 27)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 28)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST (SEQ ID NO: 29)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 30)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA (SEQ ID NO: 31)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 32)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 33)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT (SEQ ID NO: 34)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST (SEQ ID NO: 35)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST (SEQ ID NO: 36)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET (SEQ ID NO: 37)

HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 38)

HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 39)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 40)

và

HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 41).

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST-OH

Hy-HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

9. Cấu trúc axit nucleic mã hóa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^1 là hyđro, R^2 là OH và Z được cấu thành hoàn toàn bởi các axit amin có trong tự nhiên.

10. Vật truyền biểu hiện chứa cấu trúc axit nucleic theo điểm 9.

11. Tế bào chủ chứa cấu trúc axit nucleic theo điểm 9 hoặc vật truyền biểu hiện theo điểm 10.

12. Dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và chất mang dược dụng.

13. Hợp chất để dùng trong việc điều trị bệnh, trong đó hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His, Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu, N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, và Glu, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt; với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

14. Hợp chất theo điểm 13 có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt;

với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

15. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 13, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I là như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, Phe, His và Arg;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser, Glu, và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt.

16. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 13, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X10 được chọn từ Leu và Val;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, và Val;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

17. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 13, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac), Gln(Me) hoặc His;

X4 là DAla;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 17, trong đó X17 là Ala.

19. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 17, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 2)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET	(SEQ ID NO: 3)
HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 4)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST	(SEQ ID NO: 5)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT	(SEQ ID NO: 6)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST	(SEQ ID NO: 7)
HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 9)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 10)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 11)
HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 12)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 13)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES	(SEQ ID NO: 14)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 15)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 16)
HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 17)

HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST (SEQ ID NO: 18)

HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST (SEQ ID NO: 19)

HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 20)

HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 21)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 22)

HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 23)

HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 24)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 25)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 26)

HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 27)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 28)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST (SEQ ID NO: 29)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 30)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA (SEQ ID NO: 31)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 32)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 33)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT (SEQ ID NO: 34)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST (SEQ ID NO: 35)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST (SEQ ID NO: 36)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET (SEQ ID NO: 37)

HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 38)

HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 39)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 40)

và

HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 41).

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 13 đến 17, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST-OH

Hy-HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

21. Hợp chất để dùng trong việc điều trị chứng giảm glucoza huyết, chứng giảm glucoza huyết cấp tính, chứng giảm glucoza huyết mạn tính, bệnh đái tháo đường typ 2, chứng giảm dung nạp glucoza, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh béo phì, bệnh tim mạch vành, bệnh xơ vữa động mạch, chứng huyết áp cao, chứng rối loạn lipit máu, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh ngộ độc chất chẹn β, u đảo tụy, và bệnh Von Gierkes, trong đó hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hydro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His, Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu, N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, và Glu, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt; với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

22. Hợp chất theo điểm 21 có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt;

với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

23. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 21, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I là như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, Phe, His và Arg;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser, Glu, và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt.

24. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 21, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X10 được chọn từ Leu và Val;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, và Val;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

25. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 21, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac), Gln(Me) hoặc His;

X4 là DAla;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 21 đến 25, trong đó X17 là Ala.

27. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 21 đến 25, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 2)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET	(SEQ ID NO: 3)
HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 4)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST	(SEQ ID NO: 5)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT	(SEQ ID NO: 6)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST	(SEQ ID NO: 7)
HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 9)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 10)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 11)
HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 12)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 13)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES	(SEQ ID NO: 14)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 15)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 16)
HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 17)
HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 18)
HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 19)

HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 20)

HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 21)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 22)

HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 23)

HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 24)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 25)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 26)

HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 27)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 28)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST (SEQ ID NO: 29)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 30)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA (SEQ ID NO: 31)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 32)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 33)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT (SEQ ID NO: 34)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST (SEQ ID NO: 35)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST (SEQ ID NO: 36)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET (SEQ ID NO: 37)

HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 38)

HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 39)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 40)

và

HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 41).

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 21 đến 25, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST-OH

Hy-HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.

29. Hợp chất để dùng trong việc điều trị chứng giảm glucoza huyết được chọn từ nhóm gồm chứng giảm glucoza huyết do bệnh đái tháo đường gây ra, chứng giảm glucoza huyết cấp tính do insulin gây ra, chứng giảm glucoza huyết không do bệnh đái tháo đường gây ra, chứng giảm glucoza huyết phản ứng, chứng giảm glucoza huyết khi đói, chứng giảm glucoza huyết do thuốc gây ra, chứng giảm glucoza huyết do cồn gây ra, chứng giảm glucoza huyết do nối tắt dạ dày gây ra, và chứng giảm glucoza huyết xảy ra trong thai kỳ, trong đó hợp chất có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His, Pro, Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ Val, Leu, N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, và Glu, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt; với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

30. Hợp chất theo điểm 29 có công thức I:

R^1-Z-R^2 (I)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó;

trong đó

R^1 là hyđro, C_{1-4} alkyl, axetyl, formyl, benzoyl hoặc trifloaxetyl;

R^2 là OH hoặc NH_2; và

Z là trình tự axit amin thu được từ trình tự có công thức Ia:

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

Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Thr (Ia)

và còn có ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin mà chỉ ở các vị trí của trình tự (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29, như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, DVal, Phe, His, Arg, Pro, DPro, N-Me-Ser và N-Me-DSer;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt;

với điều kiện Z không được chọn từ:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEST; và

HSQGTFTSDYSKYLESRRAKEFVEWLEST;

trong đó hợp chất này có hoạt tính chủ vận glucagon và độ hòa tan và/hoặc độ ổn định được cải thiện so với glucagon tự nhiên của người.

31. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 29, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 9, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I là như sau:

X2 được chọn từ Aib và Ala;

X3 được chọn từ His và Pro;

X4 là DAla;

X9 là Glu;

X10 được chọn từ N-Me-Tyr và N-Me-DTyr;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, Val, Phe, His và Arg;

X17 được chọn từ Ala và Ser;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu, Lys và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser, Glu và Ala;

X28 được chọn từ Ser, Glu, và Lys, hoặc không có mặt;

X29 được chọn từ Ser và Ala, hoặc không có mặt.

32. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 29, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 10, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac) và Gln(Me);

X4 là DAla;

X10 được chọn từ Leu và Val;

X15 là Glu;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu, Leu, và Val;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

33. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó theo điểm 29, trong đó ít nhất bốn lần thế hoặc làm khuyết axit amin là ở các vị trí của trình tự axit amin (được ký hiệu là X) được chọn từ 2, 3, 4, 16, 17, 20, 21, 24, 28 và 29 của hợp chất có công thức I, và là như sau:

X2 là Ala;

X3 là Dab(Ac), Dap(Ac), Gln(Me) hoặc His;

X4 là DAla;

X16 được chọn từ Aib, Lys, Glu;

X17 là Ala;

X20 được chọn từ Glu và Lys;

X21 được chọn từ Glu và Ser;

X24 được chọn từ Lys, Ser và Glu;

X28 được chọn từ Ser, Glu và Lys;

X29 là Ala, hoặc không có mặt.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 29 đến 33, trong đó X17 là Ala.

35. Hợp chất hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 29 đến 33, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm:

HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 2)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET	(SEQ ID NO: 3)
HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 4)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST	(SEQ ID NO: 5)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT	(SEQ ID NO: 6)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST	(SEQ ID NO: 7)
HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 9)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST	(SEQ ID NO: 10)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 11)
HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 12)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 13)
HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES	(SEQ ID NO: 14)
HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 15)
HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 16)
HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST	(SEQ ID NO: 17)
HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST	(SEQ ID NO: 18)
HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST	(SEQ ID NO: 19)

HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 20)

HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 21)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 22)

HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 23)

HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 24)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 25)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 26)

HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 27)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 28)

HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST (SEQ ID NO: 29)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT (SEQ ID NO: 30)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA (SEQ ID NO: 31)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 32)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST (SEQ ID NO: 33)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT (SEQ ID NO: 34)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST (SEQ ID NO: 35)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST (SEQ ID NO: 36)

HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET (SEQ ID NO: 37)

HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 38)

HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 39)

HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 40)

và

HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST (SEQ ID NO: 41).

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 29 đến 33, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKDFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDLSKYLDSARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDSARAEDFVKWLES-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLESARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDLARAEDFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDKRRAEDFVSWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDVARAESFVKWLEST-OH

Hy-HAQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HSQ-DAla-TFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDVSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-RRAESFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Gln(Me)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLDEARAKSFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAKSFVEWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLESA-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAESFVKWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVSWLEKT-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEKFVEWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVAWLEST-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEET-OH

Hy-HSQGTFTSDYSKYLE-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

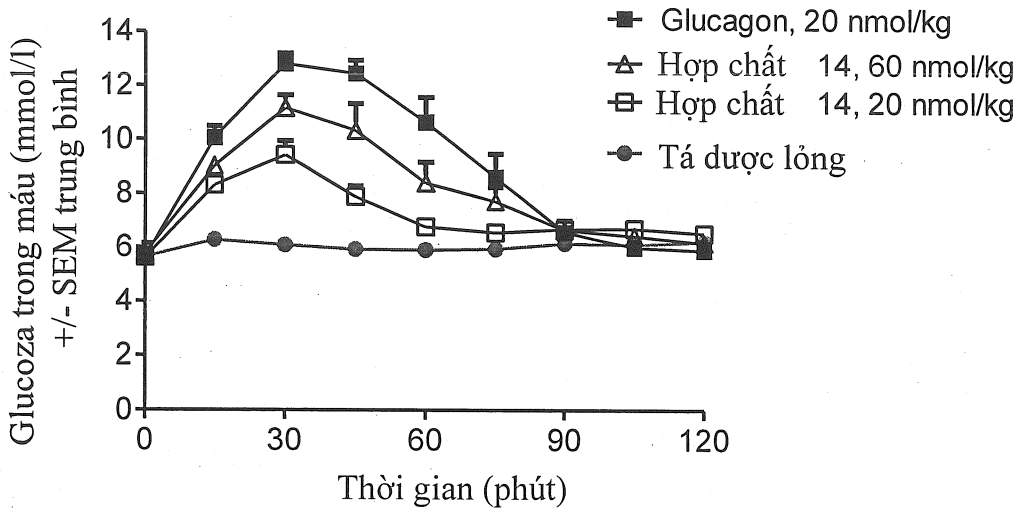
Hy-HSHGTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-OH

Hy-HS-[Dab(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

Hy-HS-[Dap(Ac)]-GTFTSDYSKYLD-Aib-ARAEEFVKWLEST-NH_2

hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của nó.


Glucoza trong máu (mmol/l)
+/- SEM trung bình
14
12
10
8
6
4
2
0
0
30
60
90
120
Thời gian (phút)
Glucagon, 20 nmol/kg
Hợp chất 14, 60 nmol/kg
Hợp chất 14, 20 nmol/kg
Tá dược lỏng

Hình 1

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Zealand Pharma A/S
Riber, Ditte
Giehm, Lise

<120> Hợp chất tương tự glucagon và dược phẩm chứa hợp chất này

<130> SJK/FP6907661

<140> PCT/EP2013/065519
<141> 2013-07-23

<150> US 61/674,706
<151> 2012-07-23

<150> US 61/785,611
<151> 2013-03-14

<150> DK PA201300360
<151> 2013-06-14

<160> 43

<170> PatentInphiên bản 3.3

<210> 1
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

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

<210> 2
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 2

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 3
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 3

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Glu Thr
20 25

<210> 4
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 4

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 5
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 5

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Ala Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 6
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 6

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Ala Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Glu Lys Thr
20 25

<210> 7
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 7

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Glu Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 8
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 8

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Glu Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 9
<211> 29

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 9

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 10
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 10

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 11
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 11

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Ser Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 12
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 12

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 13
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 13

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 14
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 14

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser
20 25

<210> 15
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 15

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr

20 25

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 16

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 17
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 17

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr

20 25

<210> 18
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 18

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Leu
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 19
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 19

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Ser Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 20
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 20

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Val
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 21
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 21

His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 22
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 22

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 23
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> SITE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa là DAla

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 23

His Ser Gln Xaa Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 24
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 24

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

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 25
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> SITE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Dab(Ac)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> Aib

<400> 25

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 26
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 26

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 27
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> SITE
<222> (3)..(3)
<223> Gln(Me), N-delta-methyl-L-glutamine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 27

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 28
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 28

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Ala Arg Ala Lys Ser Phe Val Glu Trp Leu Glu Lys Thr
20 25

<210> 29
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 29

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Ala Arg Ala Lys Ser Phe Val Glu Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 30
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 30

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Lys Ser Phe Val Glu Trp Leu Glu Lys Thr
20 25

<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 31

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Ala
20 25

<210> 32
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 32

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 33
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> SITE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Dab(Ac)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 33

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Ser Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 34
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 34

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Ser Trp Leu Glu Lys Thr
20 25

<210> 35
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 35

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Lys Phe Val Glu Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 36
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 36

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Ala Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 37
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 37

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Lys Trp Leu Glu Glu Thr
20 25

<210> 38
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> Aib

<400> 38

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 39
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 39

His Ser His Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 40
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> SITE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa là Dab(Ac)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 40

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 41
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Dap(Ac)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Aib

<400> 41

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

1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Glu Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 42
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 42

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Ala Arg Ala Glu Asp Phe Val Lys Trp Leu Glu Ser Thr
20 25

<210> 43
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Hợp chất tổng hợp

<400> 43

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Glu Ser Thr
20 25