



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

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

(11)



1-0038815

(51)⁷ A61K 38/22; A61P 9/12; A61P 9/00;
A61K 47/54; A61K 47/64

(13) B

(21) 1-2019-05781

(22) 21/03/2018

(86) PCT/US2018/023491 21/03/2018

(87) WO 2018/175534 27/09/2018

(30) 62/475,147 22/03/2017 US

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/03/2020 384ASC

(73) PHARMAIN CORPORATION (US)

11812 North Creek Parkway, N., Suite 101, Bothell, WA 98011, United States of America

(72) CASTILLO, Gerardo, M. (US); NISHIMOTO-ASHFIELD, Akiko (JP); BOLOTIN, Elijah (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA DẪN XUẤT PEPTIT NATRI LỢI NIỆU

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (I), và đến chế phẩm chứa dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (I),

$(\text{axyl béo})_z-(\text{B})_x-(\text{G})_y-\text{NP}$

(I),

trong đó: z bằng 1, x là số nguyên từ 2 đến 4 và y bằng 3; hoặc z bằng 0, x là số nguyên từ 0 đến 4 và y là số nguyên từ 1 đến 3; axyl béo có từ 12 đến 24 (ví dụ, 12 đến 18) nguyên tử cacbon; B là lysin hoặc arginin; G là glyxin; NP là peptit natri lợi niệu; nếu có mặt, $(\text{axyl béo})_z-$ được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của $(\text{B})_x$; $(\text{axyl béo})_z-(\text{B})_x-$ được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của $(\text{G})_y$; và $(\text{axyl béo})_z-(\text{B})_x-(\text{G})_y-$ được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP. Dẫn xuất peptit natri lợi niệu theo sáng chế, và chế phẩm của nó, là hữu dụng trong việc điều trị các bệnh như cao huyết áp, sung huyết mạch, và bệnh tim.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực công nghệ sinh học, cụ thể là đến các peptit natri lợi niệu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc gia tăng guanosin monophosphat vòng (cGMP) *in vivo* có nhiều ứng dụng trong các bệnh tăng huyết áp, sung huyết mạch, hoặc bệnh tim ở động vật có vú. Các nỗ lực nhằm gia tăng cGMP *in vivo* để điều trị nhiều bệnh tim mạch khác nhau hoặc tăng cường hoạt động tình dục dẫn đến việc sử dụng chất ức chế phosphodiesteraza 5, 6, và 9 (phosphodiesteraza là các enzym phá vỡ cGMP) (xem, ví dụ, Keavis T, Lugnier C. *Br J Pharmacol.* 2012;165:1288-305) hoặc các hợp chất làm tăng sản xuất cGMP như nitroglycerin/nitrat và peptit lợi niệu.

Peptit natri lợi niệu tâm nhĩ (Atrial natriuretic peptide: ANP) và peptit natri lợi niệu não (BNP) hoạt động thông qua thụ thể natri lợi niệu A (NPRA) và peptit natri lợi niệu typ C (CNP) hoạt động thông qua thụ thể natri lợi niệu B (NPRB) (xem, ví dụ, Silver MA, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2006, vol. 15, 14 - 21; Yoshibayashi M. et al., *Eur. J. Endocrinol.*, 1996, vol. 135, 265- 268) để làm tăng cGMP nội bào, tác dụng này cũng được phản ánh ở mức độ nào đó bởi sự gia tăng cGMP huyết. Khi các phối tử thụ thể natri lợi niệu gắn kết với các thụ thể natri lợi niệu xuyên màng, có miền guanylat xyclaza nội bào, hoạt tính guanylat xyclaza được hoạt hoá, gây ra sự tăng cGMP nội bào, sự biểu hiện nhiều tác dụng sinh lý khác nhau và sự tăng cGMP huyết.

Sự gia tăng cGMP có các tác dụng có lợi ở bệnh tăng huyết áp và/hoặc sung huyết mạch, và/hoặc bệnh tim. cGMP nội bào đã được biết đến rộng rãi là chất truyền tin nội bào thứ hai, chịu trách nhiệm về việc chuyển tín hiệu ngoại bào (từ peptit natri lợi niệu như ANP, BNP, CNP, urodilantin, và dinitơ oxit) thành các hoạt động nội bào. Tác dụng này đã được nghiên cứu kỹ đối với việc kiểm soát trương lực cơ trơn mạch máu. Đã biết là sự gia tăng cGMP nội bào trong các tế bào cơ trơn mạch máu làm giãn cơ trơn và làm giảm huyết áp.

ANP và BNP là các thuốc đã biết để kiểm soát huyết áp và tải gánh đối với tim ở các bệnh nhân mắc bệnh tim. ANP của người (hANP) được sử dụng trên lâm sàng làm thuốc điều trị suy tim cấp tính ở Nhật và BNP được sử dụng trên lâm sàng làm thuốc điều trị suy tim xung huyết ở Mỹ. Việc sử dụng trong y khoa các peptit natri lợi

niệu hiện có bị hạn chế do thời gian bán thải ngắn và tác dụng hạn chế trong việc cung cấp đủ cGMP và do chúng được sử dụng thông thường bằng cách truyền tĩnh mạch liên tục.

ANP, BNP, và CNP là các peptit có cấu trúc vòng cần thiết cho tác dụng của chúng, tác dụng này có được nhờ sự có mặt của liên kết disulfua. ANP là peptit 28 axit amin được sản sinh và được tiết ra trong tế bào tâm nhĩ. Peptit này thể hiện tác dụng lợi niệu ở thận, và làm thư giãn và làm giãn cơ trơn mạch trong mạch máu. Ngoài ra, ANP đối kháng tác dụng của hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) và vasopressin. Các tác dụng này làm giảm toàn diện tải gánh trên tim nhờ làm giảm huyết áp và thể tích dịch cơ thể. Thực sự là, sự tiết ANP được thúc đẩy kèm theo sự tăng áp lực đổ đầy tâm nhĩ trong bệnh suy tim xung huyết v.v., và ANP làm giảm các triệu chứng của bệnh suy tim xung huyết nhờ các tác dụng đề cập trên đây.

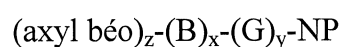
BNP là peptit 32 axit amin được phát hiện lần đầu trong não nhũn sau đó được phát hiện là được sản sinh và tiết ra chủ yếu ở các tế bào cơ tim. Sự tiết BNP được gia tăng ở bệnh nhân suy tim, và BNP làm giảm nhiều triệu chứng khác nhau liên quan đến bệnh suy tim nhờ các tác dụng trên đây.

ANP và BNP có nhiều tác dụng sinh lý khác nhau ngoài tác dụng làm giãn mạch, điều hòa huyết áp và dịch trong mạch nhờ tác dụng lợi niệu. Ví dụ, các tác dụng của ANP trên bệnh viêm do nhiễm khuẩn và suy giảm chức năng hàng rào nội mô có liên quan đến bệnh viêm này đã được báo cáo (xem, ví dụ, Xing J., *et al.*, J. appl. Physiol., 2011, 110 (1), 213-224).

Có nhu cầu về peptit natri lợi niệu có tác dụng và thời gian bán thải tăng. Sáng chế giải quyết nhu cầu này và cung cấp các ưu điểm khác nữa có liên quan. Ví dụ, sáng chế đề xuất các chế phẩm mới có tác dụng được tăng cường một cách bất ngờ như được xác định bằng sự gia tăng cGMP.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất dẫn xuất của peptit natri lợi niệu có công thức (I), hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu có công thức (I):



(I),

trong đó:

z bằng 1, x là số nguyên từ 2 đến 4 và y bằng 3; hoặc

z bằng 0, x là số nguyên từ 0 đến 4 và y là số nguyên từ 1 đến 3;

axyl béo bao gồm từ 12 đến 24 (ví dụ, 12 đến 18) nguyên tử cacbon;

B là lysin hoặc arginin;

G là glyxin;

NP là peptit natri lợi niệu;

nếu có mặt, (axyl béo)_z- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của (B)_x;

(axyl béo)_z-(B)_x- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của (G)_y; và

(axyl béo)_z-(B)_x-(G)_y- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP.

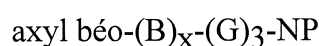
Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, làm tăng mức cGMP huyết khi được sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho động vật có vú đến mức cao hơn so với peptit natri lợi niệu NP khi được sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho động vật có vú ở liều tương đương (ví dụ, liều mol/Kg, liều mg/Kg, hoặc cả liều mol/Kg và mg/Kg). Như được sử dụng ở đây, vì dẫn xuất cộng hợp có liều mol/Kg thấp hơn khi được sử dụng ở liều mg/Kg tương đương, nên nếu tác dụng là tương đương ở cùng liều mg/Kg, thì dẫn xuất cộng hợp này được mong đợi là có tác dụng nhiều hơn trên cùng một liều mol/Kg.

NP thường là peptit natri lợi niệu gốc được tìm thấy tự nhiên trong các sinh vật sống. NP có thể được chọn từ ANP của người (SEQ ID 1), ANP của loài gặm nhấm (SEQ ID 19), BNP của người (SEQ ID 41) và ANP của người (SEQ ID 57).

Trong một phương án, NP là ANP của người (SEQ ID 1).

Trong một phương án, B là lysin.

Dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế có thể bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu có công thức (II):



(II),

trong đó:

axyl béo có 12 đến 24 (ví dụ, 12 đến 18) nguyên tử cacbon;

B là lysin hoặc arginin (ví dụ, B là lysin);

x là từ 2 đến 4;

G là glyxin;

NP là peptit natri lợi niệu;

axyl béo- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của (B)_x;

axyl béo-(B)_x- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của (G)₃; và

axyl béo-(B)_x-(G)₃- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP.

Khi được sử dụng cho động vật có vú, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, thường làm tăng cGMP huyết đến mức cao hơn so với NP gốc tương ứng khi được sử dụng ở liều tương đương (ví dụ, liều mol/Kg, liều mg/Kg, hoặc cả liều mol/Kg và liều mg/Kg).

Trong một phương án, x bằng 2. Trong một phương án, x bằng 3. Trong một phương án x bằng 4.

Theo một số phương án, trong axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=4; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=3; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=2; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=1; NP tùy ý được chọn từ bất kỳ một trong số SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Trong một phương án, axyl béo bao gồm 18 nguyên tử cacbon.

Trong một phương án, -(B)_x-(G)₃- được chọn từ -KKGGG-, -KKKGGG- và -KKKKGGG-.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 9, SEQ ID 10, SEQ ID 11, SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, SEQ ID 82, SEQ ID 52, SEQ ID 113, SEQ ID 68, SEQ ID 122, và SEQ ID 72; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 9, SEQ ID 10, SEQ ID 11, SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, SEQ ID 82, SEQ ID 52, SEQ ID 113, SEQ ID 68, SEQ ID 122, và SEQ ID 72.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, SEQ ID 82, SEQ ID 52, SEQ ID 68, SEQ ID 122, và SEQ ID 72; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, SEQ ID 82, SEQ ID 52, SEQ ID 68, SEQ ID 122, và SEQ ID 72.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 93, SEQ ID 94, SEQ ID 95, SEQ ID 102, SEQ ID 103, SEQ ID 104, SEQ ID 111, SEQ ID 112, SEQ ID 113, SEQ ID 120, SEQ ID 121, và SEQ ID 122, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 93, SEQ ID 94, SEQ ID 95, SEQ ID 102, SEQ ID 103, SEQ ID 104, SEQ ID 111, SEQ ID 112, SEQ ID 113, SEQ ID 120, SEQ ID 121, và SEQ ID 122.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 18, SEQ ID 34, SEQ ID 56, và SEQ ID 72; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 18, SEQ ID 34, SEQ ID 56, và SEQ ID 72.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 14, SEQ ID 30, SEQ ID 52, và SEQ ID 68; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 14, SEQ ID 30, SEQ ID 52, và SEQ ID 68.

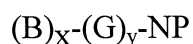
Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 10, SEQ ID 30, SEQ ID 52, và SEQ ID 68; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 10, SEQ ID 30, SEQ ID 52, và SEQ ID 68.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 9, SEQ ID 10, SEQ ID 11, SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, và SEQ ID 72; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 9, SEQ ID 10, SEQ ID 11, SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, và SEQ ID 72.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 73, SEQ ID 74, SEQ ID 79, SEQ ID 80, SEQ ID 81, SEQ ID 83, SEQ ID 84, và SEQ ID 85; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 73, SEQ ID 74, SEQ ID 79, SEQ ID 80, SEQ ID 81, SEQ ID 83, SEQ ID 84, và SEQ ID 85.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 87 đến 122; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 87 đến 122.

Dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, có thể bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu có công thức (III):



(III),

trong đó:

B là lysin hoặc arginin (ví dụ, B là lysin);

x là từ 0 đến 4;

G là glyxin;

y là từ 1 đến 3;

NP là peptit natri lợi niệu; và

$(B)_x-(G)_y$ - được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP.

Khi được sử dụng cho động vật có vú, $(B)_x-(G)_y$ -NP, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu $(B)_x-(G)_y$ -NP, có thể làm tăng cGMP huyết đến mức cao hơn so với NP gốc tương ứng khi được sử dụng ở liều tương đương (ví dụ, liều mol/Kg, liều mg/Kg, hoặc cả liều mol/Kg và liều mg/Kg).

Trong một phương án, x bằng 0. Trong một phương án, x bằng 1. Trong một phương án, x bằng 2. Trong một phương án, x bằng 3. Trong một phương án, x là 4. Trong một phương án, y bằng 1. Trong một phương án, y bằng 2. Trong một phương án, y bằng 3.

Theo một số phương án, trong $(B)_x-(G)_y$ -NP, $x=0$; và y tùy ý là 1, 2, hoặc 3; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, NP có SEQ ID 1; NP có SEQ ID 19; NP có SEQ ID 41; hoặc SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong $(B)_x-(G)_y$ -NP, $y=3$; B tùy ý là lysin, và x tùy ý là 1, 2, 3, hoặc 4; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, NP có SEQ ID 1; NP có SEQ ID 19; NP có SEQ ID 41; hoặc SEQ ID 57.

Trong một phương án, y bằng 3.

Trong một phương án, $(B)_x-(G)_y$ - được chọn từ G-, GG-, GGG-, KGGG- và KKKKGGG-.

Trong một phương án, dẫn xuất của peptit natri lợi niệu là như được xác định trong một trong số SEQ ID 2, SEQ ID 3, SEQ ID 4, SEQ ID 5, SEQ ID 8 và SEQ ID 44; hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu bao gồm dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định trong một trong số SEQ ID 2, SEQ ID 3, SEQ ID 4, SEQ ID 5, SEQ ID 8 và SEQ ID 44.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu như được xác định ở đây và tá được.

Dược phẩm này có thể chứa, chứa chủ yếu là, hoặc gồm, một hoặc nhiều dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế và tá được.

Trong một phương án, dược phẩm này là để sử dụng ngoài đường tiêu hóa ở liều của dẫn xuất của peptit natri lợi niệu nhỏ hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc ở liều của dẫn xuất của peptit natri lợi niệu nhỏ hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày, để làm tăng cGMP để điều trị bệnh. Theo một số phương án, bệnh này được chọn từ bệnh tăng huyết áp, sung huyết mạch, và bệnh tim. Trong một số phương án, bệnh này là bệnh tim.

Sáng chế còn đề xuất dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh. Bệnh này có thể được chọn từ bệnh tăng huyết áp, sung huyết mạch, và bệnh tim. Trong một phương án, bệnh này là bệnh tim.

Trong một phương án, phương pháp điều trị bệnh bao gồm sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế, ở liều nhỏ hơn 1,5 mg/kg thể trọng mỗi ngày.

Sáng chế đề xuất thêm phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế.

Phương pháp này có thể bao gồm sử dụng ngoài đường tiêu hóa dược phẩm bao gồm, chứa chủ yếu là, hoặc chứa, một hoặc nhiều dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế.

Dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa ở liều nhỏ hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc ở liều của nhỏ hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày để làm tăng cGMP huyết ở bệnh nhân. Theo một số phương án, bệnh này được chọn từ bệnh tăng huyết áp, sung huyết mạch, và bệnh tim. Trong một số phương án, bệnh này là bệnh tim.

Sáng chế đề xuất thêm phương pháp làm tăng cGMP huyết ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm sử dụng ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân cần được điều trị dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu theo sáng chế.

Dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất của peptit natri lợi niệu, có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa ở liều nhỏ hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc ở liều của nhỏ hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng dẫn xuất peptit natri lợi niệu theo phần bộc lộ, hoặc chế phẩm chứa dẫn xuất peptit natri lợi niệu theo phần bộc lộ, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh. Bệnh có thể được chọn từ bệnh cao huyết áp, bệnh sung huyết mạch, và bệnh tim.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất peptit natri lợi niệu, hoặc chế phẩm của nó, có khả năng tăng cGMP trong máu và/hoặc cGMP nội bào *in vivo* tốt hơn bất ngờ so với peptit tự nhiên như peptit natri lợi niệu tâm nhĩ (atrial natriuretic peptide-ANP) hoặc peptit natri lợi niệu ở não (brain type natriuretic peptide-BNP) hoặc peptit natri lợi niệu kiểu C (CNP). Như được mô tả ở trên, ANP, BNP, và CNP là các peptit có cấu trúc dạng vòng cần thiết cho hoạt tính của chúng mà được làm cho khả thi bởi sự có mặt của liên kết disulfua. Dẫn xuất peptit natri lợi niệu theo sáng chế cũng có thể có liên kết disulfua trong phân tử (giữa hai gốc xystein), tạo ra cấu trúc dạng vòng. Liên kết disulfua trong phân tử có thể tạo ra trong dung dịch pha loãng một cách tự phát hoặc với chất oxy hóa thích hợp. Sự tạo thành cầu disulfua trong phân tử có thể được xác nhận bằng phân tích HPLC/MS.

Như được sử dụng trong bản mô tả, dẫn xuất cộng hoặc dẫn xuất mở rộng chỉ các dẫn xuất peptit trong đó trình tự axit amin trực chính của peptit vẫn giống nhau, nhưng việc cộng nhóm chức và/hoặc axit amin phụ vào trình tự axit amin chính bằng cách sử dụng một hoặc nhiều gốc có tính phản ứng trong trình tự axit amin chính tạo ra dẫn xuất cộng hoặc dẫn xuất mở rộng. Dẫn xuất cộng hoặc dẫn xuất mở rộng khác với dẫn xuất peptit cắt ngắn và/hoặc thay thế trong đó một hoặc nhiều axit amin in trình tự axit amin trực chính của peptit được loại bỏ và/hoặc được thay thế bằng các nhóm chức và/hoặc axit amin khác nhau, tương ứng.

Tin rằng sự thay đổi trình tự axit amin của peptit có thể đem lại kết quả không ngờ về hoạt tính sinh học của chúng, và các thay đổi mà vẫn bảo toàn hoạt tính peptit là không hiển nhiên và không thể đoán trước. Sáng chế mô tả các thay đổi cấu trúc cụ thể của peptit natri lợi niệu (NP) có trong tự nhiên. Như được sử dụng trong bản mô tả, peptit natri lợi niệu có trong tự nhiên được đề cập xuyên suốt là "peptit gốc" hoặc "NP gốc", ví dụ không giới hạn của nó là các SEQ ID 1 (ANP của người), 19 (ANP của loài gặm nhấm), 41 (BNP của người), và 57 (CNP của người). Ngắn gọn là, các thay đổi cụ thể của NP gốc dẫn đến sự tăng cường bất ngờ hoặc hiệu lực tăng so với NP gốc *in vivo* khi được đo bởi đáp ứng cGMP trong máu, trong khi các thay đổi khác dẫn đến làm mất hoạt tính.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "hiệu lực" chỉ sự tăng cGMP trong máu ngay lập tức (0-2 giờ) sau khi tiêm nhanh một liều so với peptit tự nhiên gốc ở liều bằng nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "suy giảm thụ thể biểu hiện" là đồng nghĩa với "suy giảm thụ thể" và chỉ sự mất khả năng của peptit để có "tác dụng kéo dài" được thấy khi cGMP trong máu tăng ở thời gian lâu hơn (nghĩa là, 6 giờ và lâu hơn).

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "tác dụng kéo dài" là đồng nghĩa với "sự tăng cGMP kéo dài" và chỉ khả năng của peptit natri lợi niệu trong việc duy trì mức tăng của cGMP trong máu trong ít nhất 6 giờ sau một lần tiêm nhanh một liều peptit.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "về cơ bản là gồm" hoặc "gồm về cơ bản" chỉ chế phẩm bao gồm các thành phần được nêu ra cũng như các thành phần khác, với điều kiện là các thành phần khác không ảnh hưởng cốt yếu đến các đặc điểm cơ bản của chế phẩm (ví dụ, độ sinh khả dụng, dược động học, độc tính, và/hoặc sự ức chế cảm ứng hoạt tính của thành phần hoạt tính).

Như được sử dụng trong bản mô tả, khi mô tả kích thước, số đo, thời gian, lượng, v.v., thuật ngữ "khoảng" chỉ sự sai khác có thể có là +/- 5%.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "axyl béo" chỉ nhóm axyl bất kỳ thu được từ các axit béo bao gồm các axit béo no và không no. Ví dụ, nhóm axyl béo điển hình thu được từ các axit béo không no có công thức $H_{2a-b}(C)_a(O)-$ trong đó "a"

có thể nằm trong khoảng từ 12 đến 24 (ví dụ, 14 đến 24, 16 đến 24, 18 đến 24, 20 đến 24, 22 đến 24, 12 đến 22, 12 đến 20, 12 đến 18, 12 đến 16, 12 đến 14, 12, 14, 16, 18, 20, 22, hoặc 24), và "b" có thể là 1, 3, 5, hoặc 7 (ví dụ, 1, 3, hoặc 5; 1 hoặc 3; hoặc 1). Công thức này biểu diễn axyl béo thu được từ các axit béo no, phân nhánh và không phân nhánh và axit béo có mức liên kết không no là từ 0 (nghĩa là $b=1$) đến 3 (nghĩa là b bằng 3 khi mạch cacbon của axit béo bao gồm một liên kết đơn, b bằng 5 khi mạch cacbon của axit béo bao gồm hai liên kết đơn, và b bằng 7 khi mạch cacbon của axit béo bao gồm ba liên kết đơn). Ví dụ, dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (I) có thể có công thức $H_{2a-b}(C)_a(O)-(B)_x-(G)_3-NP$ trong đó "a" nằm trong khoảng từ 12 đến 24 và "b" có thể là 1, 3, 5, hoặc 7. Theo một số phương án, nhóm axyl béo điển hình thu được từ các axit béo no có công thức $CH_3(CH_2)_nC(O)-$ chứa từ 12 đến 24 nguyên tử cacbon (nghĩa là khi n là số nguyên từ 10 đến 22). Ví dụ, dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (I) có thể là có công thức $CH_3(CH_2)_nC(O)-(B)_x-(G)_3-NP$ trong đó n nằm trong khoảng từ 10 đến 22 (ví dụ, 12 đến 22, 14 đến 22, 16 đến 22, 18 đến 22, 20 đến 22, 10 đến 20, 10 đến 18, 10 đến 16, 10 đến 14, 10 đến 12, 10, 12, 14, 16, 18, 20, hoặc 22). Theo một số phương án, n nằm trong khoảng từ 10 đến 14, 12 đến 16, 14 đến 18, 16 đến 20, 18 đến 22, hoặc 14 đến 16. Theo một số phương án, axyl béo bao gồm 12 hoặc 18 nguyên tử cacbon (nghĩa là n bằng 10 hoặc 16). Theo các phương án nhất định, axyl béo bao gồm 14 hoặc 20 nguyên tử cacbon (nghĩa là n bằng 12 hoặc 18). Theo các phương án nhất định, axyl béo bao gồm 16 hoặc 22 nguyên tử cacbon (nghĩa là n bằng 14 hoặc 20). Theo phương án nhất định, axyl béo bao gồm 18 hoặc 24 nguyên tử cacbon (nghĩa là n bằng 16 hoặc 22).

Trong bản mô tả này, các chữ cái trong tất cả các trình tự được bộc lộ thể hiện mã axit amin một chữ cái thông thường của các axit amin có trong tự nhiên, trong đó các mã được viết hoa chỉ axit amin L và các chữ cái viết thường chỉ axit amin D. Ví dụ, glyxin có thể được biểu diễn bởi G, lysin có thể được biểu diễn bởi K và arginin có thể được biểu diễn bởi R.

Bằng cách sử dụng sự chia tỷ lệ hình số ở số mũ bằng 0,7 (nghĩa là, liều ở loài khác = liều cho chuột nhắt/((trọng lượng của chuột nhắt/trọng lượng của loài khác tính trung bình)^{0,7})), 15mg/Kg ở chuột nhắt tương đương với khoảng 7,5mg/Kg liều cho chuột cống, khoảng 2,5mg/Kg liều cho chó, và 1,5mg/Kg liều cho người. Như được sử dụng trong bản mô tả, 15mg/Kg ở liều cho chuột nhắt được thể hiện trong các ví dụ dữ

liệu liên quan, được hiểu là tương đương với khoảng 7,5mg/Kg liều cho chuột cống, tương đương với khoảng 2,5mg/Kg liều cho chó, tương đương với khoảng 1,5mg/Kg liều cho người. Liều 1,5mg/Kg và 0,3mg/Kg trong phần tổng kết và yêu cầu bảo hộ được hiểu là liều cho người trừ khi có quy định khác.

Chế phẩm

Sáng chế đề xuất dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (I), hoặc chế phẩm của nó, như được xác định trong bản mô tả.

Theo một phương án, trong công thức (I) z bằng 1, x bằng 3 hoặc 4 và y bằng 3, và B là lysin. Trong công thức (I), NP có thể là ANP của người (SEQ ID 1). Trong công thức (I), axyl béo có thể có 12, 18, 20, 22 hoặc 24 nguyên tử cacbon.

Sáng chế đề xuất dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (II) như được xác định trong bản mô tả.

Theo một phương án, trong công thức (II) x bằng 2, 3 hoặc 4 và B là lysin. Trong công thức (II), NP có thể là ANP của người (SEQ ID 1). Trong công thức (II), axyl béo có thể có 12 hoặc 18 nguyên tử cacbon. Theo cách khác, axyl béo có thể có từ 14 hoặc 18 nguyên tử cacbon, từ 16 đến 18 nguyên tử cacbon, hoặc từ 20 hoặc 24 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án, dẫn xuất peptit natri lợi niệu là dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, trong đó:

axyl béo có từ 12 đến 24 (ví dụ, 12 đến 18) nguyên tử cacbon;

B là lysin hoặc arginin (ví dụ, B là lysin);

x bằng từ 2 đến 4;

G là glyxin;

NP là peptit gốc natri lợi niệu được tìm thấy trong tự nhiên ở sinh vật sống;

axyl béo- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của (B)_x;

axyl béo-(B)_x- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của (G)₃;

axyl béo-(B)_x-(G)₃- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP; và

khi được dùng cho động vật có vú, dẫn xuất peptit natri lợi niệu làm tăng cGMP trong máu đến mức cao hơn so với NP gốc tương ứng khi được dùng ở liều tương đương (ví dụ, liều mol/Kg, liều mg/Kg, hoặc cả liều mol/Kg và mg/Kg).

Theo một số phương án, trong công thức axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=4; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong công thức axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=3; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong công thức axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=2; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong công thức axyl béo-(B)_x-(G)₃-NP, x=1; NP tùy ý được chọn từ trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, theo một số phương án, B là lysin và NP là SEQ ID 1; B là lysin và NP là SEQ ID 19; B là lysin và NP là SEQ ID 41; và/hoặc B là lysin và NP là SEQ ID 57.

Sáng chế đề xuất dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (III) như được xác định trong bản mô tả.

Theo một phương án, trong công thức (III), x bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4 và B là lysin. Ví dụ, trong công thức (III), x có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 4, ví dụ 3. Trong công thức (III), NP có thể là ANP của người (SEQ ID 1).

Theo một phương án, dẫn xuất peptit natri lợi niệu là dẫn xuất peptit natri lợi niệu tăng cường cGMP có công thức (B)_x-(G)_y-NP, trong đó:

B là lysin hoặc arginin (ví dụ, B là lysin);

x bằng từ 0 đến 4;

G là glyxin;

y bằng từ 1 đến 3;

NP là peptit gốc natri lợi niệu được tìm thấy trong tự nhiên ở sinh vật sống;

$(B)_x-(G)_y$ - được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP; và

khi được dùng cho động vật có vú, $(B)_x-(G)_y$ -NP làm tăng cGMP trong máu đến mức cao hơn so với NP gốc tương ứng khi được dùng ở liều tương đương (ví dụ, liều mol/Kg, liều mg/Kg, hoặc cả liều mol/Kg và mg/Kg).

Theo một số phương án, trong công thức $(B)_x-(G)_y$ -NP, $x=0$; và y tùy ý 1, 2, hoặc 3; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, NP có SEQ ID 1; NP có SEQ ID 19; NP có SEQ ID 41; hoặc SEQ ID 57.

Theo một số phương án, trong công thức $(B)_x-(G)_y$ -NP, $y=3$; B tùy ý là lysin, và x tùy ý bằng 1, 2, 3, hoặc 4; NP tùy ý được chọn từ SEQ ID 1, 19, 41, và 57. Ví dụ, NP có SEQ ID 1; NP có SEQ ID 19; NP có SEQ ID 41; hoặc SEQ ID 57.

Theo một số phương án, khi B là lysin hoặc arginin, mỗi "B" trong $(B)_x$ có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ, $(B)_x$ có thể là K, R, RR, KK, KR, RK, RRR, KKK, KRR, RKR, RRR, KKR, KRK, RKK, RRRR, KKKK, KRRR, RKRR, RRKR, RRRK, KKRR, RKRR, RRKK, KRRK, KKKR, RKKK, KKKR, RRRR, hoặc KKKK.

Theo một số phương án, dẫn xuất peptit natri lợi niệu theo phần bộc lộ có thể là dẫn xuất peptit natri lợi niệu như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 2 đến 18, 20 đến 34, 42 đến 56 và 58 đến 72.

Theo một số phương án, dẫn xuất peptit natri lợi niệu theo phần bộc lộ có thể là dẫn xuất peptit natri lợi niệu như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 73 đến 86, 87 đến 95, 96 đến 104, 105 đến 113, và 114 đến 122.

Theo một phương án, dẫn xuất peptit natri lợi niệu này là như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 9, SEQ ID 10, SEQ ID 11, SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56 và SEQ ID 72.

Theo một phương án, dẫn xuất peptit natri lợi niệu này là như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 2, SEQ ID 3, SEQ ID 4, SEQ ID 5, SEQ ID 8 và SEQ ID 44.

Theo một số phương án, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức axyl-(B)x-(G)3-NP béo hoặc (B)x-(G)y-NP béo có thể được thể hiện khái quát bởi Công thức X-peptit.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, hoặc chế phẩm của chúng, trong đó gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP; và X được chọn từ G, GG, GGG, BGGG, BBGGG, BBBGGG, và BBBBGGG, được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ GG, GGG, BGGG, BBGGG, BBBGGG, và BBBBGGG, được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ GGG, BGGG, BBGGG, BBBGGG, và BBBBGGG, được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ BGGG, BBGGG, BBBGGG, và BBBBGGG, được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ BBGGG, BBBGGG, và BBBBGGG, được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ BBBGGG và BBBBGGG, được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X là BBBBGGG, được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo các phương án được đề cập trên đây cho các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, chữ cái G là Glyxin và B là Lysin hoặc arginin. Theo một số phương án, theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đề cập trên đây cho các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, chữ cái G là Glyxin và B là Lysin (*xem, ví dụ, các SEQ ID No. 5-8, 21-26, 45-48, và 61-64*). Các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công

thức X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với peptit natri lợi niệu gốc của chúng (ANP, BNP, hoặc CNP). Theo một số phương án, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà cao hơn so với peptit natri lợi niệu gốc của chúng (ANP, BNP, hoặc CNP). Peptit natri lợi niệu gốc ANP, BNP, và CNP có thể có các trình tự được tìm thấy tự nhiên ở động vật có xương sống, hoặc cụ thể hơn được tìm thấy ở peptit natri lợi niệu động vật có vú (ví dụ, các SEQ ID 1, 19, 41, hoặc 57).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, hoặc chế phẩm của chúng, trong đó gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKKG}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COKKKKG}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COKKKKG}$, và $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKKG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKKG}$ và $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKKG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKKG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo các phương án được đề cập trên đây cho các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, chữ cái G là Glyxin, K là Lysin, và các nhóm $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{[10, 12, 14, \text{ hoặc } 16]}\text{CO}$ là công thức hóa học chuẩn cho alkyl carbonyl và chỉ số dưới [10, 12, 14, hoặc 16] là số lượng các nhóm CH_2 trong chuỗi alkyl. Các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với peptit natri lợi niệu gốc của chúng (ANP, BNP, hoặc CNP). Theo một số phương án, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà cao hơn so với peptit natri lợi niệu gốc của chúng (ANP, BNP, hoặc CNP). Peptit natri lợi niệu gốc ANP, BNP, và CNP có thể có các trình tự được tìm thấy tự nhiên ở động vật có xương sống, hoặc cụ thể hơn được tìm thấy ở peptit natri lợi niệu động vật có vú (ví dụ, các SEQ ID 1, 19, 41, hoặc 57).

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, hoặc chế phẩm của chúng, trong đó gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CORRRRGGG}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CORRRRGGG}$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CORRRRGGG}$, và $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CORRRRGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X được chọn từ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CORRRRGGG}$ và $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CORRRRGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, trong các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, gốc peptit này được chọn từ (a) ANP, (b) BNP, và (c) CNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CORRRRGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo các phương án được đề cập trên đây cho các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit, chữ cái G là Glyxin, R là arginin, và các nhóm $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{[10, 12, 14, \text{ hoặc } 16]}\text{CO}$ là công thức hóa học chuẩn cho alkyl carbonyl và [10, 12, 14, hoặc 16] là số lượng các nhóm CH_2 trong chuỗi alkyl. Các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với peptit natri lợi niệu gốc của chúng (ANP, BNP, hoặc CNP). Theo một số phương án, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà cao hơn so với peptit natri lợi niệu gốc của chúng (ANP, BNP, hoặc CNP). Peptit natri lợi niệu gốc ANP, BNP, và CNP có thể có các trình tự được tìm thấy tự nhiên ở động vật có xương sống, hoặc cụ thể hơn được tìm thấy ở peptit natri lợi niệu động vật có vú (ví dụ, các SEQ ID 1, 19, 41, hoặc 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là GG (G=glyxin) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit

natri lợi niệu gốc của nó. Ví dụ, khi X-peptit này là SEQ ID 3, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ khác là, X-peptit này là SEQ ID 21, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 43, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMOVQSGCGFRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 59, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI GSM SGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là G (glyxin) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 2, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 20, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 42, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó

SPKMVQSGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRH (SEQ ID 41). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 58, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRISSMSGGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là GGG (G=glyxin) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 4, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 22, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 44, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMVQSGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRH (SEQ ID 41). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 60, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRISSMSGGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là KGGG (K=lysin, G=glyxin) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm

tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 5, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 23, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 45, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMVQSGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRIH (SEQ ID 41). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 61, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là KKGGG (K=lysin, G=glyxin) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 6, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 24, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 46, X-peptit này làm tăng mức cGMP

trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMOVQSGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 62, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là KKKGGG (K=lysine, G=glycine) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 7, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 25, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 47, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMOVQSGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Ví dụ khác nữa là, khi X-peptit này là SEQ ID 63, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRIGSMSGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm,

hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là KKKKGGG (K=lysin, G=glyxin) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 8, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 26, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ khác nữa là, khi X-peptit này là SEQ ID 48, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMVQSGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 64, X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{COKKGGG}$ (K=lysin, G=glyxin, và $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{CO}$ là công thức hóa học chuẩn cho alkyl carbonyl, trong đó p bằng từ 10 đến 22 (ví dụ, hoặc từ 10 đến 16) và là số lượng các nhóm CH_2 lặp in trong chuỗi alkyl) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP hoặc BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP

trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc ANP này là SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là các SEQ ID số 9, 10, 73, và 74. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 9 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 10 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc ANP là SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 75-78. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 75 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 78 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc BNP là SPKMOVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRH (SEQ ID 41), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 79-82. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 79 (gốc peptit là BNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó

SPKMVQSGSGCFGRKMDRISSSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 82 (gốc peptit là BNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMVQSGSGCFGRKMDRISSSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{COKKKGGG}$ (K=lysin, G=glyxin, các nhóm $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{CO}$ là công thức hóa học chuẩn cho alkyl carbonyl, trong đó p bằng từ 10 đến 22 (ví dụ, hoặc từ 10 đến 16) và là số lượng nhóm CH_2 lặp trong chuỗi alkyl) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP hoặc BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là CNP có trình tự GLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC (SEQ ID 57), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 83-85. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 83 (gốc peptit là CNP, và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC (SEQ ID 57). Ví dụ khác là, khi X-peptit này là SEQ ID 85 (gốc peptit là CNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC (SEQ ID 57). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là ANP có trình tự SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 11-14. Ví dụ là, khi X-peptit

này là SEQ ID 11 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 14 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là ANP có trình tự SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 27-30. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 27 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 30 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là BNP có trình tự SPKMOVQSGGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 49-52. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 49 (gốc peptit là BNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMOVQSGGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 52 (gốc peptit là BNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ,

cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMVQSGSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là CNP có trình tự GLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC (SEQ ID 57), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 65-68. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 65 (gốc peptit là CNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC (SEQ ID 57). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 68 (gốc peptit là CNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI GSMSGLGC (SEQ ID 57).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; hoặc chế phẩm bao gồm, về cơ bản gồm, hoặc gồm, các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit; trong đó gốc peptit này là ANP, BNP, hoặc CNP; và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{COKKKKGGG}$ (K=lysin, G=glyxin, các nhóm $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{CO}$ là công thức hóa học chuẩn cho alkyl carbonyl, trong đó p bằng từ 10 đến 22 (ví dụ, hoặc từ 10 đến 16) và là số lượng các nhóm CH_2 lặp trong chuỗi alkyl) được gắn với đầu tận N của gốc peptit này. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP hoặc BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là ANP. Theo một số phương án, gốc peptit này là BNP. Theo một số phương án, gốc peptit này là CNP. X-peptit có thể làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc của nó. Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là ANP có trình tự SLRRSSCFGGRMDRIGAQSGLGCNSFRY (SEQ ID 1), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 15-18. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 15 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn

so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 18 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY (SEQ ID 1). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là ANP có trình tự SLRRSSCFGGRIDRIGASGLGCNSFRY (SEQ ID 19), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 31-34. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 31 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGASGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 34 (gốc peptit là ANP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc ANP của nó SLRRSSCFGGRIDRIGASGLGCNSFRY (SEQ ID 19). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là BNP có trình tự SPKMOVQSGCGFRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 53-56. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 53 (gốc peptit là BNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMOVQSGCGFRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 56 (gốc peptit là BNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc BNP của nó SPKMOVQSGCGFRKMDRISSSSGLGCKVLRRH (SEQ ID 41). Theo một số phương án, peptit natri lợi niệu gốc là CNP có trình tự

GLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (SEQ ID 57), và một số dẫn xuất tăng cường cGMP đại diện của peptit natri lợi niệu là SEQ ID 69-72. Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 69 (gốc peptit là CNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (SEQ ID 57). Ví dụ là, khi X-peptit này là SEQ ID 72 (gốc peptit là CNP và X là $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COKKKKGGG}$ được gắn với đầu tận N của gốc peptit này), X-peptit này làm tăng mức cGMP trong máu sau khi sử dụng ở động vật có vú ở mức mà tương đương hoặc cao hơn so với (ví dụ, cao hơn so với) peptit natri lợi niệu gốc CNP của nó GLSKGCFGLKLDRI SMSGLGC (SEQ ID 57).

Dược phẩm và phương pháp sử dụng

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa peptit natri lợi niệu theo phần bộc lộ và tá dược. Dược phẩm có thể là dược phẩm bao gồm, về cơ bản là gồm, hoặc gồm, một hoặc nhiều dẫn xuất peptit natri lợi niệu ở trên và tá dược, để dùng ngoài đường tiêu hóa ở liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu thấp hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc ở liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu thấp hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày, để làm tăng cGMP để điều trị bệnh.

Theo một số phương án, liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu lớn hơn 0,0001 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Ví dụ, liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu có thể lớn hơn 0,0001 mg/Kg và/hoặc thấp hơn 1,5 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Theo một số phương án, liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu lớn hơn 0,0001 mg/Kg và/hoặc thấp hơn 1,0mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc lớn hơn 0,0001 mg/Kg và/hoặc thấp hơn 0,5mg/kg thể trọng mỗi ngày. Theo một số phương án, liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu lớn hơn 0,0001 mg/Kg và/hoặc thấp hơn 0,3mg/kg thể trọng mỗi ngày.

Theo một số phương án, bệnh được chọn từ bệnh cao huyết áp, bệnh sung huyết mạch, và bệnh tim. Theo các phương án nhất định, bệnh là bệnh tim.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân, bao gồm, về cơ bản là gồm, hoặc gồm, cho bệnh nhân sử dụng ngoài đường tiêu hóa một hoặc nhiều dẫn xuất peptit natri lợi niệu ở trên hoặc dược phẩm bao gồm, về cơ bản là gồm, hoặc gồm, một hoặc nhiều dẫn xuất peptit natri lợi niệu ở trên, ở liều

dẫn xuất peptit natri lợi niệu thấp hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc ở liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu thấp hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày để làm tăng cGMP trong máu ở bệnh nhân. Theo một số phương án, bệnh được chọn từ bệnh cao huyết áp, bệnh sung huyết mạch, và bệnh tim. Theo các phương án nhất định, bệnh là bệnh tim.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp làm tăng cGMP trong máu ở bệnh nhân, bao gồm, về cơ bản là gồm, hoặc gồm, cho bệnh nhân có nhu cầu sử dụng ngoài đường tiêu hóa một hoặc nhiều dẫn xuất natri lợi niệu ở trên hoặc được phẩm bao gồm, về cơ bản là gồm, hoặc gồm, một hoặc nhiều dẫn xuất peptit natri lợi niệu ở trên, ở liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu thấp hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày, hoặc ở liều dẫn xuất peptit natri lợi niệu thấp hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả được phẩm bao gồm (về cơ bản là gồm, hoặc gồm) bất kỳ trong số các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit được mô tả ở trên, cùng với một hoặc nhiều tá dược thích hợp, để sử dụng ngoài đường tiêu hóa và/hoặc dưới da ở liều (của dẫn xuất tăng cường cGMP) thấp hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày (ví dụ, thấp hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày) để làm tăng cGMP, ví dụ, để làm tăng cGMP ở động vật có vú để điều trị bệnh mà có thể được cải thiện bằng cách tăng cGMP (ví dụ, cGMP trong máu). Phương pháp điều trị bệnh mà có thể được cải thiện bằng cách tăng cGMP (ví dụ, cGMP trong máu), và/hoặc làm tăng cGMP (ví dụ, cGMP trong máu) cũng được mô tả, bao gồm (về cơ bản là gồm, hoặc gồm) việc dùng ngoài đường tiêu hóa và/hoặc dưới da bất kỳ trong số các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit được mô tả ở trên, cùng với một hoặc nhiều tá dược thích hợp, ở liều (của dẫn xuất tăng cường cGMP) thấp hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày (ví dụ, thấp hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày). Theo một số phương án, bệnh có thể được cải thiện bằng cách tăng cGMP (ví dụ, cGMP trong máu) bao gồm, về cơ bản là gồm, hoặc gồm, bệnh cao huyết áp, bệnh sung huyết mạch, bệnh tim; và việc điều trị có thể bao gồm, về cơ bản là gồm, hoặc gồm, việc dùng ngoài đường tiêu hóa và/hoặc dưới da bất kỳ trong số các dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit được mô tả ở trên, cùng với một hoặc nhiều tá dược thích hợp, ở liều (của dẫn xuất tăng cường cGMP) thấp hơn 1,5mg/kg thể trọng mỗi ngày (ví dụ, thấp hơn 0,3 mg/kg thể trọng mỗi ngày). Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi

niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 2-18, 20-35, 37, 38, 42-56, và 58-85 được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 2-8, 20-26, 42-48, và 58-64, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 9-18, 27-35, 37, 38, 49-56, và 65-122, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 9, 10, 73-89, 96-98, 105-107, và 114-116, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 9, 75, 79, và 83, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 10, 78, 82, và 86, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 10, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 78, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 82, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 86, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 11-14, 27-30, 49-52, 65-68, 90-92, 99-101, 108-110, và 117-119 được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược

phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 11, 14, 27, 30, 49, 52, 65, và 68, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 96-122, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 102-104, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 11, 27, 49, và 65, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 11, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 27, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 49, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 65, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 14, 30, 52, và 68, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 14, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 30, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 52, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được

phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 68, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 15-18, 31-34, 53-56, 69-72, 93-95, 102-104, 111-113, và 120-122, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 15, 18, 31, 34, 53, 56, 69, và 72, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 15, 31, 53, và 69, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 15, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 31, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 53, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 69, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 18, 34, 56, và 72, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 18, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 34, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong được phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 56, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP

của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 72, được dùng ở liều được chỉ định ở trên.

Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 93, 102, 111, và 120, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 93, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 102, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 111, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 120, được dùng ở liều được chỉ định ở trên.

Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị được chọn từ SEQ ID 94, 103, 112, và 121, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 94, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 103, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 112, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 121, được dùng ở liều được chỉ định ở trên.

Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị

được chọn từ SEQ ID 95, 104, 113, và 122, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 95, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 104, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 113, được dùng ở liều được chỉ định ở trên. Theo một số phương án, dẫn xuất tăng cường cGMP của peptit natri lợi niệu có công thức X-peptit trong dược phẩm hoặc được sử dụng trong phương pháp điều trị là SEQ ID 122, được dùng ở liều được chỉ định ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ dưới đây được bao gồm cho mục đích minh họa, không làm giới hạn, các phương án được mô tả.

Có thể có nhiều con đường để làm tăng cGMP *in vivo* cho mục đích trị liệu, như sử dụng cGMP ngoại sinh hoặc phối tử làm tăng việc sản xuất cGMP nội sinh hoặc làm giảm sự phân hủy của chúng. Phối tử ngoại sinh có thể nhằm để tác động đến nhiều đích/thụ thể nội sinh khác nhau, bao gồm kích thích con đường nitơ oxit, ức chế phosphodiesteraza phân hủy cGMP, hoặc kích thích nhiều peptit natri lợi niệu thụ thể khác nhau (NPRA hoặc NPRB).

Tiến hành kiểm tra để xác định xem sự có mặt kéo dài của ANP trong máu sẽ có tác dụng được động lực kéo dài hay không, được phản ánh bởi sự tăng nồng độ cGMP trong máu, và xác định xem sự tăng này có tỷ lệ với mức ANP hay không. Mức cGMP trong máu so với ANP được xác định. Bất ngờ là, dù mức ANP tăng ở 2 và 8 giờ, mức cGMP không duy trì sự tăng, chỉ ra rằng chế phẩm tác dụng lâu dài của ANP tự nhiên để duy trì mức ANP trong máu ở mức tăng có thể không hoạt động như mong đợi. Vấn đề này chưa được nêu trong tài liệu và không có lý do để giải quyết vấn đề chưa biết trước đó này. Có hai khả năng để giải thích quan sát này: 1) ANP được phát hiện có thể không có hoạt tính hoặc 2) việc làm ngập thụ thể ANP có thể dẫn đến sự suy giảm thụ thể. Để kiểm tra xem việc làm ngập thụ thể ANP có dẫn đến mất đáp ứng

ở thời điểm sau hay không và đồng thời loại trừ khả năng đầu tiên, việc kiểm được tiến hành để nghiên cứu xem sự tăng cGMP huyết tương có thể được khôi phục sau lần sử dụng thứ hai của ANP mới và (được biết là) có hoạt tính hay không. Với nghiên cứu này, 4 nhóm chuột nhắt Balb/c ($n=3$ /nhóm; chuột cái, 5-6 tuần tuổi; 18-25g) được sử dụng và mức cGMP ở các thời điểm khác nhau sau khi dùng ANP với việc có dùng và không dùng ANP thứ hai được đánh giá. Liều cao được sử dụng có chủ đích để đảm bảo rằng nếu xảy ra sự suy giảm thụ thể, nó sẽ xảy ra ở liều thứ nhất và không có đáp ứng hoặc đáp ứng tối thiểu sẽ xảy ra sau liều thứ hai. Hai lần sử dụng s.c. (dưới da) sau đó của ANP được bào chế theo công thức trong tá dược polyme (để làm tăng độ ổn định in vivo) được đánh giá. Các lần gom máu được thực hiện ở thời điểm trước khi sử dụng (trước khi dùng liều; 0 giờ), 2 giờ, và 8 giờ sau khi dùng liều. 2 nhóm dùng liều nhận liều thứ hai ở thời điểm 6 giờ. Các mẫu máu ($\sim 100\mu\text{L}$ /thời điểm) được gom từ ổ sau hốc mắt và được đặt vào các ống nghiệm đã làm lạnh chứa dikali EDTA. Các mẫu máu được ly tâm ở 13.000 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C để tách huyết tương. Các mẫu huyết tương được phân tích cGMP bằng cách sử dụng kit ELISA cGMP (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA) theo protocol của nhà sản xuất. Quy trình chung bao gồm: 1) đo đường cơ sở cGMP trước khi dùng; 2) tiêm ANP và đo đáp ứng tối đa ở thời điểm 2 giờ; 3) tiêm ANP lần hai ở thời điểm 6 giờ và đo đáp ứng cGMP tối đa ở thời điểm 8 giờ để xem có đạt được sự tăng thêm cGMP hay không. Nếu có sự tăng thêm ít nhất là bằng hoặc lớn hơn so với thời điểm 2 giờ, tức là không có sự mất đáp ứng và thụ thể có thể không bị suy giảm ngay cả ở liều cao. Nếu đáp ứng ở thời điểm 8 giờ thấp hơn đáp ứng ở thời điểm 2 giờ, hợp lý khi giả thiết rằng sự suy giảm thụ thể đang xảy ra; 4) tiêm liều cao hơn để xem đáp ứng liều. Nếu không có đáp ứng liều nào quan sát được thì tức là thụ thể bị suy giảm hoặc bão hòa. Tuy nhiên, được biết rằng phức ANP-thụ thể được nội hóa bởi các tế bào mà có thể dẫn đến sự suy giảm nếu việc cung cấp thụ thể bị hạn chế. Mức ANP kết hợp với cGMP cũng được đo để xác nhận thêm sự suy giảm thụ thể là do sự thiếu tính đáp ứng nếu có. Mức ANP kết hợp được đo bằng cách sử dụng kit thử nghiệm ELISA (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA) theo protocol của nhà sản xuất. Kết quả của nghiên cứu này được trình bày trong bảng 1.

Các kết quả chỉ ra rằng khi sự kích thích NPRA được cố gắng tạo ra bằng cách sử dụng peptit natri lợi niệu tâm nhĩ (ANP) ngoại sinh được dùng, khả năng của peptit

natri lợi niệu để làm tăng cGMP in vivo có vẻ bị hạn chế bởi suy giảm thụ thể biểu hiện khi kích thích phổi từ liên tục ở liều cao. Khi chuột nhất được tiêm nhanh một liều ANP (12mg/Kg; s.c.), mức cGMP trong máu tăng khoảng 80 pmol/ml trên đường cơ sở ở thời điểm 2 giờ và quay lại đường cơ sở (40pmol/ml) ở thời điểm 8 giờ. Tuy nhiên, khi việc tiêm nhanh một liều lần 2 ANP được thực hiện ở thời điểm 6 giờ, mức cGMP trong máu không tăng đến 80pmol/ml bổ sung được mong đợi ở thời điểm 8 giờ nếu không có sự suy giảm thụ thể xảy ra (xem bảng 1).

Bảng 1. Các kết quả chỉ ra rằng có sự suy giảm thụ thể ANP apparent.

	Đường cơ sở 0 giờ Mức cGMP pmol/mL (SEM) Mức ANP ng/ml (SEM)	2 giờ Mức cGMP pmol/mL (SEM) Mức ANP ng/ml (SEM)	8 giờ Mức cGMP pmol/mL (SEM) Mức ANP ng/ml (SEM)	Thời điểm tiêm
ANP 6 mg/Kg (s.c; n=3)	mức cGMP : 42,4 (5,6) Mức ANP: 0,096 (0)	mức cGMP : 106,1 (10,3) Mức ANP: 32,62 (4,92)	mức cGMP : 34,9 (3,6) Mức ANP: 57,51 (65,96)	Chỉ một lần tiêm ở thời điểm 0 giờ
ANP 6 mg/Kg (s.c; n=3)	mức cGMP : 45,5 (7,0) Mức ANP: 0,096 (0)	mức cGMP : 134,9 (25,5) Mức ANP: 32,62 (4,92)	mức cGMP : 87,6 (3,3) Mức ANP: 89,15	Tiêm ở thời điểm 0 giờ và 6 giờ
ANP 12 mg/Kg (s.c; n=3)	mức cGMP : 45,5 (7,0) Mức ANP: 0,096 (0)	mức cGMP : 122,0 (29,4) Mức ANP: 67,24 (6,92)	mức cGMP : 45,5 (6,0) Mức ANP: 115,02 (3,98)	Chỉ một lần tiêm ở thời điểm 0 giờ
ANP 12 mg/Kg (s.c; n=3)	mức cGMP : 45,5 (7,0) Mức ANP: 0,096 (0)	mức cGMP : 113,6 (3,1)* Mức ANP: 67,24 (6,92)*	mức cGMP : 70,1 (16,2)* Mức ANP: 182 (10,2)*	Tiêm ở thời điểm 0 giờ và 6 giờ

*Lưu ý rằng mức cGMP trong máu ở thời điểm 2 giờ sau khi dùng một liều là 113 pmol/ml với mức ANP tương ứng là 67ng/ml. Tuy nhiên, nếu không có sự suy giảm thụ thể, có thể mong đợi rằng khi dùng lần hai ở thời điểm 6 giờ, mức cGMP ở thời điểm 8 giờ (2 giờ sau lần dùng thứ hai) cao hơn nhiều so với 113pmol/ml (nếu không giống nhau), thay vào đó, cGMP thấp hơn nhiều. Mức cGMP thấp chỉ sự suy giảm thụ thể, dẫn đến không có đáp ứng sinh lý hoặc đáp ứng sinh lý bị hạn chế như được phản ánh bởi mức cGMP đo được.

Mức ANP ở thời điểm 2 giờ là giá trị trung bình của tất cả các nhóm nhận cùng một liều, vì ở tất cả các trường hợp, các nhóm này nhận cùng quá trình điều trị lên đến 2 giờ. Mức ANP ở thời điểm 8 giờ trong các nhóm nhận lần dùng thứ hai khớp với tổng các mức ở thời điểm 2 giờ và 8 giờ từ nhóm dùng một lần.

Phát hiện mới này chỉ ra rằng có lẽ NPRA (thụ thể ANP) có thể bị suy giảm khi kích thích liên tục ở liều cao ANP. Đã biết trong lĩnh vực này rằng sự tác dụng làm suy giảm thụ thể/nội hóa có thể là một phần của cơ chế phản hồi âm tự nhiên của hệ sinh học. Cách đã biết duy nhất để thay đổi hệ thống này là làm tăng sự biểu hiện thụ thể NPRA, mà hiện tại là không thể ở sinh vật tái tổ hợp cần điều trị để làm tăng cGMP trong máu. Khảo sát nhanh chóng này của các phổi tử mới là có hiệu lực tiềm năng hơn trong việc làm tăng cGMP và có thể hạn chế sự suy giảm thụ thể biểu hiện quan sát được trong bảng 1. Sẽ là ngược với thụ thể đích được biết là suy giảm (do mức biểu hiện thấp) khi kích thích do sự nội hóa thụ thể, tuy nhiên sẽ là hữu ích khi phát hiện ra phổi tử có thể làm chậm sự nội hóa/suy giảm thụ thể, ví dụ, bằng cách thay đổi phổi tử ANP đang có với sự cải biến mà có thể làm chậm hoặc ngăn sự nội hóa/suy giảm thụ thể trong khi duy trì hoặc tăng cường hoạt tính của phổi tử ANP. Tuy nhiên, các thay đổi của peptit ANP đang có đem lại kết quả không dự đoán được và không hiển nhiên đối với hoạt tính, vì vậy cách duy nhất để phát hiện các phổi tử có hiệu lực để làm tăng cGMP trong máu với tác dụng nội hóa thụ thể biểu hiện hạn chế để làm thử nghiệm lặp lại của sự thay đổi peptit natri lợi niệu cá thể in vivo.

Các dẫn xuất khác nhau của ANP được tạo ra và sàng lọc để làm tăng hiệu lực in vivo đồng thời hạn chế tác dụng suy giảm thụ thể biểu hiện (hoặc có thể tác động trên thụ thể tăng cường cGMP khác) bằng cách nhìn vào mức cGMP trong máu ở các thời điểm cụ thể. Các dẫn xuất mới bất kỳ có hiệu lực (được chỉ định bởi mức cGMP trong máu ở thời điểm 2 giờ) và không gây ra sự nội hóa thụ thể (được chỉ định bởi

mức cGMP ở thời điểm 6 giờ) so với đối chứng peptit ANP gốc sẽ có đủ tiêu chuẩn để làm chất tăng cường cGMP trong máu tiềm năng mới. Các dẫn xuất khác nhau được tạo ra và kiểm tra in vivo để xác định mức cGMP trong máu ở thời điểm 2 giờ và 6 giờ sau khi dùng dưới da 15mg/Kg ở chuột nhắt (tương đương về mặt hình số với liều cho người 1,5mg/Kg) với mục tiêu là phát hiện ra các dẫn xuất hữu dụng trong trị liệu để làm tăng cGMP trong máu.

Nhiều trong số các gốc axit amin được bảo vệ hữu dụng trong việc tổng hợp các dẫn xuất ANP khác nhau theo sáng chế là có bán trên thị trường từ các nhà cung cấp axit amin. Ngoài ra, tất cả các peptit là đối tượng của sáng chế có thể được tổng hợp bởi các nhà cung cấp peptit truyền thống bên ngoài như Anaspec, San Jose CA. USA, Polypeptide laboratories, Torrance, CA, hoặc ChemPep Inc, Miami, FL. Tất cả các peptit là đối tượng của sáng chế được tổng hợp theo các mô tả mẫu và được tạo ra, tinh sạch, và xử lý, theo các hướng dẫn chi tiết. Tổng hợp của peptit theo sáng chế có thể dễ dàng được thực hiện với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và tốt hơn là thông qua sự tổng hợp pha rắn. Ngắn gọn là, axit amin được bảo vệ tương ứng với đầu tận C của peptit cần được tạo ra (bởi Fmoc hoặc Boc, như được biết trong lĩnh vực) trước tiên được cố định hoặc được tiếp hợp với nhựa thông qua nhóm carboxyl. Điều này được cho phép bởi sự khử bảo vệ của nhóm alpha amino để cho phép việc bổ sung sau đó của axit amin được bảo vệ thứ hai, sau đó khử bảo vệ nhóm alpha amino, bổ sung axit amin được bảo vệ thứ ba, sau đó khử bảo vệ axit amin thứ hai, và tiếp tục cho đến khi axit amin đầu tận N cuối cùng hoặc axit béo được bổ sung. Sự phân cắt từ nhựa, khử bảo vệ nhóm chức axit amin, và tinh sạch là tương tự với việc tổng hợp peptit thông thường như đã biết trong lĩnh vực. Việc tinh sạch có thể đạt được bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn bất kỳ, như sắc ký lỏng cao áp pha đảo (RP HPLC) trên cột silica được alkyl hóa, ví dụ C₄-C₁₈ silica. Phân đoạn cột này thường được thực hiện bằng cách chạy gradien tuyến tính, ví dụ, 10-90%, làm tăng % dung môi hữu cơ, ví dụ, axetonitril, trong đệm chứa nước, thường chứa lượng nhỏ (ví dụ, 0,1%) chất ghép cặp ion như axit trifloaxetic (TFA) hoặc triethyl amin (TEA). Theo cách khác, HPLC trao đổi ion có thể được sử dụng để tách các loại peptit trên cơ sở đặc điểm điện tích của chúng. Các phân đoạn cột được gom, và các phân đoạn chứa peptit có độ tinh khiết mong muốn/yêu cầu tùy ý được tập hợp với sự hướng dẫn của bộ dò khối phổ kế tiếp đôi. Sau đó, peptit được xử lý theo cách được thiết lập để trao

đổi axit phân cắt (ví dụ, TFA) có anion axit được dụng và để cho phép sự tạo thành cầu disulfua trong phân tử trong dung dịch pha loãng trong chất oxy hóa thích hợp. Sự tạo thành cầu disulfua trong phân tử có thể được xác nhận bởi phân tích HPLC/MS.

Đối với đánh giá cGMP 2 điểm của các dẫn xuất khác nhau, các mẫu thử nghiệm được hòa tan trong nước (Lonza, Wakersville, MD) trước khi được làm đông khô. Trước khi sử dụng, mẫu thử nghiệm được làm đông khô được hòa tan trong nước muối, sau đó 15mg/Kg được tiêm dưới da vào chuột nhắt cái CD-1 6-8 tuần (n=3). Các mẫu máu được gom ở thời điểm 2 và 6 giờ bằng ống gom máu K2EDTA. Ống gom sau đó được ly tâm ở tốc độ 13.000 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ 4°C để tách huyết tương. Huyết tương được phân tích bằng cách sử dụng cGMP Direct Biotrak EIA (GE Healthcare Life Sciences, Marlborough, MA). Lưu ý rằng bằng cách sử dụng sự chia tỷ lệ hình số ở số mũ bằng 0,7 [liều ở các loài khác = liều cho chuột nhắt/((trọng lượng của chuột nhắt/trọng lượng trung bình loài khác)^{0,7})], 15mg/Kg ở chuột nhắt tương đương với khoảng 7,5mg/Kg liều cho chuột cống, khoảng 2,5mg/Kg liều cho chó, và 1,5mg/Kg liều cho người. Vì mục đích của sáng chế, 15mg/Kg ở chuột nhắt như được thể hiện trong các ví dụ dữ liệu liên quan, cần được hiểu là tương đương với khoảng 7,5mg/Kg liều cho chuột cống, tương đương với khoảng 2,5mg/Kg liều cho chó, tương đương với khoảng 1,5mg/Kg liều cho người. Because đáp ứng cGMP ở chuột nhắt với 15mg/Kg liều dẫn xuất mới được phát hiện (xem bảng 2) là hoàn toàn cao, sẽ phải thận trọng khi sử dụng liều hàng ngày thấp hơn 15mg/Kg đối với chuột nhắt, 7,5mg/Kg đối với chuột cống, 2,5mg/Kg đối với chó, và 1,5mg/Kg đối với người vì liều cao hơn bất kỳ có thể dẫn đến sự tăng quá nhiều cGMP, điều này có thể dẫn đến sự giảm huyết áp quá nhiều hoặc thậm chí gây nguy hiểm trừ khi được bào chế trong hệ phân phối giải phóng chậm. Trên thực tế dựa vào đáp ứng cGMP, tốt hơn nếu sử dụng liều hàng ngày thấp hơn 5mg/Kg đối với chuột nhắt, 1,5mg/Kg đối với chuột cống, 0,5mg/Kg đối với chó, và 0,3mg/Kg đối với người. Ngoài ra, mức cGMP trong máu tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1,5 đến 3 lần mức của đường cơ sở bình thường. Mức đường cơ sở bình thường của cGMP trong máu hoặc huyết tương là khoảng 20-50 pmol/ml nhưng có thể thay đổi một chút tùy vào kit thử nghiệm được sử dụng để đo mức này.

Kết quả được trình bày trong bảng 2. Thử nghiệm lặp lại và các cải biến ở đầu tận C hoặc thay đổi L-arginin gần đầu tận N thành D-arginin (SEQ ID 39 và 40) dẫn

đến sự mất hoặc giảm hoạt tính. Ngoài ra, sự thay đổi axit amin ở đầu tận C (SEQ ID 37 và 38) dẫn đến sự tăng hạn chế hoạt tính. Việc kéo dài đầu tận N (SEQ ID 2-8, 44, 42, 60, 58) bằng nhiều glyxin và axit amin cơ bản dẫn đến không ngờ rằng không có sự mất hoạt tính so với ANP. Tuy nhiên, các ANP được kéo dài đầu tận N bằng cách sử dụng glyxin, axit amin cơ bản, và việc bổ sung axit béo làm tăng hiệu lực không ngờ (xem dữ liệu thời điểm 2 giờ trong bảng 2; SEQ ID 9, 10, 11, 14, 15, 18, 56, 72) và ngăn sự suy giảm thụ thể biểu hiện/nội hóa (xem dữ liệu thời điểm 6 giờ trong bảng 2; SEQ ID 15, 18,). Các kết quả tương tự được quan sát với peptit natri lợi niệu khác (BNP và CNP kéo dài; SEQ ID 56, 72). Các cải biến với axit béo không có glyxin làm tăng nhẹ hoạt tính nhưng tác dụng không đáng kể lên sự nội hóa thụ thể biểu hiện so với đối chứng ANP (xem dữ liệu thời điểm 6 giờ trong bảng 2; SEQ ID 35).

Bảng 2. Hiệu lực của (cGMP thời điểm 2 giờ) và sự suy giảm thụ thể bởi (cGMP thời điểm 6 giờ) các peptit khác nhau.

Seq. ID	Trình tự Peptit	cGMP trong máu In vivo (pmol/ml) trừ đi đường cơ sở (30pmol/ml; n=12) ở chuột nhắt (n=3)	
		2 giờ (SEM)	6 giờ (SEM)
Không	Không [30,3pmol/ml - đường cơ sở là 30,3 pmol/mL (SEM 2.2; n=12)]	0 (2,2)	0 (2,2)
1) ANP	SLRRSSCFGGRM DRIGASGLGCNSFRY	37,86 (24,54)	-2,44 (17,16)
2) G-ANP	GSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	44,08 (18,37)	-13,85 (4,76)
3) GG-ANP	GGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	46,79 (31,36)	0,16 (14,42)
4) GGG-ANP	GGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	41,66 (23,27)	-11,79 (2,0)
5) KGGG-ANP	KGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	59,96 (45,75)	44,34 (34,71)

6) KKGGG-ANP	KKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	28,6 (25,15)	-4,81 (4,37)
7) KKKGGG-ANP	KKKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	23,40 (16,18)	-1,19 (4,36)
8) KKKKGGG-ANP	KKKKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	53,00 (32,17)	15,25 (12,73)
35) C18-KKKK-ANP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-KKKKSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	45,00 (17,17)	12,79 (6,65)
36) C18-KKKK-ANP (der)	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-KKKKSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFrY	không có hoạt tính	không có hoạt tính
9) C12KKGGG-ANP	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO-KKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	163,62 (53,29)	4,78 (6,18)
10) C18KKGGG-ANP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-KKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	183,12 (53,29)	14,78 (6,18)
11) C12KKKGGG-ANP	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO-KKKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	136,16 (38,48)	10,28 (5,58)
14) C18KKKGGG-ANP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-KKKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	574,25 (72,22)	255,75 (9,35)
15) C12KKKKGGG-ANP	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO-KKKKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	60,52 (25,29)	3,36 (11,04)
18) C18KKKKGGG-ANP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-KKKKGGGSLRRSSCFGGRMDRIGASGLGCNSFRY	355,17 (77,44)	231,65 (64,45)
37) C18-RRR-ANP(der)	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-RRR-SGRGGGCFGGRMDRIGASGLG CNSFRY	45,61 (30,45)	10,16 (6,53)
38) C18-RRR-ANP(der)	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-RRR-SGRGSGCFGGRMDRIGASGLG CNSFRY	33,56 (13,03)	7,97 (6,01)

39) C18-RRR-ANP(der)	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-RRR-SLPRSSCFGGRMDRIGASGLG CNSFRY-NH ₂	không có hoạt tính	không có hoạt tính
40) C18-RRR-ANP(der)	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO-RRR-SLPRSSCFGGRMDRIGASGLG CNSFrY-NH ₂	không có hoạt tính	không có hoạt tính
41) BNP	SPKMVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH	49,77 (19,06)	8,20 (7,80)
56) C18KKKKGGG-BNP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COKKKKGGGSPKMVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH	479,02 (96,56)	321,23 (46,78)
44) GGG-BNP	GGGSPKMVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH	66,59 (4,18)	-5,01 (9,18)
42) G-BNP	GSPKMVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH	18,04 (4,68)	2,14 (7,06)
82) C18-KKGGG-BNP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COKKGGGSPKMVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH	282,58 (34,04)	343,62 (55,24)
52) C18-KKKGGG-BNP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COKKKGGGSPKMVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH	801,3 (93,1)	653,17 (67,48)
113) C24-KKKKGGG-BNP	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COKKKKGGGSPKMVQSGCFGRKMDRISSSSGLGCKVLRRH	119,14 (36,08)	108,33 (34,96)
57) CNP	GLSKGCFGLKLDRISSMSGLGC	93,75 (9,85)	24,55 (5,39)
72) C18KKKKGGG-CNP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COKKKKGGGGLSKGCFGLKLDRISSMSGLGC	544,99 (119,32)	368,29 (47,63)
60) GGG-CNP	GGGGLSKGCFGLKLDRISSMSGLGC	49,98 (24,34)	16,85 (11,74)
58) G-CNP	GGLSKGCFGLKLDRISSMSGLGC	27,09 (15,60)	5,10 (6,27)

86) C18- KKGGG-CNP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COKKGGGGLSKGCFGLKLDRI SMSGL GC	80,2 (15,69)	42,37 (1,49)
68) C18- KKKGGG- CNP	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COKKKGGGGLSKGCFGLKLDRI SMS GLGC	330,29 (35,56)	250,33 (16,29)
122) C24- KKKKGGG- CNP	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COKKKKGGGGLSKGCFGLKLDRI GSM SGLGC	251,92 (85,08)	209,24 (47,4)

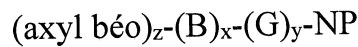
Như được sử dụng trong bản mô tả, liều 1,5 mg/kg cho người cũng cần tương đương với 15mg/Kg ở chuột nhắt như được trình bày trong các ví dụ dữ liệu liên quan, tương đương với khoảng 7,5mg/Kg liều cho chuột cống, tương đương với khoảng 2,5mg/Kg liều cho chó, tương đương với khoảng 1,5mg/Kg liều cho người. Do đáp ứng của chuột nhắt với 15mg/Kg là hoàn toàn cao đối với các dẫn xuất mới phát hiện (xem bảng 2), sẽ phải thận trọng là sử dụng liều thấp hơn 15mg/Kg đối với chuột nhắt, 7,5mg/Kg đối với chuột cống, 2,5mg/Kg đối với chó, và 1,5mg/Kg đối với người vì liều cao hơn bất kỳ có thể dẫn đến sự tăng quá nhiều cGMP mà có thể dẫn đến sự giảm huyết áp quá nhiều hoặc thậm chí gây nguy hiểm từ khi được bào chế trong hệ thống phân phối giải phóng rất chậm. Trên thực tế do mức cGMP ở thời điểm 2 giờ bằng khoảng năm lần trước khi trừ nền, cần phải thận trọng hơn nữa vì mục đích an toàn là sử dụng liều thấp hơn 3mg/Kg đối với chuột nhắt, 1,5mg/Kg đối với chuột cống, 0,5mg/Kg đối với chó, và 0,3mg/Kg đối với người. Các liều này là các hướng dẫn bảo toàn về mặt không vượt quá và được thể hiện ở đây với độ chắc chắn. Các chế phẩm được bọc lộ mới này cần được sử dụng ở các liều thấp hơn liều peptit tự nhiên natri lợi niệu ở điều kiện điều trị tương tự do hiệu lực cao hơn. Hiệu lực cao hơn này sẽ dẫn đến các thuận lợi về việc cần ít nguyên liệu hơn hoặc giá thành thấp hơn, và lượng thuốc nhỏ hơn được dùng hoặc bệnh nhân đỡ đau hơn. Tuy nhiên, liều trị liệu cho người chính xác thấp hơn liều natri lợi niệu gốc tương đương trọng lượng là bao nhiêu thì không thể dự đoán và là không hiển nhiên cho đến khi có được dữ liệu thử nghiệm độ an toàn lâm sàng cho người. Mặc dù nhìn chung là quá trình chia tỷ lệ hình số là dự đoán được trong việc điều chỉnh liều từ động vật sang cho người, việc chỉnh tinh liều vì mục đích an toàn ở người không thể được thực hiện bằng cách sử dụng chỉ sự chia

tỷ lệ hình số. Tuy nhiên, sự chia tỷ lệ hình số là đủ để ước lượng liều ban đầu an toàn có thể cao nhất để thu được tác dụng trị liệu.

Mặc dù phương án ưu tiên của phần bộc lộ được minh họa và được mô tả, sẽ hiểu rằng các thay đổi khác nhau có thể được thực hiện từ đó mà không vượt ra ngoài tinh thần và phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm chứa dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (I),



(I),

trong đó:

z bằng 1, x là số nguyên từ 2 đến 4 và y bằng 3; hoặc

z bằng 0, x là số nguyên từ 2 đến 4 và y là số nguyên từ 1 đến 3;

axyl béo có từ 12 đến 24 (ví dụ, 12 đến 18) nguyên tử cacbon;

B là lysin hoặc arginin;

G là glyxin;

NP là peptit natri lợi niệu;

nếu có mặt, $(\text{axyl béo})_z-$ được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của $(\text{B})_x$;

$(\text{axyl béo})_z-(\text{B})_x-$ được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của $(\text{G})_y$; và

$(\text{axyl béo})_z-(\text{B})_x-(\text{G})_y-$ được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP,

trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu làm tăng mức cGMP trong máu khi được dùng ngoài đường tiêu hóa cho động vật có vú đến mức cao hơn so với peptit natri lợi niệu NP được dùng ở liều tương đương (ví dụ, liều mol/Kg, liều mg/Kg, hoặc cả liều mol/Kg và mg/Kg).

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó NP được chọn từ ANP của người (SEQ ID 1), ANP của loài gặm nhấm (SEQ ID 19), BNP của người (SEQ ID 41) và CNP của người (SEQ ID 57).

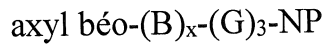
3. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó NP là ANP của người (SEQ ID 1).

4. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó NP là ANP của loài gặm nhấm (SEQ ID 19).

5. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó NP là BNP của người (SEQ ID 41).

6. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 2, trong đó NP là CNP của người (SEQ ID 57).

7. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó B là lysin.
8. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (II)



(II),

trong đó:

axyl béo có từ 12 đến 24 (ví dụ, 12 đến 18) nguyên tử cacbon;

B là lysin hoặc arginin;

x là số nguyên từ 2 đến 4;

G là glyxin;

NP là peptit natri lợi niệu;

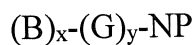
axyl béo- được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của $(\text{B})_x$;

axyl béo- $(\text{B})_x$ - được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của $(\text{G})_3$; và

axyl béo- $(\text{B})_x-(\text{G})_3$ - được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP.

9. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó x bằng 2.
10. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó x bằng 3.
11. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó x bằng 4.
12. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó axyl béo có 18 nguyên tử cacbon.
13. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 12, trong đó $-(\text{B})_x-(\text{G})_3$ - được chọn từ -KKGGG-, -KKKGGG- và -KKKKGGG-.
14. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 13, trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu là như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 9, SEQ ID 10, SEQ ID 11, SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, SEQ ID 82, SEQ ID 52, SEQ ID 113, SEQ ID 68, SEQ ID 122, và SEQ ID 72.

15. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 13, trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu là như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 9, SEQ ID 10, SEQ ID 11, SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, và SEQ ID 72.
16. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 13, trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu là như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 14, SEQ ID 18, SEQ ID 56, SEQ ID 82, SEQ ID 52, SEQ ID 68, SEQ ID 122, và SEQ ID 72.
17. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 13, trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu là như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 73, SEQ ID 74, SEQ ID 79, SEQ ID 80, SEQ ID 81, SEQ ID 83, SEQ ID 84, và SEQ ID 85.
18. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 13, trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu là như được xác định trong trình tự bất kỳ trong số SEQ ID 93, SEQ ID 94, SEQ ID 95, SEQ ID 102, SEQ ID 103, SEQ ID 104, SEQ ID 111, SEQ ID 112, SEQ ID 113, SEQ ID 120, SEQ ID 121, và SEQ ID 122.
19. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó dẫn xuất peptit natri lợi niệu có công thức (III),



(III),

trong đó:

B là lysin hoặc arginin;

x là số nguyên từ 2 đến 4;

G là glyxin;

y là số nguyên từ 1 đến 3;

NP là peptit natri lợi niệu; và

$(B)_x-(G)_y-$ được liên kết cộng hóa trị với đầu tận N của NP.

20. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó x bằng 2.
21. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó x bằng 3.
22. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó x bằng 4.
23. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 22, trong đó y bằng 1.

24. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 22, trong đó y bằng 2.
25. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 22, trong đó y bằng 3.
26. Chế phẩm theo điểm 19, trong đó (G)_y- được chọn từ G-, GG-, và GGG-.
27. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 26, mà dẫn xuất peptit natri lợi niệu là như được xác định là SEQ ID 8.
28. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó chế phẩm này chứa tá dược.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Castillo, Gerardo M.
 Nishimoto-Ashfield, Akiko
 Bolotin, Elijah

<120> CHẾ PHẨM CHỨA DẪN XUẤT PEPTIT NATRI LỢI NIỆU

<130> PHIN-1-58195

<150> US 62/475147
 <151> 2017-03-22

<160> 122
 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 1

Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile	Gly
1				5					10					15	

Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr
			20				25				

<210> 2
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 2

Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile
1				5					10					15	

Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr
			20				25					

<210> 3
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 3

Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg	Met	Asp	Arg
1				5					10					15	

Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr
			20				25					30	

<210> 4
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 4

Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp
 1 5 10 15

Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 5
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 5

Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 6
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 6

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 7
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 7

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 8
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 8

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 9
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 9

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 10
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 10

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 11
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 11

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 12
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 12

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 13
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 13

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 14
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 14

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 15

<211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 15

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
			20					25					30		

Phe	Arg	Tyr
		35

<210> 16
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 16

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
			20					25					30		

Phe	Arg	Tyr
		35

<210> 17
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 17

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 18

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 18

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 19

<211> 27

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 19

Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala
 1 5 10 15

Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 20

<211> 29

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 20

Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg Ile
 1 5 10 15

Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25

<210> 21
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 21

Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp Arg
 1 5 10 15

Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 22
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 22

Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile Asp
 1 5 10 15

Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 23
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 23

Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Ile
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 24
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 24

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 25
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 25

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 26
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<400> 26

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 27
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$

<400> 27

Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly
1				5					10					15	

Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 28

<211> 34

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$

<400> 28

Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly
1				5					10					15	

Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 29

<211> 34

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$

<400> 29

Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly
1				5					10					15	

Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe
			20					25					30		

Arg Tyr

<210> 30
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 30

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 31
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 31

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 32
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 32

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 33
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 33

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 34
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 34

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly

1 5 10 15
 Gly Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser
 20 25 30

Phe Arg Tyr
 35

<210> 35
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 35

Lys Lys Lys Lys Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 36
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 36

Lys Lys Lys Lys Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 37
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO
 <400> 37

Arg Arg Arg Ser Gly Arg Gly Gly Gly Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp
 1 5 10 15

Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 38
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO
 <400> 38

Arg Arg Arg Ser Gly Arg Gly Ser Gly Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp
 1 5 10 15

Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 39
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (31)..(31)
 <223> Được cải biến bởi NH₂

<400> 39

Arg Arg Arg Ser Leu Pro Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg Met Asp
 1 5 10 15

Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg Tyr
 20 25 30

<210> 40
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (31)..(31)
 <223> Được cải biến bởi NH₂

<400> 40

Arg	Arg	Arg	Ser	Leu	Pro	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg	Met	Asp
1				5					10					15	

Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr
			20					25					30	

<210> 41
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 41

Ser	Pro	Lys	Met	Val	Gln	Gly	Ser	Gly	Cys	Phe	Gly	Arg	Lys	Met	Asp
1				5					10					15	

Arg	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Lys	Val	Leu	Arg	Arg	His
								25					30		

<210> 42
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 42

Gly	Ser	Pro	Lys	Met	Val	Gln	Gly	Ser	Gly	Cys	Phe	Gly	Arg	Lys	Met
1				5					10					15	

Asp	Arg	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Lys	Val	Leu	Arg	Arg
								25					30		

His

<210> 43
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 43

Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg Lys
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu Arg
 20 25 30

Arg His

<210> 44
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 44

Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly Arg
 1 5 10 15

Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val Leu
 20 25 30

Arg Arg His
 35

<210> 45
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 45

Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe Gly
 1 5 10 15

Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys Val
 20 25 30

Leu Arg Arg His
 35

<210> 46
 <211> 37

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 46

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe
 1 5 10 15

Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys
 20 25 30

Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 47

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 47

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
 1 5 10 15

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 48

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 48

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly
 20 25 30

Cys Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 49

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 49

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
 1 5 10 15

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 50
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 50

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
 1 5 10 15

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 51
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 51

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
 1 5 10 15

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 52
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 52

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
 1 5 10 15

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 53
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 53

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly
 20 25 30

Cys Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 54
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 54

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly
 20 25 30

Cys Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 55
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 55

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly
 20 25 30

Cys Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 56
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 56

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly
 20 25 30

Cys Lys Val Leu Arg Arg His Cys Asn Pro
 35 40

<210> 57

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 57

Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser
 1 5 10 15

Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20

<210> 58

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 58

Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile Gly
 1 5 10 15

Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20

<210> 59

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 59

Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg Ile
 1 5 10 15

Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20

<210> 60
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 60

Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp Arg
 1 5 10 15

Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 61
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 61

Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu Asp
 1 5 10 15

Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 62
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 62

Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 63
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 63

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 64
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<400> 64

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
 1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 65
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 65

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 66
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 66

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 67
 <211> 28
 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 67

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
20 25

<210> 68

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 68

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
20 25

<210> 69

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 69

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
20 25

<210> 70
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 70

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
 1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 71
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 71

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
 1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 72
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 72

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
 1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys

20

25

<210> 73
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(2)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 73

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 74
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 74

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 75
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Mus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}$
 <400> 75

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 76
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{CO}$
 <400> 76

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 77
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$
 <400> 77

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 78
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 78

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 79
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 79

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe
 1 5 10 15

Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys
 20 25 30

Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 80
 <211> 37

<212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 80

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe
 1 5 10 15

Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys
 20 25 30

Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 81
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₄CO

<400> 81

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe
 1 5 10 15

Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys
 20 25 30

Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 82
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₆CO

<400> 82

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe
 1 5 10 15

Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys
 20 25 30

Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 83
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₀CO

<400> 83

Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 84
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₂CO

<400> 84

Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 85
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CO}$

<400> 85

Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Leu	Ser	Lys	Gly	Cys	Phe	Gly	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	

Asp	Arg	Ile	Gly	Ser	Met	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys
			20					25		

<210> 86

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{CO}$

<400> 86

Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Leu	Ser	Lys	Gly	Cys	Phe	Gly	Leu	Lys	Leu
1				5					10					15	

Asp	Arg	Ile	Gly	Ser	Met	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys
			20					25		

<210> 87

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}$

<400> 87

Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg
1				5					10					15	

Met	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg
			20					25					30		

Tyr

<210> 88
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 88

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 89
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 89

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 90
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 90

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 91
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 91

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 92
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 92

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Met Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe

20

25

30

Arg Tyr

<210> 93
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 93

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
			20					25					30		

Phe Arg Tyr
 35

<210> 94
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 94

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
			20					25					30		

Phe Arg Tyr
 35

<210> 95
 <211> 35
 <212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 95

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Met	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
			20					25					30		

Phe	Arg	Tyr
		35

<210> 96

<211> 33

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 96

Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly	Gly	Arg
1				5					10					15	

Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser	Phe	Arg
			20					25					30		

Tyr

<210> 97

<211> 33

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 97

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 98
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 98

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly Arg
 1 5 10 15

Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe Arg
 20 25 30

Tyr

<210> 99
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 99

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 100
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 100

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 101
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 101

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Leu Arg Arg Ser Ser Cys Phe Gly Gly
 1 5 10 15

Arg Ile Asp Arg Ile Gly Ala Gln Ser Gly Leu Gly Cys Asn Ser Phe
 20 25 30

Arg Tyr

<210> 102
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}$

<400> 102

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
			20					25					30		

Phe	Arg	Tyr
		35

<210> 103

<211> 35

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}$

<400> 103

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
			20					25					30		

Phe	Arg	Tyr
		35

<210> 104

<211> 35

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}$

<400> 104

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys	Phe	Gly
1				5					10					15	

Gly	Arg	Ile	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Asn	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

20

25

30

Phe Arg Tyr
35

<210> 105
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (1)..(1)
<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 105

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe
1 5 10 15

Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys
20 25 30

Val Leu Arg Arg His
35

<210> 106
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (1)..(1)
<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 106

Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys Phe
1 5 10 15

Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys Lys
20 25 30

Val Leu Arg Arg His
35

<210> 107
<211> 37
<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 107

Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Lys	Met	Val	Gln	Gly	Ser	Gly	Cys	Phe
1				5					10					15	

Gly	Arg	Lys	Met	Asp	Arg	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys	Lys
			20				25						30		

Val	Leu	Arg	Arg	His
			35	

<210> 108

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 108

Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Lys	Met	Val	Gln	Gly	Ser	Gly	Cys
1				5					10					15	

Phe	Gly	Arg	Lys	Met	Asp	Arg	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys
			20					25					30		

Lys	Val	Leu	Arg	Arg	His
				35	

<210> 109

<211> 38

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)

<223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 109

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
 1 5 10 15

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 110
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 110

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly Cys
 1 5 10 15

Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 111
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 111

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Ser Pro Lys Met Val Gln Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Cys Phe Gly Arg Lys Met Asp Arg Ile Ser Ser Ser Ser Gly Leu Gly
 20 25 30

Cys Lys Val Leu Arg Arg His
 35

<210> 112
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 112

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Lys	Met	Val	Gln	Gly	Ser	Gly
1				5					10					15	

Cys	Phe	Gly	Arg	Lys	Met	Asp	Arg	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Leu	Gly
			20					25					30		

Cys	Lys	Val	Leu	Arg	Arg	His
			35			

<210> 113
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 113

Lys	Lys	Lys	Lys	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Lys	Met	Val	Gln	Gly	Ser	Gly
1				5					10					15	

Cys	Phe	Gly	Arg	Lys	Met	Asp	Arg	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Gly	Leu	Gly
			20					25					30		

Cys	Lys	Val	Leu	Arg	Arg	His
			35			

<210> 114
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{CO}$

<400> 114

Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 115
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{CO}$

<400> 115

Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 116
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{CO}$

<400> 116

Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys Leu
 1 5 10 15

Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 117
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 117

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 118
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 118

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 119
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 119

Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu Lys
 1 5 10 15

Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 120
 <211> 29

<212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₁₈CO

<400> 120

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
 1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 121
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₀CO

<400> 121

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
 1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25

<210> 122
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo Sapiens

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Được cải biến bởi CH₃(CH₂)₂₂CO

<400> 122

Lys Lys Lys Lys Gly Gly Gly Gly Leu Ser Lys Gly Cys Phe Gly Leu
 1 5 10 15

Lys Leu Asp Arg Ile Gly Ser Met Ser Gly Leu Gly Cys
 20 25