

一种降钙素类似物及其衍生物和用途

技术领域

本申请涉及多肽技术领域，具体涉及一种降钙素类似物及其衍生物和用途。

背景技术

胰淀素(amylin)是一种 37 个氨基酸的多肽激素，在胰岛 β 细胞中与胰岛素共分泌，在糖尿病患者中缺乏。它在几个不同的器官系统中产生作用，主要通过胰淀素受体 1-3(AMYR1-3)起作用。胰淀素可抑制胰高血糖素分泌，延缓胃排空，发出饱足感信号，抑制食欲。临床研究表明，胰淀素受体激动剂可用于治疗超重、肥胖、1 型糖尿病和/或 2 型糖尿病。胰淀素类似物 Pramlintide(商品名 Symlin)可降低血糖水平，用于治疗使用胰岛素的糖尿病患者。但是 Pramlintide 的半衰期不到一个小时，且在用餐时间使用，因此患者需要在一天内多次服用这种药物进行治疗。Pramlintide 很不稳定，在中性 pH 下很容易纤维化，并且由于沉淀而变得无效。因此 Pramlintide 在酸性溶液中提供。

降钙素是一种在甲状腺中产生的激素，调节血液中钙和磷酸盐的水平。降钙素受体存在于全身许多组织中，参与骨代谢的调节。鲑鱼降钙素可用于治疗高钙血症、骨质疏松症等疾病，目前以商品名 Miacalcic 出售。降钙素在中性 pH 下也是不稳定的，因此也在酸性溶液中提供。鲑鱼降钙素的半衰期不到两小时，因此患者需要每天服用一次或多次。目前市场上在售的降钙素药物为鲑鱼降钙素和依降钙素(鳗鱼降钙素)，由于肽的分子量比较小，需要每天注射给药。另外，仅能在酸性条件下稳定，中性条件下稳定性差，对分子成药性及制剂开发产生巨大障碍。

天然 amylin 和降钙素受体激动剂的半衰期较短，因此延长半衰期成为开发此类药物的一个目标。此外，amylin 和降钙素受体激动剂的稳定性差，在中性 pH 下很容易发生纤维化，因此，提高生理 pH 下的稳定性成为药物开发的另一个目标。

发明内容

基于此，本申请对 amylin 受体激动性多肽进行改进，以期获得体内药效更高、更稳定的类似物或其衍生物或药学可接受的盐。

具体的，本申请采用如下技术方案，

一种降钙素的衍生物或其药学上可接受的盐，包含由如下氨基酸序列组成的多肽：

$X_0 X_1 S X_3 L S T X_7 V L G R L S X_{14} E L H R L X_{20} X_{21} X_{22} P R T X_{26} X_{27} G X_{29} X_{30} S X_{32} - N H_2$

其中：

X_0 为 D 或 E 或不存在；

X_1 为 A, L, V, I, S, E, R 或 K；

X_3 为 Q, E 或 D；

X_7 为 A, L, V, I, S, R, E 或 D；

X_{14} 为 Q, D, E, Aib, S 或 T；

X_{20} 为 Q 或 E；

X_{21} 为 D 或 E；

X_{22} 为 Y, L 或 F；

X_{26} 为 D 或 Q；

X_{27} 为 V 或 S；

X_{29} 为 S 或 A；

X₃₀ 为 G 或 E;

X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述降钙素的衍生物或其药学上可接受的盐, 包含由如下氨基酸序列组成的多肽:

X₀ X₁ S X₃ L S T X₇ V L G R L S X₁₄ E L H R L X₂₀ X₂₁ X₂₂ P R T X₂₆ X₂₇ G X₂₉ X₃₀ S X₃₂-NH₂

其中:

X₀ 为 D 或 E 或不存在;

X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E, R-D, K-E, K-D 或 E-E;

X₃ 为 Q, E 或 D;

X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T;

X₂₀ 为 Q 或 E;

X₂₁ 为 D 或 E;

X₂₂ 为 Y, L 或 F;

X₂₆ 为 D 或 Q;

X₂₇ 为 V 或 S;

X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E;

X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 L-L, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 V-V, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 I-I, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-R, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hvp。

一种优选的实施方式，所述 X₀ 不存在，所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-E，X₃ 为 Q，E 或 D；所述 X₁₄ 为 Q，D，E，Aib，S 或 T；所述 X₂₀ 为 Q 或 E；所述 X₂₁ 为 D 或 E；所述 X₂₂ 为 Y，L 或 F；X₂₆ 为 D 或 Q；X₂₇ 为 V 或 S；所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G，A-G 或 A-E，S-E；X₃₂ 为 P 或 trans-Hvp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hvp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hvp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hvp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-A, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 L-L, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 V-V, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 I-I, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-S, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hvp。

一种优选的实施方式, 所述 X_0 不存在, 所述 X_1 和 X_7 的组合为 A-S, 所述 X_3 为 Q; 所述 X_{14} 为 O, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X_{20} 为 O 或 E; 所述 X_{21} 为 D 或 E; 所述 X_{22} 为

Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述 X₀ 不存在，所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-A，所述 X₃ 为 Q；所述 X₁₄ 为 Q，D，E，Aib，S 或 T；所述 X₂₀ 为 Q 或 E；所述 X₂₁ 为 D 或 E；所述 X₂₂ 为 Y，L 或 F；X₂₆ 为 D 或 Q；X₂₇ 为 V 或 S；所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G，A-G 或 A-E，S-E；X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-R, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-E, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-D, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-E, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-D, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-E, 所述 X₃ 为 Q; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X_0 不存在, 所述 X_1 和 X_7 的组合为 A-A, 或 L-L, 或 V-V, 或 I-I, 或 S-S, 或 A-S, 或 S-A, 或 E-R, 或 R-E, 或 E-E, 所述 X_3 为 D; 所述 X_{14} 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X_{20} 为 Q 或 E; 所述 X_{21} 为 D 或 E; 所述 X_{22} 为 Y, L 或 F; X_{26} 为 D 或 Q; X_{27} 为 V 或 S; 所述 X_{29} - X_{30} 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X_{32} 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X_0 不存在, X_1 和 X_7 的组合为 A-A, 或 L-L, 或 V-V, 或 I-I, 或 S-S, 或 A-S, 或 S-A, 或 E-R, 或 R-E, 或 E-E, 所述 X_3 为 E; 所述 X_{14} 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X_{20} 为 Q 或 E; 所述 X_{21} 为 D 或 E; 所述 X_{22} 为 Y, L 或 F; X_{26} 为 D 或 Q; X_{27} 为 V 或 S; 所述 X_{29} - X_{30} 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X_{32} 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X_0 不存在, 所述 X_1 和 X_7 的组合为 L-L, X_3 为 Q, E 或 D; 所述 X_{14} 为 Q、D 或 E; 所述 X_{20} 为 Q 或 E; 所述 X_{21} 为 D 或 E; 所述 X_{22} 为 Y, L 或

F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 V-V, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q、X₂₇ 为 V 或 S、所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 I-I, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hvp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-R, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述 X₀ 不存在，所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-E，X₃ 为 Q，E 或 D；所述 X₁₄ 为 Q、D 或 E；所述 X₂₀ 为 Q 或 E；所述 X₂₁ 为 D 或 E；所述 X₂₂ 为 Y，L 或 F；X₂₆ 为 D 或 Q；X₂₇ 为 V 或 S；所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G，A-G 或 A-E，S-E；X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，X₁和X₇的组合为A-A，或L-L，或V-V，或I-I，或S-S，或A-S，或S-A，或E-R，或R-E，或R-D，或K-E，或K-D或E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，X₁和X₇的组合为A-A，或L-L，或V-V，或I-I，或S-S，或A-S，或S-A，或E-R，或R-E，或R-D，或K-E，或K-D或E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为D；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，X₁和X₇的组合为A-A，或L-L，或V-V，或I-I，或S-S，或A-S，或S-A，或E-R，或R-E，或R-D，或K-E，或K-D或E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为E；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，X₁和X₇的组合为A-A，或L-L，或V-V，或I-I，或S-S，或A-S，或S-A，或E-R，或R-E，或R-D，或K-E，或K-D或E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Aib；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，X₁和X₇的组合为A-A，或L-L，或V-V，或I-I，或S-S，或A-S，或S-A，或E-R，或R-E，或R-D，或K-E，或K-D或E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为S；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，X₁和X₇的组合为A-A，或L-L，或V-V，或I-I，或S-S，或A-S，或S-A，或E-R，或R-E，或R-D，或K-E，或K-D或E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，X₁和X₇的组合为A-A，或L-L，或V-V，或I-I，或S-S，或A-S，或S-A，或E-R，或R-E，或R-D，或K-E，或K-D或E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为A-A，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为L-L，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为V-V，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G，A-G或A-E，S-E；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 I-I, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-R, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述 X₀ 不存在，所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-D，X₃ 为 Q，E 或 D；所述 X₁₄ 为 Q，D，E，Aib，S 或 T；所述 X₂₀ 为 Q；所述 X₂₁ 为 D 或 E；所述 X₂₂ 为 Y，L 或 F；X₂₆ 为 D 或 Q；X₂₇ 为 V 或 S；所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G，A-G 或 A-E，S-E；X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X_0 不存在, 所述 X_1 和 X_7 的组合为 L-L, X_3 为 Q, E 或 D; 所述 X_{14} 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X_{20} 为 Q 或 E; 所述 X_{21} 为 E; 所述 X_{22} 为

Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述 X₀ 不存在，所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-E，X₃ 为 Q，E 或 D；所述 X₁₄ 为 Q，D，E，Aib，S 或 T；所述 X₂₀ 为 Q 或 E；所述 X₂₁ 为 D；所述 X₂₂ 为 Y，L 或 F；X₂₆ 为 D 或 Q；X₂₇ 为 V 或 S；所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G，A-G 或 A-E，S-E；X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 L-L, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 V-V, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 I-I, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-R, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 L-L, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 V-V, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述 X₀ 不存在，所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 I-I，X₃ 为 Q，E 或 D；所述 X₁₄ 为 Q，D，E，Aib，S 或 T；所述 X₂₀ 为 Q 或 E；所述 X₂₁ 为 D 或 E；所述 X₂₂ 为 L；X₂₆ 为 D 或 Q；X₂₇ 为 V 或 S；所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G，A-G 或 A-E，S-E；X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-S, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 S-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-R, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X_0 不存在, 所述 X_1 和 X_7 的组合为 R-E, X_3 为 Q, E 或 D; 所述 X_{14} 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X_{20} 为 Q 或 E; 所述 X_{21} 为 D 或 E; 所述

X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 R-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 K-D, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 E-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆-X₂₇ 组合为 D-V; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆-X₂₇ 组合为 Q-S; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆-X₂₇ 组合为 Q-V; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆-X₂₇ 组合为 D-S; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 A-A, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合为 L-L, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为V-V，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为I-I，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为S-S，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为A-S，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为S-A，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为E-R，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为R-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为R-D，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为D-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为K-D，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在，所述X₁和X₇的组合为E-E，X₃为Q，E或D；所述X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；所述X₂₀为Q或E；所述X₂₁为D或E；所述X₂₂为Y，L或F；X₂₆为D或Q；X₂₇为V或S；所述X₂₉-X₃₀的组合选自S-G；X₃₂为P或trans-Hyp。

一种优选的实施方式，所述X₀不存在；X₁和X₇的组合选自A-A，L-L，V-V，I-I，S-S，A-S，S-A，E-R，R-E或E-E；X₃为Q或D；X₁₄为Q，D，E，Aib，S或T；X₂₀

为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 A-G; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 A-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为不存在; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 E; X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E 或 E-E; X₃ 为 Q 或 D; X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; X₂₀ 为 Q 或 E; X₂₁ 为 D 或 E; X₂₂ 为 Y, L 或 F; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E, R-D, K-E 或 K-D; X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E, R-D, K-E 或 K-D; X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀-X₂₁ 的组合为 E-E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E, R-D, K-E 或 K-D; X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄-X₂₂ 的组合为 D-L; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E, R-D, K-E 或 K-D; X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆-X₂₇ 为 Q-S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E, R-D, K-E 或 K-D; X₃-X₁₄-X₂₀ 为 E-E-E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自

S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E; X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E; X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀-X₂₁ 为 E-E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E; X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄-X₂₂ 为 D-L; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E, X₃ 为 Q, E 或 D; 所述 X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T; 所述 X₂₀ 为 Q 或 E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆-X₂₇ 为 Q-S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述 X₀ 为 D 或 E 或不存在, 所述 X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, R-E, X₃-X₁₄-X₂₀ 为 E-E-E; 所述 X₂₁ 为 D 或 E; 所述 X₂₂ 为 Y 或 L; X₂₆ 为 D 或 Q; X₂₇ 为 V 或 S; 所述 X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-G, A-G 或 A-E, S-E; X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。

一种优选的实施方式, 所述的衍生物或其药学上可接受的盐含如下氨基酸序列组成的多肽 ASQLS TAVLG RLSX₁₄E LHRLX₂₀ DX₂₂PRT DVGX₂₉G SP-NH₂, 其中,

X₁₄ 为 Q, D 或 E;

X₂₀ 为 Q 或 E, 优选为 Q;

X₂₂ 为 Y 或 L;

X₂₉ 为 S 或 A。

一种优选的实施方式, 所述的衍生物或其药学上可接受的盐含如下氨基酸序列组成的多肽 ASQLS TAVLG RLSX₁₄E LHRLQ DX₂₂PRT DVGSG SP-NH₂, 其中,

X₁₄ 为 Q, D 或 E, 优选为 Q 或 D;

X₂₂ 为 Y 或 L。

一种优选的实施方式中, 所述降钙素的衍生物或其药学上可接受的盐的氨基酸序列选自下述表 2 中的序列: SEQ ID NO.1~SEQ ID NO.38 中的任一种。

一种优选的实施方式中, 所述降钙素的衍生物或药学上可接受的盐的氨基酸序列选自下述序列中的任一种:

ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH₂(SEQ ID NO.7)、

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DLPRT DVGSG SP-NH₂(SEQ ID NO.17)、

ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH₂(SEQ ID NO.8)、

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DYPRT DVGAG SP-NH₂(SEQ ID NO.18)、

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DYPRT DVGAE SP-NH₂(SEQ ID NO.19)或

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLE DYPRT DVGSG SP-NH₂(SEQ ID NO.12)。

一种优选的实施方式中, 所述降钙素的衍生物或其药学上可接受的盐, 包含修饰氨基酸的侧链; 优选的, 所述侧链是含脂肪酸的侧链。

一种优选的实施方式中, 所述降钙素的衍生物或其药学上可接受的盐, 包含与其氨基酸序列的 N 末端连接的含脂肪酸的侧链。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为 Z1+Z2+Z3, 其中, Z1 为 C16-

C22 脂肪二酸;

Z2 选自 γ Glu, α Glu, β Asp, α Asp, Inp, Trx 中的任一种或 Z2 不存在;

Z3 为 n 个 AEEA, 其中 $n \geq 0$ 。

所述 Z1、Z2、Z3 之间依次通过酰胺键连接。

一种优选的实施方式中, 所述 n 选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

一种优选的实施方式中, 所述 n 为 6。

一种优选的实施方式中, 所述 n 为 4。

一种优选的实施方式中, 所述 n 为 2。

一种优选的实施方式中, 所述 n 为 0。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + γ Glu。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + α Glu。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + β Asp。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + α Asp。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + Inp。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + Trx。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸)。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + γ Glu+2AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + γ Glu+4AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + γ Glu+6AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + α Glu+2AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + β Asp+2AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + α Asp+2AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + Inp+2AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C16-C22 脂肪二酸) + Trx+2AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + γ Glu。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + α Glu。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + β Asp。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + α Asp。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + Inp。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + Trx。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸)。

一种优选的实施方式, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + γ Glu+2AEEA。

一种优选的实施方式, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + γ Glu+4AEEA。

一种优选的实施方式, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + γ Glu+6AEEA。

一种优选的实施方式, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + α Glu+2AEEA。

一种优选的实施方式, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + β Asp+2AEEA。

一种优选的实施方式, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + α Asp+2AEEA。

一种优选的实施方式中, 所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸) + Inp+2AEEA。

一种优选的实施方式中,所述含脂肪酸的侧链的形式为(C20 脂肪二酸)+Trx+2AEEA。

一种优选的实施方式,所述含脂肪酸的侧链的形式为(C22 脂肪二酸)+ γ Glu+2AEEA。

一种优选的实施方式,所述含脂肪酸的侧链的形式为(C22 脂肪二酸)+ γ Glu+4AEEA。

本申请还提供了一种多肽类似物,其为含有上述任意一种衍生物的氨基酸序列的多肽。

本申请还提供了一种药物组合物,其包括本申请上文所述的类似物、衍生物或其药学上可接受的盐的一种或多种。优选地,所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料,例如无毒的填充剂、稳定剂、稀释剂、载体、溶剂或其他制剂辅料。

本申请还提供了上文所述的类似物、衍生物或其药学上可接受的盐在制备预防和/或治疗超重、肥胖症和/或 I 型或 II 型糖尿病和/或骨质疏松症和/或神经性疼痛的药物中的用途。

本申请还提供了上文所述的类似物、衍生物或其药学上可接受的盐在减少食物摄入和/或减少体重方面的用途。例如上文所述的类似物、衍生物或其药学上可接受的盐在制备减少食物摄入和/或减少体重的保健品或食品或药物中的用途。

本申请还提供了一种预防和/或治疗超重、肥胖症和/或 I 型或 II 型糖尿病和/或骨质疏松症和/或神经性疼痛的方法,包括给药受试者预防或治疗有效量的本申请上文所述的类似物、衍生物或其药学上可接受的盐、或药物组合物。

本申请还提供了一种减少食物摄入的方法,包括给药受试者有效量的本申请上文所述的类似物、衍生物或其药学上可接受的盐、或药物组合物。

附图说明

附图用于更好地理解本申请,不构成对本申请的不当限定。其中:

图 1 为 D3(Mimylin)分子热加速 26 天的反相色谱图;

图 2 为降钙素类似物(M5)热加速 26 天的反相色谱图;

图 3 为 M8 单分子在中性条件下热加速 26 天的反相色谱图;

图 4 为 M8 和 M51 在没有辅料的中性缓冲液中的热加速一个月的反相色谱图;

图 5 为 M8 和 M51 在有辅料的中性缓冲液中的热加速一个月的反相色谱图;

图 6 为第一组实验中,各降钙素类似物或衍生物对大鼠体重变化产生影响的趋势图;

图 7 为第一组实验中,各降钙素类似物或衍生物对大鼠累积食物摄取量产生影响的趋势图;

图 8 为第二组实验中,各降钙素类似物或衍生物对大鼠体重变化产生影响的趋势图;

图 9 为第二组实验中,各降钙素类似物或衍生物对大鼠累积食物摄取量产生影响的趋势图。

具体实施方式

本文所述“类似物”是指特定多肽分子的至少一个氨基酸残基已经被另一个氨基酸残基置换,且/或者其中至少一个氨基酸残基已经缺失,且/或者其中至少一个氨基酸残基被添加到 N 端或 C 端,且/或者其中至少一个氨基酸残基被插入到任意两个氨基酸之间所形成的化合物。

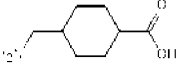
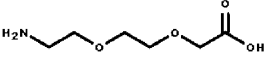
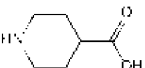
除非上下文中另有明确说明,否则本申请中术语“多肽”、“类似物”及其组合物使用形式,具有相同含义,可互相替换。特定情况下,词语“降钙素”与“降钙素类似物”具有相同含义,可以相互替换,例如在“降钙素类似物的衍生物”与“降钙素的衍生物”中。

本文所述“衍生物”是指生物大分子(如多肽、蛋白)的功能基团(如氨基酸残基)被

某些基团或结构（如某些小分子结构）修饰后所得到的产物。所述修饰包括但不限于酰基化、酰胺化、酯化、硫酸酯化。

缩写

本申请实施例中所用的一些缩写词对应名称或结构形式如下所示：

Trx:		AEEA:	
Inp:			

AA: Amino Acid, 氨基酸; Boc: t-Butyloxy carbonyl, 叔丁氧羰基; DCM: dichloromethane, 二氯甲烷; DMF: N,N-Dimethyl formamide, 二甲基甲酰胺; DIEA: N,N-Diisopropylethylamine, N,N-二异丙基乙胺; EDT: 1,2-Ethanedithiol, 乙二硫醇; Fmoc: 9-fluorenylmethyloxycarbonyl, 9-芴基甲氧基羰基; OtBu: 叔丁基酯基; Pbf: 2,2,4,6,7-Pentamethyl-2H-benzofuran-5-sulfonyl chloride, 2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基; Pip: Piperidine, 哌啶; TBTU: O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium Tetrafluoroborate, O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯; tBu: tertiary butyl, 叔丁基; TFA: Trifluoroacetic acid, 三氟乙酸; TIS: Triisopropylsilane, 三异丙基硅烷; Trt: Triphenylmethyl, 三苯基甲基; αGlu: α 谷氨酸; γGlu: γ 谷氨酸; αAsp: α 天冬氨酸; βAsp: β 天冬氨酸;

以下对本申请的示范性实施例做出说明，其中包括本申请实施例的各种细节以助于理解，应当将它们认为仅仅是示范性的。因此，本领域普通技术人员应当认识到，可以对这里描述的实施例做出各种改变和修改，而不会背离本申请的范围和精神。同样，为了清楚和简明，以下的描述中省略了对公知功能和结构的描述。

实施例

实施例 1 多肽衍生物的制备

采用固相有机合成法，利用 Fmoc-保护氨基酸策略，SPPS 固相合成技术，完成多肽合成，裂解，氧化，纯化即得目标产物。以化合物 Cagrilintide(编号 D1)为例，合成过程如下。

1.1 固相合成

用 Fmoc-Linker MBHA Resin S=0.32mmol/g，采用 Fmoc/tBu 工艺，按上述肽序列，以表 1 方法从 C 端向 N 端(从右到左)依次缩合氨基酸连接。

表 1 合成程序列表

序号	溶剂	次数	时间 (min/次)
1	20%Pip/DMF	1	10
2	20%Pip/DMF	1	5
3	DMF	5	1
4	取样显色检测		
5	AA/DIEA/TBTU	1	60
6	DMF	4	1
7	取样显色检测		
程序说明	1、 重复 1-7 至直线肽合成结束		

依次偶联下列氨基酸：

A-01Fmoc-Pro-OH,A-02Fmoc-Thr(tBu)-OH,A-03Fmoc-Asn(Trt)-OH,A-04Fmoc-Ser(tBu)-OH,A-05Fmoc-Gly-OH,A-06Fmoc-Val-OH,A-07Fmoc-Asn(Trt)-OH,A-08Fmoc-Thr(tBu)-OH,A-09Fmoc-Pro-OH,A-10Fmoc-Pro-OH,A-11Fmoc-Leu-OH,A-12Fmoc-Ile-OH,A-13Fmoc-Pro-OH,A-14Fmoc-Gly-OH,A-15Fmoc-Phe-OH,A-16Fmoc-Asn(Trt)-OH,A-17Fmoc-Asn(Trt)-OH,A-18Fmoc-Ser(tBu)-OH,A-19Fmoc-Ser(tBu)-OH,A-20Fmoc-His(Trt)-OH,A-21Fmoc-Arg(Pbf)-OH,A-22Fmoc-Leu-OH,A-23Fmoc-Phe-OH,A-24Fmoc-Glu(OtBu)-OH,A-25Fmoc-Ala-OH,A-26Fmoc-Leu-OH,A-27Fmoc-Arg(Pbf)-OH,A-28Fmoc-Gln(Trt)-OH,A-29Fmoc-Thr(tBu)-OH,A-30Fmoc-Ala-OH,A-31Fmoc-Cys(Trt)-OH,A-32Fmoc-Thr(tBu)-OH,A-33Fmoc-Ala-OH,A-34Fmoc-Thr(tBu)-OH,A-35Fmoc-Asn(Trt)-OH,A-36Fmoc-Cys(Trt)-OH,A-37Fmoc-Lys(Boc)-OH,A-38Fmoc-Glu-otbu,A-39C20 diacid;
最后形成此多肽衍生物树脂,
多肽衍生物树脂洗涤转移出干燥至恒重,待裂解。

1.2 裂解

裂解试剂的配制：按体积为 1g 肽树脂比 10ml±2ml 计算裂解试剂用量：TFA:H₂O:EDT:TIS=95:1:2:2 依次将所需裂解试剂 H₂O, TFA, EDT, TIS 于裂解反应瓶，裂解试剂温度控制在 0~10℃；裂解试剂在搅拌下加入肽树脂中，待体系温度稳定后；再温控在 25~30℃搅拌反应 2.5 小时。将裂解液滤出，采用 5 倍液体积量的冰乙醚将其沉淀，滤出沉淀物并采用 3 倍液体积量的冰乙醚洗涤 3 次后，室温减压干燥，得固体粗品。

1.3 氧化

将粗品研细，准备纯化水，在搅拌下缓慢加入研细粗品，同时滴加乙腈水溶液,待粗品加完并溶解完全后，加入碘甲醇溶液搅拌半小时。

1.4 纯化冻干

将上述氧化后液体，用 0.45um 的微孔滤膜过滤；粗品纯化采用 C-18 柱填料制备柱，在常温下用合适梯度进行分离纯化，收集目标产物，分析检测，归类。纯度要求≥90%，将不合格目标物收集，用合适梯度再次对其进行分离纯化，收集合格液体峰。将上述合格的液体样品减压冷冻干燥，得到粉末状精制多肽冻干粉。

本申请制备的多肽及衍生物如表 2 所示，可以通过使用本实施例类似方法制备。其中编号为 D2 为鲑鱼降钙素原始序列，编号为 D1、D3 为现有技术中改造过的降钙素序列，其他为本申请中所提供的降钙素类似物或衍生物，其中，多肽衍生物的脂肪二酸部分相对于氨基酸序列位于用于修饰的含脂肪酸侧链的外侧，处于侧链与氨基酸序列连接的远端。

表 2 氨基酸序列及修饰情况

编号	序列号	氨基酸序列	修饰位点	含脂肪酸的侧链
D1	SEQ ID NO.1	KCNTATCATQRLAEFLRHSS NNFGPILPPT NVGSNTP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
D2	SEQ ID NO.2	CSNLS TCVLG KLSQE LHKLQ TYPRT NTGSG TP-NH ₂	无	无
D3	SEQ ID NO.3	EASEL STAAL GRLSA ELHEL ATLPR TETGP ESP-NH ₂	无	无
M5	SEQ ID NO.5	ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	无	无
M6	SEQ ID NO.5	ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M7	SEQ ID NO.6	ASDLS TAVLG RLSQE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M8	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M9	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu

M10	SEQ ID NO.9	ASQLS TAVLG RLS-Aib-E LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M11	SEQ ID NO.10	ASQLS TAVLG RLSSE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M12	SEQ ID NO.11	ASQLS TAVLG RLSTE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M13	SEQ ID NO.12	ASQLS TAVLG RLSQE LHRLE DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M14	SEQ ID NO.13	ASQLS TAVLG RLSQE LHRLE EYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M15	SEQ ID NO.14	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT QVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M16	SEQ ID NO.15	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DSGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M17	SEQ ID NO.16	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT QSGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M18	SEQ ID NO.17	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DLPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M19	SEQ ID NO.18	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGAG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M20	SEQ ID NO.19	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGAE SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M21	SEQ ID NO.20	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSE SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M22	SEQ ID NO.21	ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG S-trans-Hyp -NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M23	SEQ ID NO.22	D ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C18 diacid
M24	SEQ ID NO.23	E ASQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C18 diacid
M25	SEQ ID NO.24	LSQLS TLVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M26	SEQ ID NO.25	VSQLS TVVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M27	SEQ ID NO.26	ISQLS TIVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M28	SEQ ID NO.27	SSQLS TSVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M29	SEQ ID NO.28	ASQLS TSVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M30	SEQ ID NO.29	SSQLS TAVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M31	SEQ ID NO.30	ESQLS TRVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M32	SEQ ID NO.31	RSQLS TEVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M33	SEQ ID NO.32	ESQLS TEVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M34	SEQ ID NO.33	ASELS TAVLG RLSEE LHRLE DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γGlu
M35	SEQ ID NO.34	RSQLS TDVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+γGlu
M36	SEQ ID NO.35	KSQLS TEVLG RLSQE LHLRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+γGlu
M37	SEQ ID NO.36	KSQLS TDVLG RLSQE LHLRLQ	N 末端	C20 diacid+γGlu

		DYPRT DVGSG SP-NH ₂		
M38	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C22 diacid + γ Glu
M39	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C18 diacid + γ Glu
M40	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C16 diacid + γ Glu
M41	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + α Glu
M42	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C18 diacid + α Glu
M43	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + β Asp
M44	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C18 diacid + α Asp
M45	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + Trx
M46	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C18 diacid + Trx
M47	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + Inp
M48	SEQ ID NO.7	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C18 diacid + Inp
M49	SEQ ID NO.37	ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DFPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+ γ Glu
M50	SEQ ID NO.38	ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DLPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+ γ Glu
M51	SEQ ID NO.4	HVEGTFTSDVSSYLEEQAAAREFIK WLVGRGRG-OH	30K	C18 diacid+ γ Glu +2AEEA
M52	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+ α Glu
M53	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+ β Asp
M54	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+ α Asp
M55	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + Trx
M56	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + Inp
M57	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid+ γ Glu+2AEEA
M58	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + α Glu+2AEEA
M59	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + β Asp+2AEEA
M60	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + α Asp+2AEEA
M61	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + Trx+2AEEA
M62	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + Inp+2AEEA
M63	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γ Glu+4AEEA
M64	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C20 diacid + γ Glu+6AEEA

M65	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C22 diacid+ γ Glu
M66	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C22 diacid + γ Glu+2AEEA
M67	SEQ ID NO.8	ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH ₂	N 末端	C22 diacid + γ Glu+4AEEA

实施例 2 衍生物的细胞活性检测

本实验目的在于采用荧光素酶测定法在体外检测降钙素类似物或衍生物对人胰淀素受体的活力或效力。

2.1 构建胰淀素受体/CRE-luc 细胞系

使用标准方法，用含有多拷贝 cAMP 应答元件(CRE)驱动的荧光素酶表达框的质粒转染 CHO-K1/Ga15/AMY3 细胞(降钙素受体与受体激活修饰性肽 RAMP 已构建完成，购自金斯瑞)，在含有吉欧霉素(Zeocin)200ug/mL，嘌呤霉素(2ug/mL)、潮霉素(100ug/mL)和 G418(400ug/mL)的 F12 培养基中培养，以获得具有稳定转染的胰淀素受体/CRE-luc 细胞系。

2.2 胰淀素荧光素酶测定

将按照实施例 1 方法所得冻干粉用 pH7.0 的 20 mM 磷酸缓冲液溶解，并用生长培养基(含 10%FBS 的 F12 培养基)稀释获得初始浓度 10nM 的衍生物样品，然后用生长培养基梯度稀释衍生物样品，以获得 10nM 到 2nM-0.4nM 之间浓度依次相差 5 倍的 7 个浓度的样品，在白色 96 孔板中每孔中加入相应浓度的样品测定液 50 μL。

将稳定转染胰淀素/CRE-luc 的 CHO 细胞以一定密度重悬于生长培养基中，在已加入样品测定液的白色 96 孔板中以约 20000 个细胞/孔的密度加入 50 μL 细胞重悬液，在 37℃ 和 5%CO₂ 条件下孵育 24 小时后每孔加入 Luciferase 底物 100 μL，孵育 3 分钟，最后在 SpectraMax L(Molecular Devices)上以 SoftMax Pro 7.0.3 GxP 软件测定发光情况，并通过荧光值绘制标准曲线，计算 EC₅₀。结果如下表 3 所示。

表 3 胰淀素受体细胞活性结果

编号	EC50/nM	编号	EC50/nM	编号	EC50/nM	编号	EC50/nM
D1	0.036	M19	0.016	M36	0.032	M53	0.017
D4	0.031	M20	0.017	M37	0.052	M54	0.017
M5	0.033	M21	0.017	M38	0.022	M55	0.017
M6	0.017	M22	0.017	M39	0.016	M56	0.017
M8	0.017	M23	0.010	M40	0.002	M57	0.017
M9	0.017	M24	0.016	M41	0.069	M58	0.017
M10	0.016	M25	0.016	M42	0.016	M59	0.017
M11	0.017	M26	0.079	M43	0.017	M60	0.016
M12	0.017	M27	0.016	M44	0.016	M61	0.015
M13	0.017	M28	0.017	M46	0.119	M62	0.016
M14	0.017	M29	0.017	M47	0.082	M63	0.037
M15	0.016	M30	0.017	M48	0.063	M64	0.044
M16	0.025	M32	0.030	M49	0.075	M65	0.017
M17	0.042	M34	0.058	M50	0.017	M66	0.017
M18	0.028	M35	0.037	M52	0.017	M67	0.017

从表中的数据可以看出，本申请中所提供的降钙素类似物或衍生物大部分的胰淀素受体细胞活性都比较高，部分衍生物甚至比现有技术中的降钙素类似物或衍生物高一个数量级。

实施例 3 热加速稳定性实验

3.1 材料和设备

稳定性试验箱(BINDER GmbH)、十万分之一天平(梅特勒-托利多)、pH 计(梅特勒-托利多)、生物安全柜(ESCO)、T2G-II小型电动压盖机(长沙中亚制药设备有限公司)、高速冷冻离心机(Eppendorf)、灭菌柜(新华医疗)、Agilent 1260 高效液相色谱仪、Sepax Bio-C18 4.6*250mm 3μm 200Å 反相色谱柱。

试剂及耗材 超纯水(18.2MΩ 自制超纯水)、乙腈(HPLC 级)、三氟乙酸(HPLC 级)、磷酸二氢钠(药用级/湖南九典宏阳)、盐酸(药用级/湖南尔康)、氢氧化钠(分析纯/国药沪试)、西林瓶、胶塞、一次性注射器、无菌过滤器。

3.2 实验方法

将按照实施例 1 方法制备所得降钙素类似物或衍生物冻干粉按 1mg/ml 质量体积比与磷酸二氢钠(1.42mg/ml)混合,溶解于超纯水中,用盐酸/氢氧化钠调节 pH 至 7.4 左右,之后在超净工作台中用 0.22μm 无菌滤器过滤溶液至已灭菌西林瓶中。西林瓶压盖后置于 40℃稳定性试验箱中。分别于 7d 和 26d 进行检测,在实验过程中,观察并记录多肽的性状变化,然后将样品于 10000rpm、4℃、3min 条件下离心,取上清液至液相进样瓶,并用如下液相色谱方法检测多肽的浓度及纯度。多肽浓度=峰面积/上样量/消光系数/60×流速,多肽纯度=目的峰面积/所有峰峰面积×100%。

反相色谱条件 流速: 1.0ml/min; 自动进样器温度: 15℃; 柱温: 25℃; 检测波长: 280nm 和 214nm, 流动相 A: 100% H₂O+0.05%TFA, 流动相 B: 100%CAN, 洗脱梯度见下表 4:

表 4 液相色谱洗脱梯度列表

时间(min)	0	3	8	13	14	20
B%	25	25	70	70	25	25

3.3 实验结果

结果见下面表 5、表 6、表 7。通常认为(如参考 2020 版药典),含量与初始值相差 5%以上为显著变化。在合理误差范围内,当在测定含量相比初始值的减少值小于 1%的情况下,以下标示为“无变化”。

表 5 热加速稳定性的性状变化

编号	0d	7d	编号	0d	7d	编号	0d	7d
D1	澄明	澄明	M16	澄明	澄明	M40	澄明	澄明
D2	澄明	澄明	M19	澄明	澄明	M41	澄明	澄明
D3	澄明	澄明	M22	澄明	澄明	M42	澄明	澄明
M5	澄明	澄明	M24	澄明	澄明	M43	澄明	澄明
M7	澄明	澄明	M27	澄明	澄明	M44	澄明	澄明
M8	澄明	澄明	M29	澄明	澄明	M45	澄明	澄明
M9	澄明	澄明	M32	澄明	澄明	M46	澄明	澄明
M10	澄明	澄明	M34	澄明	澄明	M47	澄明	澄明
M11	澄明	澄明	M38	澄明	澄明	M48	澄明	澄明
M13	澄明	澄明	M39	澄明	澄明			

从表 5 中可以看出,本申请提供的降钙素类似物或衍生物,在中性条件下的热加速稳定性的性状变化并不明显,在加速实验的第 7 天时,溶液仍然为澄明状态,多肽性状基本没有变化,而且,在实验过程中发现,M8、M9、M13 等分子在加速实验的第 26 天性状仍然没有明显变化,溶液仍然为澄明状态,性状稳定性非常好。

表 6 热加速稳定性的浓度变化

编号	浓度变化(7d-0d)/%	编号	浓度变化(7d-0d)/%	编号	浓度变化(7d-0d)/%
D2	-40.064	M22	无变化	M41	-3.134

M5	-1.051	M24	无变化	M42	-3.344
M7	无变化	M27	无变化	M43	-无变化
M8	无变化	M29	无变化	M44	-2.285
M9	无变化	M32	无变化	M45	-2.670
M10	无变化	M34	-1.618	M46	无变化
M11	无变化	M4	无变化	M47	-3.488
M13	无变化	M38	无变化	M48	-1.678
M16	无变化	M39	无变化		
M19	无变化	M40	-2.280		

从表 6 中可以看出，本申请提供的降钙素类似物或衍生物，在中性条件下的热加速稳定性的浓度变化并不明显，在加速实验的第 7 天时，浓度变化均在 4%以下，而且，在实验过程中发现，部分降钙素类似物或衍生物如 M5 等浓度变化已经接近 1%，而还有一些如 M8、M13 等达到了 1%以下（标示为无变化），并且在加速实验的第 26 天时，相比于初始 0 天，其浓度变化也在 2%以下，浓度稳定性非常好。

表 7 热加速稳定性的纯度变化（反相纯度-214nm）

编号	变化%(7d-0d)	变化%(26d-0d)	编号	变化%(7d-0d)	变化%(26d-0d)
D1	-12.73	/	M32	无变化	/
D2	-47.82	/	M34	无变化	/
D3	-6.85	-18.00	M4	无变化	无变化
M5	无变化	无变化	M8	无变化	-2.21
M7	无变化	无变化	M38	无变化	无变化
M8	无变化	无变化	M39	无变化	-3.3
M9	无变化	无变化	M40	-1.67	-4.82
M10	无变化	/	M41	-1.66	-5.98
M11	无变化	/	M42	无变化	-2.93
M13	无变化	无变化	M43	无变化	-1.96
M16	无变化	/	M44	-1.15	-3.76
M19	无变化	/	M45	无变化	-1.77
M22	无变化	/	M46	无变化	-5.67
M24	无变化	/	M47	无变化	无变化
M27	无变化	/	M48	-1	-3.9
M29	无变化				

从表 7 中可以看出，本申请提供的降钙素类似物或衍生物，在中性条件下的热加速稳定性的纯度变化并不明显，在加速实验的第 7 天时，大部分多肽溶液的反相纯度变化都低于 1%，甚至未见浓度降低，而且，在实验过程中发现，M5、M8、M9、M13 等分子在加速实验的第 26 天纯度变化更低，甚至几乎没有明显的变化，纯度稳定性非常好。相比现有技术中的分子 M3 热加速 26 天纯度降低 18%(见图 1)，本申请的降钙素类似物(M5)热加速 26 天的纯度仅降低了 0.68%(见图 2)。而本申请提供的降钙素的衍生物 M8 在热加速实验中的纯度变化与 D1(诺和诺德公司，Cagrlintide)比较列于表 8 中，M8 的热加速前后分子的反相谱图如图 3 所示。从表 8 和图 3 中的数据也可以更明确的看出 M8 这个骨架与 D1 的区别，其在中性条件下的稳定性非常好。

表 8 热加速 26d 的液相分析结果比较

分子编号	反相色谱	
	7d 变化	26d 变化
D1	-12.73%	/
M8	无变化	-0.12%

从本申请数据可以看出，本申请提供的降钙素类似物和衍生物分子与现有技术相

比具有非常高的热加速稳定性。

实施例 4 兼容性热加速稳定性实验

取降钙素类似物 M8 (1 mg/ml)、GLP-1 受体激动剂 M51 (1 mg/ml) 和磷酸二氢钠 (1.42 mg/ml) 混合, 溶解于超纯水中, 有辅料组加入 5.5 mg/ml 苯酚和 14 mg/ml 1,2-丙二醇, 用盐酸/氢氧化钠调节 pH 至 7.4 左右, 之后按照实施例 3 的方法进行加速稳定性实验, 实验结果如图 4 (无辅料) 和图 5 (有辅料), 从图中可以看出, M8 与 M51 的兼容性非常好, 在与 M51 相同的制剂条件下热加速一个月, 其反相谱图变化很小。具有作为开发共制剂(co-formulation)的潜力。以本申请的分子 M8 为例, 从目前的结果来看, 本申请降钙素类似物或衍生物稳定性非常好, 无论是单药的热稳定还是和 M51 在同一个制剂条件中的稳定性都非常好。

实施例 5 动物体重变化和食物消耗实验

选择体重为 200-250g 的 SD(Sprague Dawley)大鼠用于本实验研究。实验开始前, 大鼠到达至少 10-14 天, 使其适应实验环境。在这一期间, 大鼠到达后在反转的光照/黑暗阶段(意思是光照在白天期间关闭并且在夜间打开)下饲养两周, 且到达的第一周单独饲养, 以确保数据准确和高的测试灵敏度, 在整个适应期和实验期内大鼠自由获取食物和水。各衍生物测试组 5-8 只大鼠, 经皮下给予各组大鼠 10 nmol/kg 剂量的衍生物或溶媒。记录每组的给药时间。给药后, 将大鼠放回它们的居住笼, 然后在其中它们可以获取食物和水。通过在线记录或手动记录, 每 24 小时记录食物消耗和大鼠体重变化。

第一组实验结果如图 6 和图 7 所示, 第二组实验结果如图 8 和图 9 所示。从图中可以看出, 本申请的降钙素类似物和衍生物在降低大鼠的体重和减少食物摄入都具有非常明显的效果。

进一步从图 6 和图 7 中可以看出, 本申请的降钙素类似物均有较高减重效果和食欲抑制作用, 效果优于 D1, 尤其是如 M18、M9、M13 等效果尤其明显。

进一步从图 8 及图 9 中可以看出, 本申请的降钙素类似物和衍生物如 M8、M19、M20 无论在降低大鼠的体重或减少大鼠食物摄入的效果都尤其明显。

尽管以上结合对本申请的实施方案进行了描述, 但本申请并不局限于上述的具体实施方案和应用领域, 上述的具体实施方案仅仅是示意性的、指导性的, 而不是限制性的。本领域的普通技术人员在本说明书的启示下和在不脱离本申请权利要求所保护的范围的情况下, 还可以做出很多种的形式, 这些均属于本申请保护之列。

权利要求书

- 1、一种降钙素的衍生物或其药学上可接受的盐，包含由如下氨基酸序列组成的多肽：
X₀ X₁SX₃LS TX₇VLG RLSX₁₄E LHRLX₂₀ X₂₁X₂₂PRT X₂₆X₂₇GX₂₉X₃₀ S X₃₂-NH₂
其中：
X₀ 为 D 或 E 或不存在；
X₁ 为 A, L, V, I, S, E, R 或 K；
X₃ 为 Q, E 或 D；
X₇ 为 A, L, V, I, S, R, E 或 D；
X₁₄ 为 Q, D, E, Aib, S 或 T；
X₂₀ 为 Q 或 E；
X₂₁ 为 D 或 E；
X₂₂ 为 Y, L 或 F；
X₂₆ 为 D 或 Q；
X₂₇ 为 V 或 S；
X₂₉ 为 S 或 A；
X₃₀ 为 G 或 E；
X₃₂ 为 P 或 trans-Hyp。
- 2、根据权利要求 1 所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₁ 和 X₇ 的组合选自 A-A, L-L, V-V, I-I, S-S, A-S, S-A, E-R, R-E, R-D, K-E, K-D 或 E-E；X₂₉-X₃₀ 的组合选自 S-E, S-G, A-G 或 A-E。
- 3、根据权利要求 1 或 2 所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₃ 为 Q。
- 4、根据权利要求 1~3 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₁₄ 为 Q、D 或 E。
- 5、根据权利要求 1~4 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₂₀ 为 Q。
- 6、根据权利要求 1~5 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₂₁ 为 D。
- 7、根据权利要求 1~6 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₂₂ 为 Y 或 L。
- 8、根据权利要求 1~7 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₂₆ 和 X₂₇ 组合选自 D-V、Q-S、Q-V、D-S。
- 9、根据权利要求 1~8 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₂₉-X₃₀ 的组合为 S-G。
- 10、根据权利要求 1~9 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，X₃₂ 为 P。
- 11、根据权利要求 1~4 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述的衍生物或其药学上可接受的盐含如下氨基酸序列组成的多肽 ASQLS TAVLG RLSX₁₄E LHRLX₂₀ DX₂₂PRT DVGX₂₉G SP-NH₂，其中，
X₁₄ 为 Q, D 或 E；
X₂₀ 为 Q 或 E，优选为 Q；
X₂₂ 为 Y 或 L；
X₂₉ 为 S 或 A。
- 12、根据权利要求 11 所述的衍生物或其药学上可接受的盐，其中，所述的衍生物或其药学上可接受的盐含如下氨基酸序列组成的多肽 ASQLS TAVLG RLSX₁₄E LHRLQ DX₂₂PRT DVGSG SP-NH₂，其中，

X₁₄ 为 Q, D 或 E, 优选为 Q 或 D;

X₂₂ 为 Y 或 L。

13、根据权利要求 1 所述的衍生物或其药学上可接受的盐, 其氨基酸序列选自 SEQ ID NO.1~SEQ ID NO.38 中的任一种。

14、根据权利要求 1~8 或 10~13 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述多肽序列为下述序列中的任一种:

ASQLS TAVLG RLSDE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH₂、

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DLPRT DVGSG SP-NH₂、

ASQLS TAVLG RLSEE LHRLQ DYPRT DVGSG SP-NH₂、

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DYPRT DVGAG SP-NH₂、

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLQ DYPRT DVGAE SP-NH₂ 或

ASQLS TAVLG RLSQE LHRLE DYPRT DVGSG SP-NH₂。

15、根据权利要求 1-14 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐, 其中, 所述衍生物包含与所述多肽的 N 末端连接的含脂肪酸的侧链。

16、根据权利要求 15 所述的衍生物或其药学上可接受的盐, 所述含脂肪酸的侧链形式为 Z1+Z2+Z3, 其中, Z1 为 C16-C22 脂肪二酸;

Z2 选自 γ Glu, α Glu, β Asp, α Asp, Inp, Trx 中的任一种或 Z2 不存在;

Z3 为 n 个 AEEA, 其中 $n \geq 0$;

所述 Z1、Z2、Z3 之间依次通过酰胺键连接。

17、根据权利要求 16 所述的衍生物或其药学上可接受的盐, 所述 Z1 为 C20 脂肪二酸。

18、根据权利要求 16 或 17 所述的衍生物或其药学上可接受的盐, 所述 Z2 为 γ Glu。

19、根据权利要求 16~18 中任一项所述的衍生物或其药学上可接受的盐, 所述 n 选自 0、1、2、3、4、5 或 6。

20、一种多肽, 其含有权利要求 1-14 中任一项所述衍生物的氨基酸序列。

21、一种药物组合物, 其包括权利要求 1~19 中任一项所述的衍生物或权利要求 20 所述多肽或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的辅料。

22、权利要求 1~19 中任一项所述的衍生物或权利要求 20 所述的多肽或其药学上可接受的盐在制备预防和/或治疗超重、肥胖症和/或 I 型或 II 型糖尿病和/或骨质疏松症和/或神经性疼痛的药物中的用途。

23、权利要求 1~19 中任一项所述衍生物或权利要求 20 所述的多肽或其药学上可接受的盐在减少食物摄入方面的用途。

24、一种预防和/或治疗超重、肥胖症和/或 I 型或 II 型糖尿病和/或骨质疏松症和/或神经性疼痛的方法, 包括给药受试者预防或治疗有效量的权利要求 1~19 中任一项所述的衍生物或权利要求 20 所述的多肽或其药学上可接受的盐或权利要求 21 所述的药物组合物。

25、一种减少食物摄入的方法, 包括给药受试者有效量的权利要求 1~19 中任一项所述的衍生物或权利要求 20 所述的多肽或其药学上可接受的盐或权利要求 21 所述的药物组合物。