



(21) 申請案號：109126752

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 07 日

(51) Int. Cl. : A61K38/18 (2006.01)

A61K9/10 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30) 優先權：2019/08/07 歐洲專利局

19190506.6

(71) 申請人：丹麥商諾佛 儂迪克股份有限公司 (丹麥) NOVO NORDISK A/S (DK)
丹麥

(72) 發明人：羅曼史坦恩 佩德爾森 貝蒂 LOMSTEIN PEDERSEN, BETTY (DK)；尼森 布爾吉特 NISSEN, BIRGITTE (DK)；娜拉帕 凱薩 NAELAPAA, KAISA (EE)；維吉 安德斯 VEGGE, ANDREAS (DK)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 150 頁

(54) 名稱

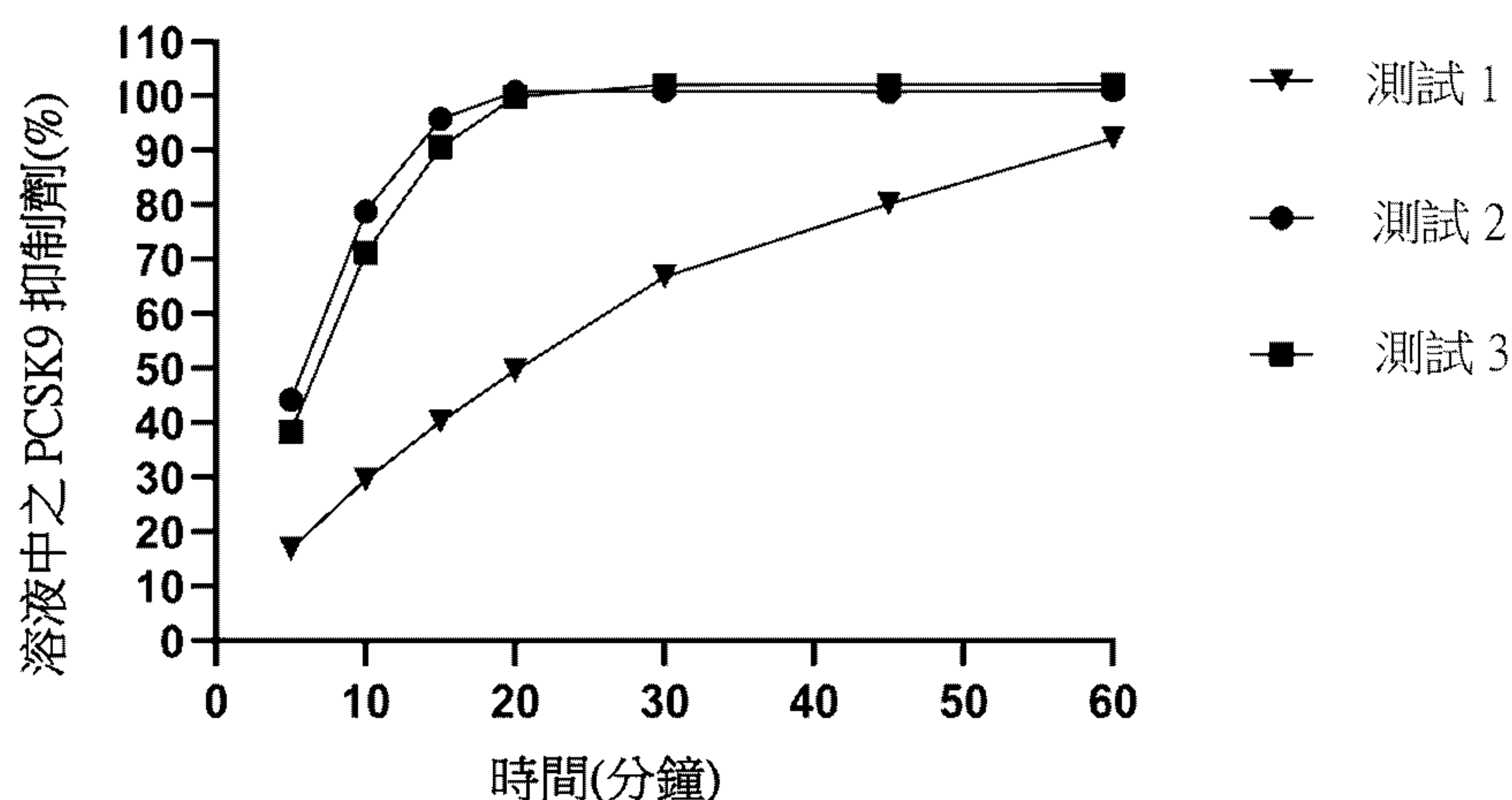
包括有 PCSK9 抑制劑及 N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的固體組成物

(57) 摘要

本發明係關於包括有 PCSK9 抑制劑（諸如 EGF(A) 肽）及 N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的醫藥組合物。本發明進一步關於用於製備這類組成物之方法，及其在醫藥上之用途。

The invention relates to pharmaceutical compositions comprising a PCSK9 inhibitor, such as an EGF (A) peptide, and a salt of N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylic acid. The invention further relates to processes for the preparation of such compositions, and their use in medicine..

指定代表圖：



【圖 1A】



202120118

【發明摘要】

【中文發明名稱】 包括有PCSK9抑制劑及N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的固體組成物

【英文發明名稱】 SOLID COMPOSITIONS COMPRISING A PCSK9 INHIBITOR AND A SALT OF N-(8-(2-HYDROXYBENZOYL)AMINO)CAPRYLIC ACID

【中文】

本發明係關於包括有PCSK9抑制劑(諸如EGF(A)肽)及N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的醫藥組合物。本發明進一步關於用於製備這類組成物之方法，及其在醫藥上之用途。

【英文】

The invention relates to pharmaceutical compositions comprising a PCSK9 inhibitor, such as an EGF(A) peptide, and a salt of N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)caprylic acid. The invention further relates to processes for the preparation of such compositions, and their use in medicine..

【指定代表圖】 圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包括有PCSK9抑制劑及N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的固體組成物

【英文發明名稱】 SOLID COMPOSITIONS COMPRISING A PCSK9 INHIBITOR AND A SALT OF N-(8-(2-HYDROXYBENZOYL)AMINO)CAPRYLIC ACID

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包括有PCSK9抑制劑及N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的固體組成物、其製備方法及其在藥物中之用途。

序列表之引用併入

【0002】 標題為「序列表」的序列表為4KB，創建於2020年7月1日並通過引用併入本文中。

【先前技術】

【0003】 高LDL-C（低密度脂蛋白膽固醇）水平及血脂異常是公認的心血管疾病的驅動因素。

【0004】 他汀類藥物已被批准用於治療血脂異常25年。已經證實這類藥物能大幅度地且持續地減少心血管事件，具有可接受的安全性概貌。最暢銷的他汀類藥物阿托伐他汀(Lipitor™)一直是世界上最暢銷的藥物，其從1996年至2012年的銷售額超過1250億美元。

【0005】 儘管可以獲得他汀類藥物及其他降脂藥劑並廣泛使用，但許多患者未達到其目標LDL-C水平且仍處於罹患心血管疾病之高風險中。PCSK9（第9

型前蛋白轉換酶枯草桿菌蛋白酶/Kexin) 促進肝臟LDL-R (LDL受體) 降解，從而降低肝臟LDL-R表面表現且因此降低LDL顆粒的清除率。相反地，阻斷PCSK9增加了LDL-C以及其他致動脈粥樣硬化脂蛋白的清除率。事實上，LDL受體有助於清除LDL之外的致動脈粥樣硬化脂蛋白，諸如中密度脂蛋白及殘餘顆粒。增加的中密度脂蛋白及殘餘顆粒清除率可能具有超出由LDL降低所提供的治療益處。

【0006】 經由SREBP2轉錄因子，他汀類藥物增加LDL-R及PCSK9二者的表現。增加的PCSK9表現可減少他汀類藥物對從循環中清除LDL-C的作用。

【0007】 通過抑制PCSK9與LDL-R的結合從而防止LDL-R降解，他汀類藥物的功效得到增強。綜上所述，PCSK9抑制為脂質管理提供了一種新方法。

【0008】 兩種抗PCSK9抗體阿利庫單抗(alirocumab)/Praluent[®]及依伏庫單抗(evolocumab)/Repatha[®]已被核准用於高LDL-C水平的治療。這些抗體通過每兩周皮下注射1 ml來施用。

【0009】 LDL-R之EGF(A) (表皮生長因子樣結構域A)序列(40個胺基酸)(LDL-R-(293-332))被公認為PCSK9結合之位點。已顯示經分離之野生型EGF(A)肽抑制PCSK9與LDL-R之結合，IC₅₀在低μM範圍內(Biochemical and Biophysical Research Communications 375 (2008) 69-73)。這種較差的效價已阻礙EGF(A)肽之實際醫藥用途。此外，預期這類肽的半衰期太短而無法在治療上使用。

【0010】 WO2012177741及J. Mol. Biol. (2012) 422, 685-696揭示了EGF(A)之類似物及其Fc-融合物。

【0011】 基於PCSK9抑制劑之半衰期延長的替代性EGF(A)肽係已在WO2017/121850中被揭露。為了增加這類藥物的可用性，開發適宜口服製劑是令人感興趣的。因為這類肽在胃腸系統中的快速降解，口服給予治療性肽是具有挑

戰性的。

【0012】 肽化合物的口服生物利用度通常受到限制，但已經獲得了如WO2012/080471及WO 2013/139694中所述之索馬魯肽(semaglutide)的有用結果。

【發明內容】

【0013】 本發明於一態樣中係有關一種包括有PCSK9抑制劑及吸收增強劑或遞送劑之組成物。根據本發明之組成物之賦形劑在一實施例中包含極高含量的遞送劑及少量如下文所述的其他賦形劑。所提供之組成物顯示出加速吸收，實現活性醫藥成分之快速吸收。

【0014】 本文係描述醫藥組成物展現出加速溶解，因此基於用索馬魯肽得到的先前數據可預見通過口服給藥之PCSK9抑制劑的改良暴露量。發明人已發現到，當製備具有極高含量的吸收增強劑及少量任何其他賦形劑之組成物時，PCSK9抑制劑組成物可更快溶解。

【0015】 在一態樣中，本發明係關於一種組成物，其中該遞送劑相對於總組成物（或特別是相對於該組成物之其他賦形劑）的重量比例非常高。

【0016】 在一實施例中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包括PCSK9抑制劑、遞送劑及/或吸收增強劑（諸如SNAC），其中該遞送劑及吸收增強劑佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w %，諸如至少95% w/w。

【0017】 於一實施例中，該組成物包括：

- a) 0.5-100 mg EGF(A)衍生物，
- b) 20-1000 mg，諸如50-600 mg，的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w %。

【0018】 在一實施例中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包括PCSK9抑

劑、遞送劑及/或吸收增強劑（諸如SNAC），其中該遞送劑及吸收增強劑佔該組成物之至少70 w/w %。

【0019】 於另外的實施例中，該組成物進一步包含潤滑劑。

【0020】 於一實施例中，該組成物包括：

- a) 0.5-100 mg EGF(A)衍生物，
- b) 20-1000 mg，諸如50-600 mg，的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及
- c) 0.5-50 mg，諸如1-30 mg潤滑劑。

【0021】 其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w %。

【0022】 在一態樣中本發明係關於一種製備如本文所述醫藥組成物之方法，諸如包括以下步驟之方法：

- a) 粒化一包括有該遞送劑、PCSK9抑制劑及視情況選用之潤滑劑的混合物，及
- b) 將步驟a)中獲得之顆粒壓縮成錠劑，且在壓縮之前視情況將其他潤滑劑添加至顆粒中。

【0023】 在另一態樣中，本發明係關於一種如本文中所定義之組成物或顆粒，其供用於諸如改良脂質參數及/或預防及/或治療心血管疾病之醫藥中，其中所述組成物係口服投予。

【0024】 在另一態樣中，本發明係關於一種改良脂質參數及/或預防及/或治療心血管疾病之方法，其包括向有需要之患者投予如本文中所定義之組成物，其中所述組成物為錠劑且口服投予。

【圖式簡單說明】

【0025】 [圖1]係顯示測試組成物2、3、5、6及7與測試組成物1相比時之快

速溶解狀況。

【實施方式】

【0026】 本發明之一態樣係關於一種包括有PCSK9抑制劑及吸收增強劑或遞送劑之組成物。該組成物可呈適宜口服之形式，諸如錠劑、藥囊或膠囊。在一實施例中，該組成物為口服組成物或醫藥組成物，諸如口服醫藥組成物。

【0027】 在一實施例中，根據本發明之組成物包含高含量之遞送劑及少量如下文所述的其他賦形劑。所提供之組成物顯示出加速吸收，因而實現活性醫藥成分之快速吸收。

PCSK9抑制劑

【0028】 如本文所用，術語「PCSK9抑制劑」係指完全或部分預防PCSK9結合至人類低密度脂蛋白受體(LDL-R)之化合物。

【0029】 該EGF(A) LDL-R(293-332)肽會結合PCSK9，但因為對PCSK9的結合力相對弱而不被認為是一種PCSK9抑制劑。EGF(A)類似物抑制PCSK9的潛力係可在ELISA測定法（諸如本文之測定法I）中測量，提供EGF(A)類似物或一包括有EGF(A)類似物之化合物的表觀親和力，其係以 K_i 報告。低 K_i 因此是具有強力抑制功能之化合物的特性，如WO2017/121850中所述。基於其抑制PCSK9與LDL-R相互作用之能力，這類化合物可稱為PCSK9抑制劑。基於WO2017/121850中所述的發現，適宜的PCSK9抑制劑的 K_i 低於8 nM，諸如低於5 nM。在一實施例中，該PCSK9抑制劑的 K_i 約為0.5-8 nM，或諸如0.5-5 nM或諸如1.0-4 nM。適用於判定 K_i 的測定法係描述於本文之測定法I中。

【0030】 在一實施例中，該PCSK9抑制劑的抑制功能至少相當於EGF(A) 301L。在一實施例中，該PCSK9抑制劑的PCSK9抑制功能係相當於EGF(A) 301L。

在一給定的測定法中，諸如本文所述之測定法I， $\frac{K_i(\text{PCSK9抑制劑})}{K_i(\text{EGF(A)301L})}$ 的比率因而較佳地低於2，諸如低於1.5，諸如低於1.2。在一實施例中，該比率至多1.0，諸如至多0.8，諸如至多0.7，諸如至多0.6或諸如至多0.5。在一實施例中， $\frac{K_i(\text{PCSK9抑制劑})}{K_i(\text{EGF(A)301L})}$ 的比率為2.0-0.2，諸如1.5-0.5或諸如1.2-0.8。

【0031】 在一實施例中，其中該PCSK9抑制劑的抑制功能係相當於EGF(A) 301L。在一實施例中，該PCSK9抑制劑具有相當於EGF(A) 301L、309R、310K之改良PCSK9抑制功能。在一給定的測定法中，諸如本文所述之測定法I， $\frac{K_i(\text{PCSK9抑制劑})}{K_i(\text{EGF(A)301L,309R,312E})}$ 的比率因而較佳地低於2，諸如低於1.5，諸如低於1.2。在一實施例中，該比率至多1.0，諸如至多0.8，諸如至多0.7，諸如至多0.6或諸如至多0.5。在一實施例中， $\frac{K_i(\text{PCSK9抑制劑})}{K_i(\text{EGF(A)301L})}$ 的比率為2.0-0.2，諸如1.5-0.5或諸如1.2-0.8。

【0032】 在一實施例中，該PCSK9抑制劑包括如下進一步所述之EGF(A) 肽類似物。

EGF(A)化合物

【0033】 本文使用術語「EGF(A)化合物」來泛指包括EGF(A)肽之化合物，其涵蓋如SEQ ID NO: 1所定義之wt-LDL-R(293-332)及其類似物。術語EGF(A)化合物涵蓋EGF-(A)肽之衍生物及其類似物，亦即具有如本文所述取代基之EGF(A) 肽類似物為EGF(A)化合物之典型實例。

EGF(A)肽

【0034】 如(例如)在本發明之上下文中所使用之術語「肽」係指包括藉由醯胺(或肽)鍵互連之一系列胺基酸的化合物。在一特定實施例中，該肽由藉由肽鍵互連之胺基酸組成。

【0035】 本發明的肽包括至少35個（諸如36、37、38、39或至少40個）胺基酸。在一特定實施例中，該肽由36個（諸如38或40個）胺基酸所組成。在另外的特定實施例中，該肽由35、36、37、38、39或40個胺基酸所組成。

【0036】 在存在胺基酸添加（在本文中稱為N-端及C-端延長）的情況下，本發明的肽可包括至多140個胺基酸。在一實施例中，本發明的肽可包括41個胺基酸殘基或可由41個胺基酸殘基組成。在一特定實施例中，該肽包括40-140、40-120、40-100、40-80、40-60或40-50個胺基酸。

【0037】 如本文所用之術語「LDL-R之EGF(A)結構域」、「LDL-R (293-332)」、「天然LDL-R (293-332)」、「EGF(A) (293-332)」、「野生型EGF(A)」、「wt-EGF(A)」或「天然EGF(A)」係指由序列SEQ ID NO: 1組成之肽。

【0038】 SEQ ID NO: 1為：

Gly-Thr-Asn-Glu-Cys-Leu-Asp-Asn-Asn-Gly-Gly-Cys-Ser-His-Val-Cys-Asn-Asp-Leu-Lys-Ile-Gly-Tyr-Glu-Cys-Leu-Cys-Pro-Asp-Gly-Phe-Gln-Leu-Val-Ala-Gln-Arg-Arg-Cys-Glu。

【0039】 在此式中，胺基酸殘基之編號遵循LDL-R之EGF(A)結構域(LDL-R-(293-332))的編號，其中第一(N端)胺基酸殘基編號或給予位置號293，且朝向C端之後續胺基酸殘基編號為294、295、296等，直至最後的(C端)胺基酸殘基，其在LDL-R之EGF(A)結構域中為編號332之Glu。

【0040】 編號在序列表中以不同方式進行，其中SEQ ID NO: 1之第一胺基酸殘基(Gly)指定為1號，且最後的(Glu)指定為40號。其同樣適用於序列表之其他序列，亦即指定的N端胺基酸為1號，無論其相對於參考LDL-R(293-332)之293Gly或293取代胺基酸殘基的定位如何。然而，在本文中，胺基酸位置之編號係參考LDL-R(293-332)，如上文所解釋。

【0041】 本發明涉及由SEQ ID NO:1所識別的EGF(A)肽之類似物以及由

SEQ ID NO: 1所定義的LDL-R之野生型EGF(A)結構域的這類EGF(A)肽類似物之衍生物。

【0042】 術語「類似物」通常係指肽，當與參考胺基酸序列相比時，其序列具有一或多個胺基酸變化。

【0043】 如本文使用的術語「本發明之類似物」、「本發明之肽類似物」、「LDL-R(293-332)類似物」、「EGF(A)類似物」或「SEQ ID NO:1的類似物」係可指一種肽的序列包括相對於序列SEQ ID NO: 1的胺基酸置換，即胺基酸替換。「類似物」還可包含N-端及/或C-端位置的胺基酸延長，及/或N-端及/或C-端位置的截短。

【0044】 與SEQ ID NO.:1的同一性程度可以通過判定相對於SEQ ID NO 1沒有改變的胺基酸數目來計算。SEQ ID NO:1由40個胺基酸殘基組成，且若引入三個胺基酸置換，則同一性程度為 $37/40\% = 92.5\%$ 。若有5個胺基酸殘基改變，則同一性程度為 87.5% 。若所述肽在N-端或C-端延長，則該部分通常不包含在該比較中，而一或多個胺基酸的缺失則縮短了該比較物。例如，在上述實例中，若N-端胺基酸缺失，則同一性程度分別略微降低至 $36/39 \times 100\%$ and $34/39 \times 100\%$ 。當討論衍生物的骨架序列的同一性時，取代基的胺基酸殘基（例如該取代基所附接的殘基，也稱為該取代基的胺基酸殘基）可為野生型(wt)或置換的胺基酸。若該取代基的胺基酸殘基為野生型殘基，諸如N-端Gly或312K，則此殘基係包含在同一性程度的計算中，而從293至332的任何其他位置處的Lys將會是胺基酸置換，且不包含在與SEQ ID NO.:1的胺基酸同一性的計算中。

【0045】 在一實施例中，與SEQ ID NO.: 1相比，該EGF(A)肽類似物具有1-15個胺基酸置換。在一實施例中，與SEQ ID NO.: 1相比，該EGF(A)肽類似物具有1-10個胺基酸置換。在一實施例中，與SEQ ID NO.: 1相比，該EGF(A)肽類似物具有1-8個胺基酸置換，諸如與SEQ ID NO.:1相比具有1-7、1-6、1-5個胺基

酸置換。在一特定實施例中，在該EGF-1肽類似物中可存在至多7個胺基酸置換，例如可存在至多6、5、4、3、2或1個胺基酸置換。

【0046】 在一實施例中，本發明的類似物具有與SEQ ID NO.:1至少75%的同一性，諸如80%、諸如85%、諸如90%或甚至95%的同一性，在沒有截短的情況下分別對應於至多10、8、6、4和2個相對於SEQ ID NO 1的胺基酸置換。

【0047】 本發明的每種肽類似物可參照以下兩方面來描述：i)天然EGF(A)(LDL-R(293-332))中與改變的胺基酸殘基相對應的胺基酸殘基的編號(即天然LDL-R(293-332)EGF(A)中的相應位置)，及ii)實際改變。

【0048】 換言之，可參照天然LDL-R(293-332) EGF(A)肽來描繪本發明之肽類似物，亦即當與天然LDL-R(293-332) EGF(A) (SEQ ID NO: 1)相比時其中許多胺基酸殘基已經改變的其變異體。此等變化可獨立地表示一或多個胺基酸置換。

【0049】 以下為適宜類似物命名法之非限制性實例：

【0050】 併入WO2017/121850之實例2的衍生物中之EGF(A)肽可因而稱為以下LDL-R(293-332) EGF(A)類似物：(301Leu, 309Arg) LDL-R(293-332) EGF(A)，或(Leu301, Arg309)-LDL-R(293-332) EGF(A)或(301L,309R) LDL-R(293-332)或(L301,R309) LDL-R(293-332)。這表示當此類似物與天然LDL-R(293-332)比對時，其i)在該類似物中根據比對與天然LDL-R(293-332) EGF(A)的位置301相對應的位置處具有Leu，ii)在該類似物中與天然LDL-R(293-332) EGF(A)的位置309相對應的位置處具有Arg。

【0051】 當與SEQ ID NO: 1相比時，「包括」某些特定變化之類似物可包括其他的變化。

【0052】 在一特定實施例中，該類似物「具有」或「包括」該特定變化。在一特定實施例中，該類似物由該等變化「所組成」。當關於類似物使用術語「由...

所組成」或「組成」時，例如類似物由一組特定的胺基酸置換組成，應理解，該特定的胺基酸置換為該肽類似物中僅有的胺基酸置換。相反地，「包括」一組特定胺基酸置換之類似物可具有另外的置換。

【0053】 從以上實例可明顯看出，胺基酸殘基可由其全名、其單字母代碼及/或其三字母代碼來識別。此三種方式完全等效。

【0054】 通過參考參比序列天然LDL-R(293-332)EGF(A)(SEQ ID NO:1)，表述「與...等同的位置」或「對應的位置」可用來表徵變異LDL-R(293-332)EGF(A)序列中發生變化的位點。例如通過簡單的書寫和目測，可容易地推斷出等同或對應的位置以及變化的數目；及/或可使用標準蛋白質或肽比對程式，諸如基於Needleman-Wunsch演算法的「比對(align)」。

【0055】 在下文中，可能發生以下情況：定義化學式，使得兩個後續的化學基團均可被選擇為「鍵」。在這類情況下，這兩個後續的化學基團實際上將不存在，並且只有一個鍵會連接周圍的化學基團。

【0056】 胺基酸為含有胺基及羧酸基及選擇地一或多個通常稱為側鏈之額外基團的分子。

【0057】 術語「胺基酸」包含蛋白型(或天然)胺基酸(在彼等20種標準胺基酸中)以及非蛋白型(或非天然)胺基酸。蛋白型胺基酸為天然併入蛋白質中之胺基酸。標準胺基酸為由遺傳密碼編碼之胺基酸。非蛋白型胺基酸在蛋白質中未發現，或並非藉由標準細胞機制產生(例如，其可能已經受轉譯後修飾)。非蛋白原胺基酸的非限制性實例為Aib (α -胺基異丁酸或2-胺基異丁酸)、正白胺酸、正纈胺酸以及蛋白原胺基酸的D-異構體。

【0058】 在下文中，未陳述的光學異構體之本發明肽之各胺基酸應理解為意謂L-異構體(除非另外規定)。

EGF(A)肽類似物

【0059】 本發明之一態樣係涉及SEQ ID NO: 1的肽的類似物。

【0060】 本發明之肽類似物可被定義為包括有作為SEQ ID NO: 1的類似物的胺基酸序列的肽。本發明之肽類似物具有結合PCSK9的能力。在一特定實施例中，例如與天然LDL-R(293-332)(天然EGF-(A))或其他PCSK9結合化合物相比，本發明的類似物具有改善的結合PCSK9能力。

【0061】 本發明之肽類似物具有抑制PCSK9結合LDL-R的能力。在一實施例中，該肽為PCSK9抑制劑。在一實施例中，該肽係抑制PCSK9與人類低密度脂蛋白受體(LDL-R)之結合。可使用本文測定法IV中所描述的測定來評估這樣的結合。在一實施例中，本發明之肽類似物及肽衍生物為PCSK9抑制劑肽或簡稱為PCSK9抑制劑。在一實施例中，本發明涉及SEQ ID NO.:1之肽類似物，其中該肽類似物能夠抑制PCSK9與人類低密度脂蛋白受體(LDL-R)之結合。

【0062】 在一實施例中，與EGF(A) LDL-R(293-332)(SEQ ID 1)相比，本發明之肽類似物、化合物或PCSK9抑制劑具有改善的結合PCSK9能力。

【0063】 如上所述，與EGF(A) LDL-R(293-332)(SEQ ID 1)相比，當這類分子通過結合至PCSK9並改善與PCSK9的結合而具有抑制PCSK9與LDL-R之結合的能力時，包括有這類改善能力之EGF(A)肽類似物或化合物被認為是PCSK9抑制劑。

【0064】 在一實施例中，如在PCSK9-LDL-R結合競爭ELISA分析中所測得的，本文所述之肽類似物、化合物或PCSK9抑制劑的 K_i 係低於10 nM，諸如低於8 nM或諸如低於5 nM。

【0065】 EGF-(A)類似物及其衍生物的功能性可進一步通過它們改善LDL攝取的能力來表徵，諸如WO2017/121850實例D1.2中所述。在一實施例中，本發明之肽類似物、化合物或PCSK9抑制劑在PCSK9的存在下係增加LDL攝取。在一

實施例中，本發明之肽類似物、化合物或PCSK9抑制劑能夠逆轉或降低PCSK9介導的LDL攝取減少。

【0066】 在一實施例中，如在LDL攝取測定法中所測得的，本發明之肽類似物、化合物或PCSK9抑制劑具有低於1500 nM，諸如低於1000 nM或諸如低於500 nM的EC50。

【0067】 在一實施例中，本發明之肽類似物可被定義為與SEQ ID NO: 1相比包括有至少1個胺基酸置換，並且視情況包括有延長。在一實施例中，本發明之肽類似物可被定義為與SEQ ID NO: 1相比包括有至多15個、至多14個、至多13個、至多12個、至多11個、至多10個、至多9個、至多8個、至多7個、至多6個、至多5個、至多4個、至多3個、至多2個或1個胺基酸置換，並且視情況包括有延長。這表示在N-端及/或C-端包括有延長的肽除了所述延長外還可在位置293至332處包括至多15個胺基酸置換。

【0068】 胺基酸「延長」也可被稱為「延伸」。在一實施例中，本發明之肽類似物包括延長。所述延長可以是在SEQ ID NO: 1或其類似物的N-端位置處添加至多50個胺基酸殘基，也被稱為N-端延長，表示本發明的肽可從位置292向下直至例如位置242處包括至多50個胺基酸。另外或替代性地，所述延長可以是在SEQ ID NO: 1或其類似物的C-端位置處添加至多50個胺基酸殘基，也被稱為C-端延長，表示本發明的肽可從位置333向上直至例如位置383處包括至多50個胺基酸。

【0069】 所述延長可存在於N端、C端或存在於兩者。所述延長也可以是彼此獨立地在每一側的0至50個胺基酸之間的任何長度的延長。在一實施例中，本發明之肽類似物包括1-50、1-40、10-40、1-30、10-30、20-30、20-40、20-50、30-50、1-10、11-20、21-30、31-40或41-50個胺基酸殘基的或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、

25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個胺基酸殘基的N-端延長。另外或替代性地，本發明之肽類似物可包括1-50、1-40、10-40、1-30、10-30、20-30、20-40、20-50、30-50、1-10、11-20、21-30、31-40或41-50個胺基酸殘基的或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50個胺基酸殘基的C-端延長。

【0070】 在某些情況下延長可被稱為置換，因為導入了新的胺基酸殘基，諸如本文例示的292A、292Lys或333Lys。

【0071】 EGF(A)肽的N-端及/或C-端處的較小截短可存在於該EGF(A)肽類似物中。

【0072】 在一實施例中，該EGF(A)肽包括至少35個胺基酸殘基，諸如36個胺基酸殘基，諸如37個胺基酸殘基，諸如38個胺基酸殘基或諸如39個胺基酸殘基。在一實施例中，該EGF(A)肽類似物相應地包括1-2個胺基酸殘基的N-端截短。在一實施例中，係缺失一或二個N-端胺基酸殘基。在進一步的實施例中，該EGF(A)肽類似物相應地包括至少缺失或特別缺失胺基酸293Gly的N-端截短。

【0073】 在進一步的實施例中，該EGF(A)肽類似物包括至少缺失或特別缺失293Gly-294Thr的N-端截短。

【0074】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括1個胺基酸殘基的C-端截短。在一實施例中，係缺失單個C-端胺基酸殘基。在一實施例中，該肽類似物包括特別缺失胺基酸332Glu的C-端截短。

【0075】 另外或替代性地，本發明之肽類似物在N-端或C-端，例如在位置292及/或333處可包括至少一個胺基酸延長。

【0076】 本發明之EGF(A)肽類似物包括胺基酸殘基301從Asn至Leu之胺

基酸取代，其亦描述為Asn301Leu或簡述為301Leu。在一特定的實施例中，該EGF(A)肽類似物包括置換301Leu。

【0077】 另外或替代性地，該EGF(A)肽類似物包括胺基酸殘基297Cys、304Cys、308Cys、317Cys、319Cys及331Cys。那些Cys殘基為可參與二硫橋的野生型殘基，諸如297Cys與308Cys之間、304Cys與317Cys之間以及319Cys與331Cys之間的二硫橋。

【0078】 如上所述，在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括301Leu及多個其他胺基酸置換。

【0079】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括301Leu、310Asp及312Lys的胺基酸置換。

【0080】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括301Leu及310Asp，且其中該肽類似物不具有299Asp至Glu、Val或His的置換。

【0081】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括301Leu、309Arg及312Glu。

【0082】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括301Leu及309Arg，條件為該肽類似物不具有310Asp至310Lys的置換，或者

【0083】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括301Leu及309Arg，條件為該肽類似物不具有299Asp至Glu、Val或His的置換。

【0084】 在進一步的實施例中，該肽類似物不具有D310K、D310N、D310Q、D310Q、D310R及D310A中之任何置換或甚至不具有310Asp的任意置換。

【0085】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括一、二、三或全部四個野生型殘基：295Asn、296Glu、298Leu及302Gly。

【0086】 在一實施例中，該EGF(A)肽類似物包括一、二、三、四或全部五個野生型殘基：295Asn、296Glu、298Leu、302Gly及310Asp。

【0087】 在一實施例中，該肽具有295Asn。

【0088】 在一實施例中，該肽類似物具有296Glu。在一實施例中，該肽類似物具有298Leu。在一實施例中，該肽類似物具有302Gly。在一實施例中，該肽類似物具有310Asp。

【0089】 在一實施例中，該肽類似物具有310Asp、295Asn及296Glu中之二或多個。在一實施例中，該肽類似物具有310Asp、295Asn和296Glu中的所有3個。

【0090】 如本文所述，該EGF(A)肽類似物可包括其他胺基酸置換。在一實施例中，本發明之類似物可進一步在選自以下位置群的位置處包括一或多個胺基酸置換：293、294、296、299、300、303、305、306、309、311、312、313、314、315、316、318、320、321、322、323、324、325、326、328、329、330及332。

【0091】 在一實施例中，本發明之類似物可進一步在選自以下位置群的位置處包括一或多個胺基酸置換：293、294、299、300、303、305、306、309、311、312、313、314、316、318、321、322、323、324、325、326、328、329、330、331及332。

【0092】 在一實施例中，本發明之類似物可進一步在選自以下位置的位置處包括一或多個胺基酸置換：294、299、300、303、309、312、313、314、316、318、321、322、323、324、325、326、328、329、330及332。

【0093】 在一實施例中，本發明之類似物可進一步在選自以下位置的位置處包括一或多個胺基酸置換：299、300、309、313、316、318、321、322、323、324、326、328、329、330及332。

【0094】 在一實施例中，本發明之類似物可進一步在選自以下位置群的位置處包括一或多個胺基酸置換：309、312、313、321、324、328及332。

【0095】 在進一步的實施例中，除上文指定的胺基酸殘基之外，所述肽類

似物還在某些特定位置處包括野生型胺基酸殘基或者不同的殘基，即胺基酸置換。

【0096】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置293處包括胺基酸殘基Gly(G)或Asn(N)。

【0097】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置294處包括胺基酸殘基Trp(W)、Thr(T)或Gly(G)。

【0098】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置299處包括胺基酸殘基Asp(D)、Gly(G)、Pro(P)、Arg(R)、Lys(K)、Ser(S)、Thr(T)、Asn(N)、Gln(Q)、Ala(A)、Ile(I)、Leu(L)、Met(M)、Phe(F)、Tyr(Y)或Trp(W)。

【0099】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置299處包括胺基酸殘基Asp(D)、Gly(G)、Pro(P)、Arg(R)、Lys(K)、Ser(S)、Thr(T)、Asn(N)、Gln(Q)、Ala(A)、Met(M)、Phe(F)、Tyr(Y)或Trp(W)。

【0100】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置299處包括胺基酸殘基Asp(D)、Ser(S)、Arg(R)、Leu(L)、Ala(A)、Lys(K)或Tyr(Y)。

【0101】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置299處包括胺基酸殘基Asp(D)或Ala(A)。

【0102】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置300處包括胺基酸殘基His(H)或Asn(N)。

【0103】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置307處包括胺基酸殘基Val(V)、Ser(S)、Thr(T)或Ile(I)。

【0104】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置307處包括胺基酸殘基Val(V)或Ile(I)。

【0105】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置307處包括Ser(S)、Thr(T)或Ile(I)。

【0106】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置307處包括Ile(I)。

【0107】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置309處包括胺基酸殘基Asn(N)、Glu(E)、His(H)、Arg(R)、Ser(S)或Lys(K)。

【0108】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置309處包括胺基酸殘基Asn(N)、Arg(R)、Ser(S)或Lys(K)。

【0109】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置309處包括胺基酸殘基Asn(N)、Arg(R)或Ser(S)。

【0110】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置309處包括胺基酸殘基Asn(N)或Arg(R)。

【0111】 在一這樣的實施例中，本發明的類似物在位置309處包括胺基酸殘基Lys(K)或Arg(R)。

【0112】 該EGF(A)肽類似物可包括若干如本文所述的胺基酸置換，諸如選自以下之群的一或多個胺基酸置換：299Ala、307Ile及321Glu。

【0113】 在進一步的實施例中，所述EGF(A)肽類似物在位置321處包括胺基酸殘基Asp(D)、Lys(K)或Glu(E)。

【0114】 在進一步的實施例中，該EGF(A)肽類似物在位置321處包括胺基酸殘基Asp(D)或Glu(E)。

【0115】 在進一步的實施例中，該EGF(A)肽類似物在位置321處包括胺基酸殘基Glu(E)。

【0116】 在進一步的實施例中，該EGF(A)肽類似物在位置324處包括胺基酸殘基Gln(Q)或Gly(G)。

【0117】 在進一步的實施例中，該EGF(A)肽類似物在位置329處包括胺基酸殘基Arg(R)或His(H)。

【0118】 在進一步的實施例中，該EGF(A)肽類似物不具有300Asn(N)至

Pro(P)的置換。

【0119】 LDL-R的EGF(A)結構域在位置312處包含離胺酸，該離胺酸可用於如本文所述的置換。在不希望將該取代基附接至312的實施例中，312Lys可被如本文所述的另一種胺基酸置換。

【0120】 在一實施例中，位置312處的Lys被選自以下的胺基酸殘基置換：Gly、Pro、Asp、Glu、Arg、His、Ser、Thr、Asn、Gln、Ala、Val、Ile、Leu、Met、Phe及Tyr。在一實施例中，位置312處的Lys被選自以下的胺基酸殘基置換：Gly、Asp、Glu、Ser、Thr、Asn、Ala、Val、Ile、Leu、Phe及Tyr。在一實施例中，位置312處的Lys被選自以下的胺基酸殘基置換：Asp、Glu、Thr、Asn、Ile、Leu、Phe及Tyr。在一實施例中，312Lys被312Asp、312Glu、312Thr、312Asn、312Ile或312Phe置換。在一實施例中，312Lys被312Glu、312Asp、312Gln或312Arg置換。

【0121】 在一實施例中，312Lys被312Glu、312Thr、312Asn、312Ile、312Phe或312Tyr置換。在一實施例中，312Lys被312Glu、312Asn或312Ile置換。

【0122】 在一實施例中，312Lys被312Glu或312Arg置換。在一實施例中，312Lys被312Arg置換。在一實施例中，312Lys被312Glu置換。

【0123】 為了包含將取代基在各個位置附接的選項(進一步參見下文)，可以通過SEQ ID NO.: 1的野生型殘基的胺基酸置換或通過SEQ ID NO.: 1的肽延長(諸如292Lys或333Lys)來導入Lys。

【0124】 在需要多於一個取代基的情況下，一個可以經由312Lys，而第二個是經由通過肽延長或SEQ ID NO.: 1中的置換所導入的Lys。

【0125】 在一實施例中，SEQ ID NO: 1的肽類似物包括至少一個在選自以下群組的位置處的Lys殘基：292Lys、293Lys、294Lys、296Lys、299Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、312Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、

327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0126】 在一實施例中，SEQ ID NO: 1的肽類似物包括至少一個在選自以下群組的位置處的Lys殘基：292Lys、293Lys、294Lys、299Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、312Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0127】 在一實施例中，SEQ ID NO: 1的肽類似物包括至少一個在選自以下群組的位置處的Lys殘基：292Lys、293Lys、294Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、312Lys、313Lys、314Lys、316Lys、318Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0128】 在一實施例中，SEQ ID NO: 1的肽類似物包括至少一個在選自以下群組的位置處的Lys殘基：292Lys、293Lys、294Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、311Lys、312Lys、313Lys、314Lys、316Lys、318Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0129】 在一實施例中，SEQ ID NO: 1的肽類似物包括至少一個在選自以下群組的位置處的Lys殘基：292Lys、293Lys、294Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、311Lys、313Lys、314Lys、316Lys、318Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0130】 另外或替代性地，本發明之肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、295Lys、296Lys、298Lys、299Lys、301Lys、302Lys、303Lys、305Lys、306Lys、307Lys、309Lys、310Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0131】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、295Lys、296Lys、298Lys、299Lys、302Lys、303Lys、305Lys、306Lys、307Lys、309Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0132】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、295Lys、296Lys、298Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0133】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、295Lys、296Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0134】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、296Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0135】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、

330Lys、332Lys及333Lys。

【0136】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0137】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、310Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0138】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、310Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0139】 在進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物包括至少一個選自以下的胺基酸置換：292Lys、293Lys、294Lys、303Lys、305Lys、306Lys、310Lys、311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。在一實施例中，本發明之肽類似物不包括以下任意置換：296K、298K、301K、302K及307K。

【0140】 在一實施例中，本發明之肽類似物不包括以下任意置換：296K、298K、301K、302K、307K及310K。

【0141】 在一實施例中，本發明之肽類似物不包括以下任意置換：296K、298K、301K、302K、307K及295K。

【0142】 在一實施例中，本發明之肽類似物不包括以下任意置換：296K、298K、301K、302K、307K及295D。

【0143】 在一特定實施例中，本發明之肽類似物包括1或2個這樣的Lys置換。

【0144】 另外或替代性地，本發明的肽可以包括312Lys。

【0145】 在一實施例中，本發明之肽類似物包括兩個Lys殘基。在一實施例中，本發明之肽類似物包括兩個Lys殘基，這兩個Lys殘基選自由以下組成的對：

- | | | | |
|-------|-----------|--------|-------------|
| i. | 293K及294K | xiv. | 313K及321K |
| ii. | 293K及312K | xv. | 313K及324K |
| iii. | 293K及333K | xvi. | 313K及328K |
| iv. | 309K及313K | xvii. | 313K及332K |
| v. | 309K及324K | xviii. | 313K及333K |
| vi. | 309K及328K | xix. | 314K及333K |
| vii. | 309K及332K | xx. | 321K及332K |
| viii. | 309K及333K | xxi. | 321K及333K |
| ix. | 311K及313K | xxii. | 324K及333K |
| x. | 312K及333K | xxiii. | 324K及328K |
| xi. | 312K及313K | xxiv. | 328K及333K |
| xii. | 312K及314K | xxv. | 330K及333K以及 |
| xiii. | 313K及314K | xxvi. | 332K及333K。 |

【0146】 如上所述，本發明提供各種肽類似物。在進一步的實施例中，根據本發明之EGF(A)肽類似物與SEQ ID NO.:1相比包括至少兩個由以下所示i-

xxiv群組中的任一個所表示的胺基酸置換。

【0147】 在更進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物由如下所示i-xxiv群組中的任一個所表示的胺基酸置換組成。

【0148】 在進一步的實施例中，根據本發明之EGF(A)肽類似物與SEQ ID NO.:1相比包括至少兩個由以下所示i-xvi群組中的任一個所表示的胺基酸置換。

【0149】 在更進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物由如下所示i-xvi群組中的任一個所表示的胺基酸置換組成：

- i. 301Leu及309Arg
- ii. 301Leu、309Arg、312Glu
- iii. 301Leu、307Ile及309Arg
- iv. 301Leu、307Ile、309Arg及312Glu
- v. 301Leu、309Arg及321Glu
- vi. 301Leu、309Arg、321Glu及312Glu
- vii. 301Leu、307Ile、309Arg及299Ala
- viii. 301Leu、307Ile、309Arg、299Ala及312Glu
- ix. 301Leu及309Arg及至少一個Lys置換
- x. 301Leu、309Arg、312Glu及至少一個Lys置換
- xi. 301Leu、307Ile及309Arg及至少一個Lys置換
- xii. 301Leu、307Ile、309Arg及312Glu及至少一個Lys置換
- xiii. 301Leu、309Arg及321Glu及至少一個Lys置換
- xiv. 301Leu、309Arg、321Glu及312Glu及至少一個Lys置換
- xv. 301Leu、307Ile、309Arg及299Ala及至少一個Lys置換，或
- xvi. 301Leu、307Ile、309Arg、299Ala及312Glu及至少一個Lys置換。

【0150】 在進一步的實施例中，根據本發明之EGF(A)肽類似物與SEQ ID

NO.:1相比包括至少兩個由以下所示xvii-xx群組中的任一個所表示的胺基酸置換。

【0151】 在更進一步的實施例中，本發明之EGF(A)肽類似物由如下所示xvii-xx組中的任一個所表示的胺基酸置換組成：

- xvii. 301Leu及309Lys
- xviii. 301Leu、309Lys及312Glu
- xix. 301Leu及309Lys及至少一個其他Lys置換
- xx. 301Leu、309Lys及312Glu及至少一個其他Lys置換。

【0152】 在進一步的實施例中，根據本發明的EGF(A)肽類似物與SEQ ID NO.:1相比包括至少兩個由以下所示xxi-xxiv群組中的任一個所表示的胺基酸置換。

【0153】 在更進一步的實施例中，本發明的EGF(A)肽類似物由如下所示xxi-xxiv群組中的任一個所表示的胺基酸置換組成：

- xxi. 301Leu及307Ile，
- xxii. 301Leu、307Ile及312Glu
- xxiii. 301Leu及307Ile及至少一個其他Lys置換，以及
- xxiv. 301Leu、3307Ile及312Glu至少一個其他Lys置換。

【0154】 在進一步的特定實施例中，根據本發明的肽類似物或化合物的肽類似物包括由SEQ ID 1至114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID 1至114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0155】 在一實施例中，該肽類似物包括由SEQ ID NO.:2-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.: 2-114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0156】 在一實施例中，該肽類似物包括由SEQ ID NO.:2-47及49-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.:2-47及49-114所表示的任一個胺基酸序

列組成。

【0157】 在一實施例中，該肽類似物包括由SEQ ID NO.:2-44、46、47及49-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.:2-44、46、47及49-114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0158】 在一實施例中，所述肽類似物包括由SEQ ID NO.:2-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.: 2-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0159】 在一實施例中，所述肽類似物包括由SEQ ID NO.:2-4、6-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.: 2-4、6-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0160】 在一實施例中，所述肽類似物包括由SEQ ID NO.:2-4、6-19、21-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.: 2-4、6-19、21-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0161】 在一實施例中，所述肽類似物包括由SEQ ID NO.:2-4、6-19、21-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.: 2-4、6-19、21-44、46、47、49-53、55、58-114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0162】 在一實施例中，所述肽類似物包括由SEQ ID NO.:3、6及81所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.:3、6及81所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0163】 在一實施例中，所述肽類似物包括由SEQ ID NO.:4、8、11、15-19、21、22、24、31-42、44、51-53、70-73、77-78、91、94、95、97-102、104-109、112-114所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.: 4、8、11、15-19、21、22、24、31-42、44、51-53、70-73、77-78、91、94、95、97-102、104-109、112-114所表示的任一個胺基酸序列組成。

【0164】 在一實施例中，所述肽類似物包括由SEQ ID NO.:4、6、32、72、76、78、98、104及105所表示的任一個胺基酸序列或由SEQ ID NO.:4、6、32、72、76、78、98、104及105所表示的任一個胺基酸序列組成。

中間體化合物

【0165】 本發明還涉及可以併入本發明衍生物的肽類似物。這類肽類似物可被稱為「中間產物」或「中間體化合物」。它們為新型LDL-R(293-332)類似物的形式，如上所述其可以如下文進一步描述的併入本發明的EGF(A)衍生物中。這類肽類似物如以上部分所定義。

【0166】 特別是，根據本發明之肽類似物或中間肽可被稱為序列SEQ ID NO: 1的肽類似物。

【0167】 在一態樣中，本發明涉及如本文所述的用於製備EGF(A)化合物(諸如EGF(A)衍生物)的EGF(A)肽類似物。

【0168】 本文中關於本發明肽類似物公開的其他特徵、定義、態樣和實施例也可適用於本發明的中間產物。

EGF(A)衍生物

【0169】 本發明之肽類似物可進一步包括取代基並由此成為衍生化合物。

【0170】 術語「衍生物」通常係指可藉由化學修飾、尤其藉由共價連接一或二個取代基而由天然肽或其類似物製備之化合物。

【0171】 如本文使用之術語「本發明之衍生物」、「EGF(A)衍生物」、「EGF(A)衍生物」或「LDL-R(293-332)衍生物」或「LDL-R(293-332)類似物的衍生物」是指附接有一個或兩個取代基的肽。另外或備選地，這些中的每一個可被稱為側鏈。另外或替代性地，這些中的每一個可被稱為側鏈。換言之，「本發明

之衍生物」包括肽(即在本文中為EGF(A)肽類似物的肽序列)及至少一個(包含諸如一個或兩個)取代基。

【0172】 術語「取代基」用來描述與EGF(A)肽共價鍵合的部分，例如該取代基為並非該EGF(A)肽本身一部分的部分。

【0173】 在一實施例中，一個或多個取代基附接至EGF(A)肽類似物的氮原子。在一實施例中，一個或多個取代基附接至EGF(A)肽類似物的胺基。在一實施例中，一個或多個取代基附接至EGF(A)肽類似物的N-端胺基酸或連接至EGF(A)肽類似物的Lys殘基。在一實施例中，一個或多個取代基附接至EGF(A)肽類似物的N-端胺基酸。在一實施例中，一個或多個取代基附接至EGF(A)肽類似物的N-端胺基酸殘基的 α -氮。在一實施例中，一個或多個取代基附接至EGF(A)肽類似物中的Lys殘基。在一實施例中，一個或多個取代基附接至EGF(A)肽類似物中的Lys殘基的 ϵ -氮。

【0174】 取代基的實例是多種多樣的，並於以下進一步描述。

【0175】 在一態樣中，本發明涉及包括EGF(A)肽類似物及至少一個取代基的EGF(A)衍生物。在一實施例中，該衍生物的取代基包括至少一個脂肪酸基團。對於所有的實施例，術語EGF(A)衍生物還涵蓋其任何藥學上可接受的鹽、醯胺或酯。

【0176】 在一實施例中，該EGF(A)衍生物為TFA鹽、銨鹽、鈉鹽、乙酸鹽或氯化物鹽。在一實施例中，該EGF(A)衍生物為銨鹽或鈉鹽。

取代基

【0177】 取代基是附接至EGF(A)肽類似物的部分。根據本發明，優選的是該部分，例如取代基，對EGF(A)肽的功能性沒有影響或具有最小的影響，同時增加其他有益性質，諸如較長的半衰期及/或改善的口服給藥後暴露。

【0178】 由此得出，所述衍生物以及以上描述的本發明類似物具有結合PCSK9的能力。這種與PCSK9的結合抑制了PCSK9與LDL-R的結合，從而防止了LDL-R降解，因此增加LDL-C及致動脈粥樣硬化脂蛋白的清除率。

【0179】 在特定的實施例中，本發明之衍生物及類似物具有例如與天然LDL-R(293-332)或其他PCSK9結合化合物相比改善的結合PCSK9的能力。例如，使用本文測定法I所述的試驗可測試本發明的類似物及衍生物抑制PCSK9結合LDL-R的能力。

【0180】 在一實施例中，所述取代基旨在改善肽的功能性。

【0181】 在一實施例中，所述取代基以如下方式增長肽類似物的半衰期：包括骨架肽及取代基的衍生物的血漿半衰期具有與骨架的半衰期相比增長的半衰期。用於確定在不同物種中的半衰期的方法在本領域中公知，並且在WO2017/121850中以小鼠和狗為例來說明(D2及D5部分)。

【0182】 在一實施例中，根據本發明之EGF(A)衍生物具有超過4小時的半衰期。

【0183】 在一實施例中，如在皮下或靜脈內給藥後測量的，根據本發明之EGF(A)衍生物在小鼠中具有超過6小時，諸如超過8小時或諸如超過10小時的半衰期。

【0184】 在一實施例中，根據本發明之EGF(A)衍生物在狗中具有超過25小時的半衰期。

【0185】 在一實施例中，根據本發明之EGF(A)衍生物在狗中具有超過50小時，諸如超過100小時或諸如超過150小時的半衰期。

【0186】 在一實施例中，半衰期延長取代基為蛋白質部分。在進一步的這類實施例中，該蛋白質部分可包含人類白蛋白、Fc結構域或非結構化的蛋白質延伸。在進一步的實施例中，該蛋白質部分可以與肽類似物融合。在進一步的實施

例中，該蛋白質部分為Fc結構域並且該Fc結構域與肽類似物融合。當製備Fc融合體時，所得化合物將通常是二價的，因為兩個Fc多肽將形成一個Fc結構域。

【0187】 在一實施例中，所述取代基不是蛋白質部分。在一實施例中，該取代基不是與EGF(A)肽類似物融合的蛋白質部分。在一實施例中，該蛋白質部分不是Fc結構域。

【0188】 在另一實施例中，所述取代基是非蛋白質部分。

【0189】 在特定的實施例中，所述取代基能夠與白蛋白形成非共價複合物，從而促進衍生物在血流內的迴圈，並且還具有延長衍生物的作用時間的效果。在特定的實施例中，該取代基能夠延長EGF(A)化合物的作用時間，而基本上不降低其與PCSK9的結合能力。

【0190】 在一實施例中，所述EGF(A)衍生物包括半衰期延長取代基。多種半衰期延長取代基在本領域中是公知的，並具體包含如下文進一步描述的包括脂肪酸基團的白蛋白結合物，並且這類白蛋白結合物是非蛋白質取代基。

【0191】 該取代基包括至少一個脂肪酸基團。

【0192】 在特定的實施例中，所述脂肪酸基團包括含有至少8個連續-CH₂-基團的碳鏈。在一實施例中，該脂肪酸基團包括至少10個連續的-CH₂-基團，諸如至少12個連續的-CH₂-基團、至少14個連續的-CH₂-基團、至少16個連續的-CH₂-基團、至少18個連續的-CH₂-基團。

【0193】 在一實施例中，該脂肪酸基團包括8-20個連續的-CH₂-基團。在一實施例中，該脂肪酸基團包括10-18個連續的-CH₂-基團。在一實施例中，該脂肪酸基團包括12-18個連續的-CH₂-基團。在一實施例中，該脂肪酸基團包括14-18個連續的-CH₂-基團。

【0194】 在衍生物包括兩個取代基的情況下，用較短的脂肪酸基團可以獲得延長的半衰期，因此在衍生物包括兩個取代基的實施例中，該脂肪酸基團可包

括至少8個連續的-CH₂-基團，諸如至少10個連續的-CH₂-基團，諸如至少12個連續的-CH₂-基團，至少14個連續的-CH₂-基團，至少16個連續的-CH₂-基團。

【0195】 在衍生物包括兩個取代基的進一步的實施例中，每個取代基包括含有8-18個連續-CH₂-基團的脂肪酸基團。在其他此類實施例中，該脂肪酸基團包括10-18個連續的-CH₂-基團，諸如12-18個連續的-CH₂-基團，諸如14-18個連續的-CH₂-基團。

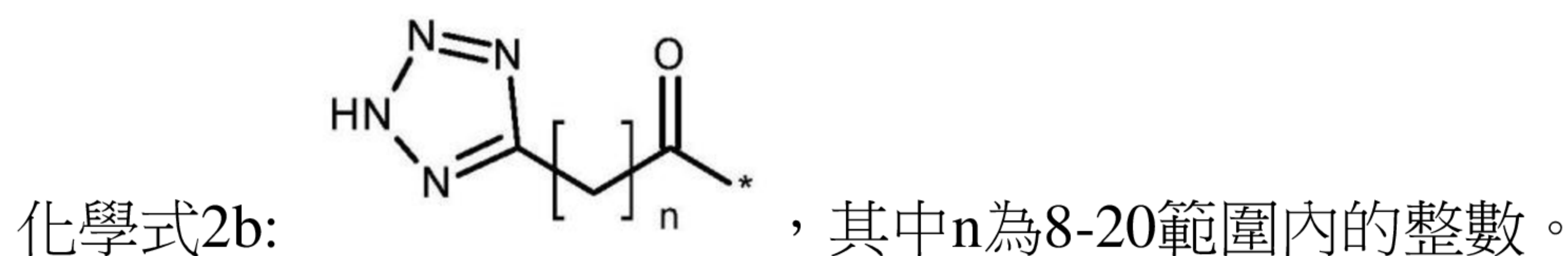
【0196】 如本文使用的術語「脂肪酸基團」可被稱為包括至少一個官能團的化學基團，該官能團為pKa < 7的Brønsted-Lowry酸。作為Brønsted-Lowry酸的這類官能團的非限制性實例包含羧酸(還包含羧基苯氧基)、磺酸、四唑部分。

【0197】 在一實施例中，所述脂肪酸基團包括選自羧酸、磺酸、四唑部分、甲基磺醯基胺基甲醯基胺基(MSU)部分及3-羥基-異噁唑部分的官能團。因此，本發明的半衰期延長取代基在一實施例中包括羧酸、磺酸、四唑部分、甲基磺醯基胺基甲醯基胺基部分或羥基-異噁唑部分，其進一步包含8-20個連續的-CH₂-基團，如下所定義：

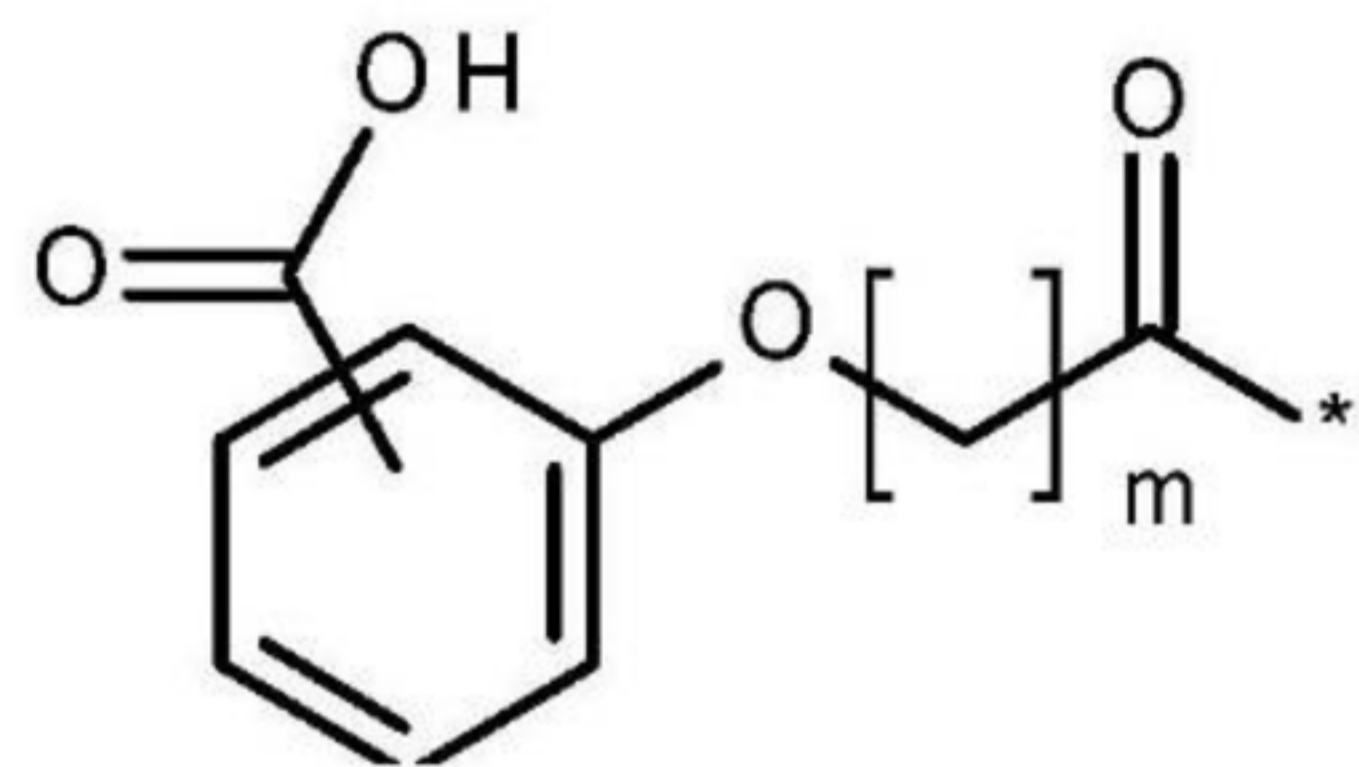
化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*, 其中n為8-20範圍內的整數，其還可被稱為C(n+2)二酸或者被稱為



化學式2: 5-四唑基-(CH₂)_n-CO-*, 其中n為8-20範圍內的整數，其還可被稱為

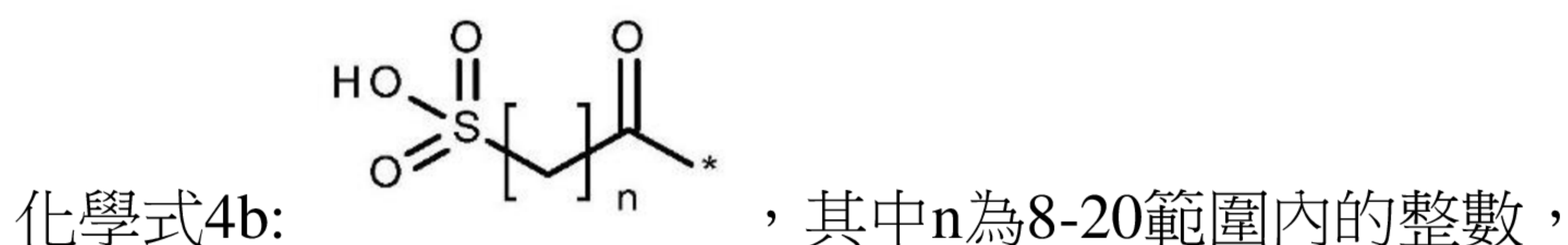


化學式 3: $\text{HOOC}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-^*$ ，其中n為8-20範圍內的整數，其還可被稱為

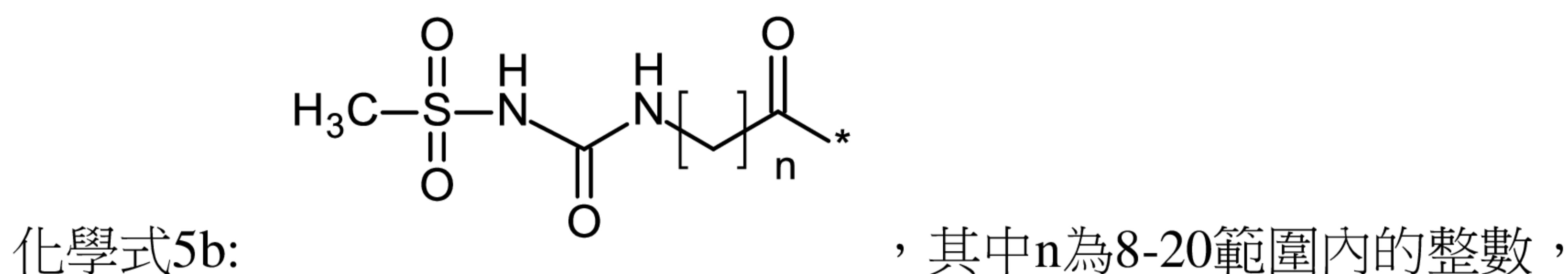


化學式3b: 其中羧基在化學式3的(C₆H₄)基團的位置2、3或4處，並且其中m為8-11範圍內的整數。

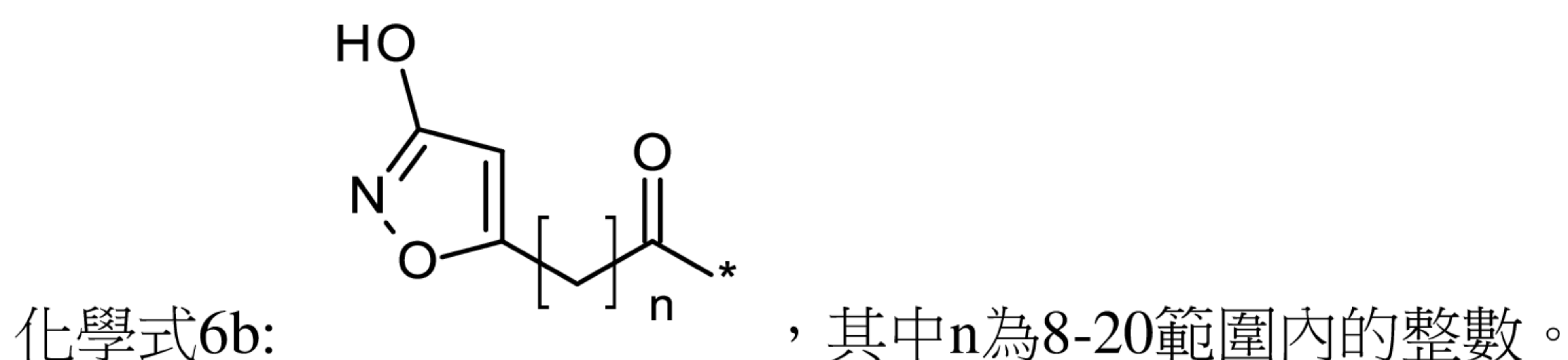
化學式 4: $\text{HO}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$ ，其中n為8-20範圍內的整數，其還可被稱為



化學式 5: $\text{MeS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CO})\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-^*$ ，其中n為8-20範圍內的整數，其還可被稱為



化學式 6: 3-HO-異噁唑-(CH₂)_n-CO-^{*}，其中n為8-20範圍內的整數，其還可被稱為



【0198】 術語官能團在其酸性形式時被稱為FG-H，並且其共軛鹼形式被稱為FG⁻。本文使用的術語「pKa<7的官能團」可被稱為Brønsted-Lowry酸，其在水溶液中的甲基衍生物(CH₃-FG-H)形式具有低於7的平衡pKa，其中pKa為以下所

示平衡的平衡常數(Ka)的-log :



【0199】 測定pKa的方法在本領域中是眾所周知的。例如Reijenga等人在 Anal Chem Insights 2013 (2013 ; 8:53-71)中描述了這樣的方法。

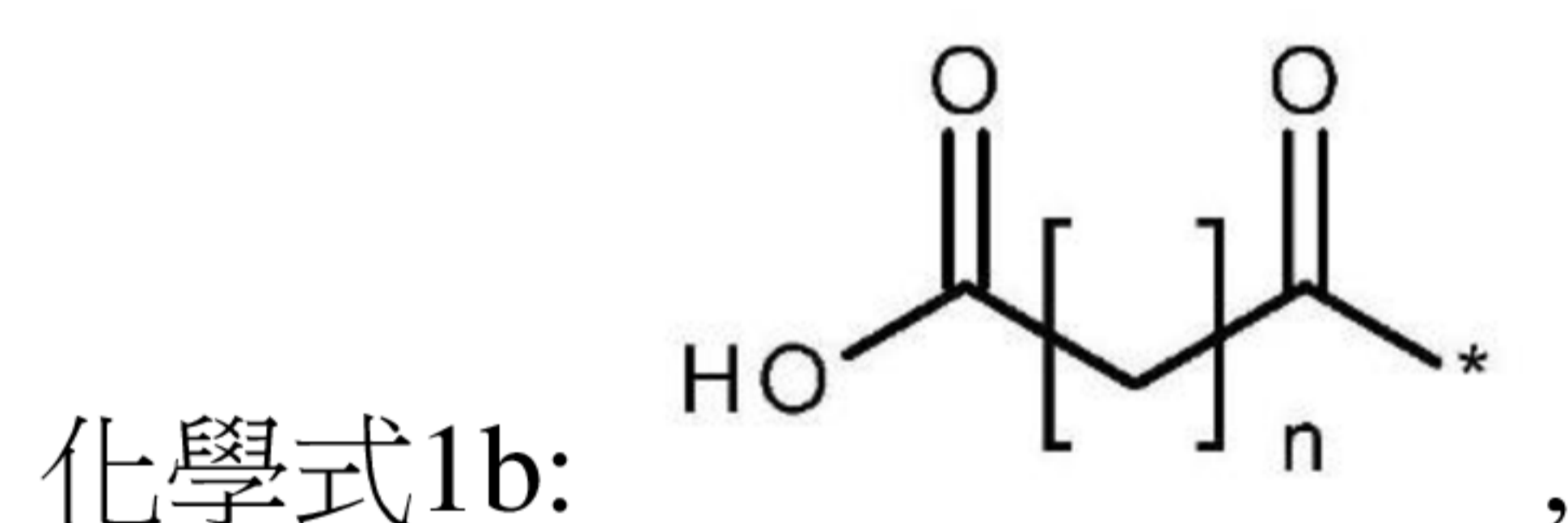
【0200】 在一實施例中，根據本發明之取代基包括一個或多個連接體元件。該連接體元件可通過醯胺鍵與脂肪酸基團連接並被稱為Z₂-Z₁₀。如下文進一步定義的，連接體元件的數目可以至多為10個。

【0201】 在特定的實施例中，所述取代基為式I：

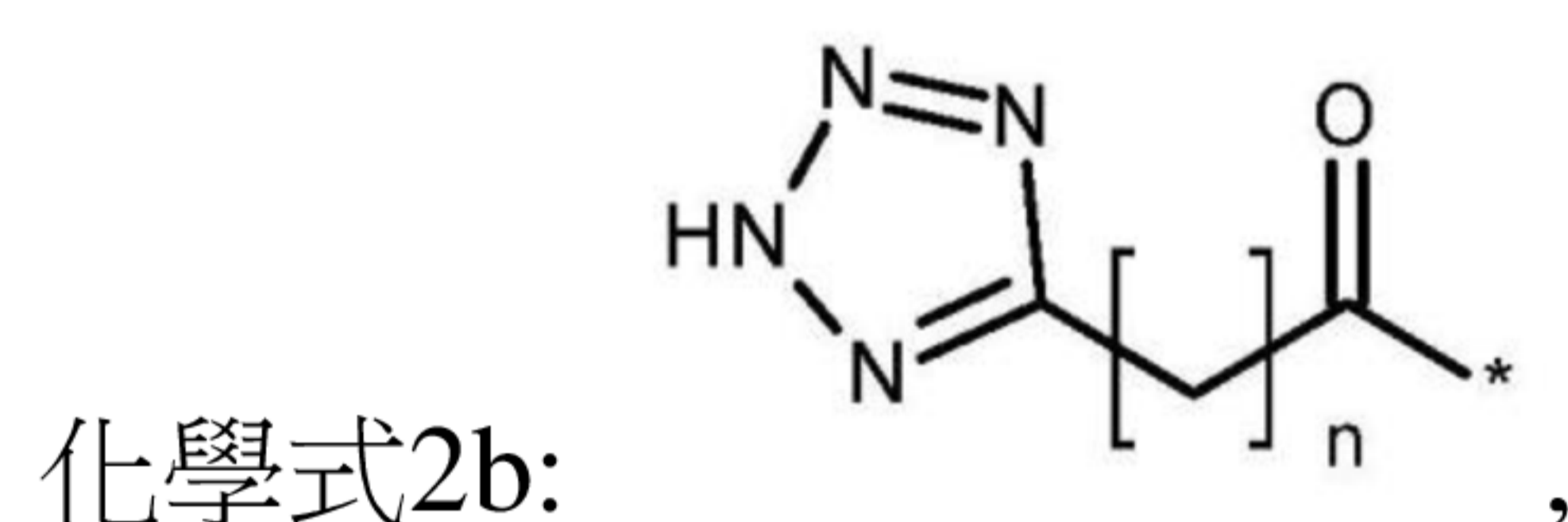
Z₁-Z₂-Z₃-Z₄-Z₅-Z₆-Z₇-Z₈-Z₉-Z₁₀- [I] ，其中

Z₁選自：

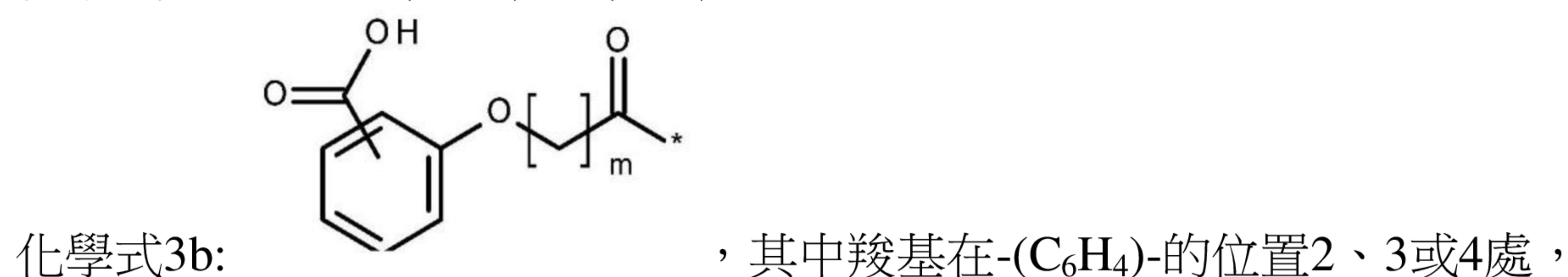
化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-* 或



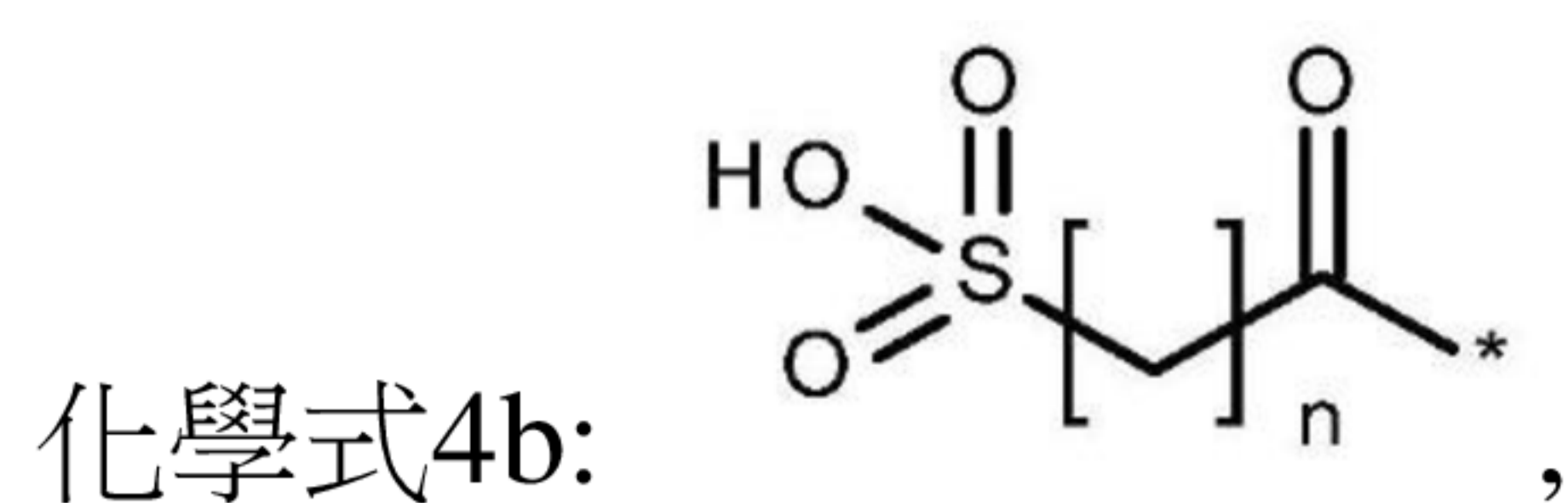
化學式2: 5-四唑基-(CH₂)_n-CO-* 或



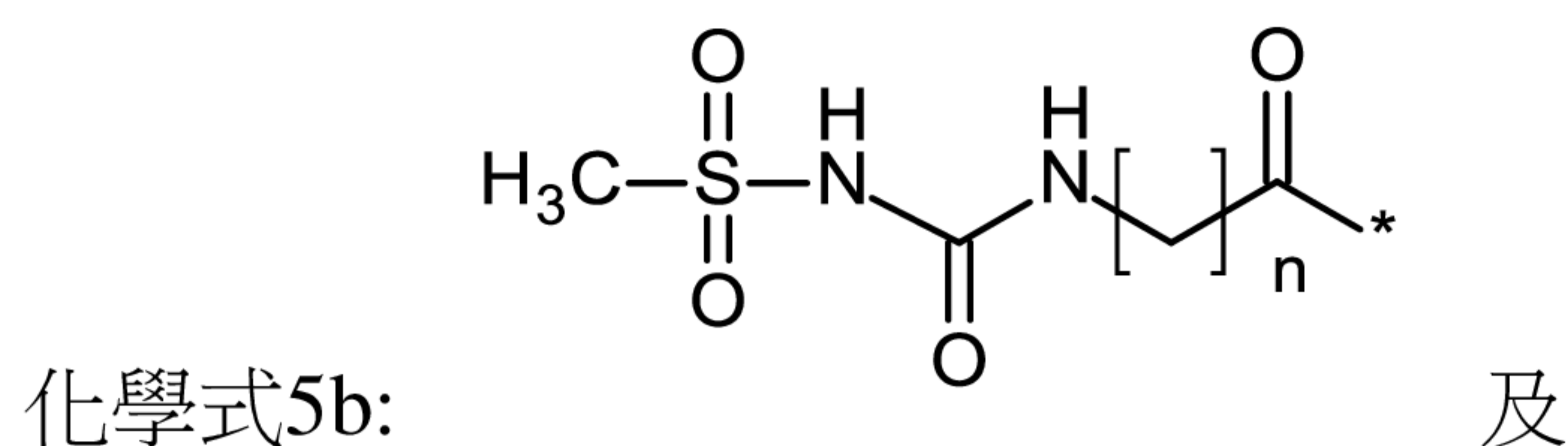
化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-* 或



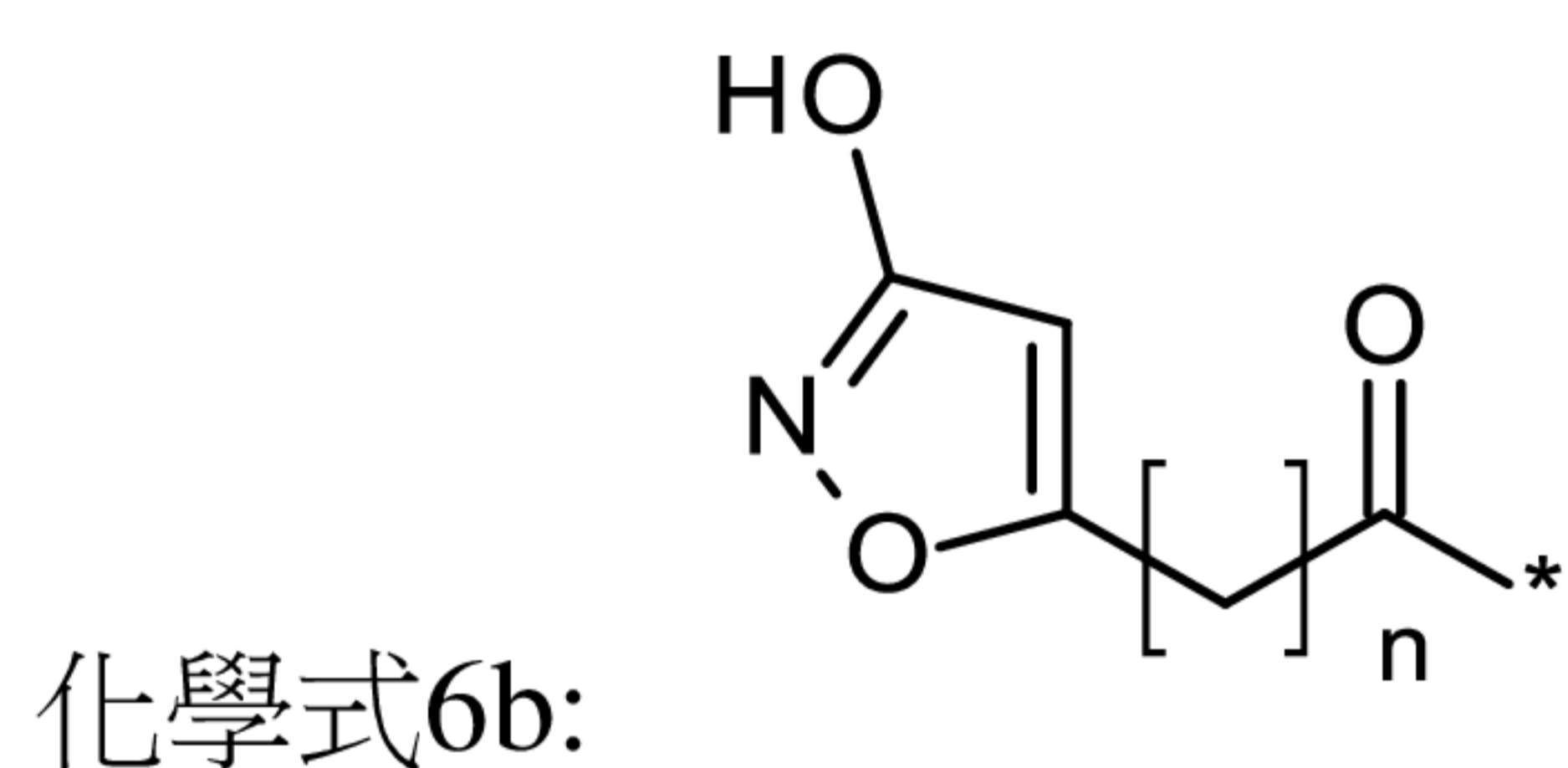
化學式 4: HOS(O)₂-(CH₂)_n-CO-* 或



化學式 5: $\text{MeS(O)}_2\text{NH}_2\text{N(CO)NHN}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-*$ 或



化學式 6: 3-HO-異噁唑-(CH_2)_n-CO-* 或



其中n為8-20範圍內的整數，並且m為8-11範圍內的整數。

【0202】 在特定的實施例中，在化學式1或1b中n為8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在特定的實施例中，在化學式2或2b中n為8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在特定的實施例中，在化學式4或4b中n為8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在特定的實施例中，在化學式3或3b中m為8、9、10或11。

【0203】 在特定的實施例中，在化學式5或5b中n為8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。

【0204】 在特定的實施例中，在化學式6或6b中n為8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。

【0205】 在特定的實施例中，符號*表示與Z₂中的氮的附接點。在另一實施例中，其中Z₂為鍵，符號*表示與相鄰Z元件的氮的附接點。

【0206】 在式I的背景中使用的術語「鍵」意為共價鍵。當式I(Z₁-Z₁₀)的組

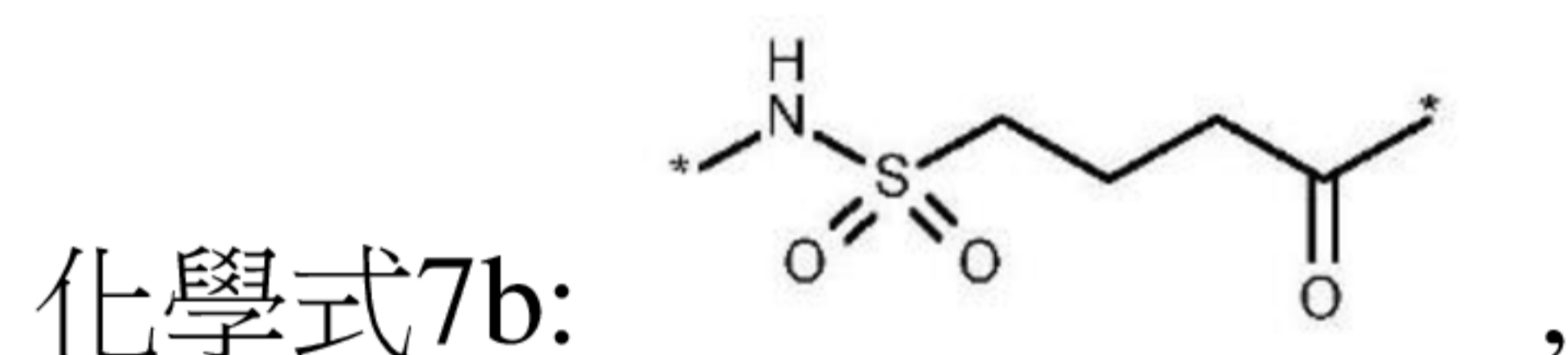
分被定義為鍵時，其相當於其中不存在所述組分的式I。

【0207】 本文下文中的表述 Z_2-Z_{10} 中的任一個為鍵也可以被解讀為 Z_2-Z_{10} 中的任一個不存在。在邏輯上「鍵」不能跟隨「鍵」。因此本文的表述「鍵」意指在前的Z元件共價連接至不是「鍵」(或不存在)的下一個Z元件。

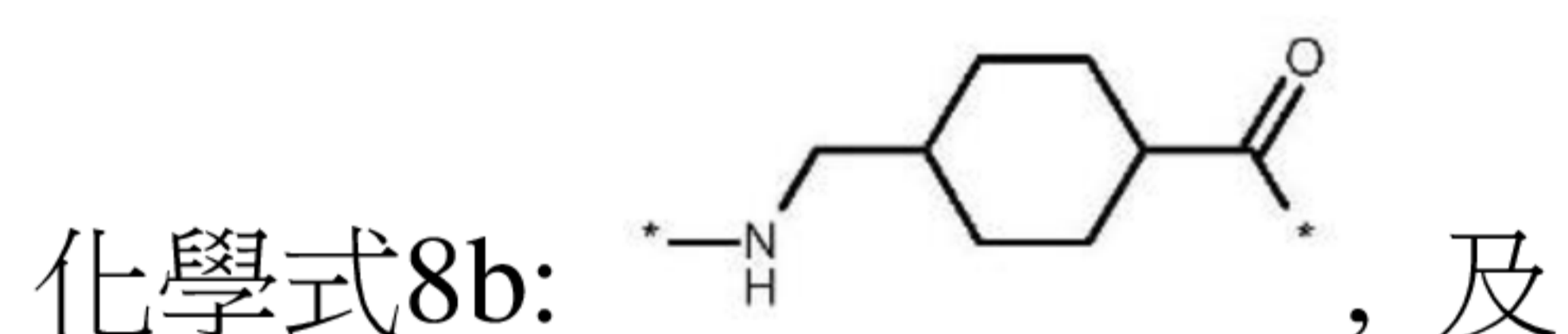
【0208】 連接體元件 Z_2-Z_{10} 選自能夠形成醯胺鍵的化學部分，包含胺基酸樣部分，諸如Glu、 γ Glu(也被稱為伽瑪Glu或gGlu，並定義為 $^*-\text{NH}-\text{CH}-(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-^*$)、Gly、Ser、Ala、Thr、Ado、Aeep、Aeeep及TtdSuc，及以下定義的其他部分。

Z_2 選自

化學式 7: $^*-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}-^*$ 或



化學式 8: $^*-\text{NH}-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_{10})-\text{CO}-^*$ 或



鍵。

Z_3 選自 γ Glu、Glu或鍵。

當 Z_2 為化學式7或化學式7b時， Z_3 選自 γ Glu、Glu或鍵。

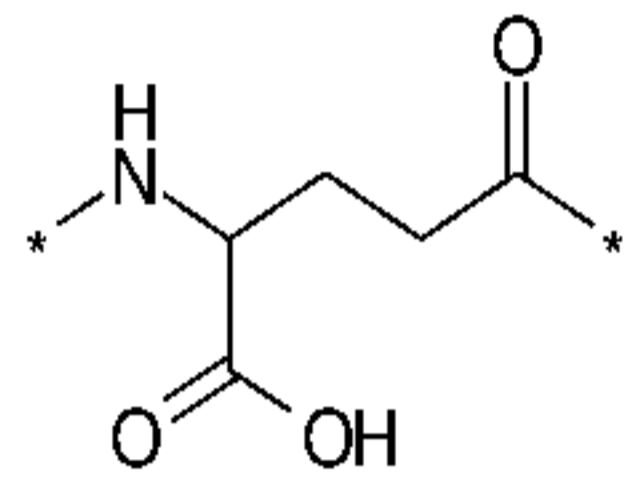
Z_3 選自 γ Glu、Glu或鍵，條件是當 Z_2 為化學式8時， Z_3 選自 γ Glu、Glu。

當 Z_2 為化學式8時， Z_3 選自 γ Glu及Glu。

Z_4 、 Z_5 、 Z_6 、 Z_7 、 Z_8 、 Z_9 彼此獨立地選自Glu、 γ Glu、Gly、Ser、Ala、Thr、Ado、Aeep、Aeeep、TtdSuc及鍵。

本領域公知Glu、Gly、Ser、Ala、Thr為胺基酸殘基。

γ Glu為化學式 9: $*-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-*$ ，其與化學式9b相同：

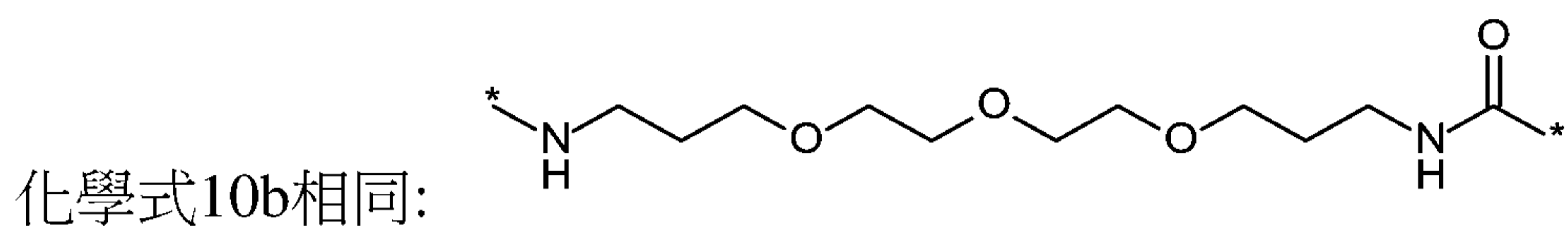


且也可以被稱為gGlu。

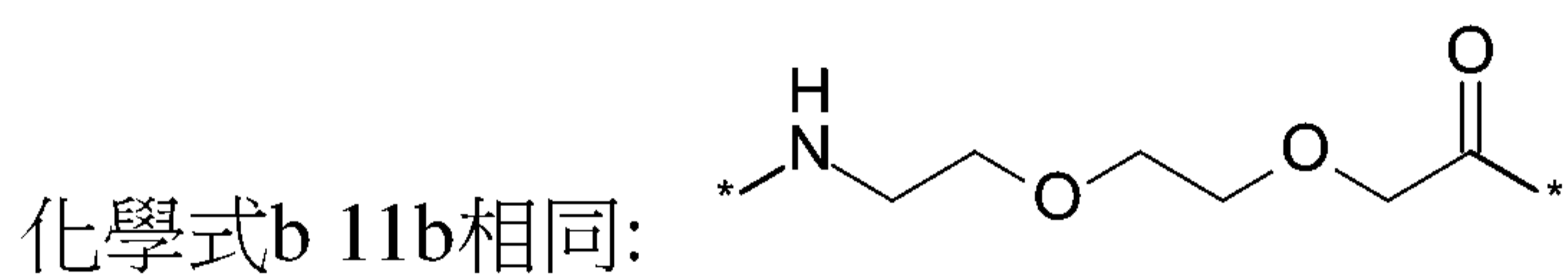
TtdSuc為化學式 10:

$*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCO}*$ 或

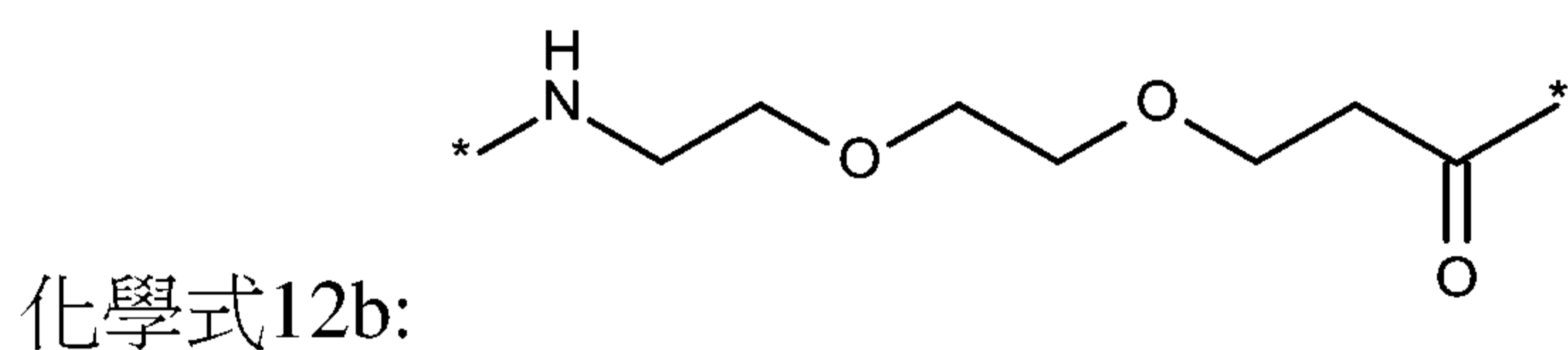
$*-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}*$ 其與



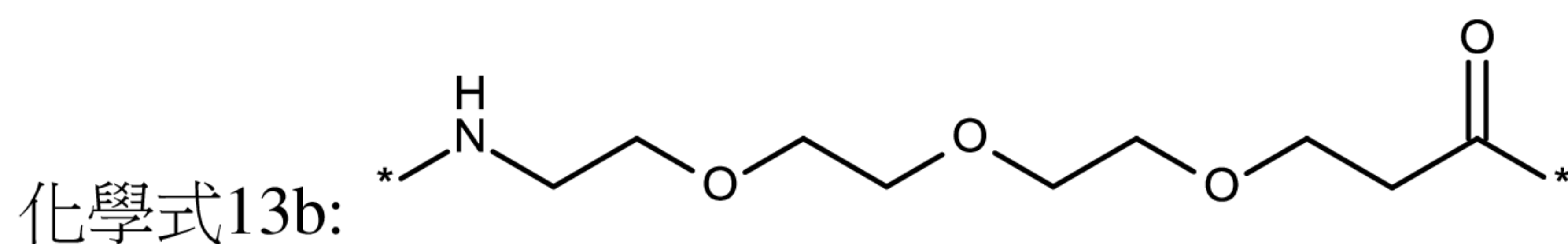
Ado為化學式 11: $*-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-*$ 也可被稱為8-胺基-3,6-二氧雜辛酸，且其與



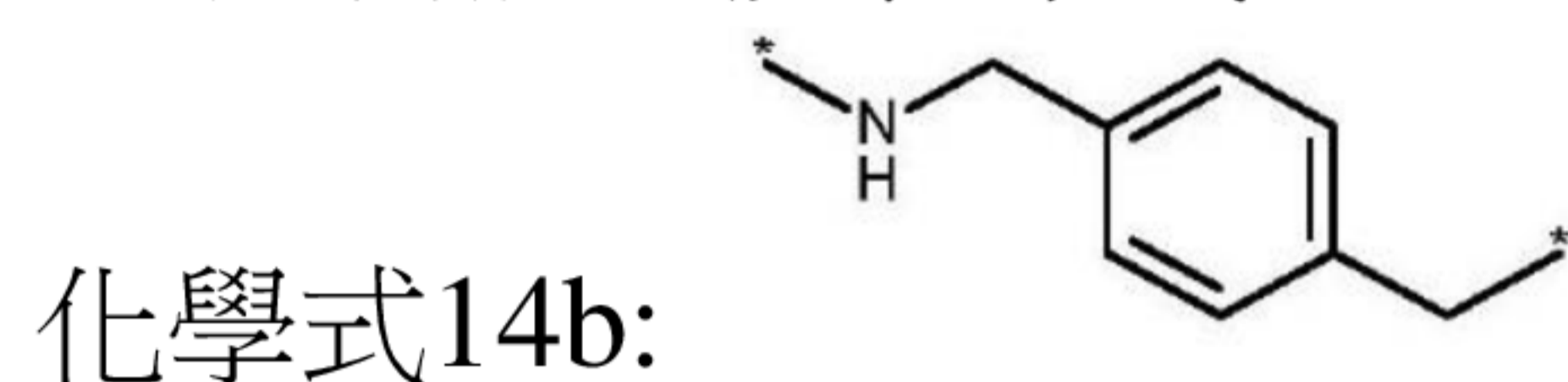
Aeep為化學式 12: $*\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}*$ ，其還可被稱為



Aeep為化學式 13: $*\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}*$ ，其還可被稱為



Z₁₀選自鍵，及化學式 14: $*\text{-NH-CH}_2\text{-(C}_6\text{H}_4\text{)-CH}_2\text{-*}$ ，其還可被稱為



【0209】 在特定的實施例中，當Z₁₀為化學式14時，所述取代基連接至所述肽的N-端胺基。

【0210】 在另一實施例中，當Z₁₀為鍵時，所述取代基附接至存在於所述肽中的Lys殘基的ε位置或附接至所述肽的N-端胺基酸殘基。

【0211】 在一實施例中，所述衍生物包括兩個取代基。在一個這樣的實施例中，這兩個取代基是相同的。在一個這樣的實施例中，這兩個取代基是不同的。在一實施例中，這兩個取代基附接至EGF(A)肽類似物的氮原子。在一實施例中，這兩個取代基附接至EGF(A)肽類似物的胺基。在一實施例中，這兩個取代基附接至N-端胺基酸EGF(A)且附接至EGF(A)肽類似物的Lys殘基。在一實施例中，一個取代基附接至EGF(A)肽類似物的N-端胺基酸殘基的α-氮，且一個取代基附接至該EGF(A)肽類似物的Lys殘基。在一實施例中，兩個取代基附接至EGF(A)肽類似物的N-端胺基酸。在一實施例中，這兩個取代基附接至EGF(A)肽類似物的不同Lys殘基。在一實施例中，這兩個取代基附接至EGF(A)肽類似物中不同Lys殘基的ε-氮。

【0212】 在存在兩個取代基的一實施例中，Z₁₀為附接至肽類似物的N-端胺基的一個取代基中的化學式14，並且Z₁₀為附接至存在於所述肽類似物中的Lys殘基的ε位置的另一個取代基中的鍵。

【0213】 在存在兩個取代基的另一實施例中，Z₁₀為附接至肽類似物的N-

端胺基的一個取代基中的鍵，並且 Z_{10} 為附接至存在於所述肽類似物中的Lys殘基的 ϵ 位置的另一個取代基中的鍵。

【0214】 在存在兩個取代基的另一實施例中， Z_{10} 是兩個取代基中的鍵，並且這兩個取代基中的每一個都附接至存在於肽類似物中的不同Lys殘基的 ϵ 位置。

【0215】 在特定的實施例中，可以通過一個或兩個取代基的共價附接由EGF(A)肽類似物製備本發明的衍生物。

【0216】 在特定的實施例中，所述兩個取代基為式I： $Z_1-Z_2-Z_3-Z_4-Z_5-Z_6-Z_7-Z_8-Z_9-Z_{10}$ [I]。 Z_1 至 Z_{10} 如上所定義。在特定的實施例中，這兩個取代基為式I並且是相同的，這意味著選定的 Z_1 至 Z_{10} 在兩個取代基中是相同的。在另一實施例中，這兩個取代基為式I並且是不同的，這意味著一個或多個選定的 Z_1 至 Z_{10} 在一個取代基與另一個取代基之間不同。

具體的取代基

【0217】 如上所見，各種取代基可以由本領域技術人員製備。本申請中包含的取代基因此不被認為是對本發明的限制。

【0218】 在一實施例中，所述一或二個取代基係選自以下組成之取代基群：

HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-gGlu-2xADO
HOOC-(CH ₂) ₁₈ -CO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₁₀)-CO-gGlu-2xADO
HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO
HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂
HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu
HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₁₀)-CO-gGlu-2xADO
HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO
HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-
HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO-
HOOC-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-2xADO
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-3xADO
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu

4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-2xgGlu
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-3xGly
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-2xgGlu-2xADO
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-TtdSuc
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-gGlu-4xADO
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₁₀)-CO-gGlu-2xADO
4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO
3-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₉ -CO-gGlu-2xADO
3-HO-異噁唑-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO
HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₅ -CO-gGlu-2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂
HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₃ -CO-gGlu-2xADO
四唑基-(CH ₂) ₁₅ -CO-NH-SO ₂ -(CH ₂) ₃ -CO-ADO-ADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂
四唑基-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO
四唑基-(CH ₂) ₁₅ -CO-gGlu-2xADO及
MeS(O) ₂ NH(CO)NH-(CH ₂) ₁₂ -CO-gGlu-2xADO。

【0219】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈、Z₉中的兩個為Ado且其餘四個為鍵；Z₁₀為化學式 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-*。

【0220】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0221】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為14或16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；且所有Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉為鍵；Z₁₀為鍵。

【0222】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16或18；Z₂為化學式8 (Trx)；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0223】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式2: Tetrazolyl-(CH₂)_n-CO-*，其中n為15；Z₂為化學式7 (磺醯亞胺)；Z₃為鍵；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為化學式 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-

CH₂-*。

【0224】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式2: 四唑基-(CH₂)_n-CO-*，其中n為15；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0225】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式2: 四唑基-(CH₂)_n-CO-*，其中n為12；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0226】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為鍵；並且所有Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉為鍵；Z₁₀為鍵。

【0227】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且所有Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉為鍵；Z₁₀為鍵。

【0228】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的一個為γGlu，且其餘五個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0229】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的一個為γGlu，並且其中的兩個為Ado，並且其餘三個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0230】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的三個為Gly，並且其餘三個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0231】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、

Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0232】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的三個為Ado，並且其餘三個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0233】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的四個為Ado，並且其餘兩個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0234】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的一個為TtdSuc，並且其餘五個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0235】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為化學式8 (Trx)；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0236】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為9；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；並且Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的一個為TtdSuc，並且其餘五個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0237】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0238】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0239】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 4: HO-S(O)₂-(CH₂)_n-CO-*，其中n為15；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩

個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0240】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 4: HO-S(O)₂-(CH₂)_n-CO-*，其中n為15；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為化學式 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-*。

【0241】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 5: MeS(O)₂NH(CO)NH-(CH₂)_n-CO-*，其中n為12；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0242】 在一實施例中，所述取代基為式I，其中Z₁為化學式 6: 3-OH-異噁唑-(CH₂)₁₂-CO-*，其中n為12；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

具體的取代基組合：

【0243】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個式I的取代基，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0244】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個式I的取代基，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為14；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0245】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個式I的取代基，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為14；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；所有Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0246】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個式I的取代基，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0247】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個取代基，一個為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado且其餘四個為鍵；Z₁₀為化學式 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-*；另一個取代基為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0248】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個取代基，一個為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado且其餘四個為鍵；Z₁₀為化學式 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-*；另一個取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0249】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個取代基，一個為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵；另一個取代基為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵。

【0250】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個取代基，一個為式I，其中Z₁為化學式 1: HOOC-(CH₂)_n-CO-*，其中n為16；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，並且其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵；並且另一個取代基為式I，其中Z₁為化學式 4: HOS(O)₂-(CH₂)_n-CO-*，其中m為15；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為化學式 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-*。

【0251】 在一實施例中，本發明之化合物包括或具有兩個取代基，一個為式I，其中Z₁為化學式 3: HOOC-(C₆H₄)-O-(CH₂)_m-CO-*，其中m為10；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為鍵；另一個取代基為式I，其中Z₁為化學式 4: HOS(O)₂-(CH₂)_n-CO-*，其中m為15；Z₂為鍵；Z₃為γGlu；Z₄、Z₅、Z₆、Z₇、Z₈及Z₉中的兩個為Ado，其餘四個為鍵；Z₁₀為化學式 14: *-NH-CH₂-(C₆H₄)-CH₂-*。

肽及附接點

【0252】 根據本發明之EGF(A)衍生物或化合物包括由SEQ ID NO.: 1所定義的LDL-R的EGF(A)結構域的EGF(A)肽類似物。這樣的肽序列已經在上文詳細描述，並且本發明的衍生物或化合物的肽可通過相同術語來描述和定義。該EGF(A)衍生物或化合物進一步具有至少一個與肽序列連接的、如本文以上描述的取代基。

【0253】 在本發明之化合物中，所述取代基與肽共價附接，意思是附接至肽序列的一個胺基酸殘基。

【0254】 在一實施例中，本發明之EGF(A)衍生物包括不附接至以下位置中的任一個的取代基：295、296、298、301、302及307。在進一步的實施例中，該取代基不附接至以下位置中的任一個：295、296、298、301、302、307及310。在其他此類實施例中，它也不附接至以下位置中的任一個：299及320。

【0255】 在特定的實施例中，取代基經由位置292至333中除了位置297、304、308、317、319及331中任一個之外的任一個位置附接。

【0256】 在特定的實施例中，取代基經由位置292至333中除了位置297、298、301、302、304、307、308、317、319及331中任一個之外的任一個位置附接。

【0257】 在特定的實施例中，取代基經由位置292至333中除了位置295、296、297、298、301、302、304、307、308、317、319及331中任一個之外的任一個位置連接。在特定的實施例中，取代基經由位置292至333中除了位置295、296、297、298、301、302、304、307、308、310、317、319、320及331中任一個之外的任一個位置連接。在特定的實施例中，取代基經由位置292至333中除了位置295、296、297、298、301、302、304、307、308、309、310、317、319、320及331中任一個之外的任一個位置連接。

【0258】 在一實施例中，所述取代基附接至EGF(A)肽類似物的位置292、293、294、299、300、303、305、306、309、311、312、313、314、315、316、318、320、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、332及333中的任意一個或兩個。

【0259】 在一實施例中，所述取代基附接至EGF(A)肽類似物的位置292、293、294、300、303、305、306、309、311、312、313、314、315、316、318、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、332及333中的任意一個或兩個。

【0260】 在一實施例中，所述取代基附接至EGF(A)肽類似物的位置292、293、294、300、303、305、306、311、312、313、314、315、316、318、321、322、323、324、325、326、327、328、329、330、332及333中的任意一個或兩個。

【0261】 在一實施例中，所述取代基附接至肽序列的N-端胺基酸。在特定的實施例中，該N-端胺基酸為Gly。在特定的實施例中，該N-端胺基酸為293Gly。在特定的實施例中，該N-端胺基酸為293Lys。在特定的實施例中，該N-端胺基酸為292Lys。它也可以是N-端位置的Lys或Gly或另一個胺基酸殘基，該N-端位置可以是293或從N-端進一步向下的任何位置，諸如294Thr、294Gly或294Lys或

295Asn。在特定的實施例中，該取代基附接至肽類似物的N-端胺基酸殘基的 α -氮。在另一實施例中，如果N-端胺基酸殘基為Lys，則該取代基可共價連接至該離胺酸殘基的 α -氮或 ϵ 胺基。

【0262】 在特定的實施例中，取代基附接至存在於肽中的Lys殘基的 ϵ -胺基。

【0263】 在另一實施例中，取代基附接至C-端位置的Lys，該位置可以是位置332、333或進一步朝向C-端的任何位置。

【0264】 在本發明的肽包括N-端或C-端延長的實施例中，所述取代基可以附接至所述延長的胺基酸殘基上。在存在N-端延長的情況下，取代基可附接至所述延長的N-端胺基酸或附接至存在於延長序列內的Lys。在存在C-端延長的情況下，取代基可附接至C-端位置的Lys殘基或附接至存在於延長序列內的Lys。

【0265】 在又一實施例中，所述取代基附接至存在於肽序列中的胺基酸。在特定的實施例中，該取代基連接至存在於肽中的離胺酸殘基。在特定的實施例中，該取代基連接至存在於肽中的離胺酸殘基的 ϵ 胺基。與該取代基附接的離胺酸殘基可位於LDL-R(293-332)EGF(A)類似物的任何位置，包含肽的N-端位置或C-端位置、N-端延長(如果存在)的N-末端殘基之內或之處的任何位置、C-端延長(如果存在)的C-末端殘基之內或之處的任何位置。

【0266】 如上文所述，所述EGF(A)肽類似物可具有一個或多個Lys殘基；並且這些殘基可用於取代基的附接。

【0267】 在特定的實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：292Lys、293Lys、294Lys、299Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、312Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0268】 在特定的實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：
293Lys、294Lys、295Lys、296Lys、298Lys、299Lys、301Lys、302Lys、303Lys、
305Lys、306Lys、307Lys、309Lys、310Lys、311Lys、312Lys、313Lys、314Lys、
315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、
326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0269】 在特定的實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：
293Lys、294Lys、300Lys、303Lys、306Lys、309Lys、311Lys、312Lys、313Lys、
314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、
326Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0270】 在另一個實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：
293Lys、294Lys、298Lys、299Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、
312Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、
323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys
及333Lys。

【0271】 在另一個實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：
292Lys、293Lys、294Lys、299Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、
311Lys、313Lys、314Lys、315Lys、316Lys、318Lys、320Lys、321Lys、322Lys、
323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys
及333Lys。

【0272】 在另一個實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：
292Lys、293Lys、294Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、
313Lys、314Lys、316Lys、318Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、
326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0273】 在另一個實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：

293Lys、294Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、309Lys、311Lys、313Lys、314Lys、316Lys、318Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0274】 在另一個實施例中，所述取代基所連接的離胺酸選自以下之群：293Lys、294Lys、300Lys、303Lys、305Lys、306Lys、311Lys、313Lys、314Lys、316Lys、318Lys、321Lys、322Lys、323Lys、324Lys、325Lys、326Lys、327Lys、328Lys、329Lys、330Lys、332Lys及333Lys。

【0275】 在所述取代基附接至C-端延長的實施例中，該取代基所連接的離胺酸可以選自333Lys至242Lys位置中的任一個及/或333Lys至383Lys位置中的任一個。

【0276】 在本發明化合物具有兩個取代基的實施例中，該取代基可以如上所述彼此獨立地連接，這意味著任一個可附接至肽的N-端胺基酸，附接至肽的C-端胺基酸，或附接至肽的胺基酸序列內的胺基酸。

【0277】 在Lys存在於N-端位置的實施例中，兩個取代基可以均與肽的N-端Lys連接。一個可與所述Lys的N-端 α -胺連接，而另一個可與所述Lys的 ϵ -氮連接。當存在兩個取代基時，一個取代基可與肽的N-端胺基酸連接，而另一個取代基與肽內的胺基酸(諸如Lys)連接。或者，一個取代基可與肽的C-端位置的Lys連接，而另一個取代基與肽內的胺基酸(諸如Lys)連接。或者，一個取代基可與肽(包含延長)內的胺基酸殘基(諸如Lys)連接，另一個取代基與肽(包含延長)內的另一個胺基酸殘基(諸如Lys)連接。

【0278】 在一個實施例中，本發明之化合物具有一個取代基，所述取代基在N-端與肽連接；或所述取代基在位置292Lys處與肽連接；或所述取代基在位置293Lys處與肽連接，或所述取代基在位置299Lys處與肽連接；或所述取代基在位置300Lys與肽連接；或所述取代基在位置309Lys處與肽連接；或所述取代基在位

置311Lys處與肽連接；或所述取代基在位置312Lys處與肽連接；或所述取代基在位置313Lys處與肽連接；或所述取代基在位置314Lys處與肽連接；或所述取代基在位置315Lys處與肽連接；或所述取代基在位置316Lys處與肽連接；或所述取代基在位置318Lys處與肽連接；或所述取代基在位置320Lys處與肽連接；或所述取代基在位置321Lys處與肽連接；或所述取代基在位置322Lys處與肽連接；或所述取代基在位置323Lys處與肽連接；或所述取代基在位置324Lys處與肽連接；或所述取代基在位置325Lys處與肽連接；或所述取代基在位置326Lys處與肽連接；或所述取代基在位置328Lys處與肽連接；或所述取代基在位置329Lys處與肽連接；或所述取代基在位置330Lys處與肽連接；或所述取代基在位置332Lys處與肽連接；或所述取代基在位置333Lys處與肽連接。

【0279】 在本發明的衍生物具有兩個取代基的實施例中，所述取代基可經由N-端及以上提及的任意Lys位置，諸如293Lys、309Lys、313Lys、324Lys、328Lys、330Lys、332Lys及333Lys與肽連接。

【0280】 在衍生物包括兩個取代基的進一步的實施例中，它們可與兩個不同的Lys殘基連接，諸如以下任意對Lys殘基：

- | | | | |
|-------|-----------|--------|-----------|
| i. | 293K及294K | xiv. | 313K及321K |
| ii. | 293K及312K | xv. | 313K及324K |
| iii. | 293K及333K | xvi. | 313K及328K |
| iv. | 309K及313K | xvii. | 313K及332K |
| v. | 309K及324K | xviii. | 313K及333K |
| vi. | 309K及328K | xix. | 314K及333K |
| vii. | 309K及332K | xx. | 321K及332K |
| viii. | 309K及333K | xxi. | 321K及333K |
| ix. | 311K及313K | xxii. | 324K及333K |

- | | | | |
|-------|-----------|--------|-------------|
| x. | 312K及333K | xxiii. | 324K及328K |
| xi. | 312K及313K | xxiv. | 328K及333K |
| xii. | 312K及314K | xxv. | 330K及333K以及 |
| xiii. | 313K及314K | xxvi. | 332K及333K。 |

【0281】 在一實施例中，所述兩個取代基經由333Lys及選自293Lys、309Lys、312Lys、313Lys、314Lys、321Lys、324Lys、328Lys、330Lys及332Lys的Lys附接。

【0282】 在一實施例中，所述兩個取代基經由333Lys及選自312Lys、313Lys、314Lys、321Lys、324Lys、328Lys及330Lys的Lys附接。

【0283】 在一實施例中，所述兩個取代基經由333Lys及選自313Lys、324Lys及328Lys的Lys附接。

【0284】 如上所述，所述肽可具有一個或多個可與如本文所述特定位置上的特定胺基酸殘基組合的胺基酸置換。這類特定胺基酸殘基可以是應該被保持的野生型胺基酸殘基，如半胱胺酸，其在一系列優選實施例中，例如與本文所述的其他特徵組合，可存在於肽類似物中。在這類實施例中，該肽類似物在位置297Cys-308Cys、304Cys-317Cys及319Cys-331Cys處包括三個二硫橋。在這類實施例的另一個實例中，肽衍生物的肽類似物包括在位置297Cys-308Cys、304Cys-317Cys及319Cys-331Cys處的三個二硫橋及至少一個取代基，其中該取代基不與選自所述肽類似物的295、296、298、301、302及307的位置附接。本領域技術人員將會理解，肽序列資訊的組合可與取代基的位置及身份資訊組合以定義本發明的各種具體實施例。

【0285】 在一實施例中，所述肽類似物在除取代基所連接的位置外的其他位置不包括Lys。

【0286】 在一實施例中，本發明之化合物具有一個取代基，所述取代基在

N-端位置連接或者連接至任何位置的Lys，並且所述肽類似物在所有其他位置不包括Lys。在一實施例中，本發明之化合物具有一個取代基，所述取代基連接至除位置312以外的任何位置的Lys，並且所述肽類似物在位置312Arg處包括Arg。

【0287】 在一實施例中，本發明之化合物具有兩個取代基，並且所述肽類似物在除取代基所連接的位置外的位置不包括Lys。

【0288】 在一實施例中，根據本發明之EGF(A)衍生物選自以下EGF(A)衍生物群：WO2017/121850中所揭露之實例1-47、51-102及106-159。

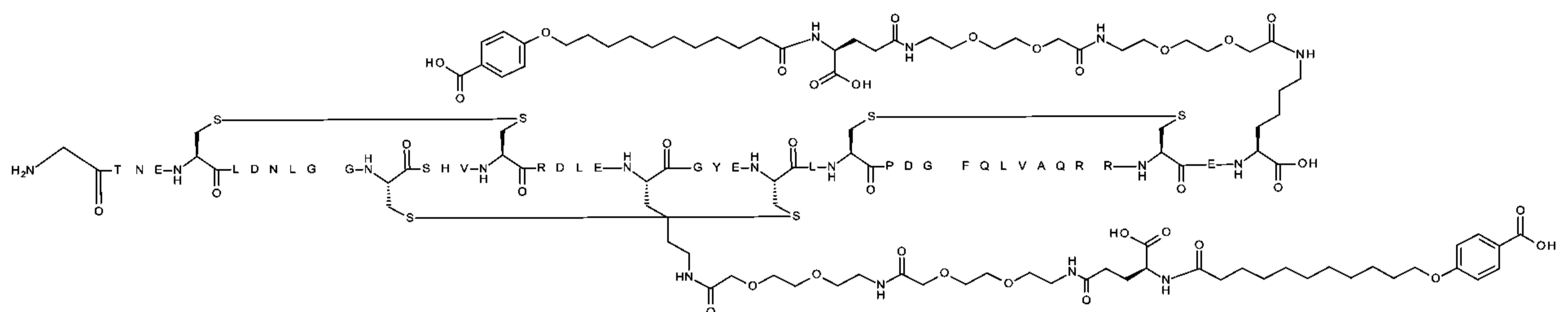
【0289】 在進一步的實施例中，根據本發明的EGF(A)衍生物單獨地選自以下EGF(A)衍生物：WO2017/121850中所揭露之實例1-47、51-102及106-159。

【0290】 在一實施例中，根據本發明的EGF(A)衍生物選自以下EGF(A)衍生物群：WO2017/121850中所揭露之實例1-44、46-47、51-55、57、60-64、66-69、71-102及106-159。

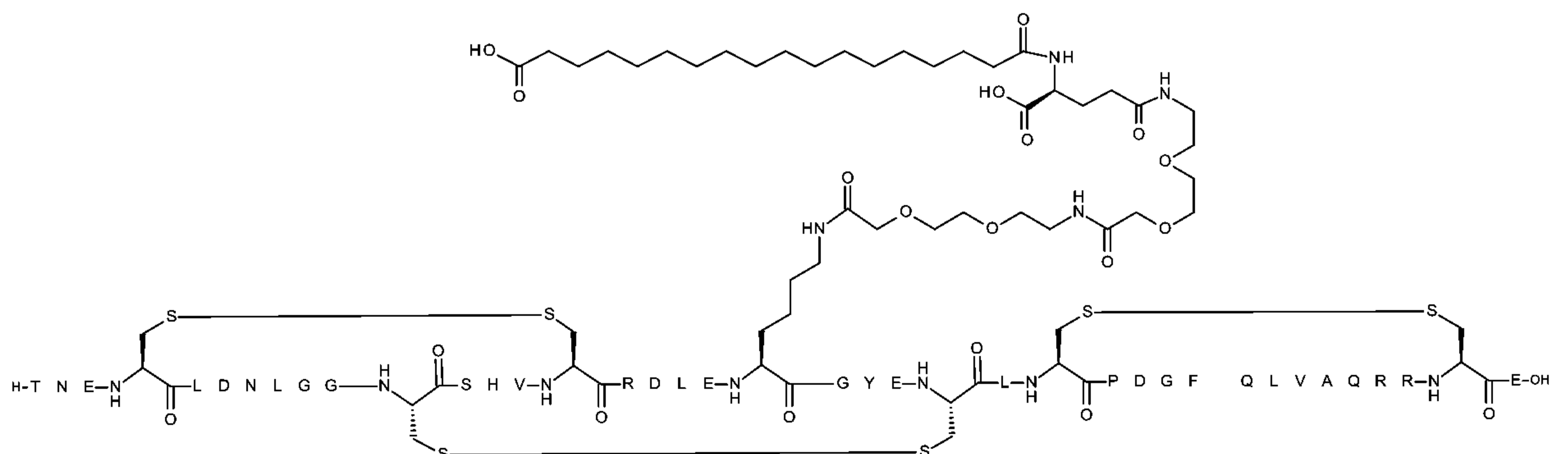
【0291】 在一實施例中，根據本發明之EGF(A)衍生物選自以下EGF(A)衍生物群：WO2017/121850中所揭露之具有以下所示結構之實例31、95、128、133、143、144、150、151、152及153。

結構

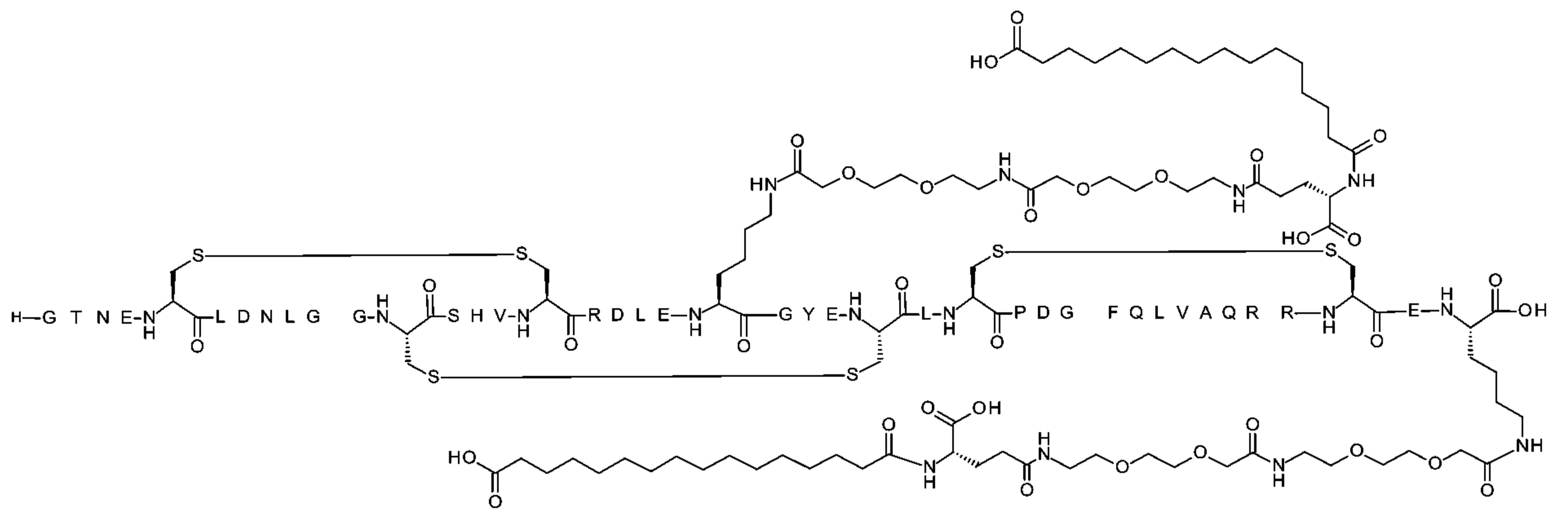
31



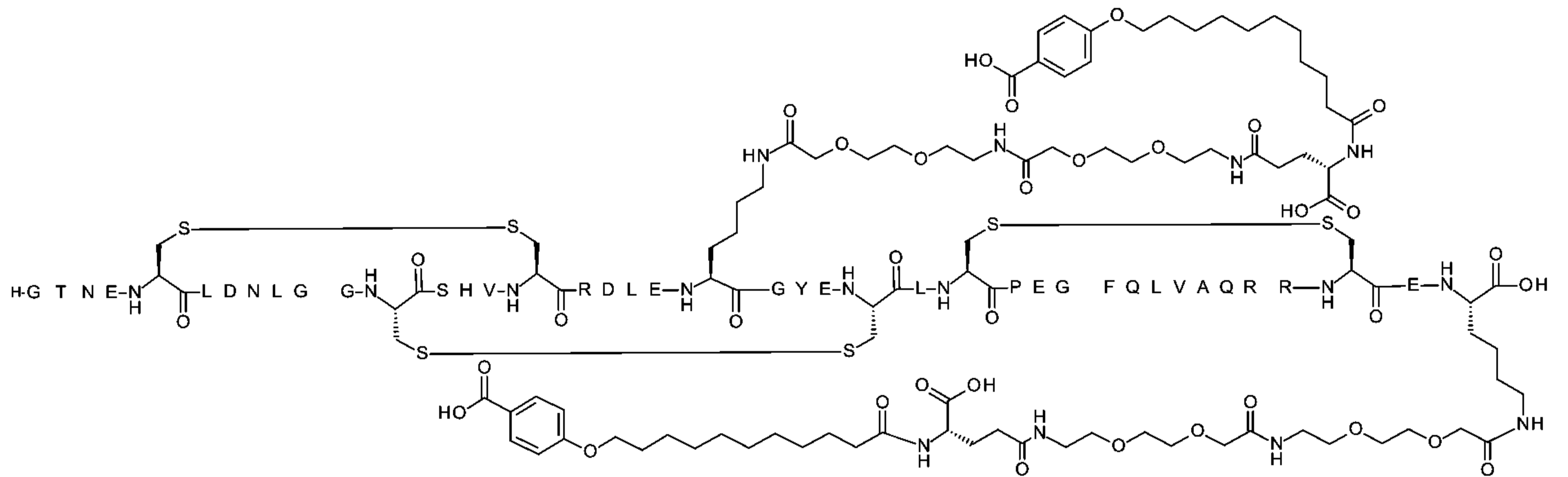
95



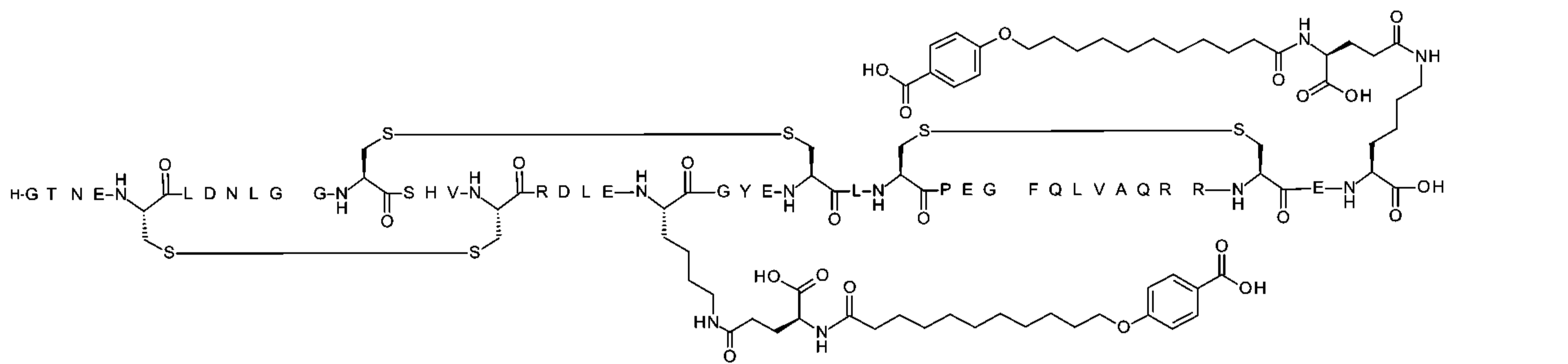
128



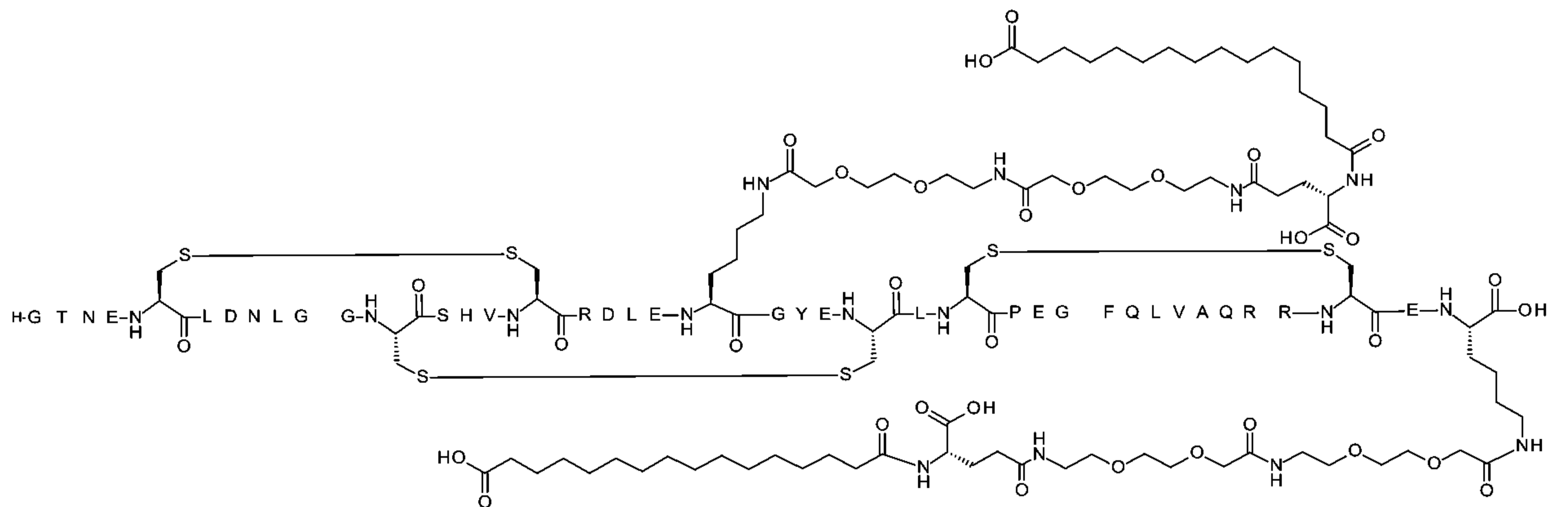
133



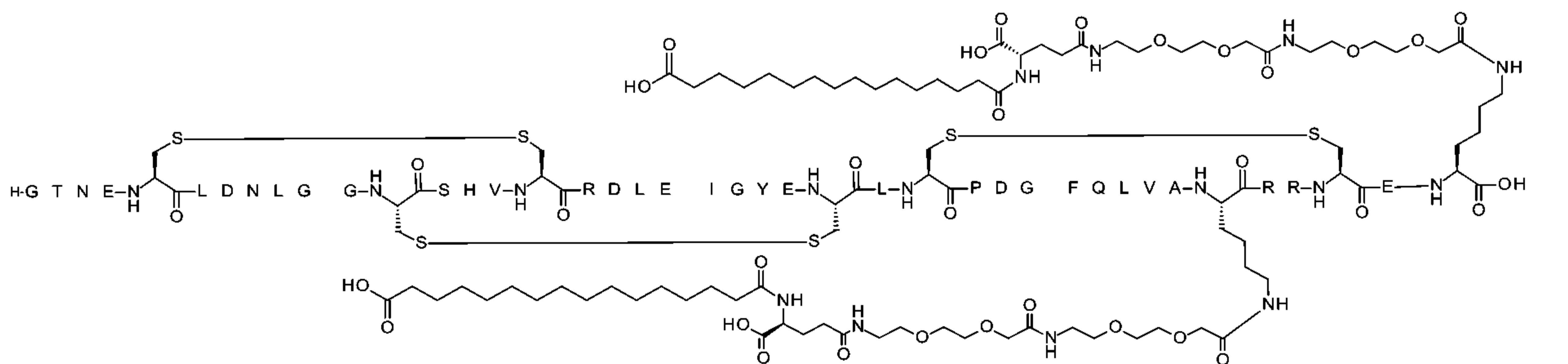
143



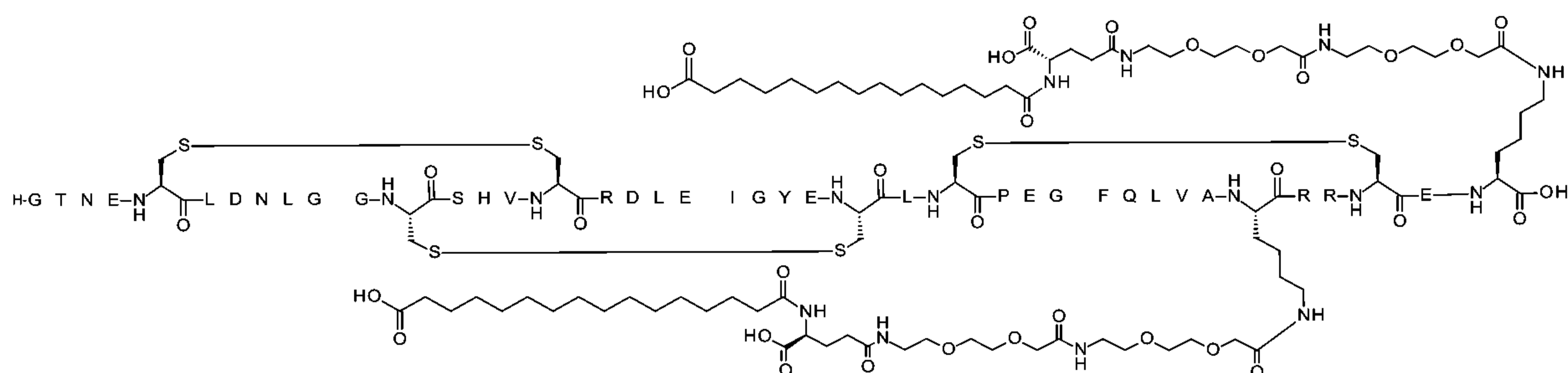
144



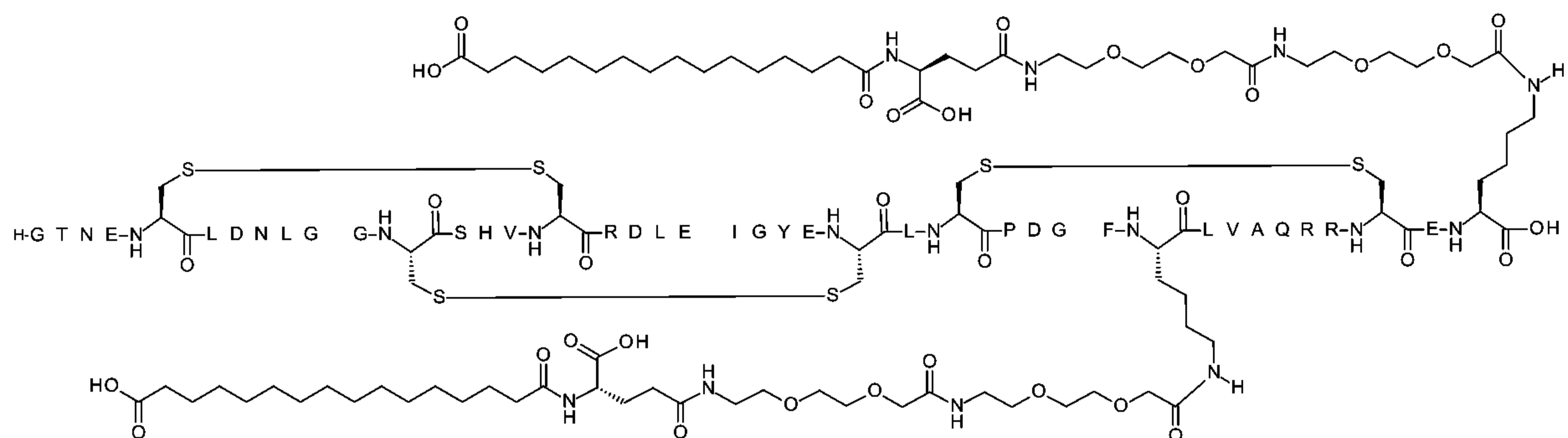
150



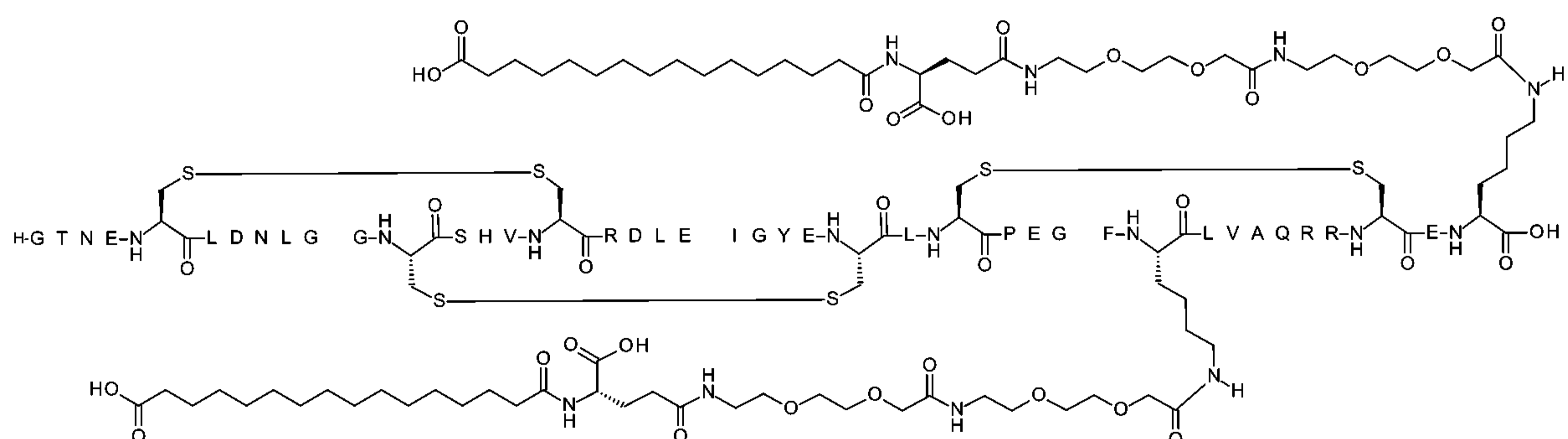
151



152



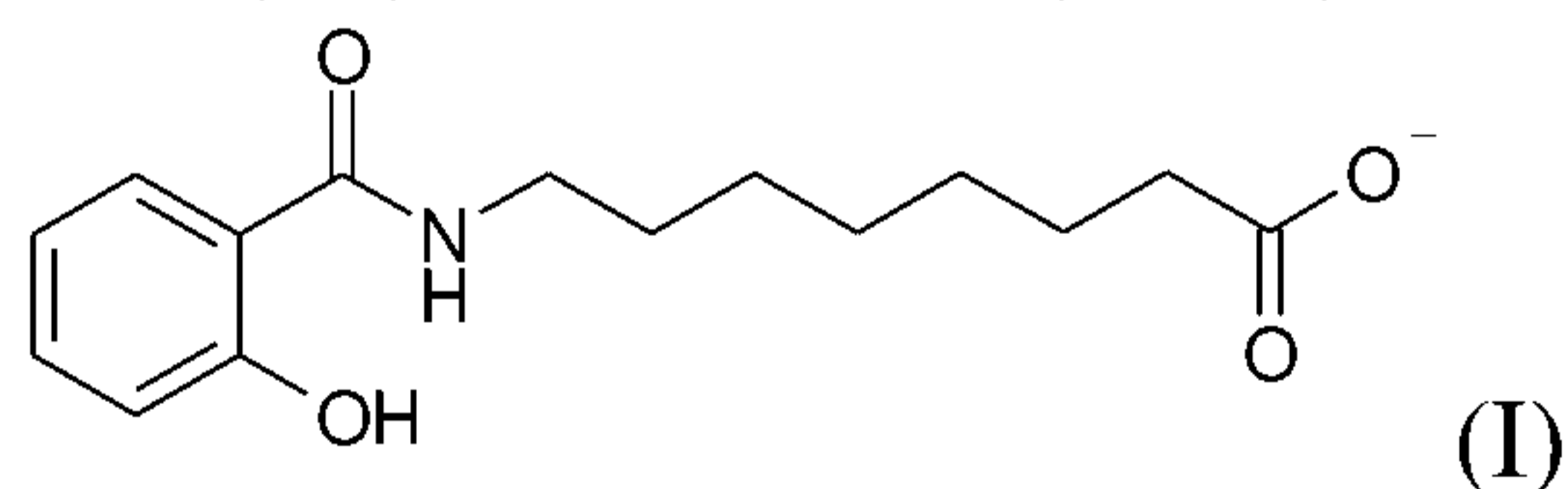
153



遞送劑

N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽

【0292】 本發明中所用之遞送劑為N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽。N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鹽之結構式示於式(I)中。



【0293】 在一些實施例中，N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽包括一個單價陽離子、兩個單價陽離子或一個二價陽離子。在一些實施例中，N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽係選自由N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鈉鹽及鉀鹽組成之群。在一實施例中，N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽係選自由以下組成之群：鈉鹽、鉀鹽及/或銨鹽。在一實施例中，N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽

第 52 頁，共 92 頁(發明說明書)

為鈉鹽或鉀鹽。在一實施例中，N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽係選自由鈉鹽及鉍鹽組成之群。N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鹽可使用例如WO96/030036、WO00/046182、WO01/092206或WO2008/028859中所述之方法來製備。

【0294】 N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽可為結晶及/或非晶形的。在一些實施例中，該遞送劑包括N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的無水物、單水合物、二水合物、三水合物、溶劑合物或水合物之三分之一以及其組合。在一些實施例中，該遞送劑為如WO2007/121318中所述之N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽。

【0295】 在一些實施例中，該遞送劑為N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉（在本文中稱作「SNAC」），亦稱為8-(柳醯基胺基)辛酸鈉。

組成物

【0296】 本發明之組成物或醫藥組成物為適合於藉由經口途徑投藥之固體或乾燥組成物，如下文中進一步描述。

【0297】 在一些實施例中，組成物包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。如本文所用，術語「**賦形劑**」廣義上係指除活性治療成分或活性醫藥成分(API)外之任何組分。賦形劑可為醫藥學上之惰性物質、非活性物質及/或治療上或醫學上無活性物質。

【0298】 賦形劑可用於不同目的，例如，充當載劑、媒劑、填充劑、黏合劑、潤滑劑、助流劑、崩解劑、流動控制劑、結晶抑制劑、增溶劑、穩定劑、染色劑、調味劑、界面活性劑、乳化劑或其組合；及/或改良投藥及/或治療上活性物質或活性醫藥成分之吸收。如本文所述，該N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽為作用為遞送劑之賦形劑。所用的各賦形劑之量可在所屬領域習知之範圍內變化。可用於調配口服劑型之技術及賦形劑係描述於Handbook of Pharmaceutical

Excipients, 第8版, Sheskey等人編, American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2017);及Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 第22版, Remington及Allen編, Pharmaceutical Press (2013)之中。

【0299】 在一些具體實例中,賦形劑可選自以下:**黏合劑**,諸如聚乙烯吡咯啉酮(普維酮(povidone))等;**填充劑**,諸如纖維素粉末、微晶纖維素、纖維素衍生物(如羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素及羥基-丙基甲基纖維素)、磷酸氫鈣、玉米澱粉、預膠凝化澱粉等;**潤滑劑**及/或**滑動劑**,諸如硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉、三二十二酸甘油酯(glycerol tribehenate)等;**流動控制劑**,諸如膠態二氧化矽、滑石等;**結晶抑制劑**,諸如普維酮等;**增溶劑**,諸如Pluronic、普維酮等;**著色劑**,其包含染料及顏料,諸如氧化鐵紅或黃、二氧化鈦、滑石等;**pH控制劑**,諸如檸檬酸、酒石酸、反丁烯二酸、檸檬酸鈉、磷酸氫鈣、磷酸氫二鈉等;**界面活性劑**及**乳化劑**,諸如Pluronic、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚乙氧基化及氫化蓖麻油等;及此等賦形劑及/或佐劑中之兩者或多於兩者的混合物。

【0300】 該組成物可包括**黏合劑**,諸如普維酮;澱粉;纖維素及其衍生物,諸如微晶纖維素(例如來自FMC(賓夕法尼亞州費城(Philadelphia, PA))之Avicel PH)、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素(來自Dow Chemical公司(密歇根州米德蘭(Midland, MI))之METHOCEL);蔗糖;右旋糖;玉米糖漿;多醣;及明膠。**黏合劑**可選自由乾燥黏合劑及/或濕式造粒黏合劑組成之群。適合乾燥黏合劑為例如纖維素粉末及微晶纖維素,諸如Avicel PH 102及Avicel PH 200。在一些實施例中,組成物包括Avicel,諸如Avicel PH 102。適於濕式造粒或乾式造粒之黏合劑為玉米澱粉、聚乙烯吡咯啉酮(普維酮)、乙基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物(共聚普維酮)及纖維素衍生物,如羥甲基纖維素、羥乙

基纖維素、羥丙基纖維素及羥基-丙基甲基纖維素。在一些實施例中，組成物包括普維酮。

【0301】 在一些具體實例中，組成物包括**填充劑**，其可選自乳糖、甘露糖醇、赤藻糖醇、蔗糖、山梨糖醇、磷酸鈣（諸如磷酸氫鈣）、微晶纖維素、粉末纖維素、粉糖、可壓縮糖、葡萄糖結合劑、糊精及右旋糖。在一些實施例中，組成物包括微晶纖維素，諸如Avicel PH 102或Avicel PH 200。

【0302】 在一些實施例中，組成物包括潤滑劑及/或助流劑。在一些實施例中，組成物包括**潤滑劑**及/或**助流劑**，諸如滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、二十二酸甘油酯、二二十二酸甘油酯（glyceryl dibehenate）、二十二烷醯基聚乙二醇-8甘油酯、聚環氧乙烷聚合物、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、氫化植物油、二氧化矽及/或聚乙二醇等。在一些實施例中，組成物包括硬脂酸鎂或二二十二酸甘油酯（諸如產品Compritol® 888 ATO）。

【0303】 在一些實施例中，組成物包括**崩解劑**，諸如羥基乙酸澱粉鈉、波拉克林鉀（polacrillin potassium）、羥基乙酸澱粉鈉、交聯普維酮（crospovidon）、交聯羧甲纖維素、羧甲基纖維素鈉或乾燥玉米澱粉。

【0304】 該組成物可包括一或多種**界面活性劑**，例如一種界面活性劑、至少一種界面活性劑或兩種不同界面活性劑。術語「界面活性劑（surfactant）」係指任何包括水可溶（親水性）部分及脂肪可溶（親脂性）部分之分子或離子。界面活性劑可例如選自由以下組成之群：陰離子型界面活性劑、陽離子型界面活性劑、非離子型界面活性劑及/或兩性離子型界面活性劑。

【0305】 如本文實例中所示，本發明組成物具有極高含量之遞送劑。此極高含量可相對於亦包含活性醫藥成分（亦即PCSK9抑制劑）之錠劑的全部含量，或替代地，相對於不包括活性醫藥成分之賦形劑的總含量來界定。下文描述亦提

及由特定成分，PCSK9抑制劑及賦形劑組成之組成物，該術語組成應理解為仍涵蓋痕量之不會對組成物之功能造成影響的任何物質，其亦可稱作基本上組成。此類物質可為PCSK9抑制劑之製備中剩餘的或來自NAC之鹽的製造的雜質，或少量不影響調配物之品質或吸收的任何醫藥可接受之賦形劑。

【0306】 本發明之一態樣係涉及一種醫藥組成物，包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽佔組成物之至少或超過60 w/w %。

【0307】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔該組成物之超過70 w/w %，諸如超過75 w/w %、諸如超過80 w/w %、諸如超過85 w/w %、諸如超過90 w/w %。

【0308】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔該組成物之至少70 w/w %，諸如至少75 w/w %、諸如至少80 w/w %、諸如至少85 w/w %、諸如至少90 w/w %。

【0309】 在一實施例中，該醫藥組成物包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽，

其中該N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔組成物之賦形劑之至少90 w/w %。

【0310】 在一實施例中，該醫藥組成物由以下組成：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) 賦形劑，其中該等賦形劑為
 - i. N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽，及
 - ii. 一或多種其他賦形劑，

其中該N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔組成物之賦形劑之至少90 w/w %。

【0311】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔組成物之賦形劑之至少91 w/w

%，諸如至少92 w/w %、諸如至少93 w/w %、諸如至少94 w/w %、諸如至少95 w/w %。

【0312】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔組成物之賦形劑之超過95 w/w %，諸如超過96 w/w %、諸如超過97 w/w %或諸如超過98 w/w %。

【0313】 本發明之一態樣係涉及一種醫藥組成物，包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽，

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔組成物之賦形劑之至少90 w/w %，諸如至少95 w/w %。

【0314】 在一實施例中，該醫藥組成物由以下組成：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) 賦形劑，其中該等賦形劑為
 - i. N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽，及
 - ii. 一或多種其他賦形劑，

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔組成物之賦形劑之至少90 w/w %，諸如至少95 w/w %。

【0315】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔組成物之賦形劑之至少91 w/w %，諸如至少92 w/w %、諸如至少93 w/w %、諸如至少94 w/w %、諸如至少95 w/w %。

【0316】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔組成物之賦形劑之超過95 w/w %，諸如超過96 w/w %、諸如超過97 w/w %或諸如超過98 w/w %。

【0317】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔組成物之賦形劑之超過60 w/w %，諸如超過70 w/w %、諸如超過75 w/w %或諸如超過80 w/w %。

【0318】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔組成物之賦形劑之至少60 w/w

%，諸如至少70 w/w %、諸如至少75 w/w %或諸如至少80 w/w %。

【0319】 在其他此類實施例中，NAC之鹽佔組成物之賦形劑之至少95 w/w %，諸如至少96 w/w %、諸如至少97 w/w %或諸如至少98 w/w %。

【0320】 如上文所提及，除遞送劑之外，賦形劑之含量根據本發明較佳為最低量的。在一實施例中，該醫藥組成物包括至少一種潤滑劑。

【0321】 在一實施例中，該醫藥組成物包括或由以下組成：

- a) PCSK9抑制劑，
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽，及
- c) 至少一潤滑劑。

在這類實施例中，該潤滑劑可為硬脂酸鎂或二二十二酸甘油酯。在一實施例中，該潤滑劑為硬脂酸鎂。在一實施例中，該潤滑劑為二二十二酸甘油酯。

【0322】 一種如上述之組成物，其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔組成物之賦形劑之至少95 w/w %，其可進一步為一種所述鹽佔組成物之至少或超過60 w/w %之組成物。

【0323】 同樣地，上述其中所述鹽佔組成物之至少或超過60 w/w %之該等組成物可進一步為一種所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔組成物之至少90 w/w %，諸如至少95 w/w %之組成物。

【0324】 該醫藥組成物可進一步為其中N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽係選自由N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鈉鹽、鉀鹽組成之群，或替代地選自由僅鈉鹽及鉀鹽組成之群的組成物。在一實施例中，N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽為N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉。

【0325】 在所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽佔組成物之賦形劑之至少90 w/w %的實施例中，任何其他賦形劑佔賦形劑最多10 w/w %，即任何這類黏合劑、填充劑及/或潤滑劑/助流劑佔組成物之賦形劑重量最多10 w/w

%。在一些實施例中，該組成物之賦形劑包括至少或超過90 w/w %遞送劑，及低於5 w/w %之任何其他賦形劑，諸如黏合劑、填充劑及/或潤滑劑/助流劑。在一實施例中，該組成物之賦形劑包括至少90 w/w %遞送劑，及至多或低於5 w/w %之潤滑劑。在一實施例中，該組成物之賦形劑包括至少90 w/w %遞送劑，及低於3 w/w %之潤滑劑。

【0326】 在一些實施例中，該組成物之賦形劑包括至少或超過90 w/w %遞送劑，及0.1-10 w/w %（諸如0.5-8 w/w %，諸如1-5 w/w %）之潤滑劑。在其他此類實施例中，該組成物之賦形劑包括1-3 w/w %或諸如2-2.5 w/w %之潤滑劑。

【0327】 在所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽佔組成物之賦形劑之至少95 w/w %的實施例中，該組成物之任何其他賦形劑佔賦形劑最多5 w/w %，即任何諸如黏合劑、填充劑及/或潤滑劑/助流劑佔組成物之賦形劑重量最多5 w/w %。在一些實施例中，該組成物之賦形劑包括至少95 w/w %遞送劑，及低於5 w/w %之潤滑劑。在一實施例中，該組成物之賦形劑包括至少95 w/w %遞送劑，及低於3 w/w %之潤滑劑。

【0328】 在一些實施例中，該組成物之賦形劑包括至少95 w/w %遞送劑，及0.1-5 w/w %（諸如0.5-4 w/w %或1-3 w/w %）之潤滑劑。在其他此類實施例中，該組成物之賦形劑包括2-2.5 w/w %之潤滑劑。

【0329】 根據本發明之醫藥組成物較佳以如下文所述的適用於口服之劑型形式產生。在下文中，本發明之組成物之成分的絕對量係參照劑量單元，亦即每錠劑、膠囊或藥囊中之含量提供。

【0330】 在另一實施例中，本發明之醫藥組成物可包括每劑量單元至多1000 mg所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽。在一實施例中，本發明係關於一種其中劑量單元包括至多600 mg所述鹽的組成物。

【0331】 在一些實施例中，每劑量單元的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之

鹽的量為至少0.05 mmol，諸如至少0.075 mmol、諸如至少0.1 mmol、諸如至少0.125 mmol、諸如至少0.15 mmol、諸如至少0.20 mmol、至少0.25 mmol、至少0.30 mmol、至少0.35 mmol、至少0.40 mmol、至少0.45 mmol、至少0.50 mmol、至少0.55 mmol或至少0.60 mmol。

【0332】 在一些實施例中，該組成物之每劑量單元的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的量為至多3 mmol，諸如至多2.75 mmol、諸如至多2.5 mmol、諸如至多2.25 mmol、諸如2 mmol、諸如至多1.5 mmol、至多1 mmol、至多0.75 mmol、至多0.6 mmol、至多0.5 mmol、至多0.4 mmol、至多0.3 mmol及至多0.2 mmol。

【0333】 在一些實施例中，該組成物之每劑量單元的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的量在0.05至3 mmol、0.10至2.5 mmol、0.15至2.0 mmol、0.20至1.5 mmol、0.25至1.0 mmol、0.30至0.75 mmol或諸如0.45至0.65 mmol範圍內。

【0334】 在一些實施例中，其中該NAC之鹽為SNAC，該組成物中的SNAC量為每劑量單元至少20 mg，諸如至少25 mg、諸如至少50 mg、諸如至少75 mg、至少100 mg、至少125 mg、至少150 mg、至少175 mg、至少200 mg、至少225 mg、至少250 mg、至少275 mg及至少300 mg。

【0335】 在一些實施例中，其中該NAC之鹽為SNAC，該組成物中的SNAC量為每劑量單元至多1000 mg，諸如至多800 mg、諸如至多600 mg、諸如至多575 mg、諸如至多550 mg、至多525 mg、至多500 mg、至多475 mg、至多450 mg、至多425 mg、至多400 mg、至多375 mg、至多350 mg、至多325 mg或至多300 mg。

【0336】 在一些實施例中，其中該NAC之鹽為SNAC，該組成物中的SNAC量在每劑量單元100-1000 mg內，諸如150-800 mg、諸如200-750 mg、諸如250-700 mg、諸如300-700 mg、諸如350-650 mg或諸如自約400至600 mg的範圍內，諸如每劑量單元約500 mg。

【0337】 在一些實施例中，其中該NAC之鹽為SNAC，該組成物中的SNAC

量在每劑量單元20-800 mg內，諸如25-600 mg、諸如50-500 mg、諸如50-400 mg、諸如75-400 mg、諸如80-350 mg或諸如自約100至300 mg的範圍內。

【0338】 在一實施例中，其中該NAC之鹽為SNAC，該SNAC量在每劑量單元200-800 mg內，諸如250-400 mg、諸如250-350 mg、諸如275-325 mg的範圍內，諸如約300 mg。

【0339】 在一實施例中，其中該NAC之鹽為SNAC，該SNAC量在每劑量單元20-200 mg內，諸如25-175 mg、諸如75-150 mg、諸如80-120 mg的範圍內，諸如約100 mg。

【0340】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物一劑量單元包括0.5-150 mg、0.1-100 mg或0.2至100 mg的PCSK9抑制劑。

【0341】 在一些實施例中，其中該PCSK9抑制劑為EGF(A)衍生物，該組成物一劑量單元包括的PCSK9抑制劑量0.5-150 mg、0.5-120 mg、0.5-100 mg、1-80 mg、1-70 mg、1-60 mg、1-50 mg或1-40 mg的範圍內。

【0342】 在其他此類實施例中，一劑量單元包括1-50 mg的PCSK9抑制劑，諸如每劑量單元0.75-40 mg、諸如10、15、20、25或30 mg或35、40、45 mg，諸如10-30或30-50 mg的PCSK9抑制劑。

【0343】 在其他此類實施例中，一劑量單元包括20至150 mg的PCSK9抑制劑，諸如每劑量單元20-120 mg、諸如20-100 mg、諸如20-80 mg、諸如20、30、40、50、60、70或80 mg、諸如20、30、40或50 mg、或諸如80、85、90、95或100 mg、或諸如100、110、120或130 mg、或諸如50 mg或諸如75 mg的PCSK9抑制劑。

【0344】 在其他此類實施例中，一劑量單元包括5至50 mg的PCSK9抑制劑，諸如每劑量單元10-45 mg、諸如20、30或40 mg、或諸如25、35或45 mg、或諸如30-50 mg或諸如20-40 mg的PCSK9抑制劑。

【0345】 PCSK9抑制劑的量可視PCSK9抑制劑之特性而變化。

【0346】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括0.5-50 mg 硬脂酸鎂，諸如1-25 mg、諸如 1-10 mg、諸如2-8 mg 或諸如2-5 mg硬脂酸鎂。

【0347】 在一較佳實施例中，硬脂酸鎂的量係相對於NAC之鹽（諸如SNAC）的量測定，使得該組成物之單位劑量包括每100 mg N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽（諸如SNAC）1-10 mg，諸如1-8 mg或諸如2-5 mg或諸如2-3 mg硬脂酸鎂。

【0348】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括80-1000 mg SNAC、0.5-100 mg PCSK9抑制劑及1-50 mg潤滑劑。

【0349】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括80-800 mg SNAC、1.0-80 mg PCSK9抑制劑及1-40 mg潤滑劑。

【0350】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括100-800 mg SNAC、2-50 mg PCSK9抑制劑及1-40 mg潤滑劑。

【0351】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括100-600 mg SNAC、5-50 mg PCSK9抑制劑及1-30 mg潤滑劑。

【0352】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括100-500 mg SNAC、5-50 mg PCSK9抑制劑及1-25 mg潤滑劑。

【0353】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括100-500 mg SNAC、5-50 mg PCSK9抑制劑及1-25 mg潤滑劑。

【0354】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括80-1000 mg SNAC、0.5-100 mg EGF(A)衍生物及1-50 mg潤滑劑。

【0355】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括100-800 mg SNAC、20-120 mg EGF(A)衍生物及1-30 mg潤滑劑。

【0356】 在一較佳實施例中，該組成物之單位劑量包括200-600 mg SNAC、50-100 mg EGF(A)衍生物及1-20 mg潤滑劑。

【0357】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物在體外快速分解或溶解。可如本領域中已知，諸如藉由使用本文所述之測定法II或測定法III，測試分解度或溶解度。

【0358】 溶解度或釋放量可表示成在一給定時段後，溶液中所測得的相對於組成物之PCSK9抑制劑之總含量的PCSK9抑制劑之量。相對量可以百分比表示。

【0359】 在一實施例中，PCSK9抑制劑自本發明之醫藥組成物的釋放量為15分鐘內至少80%或30分鐘內至少95%。在一此類實施例中，在pH 6.8下測量釋放量。

【0360】 在一實施例中，該醫藥組成物包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中PCSK9抑制劑之釋放量在15分鐘內達到80%或30分鐘內達到95%。在一實施例中，在pH 6.8下測量釋放量。

【0361】 實驗已經證明，根據本發明之PCSK9抑制劑/SNAC組成物在分解及溶解方面表現得像索馬魯肽/SNAC組成物（本文實例2及3）。與根據WO 2012/080471及WO 2013/139694製備之PCSK9抑制劑/SNAC組成物相比，使用根據本發明之組成物之PCSK9抑制劑的改良血漿暴露量係與先前觀察到的索馬魯肽及其他GLP-1受體促效劑(PCT/EP2019/052487)相似，且已使用本文的測定法V(實例4)證明。

【0362】 在一實施例中，本發明之醫藥組成物提供了早期活體內暴露量。在一實施例中，本發明之醫藥組成物提供了活體內暴露量提高。在一實施例中，本發明之醫藥組成物提供了早期活體內暴露量提高。此類活體內暴露量係可在相關模型中測試，諸如本文所述之測定法V。亦可在一預定時間期間測量該暴露

量且計算累積劑量校正的AUC，諸如給藥之後 $t = 0$ 至30分鐘。

【0363】 在一實施例中，本發明係關於一種醫藥組成物，其中用PCSK9抑制劑取代GLP-1在給藥後 $t = 30$ 分鐘時之經劑量校正的血漿暴露量相對於如WO2013/139694所述製備之PCSK9抑制劑是增加的。替代性地，該參考物可作為本文所述之測試組成物1。

【0364】 在一實施例中，該醫藥組成物包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中在給藥後 $t = 30$ 分鐘時之經劑量校正的血漿暴露量相對於如WO2013/139694之類型F所製備之PCSK9抑制劑組成物是增加的。

【0365】 在一實施例中，該醫藥組成物包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中在給藥後 $t = 0$ 至30分鐘時之經劑量校正AUC相對於如WO2013/139694之類型F所製備之PCSK9抑制劑組成物是增加的。

【0366】 在一實施例中，與如WO2013/139694之類型F所製備之PCSK9抑制劑組成物相比，在給藥後 $t = 0$ 至30分鐘時之經劑量校正AUC係增加至少1.2倍，諸如1.5倍，諸如2倍。

【0367】 在一實施例中，該醫藥組成物包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中在給藥後 $t = 30$ 分鐘時之經劑量校正的血漿暴露量相對於本文之測試組成物1是增加的。

【0368】 在一實施例中，該醫藥組成物包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中在給藥後 $t = 0$ 至30分鐘時之經劑量校正AUC相對於本文之測試組成物1是增加的。

【0369】 在一實施例中， $t = 0$ 至30分鐘時之經劑量校正AUC係相對於本文之測試組成物1增加至少1.2倍，諸如1.5倍，諸如2倍。

劑型

【0370】 該組成物可以數種劑型形式投予，例如以錠劑；包衣錠劑；藥囊或膠囊，諸如硬殼或軟殼膠囊，且所有這類組成物皆被視為固體口服劑型形式。

【0371】 該組成物可進一步混配於藥物載劑或藥物遞送系統中，例如以改良穩定性及/或可溶性或進一步改良生物可用性。該組成物可為冷凍乾燥或噴霧乾燥組成物。

【0372】 該組成物可呈劑量單元形式，諸如錠劑。在一些實施例中，單位劑量之重量在50 mg至1000 mg範圍內，諸如在50至750 mg或諸如約100至600 mg範圍內。在一些實施例中，劑量單元之重量在75 mg至350 mg範圍內，諸如在100至300 mg或諸如200至350 mg範圍內。

【0373】 在一些實施例中，劑量單元之重量在100 mg至400 mg範圍內，諸如在50至300 mg或諸如200至400 mg範圍內。

【0374】 在一些實施例中，該組成物可經粒化，之後加以壓實並即壓縮成錠劑。該組成物可包括顆粒內部分及/或顆粒外部分，其中該顆粒內部分已粒化且該顆粒外部分已在造粒之後添加。

【0375】 該顆粒內部分可包括PCSK9抑制劑、遞送劑及/或賦形劑，諸如潤滑劑及/或助流劑。

【0376】 在一些實施例中，該顆粒內部分包括遞送劑及潤滑劑及/或助流劑。

【0377】 在一些實施例中，該顆粒外部分可包括PCSK9抑制劑、及/或潤滑劑及/或助流劑，諸如硬脂酸鎂。在一些實施例中，該顆粒外部分包括PCSK9抑制劑。在一些實施例中，該顆粒外部分包括賦形劑，諸如潤滑劑及/或助流劑，諸如硬脂酸鎂。

【0378】 在其他實施例中，該顆粒內部分包括PCSK9抑制劑、遞送劑及潤滑劑及/或助流劑。在此類實施例中，該顆粒可直接壓縮成錠劑，且該錠劑不具有顆粒外部分。

組成物之製備

【0379】 根據本發明之組成物之製備可根據此項技術中已知之方法進行。

【0380】 為了製備製錠材料之乾燥**摻合物**，對各種組分進行稱重，視情況去塊或篩分且隨後合併。可進行組分之混合直至獲得均質摻合物。

【0381】 術語「顆粒(*granulate*)」和「顆粒(*granules*)」在本文中可互換使用，指可如下面所述製備的組成物材料的顆粒。該術語廣義上係指製備固體投藥調配物中所使用的粒子、顆粒及聚合體形式的醫藥成分。一般而言，係通過加工粉末或摻合物以獲得固體，隨後將其分解以獲得所需大小之顆粒來獲得顆粒。

【0382】 若顆粒用於製錠材料中，顆粒可以熟習此項技術者已知之方式，例如使用已知的用於製造「積聚(*built-up*)」顆粒或「破碎(*broken-down*)」顆粒的**濕式造粒法**產生。用於形成**積聚顆粒**之方法可連續運作，且包括(例如)在鼓式造粒機中、在盤式造粒機中、在盤形造粒機中、在流體化床中，藉由噴霧乾燥、噴霧造粒或噴霧固化例如同時用造粒溶液噴塗造粒塊且乾燥；或例如在流體化床中、在旋轉流體床中、在分批混合機中，諸如高剪切混合機或低剪切混合機或在

噴霧乾燥鼓筒中連續或不連續地運作。用於製造**破碎顆粒**之方法，其可不連續地進行且其中造粒塊首先與造粒溶液形成濕性聚集物，其隨後粉碎或藉由其他手段形成為具有所需大小之顆粒，且可隨後乾燥顆粒。濕式造粒步驟之適合設備為行星式混合機、低剪切混合機、高剪切混合機、擠壓機及滾圓機，諸如來自以下公司(但不限於)之設備：Loedige、Glatt、Diosna、Fielder、Collette、Aeschbach、Alexanderwerk、Ytron、Wyss & Probst、Werner & Pfleiderer、HKD、Loser、Fuji、Nica、Caleva及Gabler。顆粒亦可藉由**乾式造粒**技術形成，其中賦形劑及/或活性醫藥成分中之一或多者壓縮形成相對較大成型物，例如結塊或帶狀物，其藉由研磨粉碎，且研磨材料充當之後加以壓實之製錠材料。用於乾式造粒之適合設備為（但不限於）來自Gerteis之輥壓設備，諸如Gerteis MICRO-PACTOR、MINI-PACTOR及MACRO-PACTOR。

【0383】 為了將製錠材料**壓實**成固體口服劑型，例如錠劑，可使用製錠機。在製錠機中，將製錠材料裝填（例如，外力進給或重力進給）至模腔中。隨後藉由一組施加壓力之衝頭壓實製錠材料。隨後，自製錠機推出所得壓坯或錠劑。上述製錠方法隨後在本文中稱為「壓實法(compaction process)」。適宜**製錠機**包括（但不限於）旋轉製錠機及偏心製錠機。製錠機之實例包括（但不限於）Fette 102i（Fette有限公司）、Korsch XL100、Korsch PH 106旋轉壓片機（德國Korsch公司）、Korsch EK-O偏心製錠壓機（德國Korsch公司）及Manesty F-Press（英國Manesty Machines有限公司）。

【0384】 一般而言，顆粒可藉由濕式、熔融或乾式造粒，較佳乾式造粒製備。包括有i、ii及/或iii之顆粒可因而通過摻合物之乾式造粒，諸如藉由輥壓來獲得。在一替代性實施例中，可使用濕式造粒以獲得顆粒。此材料可接著直接使用或進一步精製以獲得最終顆粒。

【0385】 在一實施例中，該組成物包括至少一種顆粒。在一實施例中，該

組成物包括一種類型的顆粒。該組成物可替代性地包括兩種類型的顆粒。

【0386】 在一實施例中，本發明係關於一種組成物，其包括：

- a) PCSK9抑制劑，
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽，及
- c) 潤滑劑，

其中該組成物包括顆粒b)且視情況包括顆粒c)。

【0387】 在進一步的實施例中，該顆粒部分可包括a)及b)且視情況包括c)。

【0388】 可藉由如上所述之各種方法獲得顆粒，其中首先將a)、b)及/或c)以粉末形式或藉由製備包括有該一或多種成分之溶液進行混合。

【0389】 在一些實施例中，製備錠劑之方法包括：a)粒化一包括有遞送劑及視情況選用之潤滑劑的混合物；b) 摻合a)之顆粒與PCSK9抑制劑及視情況選用之額外潤滑劑，且接著c) 將b)之摻合物壓縮成錠劑。

【0390】 在一些實施例中，製備錠劑之方法包括：a)粒化一包括有遞送劑、PCSK9抑制劑及視情況選用之潤滑劑的混合物；及b) 將a)之顆粒壓縮成錠劑且視情況包括額外潤滑劑。

【0391】 為了獲得均勻的顆粒，在最後的乾式造粒步驟/輥壓或錠劑壓實步驟之前，可以包含一或多個篩分步驟。

【0392】 最後，在錠劑壓實形成顆粒外部分之前，可添加額外的賦形劑，例如潤滑劑。

醫藥學上適應症

【0393】 在一態樣中，本發明涉及如本文所述之PCSK9抑制劑（諸如EGF(A)肽類似物或EGF(A)衍生物）用於製備醫藥組成物的用途。

【0394】 在一態樣中，本發明涉及一種包括有PCSK9抑制劑（諸如EGF(A)

肽類似物或EGF(A)衍生物)之組成物，用於做為藥物及/或用於治療方法中。

【0395】 在一實施例中，該組成物係用於治療方法中，諸如用於

(i)改良脂質參數，諸如預防及/或治療血脂異常，降低總血清脂質；降低LDL-C，增加HDL；降低小且密LDL；降低VLDL；降低甘油三酯；降低膽固醇；降低脂蛋白a (Lp(a))之血漿水平；抑制載脂蛋白A (apo(A))的產生；

(ii)預防及/或治療心血管疾病，如心臟綜合症X、動脈粥樣硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注損傷、中風、腦缺血、早期心臟病或早期心血管疾病、左心室肥大、冠狀動脈病、高血壓、原發性高血壓、急性高血壓急症、心肌病、心功能不全、運動不耐受、急性及/或慢性心力衰竭、心律不齊、心律失常、暈厥、心絞痛、心臟搭橋及/或支架再閉塞、間歇性跛行(閉塞性動脈硬化)、舒張期功能障礙及/或收縮期功能障礙；及/或降低血壓，如降低收縮壓；治療心血管疾病。

【0396】 血脂異常可為諸如高膽固醇血漿濃度，也稱為高膽固醇血症，指的是血漿膽固醇濃度高於總膽固醇 ≥ 5.0 mmol/l的正常範圍的情況。在一實施例中，本發明的化合物或組合物可用於治療高膽固醇血症。

治療方法

【0397】 本發明進一步係關於一種治療有需要之個體之方法，其包括向所述個體投予治療有效量之根據本發明之組成物。在一實施例中，該治療方法係用於(i)改良脂質參數及/或(ii)預防及/或治療心血管疾病及/或上文指定之其他適應症。

【0398】 在一些實施例中，描述了一種包括向有需要之個體投予治療有效量之醫藥組成物的方法，該醫藥組成物包括PCSK9抑制劑、N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽、及視情況選用之潤滑劑。

【0399】 在一些實施例中，描述了一種用於治療糖尿病之方法，其包括向

有需要之個體投予治療有效量之醫藥組成物，該醫藥組成物包括：

- a) PCSK9抑制劑，
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸(NAC)之鹽，及
- c) 如本文上述之潤滑劑。

【0400】 描述了潤滑劑的各種實例，包含硬脂酸鎂。該組成物係以口服投予且呈錠劑、膠囊或藥囊形式。

【0401】 在其他此類實施例中，可向所述有需要之個體投予一或多種劑量單位。

聯合治療

【0402】 使用根據本發明之PCSK9抑制劑進行的治療亦可聯合一或多種其他藥理活性物質，例如選自抗糖尿病劑、抗肥胖劑、食慾調節劑、抗高血壓劑、用於治療及/或預防由糖尿病導致或與糖尿病相關之併發症的藥劑，以及用於治療及/或預防由肥胖症導致或與肥胖症相關之併發症及病症的藥劑。

【0403】 此類藥理活性物質之實例為：GLP-1受體促效劑、胰島素、DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制劑、糊精(amylin)促效劑及瘦蛋白受體促效劑。這類活性物質的特定實例為GLP-1受體促效劑利拉魯肽(liraglutide)及索馬魯肽(semaglutide)以及德穀胰島素(insulin degludec)。

【0404】 如本文所述之發明係由(不限於)下文所述之實施例及文獻的申請專利範圍進一步界定。

實施例

1. 一種醫藥組成物，其包括：
 - a) PCSK9抑制劑，及

b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之至少60 w/w %。

2. 一種醫藥組成物，其包括：

a) PCSK9抑制劑，及

b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w %，諸如至少95 w/w %。

3. 一種醫藥組成物，其由以下組成：

a) PCSK9抑制劑，及

b) 賦形劑，其中該等賦形劑為

i. N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及

ii. 一或多種其他賦形劑，

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w %，諸如至少95 w/w %。

4. 根據前述實施例1至3中之任一者之醫藥組成物，其中該組成物包括至少一種潤滑劑。

5. 一種醫藥組成物，其由以下組成：

a) PCSK9抑制劑，

b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及

c) 至少一種潤滑劑。

6. 根據前述實施例4及5中之任一者之醫藥組成物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

7. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該組成物於每100 mg N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽包括1至25 mg，諸如1至10 mg或諸如2至5 mg或

諸如2至3 mg硬脂酸鎂。

8. 根據前述實施例2至7中之任一者之醫藥組成物，其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之至少60 w/w %。

9. 根據前述實施例1、5至8中之任一者之醫藥組成物，其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少95 w/w %。

10. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽係選自由N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鈉鹽及鉀鹽組成之群。

11. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽為N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉(SNAC)。

12. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中劑量單元包括至多1000 mg的所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽。

13. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中劑量單元包括0.1-100 mg的PCSK9抑制劑，諸如1-100 mg的PCSK9抑制劑。

14. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑的抑制功能至少相當於EGF(A) 301L。

15. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑之表觀結合親和力(Ki)係等於或低於EGF(A) 301L之表觀結合親和力(Ki)。

16. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑的抑制功能至少相當於EGF(A) 301L,309R,312E。

17. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑之表觀結合親和力(Ki)係等於或低於EGF(A) 301L,309R,312E之表觀結合親和力(Ki)。

18. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中 $\frac{Ki (PCSK9抑制劑)}{Ki (EGF(A)301L)}$ 係低於2。

19. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中 $\frac{Ki (PCSK9抑制劑)}{Ki (EGF(A)301L,309R,312E)}$

係低於2。

20. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑之表觀結合親和力(Ki)係低於10 nM，諸如低於8 nM，諸如低於5 mM。

21. 根據前述實施例14至20中之任一者之醫藥組成物，其中該表觀結合親和力(Ki)係如測定法I中所述之競爭ELISA中測量。

22. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑在小型豬中具有至少24小時的T_{1/2}。

23. 根據前述實施例中之任一者之組成物，其中該PCSK9抑制劑在大鼠中具有至少2小時的T_{1/2}。

24. 根據前述實施例中之任一者之組成物，其中該PCSK9抑制劑具有至多50000 g/mol的莫耳質量。

25. 根據前述實施例中之任一者之組成物，其中該PCSK9抑制劑為EGF(A)肽或EGF(A)衍生物。

26. 根據前述實施例中之任一者之組成物，其中根據實施例24之EGF(A)衍生物包括白蛋白結合取代基。

27. 根據前述實施例中之任一者之組成物，其中根據實施例24或25之EGF(A)衍生物包括脂肪酸或脂肪二酸。

28. 根據前述實施例中之任一者之組成物，其中根據實施例24、25或26之EGF(A)衍生物包括C16、C18或C20脂肪酸或C16、C18或C20脂肪二酸。

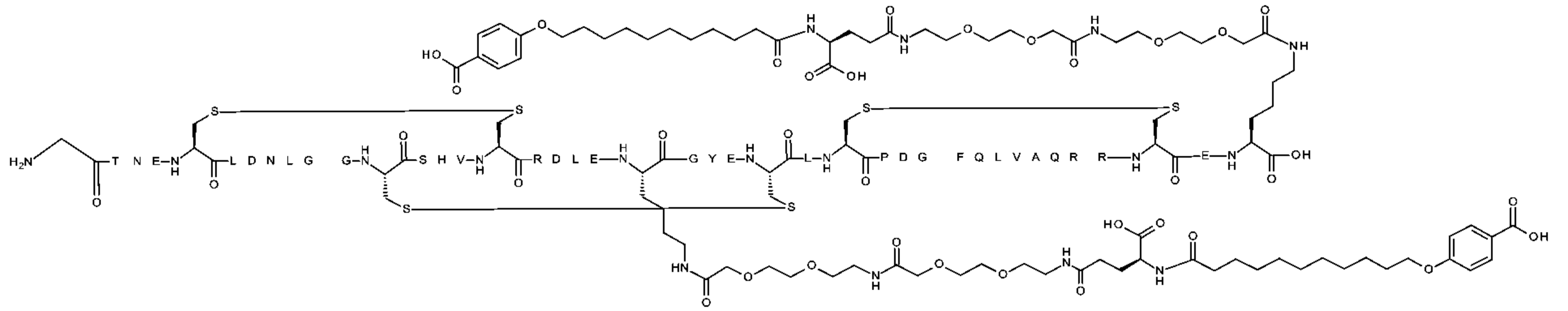
29. 根據實施例24至27中之任一者之組成物，其中與由SEQ ID NO 1所定義之LDL-R之EGF(A)結構域相比，該EGF(A)肽或EGF(A)衍生物包括具有1至8個胺基酸取代基之EGF(A)肽類似物。

30. 根據實施例28之組成物，其中該EGF(A)肽類似物包括301Leu。

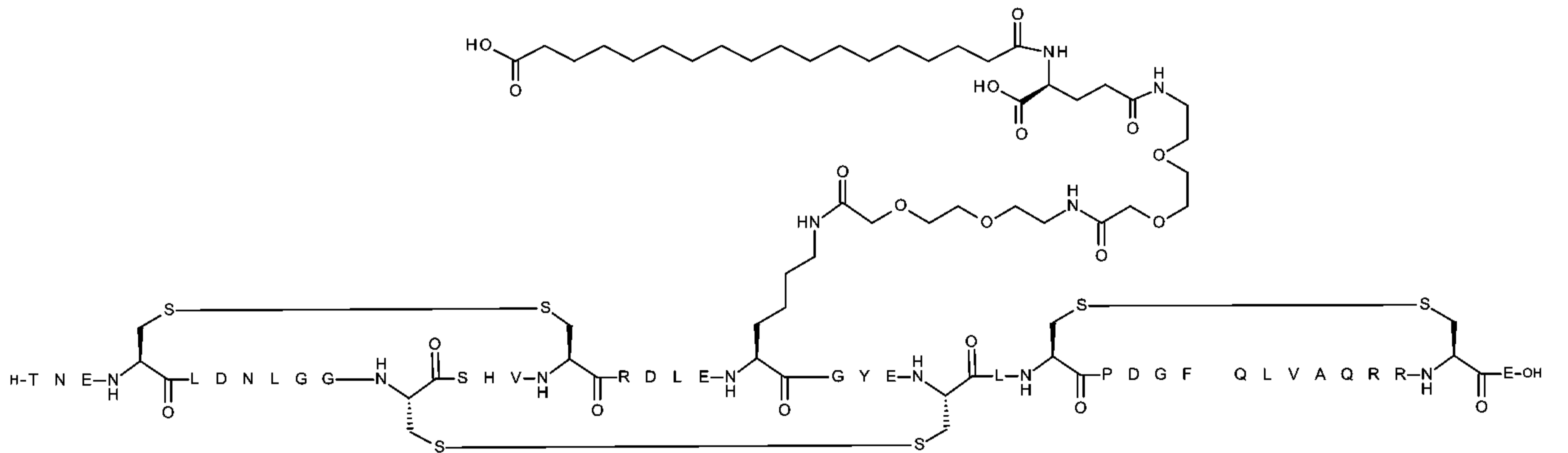
31. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑係選自

由以下組成之群：以下所示之EGF(A)衍生物31、95、128、133、143、144、150、151、152及153

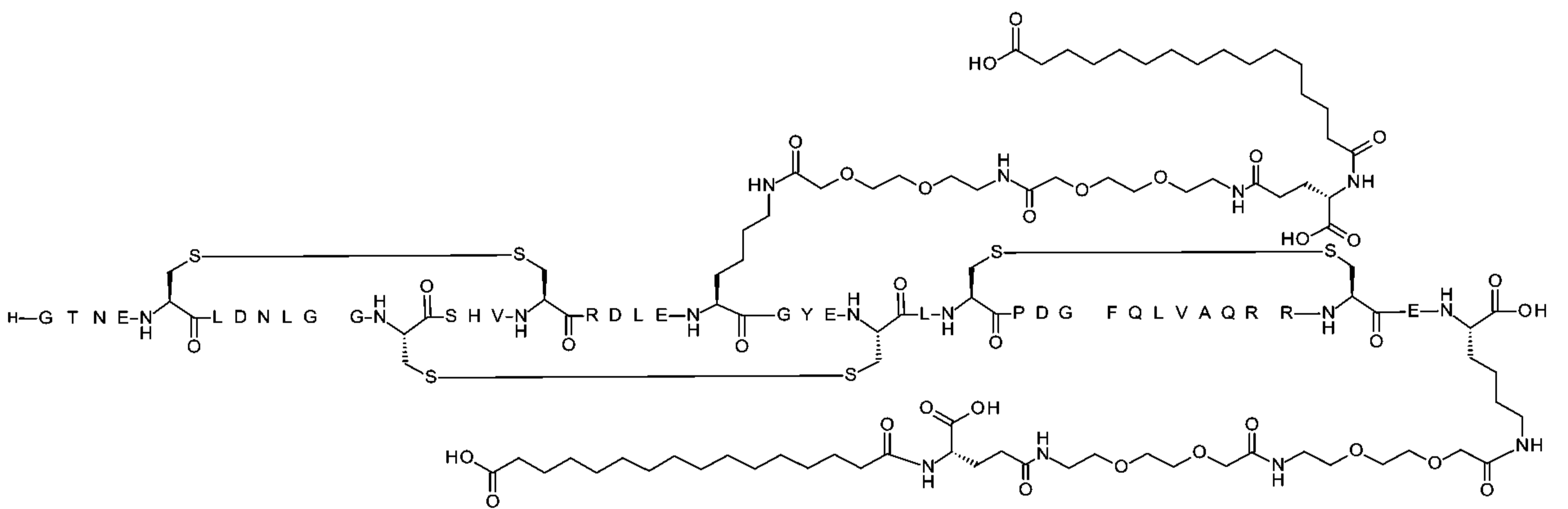
31



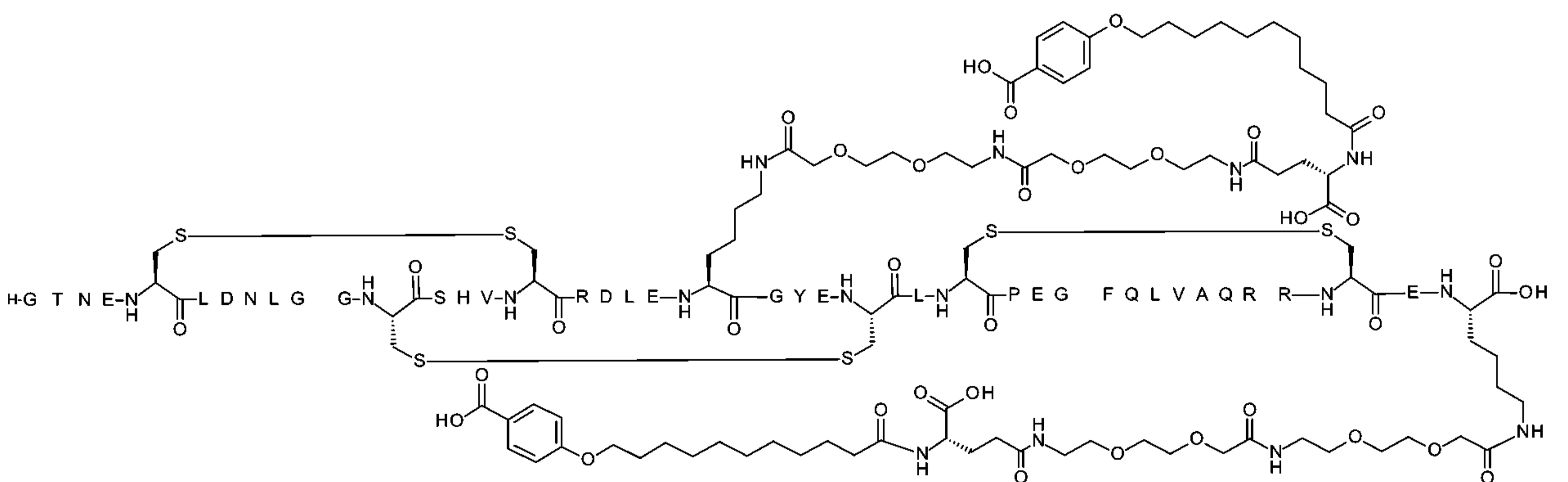
95



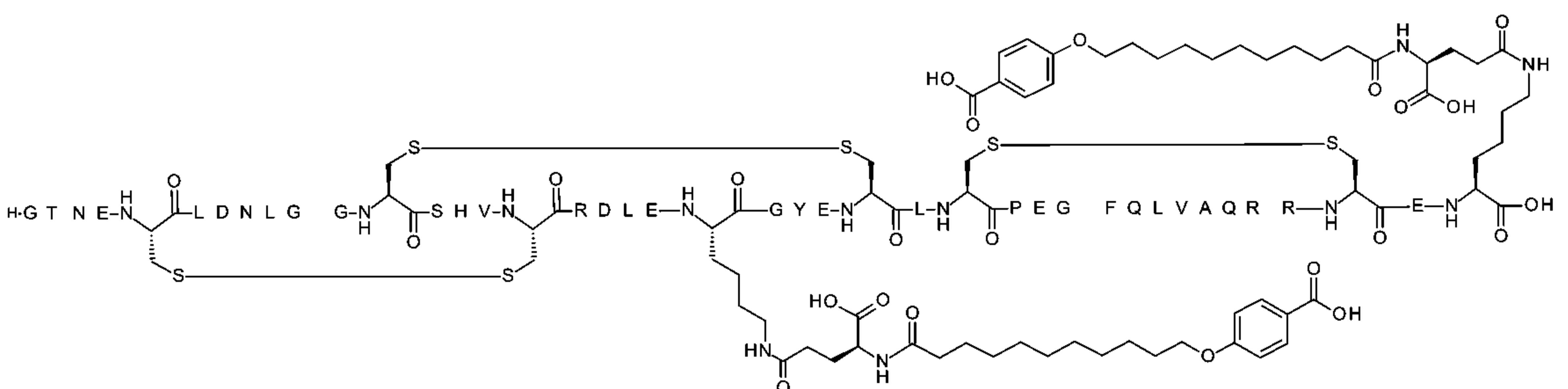
128



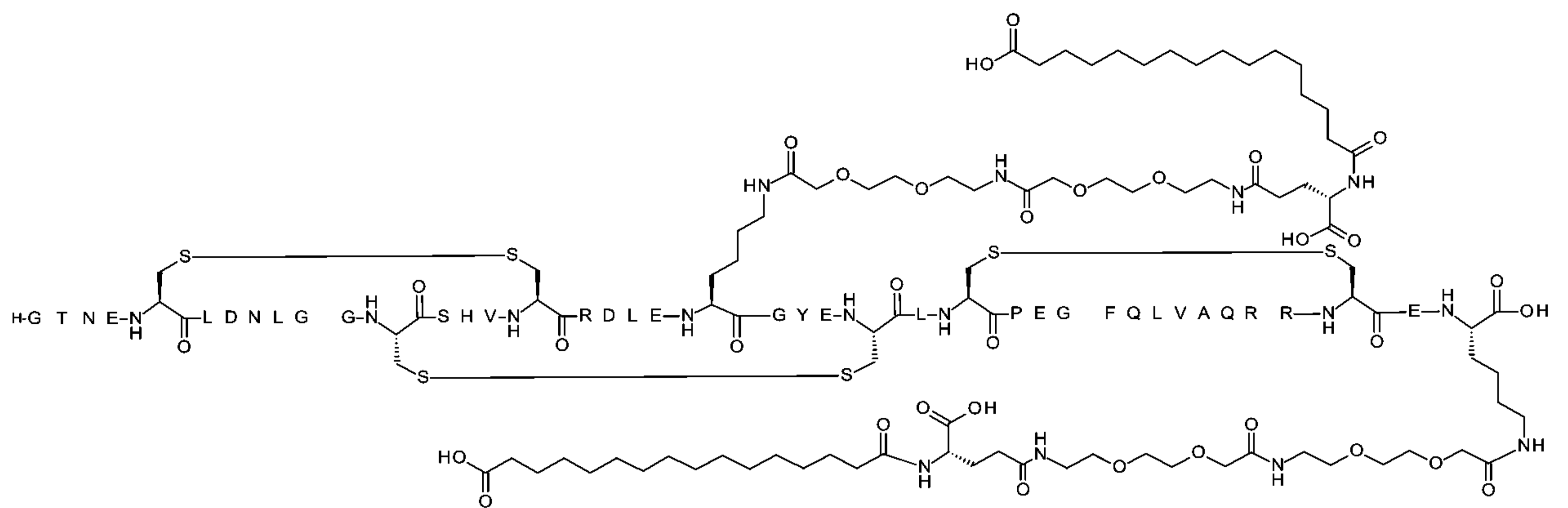
133



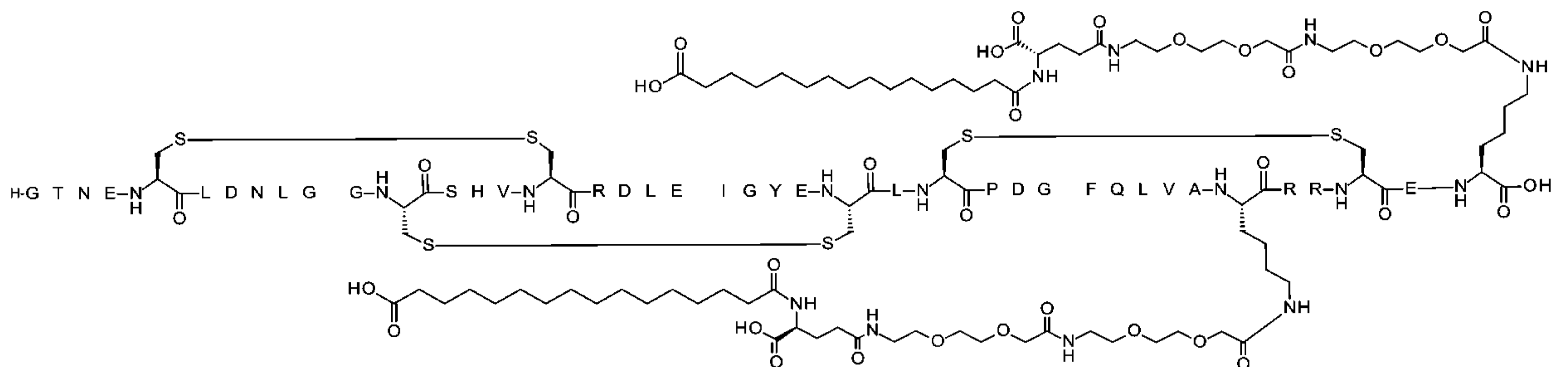
143



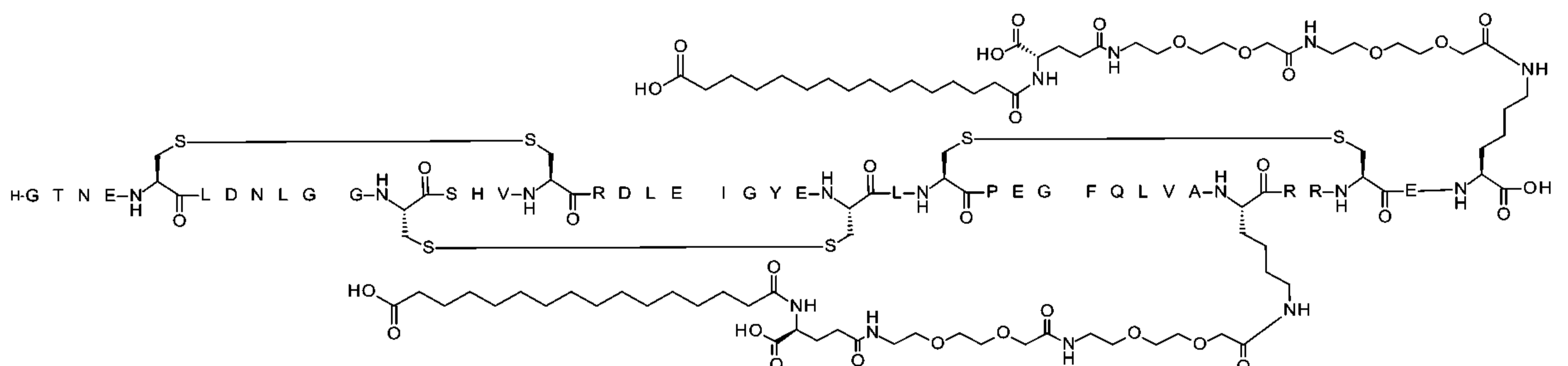
144



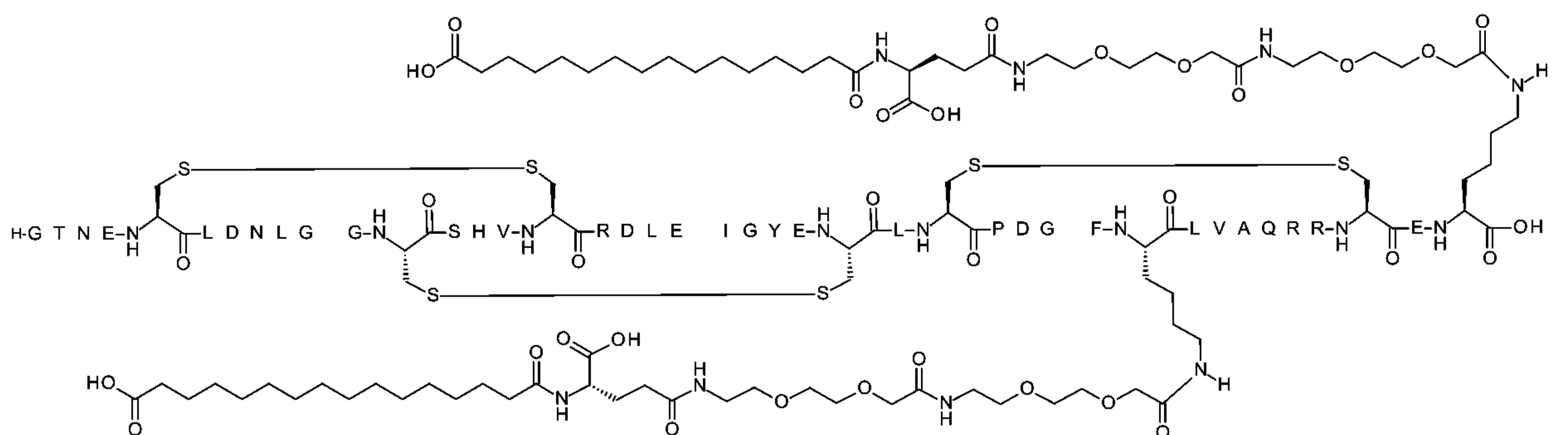
150



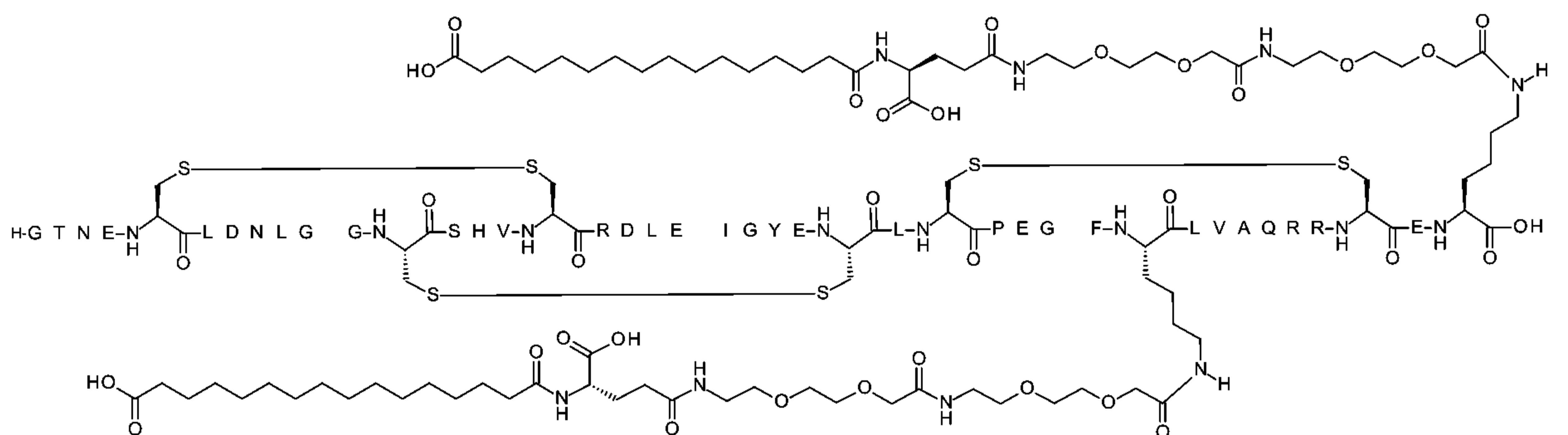
151



152

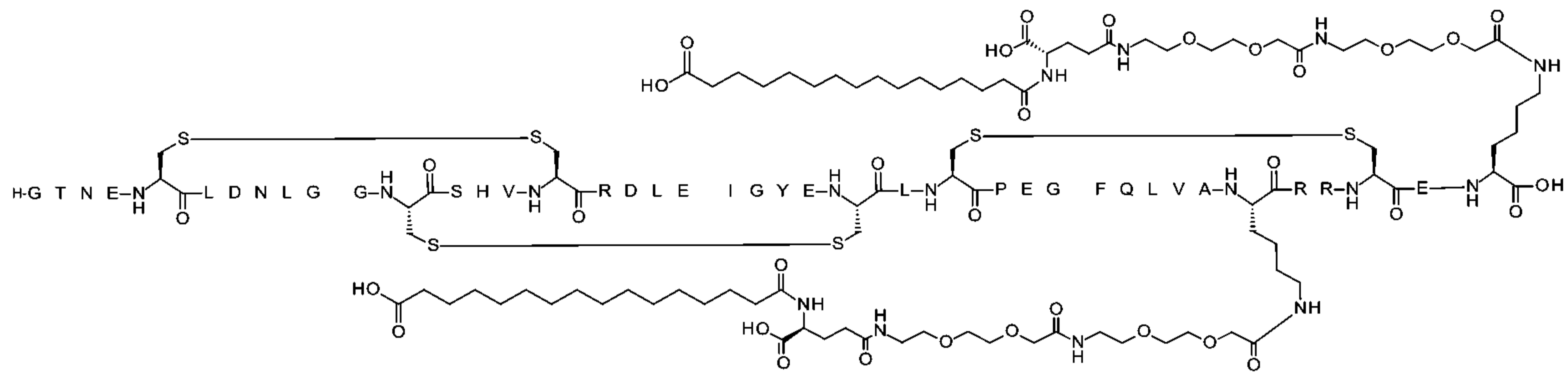


153



32. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑係選自由EGF(A)衍生物150、151、152及153組成之群。

33. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該PCSK9抑制劑係選自：



34. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其中該組成物包括至少一種顆粒。

35. 根據前述實施例34之醫藥組成物，其中該至少一種顆粒包括N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽。

36. 根據前述實施例34至35中之任一者之醫藥組成物，其中該至少一種顆粒進一步包括潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。

37. 根據前述實施例34至36中之任一者之醫藥組成物，其中該至少一種顆粒進一步包括PCSK9抑制劑。

38. 根據前述實施例34至37中之任一者之醫藥組成物，其中該至少一種顆粒係藉由乾式造粒，諸如藉由輥壓製備。

39. 根據前述實施例34至38中之任一者之醫藥組成物，其中該組成物包括顆粒外部分。

40. 根據前述實施例34至39中之任一者之醫藥組成物，其中該組成物之顆粒外部分包括潤滑劑或助流劑，諸如硬脂酸鎂及/或PCSK9抑制劑。

41. 一種醫藥組成物，其包括：

a) 0.1-100 mg的PCSK9抑制劑，及

b) 20-800 mg (諸如25-700、諸如50-600 mg) 的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w % (諸如95 w/w %), 且其中該PCSK9抑制劑為WO2017/121850中之實例151所示之EGF(A)衍生物。

42. 一種醫藥組成物, 其包括:

a) 1-100 mg的PCSK9抑制劑, 及

b) 50-800 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽,

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w % (諸如95 w/w %), 且其中該PCSK9抑制劑為WO2017/121850中之實例151所示之EGF(A)衍生物。

43. 一種醫藥組成物, 其包括:

a) 1-100 mg的PCSK9抑制劑, 及

b) 75-600 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽,

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w % (諸如95 w/w %), 且其中該PCSK9抑制劑為WO2017/121850中之實例151所示之EGF(A)衍生物。

44. 一種醫藥組成物, 其包括:

a) 1-100 mg的PCSK9抑制劑, 及

b) 75-400 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽,

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w % (諸如95 w/w %), 且其中該PCSK9抑制劑為WO2017/121850中之實例151所示之EGF(A)衍生物。

45. 一種醫藥組成物, 其包括:

a) 1-100 mg的PCSK9抑制劑, 及

b) 100-400 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽,

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w % (諸如95 w/w %), 且其中該PCSK9抑制劑為WO2017/121850中之實例151所示之EGF(A)衍生物。

46. 一種醫藥組成物, 其包括:

a) 1-100 mg的PCSK9抑制劑, 及

b) 200-600 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽,

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w % (諸如95 w/w %), 且其中該PCSK9抑制劑為WO2017/121850中之實例151所示之EGF(A)衍生物。

47. 一種醫藥組成物, 其包括:

a) 5-100 mg的PCSK9抑制劑, 及

b) 250-500 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽,

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w % (諸如95 w/w %), 且其中該PCSK9抑制劑為WO2017/121850中之實例151所示之EGF(A)衍生物。

48. 根據前述實施例41至47中之任一者之醫藥組成物, 其進一步包括1-26 mg潤滑劑, 諸如硬脂酸鎂。

49. 根據前述實施例41至47中之任一者之醫藥組成物, 其進一步於每100 mg N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽包括1至25 mg, 諸如1至10 mg或或諸如2至5 mg或諸如2至3 mg硬脂酸鎂。

50. 根據前述實施例41至49中之任一者之醫藥組成物, 其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽為N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉(SNAC)。

51. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物, 其中該組成物用於口服。

52. 根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物, 其中該組成物為固體組成

物。

53. 根據前述實施例之醫藥組成物，其中該組成物為固體組成物，諸如錠劑、膠囊或藥囊。

54. 一種醫藥組成物，其包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中PCSK9抑制劑之釋放量在15分鐘內達到80%或30分鐘內達到95%。

55. 一種醫藥組成物，其包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中在給藥後 $t = 30$ 分鐘時之經劑量校正的血漿暴露量相對於測試組成物1是增加的。

56. 一種醫藥組成物，其包括：

- a) PCSK9抑制劑，及
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，

其中在給藥後 $t = 0$ 至30分鐘時之經劑量校正AUC相對於測試組成物1是增加的。

57. 根據前述實施例1至53中之任一者之醫藥組成物，其中

- a) PCSK9抑制劑之釋放量在15分鐘內達到80%，
- b) PCSK9抑制劑之釋放量在30分鐘內達到95%，
- c) 在給藥後 $t = 30$ 分鐘時之經劑量校正的血漿暴露量相對於本文之測試組成物1是增加的，及/或

d) 在給藥後 $t = 0$ 至30分鐘時之經劑量校正AUC相對於測試組成物1是增加的。

58. 根據實施例54或實施例57之醫藥組成物，其中 $t = 0$ 至30分鐘時之經劑量

校正AUC係增加至少1.2倍，諸如1.5倍，諸如至少2倍。

59. 根據實施例54至58中之任一者之醫藥組成物，其中該釋放量係如本文測定法III中測定，且/或該劑量校正的血漿暴露量係如測定法V中測定。

60. 根據實施例41至50中之任一者之醫藥組成物，其進一步係由實施例1至13及34至40中之一或多者的特徵所界定。

61. 根據實施例53至59中之任一者之醫藥組成物，其進一步係由實施例1至52中之一或多者的特徵所界定。

62. 一種根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其供用於醫藥中。

63. 一種根據前述實施例中之任一者之醫藥組成物，其供用於i)改良脂質參數及/或(ii)預防及/或治療心血管疾病之方法中。

64. 一種治療有需要之個體之方法，其中該方法包括向所述個體投予治療活性量之根據前述實施例中之任一者之組成物。

方法及實例

檢測及特性化之一般方法

測定法I：PCSK9-LDL-R結合競爭(ELISA)

【0405】 此測定法係測量與LDL-R競爭之對PCSK9的表觀結合親和力。尤其，此測定法係用於評估PCSK9抑制劑（諸如EGF(A)類似物）與包括有EGF(A)類似物之化合物的表觀結合親和力。

【0406】 此測定法係執行如下。於實驗前一天，將重組人類低密度脂蛋白受體(rhLDL-R; NSO-衍生的；R & D systems # 2148-LD)以1 µg/ml溶解於50 mM碳酸鈉，pH 9.6中，並接著將100 µl的該溶液添加至測定盤(Maxisorp 96，NUNC # 439454)的每個孔中，並於4°C下塗覆過夜。於實驗當天，以二重複製作含有經生物素化PCSK9 (0.5 ug/ml, BioSite/BPSBioscience cat#71304)的EGF(A)化合物的

8點濃度曲線。製備測試化合物及經生物素化PCSK9混合物並在室溫下於含有25 mM HEPES, pH 7.2 (15630-056, 100 ml, 1M), 150 mM NaCl (Emsure 1.06404.1000) 1 % HSA (Sigma A1887-25G) 0.05 % Tween 20 (Calbiochem 655205) 2 mM CaCl₂ (Sigma 223506-500G)之測定緩衝劑中培養1小時。接著將經塗覆的測定盤用200 μl測定緩衝劑洗滌4次，接著將100 μl之測試化合物與經生物素化PCSK9的混合物添加至測定盤並於室溫下培養2小時。將該等測定盤用200 μl測定緩衝劑洗滌4次，並接著於室溫下以鏈黴親和素-HRP (25ng/ml; VWR # 14-30-00)培養1小時。藉由添加50 μl TMB-on (KEM-EN-TEC)並於黑暗中培養10分鐘來檢測該反應。接著藉由將50 μl 4M H₃PO₄添加至混合物（藉由使用電子多路吸量管來添加）來終止反應。接著在1小時內於Spectramax中以450及620 nm讀盤。將620nm讀值用於背景扣除。使用Graphpad Prism，通過非線性迴歸對數(抑制劑)對反應-變量斜率(四個參數)計算IC₅₀值，並使用以下公式轉換成K_i值： $K_i = IC_{50} / (1 + ([\text{生物素-PCSK9}] / K_d(\text{生物素-PCSK9})))$ ，其中生物素-PCSK9的K_d為1.096727714 μg/ml且[生物素-PCSK9] = 0.5 μg/ml。

【0407】 較高的K_i值反映較低的對PCSK9的表觀結合親和力，反之亦然。高於500 nM的值表示所觀察到的結合並不是專一性的。

【0408】 以下包含了EGF(A)肽及其衍生物的實例的K_i值，顯示出該等具有EGF(A)肽（包含有301L且視情況包含309R、312E及321E中之一或多者）之化合物的高親和力非常相似，也包含在N-末端或離胺酸殘基上連接有一或二個取代基之該等化合物。

EGF(A)肽	K _i (nM)
EGF(A) LDL-R (293-332)	-
299A, 301L, 307I, 309R, 310K	9.4
299A, 301L, 307I, 309R	0.9

301L, 309R, 310K	7.3
301L, 309R	1.2
301L	2.8
301L, 309R, 312E	1.1

EGF(A) 肽衍生物

實例 化合物#	EGF(A)肽	SEQ ID NO	取代基	連接位 置	Ki (nM)
3	301L, 309R, 312E, 333K	4	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	333K	0.8
8	301L, 309R, 312E	6	HOS(O) ₂ -(CH ₂) ₁₅ -CO-gGlu- 2xADO-NH-CH ₂ -(C ₆ H ₄)-CH ₂ -	N-端	1.2
31	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	32	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO- gGlu-2xADO	313K, 333K	0.5
95	des293, 301L, 309R, 312E, 313K	76	HOOC-(CH ₂) ₁₆ -CO-gGlu-2xADO	313K	1.5
128	301L, 309R, 312E, 313K, 333K	32	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K	1.0
133	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	98	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO- gGlu-2xADO	313K, 333K	1.6
143	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	98	4-HOOC-(C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₁₀ -CO- gGlu	313K, 333K	2.0
144	301L, 309R, 312E, 313K, 321E, 333K	98	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	313K, 333K	2.09
150	301L, 309R, 312E, 328K, 333K	78	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	328K, 333K	2.3
151	301L, 309R, 312E, 321E, 328K, 333K	104	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	328K, 333K	1.8

152	301L, 309R, 312E, 324K, 333K	72	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	324K, 333K	1.9
153	312E, 321E, 324K, 333K	105	HOOC-(CH ₂) ₁₄ -CO-gGlu-2xADO	324K, 333K	2.0

測定法II：分解度測試

【0409】 可在合適的分解設備（例如USP分解設備）中根據歐洲藥典(Ph Eur 2.9.1)進行標準分解度測試，以測量測試化合物於體外之分解時間。

測定法III：溶解度測試

【0410】 可進行根據歐洲藥典(Ph Eur 2.9.3)之標準溶解度測試，以測量PCSK9抑制劑及SNAC於體外從測試組成物之釋放情形。

【0411】 在合適的溶解設備（例如USP溶解設備2）進行溶解度測試。具體而言，使用設備2且根據美國藥典35，使用50 rpm之槳葉旋轉速度。對於在pH 6.8下進行之測試，在 37 ± 0.5 °C之溫度下使用0.05 M磷酸鹽緩衝液之500 mL溶解介質。溶解介質具有0.1 % Brij®35含量。以合適時間間隔移除樣本，並使用RP-HPLC法測定樣本內含物以進行PCSK9抑制劑及SNAC雙重偵測。

【0412】 基於分別相對於PCSK9抑制劑及SNAC參考物之波峰面積的層析圖中PCSK9抑制劑及SNAC之波峰面積來計算樣本內含物。PCSK9抑制劑及SNAC之釋放量係按該等測試組成物中之額定或實際總含量的百分比計算。使用測定法(IV)判定錠劑中之實際含量。

測定法IV：PCSK9抑制劑及SNAC數量分析

【0413】 為了進行測定分析，在萃取PCSK9抑制劑及SNAC之前，對測試組成物進行稱重。將錠劑溶解於適當量之具有20%乙腈的0.05 M磷酸鹽緩衝液

(pH 7.4)中。使用兩小時之萃取時間。將樣本離心且將適宜體積轉移至HPLC小瓶。藉由使用與樣本相同之稀釋劑製備相關的PCSK9抑制劑及SNAC之標準物。使用具有UV偵測器的UHPLC來進行PCSK9抑制劑及SNAC含量的雙重判定。基於分別相對於PCSK9抑制劑及SNAC及參考物之波峰面積的層析圖中PCSK9抑制劑及SNAC之波峰面積來計算錠劑內含物。

測定法V：米格魯犬中之藥物動力學研究

【0414】 在米格魯犬中進行藥物動力學(PK)研究以判定經口投予不同測試組成物之後PCSK9抑制劑的暴露量。

【0415】 對於藥物動力學研究，使用1至6歲雄性米格魯犬，且在研究開始時稱重大約10至16 kg。將該等犬隻分組圈養在圍欄（12小時光照:12小時黑暗）中，且單獨地且限制性地用成犬糧（Royal Canine，丹麥）每日餵養一次。只要可能，每日准許運動及群組群居。該等犬隻係用於在連續給藥之間具有適宜清除期之重複藥物動力學研究。在開始第一個藥物動力學研究之前提供合適馴化期。由經過訓練及熟練人員進行動物之所有處理、給藥及血液取樣。在研究之前，隔夜且在給藥之後0至4小時對犬隻禁食。此外，在給藥之前1小時限制犬隻飲水直至給藥之後4小時，但另外在整個階段期間任意飲水。

【0416】 用以下方式投予含有PCSK9抑制劑之錠劑：投予錠劑之前10分鐘，用大約3 nmol/kg的SEQ ID NO: 115對犬隻皮下給藥。將PCSK9抑制劑錠劑置放於犬隻的口腔後部以防止咀嚼（每隻狗一錠劑）。隨後閉合口腔且藉由注射器或管飼給予自來水以便吞咽錠劑。

血液取樣

【0417】 在預定時間點對血液取樣直至投藥後10小時以充分覆蓋PCSK9

抑制劑之完全血漿濃度-時間吸收曲線。

【0418】 對於各血液取樣時間點，將大約1.2 mL之全血收集在1.3 mL之塗佈有EDTA的管子中，且輕輕地轉動管以允許樣本與EDTA混合。接著，將血液樣本保持在冰上直至離心(4分鐘，4°C，4000 rpm)收集血漿。在乾冰上將血漿(200 µl)吸入Micronic管中，且保持在-20°C下直至分析。

【0419】 對於前2小時，例如自前腿中之頭靜脈中的靜脈導管(venflon)酌情取用血液樣本，且接著對於剩餘時間點，用注射器自頸靜脈取用(使前幾滴自靜脈導管排出以避免樣本中有來自靜脈導管的肝素生理食鹽水)。

測定法VI：生物分析測定法

【0420】 在該等犬隻中之口服及靜脈注射的PK研究中，PCSK9抑制劑的血漿濃度係用以下方法分析：血漿樣本在經蛋白沉澱崩裂後係與胍一起培養，且用Turboflow液相層析質譜儀(TF-LC-MS)分析。通過對空白狗血漿摻加PCSK9抑制劑來製備校準劑，PCSK9抑制劑通常在0.5至2000 nM的範圍內(LLOQ為2 nM)。校準劑、空白血漿或研究樣本係以1:1與8M胍-鹽酸鹽(GndHCl)混合至最終濃度為4M GndHCl，並在37°C下培養30分鐘以解離非共價蛋白質的相互作用。將一份體積的校準劑、空白血漿或研究樣本用2.5份體積的冰冷甲醇進行沉澱，並在4°C下以6200 rpm離心15分鐘。以1:2比例用水+1%甲酸稀釋上清液，隨後進行TF-LC-MS分析。在室溫下使用Cyclone Turboflow管柱(TurboFlow Cyclone 0,5 x 50 mm, Thermo Fischer Scientific公司)，且在60°C下使用Aeris Peptide 3.6 µm XB-C18分析管柱(2.1 x 50 mm, Phenomenex公司)。使用流動相A(由milli-Q水與1%甲酸與5%甲醇/乙腈(50/50)所組成)及流動相B(由甲醇/乙腈(50/50)與1%甲酸與5% milli-Q水所組成)進行梯度溶析。以QExacte Plus質譜儀作為偵測器在單離子監測模式(m/z 1185-1188)下使用。使用線性校準曲線(權重1/x²)計算血漿樣本

中的濃度。品質控制樣本也包含在內。校準劑及品質控制樣本中的標稱濃度與計算濃度之間的偏差低於15%。

通用方法

方法1：乾式造粒

【0421】 藉由在Gerteis MICRO-PACTOR或MINI-PACTOR上輥壓進行乾式造粒。輥速設定為1或3 rpm，輥壓力為6 kN/cm，且間隙為1 mm。乾式造粒之後，使用0.63 mm或0.8 mm篩網將模製物粉碎成顆粒狀。

【0422】 在乾式造粒之前，將SNAC及硬脂酸鎂及視情況的EGF(A)衍生物及/或部分的MCC摻合在一適宜攪拌器中，諸如Pharmatech V-殼攪拌器或Turbula混合器。

方法2：錠劑壓縮

【0423】 在安裝有單組衝頭之模擬Fette 102i的Kilian Style One或Fette 102i上製造錠劑，產生無刻痕的7 mm圓形或7.2 × 12 mm、或7.5 × 13 mm、或7.5 × 14 mm、或8.4 × 15.5 mm橢圓形錠劑。根據總錠劑重量選擇衝頭大小。壓機速度設定為20 rpm。調節填充體積以得到具有107.6 mg至634 mg目標重量的錠劑。施加約4.5至14 kN之壓縮力以得到具有相對於錠劑尺寸約50至130 N之抗壓強度的錠劑。

【0424】 在錠劑壓縮之前，通過方法1所得到的顆粒係視情況在Turbula混合器上與PCSK9抑制劑及任何其他賦形劑摻合(7分鐘, 25 rpm)。

方法3：鹽交換法

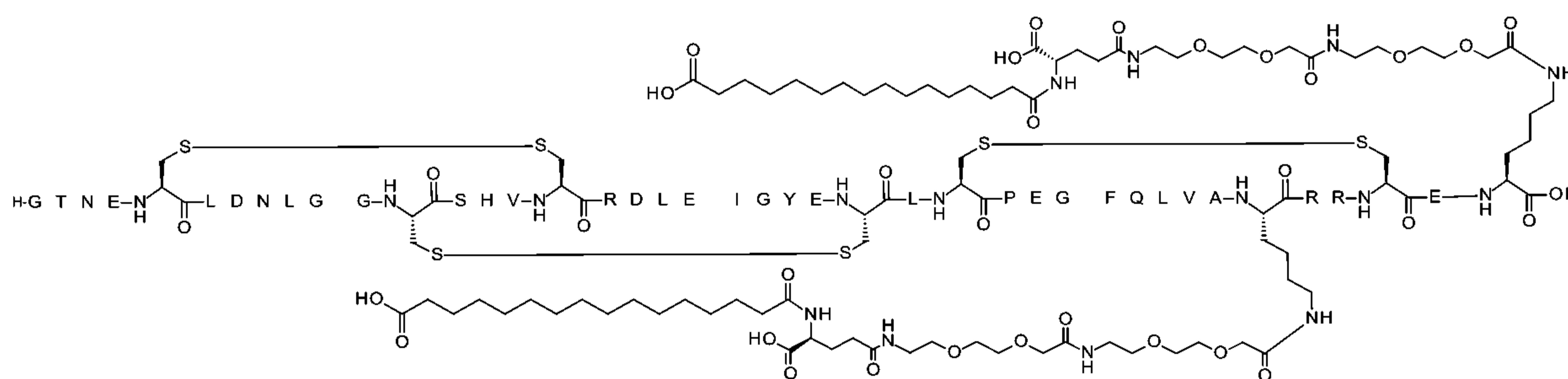
【0425】 分批將噴霧乾燥的EGF(A)衍生物材料溶解在中性pH之100mM

Tris緩衝液中，最終濃度為10-20 g/l。隨後將該材料裝填至C18逆相管柱直到每公升樹脂20 g EGF(A)，並按以下順序洗滌：a)用1管柱體積之包括有5% w/w乙醇水溶液的溶液，隨後用b): 10管柱體積之含有20 mM及500 mM氯化鈉的pH 7.5溶液，以及用c): 10管柱體積之包括有5% w/w乙醇的溶液。接著藉由使用50% w/w乙醇溶液從管柱中溶離出EGF(A)。隨後施用真空使乙醇蒸發。隨後使該溶液噴霧乾燥以提供呈鈉鹽之EGF(A)衍生物。

實例

實例1 – 組成物的製備

【0426】 測試組成物係根據下表1製備，其包括有以肽為基礎之PCSK9抑制劑。所使用之化合物為LDLR293-332之肽類似物，其包括有兩個通過親水性連接分子連接之呈脂肪二酸形式的取代基。EGF(A)衍生物係如WO 2017/121850 (實例151/第161頁)及WO19016300中所述製備。該化合物在本文中係稱為化合物151，且具有以下結構：



【0427】 該組成物係使用上文所述方法組合來製備。測試化合物1係藉由將SNAC、硬脂酸鎂與WO 2013/139694中所述MCC摻合物粒化來製造。在錠劑壓縮（方法2）之前，接著將該等顆粒與普維酮、PCSK9抑制劑及另外的MCC及硬脂酸鎂摻合。在乾式造粒（方法1）之前通過將SNAC與硬脂酸鎂摻合來製備測試化合物2至4。在錠劑壓縮（方法2）之前，接著將所得顆粒與PCSK9抑制劑摻合。測試化合物4另外包含與本研究無關之10 mg的GLP-1參考分子。該等組成物係描

述於表1.1中。對於測試組成物1，括號內的數字表示SNAC顆粒中所包含的硬脂酸鎂及微晶纖維素數量。

表1.1 PCSK9抑制劑錠劑之組成物

組成物	測試1	測試2	測試3	測試4
SNAC (mg)	300	100	300	300
硬脂酸鎂(mg)	9.7 (7.7)	2.6	7.7	7.7
MCC (mg)	80 (57)	-	-	-
化合物151 (mg)	5	5	5	10
普維酮(mg)	8	-	-	-

【0428】 另外的組成物係以下面表1.2中所列之增加量的PCSK9抑制劑來製備。測試組成物5-7係在乾式造粒（方法1）之前，使用由本文方法3所獲得的EGF(A)衍生物製備物，通過摻合化合物151、SNAC及硬脂酸鎂來製備。所得顆粒係壓縮成錠劑（方法2）。

表1.2 PCSK9抑制劑錠劑之組成物

組成物	測試5	測試6	測試7
SNAC (mg)	300	300	500
硬脂酸鎂(mg)	7.7	7.7	12.8
化合物151 (mg)	50	100	100

實例2 – 分解測試

【0429】 本研究之目的為評估實例1中所述之該等測試組成物系列的分解情況。

【0430】 分解情況係根據測定法II，使用Pharmatech PTZ自動分解測試儀根據歐洲藥典採用自動檢測來測量。測試組成物1 – 6係於水R中測試並在展開自

動檢測時認為已分解。該等結果係以單一數值或3個錠劑之平均值來報告。表2.1係顯示根據上述實例1所製備之該等測試組成物的結果。

表2.1 分解時間

組成物	測試1	測試2	測試3	測試5	測試6
分解時間	15分鐘18秒	4分鐘18秒	7分鐘23秒	7分鐘00秒	7分鐘38秒

【0431】 所得結果顯示出測試組成物2、3、4及5係比測試組成物1所觀察到的表現出顯著更快的分解情況。

實例3 -溶解度測試

【0432】 本研究之目的為評估實例1中所述之該等測試組成物系列的溶解度。

【0433】 根據測定法III測量溶解度，並根據測定法IV測量PCSK9抑制劑及SNAC數量。PCSK9抑制劑及SNAC的釋放量按該等測試組成物中之實際或額定含量的百分比計算，即每錠劑100或300或500 mg的SNAC以及每錠劑5或50或100 mg的PCSK9抑制劑。

【0434】 PCSK9抑制劑的釋放量係以單一數值或3個錠劑之平均值來報告。

【0435】 表3.1係顯示根據上述實例1所製備之測試組成物1、2及3的結果，其中釋放量係以「溶液中之PCSK9抑制劑(%)」表示，其係描述相對於實驗開始時錠劑中之PCSK9抑制劑總量，在15、30及60分鐘之後於溶液中的PCSK9抑制劑量。PCSK9抑制劑及SNAC之總含量係根據測定法IV判定。

表3.1 溶液中之PCSK9抑制劑(%)

組成物	溶液中之PCSK9抑制劑(%)		
	15分鐘	30分鐘	60分鐘
測試1	40.2	66.8	92.2
測試2	95.7	完全釋放	完全釋放
測試3	90.5	完全釋放	完全釋放

【0436】 所得到的結果顯示，當與在測試組成物1所觀測到的相比，測試組成物2及3顯示出PCSK9抑制劑較快釋放。在較早時間點（即在15及30分鐘時）觀測到PCSK9抑制劑明顯較快釋放。在60分鐘之後的釋放差別較不顯著。當在15分鐘或較晚時間測量時，測試組成物中之SNAC數量在15分鐘之後並未影響到PCSK9抑制劑的釋放，即包括有100 mg SNAC之測試組成物與包括有300 mg SNAC之測試組成物溶解地一樣快。

【0437】 在5、10、15、20、30、45及60分鐘之後所獲得之測試組成物1至3的其他數據係顯示於圖1A中，其展現出測試組成物2及3在每個時間點係優於測試組成物1。

【0438】 如上所述，測試了測試組合物5至7的溶解且結果係列於表3.2中，並與測試組合物1一起包含在圖1B中。

表3.2 溶液中之PCSK9抑制劑(%)

組成物	溶液中之PCSK9抑制劑(%)		
	15分鐘	30分鐘	60分鐘
測試5	83.7	完全釋放	完全釋放
測試6	81.0	完全釋放	完全釋放
測試7	87.7	完全釋放	完全釋放

【0439】 所得到的結果顯示出，當與測試組合物1所觀察到的相比，測試

組合物5至7也顯示出PCSK9抑制劑更快釋放出來。

實例4 – 於犬隻中的藥物動力學研究

【0440】 上文實例1中所述之測試組成物之口服藥物動力學係根據測定法V評估，以評估使用10 ml水對該等犬隻投藥時，米格魯犬中的口服暴露量。對於各調配物所進行的測試次數係以n表示。

分析及結果

【0441】 藉由LCMS分析PCSK9i分子的血漿濃度。藉由WinNonlin第5.0版或Phoenix第6.2或6.3版（Pharsight公司，Mountain View, CA, USA）或其他用於PK分析之相關軟體中的非隔間模型來分析個別血漿濃度-時間曲線。判定 $t = 30$ 分鐘時測得的化合物暴露量且藉由每公斤體重之劑量進行歸一化。

【0442】 口服之後（藉由Pharsight程式）計算前30分鐘的血漿濃度對時間曲線下面積（AUC，[時間×濃度]），且藉由((劑量/體重公斤數))歸一化以得到經劑量校正之暴露量。

【0443】 計算於投予測試組成物1、4、6及7之後所得到之PCSK9i血漿暴露量與經劑量校正暴露量以及Cmax。數據係包含在下面表4中，所有的數值係以幾何平均數表示。

表4 – 在單次投予測試組成物1、4、6及7之後於犬隻中測得的平均暴露量。

組成物	t=30分鐘之血漿暴露量 (nmol/L)	t=30分鐘之經劑量校正的血漿暴露量(nmol/L)/(nmol/kg)	0-30分鐘之AUC (hr×nmol/L)	0-30分鐘之經劑量校正AUC (hr×nmol/L)/(nmol/kg)	Cmax (nmol/L)	犬隻數量
測試1 (300/5)	9	0.142	1.6	0.0250	22	8
測試4 (300/10)	60	0.454	11.5	0.0874	150	5
測試6 (300/100)	171	0.122	31.8	0.0227	289	24
測試7 (500/100)	300	0.201	55.0	0.0370	623	16

【0444】 與測試組合物1相比，觀察到根據本發明之該等組成物之暴露量加速增加。

【0445】 儘管已在本文中說明及描述本發明之某些特徵，但本領域中具有通常知識者現將想到多種修改、取代、變化及等效物。因此，應瞭解所附申請專利範圍係意欲涵蓋落入本發明之真正精神的所有如此修飾及改變。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 丹麥商諾佛· 儂迪克股份有限公司 (Novo Nordisk A/S)

<120> 包括有PCSK9抑制劑及N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的固體組成物

<130> 190063

<160> 115

<170> Patent In版本3.5

<210> 1

<211> 40

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 2

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Ala Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
1 5 10 15

Arg Lys Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 3
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 3

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 4
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 4

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 5
<211> 40

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 5

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Pro Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 6
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 6

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 7
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 7

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Lys Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 8

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 8

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Lys Cys Glu
35 40

<210> 9

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 9

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Asp Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 10
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 10

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Asp Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 11
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 11

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 12
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 12

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 13
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 13

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 14
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 14

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Lys His Arg Cys Glu
35 40

<210> 15

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 15

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys Lys
35 40

<210> 16

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 16

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Lys Cys Glu Lys
35 40

<210> 17
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 17

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 18
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 18

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 19
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 19

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 20
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 20

Gly Thr Asp Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 21
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 21

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 22
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 22

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 23
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 23

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Gln Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 24

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 24

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 25

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 25

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 26
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 26

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 27
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 27

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Lys Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 28
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 28

Lys Lys Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 29
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 29

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 30
<211> 40

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 30

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 31
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 31

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Lys Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 32
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 32

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 33

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 33

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Lys Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 34

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 34

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Lys Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 35
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 35

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Lys Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 36
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 36

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Lys Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 37
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 37

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Lys Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 38
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 38

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Lys Arg Cys Glu
 35 40

<210> 39
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 39

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 40

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 40

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 41

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 41

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 42
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 42

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Lys Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 43
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 43

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 44
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 44

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 45
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 45

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Lys Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 46
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 46

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Lys Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 47
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 47

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 48
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 48

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 49

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 49

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 50

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 50

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 51
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 51

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Lys Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 52
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 52

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Lys His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 53
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 53

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Lys Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 54
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 54

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Lys Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 55
<211> 41

<212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 55

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 56
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 56

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Lys Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 57
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 57

Gly Thr Asn Glu Cys Lys Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 58

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 58

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 59

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 59

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
35 40

<210> 60

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 60

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
35 40

<210> 61

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 61

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
35 40

<210> 62
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 62

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 63
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 63

Gly Thr Asn Lys Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 64
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 64

Gly Lys Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 65

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 65

Lys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 66

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 66

Gly Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35

<210> 67

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 67

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gly
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 68

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 68

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 69
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 69

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 70
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 70

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 71
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 71

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 72
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 72

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 73
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 73

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 74

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 74

Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 75

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 75

Ala Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
 1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
 20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 76
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 76

Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35

<210> 77
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 77

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
35 40

<210> 78
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 78

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 79
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 79

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Ala Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 80
<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> GTNECLDNLG GCSHVCRCLK IGYECLCPDG FQLVAQRRCE

<400> 80

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Lys Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 81

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 81

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 82

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 82

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 83

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 83

Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg Asp
1 5 10 15

Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val
20 25 30

Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35

<210> 84

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 84

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 85
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 85

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 86
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 86

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 87
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 87

Gly Trp Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 88
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 88

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 89
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 89

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 90

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 90

Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 91

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 91

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 92
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 92

Ala Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
 1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
 20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 93
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 93

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 94
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 94

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 95
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 95

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 96
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 96

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 97
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 97

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 98
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 98

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1			5					10						15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Lys	Gly	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Glu	Gly	Phe	Gln
		20						25						30	

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu	Lys
		35					40	

<210> 99

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 99

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1			5					10						15	

Arg	Asp	Leu	Glu	Lys	Lys	Tyr	Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln
		20						25						30	

Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	Glu
		35					40

<210> 100

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 100

Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	Asn	Leu	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys
1			5					10						15	

Arg Asp Leu Lys Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 101

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 101

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 102

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 102

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Lys Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 103
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 103

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 104
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 105
<211> 41

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 105

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 106
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 106

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 107
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 107

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 108

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 108

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 109

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 109

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 110
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 110

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 111
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 111

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 112
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 112

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 113
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 113

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 114
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 114

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 115

<211> 29

<212> PRT

<213> 智人

<400> 115

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種醫藥組成物，其包括：

0.5-100 mg EGF(A)衍生物，

20-1000 mg，諸如50-600 mg，的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及

其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w %，諸如至少95 w/w %。

【請求項2】如請求項1之醫藥組成物，其中該組成物包括潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或二二十二酸甘油酯。

【請求項3】如請求項1或2之醫藥組成物，其係由以下組成：

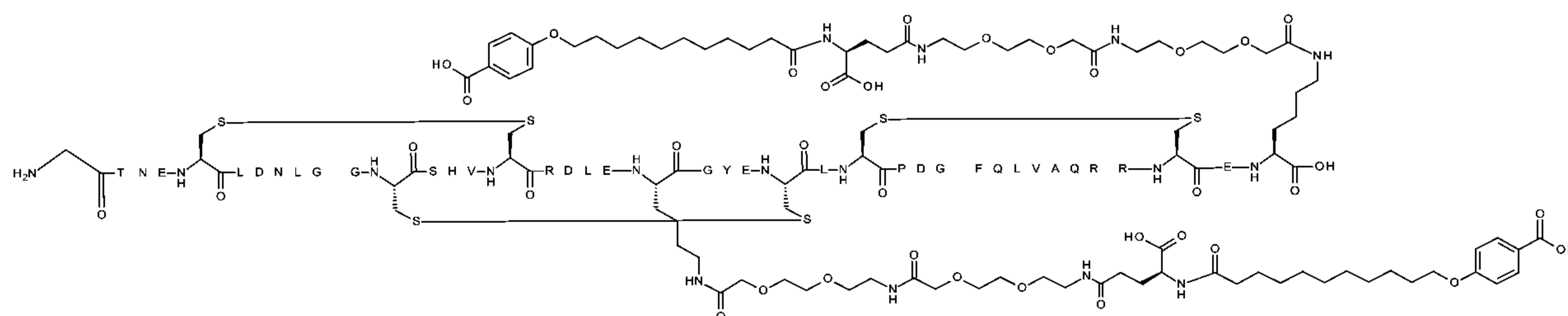
- EGF(A)衍生物
- N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及
- 至少一潤滑劑。

【請求項4】如前述請求項中任一項之醫藥組成物，其中N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之至少70 w/w %。

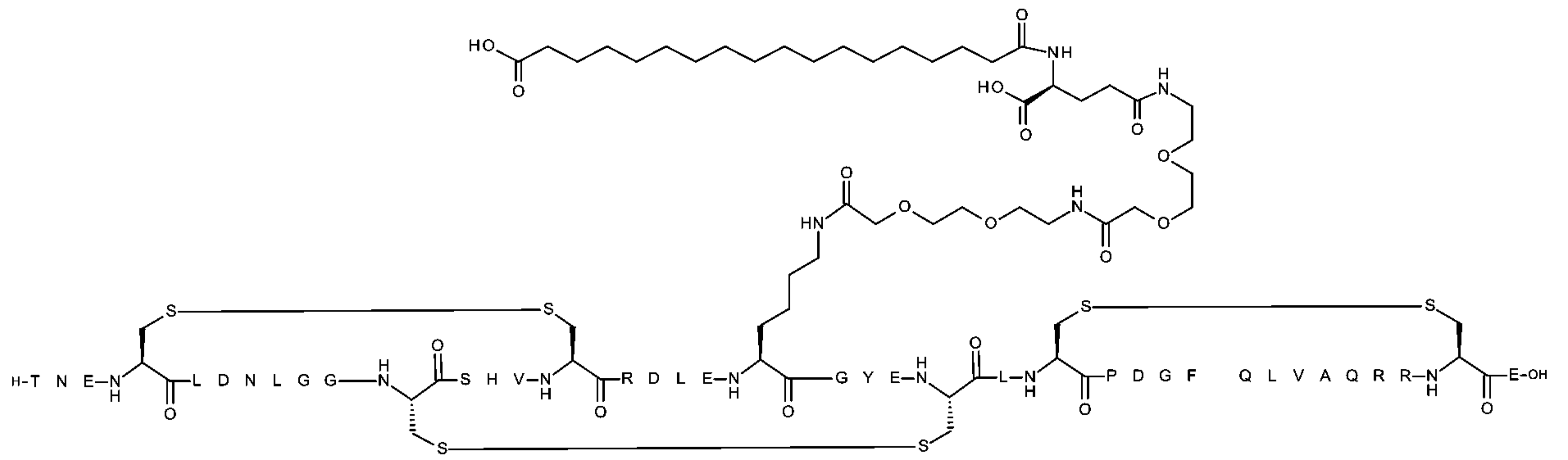
【請求項5】如前述請求項中之任一項之醫藥組成物，其中該組成物於每100 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽包括1至10 mg硬脂酸鎂。

【請求項6】如前述請求項中之任一項之醫藥組成物，其中該EGF(A)衍生物係選自下列EGF(A)衍生物群：# 31、95、128、133、143、144、150、151、152及153，其具有以下結構：

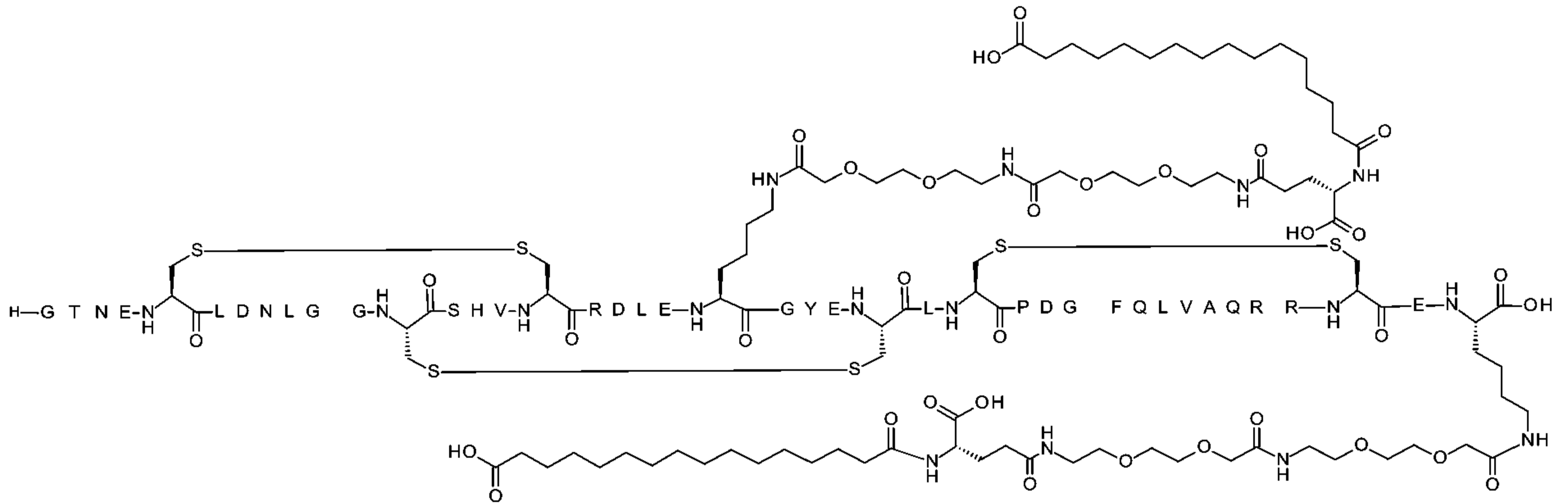
31



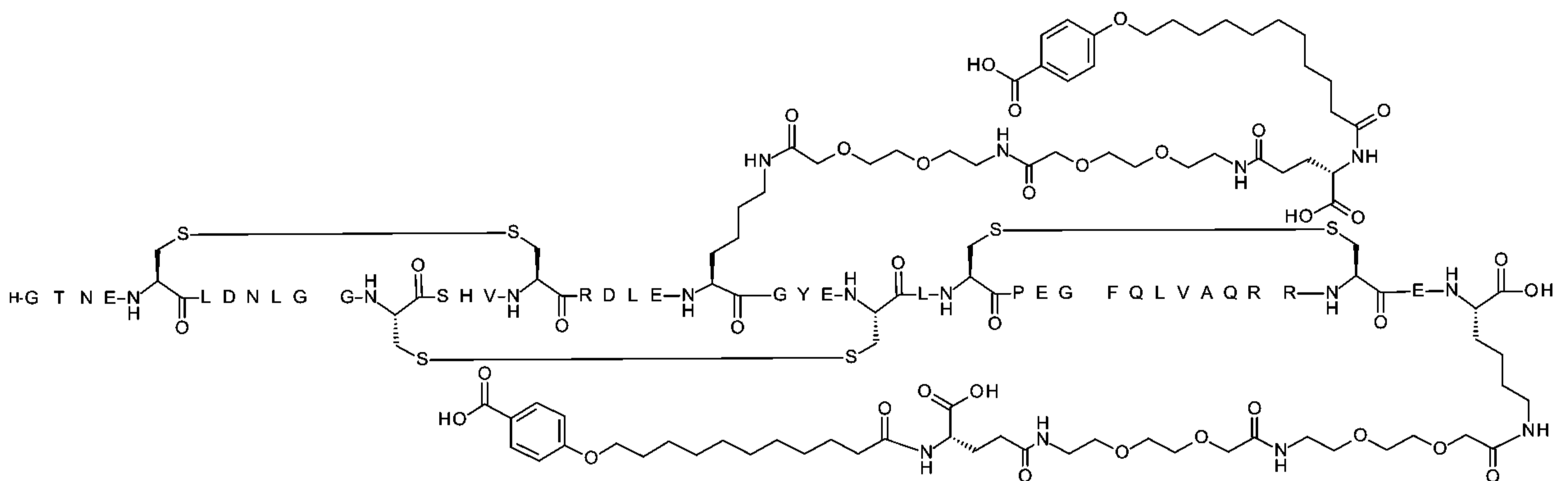
95



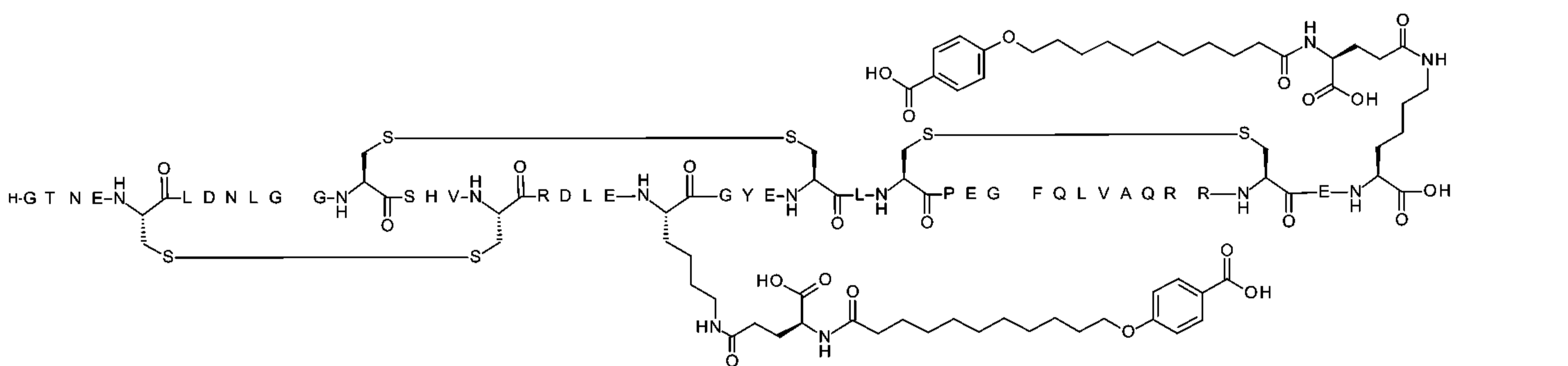
128



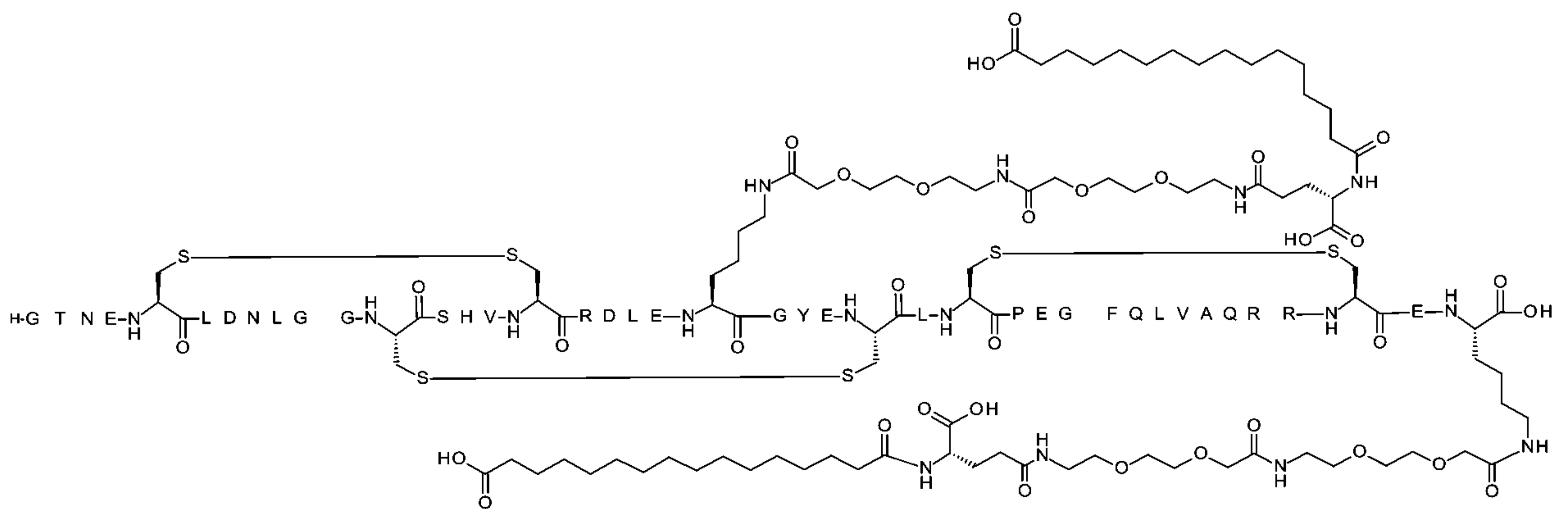
133



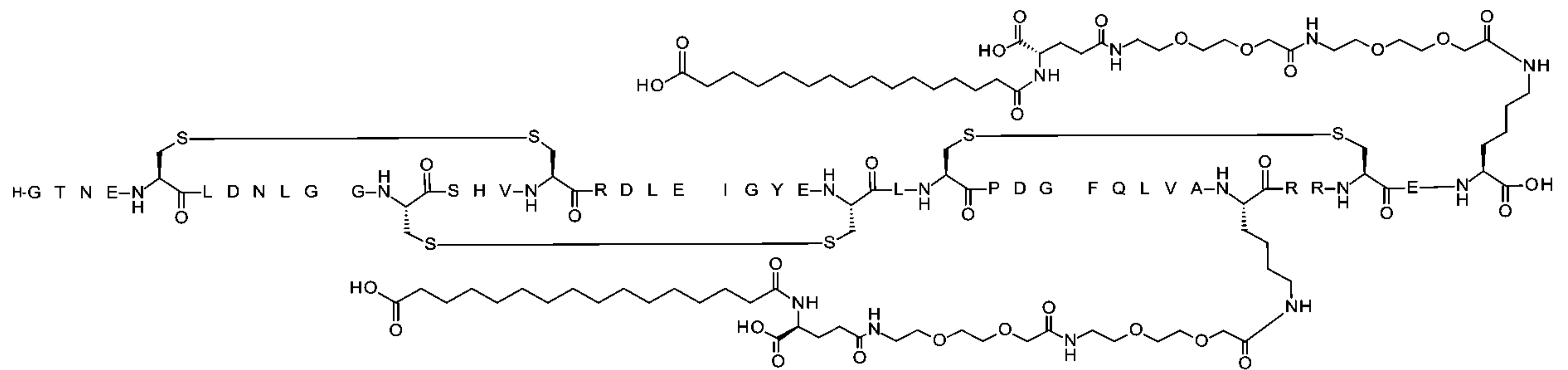
143



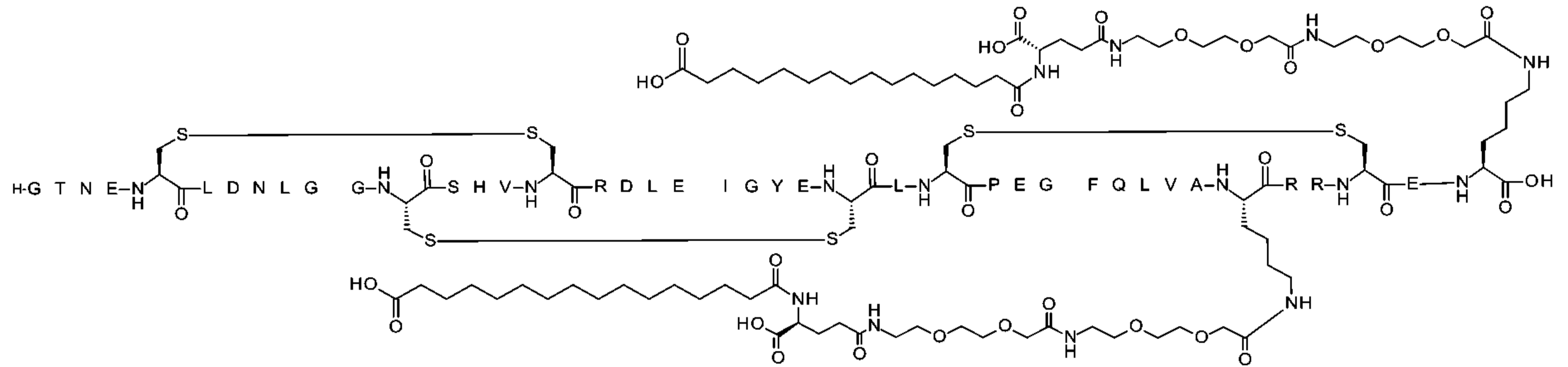
144



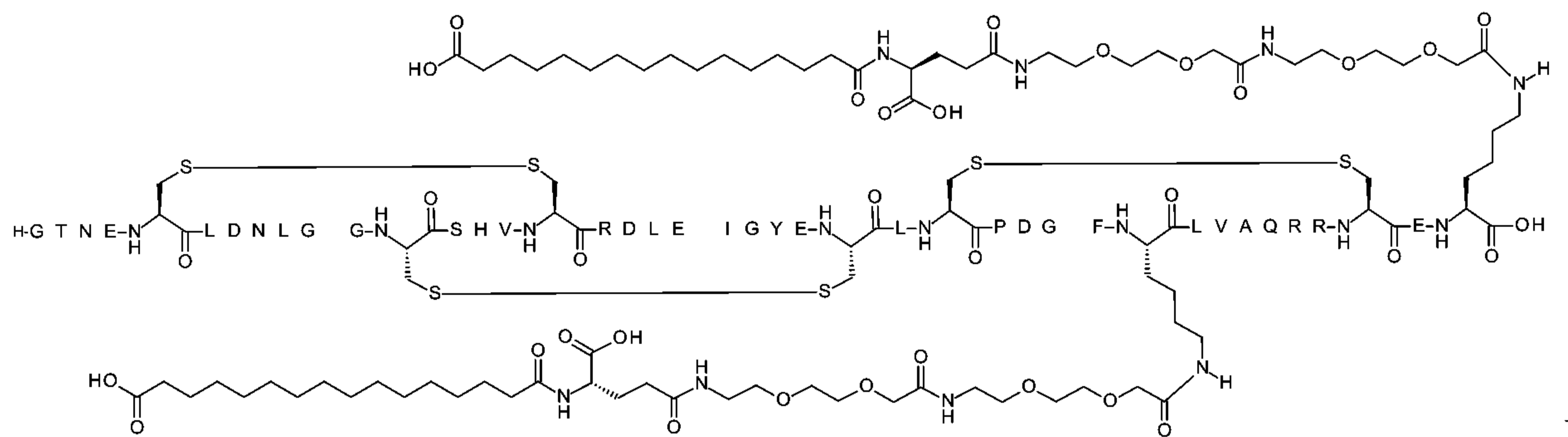
150



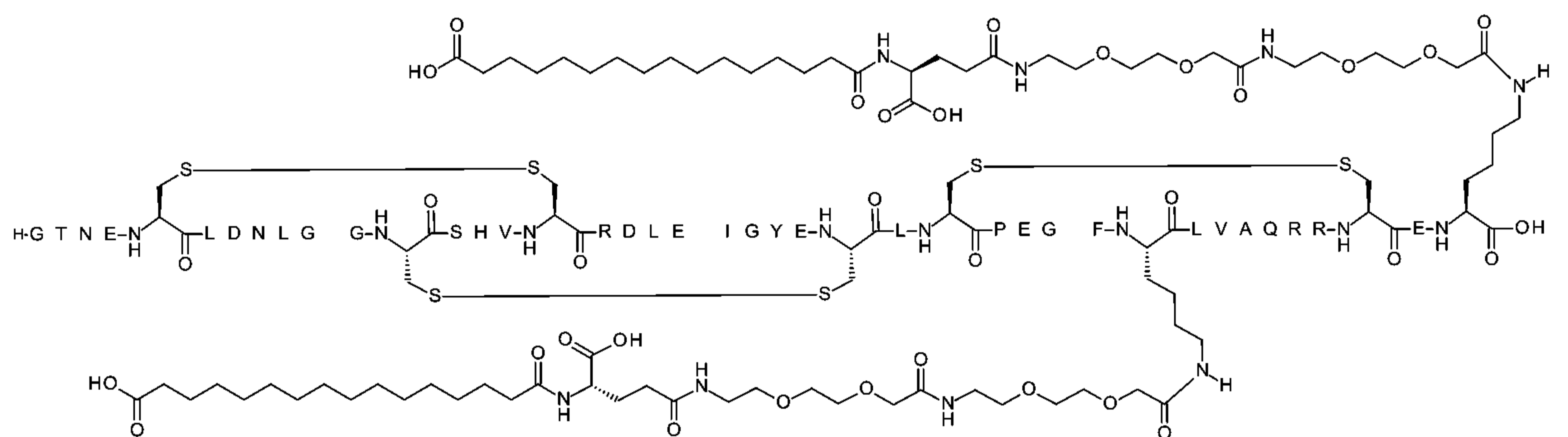
151



152



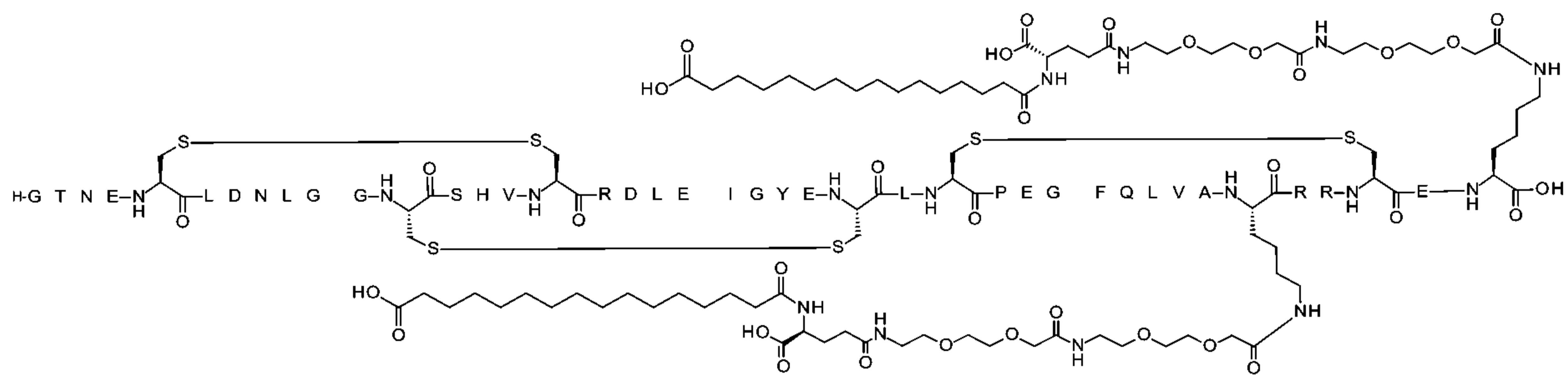
153



及

【請求項7】如前述請求項中之任一項之醫藥組成物，其中該N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽為N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉(SNAC)。

【請求項8】如前述請求項中之任一項之醫藥組成物，其中該EGF(A)衍生物為



【請求項9】如前述請求項中之任一項之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

- 5-100 mg的EGF(A)衍生物，
- 50-1000 mg的SNAC，及
- 0.5-50 mg潤滑劑。

【請求項10】如前述請求項中之任一項之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

- 5-100 mg的EGF(A)衍生物，
- 100-800 mg的SNAC，及
- 1至40 mg硬脂酸鎂。

【請求項11】如請求項8之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

- 20-100 mg的EGF(A)衍生物，
- 100-600 mg的SNAC，及
- 1-30 mg潤滑劑。

【請求項12】如請求項8之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

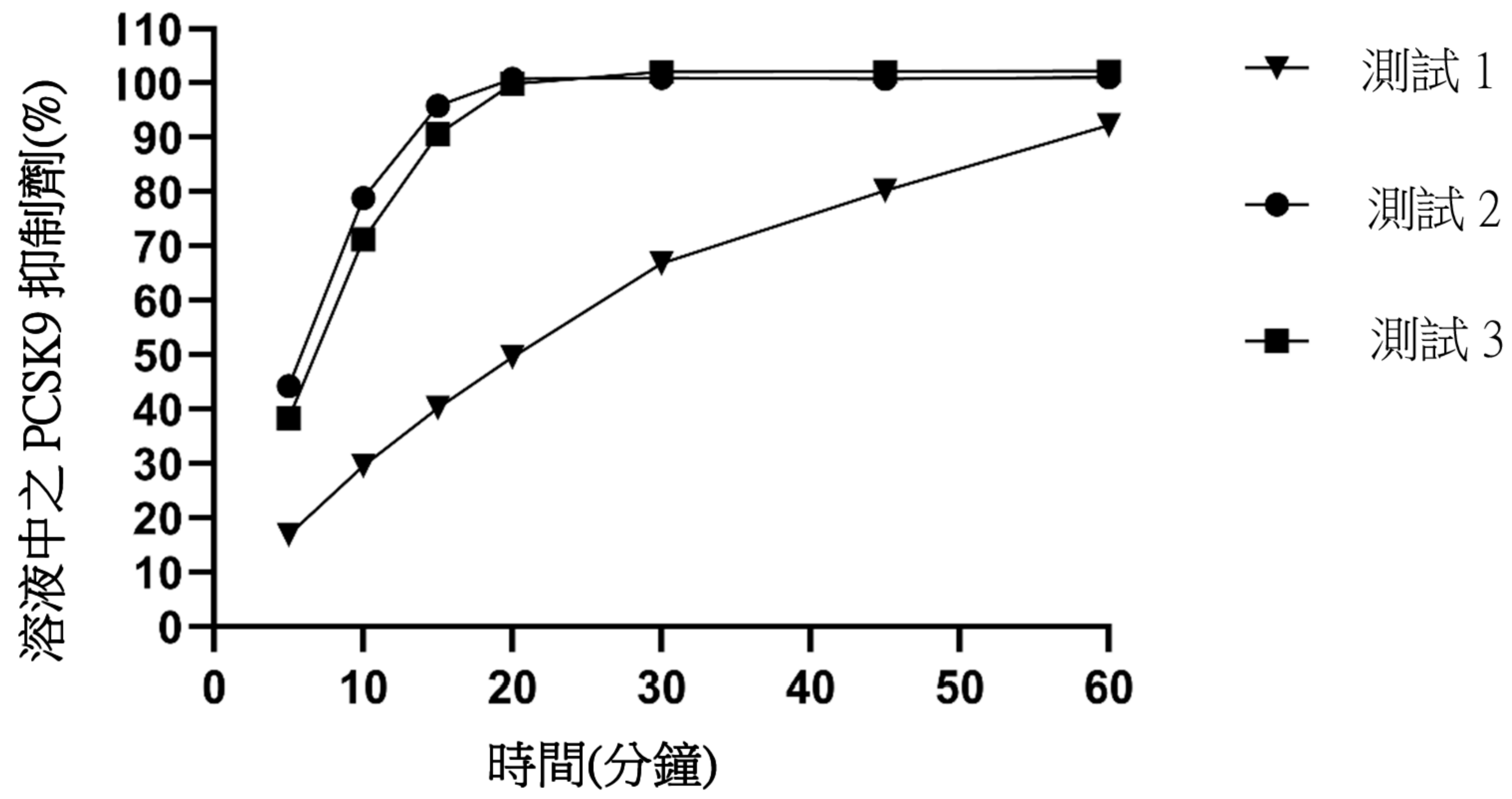
- 20-100 mg的EGF(A)衍生物，
- 100-600 mg的SNAC，及
- 每100 mg N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽中之1至25 mg，諸如1至10 mg，諸如2至5 mg或諸如2至3 mg硬脂酸鎂。

【請求項13】如前述請求項中之任一項之醫藥組成物，其中該組成物為固體組成物，諸如用於口服之錠劑。

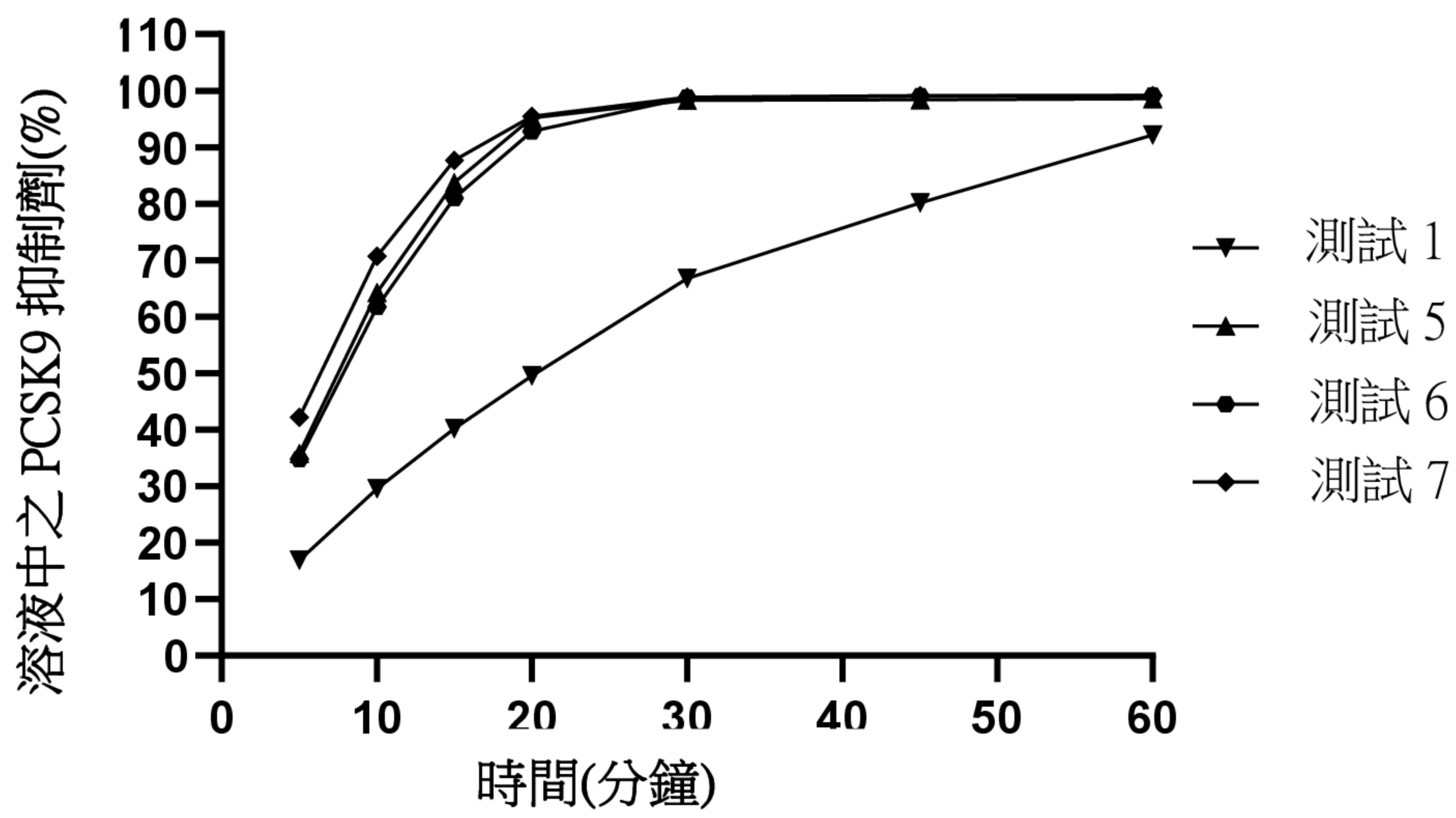
【請求項14】一種用於醫藥中的如前述請求項中之任一項之醫藥組成物。

【請求項15】一種用於i)改良脂質參數及/或(ii)預防及/或治療心血管疾病之方法中的如前述請求項中之任一項之醫藥組成物。

【發明圖式】



【圖 1A】



【圖1B】

【序列表】

<110> 丹麥商諾佛·儂迪克股份有限公司 (Novo Nordisk A/S)

<120> 包括有PCSK9抑制劑及N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽的固體組成物

<150> EP 19190506.6

<151> 2019-08-07

<160> 115

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 40

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 2

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Ala Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
1 5 10 15

Arg Lys Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 3
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 3

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 4
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 4

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 5

<211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 5

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Pro Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 6
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 6

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 7
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 7

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Lys Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 8

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 8

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Lys Cys Glu
 35 40

<210> 9

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 9

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Asp Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 10
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 10

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Asp Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 11
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 11

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys

35

40

<210> 12
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 12

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 13
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 13

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 14
 <211> 40
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 14

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys His Arg Cys Glu
 35 40

<210> 15

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 15

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys Lys
 35 40

<210> 16

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 16

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Lys Cys Glu Lys
 35 40

<210> 17

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 17

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 18

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 18

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

20

25

30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 19

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 19

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 20

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 20

Gly Thr Asp Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 21
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 21

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 22
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 22

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 23
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 23

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Gln Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 24

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 24

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 25

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 25

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys

1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 26
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 26

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 27
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 27

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Lys Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 28
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 28

Lys Lys Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 29
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 29

Lys Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 30

<211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 30

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 31
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 31

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Lys Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 32
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 32

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 33

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 33

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Lys Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 34

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 34

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Lys Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 35
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 35

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Lys Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 36
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 36

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Lys Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu

35

40

<210> 37

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 37

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Lys Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 38

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 38

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Lys Arg Cys Glu
 35 40

<210> 39

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 39

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 40

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 40

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 41

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 41

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Lys Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 42

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 42

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Lys Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 43

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 43

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

20

25

30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 44

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 44

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 45

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 45

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Lys Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 46
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 46

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Lys Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 47
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 47

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 48
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 48

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 49

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 49

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 50

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 50

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys

1 5 10 15

Ser Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu

 35 40

<210> 51
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 51

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Lys Val Cys

1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu

 35 40

<210> 52
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 52

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Lys His Val Cys

1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 53
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 53

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Lys Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 54
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 54

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Lys Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 55

<211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 55

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 56
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 56

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Lys Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 57
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 57

Gly Thr Asn Glu Cys Lys Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 58

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 58

Asn Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Arg Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 59

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 59

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 60
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 60

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 61
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 61

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys

35

40

<210> 62

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 62

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 63

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 63

Gly Thr Asn Lys Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 64

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 64

Gly Lys Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 65

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 65

Lys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 66

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 66

Gly Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35

<210> 67
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 67

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gly
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 68
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 68

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Asp Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

20

25

30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 69

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 69

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 70

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 70

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 71
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 71

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 72
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 72

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 73
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 73

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 74

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 74

Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
 1 5 10 15

Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 75

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 75

Ala Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val

1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe

 20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu

 35 40

<210> 76
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 76

Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg

1 5 10 15

Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu

 20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu

 35

<210> 77
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 77

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys

1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 78
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 78

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 79
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 79

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Ala Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 80

<211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> GTNECLDNLG GCSHVCRCLK IGYECLCPDG FQLVAQRRCE

<400> 80

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Lys Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 81
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 81

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 82
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 82

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 83

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 83

Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg Asp
 1 5 10 15

Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val
 20 25 30

Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35

<210> 84

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 84

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 85
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 85

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 86
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 86

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys

35

40

<210> 87

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 87

Gly Trp Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 88

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 88

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 89

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 89

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 90

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 90

Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys Arg
1 5 10 15

Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu
 20 25 30

Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 91

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 91

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 92

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 92

Ala Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val
 1 5 10 15

Cys Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe
 20 25 30

Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 93

<211> 41

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 93

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln

20

25

30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 94

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 94

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 95

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 95

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Lys Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 96
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 96

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 97
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 97

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Lys
 35 40

<210> 98
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 98

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 99

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 99

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 100

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 100

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys

1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 101

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 101

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Lys Ile Lys Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 102

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 102

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Lys Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
35 40

<210> 103
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 103

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 104
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的

<400> 104

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu Lys
35 40

<210> 105

<211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 105

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu Lys
 35 40

<210> 106
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 106

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Lys Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 107
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的

<400> 107

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 108

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 108

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 109

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 109

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Ile Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 110

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 110

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser Tyr Val Cys
 1 5 10 15

Asn Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 111

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 111

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp His Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu

35

40

<210> 112

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 112

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Lys Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 113

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 113

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
 1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Lys
 20 25 30

Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 114

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 114

Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp Asn Leu Gly Gly Cys Ser His Val Cys
1 5 10 15

Arg Asp Leu Glu Ile Gly Tyr Glu Cys Leu Cys Pro Glu Gly Phe Gln
 20 25 30

Leu Val Ala Lys Arg Arg Cys Glu
 35 40

<210> 115

<211> 29

<212> PRT

<213> 智人

<400> 115

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種醫藥組成物，其包括：

- a) 0.5-100 mg EGF(A)衍生物，
- b) 20-1000 mg，諸如50-600 mg，的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及其中所述N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之賦形劑之至少90 w/w %，諸如至少95 w/w %。

【請求項2】如請求項1之醫藥組成物，其中該組成物包括潤滑劑，諸如硬脂酸鎂或二二十二酸甘油酯。

【請求項3】如請求項1或2之醫藥組成物，其係由以下組成：

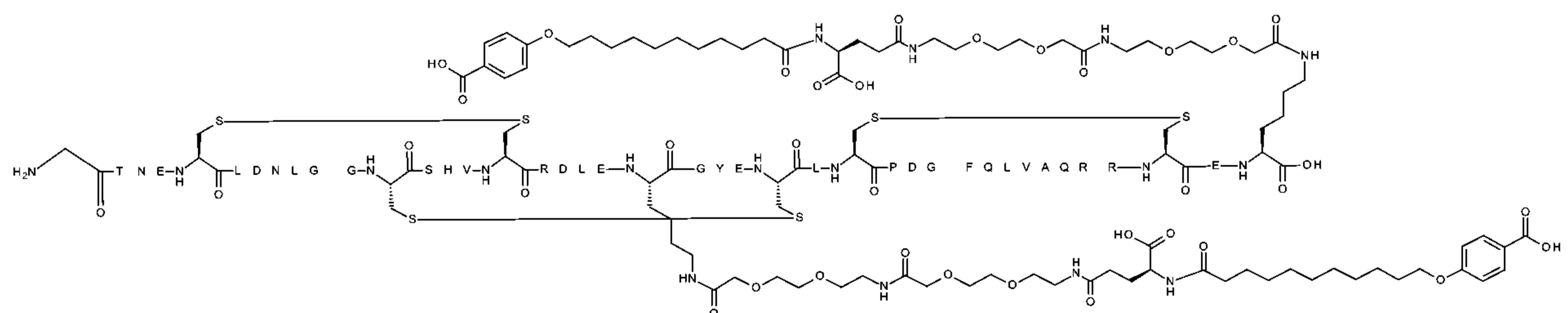
- a) EGF(A)衍生物
- b) N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽，及
- c) 至少一潤滑劑。

【請求項4】如請求項1或2之醫藥組成物，其中N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽佔該組成物之至少70 w/w %。

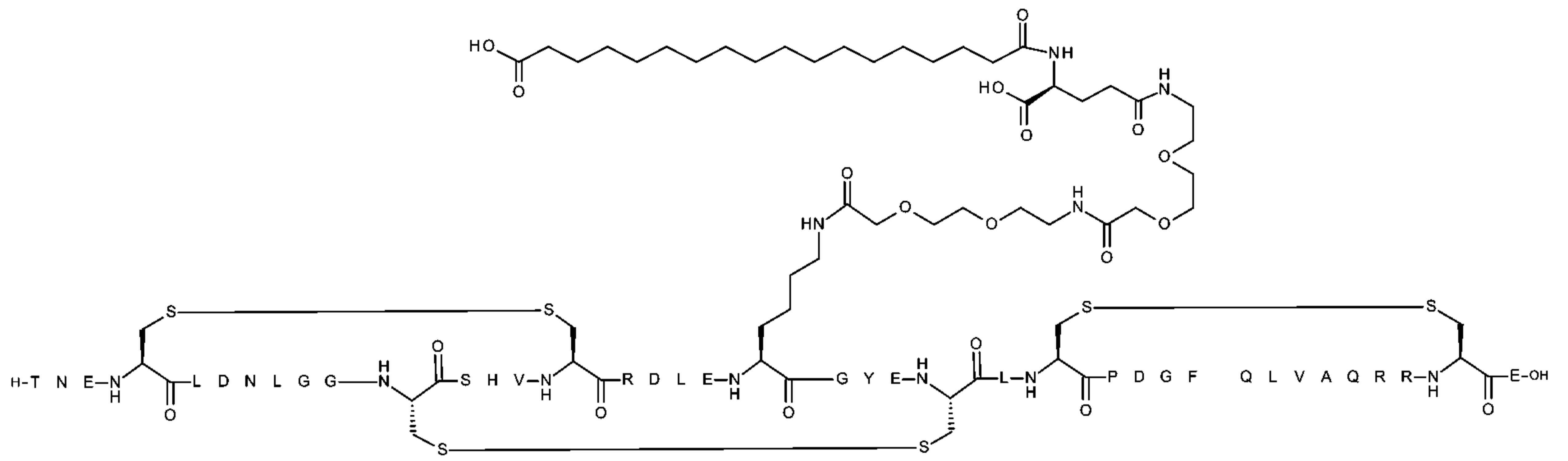
【請求項5】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該組成物於每100 mg的N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽包括1至10 mg硬脂酸鎂。

【請求項6】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該EGF(A)衍生物係選自下列EGF(A)衍生物群：# 31、95、128、133、143、144、150、151、152及153，其具有以下結構：

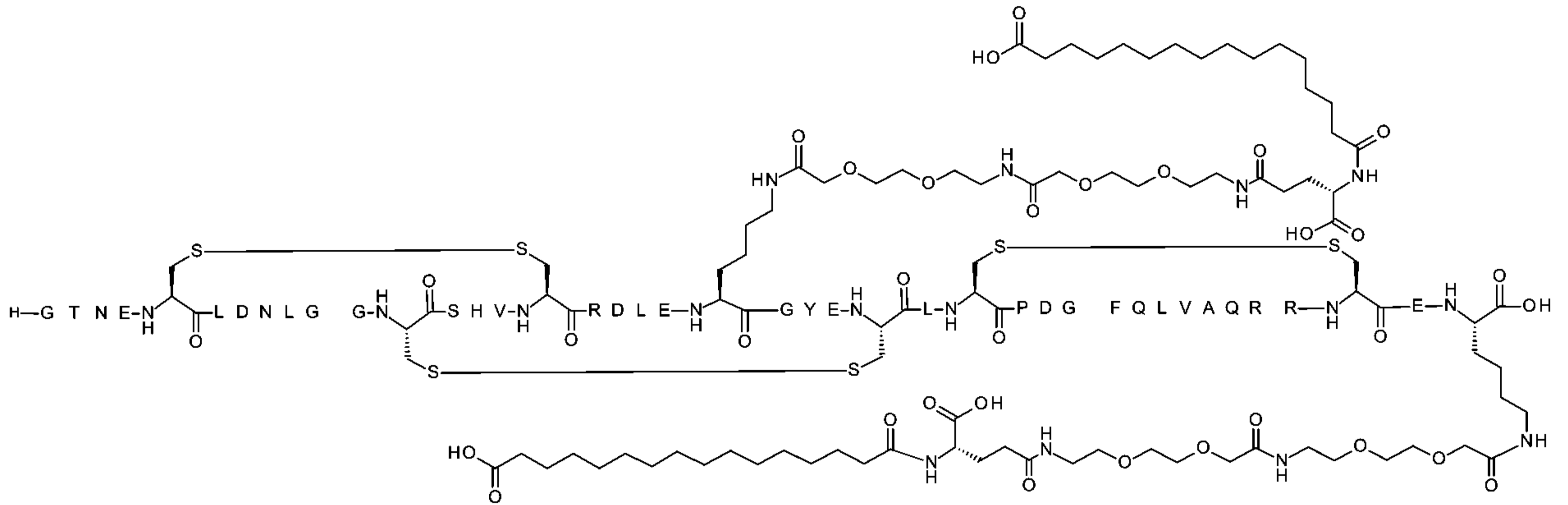
31



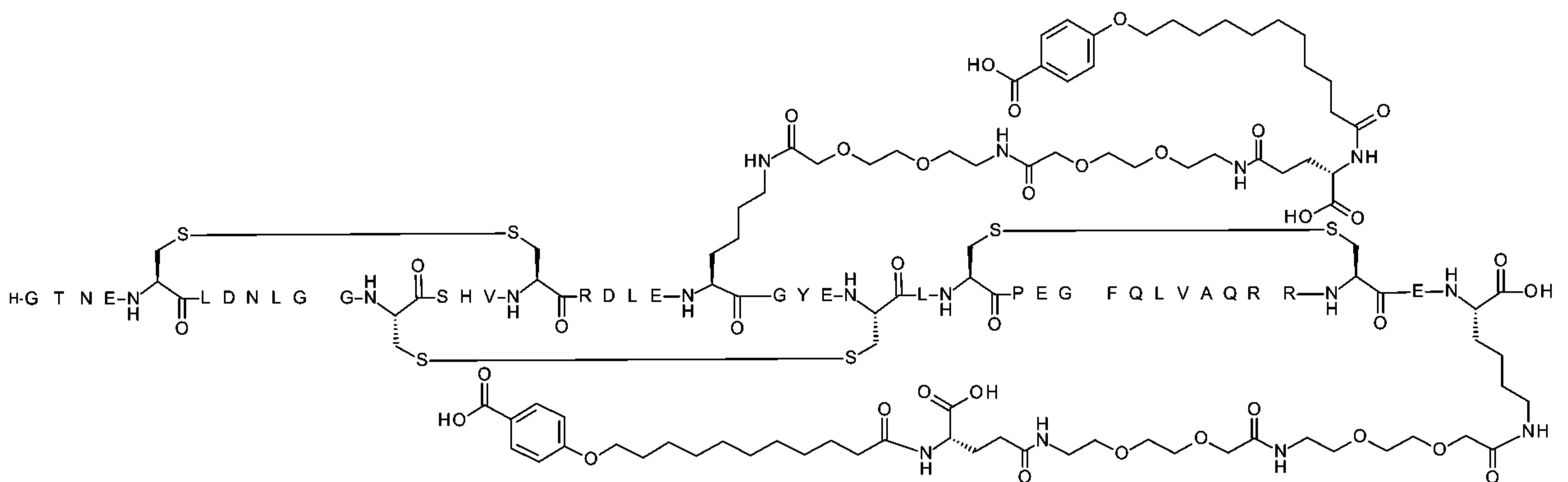
95



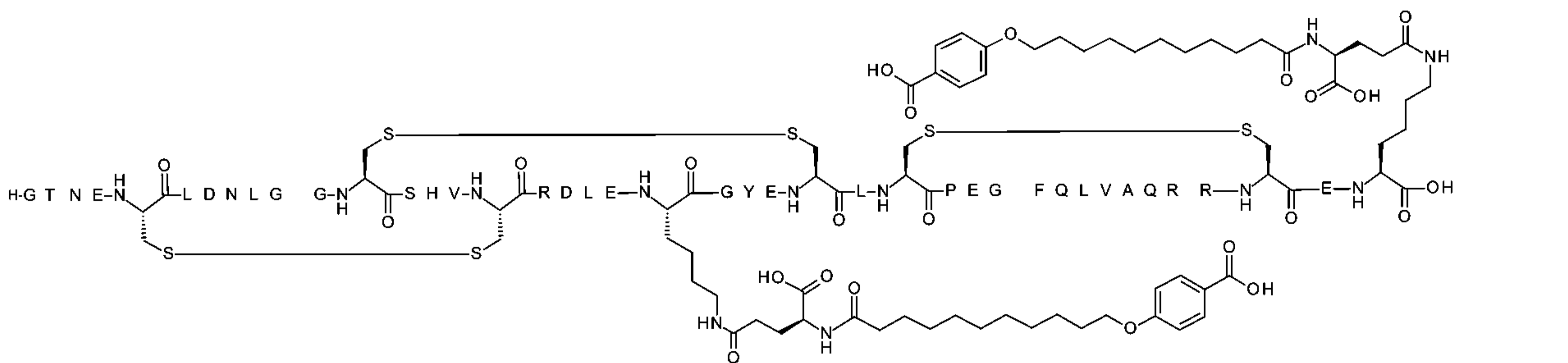
128



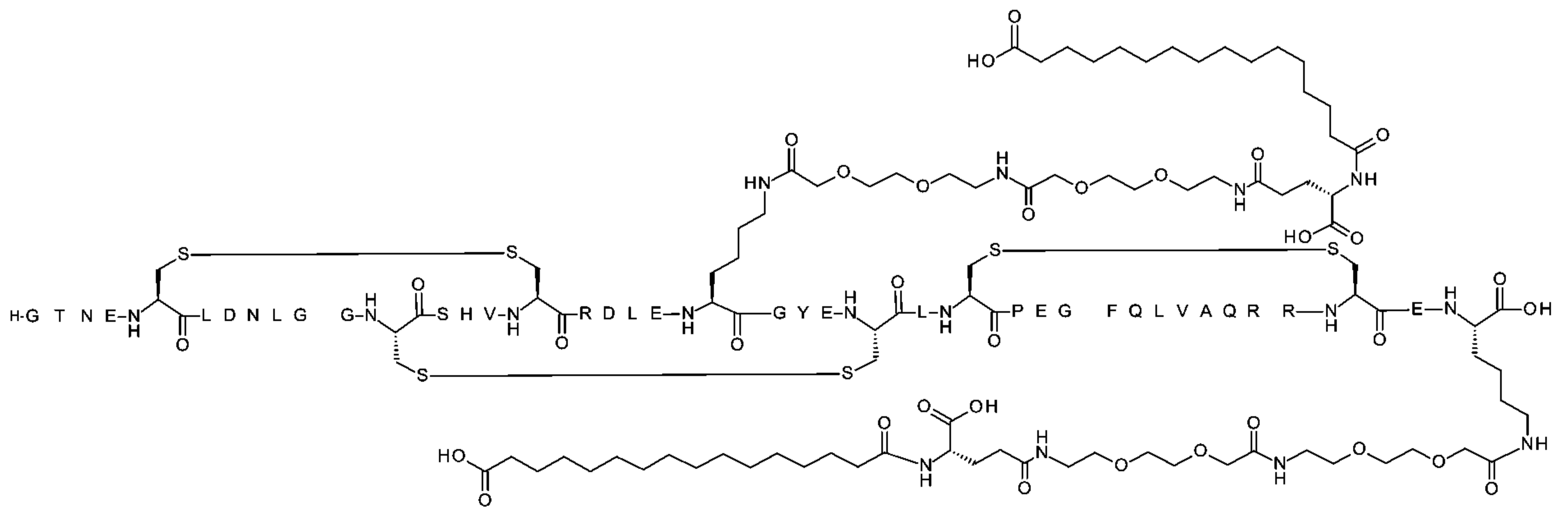
133



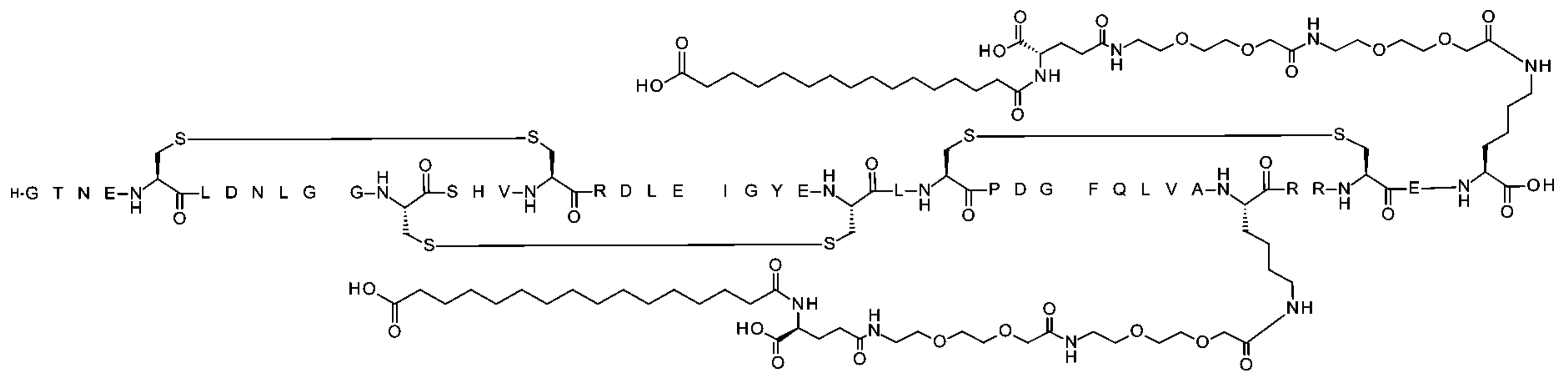
143



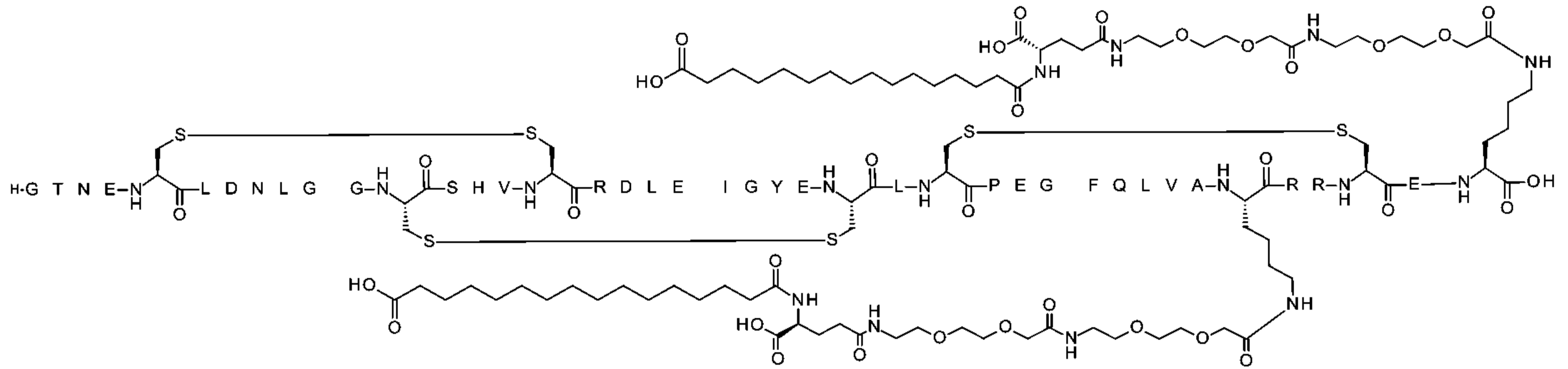
144



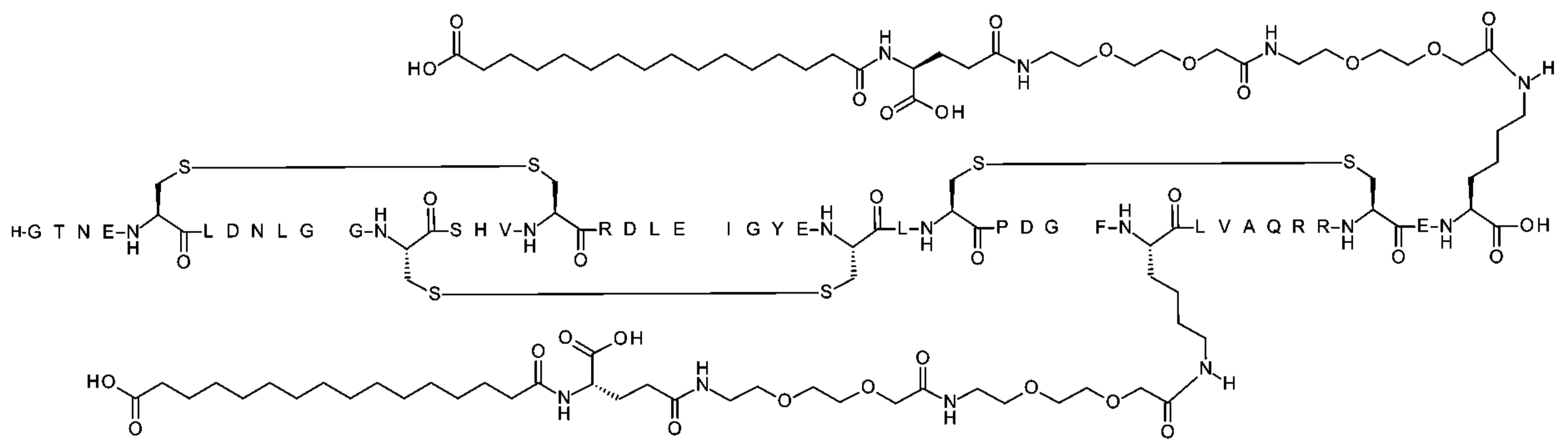
150



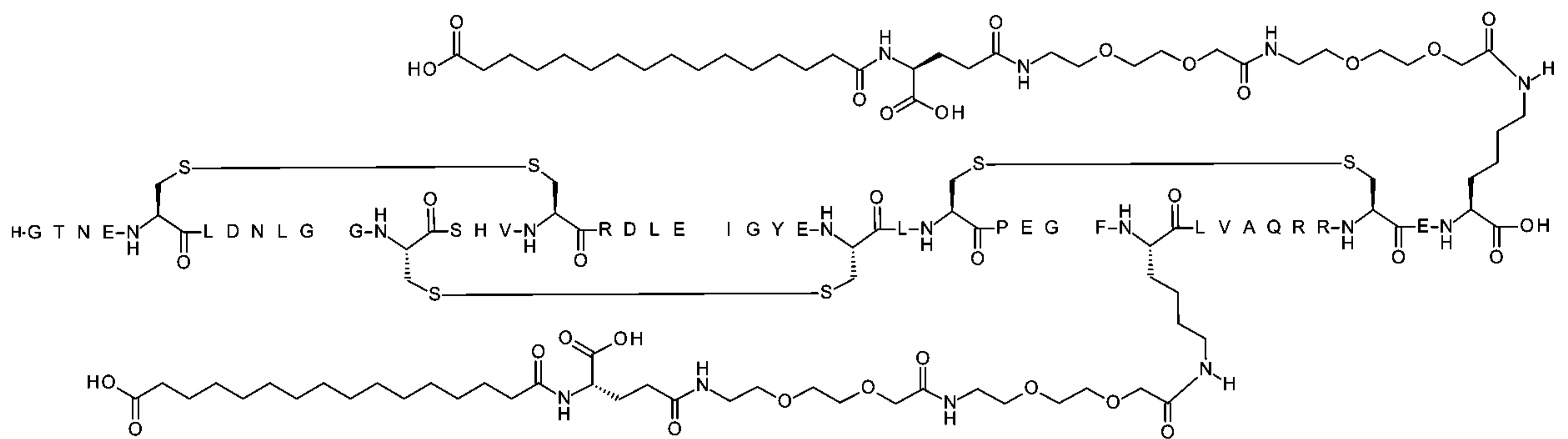
151



152



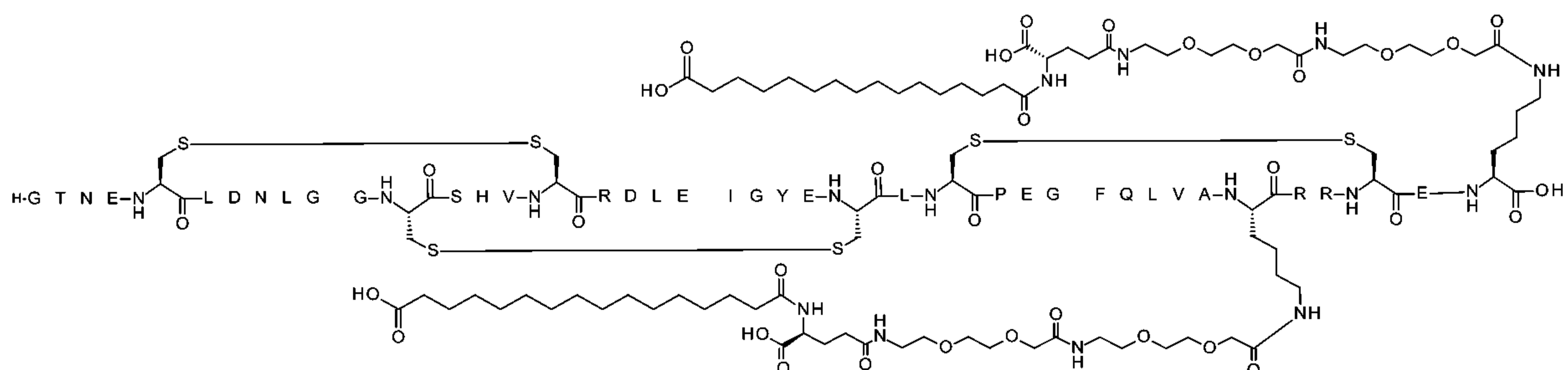
153



及

【請求項7】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽為N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸鈉(SNAC)。

【請求項8】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該EGF(A)衍生物為



【請求項9】如請求項1或2之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

- a) 5-100 mg的EGF(A)衍生物，
- b) 50-1000 mg的SNAC，及
- c) 0.5-50 mg潤滑劑。

【請求項10】如請求項1或2之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

- a) 5-100 mg的EGF(A)衍生物，
- b) 100-800 mg的SNAC，及
- c) 1至40 mg硬脂酸鎂。

【請求項11】如請求項8之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

- a) 20-100 mg的EGF(A)衍生物，
- b) 100-600 mg的SNAC，及
- c) 1-30 mg潤滑劑。

【請求項12】如請求項8之醫藥組成物，其中一劑量單元包括：

- a) 20-100 mg的EGF(A)衍生物，
- b) 100-600 mg的SNAC，及
- c) 每100 mg N-(8-(2-羥苯甲醯基)胺基)辛酸之鹽中之1至25 mg，諸如1至10 mg，諸如2至5 mg或諸如2至3 mg硬脂酸鎂。

【請求項13】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該組成物為用於口服之固體組成物，諸如錠劑。

【請求項14】一種用於醫藥中的如請求項1-13中之任一項之醫藥組成物。

【請求項15】一種用於i)改良脂質參數及/或(ii)預防及/或治療心血管疾病之方法中的如請求項1-13中之任一項之醫藥組成物。