



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106975 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099114877

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K47/48 (2006.01)

A61K38/33 (2006.01)

A61K38/16 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/08 美國

12/463374

(71)申請人：上海泰飛爾生化技術有限公司 (中國大陸) SHANGHAI TECHFIELDS BIOCHEM CO. LTD. (CN)

中國大陸

於崇曦 (美國) YU, CHONGXI (US)

美國

(72)發明人：於崇曦 YU, CHONGXI (US)；徐麗娜 XU, LINA (CN)；陳玉華 CHEN, YUHUA (CN)；嚴彬冰 YAN, BINBING (CN)；塗仕前 TU, SHIQIAN (CN)

(74)代理人：張淑貞

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：2 共 399 頁

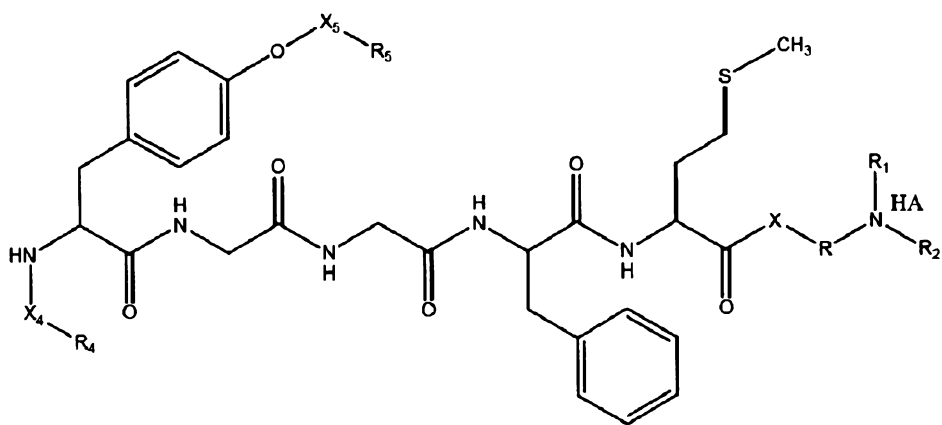
(54)名稱

具有快速透皮速度的多肽及多肽相關化合物的前藥組合物

HIGH PENETRATION PRODRUG COMPOSITIONS OF PEPTIDES AND PEPTIDE-RELATED COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供了新的多肽和多肽相關化合物的高穿透性組合物 (HPC) 或高穿透性前藥 (HPP) 的組合物，與其母藥相比，該組合物能以更高的穿透效率通過生物屏障。在通過生物屏障後，HPPs 能轉變為母藥或代謝物，因此用於可用母藥或代謝物治療的症狀。此外，HPPs/HPCs 可以到達母藥無法到達或實現足夠治療濃度的靶區域，因此可以實現新的治療。HPPs/HPCs 可以通過不同的給藥途徑給藥於對象，例如以高濃度局部給藥至症狀作用位元點，或系統給藥至生物對象後以更高速率進入體循環。本發明還提供從 N-端至 C-端固相合成多肽 HPPs/HPCs 的方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106975 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099114877

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl.：

A61K47/48 (2006.01)

A61K38/33 (2006.01)

A61K38/16 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/08 美國

12/463374

(71)申請人：上海泰飛爾生化技術有限公司 (中國大陸) SHANGHAI TECHFIELDS BIOCHEM CO. LTD. (CN)

中國大陸

於崇曦 (美國) YU, CHONGXI (US)

美國

(72)發明人：於崇曦 YU, CHONGXI (US)；徐麗娜 XU, LINA (CN)；陳玉華 CHEN, YUHUA (CN)；嚴彬冰 YAN, BINBING (CN)；塗仕前 TU, SHIQIAN (CN)

(74)代理人：張淑貞

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：2 共 399 頁

(54)名稱

具有快速透皮速度的多肽及多肽相關化合物的前藥組合物

HIGH PENETRATION PRODRUG COMPOSITIONS OF PEPTIDES AND PEPTIDE-RELATED COMPOUNDS

(57)摘要

本發明提供了新的多肽和多肽相關化合物的高穿透性組合物 (HPC) 或高穿透性前藥 (HPP) 的組合物，與其母藥相比，該組合物能以更高的穿透效率通過生物屏障。在通過生物屏障後，HPPs 能轉變為母藥或代謝物，因此用於可用母藥或代謝物治療的症狀。此外，HPPs/HPCs 可以到達母藥無法到達或實現足夠治療濃度的靶區域，因此可以實現新的治療。HPPs/HPCs 可以通過不同的給藥途徑給藥於對象，例如以高濃度局部給藥至症狀作用位元點，或系統給藥至生物對象後以更高速率進入體循環。本發明還提供從 N-端至 C-端固相合成多肽 HPPs/HPCs 的方法。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及可穿透一層或多層生物屏障的藥物組合物領域，以及使用該藥物組合物預防、診斷和/或治療人和動物體內的可用多肽或多肽相關化合物治療的症狀或疾病的方法。本發明還涉及使用這些藥物組合物篩選新藥候選物的方法，以及使用這些藥物組合物診斷生物對象的症狀的方法。還開發了從N末端向C末端合成多肽的HPP/HPC的方法。

【先前技術】

多肽是氨基酸以醯氨鍵相連形成的聚合物。多肽在生物系統中扮演各種角色。例如，多肽激素是激素中最大的一類，其在生物對象體內調控多種生物過程。在小鼠中注射入1納克的促甲狀腺激素釋放激素可使甲狀腺從血液中攝取的碘增加(R.L. Kisliuk, Principles of Medicinal Chemistry, 4th Ed., W.O. Foye, et al. Eds., Williams & Wilkins, 4th Ed. 1995, p. 606)。促吞噬肽(Thr-Lys-Pro-Arg)刺激噬菌作用並提高抗體依賴的細胞毒作用(V.A. Najjar, Mol. Cell. Biochem. 41, 1, 1981)。分離自腦和小腸的甲硫-腦啡肽(Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)與嗎啡作用相同，因為它們結合相同的受體且具有鎮痛活性(J.R. Jaffe and W.R. Martin, in Pharmacological Basis of Therapeutics, A.G. Gilman, et al., Eds., New York, Pergamon Press, 1990, p. 481)。其他多肽激素的實例包括，但不限於，催產素(Pierce et al., J. Biol. Chem. 199, 929, 1952)，加壓素(Kamm et al., J. Am. Chem. Soc. 50, 573, 1928)，血管緊張素(J.C. Garrison and M.J. Peach, in Pharmacological Basis of Therapeutics, A.G. Gilman, et al., Eds., New York, Pergamon Press, 1990, p. 749)，胃泌素(P.C. Emson and B.E.B. Sandberg, Annu. Rep. Med. Chem., 18, 31, 1983)，生長抑素(A.V. Schally, et al., Annu. Rev. Biochem., 47, 89, 1978)，強啡肽(M.G. Weisskopf, et al., Nature, 362, 423, 1993)，內皮素(A.M. Doherty, J. Med. Chem., 35, 1493, 1992)，促胰液素(E. Jorper, Gastroenterology, 55, 157, 1968)，降鈣素(M.V.L. Ray, et al., Biotechnology, 11, 64, 1993)，胰島素(F. Sanger, Br. Med. Bull., 16, 183, 1960)，以及感受態刺激肽(CSP)。

另一組多肽是抗微生物多肽，其已被發現在多種生物體中參與天然免疫(Reddy et al. 2004)。這些和其他的多肽吸引了許多關注，因為它們在治

療感染方面具有潛在的用途，特別是因為它們對那些對常規抗生素變得耐藥的細菌菌株經常都有效。一類公知的抗微生物多肽就是鰲肽素。另一類抗微生物多肽是組胺素（histatin）多肽及其衍生物。另一類抗微生物多肽是鐵調素（hepcidin），為對於肝臟表達的抗微生物肽其也被稱為LEAP-1。

另一類的多肽是鈣結合多肽，其特異性地與鈣化的表面結合。鈣結合肽的一個實例包括三氨基酸重複序列（X-Y-Z） n ，其中X是天冬氨酸、谷氨酸、天冬醯胺、丙氨酸或穀胺醯胺，Y和Z是丙氨酸、絲氨酸、蘇氨酸、磷酸絲氨酸、或磷酸蘇氨酸， n 是從1到40的數字。

遺憾的是，多肽和多肽相關的化合物會被蛋白分解酶迅速分解。當口服多肽和多肽相關化合物時，它們會在幾分鐘內被分解。多肽和多肽相關的化合物的其他系統給藥方式會帶來疼痛，而且在許多情況下為了治療慢性症狀需要經常拜訪醫生且花費昂貴。

因此，現有技術需要有可被有效和高效地遞送至某症狀（如：疾病）作用位元點的新型組合物，從而在預防、降低或治療症狀的同時減少副作用。

【發明內容】

本發明的一個方面提供高穿透性前藥（High Penetration Prodrug, HPP）或高穿透性組合物（High Penetration Composition, HPC），其含有通過連接物共價連接至轉運單元的功能性單元。除非特別指出，術語“HPP”和“HPC”在本發明中可單獨或共同使用，以及互相替換。

在某些實施方式中，HPP或HPC的功能單元含有作用劑（agent）的一部分（moiety），其中將該作用劑向生物對象有效和高效地遞送和/或使該作用劑穿過一層或多層生物屏障實現轉運是被期望的。

在某些實施方式中，功能單元可以是親水性的、親脂性的、或兩性的（即既親水又親脂）。例如，功能單元的親脂性可以是固有的，或通過將功能單元的親水部分轉化為親脂部分而獲得。

在某些實施方式中，HPP或HPC的功能單元含有多肽或多肽相關化合物的部分。多肽相關的化合物含有多肽結構，多肽代謝物結構，或作用劑的結構，該作用劑在HPP或HPC穿透一層或多層生物屏障後可以被代謝成多肽或多肽代謝物。多肽相關的化合物進一步包括多肽或多肽代謝物的類似物或類比物（mimic），或在HPP或HPC穿透一層或多層生物屏障後可以被代謝

成多肽或多肽代謝物的類似物或模擬物的作用劑。多肽的實例包括，但不限於，多肽激素（例如，促甲狀腺激素釋放激素、促吞噬肽（Thr-Lys-Pro-Arg）、蛋氨酸-腦啡肽（Tyr-Gly-Gly-Phe-Met）、催產素、血管緊張素、胃泌素、生長抑素、強啡肽、內皮素、促胰液素、降鈣素、和胰島素），腸抑素（如，Val-Pro-Asp-Pro-Arg（VPDPR）、Val-Pro-Gly-Pro-Arg（VPGPR），和Ala-Pro-Gly-Pro-Arg（APGPR）），黑皮素II（cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH），阿片肽（如，蛋氨酸-腦啡肽（H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH）、亮氨酸-腦啡肽（H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH），H-Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Met(O)-OL，和H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH），神經肽、生物鹼、抗炎多肽、抗微生物多肽（如，感受態刺激肽、組胺素、鐵調素及其衍生物），鈣結合多肽、調節多肽（regulation peptides）、多肽疫苗，和多肽模擬物（如， α 螺旋模擬物和 β 折疊模擬物）。

在某些實施方式中，HPP或HPC的轉運單元含有可質子化的胺基，其可促進或提高HPP或HPC穿過一層或多層生物屏障進行轉運。在某些實施方式中，可質子化的胺基可在HPP或HPC穿透的生物屏障的pH值基本上被質子化。在某些實施方式中，該胺基可以可逆地被質子化或去質子化。

在某些實施方式中，連接物可共價連接HPP或HPC的功能單元與轉運單元，該連接物含有在HPP或HPC穿過一層或多層生物屏障後可被切斷的鍵。該可切斷的鍵包括，例如，共價鍵、醚鍵、硫醚鍵、醯胺鍵、酯鍵、硫酯鍵、碳酸鍵、氨基甲酸酯鍵、磷酸酯鍵或肟鍵。

本發明的另一個方面涉及藥物組合物，其含有至少一種多肽或多肽相關化合物的HPP或HPC以及藥學可接受的載體。

本發明的另一個方面涉及使用多肽或多肽相關化合物的HPP或HPC穿透生物屏障的方法。

本發明的另一個方面涉及使用多肽或多肽相關化合物的HPP或HPC診斷生物對象中症狀的發生、發展、或好轉的方法。在某些實施方式中，該HPP（或HPC）或其功能單元是可測的。在某些實施方式中，該HPP/ HPC或該HPP/ HPC的功能單元本身是可測的、或被可測的標記物標記，或軛合。

本發明的另一個方面涉及篩選功能單元、連接物、或轉運單元以獲得所期望的特質的方法。

本發明的另一個方面涉及通過將本發明的組合物給藥至生物對象，在生物對象中預防、緩解、或治療某症狀的方法。在某些實施方式中，該方

法涉及通過將治療有效量的多肽HPP/HPC，或其藥物組合物給藥至生物對象，在生物對象中治療可被多肽或多肽相關化合物治療的症狀的方法，在某些實施方式中，用該方法可治療的症狀包括，但不限於，疼痛、受傷、炎症相關症狀、微生物相關的症狀、神經肽相關的症狀、激素相關的症狀、腫瘤、血壓異常、肥胖、腦損傷、過敏、男性和女性性功能障礙、腫瘤轉移、和其他與下列狀態相關的症狀：促吞噬肽、產前、產後、抗阿爾茲海默症作用、抗利尿作用、鈣動態平衡、黑素細胞、激素釋放、血小板聚集、中樞神經作用和噬菌作用。

在某些實施方式中，HPP或HPC的藥物組合物可通過多種途徑給藥於生物對象，包括，但不限於，口服途徑、腸道途徑、口腔途徑、鼻腔途徑、外用途徑、直腸途徑、陰道途徑、氣霧劑途徑、透粘膜途徑、上皮途徑、經皮途徑、外皮途徑、眼部途徑、肺部途徑、皮下途徑、和/或注射給藥途徑。在某些優選的實施方式中，HPP的藥物組合物可通過口服、經皮、外用、皮下和/或注射途徑給藥。

根據本發明的優點，且不欲被任何特定機制限制，可在症狀位點(病症部位)局部給於治療有效量的HPP或HPC，以較低劑量到達局部更高濃度。本發明的優點還包括，例如，避免系統給藥、減少副作用（如，注射疼痛、胃腸道/腎反應、或其他副作用），以及由於HPP、HPC或活性物質在局部的高濃度而帶來的可能的新治療方式。本發明的優點進一步包括，例如，HPP或HPC對生物對象的系統給藥可更快和更有效率地實現生物利用度、穿透難以跨越的生物屏障（如，血腦屏障），以及由於穿透該類生物屏障所帶來的對新適應症的治療方法。

【實施方式】

I. 多肽或多肽相關化合物的高穿透性的前藥（HPP）或高穿透性的組合物（HPC）的結構

本發明的一方面涉及高穿透性的前藥（HPP）或高穿透性的組合物（HPC）。術語“高穿透性的前藥”或“HPP”或“高穿透性的組合物”或“HPC”在本發明中指含有通過連接物共價連接的功能單元和轉運單元的組合物。

HPP/HPC的功能單元含有母藥的一部分並具有以下性質：1）將母藥或HPP/HPC遞送入生物對象和/或將母藥轉運過某生物屏障；2）該HPP/HPC可穿透或跨越生物屏障；以及3）該HPP/HPC可被裂開從而使母藥的一部分

轉化為母藥或母藥的代謝物。

在某些實施方式中，功能單元可以是親水性的、親脂性的、或兩性的（即既親水又親脂）。該功能單元的親脂性部分可以是固有的，或通過將功能單元的一個或多個親水性部分轉化為親脂性部分而獲得。例如，功能單元的親脂性部分可通過將功能單元的一個或多個親水性基團通過有機合成轉化為親脂性基團。親水性基團的實例包括，但不限於，羧基、羥基、巰基、胺基、磷酸鹽/磷酸酯、和羰基。通過改性這些親水性基團生成的親脂性部分包括，但不限於，醚、硫醚、酯、硫酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、醯胺、磷酸酯和胍。在某些實施方式中，功能單元可通過乙醯化實現親脂性。在某些實施方式中，功能單元可通過酯化實現親脂性。

在某些實施方式中，HPP或HPC的母藥可選一大類多肽和多肽相關化合物。多肽或多肽相關化合物的部分可以被進一步如上文所述的方法轉化為親脂性部分。在本申請中使用的術語“多肽HPP/HPC”是指一種多肽或多肽相關化合物的一種HPP或HPC。在本申請中使用的術語“多肽HPPs/HPCs”是指多種多肽或多肽相關化合物的多種HPP或HPC。

本領域中多肽是公知的，並可用於多種症狀。在本申請中，多肽是指氨基酸的序列，其中序列長度為約2到約50個氨基酸。例如，多肽可以含有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或更多的氨基酸。多肽可以既含有D型氨基酸和/或L型氨基酸。

氨基酸是一種含有胺基和羧基官能團的化合物。與羧基官能團中的羰基相鄰接的碳原子被稱為 α -碳，在 α -碳上鍵合有支鏈的被稱為 α -氨基酸。在氨基與支鏈都與 α -碳相連的氨基酸中，從羰基碳開始，碳原子按順序標記為 α 、 β 、 γ 等。氨基基團與 β 或 γ -碳相連的氨基酸被分別稱為 β 或 γ 氨基酸等。

α 氨基酸是氨基和羧基與同一個碳原子（ α -碳）鍵合的氨基酸。 α -碳距離羧酸酯基團一個原子。 α 氨基酸具有結構式1的結構：



結構式1

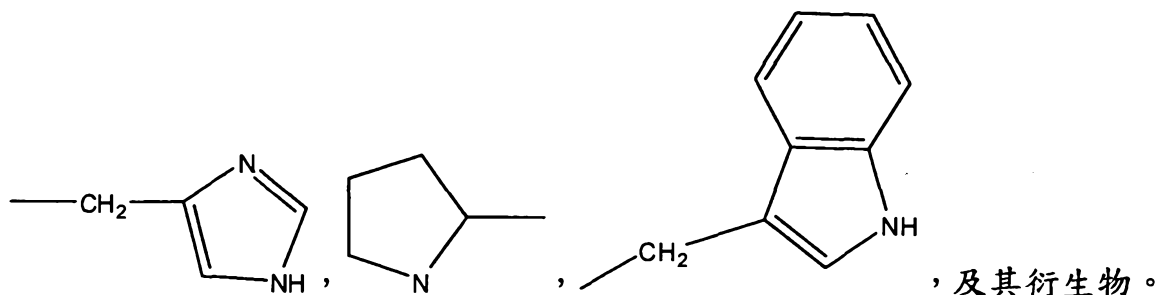
包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

R'選自下組：取代和未取代的咪唑基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的羧基、取代和未取代的醯胺基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和

未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的烴羰基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的芳基、以及取代和未取代的雜芳基。

在某些實施方式中，氨基酸具有結構式1，包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

R'選自下組：H-，CH₃，HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-，H₂N-CO-CH₂-，HOOC-CH₂-，HS-CH₂-，H₂N-CO-(CH₂)₂-，HS-(CH₂)₂-，HOOC-(CH₂)₂-，CH₃-CH₂-CH(CH₃)-，(CH₃)₂CH-CH₂-，H₂N-(CH₂)₄-，CH₃-S-(CH₂)₂-，苯基-CH₂-，HO-CH₂-，CH₃-CH(OH)-，4-OH-苯基-CH₂-，CH₃-CH(CH₃)-，



α 氨基酸的實例包括，但不限於，丙氨酸 (Ala)，精氨酸 (Arg)，天冬醯胺 (Asn)，天冬氨酸 (Asp)，半胱氨酸 (Cys)，谷氨酸 (Glu)，穀氨醯胺 (Gln)，甘氨酸 (Gly)，組氨酸 (His)，同型半胱氨酸 (Hcy)，同型絲氨酸 (Hse)，異亮氨酸 (Ile)，亮氨酸 (Leu)，賴氨酸 (Lys)，甲硫氨酸(蛋氨酸, Met)，正亮氨酸 (Nle)，正纈氨酸 (Nva)，鳥氨酸 (Orn)，青黴胺 (Pen)，苯丙氨酸 (Phe)，脯氨酸 (Pro)，絲氨酸 (Ser)，酪氨酸 (Thr)，蘇氨酸 (Trp)，色氨酸 (Tyr)，纈氨酸 (Val)，焦谷氨酸 (pGLU)，二硝基苄基化的賴氨酸 (dnp-LYS)，磷酸化的蘇氨酸 (pTHR)，磷酸化的絲氨酸 (pSER)，磷酸化的酪氨酸 (pTYR)，瓜氨酸 (CIT)，N-甲基化的丙氨酸 (nme-ALA)，N-甲基化的異亮氨酸 (nme-ILE)，N-甲基化的亮氨酸 (nme-LEU)，N-甲基化的苯丙氨酸 (nme-PHE)，N-甲基化的纈氨酸 (nme-VAL)，N-甲基化的絲氨酸 (nme-SER)，N-甲基化的蘇氨酸 (nme-THR)，N-甲基化的酪氨酸 (nme-TYR)， α 氨基丁酸 (alpha-ABA)，異天冬氨酸 (iso-ASP)，乙醯化的賴氨酸 (Ac-LYS)，2-甲基丙氨酸 (2-Me-ALA) 和草氨酸 (OXA)。

β 氨基酸是氨基基團與 β 碳鍵合的氨基酸， β 碳是遠離羧酸酯基團的第二個碳原子。 β 氨基酸的實例包括，但不限於， β -丙氨酸 (β -Ala)， β -精氨酸 (β -Arg)， β -天冬醯胺 (β -Asn)， β -天冬氨酸 (β -Asp)， β -半胱氨酸 (β -Cys)，

β -谷氨酸(β -Glu), β -穀氨醯胺(β -Gln), β -組氨酸(β -His), β -異亮氨酸(β -Ile), β -亮氨酸(β -Leu), β -賴氨酸(β -Lys), β -甲硫氨酸(β -Met), β -苯丙氨酸(β -Phe), β -脯氨酸(β -Pro), β -絲氨酸(β -Ser), β -酪氨酸(β -Thr), 蘇氨酸(Trp), 色氨酸(Tyr), 和 β -纈氨酸(β -Val)。

γ 氨基酸是氨基基團與 γ 碳鍵合的氨基酸， γ 碳是遠離羧酸酯基團的第三個碳原子。 γ 氨基酸的實例包括，但不限於， γ -谷氨酸(γ -GLU)。

多肽相關化合物可含有多肽結構，多肽代謝物結構，或可在HPP/HPC穿透一層或多層生物屏障後被代謝成多肽或多肽代謝物的作用劑的結構。多肽相關化合物進一步包括多肽或多肽代謝物的類似物或模擬物，或一種在HPP/HPC穿透一層或多層生物屏障後可以被代謝成多肽或多肽代謝物的類似物或模擬物的作用劑。

多肽和多肽相關化合物的實例包括，但不限於，多肽激素、神經肽、生物鹼、抗微生物多肽、抗炎多肽、多肽毒素、調節多肽、鈣結合多肽、多肽疫苗，和多肽模擬物。

多肽激素是一類在活的動物體內具有內分泌功能的多肽。多肽激素在植物中也有發現，在細胞對細胞交流和植物防禦方面具有重要的作用。多肽激素可由各種器官和組織產生，例如，心臟(心房利鈉肽(ANP)，心房利鈉因數(ANF))、胰(如，胰島素、腸抑素、生長抑素)，胃腸道(膽囊收縮素、胃泌素(如，胃泌素-34、胃泌素-17和胃泌素-14)、阿片肽(如，蛋氨酸-腦啡肽、亮氨酸-腦啡肽、H-Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Met(O)-OL，和H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH)，膽囊收縮素，促胰液素，促胃動素，血管活性腸肽，和腸高血糖素)，脂肪組織儲備(如，瘦素)，垂體(如，黃體生成素、卵泡刺激素、催乳素、促腎上腺皮質激素(ACTH)、生長激素、抗利尿激素、催產素、黑皮素(如，黑皮素II))，甲狀腺(如，降鈣素)，脾(如，促吞噬肽)，腦(如，催產素、強啡肽)，肝臟(如，血管緊張素，血管緊張素I和血管緊張素II)，內皮(如內皮素)。多肽激素的其他實例包括，不限於，促甲狀腺釋放激素(TRH)和緩激肽。

神經多肽是在神經組織中發現的多肽，其參與調控和信號轉導過程。神經多肽的實例包括，但不限於，神經遞質(如，N-乙醯基天冬醯谷氨酸、胃泌素、膽囊收縮素、神經肽Y、加壓素、催產素、促胰液素、P物質、生長抑素、血管活性腸肽(VIP)、阿片肽(如腦啡肽、強啡肽、內啡肽)、甘丙肽、神經降壓素、TRH、心房利鈉肽。

生物鹼是通常來自於植物、真菌和某些動物如甲殼類動物的多肽。生物鹼參與生物抵禦其他生物的吞噬。生物鹼的實例包括，但不限於，麥角胺（ergotamine）、攀打胺（pandamine）、強啡肽A-（1-8）-八肽、Nβ-(D-Leu-D-Arg-D-Arg-D-Leu-D-Phe)-納曲胺（naltrexamine）。

抗微生物多肽是抑制微生物如細菌細胞、真菌和原生動物等生長的多肽。抗微生物多肽包括，但不限於，枯草桿菌肽、短桿菌肽、鱚氨酸素、感受態刺激多肽、蠶肽素、組胺素及其衍生物。

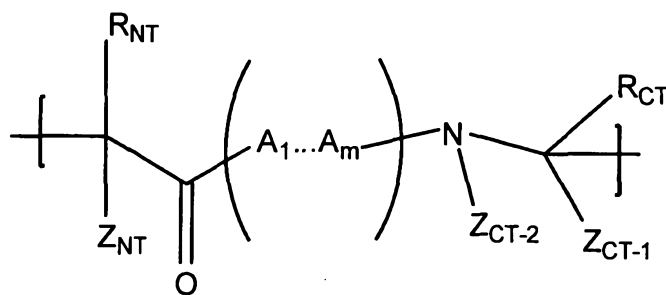
抗炎多肽的實例是具有Seq ID: 47、Seq ID: 48、和Seq ID: 49（表A）的序列的多肽。

多肽毒素是有毒的多肽。多肽毒素的實例有陰暗擬隙蛛毒素（palutoxins）、漏斗網蛛毒素（agatoxin）和短全漏斗蛛毒素（curtatoxin）。

調節多肽是在生物對象中調節一種或多種過程的多肽。調節多肽的實例包括，但不限於，鵝肌肽和肌肽。

多肽和多肽相關的化合物的其他實例包括鈣結合多肽、多肽疫苗[如，p45（IEIGLEGKGFEP TLE ALFGK）和p210（KTTKQSFDLS VKAQY KKNKH）]和多肽模擬物（如，α-螺旋模擬物和β-折疊模擬物）。

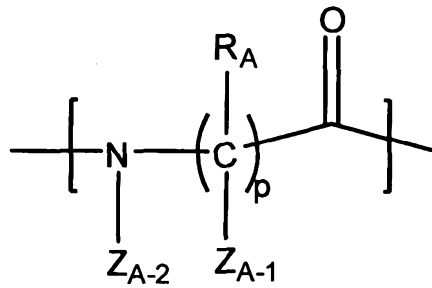
在某些實施方式中，多肽HPP/HPC的功能單元包括具有結構式F-1的結構的部分：



結構式F-1

包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

每個A₁-A_m獨立地選自下組：2-萘基丙氨酸、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的雜芳基殘基和結構式A：



結構式A

每個 A_1 - A_m 的 p 都是獨立選擇的整數；

每個 A_1 - A_m 的每個碳原子上的 Z_{A-1} ，每個 A_1 - A_m 的 Z_{A-2} ， Z_{NT} ， Z_{CT-1} ，和 Z_{CT-2} 是獨立地選自下組：H， CH_3 ， C_2H_5 ， C_3H_7 ， CF_3 ， C_2F_5 ， C_3F_7 ，取代和未取代的烴基，取代和未取代的多氟烴基，和取代和未取代的鹵代烴基；

每個 A_1 - A_m 的每個碳原子上的 R_A ， R_{NT} ，和 R_{CT} ，是選自下組：H、取代和未取代的咪唑基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的羧基、取代和未取代的醯胺基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的烴羰基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的芳基、以及取代和未取代的雜芳基；

當 A_1 - A_m 的 p 是不小於2的整數時，每個碳原子上的 R_A 可以相同或不同，每個碳原子上的 Z_{A-1} 可以相同或不同；

在肽鏈上的氨基和羧基官能團可以進一步形成內醯胺橋；以及
 巰基可以進一步形成二硫鍵。

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC的功能單元包括一部分具有選自前述定義的結構式F-1的結構，並包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中 A_1 - A_m 的 R_A 可以通過乙醯化或酯化進一步親脂化。

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC的功能單元包括一部分具有選自前述定義的結構式F-1的結構，包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中 m 選自由0，1，2，3，4，5，6，7，8，9，10，11，12 和100組成的組。

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC的功能單元包括一部分具有選自前述定義的結構式F-1的結構，包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中 p 是1，2或3。

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC的功能單元包括一部分具有選自前述定義的結構式F-1的結構，包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

p是1, 2或3;

每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 Z_{A-1} , 每個 A_1-A_m 的 Z_{A-2} , Z_{NT} , Z_{CT-1} , 和 Z_{CT-2} 是獨立地選自下組: H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , 取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的多氟烴基、和取代和未取代的鹵代烴基;

每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 R_A , R_{NT} , 和 R_{CT} 是選自下組: H、取代和未取代的咪唑基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的羧基、取代和未取代的醯胺基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氮基、取代和未取代的烴羰基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的芳基、以及取代和未取代的雜芳基;

當 A_1-A_m 的p是不小於2的整數時, 每個碳原子上的 R_A 可以相同或不同, 每個碳原子上的 Z_{A-1} 可以相同或不同;

在肽鏈上的氨基和羧基官能團可以進一步形成內醯胺橋; 以及
巯基可以進一步形成二硫鍵。

在本發明中, “藥學可接受的鹽”是指在對象體內可安全應用的本發明的化合物的鹽。藥學可接受的鹽包括本發明的化合物所存在的酸性基團或鹼性基團的鹽。藥學可接受的酸性鹽包括, 但不限於, 鹽酸鹽, 溴化氫鹽, 碘化氫鹽, 硝酸鹽, 硫酸鹽, 硫酸氫鹽, 磷酸鹽, 酸式磷酸鹽, 異煙酸酯鹽, 醋酸鹽, 乳酸鹽, 水楊酸鹽, 檸檬酸鹽, 酒石酸鹽, 泛酸鹽, 酸式酒石酸鹽, 抗壞血酸鹽, 琥珀酸鹽, 馬來酸鹽, 龍膽根素酯鹽 (gentisinate), 延胡索酸鹽, 葡萄糖酸鹽, 葡萄糖醛酸鹽 (glucaronate), 糖酸鹽, 甲酸鹽, 安息香酸鹽, 谷氨酸鹽, 甲基磺酸鹽, 乙基磺酸鹽, 苯磺酸鹽, 對甲苯磺酸鹽和雙羥萘酸鹽 (例如: 1,11-亞甲基-二-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。本發明的某些化合物可與各種氨基酸形成藥學可接受的鹽。適用的鹼性鹽包括, 但不限於, 鋁鹽、鈣鹽、鋰鹽、鎂鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽、和二乙醇胺鹽。關於藥學可接受的鹽的綜述可參見BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1 - 19 (1977), 其以參考方式合併於此。

在本發明中, 除非另有說明, 術語“烴基”是指含支鏈或無支鏈的、飽和或不飽和的、單價或多價的碳氫基團, 包括飽和烴基、烯基和炔基。烴基的實例包括, 但不限於, 甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、叔

丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、異丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、異丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基、十一碳炔基、十二碳炔基、亞甲基、亞乙基(ethylene)、亞丙基(propylene)、亞異丙基(isopropylene)、亞丁基(butylene)、亞異丁基(isobutylene)、亞叔丁基(t-butylene)、亞戊基(pentylene)、亞己基(hexylene)、亞庚基(heptylene)、亞辛基(octylene)、亞壬基(nonylene)、亞癸基(decylene)、亞十一碳基(undecylene)和亞十二碳基(dodecylene)。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到30個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到20個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到12個碳原子。

在本發明中，除非另有說明，術語“環烴基”是指含有至少一個環且不含芳環的烴基。環烴基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、環十一烷基、和環十二烷基。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到30個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到20個碳原子。在某些實施方式中，該碳氫基團含有1到12個碳原子。

在本發明中，除非另有說明，“雜環烴基”這個術語是指至少一個環上原子為非碳原子的環烴基。非碳的環上原子包括，但不限於，S、O和N。

在本發明中，除非另有說明，術語“烴氧基”是指含有一個或多個氧原子的烴基、環烴基或雜環烴基。烴氧基的實例包括，但不限於，-CH₂-OH、-OCH₃、-O-烴基、-烴基-OH、-烴基-O-烴基-，其中所述兩個烴基可以是相同或不同。

在本發明中，除非另有說明，術語“鹵代烴基”是指含有一個或多個鹵素原子的烴基、環烴基或雜環烴基。“鹵素”這個術語是指氟、氯、溴或碘。鹵代烴基的實例包括，但不限於，-烴基-F、-烴基-Cl、-烴基-Br、-烴基-I、-烴基(F)-、-烴基(Cl)-、-烴基(Br)-以及-烴基(I)-。

在本發明中，除非另有說明，術語“烴硫基(alkylthio)”是指含有一個或多個硫原子的烴基、環烴基或雜環烴基。烴硫基的實例包括，但不限於，-CH₂-SH、-SCH₃、-S-烴基、-烴基-SH、-烴基-S-烴基-，其中所述兩個烴基可以是相同或不同。

在本發明中，除非另有說明，術語“烴氨基(alkylamino)”是指含有一個或多個氮原子的烴基、環烴基或雜環烴基。烴氨基的實例包括，但不限

於， $-\text{CH}_2\text{-NH}$ 、 $-\text{NCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{烴基})$ - 烴基、 $-\text{N}$ -烴基、 $-\text{烴基-NH}_2$ 、 $-\text{烴基-N}$ -烴基和 $-\text{烴基-N}(\text{烴基})$ -烴基，其中所述烴基可以是相同或不同。

在本發明中，除非另有說明，術語“烴羰基 (alkylcarbonyl)”是指含有一個或多個羰基基團的烴基、環烴基或雜環烴基。烴羰基的實例包括，但不限於，醛基($-\text{R-C(O)-H}$)、酮基($-\text{R-C(O)-R'}$)、羧酸基(R-COOH)、酯基($-\text{R-COO-R'}$)、醯胺基($-\text{R-COO-N(R')R''}$)、烯酮基($-\text{R-C(O)-C(R')=C(R'')R'''}\text{}$)、鹵化醯基($-\text{R-C(O)-X}$)以及酸酐基($-\text{R-C(O)-O-C(O)-R'}$)，其中 R ， R' ， R'' ，和 R''' 可以是相同或不同的烴基、環烴基或雜環烴基。

在本發明中，除非另有說明，術語“多氟烴基 (perfluoroalkyl)”是指含有一個或多個氟基團的烴基、環烴基或雜環烴基，包括但不限於，多氟甲基、多氟乙基、多氟丙基。

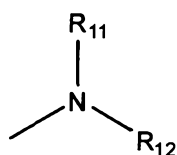
在本發明中，除非另有說明，術語“芳基”是指含有一個或多個芳環的化學結構。在某些實施方式中，一個或多個環上原子為非碳原子，如，氧原子、氮原子、或硫原子（“雜芳基”）。芳基的實例包括，但不限於，苯基、苄基、萘基、蒽基 (anthracenyl)、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡嗪基、喹惡啉基 (quinoxalinylyl)、吡啶基 (acridinylyl)、嘧啶基、噻唑啉基、噻嗪基 (pyridazinylyl)、噌啉基 (cinnolinylyl)、咪唑基、苯並咪唑基、嘌呤基、吡啶基、呋喃基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、吡咯基、吡啶基、異吡啶基、噻吩基、苯並噻吩基、吡唑基、吡啶基、惡唑基、苯並惡唑基、異惡唑基、苯並異惡唑基、噻唑基 (thiazolylyl)、胍基和苯並噻唑基。

在某些實施方式中，HPP/HPC的轉運單元含有可質子化的胺基團，其可促進HPP/HPC跨過或轉運通過一層或多層生物屏障（如，比母藥快至少約10倍、快至少約50倍、快至少約100倍、快至少約300倍、快至少約500倍、快至少約1000倍）。在某些實施方式中，可質子化的胺基團在生理pH被基本上質子化。在某些實施方式中，該胺基團的質子化可逆。在某些實施方式中，該轉運單元在HPP/HPC通過一層或多層生物屏障後可以或可以不從功能單元上切斷下來。在某些實施方式中，該轉運單元可以來自功能單元，特別是對於含有至少一個自由氨基團的多肽或多肽相關化合物來說。在某些實施方式中，當在多肽或多肽相關的化合物中有多於一個的可質子化的基團時，該多肽或多肽相關化合物被改性使得僅留下一個或兩個可質子化的基團，而所有其他的可質子化的基團都被保護起來。

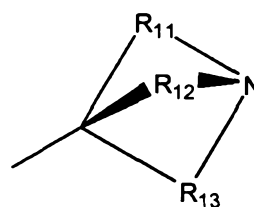
在某些實施方式中，可質子化的胺基選自下組：藥學可接受的取代和

未取代的一級胺基團、藥學可接受的取代和未取代的二級胺基團、以及藥學可接受的取代和未取代的三級胺基團。

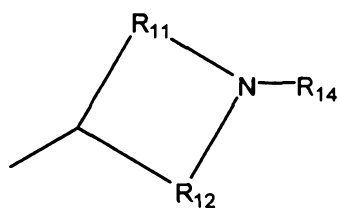
在某些實施方式中，可質子化的胺基選自下組：結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr：



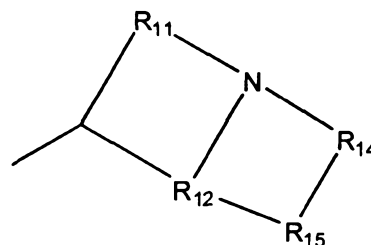
結構式 Na



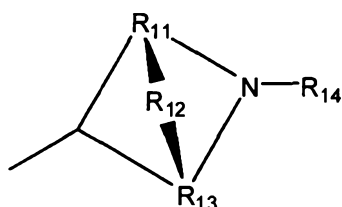
結構式 Nb



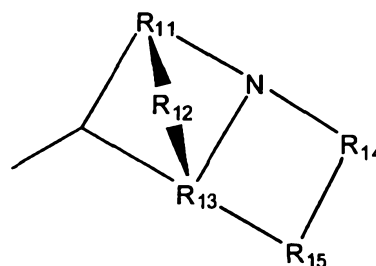
結構式 Nc



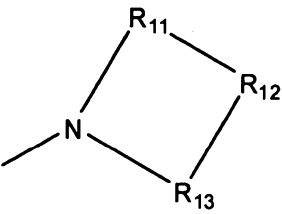
結構式 Nd



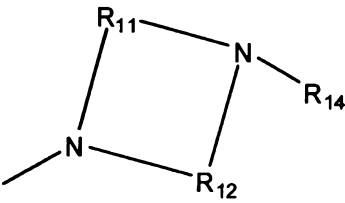
結構式 Ne



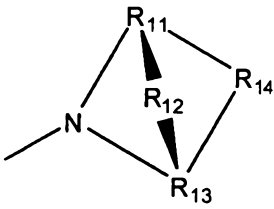
結構式 Nf



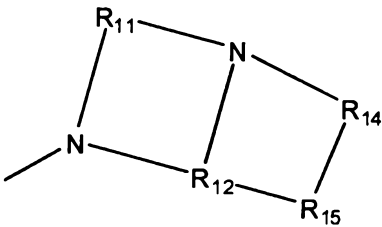
結構式 Ng



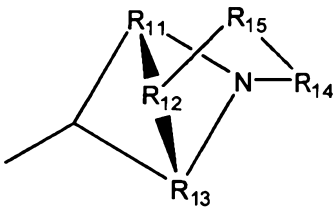
結構式 Nh



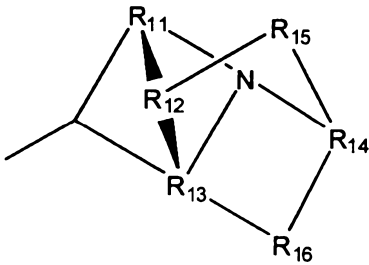
結構式 Ni



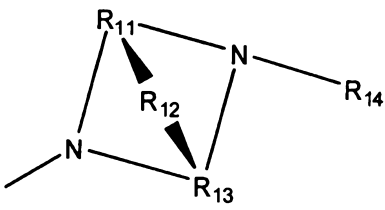
結構式 Nj



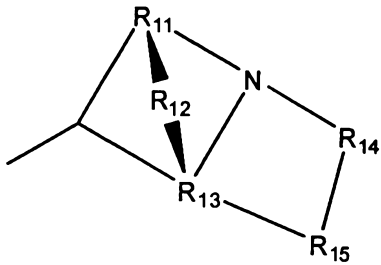
結構式 Nk



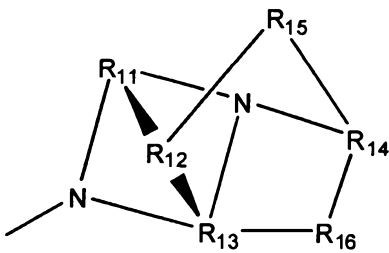
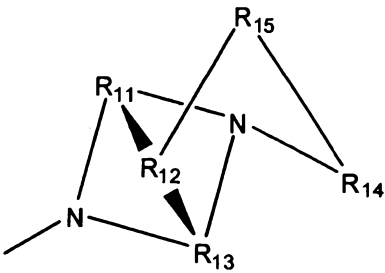
結構式 Nl



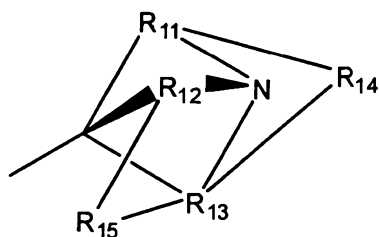
結構式 Nm



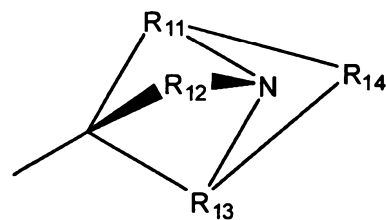
結構式 Nn



結構式 No



結構式 Np



結構式 Nq

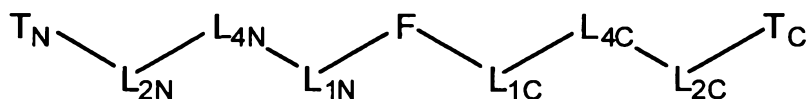
結構式 Nr

包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽。

在本發明中，除非另有說明，每個 R_{11} - R_{16} 獨立地選自下組：無、H、 CH_2COOR_{11} 、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被O、S、P、 NR_{11} 、或任何其他藥學可接受的基團替代。

在某些實施方式中，共價連接HPP/HPC的功能單元和轉運單元的連接物含有可在HPP/HPC穿透過一層或多層生物屏障後裂開的鍵。可裂開的鍵包括，例如，共價鍵、醚鍵、硫醚鍵、醯胺鍵、酯鍵、硫酯鍵、碳酸鍵、氨基甲酸酯鍵、磷酸酯鍵或脲鍵。

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC具有下面的結構式L-1：



結構式L-1

包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

F是多肽HPP/HPC的功能單元。F的實例包括結構式F-1的定義如前所述；

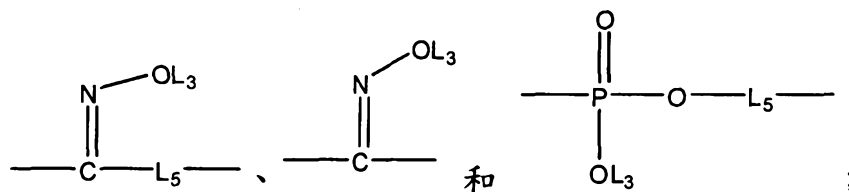
T_C 和 T_N 獨立選自於下組：無、H、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、如上文定義的結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式

Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr；

L_{1C} 和 L_{1N} 獨立選自於下組：無、O、S、 $N(L_3)$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(L_3)-O-$ 、和 $-S-CH(L_3)-O-$ ；

L_{2C} 和 L_{2N} 獨立選自於下組：無、O、S、 $N(L_3)$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(L_3)-O-$ 、 $-S-CH(L_3)-O-$ 、 $-O-L_3-$ 、 $-N-L_3-$ 、 $-S-L_3-$ 、 $-N(L_3)-L_5-$ 和 L_3 ；

L_{4C} 和 L_{4N} 獨立選自於下組：無、 $C=O$ 、 $C=S$ 、



對每個 L_{1C} ， L_{1N} ， L_{2C} ， L_{2N} ， L_{4C} 和 L_{4N} ， L_3 和 L_5 獨立選自於下組：無、 CH_2COOL_6 、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被O、S、P、 NL_3 、或任何其他藥學可接受的基團；

L_6 獨立選自於下組：H、OH、Cl、F、Br、I、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被O、S、N、 $P(O)OL_6$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、 CHL_6 、 CL_6L_7 、芳基、雜芳基、或環狀基團；以及

L_7 獨立選自於下組：H、OH、Cl、F、Br、I、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被O、S、N、 $P(O)OL_6$ 、 $CH=CH$ 、 $C\equiv C$ 、 CHL_6 、 CL_6L_7 、芳基、雜芳基、或環狀基團。

在某些實施方式中，多肽或多肽相關化合物的HPP或HPC包括結構式L-1的結構，包括其立體異構體及其藥學可接受鹽，其中：

F、L_{1C}、L_{1N}、L_{2C}、L_{2N}、T_C 和 T_N 如前述定義；L_{4C} 和/或 L_{4N} 是C=O。

在某些實施方式中，多肽或多肽相關化合物的HPP或HPC包括結構式L-1的結構，包括其立體異構體及其藥學可接受鹽，其中：

F、L_{1C}、L_{1N}、L_{2C}、L_{2N}、L_{4C} 和 L_{4N} 如前述定義；

T_C 是多肽HPP/HPC的轉運單元。例如，T_C 選自下組：如前述定義的結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr；以及

T_N 選自下組：無、H、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基。

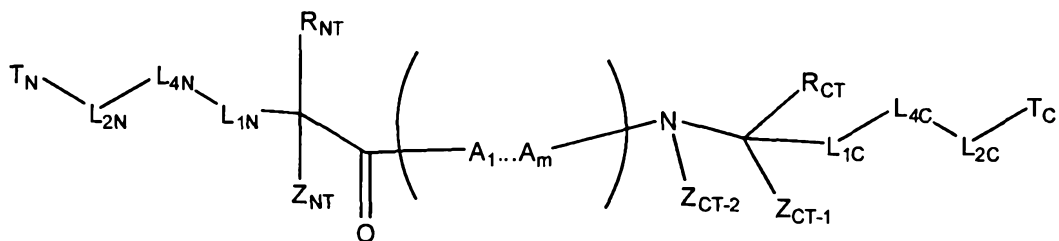
在某些實施方式中，多肽或多肽相關化合物的HPP或HPC包括結構式L-1的結構，包括其立體異構體及其藥學可接受鹽，其中：

F、L_{1C}、L_{1N}、L_{2C}、L_{2N}、L_{4C} 和 L_{4N} 如前述定義；

T_N 是多肽HPP/HPC的轉運單元。例如，T_N 選自下組：如前述定義的結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr；以及

T_C 選自下組：無、H、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基。

在某些實施方式中，多肽或多肽相關化合物的HPP或HPC包括結構式L-2的結構：

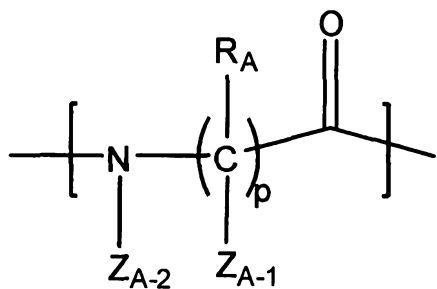


結構式L-2

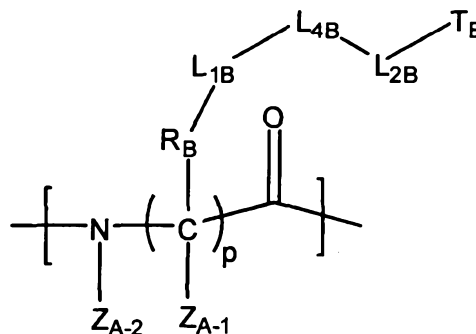
包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

每個A₁-A_m獨立地選自下組：2-萘基丙氨酸、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、

取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的雜芳基，結構式A和結構式B：



結構式A



結構式B

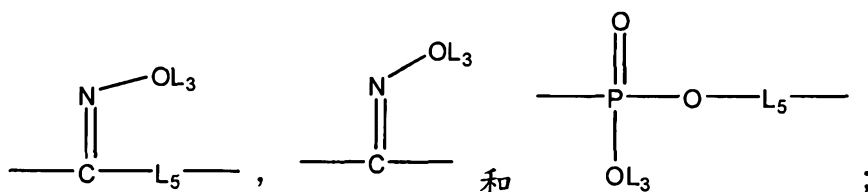
每個 A_1-A_m 的 p 都是獨立選擇的整數；

每個 A_1-A_m 的 T_B , T_C 和 T_N 獨立選自下組：無、H、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、如前述定義的結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr；

每個 A_1-A_m 的 L_{1B} , L_{1C} 和 L_{1N} 獨立選自於下組：無、O、S、 $N(L_3)$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O-$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(L_3)-O-$ 、和 $-S-CH(L_3)-O-$ ；

每個 A_1-A_m 的 L_{2B} , L_{2C} 和 L_{2N} 獨立選自於下組：無、O、S、 $-N(L_3)-$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O-$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(L_3)-O-$ 、 $-S-CH(L_3)-O-$ 、 $-O-L_3-$ 、 $-N-L_3-$ 、 $-S-L_3-$ 、 $-N(L_3)-L_5-$ 和 L_3 ；

每個 A_1-A_m 的 L_{4B} , L_{4C} 和 L_{4N} 獨立選自於下組：C=O、C=S、



L_3 和 L_5 如前述定義；

每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 Z_{A-1} ，每個 A_1-A_m 的 Z_{A-2} ， Z_{NT} ， Z_{CT-1} ，和 Z_{CT-2} 是獨立地選自下組：H， CH_3 ， C_2H_5 ， C_3H_7 ， CF_3 ， C_2F_5 ， C_3F_7 ，取代

和未取代的烴基、取代和未取代的多氟烴基、和取代和未取代的鹵代烴基；

每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 R_A ，每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 R_B ， R_{NT} ，和 R_{CT} ，是獨立選自於下組：取代和未取代的咪唑基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的羧基、取代和未取代的醯胺基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的烴羰基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的芳基、以及取代和未取代的雜芳基；

當 A_1-A_m 的 p 是不小於2的整數時，每個碳原子上的 R_A 或 R_B 可以相同或不同，每個碳原子上的 Z_{A-1} 可以相同或不同；

在肽鏈上的氨基和羧基官能團可以進一步形成內醯胺橋；以及

巯基可以進一步形成二硫鍵。

多肽HPPs/HPCs的實例：

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC包括具有選自下組的結構的化合物：如圖1-1至圖1-344分別所示的結構式2、結構式3、結構式4、結構式5、結構式6、結構式7、結構式8、結構式9、結構式10、結構式11、結構式12、結構式13、結構式14、結構式15、結構式16、結構式17、結構式18、結構式19、結構式20、結構式21、結構式22、結構式23、結構式24、結構式25、結構式26、結構式27、結構式28、結構式29、結構式30、結構式31、結構式32、結構式33、結構式34、結構式35、結構式36、結構式37、結構式38、結構式39、結構式40、結構式41、結構式42、結構式43、結構式44、結構式45、結構式46、結構式47、結構式48、結構式49、結構式50、結構式51、結構式52、結構式53、結構式54、結構式55、結構式56、結構式57、結構式58、結構式59、結構式60、結構式61、結構式62、結構式63、結構式64、結構式65、結構式66、結構式67、結構式68、結構式69、結構式70、結構式71、結構式72、結構式73、結構式74、結構式75、結構式76、結構式77、結構式78、結構式79、結構式80、結構式81、結構式82、結構式83、結構式84、結構式85、結構式86、結構式87、結構式88、結構式89、結構式90、結構式91、結構式92、結構式93、結構式94、結構式95、結構式96、結構式97、結構式98、結構式99、結構式100、結構式101、結構式102、結構式103、結構式104、結構式105、結構式106、結構式107、結構式108、結構式109、結構式110、結構式111、結構式112、結構式113、結構式114、結構

式115、結構式116、結構式117、結構式118、結構式119、結構式120、結構式121、結構式122、結構式123、結構式124、結構式125、結構式126、結構式127、結構式128、結構式129、結構式130、結構式131、結構式132、結構式133、結構式134、結構式135、結構式136、結構式137、結構式138、結構式139、結構式140、結構式141、結構式142、結構式143、結構式144、結構式145、結構式146、結構式147、結構式148、結構式149、結構式150、結構式151、結構式152、結構式153、結構式154、結構式155、結構式156、結構式157、結構式158、結構式159、結構式160、結構式161、結構式162、結構式163、結構式164、結構式165、結構式166、結構式167、結構式168、結構式169、結構式170、結構式171、結構式172、結構式173、結構式174、結構式175、結構式176、結構式177、結構式178、結構式179、結構式180、結構式181、結構式182、結構式183、結構式184、結構式185、結構式186、結構式187、結構式188、結構式189、結構式190、結構式191、結構式192、結構式193、結構式194、結構式195、結構式196、結構式197、結構式198、結構式199、結構式200、結構式201、結構式202、結構式203、結構式204、結構式205、結構式206、結構式207、結構式208、結構式209、結構式210、結構式211、結構式212、結構式213、結構式214、結構式215、結構式216、結構式217、結構式218、結構式219、結構式220、結構式221、結構式222、結構式223、結構式224、結構式225、結構式226、結構式227、結構式228、結構式229、結構式230、結構式231、結構式232、結構式233、結構式234、結構式235、結構式236、結構式237、結構式238、結構式239、結構式240、結構式241、結構式242、結構式243、結構式244、結構式245、結構式246、結構式247、結構式248、結構式249、結構式250、結構式251、結構式252、結構式253、結構式254、結構式255、結構式256、結構式257、結構式258、結構式259、結構式260、結構式261、結構式262、結構式263、結構式264、結構式265、結構式266、結構式267、結構式268、結構式269、結構式270、結構式271、結構式272、結構式273、結構式274、結構式275、結構式276、結構式277、結構式278、結構式279、結構式280、結構式281、結構式282、結構式283、結構式284、結構式285、結構式286、結構式287、結構式288、結構式289、結構式290、結構式291、結構式292、結構式293、結構式294、結構式295、結構式296、結構式297、結構式298、結構式299、結構式300、結構式301、結構式302、結構式303、結構式304、結構式305、結構式306、

結構式307、結構式308、結構式309、結構式310、結構式311、結構式312、結構式313、結構式314、結構式315、結構式316、結構式317、結構式318、結構式319、結構式320、結構式321、結構式322、結構式323、結構式324、結構式325、結構式326、結構式327、結構式328、結構式329、結構式330、結構式331、結構式332、結構式333、結構式334、結構式335、結構式336、結構式337、結構式338、結構式339、結構式340、結構式341、結構式342、結構式343、結構式344、和結構式345，包括其立體異構體和藥學可接受的鹽，其中：

R選自下組：H、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基；

X、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₂₁、X₂₂、X₂₃、X₂₄、X₂₅、X₂₆、和 X₂₇ 獨立選自下組：C=O、C=S、COO、CSO、CH₂OCO、COOCH₂OCO、COCH₂OCO、CH₂-O-CH(CH₂OR₄)₂、CH₂-O-CH(CH₂OCOR₄)₂、SO₂、PO(OR)、NO₂、NO、O、S、NR₅、和無；

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、和 R₂₇ 獨立選自下組：H、O、NO₂、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基；

如這裡所用，除非另有說明，術語“HA”是無或藥學可接受的酸，例如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、亞磷酸、磷酸、異煙酸、醋酸、乳酸、水楊酸、檸檬酸、酒石酸，泛酸，酸式酒石酸，抗壞血酸，琥珀酸，馬來酸，龍膽根素酸 (gentisinic acid)，延胡索酸，葡萄糖酸，葡萄糖醛酸 (glucaronic acid)，糖酸，甲酸，安息香酸，谷氨酸，甲基磺酸，乙基磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸或雙羥萘酸；以及

Ar 選自下組：苯基、2'-萘基、4-碘苯基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基。

具有如結構式2-343的結構的多肽HPP/HPC對應的母藥列在下表A (I) 和 (II) 中：

表A. 具有如結構式2-345的結構的多肽HPP/HPC的母肽
(I)

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式2	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	阿片肽 蛋氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式3	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	阿片肽 蛋氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式4	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	阿片肽 蛋氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式5	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	阿片肽 蛋氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式6	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	阿片肽 亮氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式7	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	阿片肽 亮氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式8	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	阿片肽 亮氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式9	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	阿片肽 亮氨酸-腦啡肽	鎮痛活性
結構式10	Tyr-Ala-Gly-Xaa1-Xaa2	3	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式11	Tyr-Gly-Gly-Xaa1-Xaa2	4	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式12	Tyr-Ala-Gly-Xaa1-Xaa2	3	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式13	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	5	阿片肽 皮啡肽	鎮痛活性
結構式14	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-	5	阿片肽	鎮痛活性

多肽 HPP/HPC	母藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
	Pro-Ser		皮啡肽	
結構式15	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	5	阿片肽 皮啡肽	鎮痛活性
結構式16	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	5	阿片肽 皮啡肽	鎮痛活性
結構式17	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式18	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式19	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式20	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式21	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式22	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式23	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式24	Tyr-Ala-Gly-Xaa1-Xaa2	3	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式25	Tyr-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	7	阿片肽 皮啡肽	鎮痛活性
結構式26	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式27	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式28	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式29	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式30	Thr-Lys-Pro-Arg	6	促吞噬肽	刺激噬菌作用
結構式31	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽 (retro inverso-Tuftsine)	促吞噬肽激動劑

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式32	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式33	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式34	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式35	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式36	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式37	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式38	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式39	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式40	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式41	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式42	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	逆反促吞噬肽	促吞噬肽激動劑
結構式43	Nle-cyclo[Asp-His-D-Ph e-Arg-Trp-Lys]	9	黑皮素II	黑皮素激動劑 男性和女性性 功能障礙

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式44	Nle-cyclo[Asp-His-D-Ph e-Arg-Trp-Lys]	9	黑皮素II	黑皮素激動劑 男性和女性性 功能障礙
結構式45	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式46	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式47	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式48	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式49	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式50	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式51	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式52	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	腸抑素	抗肥胖
結構式53	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	腸抑素	抗肥胖
結構式54	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	腸抑素	抗肥胖
結構式55	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	腸抑素	抗肥胖
結構式56	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	腸抑素	抗肥胖
結構式57	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	腸抑素	抗肥胖
結構式58	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	腸抑素	抗肥胖
結構式59	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	腸抑素	抗肥胖
結構式60	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	腸抑素	抗肥胖
結構式61	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	腸抑素	抗肥胖
結構式62	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	腸抑素	抗肥胖
結構式63	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	腸抑素	抗肥胖

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式64	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	腸抑素	抗肥胖
結構式65	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式66	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式67	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式68	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	阿片肽模擬物	鎮痛活性
結構式69	Xaa5-Pro	14	血管緊張素II拮 抗劑	抗高血壓
結構式70	Xaa5-Pro	14	血管緊張素II拮 抗劑	抗高血壓
結構式71	Xaa24-Pro	15	血管緊張素II拮 抗劑	抗高血壓
結構式72	Xaa24-Pro	15	血管緊張素II拮 抗劑	抗高血壓
結構式73	Xaa24 -Pro	15	血管緊張素II拮 抗劑	抗高血壓
結構式74	Xaa24-Pro	15	血管緊張素II拮 抗劑	抗高血壓
結構式75	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cy s-Pro-Leu-Gly	16	催產素	產前 產後
結構式76	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cy s-Pro-Leu-Gly	16	催產素	產前 產後
結構式77	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-C ys-Pro-Arg-Gly	17	加壓素	抗利尿
結構式78	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-C ys-Pro-Arg-Gly	17	加壓素	抗利尿

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式79	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-C ys-Pro-Arg-Gly	17	加壓素	抗利尿
結構式80	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-C ys-Pro-Arg-Gly	17	加壓素	抗利尿
結構式81	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-P ro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg	18	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式82	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-P ro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg	18	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式83	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly-Lys- Pro-Val	19	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式84	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly-Lys- Pro-Val	19	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式85	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly	20	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式86	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly	20	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式87	Met-Glu-His-Phe-Arg-Tr p-Gly	21	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式88	Met-Glu-His-Phe-Arg-Tr p-Gly	21	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式89	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr o-Val-Gly-Lys-Lys	22	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式90	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr	22	促腎上腺皮質	調控中樞神

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
	o-Val-Gly-Lys-Lys		激素	經系統活性
結構式91	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr o-Val-Gly-Lys-Lys	22	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式92	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr o-Val-Gly-Lys-Lys	22	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式93	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr o-Val-Gly-Lys-Lys	22	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式94	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr o-Val-Gly-Lys-Lys	22	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式95	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr o-Val-Gly-Lys-Lys	22	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式96	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pr o-Val-Gly-Lys-Lys	22	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式97	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Ly s-Arg-Arg-Pro-Val-Lys- Val-Tyr-Pro	23	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式98	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Ly s-Arg-Arg-Pro-Val-Lys- Val-Tyr-Pro	23	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式99	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Ly s-Arg-Arg-Pro-Val-Lys- Val-Tyr-Pro	23	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式 100	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Ly s-Arg-Arg-Pro-Val-Lys- Val-Tyr-Pro	23	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式 101	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr -Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-	24	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性

多肽 HPP/HPC	母藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
	Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe			
結構式 102	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	24	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式 103	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	24	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式 104	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	24	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式 105	Val-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	25	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式 106	Val-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	25	促腎上腺皮質 激素	調控中樞神 經系統活性
結構式 107	Lys-Leu-Val-Phe-Phe	26	澱粉樣多肽	抗阿爾茲海 默症
結構式 108	Lys-Leu-Val-Phe-Phe	26	澱粉樣多肽	抗阿爾茲海 默症
結構式 109	Lys-Leu-Val-Phe-Phe	26	澱粉樣多肽	抗阿爾茲海 默症
結構式 110	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu	27	血管緊張素	控制血壓
結構式	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His	27	血管緊張素	控制血壓

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
111	-Pro-Phe-His-Leu			
結構式 112	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His -Pro-Phe	28	血管緊張素	控制血壓
結構式 113	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His -Pro-Phe	28	血管緊張素	控制血壓
結構式 114	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His -Pro-Ala	29	血管緊張素	控制血壓
結構式 115	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His -Pro-Ala	29	血管緊張素	控制血壓
結構式 116	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-Xa a7-Pro-Phe	30	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 117	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-Xa a7-Pro-Phe	30	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 118	Ser-Arg-Val-Tyr-Ile-His- Pro-Phe	31	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 119	Ser-Arg-Val-Tyr-Ile-His- Pro-Phe	31	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 120	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His -Pro-Ile	32	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 121	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His - Pro Ile	32	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 122	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile- His-Pro-Phe	33	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 123	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile- His-Pro-Phe	33	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓

多肽 HPP/HPC	母藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式 124	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile	34	血管緊張素 II 拮抗劑	控制血壓
結構式 125	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile	34	血管緊張素 II 拮抗劑	控制血壓
結構式 126	MeGly-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala	35	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 127	MeGly-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala	35	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 128	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Thr	36	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 129	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Thr	36	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 130	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro	37	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 131	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro	37	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 132	Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	38	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 133	Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	39	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 134	Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	39	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 135	Glu-Gly-Val-Tyr-Val-His-Pro-Val	40	血管緊張素 II 拮抗劑	控制血壓

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式 136	Xaa9-Tyr-Lys(Arg)-His-Pro-Ile	41	血管緊張素 II AT2 受體	控制血壓
結構式 137	Xaa9-Tyr-Lys(Arg)-His-Pro-Ile	41	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 138	Xaa9-Tyr-Lys(Arg)-His-Pro-Ile	41	血管緊張素 II 激動劑	控制血壓
結構式 139	Arg-Leu-Cys-Arg-Ile-Val-Val-Ile-Arg-Val-Cys-Arg	42	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 140	Arg-Leu-Cys-Arg-Ile-Val-Val-Ile-Arg-Val-Cys-Arg	42	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 141	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-Ala-Gly	43	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 142	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-Ala-Gly	43	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 143	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-Ala-Gly	43	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 144	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-A	43	抗微生物多肽	抗微生物

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
	la-Gly			
結構式 145	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu -Lys-Val-Leu-Thr-Thr-G ly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile- Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys -Arg-Gln-Gln	44	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 146	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu -Lys-Val-Leu-Thr-Thr-G ly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile- Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys -Arg-Gln-Gln	44	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 147	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu -Lys-Val-Leu-Thr-Thr-G ly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile- Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys -Arg-Gln-Gln	44	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 148	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu -Lys-Val-Leu-Thr-Thr-G ly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile- Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys -Arg-Gln-Gln	44	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 149	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Al a-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-L ys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala- Leu-Lys-Ala-Leu	45	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 150	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Al a-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-L ys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala- Leu-Lys-Ala-Leu	45	抗微生物多肽	抗微生物

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式 151	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Al a-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-L ys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala- Leu-Lys-Ala-Leu	45	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 152	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Al a-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-L ys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala- Leu-Lys-Ala-Leu	45	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 153	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Al a-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-L ys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala- Leu-Lys-Ala-Leu	45	抗微生物多肽	抗微生物
結構式 154	Met-Arg-Gly-Phe-Val	46	抗生素耐藥多 肽	抗生素耐藥
結構式 155	Met-Arg-Gly-Phe-Val	46	抗生素耐藥多 肽	抗生素耐藥
結構式 156	Met-Gln-Met-Lys-Lys-V al-Leu-Asp-Ser	47	抗炎多肽	抗炎
結構式 157	Met-Gln-Met-Lys-Lys-V al-Leu-Asp-Ser	47	抗炎多肽	抗炎
結構式 158	Met-Gln-Met-Lys-Lys-V al-Leu-Asp-Ser	47	抗炎多肽	抗炎
結構式 159	His-Asp-Met-Asn-Lys-V al-Leu-Asp-Leu	48	抗炎多肽	抗炎
結構式 160	His-Asp-Met-Asn-Lys-V al-Leu-Asp-Leu	48	抗炎多肽	抗炎
結構式	Met-Gln-Met-Asn-Lys-V	49	抗炎多肽	抗炎

多肽 HPP/HPC	母藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
161	al-Leu-Asp-Ser			
結構式 162	Met-Gln-Met-Asn-Lys-V al-Leu-Asp-Ser	49	抗炎多肽	抗炎
結構式 165	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Se r-Pro-Phe-Arg	51	緩激肽	誘發低血壓
結構式 166	D-Arg-Arg-Pro-Xaa26- Gly-Phe-Ser-Phe-Leu-Ar g	52	緩激肽拮抗劑	控制血壓
結構式 167	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Se r-Pro-Phe	53	緩激肽激動劑	控制血壓
結構式 168	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Se r-Pro-Leu	54	緩激肽拮抗劑	控制血壓
結構式 169	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Se r-D-Phe-Phe-Arg	55	緩激肽拮抗劑	控制血壓
結構式 170	Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-M et-Asp-Phe	56	胃泌素	控制食物攝入
結構式 171	Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-M et-Asp-Phe	56	胃泌素	控制食物攝入
結構式 172	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-S er-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu -Gly-Pro-Pro-Pro-Gly-P he-Ser-Pro-Phe-Arg	57	甘丙肽拮抗劑	控制食物攝入
結構式 173	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-S er-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu -Gly-Pro-Arg-Pro-Lys-Pr o-Gln-Gln-Trp-Phe-Trp- Leu-Leu	58	甘丙肽拮抗劑	控制食物攝入

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式 174	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Trp-Phe-Trp-Leu-Leu	58	甘丙肽拮抗劑	控制食物攝入
結構式 175	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met	59	甘丙肽拮抗劑	控制食物攝入
結構式 176	Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Ile-Gly-Val-Gly-Ala-Pro	60	降鈣素	鈣動態平衡
結構式 177	Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Ile-Gly-Val-Gly-Ala-Pro	60	降鈣素	鈣動態平衡
結構式 178	Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Val	61	黑素瘤相關抗原多肽	抗腫瘤
結構式 179	Asn-Ala-Ala-Arg-Gln-Gly-Phe-Leu-Asn-Thr-Leu-Val-Val-Leu-His-Arg-Ala-Gly-Ala-Arg	62	黑素瘤相關抗原多肽	抗腫瘤
結構式 180	Tyr-Met-Asp-Gly-Thr-Met-Ser-Gln-Val	63	黑素瘤相關抗原多肽	抗腫瘤

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式 181	Ile-Ile-Ser-Ala-Val-Val- Gly-Ile-Leu	64	黑素瘤相關抗 原多肽	抗腫瘤
結構式 182	His-His-Leu-Gly-Gly-Al a-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp- Val	65	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 183	His-His-Leu-Gly-Gly-Al a-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp- Val	66	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 184	Glu-His-Ile-Pro-Ala	67	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 185	Arg-Gly-Asp-Val	68	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 186	Cyclo[Arg-Gly-Asp-D-P he-Val]	69	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 187	Arg-Gly-Asp-Ser	70	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 188	Thr-Asp-Val-Asn-Gly-A sp-Gly-Arg-His-Asp-Leu	71	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 189	Gly-Pro-Arg-Pro	72	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 190	D-Arg-Gly-Asp-Trp	73	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 191	Trp-Thr-Val-Pro-Thr-Ala	74	纖維蛋白原多 肽	抑制血小板聚 集
結構式 192	Cys-Arg-Lys-Gln-Ala-Al a-Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Va l-Ser	75	層粘蛋白	抑制腫瘤轉移

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式 193	Leu-Gly-Thr-Ile-Pro-Gly	76	層粘蛋白	抑制腫瘤轉移
結構式 194	Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg	77	層粘蛋白	抑制腫瘤轉移
結構式 195	Ser-Ala-Gly-Thr	78	玻璃粘連蛋白 多肽	抑制腫瘤轉移
結構式 196	Cys-Arg-Lys-Gln-Ala-Al a-Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Va l-Ser	79	層粘蛋白	抑制腫瘤轉移
結構式 197	Cys-Arg-Lys-Gln-Ala-Al a-Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Va l-Ser	79	層粘蛋白	抑制腫瘤轉移
結構式 198	Val-His-Phe-Phe-Lys-As n-Ile-Val-Thr-Ala-Arg-T hr-Pro	80	實驗性自身免 疫性腦脊髓炎 誘導多肽	控制過敏性腦 脊髓炎
結構式 199	Val-His-Phe-Phe-Lys-As n-Ile-Val-Thr-Ala-Arg-T hr-Pro	80	實驗性自身免 疫性腦脊髓炎 誘導多肽	控制過敏性腦 脊髓炎
結構式 200	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Le u-Met-Asn-Lys-Glu-Cys -Val-Tyr-Phe-Cys-His-L eu-Asp-Ile-Ile-Trp	81	內皮素多肽	控制血壓
結構式 201	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Le u-Met-Asn-Lys-Glu-Cys -Val-Tyr-Phe-Cys-His-L eu-Asp-Ile-Ile-Trp	81	內皮素多肽	控制血壓
結構式 202	Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu -Met-Asp-Lys-Glu-Ala-	82	內皮素多肽	控制血壓

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
	Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp			
結構式 203	Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	82	內皮素多肽	控制血壓
結構式 204	Leu-Met-Asp-lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	83	內皮素多肽	控制血壓
結構式 205	Asp-Glu-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	84	內皮素多肽	控制血壓
結構式 206	Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	85	內皮素多肽 拮抗劑	控制血壓
結構式 207	Cyclo(D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)	86	內皮素多肽 拮抗劑	控制血壓
結構式 208	Xaa13-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	87	內皮素多肽 拮抗劑	控制血壓
結構式 209	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	88	內皮素多肽	控制血壓
結構式 210	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	88	內皮素多肽	控制血壓

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
結構式 211	Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Cys-Val-Tyr-Tyr-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	89	內皮素多肽	控制血壓
結構式 212	Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Cys-Val-Tyr-Tyr-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	89	內皮素多肽	控制血壓
結構式 213	Val-Gln-Gly-Glu-Glu-Ser-Asn-Asp-Lys	90	生長因數	控制生長
結構式 214	Val-Gln-Gly-Glu-Glu-Ser-Asn-Asp-Lys	90	生長因數	控制生長
結構式 215	Asp-Val-Val-Asp-Ala-Asp-Glu-Tyr-Leu-Ile-Pro-Gln	91	生長因數	控制生長
結構式 216	Asp-Ala-Asp-Glu-Tyr-Leu	92	生長因數	控制生長
結構式 217	Xaa14-Met-His-Ile-Glu-Ser-Leu-Asp-Ser-Tyr-Thr-Xaa14	93	生長因數	控制生長
結構式 218	Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Ser-Ser-Trp-Tyr	94	生長因數	控制生長
結構式 219	Ala-Leu-Leu-Glu-Thr-Tyr-Cys-Ala-Thr-Pro-Ala-Lys-Ser-Glu	95	生長因數	控制生長
結構式	Ala-Leu-Leu-Glu-Thr-Tyr-Cys-Ala-Thr-Pro-Ala-	95	生長因數	控制生長

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
220	Lys-Ser-Glu			
結構式 221	His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys	96	生長激素釋放 多肽	控制生長激 素
結構式 222	His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys	96	生長激素釋放 多肽	控制生長激 素
結構式 223	His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys	97	生長激素釋放 多肽	控制生長激 素
結構式 224	His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys	97	生長激素釋放 多肽	控制生長激 素
結構式 225	His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys	97	生長激素釋放 多肽	控制生長激 素
結構式 226	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly	98	黃體生成素釋 放激素	控制黃體生 成素
結構式 227	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly	98	黃體生成素釋 放激素	控制黃體生 成素
結構式 228	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro	99	黃體生成素釋 放激素激動劑	控制黃體生 成素
結構式 229	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro	99	黃體生成素釋 放激素激動劑	控制黃體生 成素
結構式 230	Xaa15-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly	100	黃體生成素釋 放激素激動劑	控制黃體生 成素
結構式 231	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys	101	生長抑素	控制生長激 素
結構式 232	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe	101	生長抑素	控制生長激 素

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
	-Thr-Ser-Cys			
結構式 233	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-P he-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe -Thr-Ser-Cys	101	生長抑素	控制生長激 素
結構式 234	Xaa15-Leu-Asn-Phe-Ser -Ala-Gly-Trp	102	神經肽	調控能量代 謝
結構式 235	Xaa15-Leu-Asn-Phe-Ser -Thr-Gly-Trp	103	神經肽	調控能量代 謝
結構式 236	Xaa15-Leu-Asn-Phe-Ser -Thr-Gly-Trp	103	神經肽	調控能量代 謝
結構式 237	Glu-Ala-Leu-Glu-Leu-A la-Arg-Gly-Ala-Ile-Phe- Gln-Ala	104	神經肽	腦損傷
結構式 238	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-P ro-Val	105	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素 細胞
結構式 239	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His -Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-P ro-Val	105	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素 細胞， 攝食
結構式 240	Cys-Nle-Arg-His-Xaa17 -Arg-Trp-Gly-Cys	106	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素 細胞， 攝食
結構式 241	Cys-Glu-His-D-Xaa17- Arg-Trp-Gly-Cys-Pro-Pr o-Lys-Asp	107	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素細 胞， 攝食
結構式	Nle-Asp-His-Phe-Arg-Tr	108	黑素細胞刺激	控制黑色素細

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
242	p-Lys		激素	胞， 攝食， 障礙
結構243	Nle-Asp-His- Xaa17-Arg-Trp-Lys	109	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素細 胞， 攝食，
結構244	Nle-Gln-His-D-Phe-Arg- D-Trp-Gly	110	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素細 胞 攝食， 抗炎
結構式 245	Nle-Lys-His-D-Phe-Arg- D-Trp-Gly	110	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素 細胞， 攝食， 抗炎
結構246	Nle-Lys-His-D-Phe-Arg- D-Trp-Gly	110	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素 細胞， 攝食， 抗炎
結構247	Nle-Asp-His-Xaa17-Arg -Trp-Lys	111	黑素細胞刺激 激素	控制黑色素 細胞， 攝食， 男性和女性 性功能障礙
結構248	Nle-Asp-His-D-Phe-Arg	112	黑素細胞刺激	控制黑色素

多 肽 HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.	多肽基團	功能
	-Trp-Lys		激素	細胞， 攝食， 男性和女性 性功能障礙
結構249	Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu	113	促睡眠多肽	促進睡眠
結構344	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr	172	免疫刺激劑	促進胸腺T 細胞的產生並 可在免疫受抑 制的對象中說 明重建免疫能 力
結構345	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr	172	免疫刺激劑	促進胸腺T 細胞的產生並 可在免疫受抑 制的對象中說 明重建免疫能 力

(II)

多肽HPP/HPC	母 藥	SEQ ID NO.
結構式163	Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ala-Leu-Ile-Gln-Gln-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Gln-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe	50
結構式164	Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ala-Leu-Ile-Gln-Gln-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Gln-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-T	50

	rp-Asn-Trp-Phe	
結構式250	Phe-Met-Arg-Phe	114
結構式251	Xaa15-Asp-Pro-Phe-Leu-Arg-Phe	115
結構式252	Cys-Nle-Arg-His-Xaa17-Arg-Trp-Gly-Cys	116
結構式253	Glu-Ala-Leu-Glu-Leu-Ala-Arg-Gly-Ala-Ile-Phe-Gln-Ala	117
結構式254	Glu-Ala-Leu-Glu-Leu-Ala-Arg-Gly-Ala-Ile-Phe-Gln-Ala	117
結構式255	Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe	118
結構式256	Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr	119
結構式257	His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr	120
結構式258	Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr	121
結構式259	Ile-Asn-Pro-Ile-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr	122
結構式260	Arg-Phe-Met-Trp-Met-Lys	123
結構式261	Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly	124
結構式262	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly	125
結構式263	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	126
結構式264	Tyr-Xaa4-Gly-Xaa19-Xaa4	127
結構式265	Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe	128
結構式266	Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe	129
結構式267	Tyr-Pro-Phe-Phe	130
結構式268	Tyr-Pro-Trp-Phe	131
結構式269	Xaa25-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly	132
結構式270	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly	133
結構式271	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly	133

結構式272	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
結構式273	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
結構式274	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
結構式275	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
結構式276	Thr-Ser-Thr-Glu-Pro-Gln-Tyr-Gln-Pro-Gly-Glu-Asn-Leu	135
結構式277	Tyr-Glu	136
結構式278	Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly	137
結構式279	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
結構式280	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
結構式281	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
結構式282	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
結構式283	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	139
結構式284	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	139
結構式285	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	139
結構式286	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ser-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	140
結構式287	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ser-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	140
結構式288	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	141

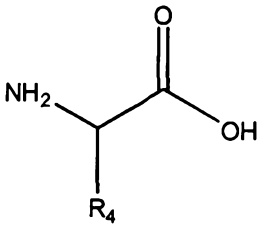
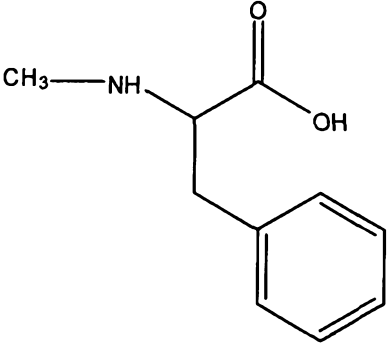
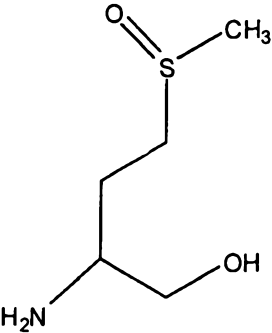
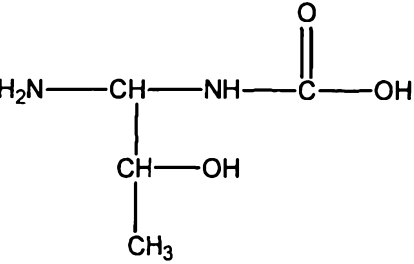
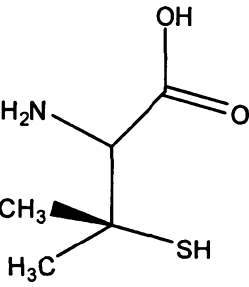
結構式289	Gln-Lys-Arg-Pro-Ser-Gln-Arg-Ser-Lys-Tyr-Leu	142
結構式290	Gln-Lys-Arg-Pro-Ser-Gln-Arg-Ser-Lys-Tyr-Leu	142
結構式291	Gln-Lys-Arg-Pro-Ser-Gln-Arg-Ser-Lys-Tyr-Leu	142
結構式292	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	143
結構式293	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	143
結構式294	Gly-Lys-Gly-Ala-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
結構式295	Gly-Lys-Gly-Ala-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
結構式296	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Ala-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
結構式297	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Ala-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
結構式298	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
結構式299	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
結構式300	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
結構式301	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
結構式302	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp	146
結構式303	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp	146
結構式304	Asp-Ser-Phe-Val-Xaa21-Leu-Met	147
結構式305	Asp-Lys-Phe-Val-Gly-N-Me-Leu-Nle	148
結構式306	Asp-Lys-Phe-Val-Gly-N-Me-Leu-Nle	148
結構式307	Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Nle	149
結構式308	Asp-Tyr-D-Trp-Val-D-Trp-D-Trp-Lys	150

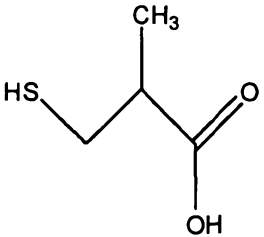
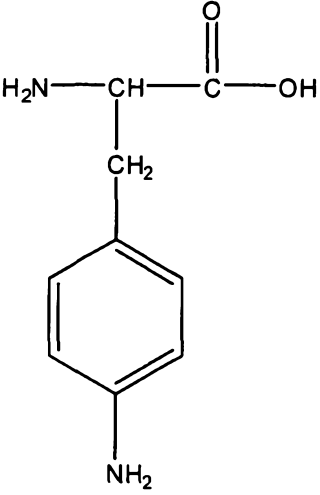
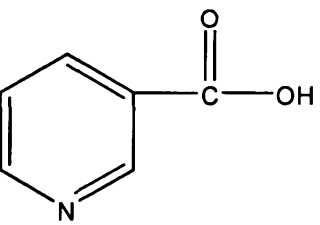
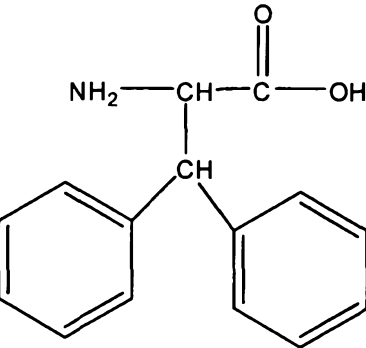
結構式309	Asp-Tyr-D-Trp-Val-D-Trp-D-Trp-Lys	150
結構式310	Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met	151
結構式311	Leu-Asp-Gln-Trp-Phe-Gly	152
結構式312	Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-N-Me-Phe-Gly-Leu-Met	153
結構式313	Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Pro-Gly-Leu-Met	154
結構式314	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met	155
結構式315	D-Arg-D-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-D-Trp-Phe-D-Trp-Leu-Leu	156
結構式316	D-Arg-D-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-D-Trp-Phe-D-Trp-Leu-Leu	156
結構式317	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-Pro-Trp	157
結構式318	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-Pro-Trp	157
結構式319	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-MeLeu-Trp	158
結構式320	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-MeLeu-Trp	158
結構式321	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Pro-Leu-Met	159
結構式322	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Pro-Leu-Met	159
結構式323	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Sar-Leu-Xaa22	160
結構式324	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Sar-Leu-Xaa22	160
結構式325	Tyr-D-Phe-Phe-D-His-Leu-Met	161
結構式326	Arg-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	162

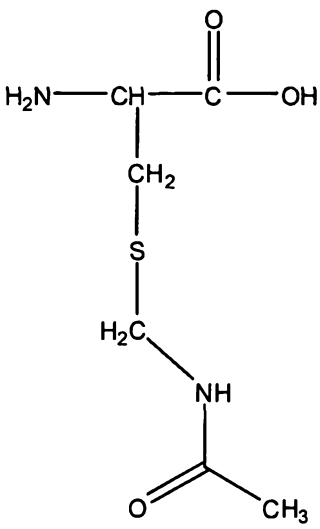
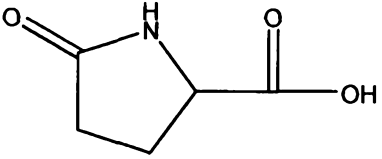
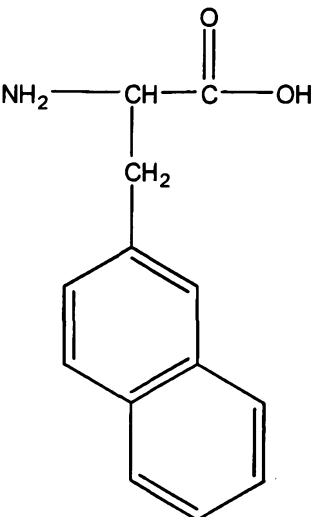
結構式327	Arg-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	162
結構式328	Arg-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	162
結構式328	Ala-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	163
結構式330	Tyr-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn-Pro	164
結構式331	Met-Ser-Arg-Pro-Ala-Cys-Pro-Asn-Asp-Lys-Tyr-Glu	165
結構式332	Met-Ser-Arg-Pro-Ala-Cys-Pro-Asn-Asp-Lys-Tyr-Glu	165
結構式333	Val-Val-Xaa23-Ala-Xaa23	166
結構式334	Val-Val-Xaa23-Ala-Xaa23	166
結構式335	Val-Val-Xaa23-Ala-Xaa23	166
結構式336	His-Cys-Lys-Phe-Trp-Trp	167
結構式337	His-Cys-Lys-Phe-Trp-Trp	167
結構式338	Thr-Tyr-Ile-Cys-Glu-Val-Glu-Asp-Gln-Lys-Glu-Glu	168
結構式339	Thr-Tyr-Ile-Cys-Glu-Val-Glu-Asp-Gln-Lys-Glu-Glu	168
結構式340	Tyr-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu	169
結構式341	Ile-Leu-Pro-Trp-Lys-Trp-Pro-Trp-Trp-Pro-Trp-Arg-Arg	170
結構式342	Ile-Leu-Pro-Trp-Lys-Trp-Pro-Trp-Trp-Pro-Trp-Arg-Arg	170
結構式 343	Thr-Asp-Val-Asn	171

SEQ ID NO. 1-172中出現的罕見氨基酸的結構（Xaa1、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa5、Xaa7、Xaa9、Xaa13、Xaa14、Xaa15、Xaa17、Xaa19、Xaa21、Xaa22、Xaa23、Xaa24、Xaa25、和Xaa26）在表B中列出：

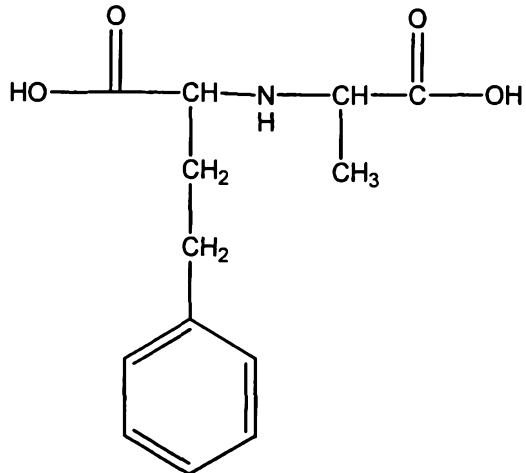
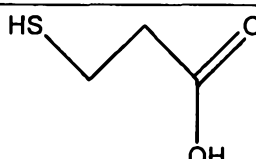
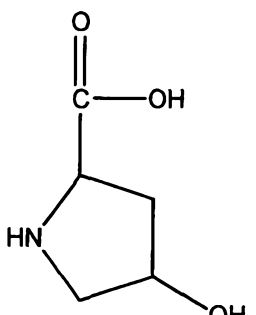
表B SEQ ID NO. 1-172中出現的非常見氨基酸

縮寫	結構
Xaa	 ，其中 R₄ 的定義與前述相同。
Xaa1 (MePhe)	
Xaa2 (Met(O2)-L)	
Xaa3 (逆反 Thr)	
Xaa4 (D-Pen)	

縮寫	結構
Xaa5	
Xaa7 (4-amino Phe)	
Xaa9	
Xaa13 (Ac-Dip)	

縮寫	結構
Xaa14 (Cys(Acm))	 The structure shows a central chiral carbon atom bonded to an amino group (H₂N), a carboxylic acid group (C(=O)OH), a methylene group (CH₂), and a side chain. The side chain consists of a sulfur atom (S) bonded to a methylene group (H₂C), which is further bonded to a nitrogen atom (NH). This nitrogen is part of an amide group (C(=O)CH₃).
Xaa15 (pGlf)	 The structure shows a five-membered pyrrolidine ring. One carbon of the ring is part of a carboxylic acid group (C(=O)OH). The nitrogen atom of the ring is bonded to a carbonyl group (C=O).
Xaa17 (D-Nal(2))	 The structure shows a naphthalene ring system. A methylene group (CH₂) is attached to the 2-position of the naphthalene ring. This methylene group is bonded to a chiral carbon atom, which is also bonded to an amino group (NH₂) and a carboxylic acid group (C(=O)OH).

縮寫	結構
Xaa19	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{Cl} \end{array} $
Xaa21	$ \text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} $
Xaa22	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $
Xaa23	$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $

縮寫	結構
Xaa24	
Xaa25	
Xaa26	

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC包括一化合物，其具有一結構，選自如前述定義的結構式2-345組成的組，包括立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

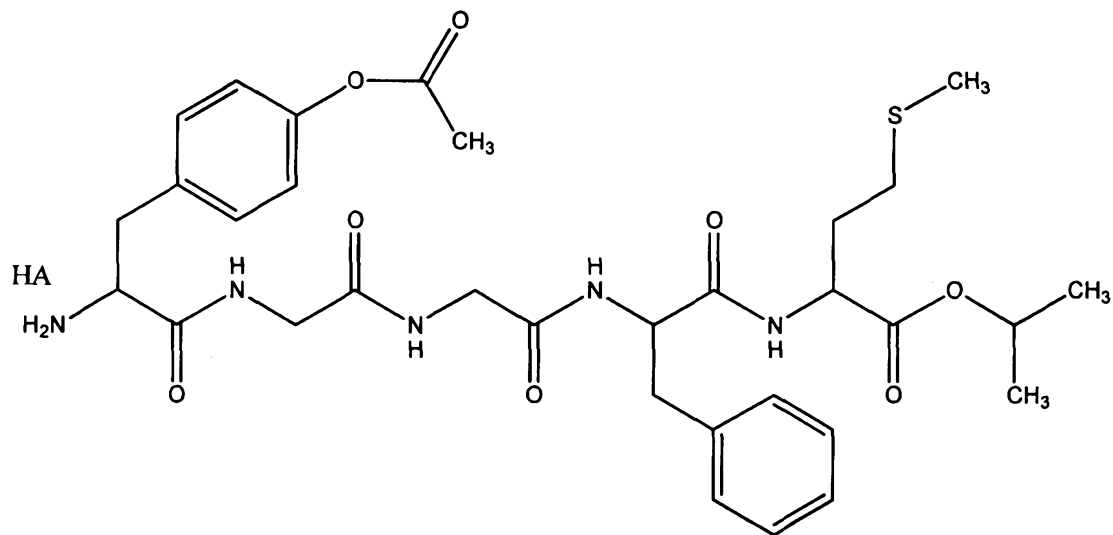
HA、Ar、X、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₂₁、X₂₂、X₂₃、X₂₄、X₂₅、X₂₆、和 X₂₇ 如前述定義；

R選自於下組：H、取代或未取代的1-20個碳的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的1-20個碳的烴氧基、取代或未取代的1-20個碳的烴硫基、取代或未取代的1-20個碳的烴氨基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基；

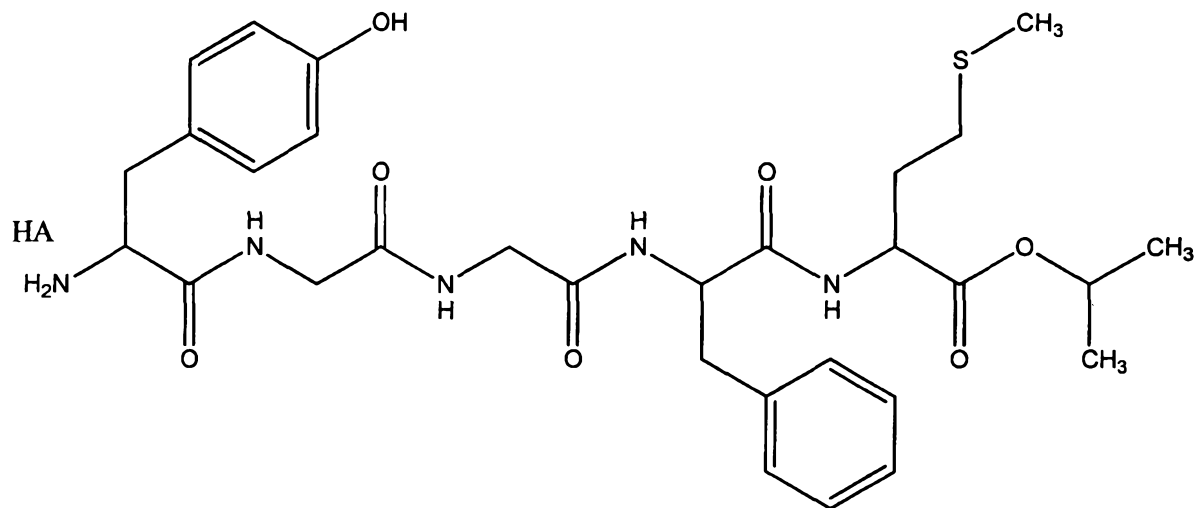
R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、和R₂₇ 獨立選自於下組：H、O、取代或未取代的1-20個碳的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的1-20個碳

的煙氧基、取代或未取代的1-20個碳的煙硫基、取代或未取代的1-20個碳的煙氨基、取代或未取代的1-20個碳的烯基、取代或未取代的1-20個碳的炔基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基；

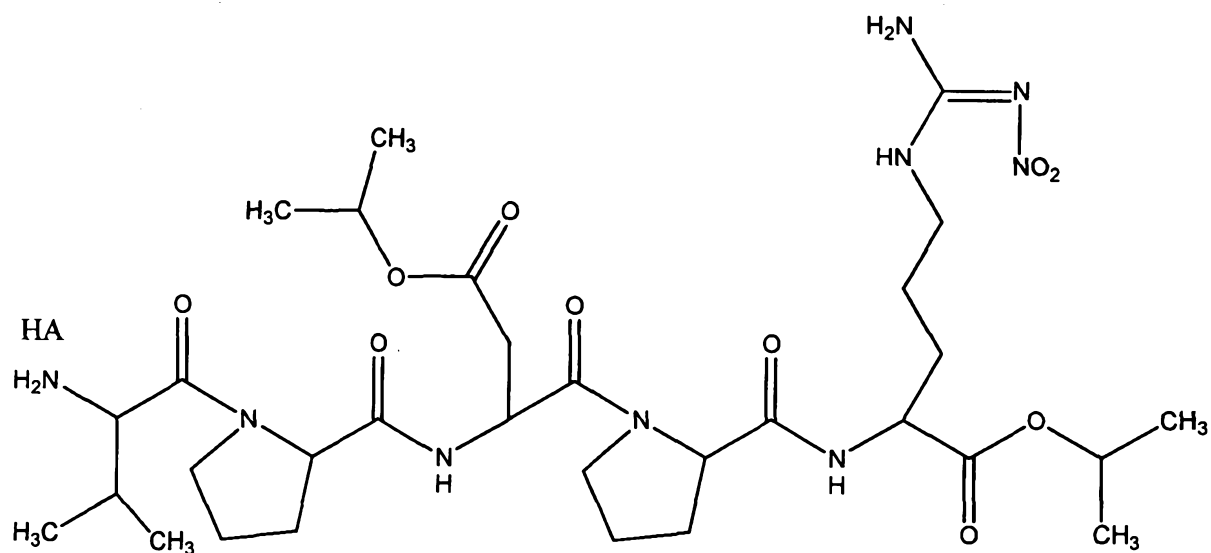
在某些實施方式中，多肽HPP/HPC包括選自下組的結構式：結構式1a、結構式1b、結構式1c、結構式1d、結構式1e、結構式1f、結構式1g、和結構式1h：



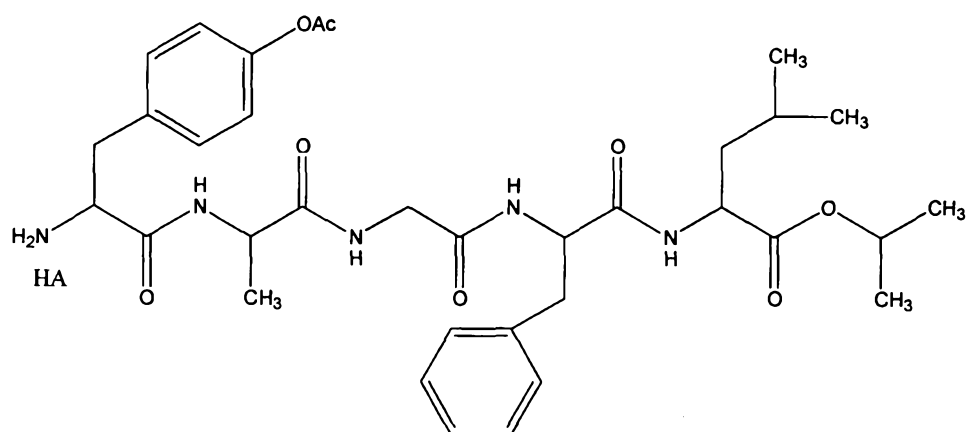
結構式 1a



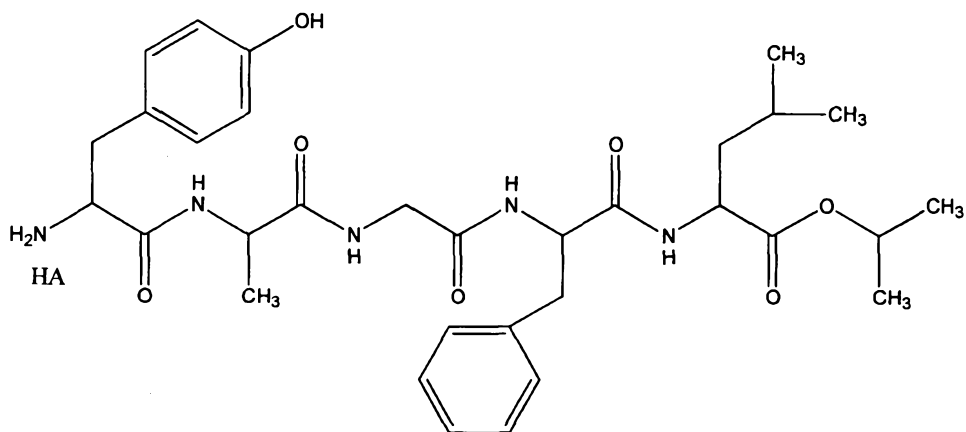
結構式 1b



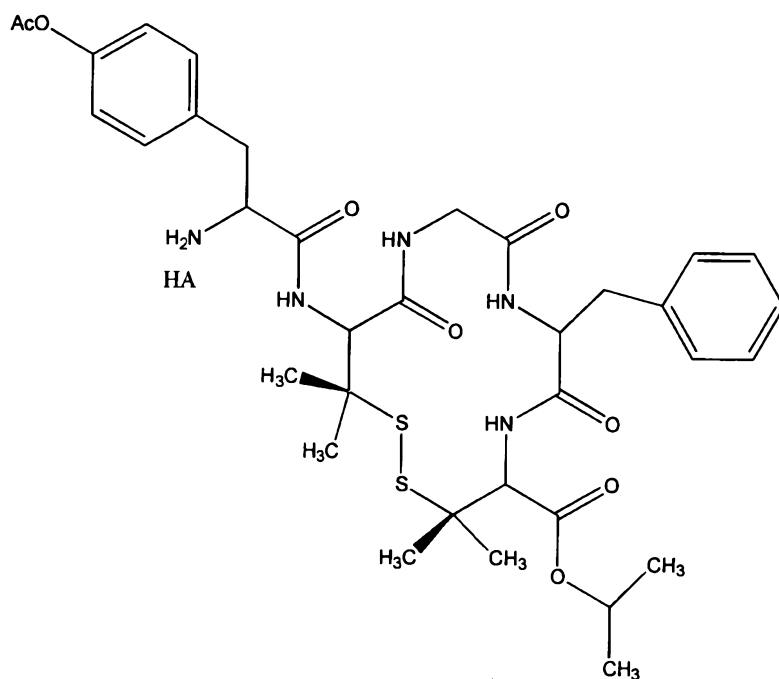
結構式 1c



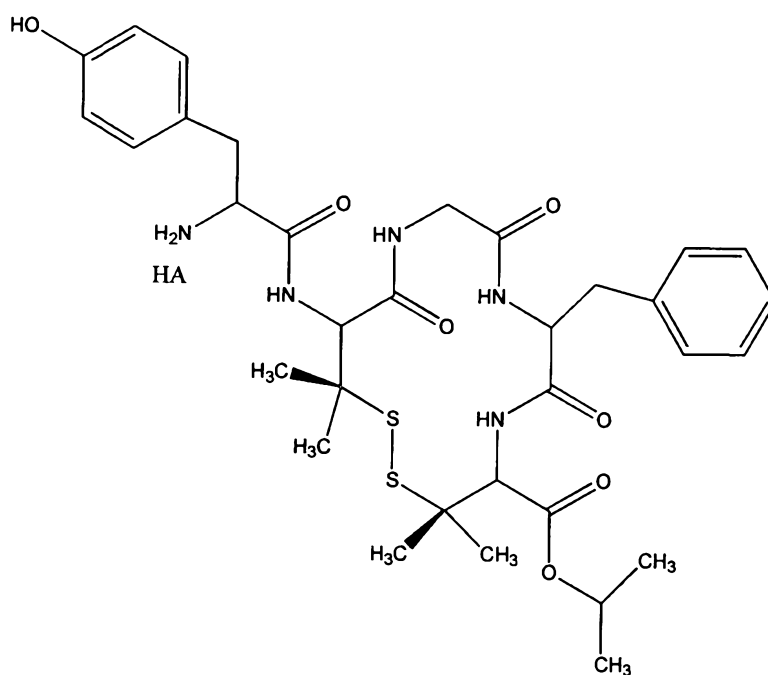
結構式 1d



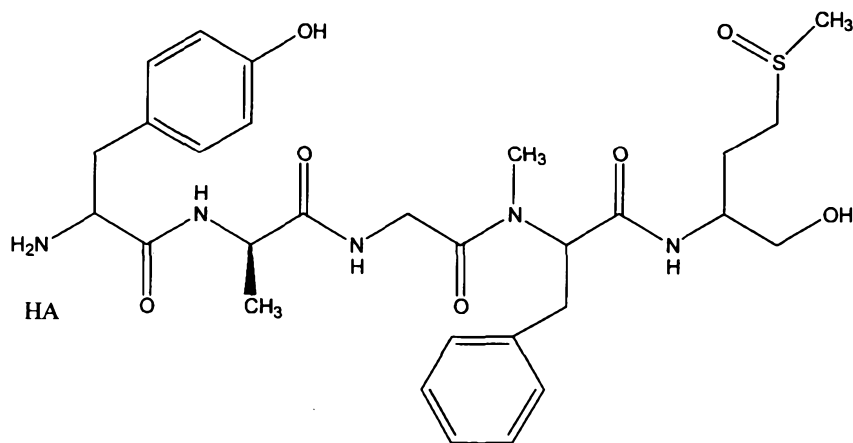
結構式 1e



結構式 1f



結構式 1g



結構式 1h

包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、和HA如前述定義。

多肽HPP/HPC的固相合成

較短的多肽 (<10個氨基酸) 可以通過溶液相合成，但是用溶液相極難合成長的多肽。本發明中的多肽的HPP/HPC是改性的多肽，且不能通過標準的固相多肽合成方法合成（從C末端到N末端）。

在某些實施方式中，多肽HPP/HPC是從N末端到C末端合成，其中所述合成方法包括下列步驟：

一種使用固相合成來製備多肽HPC的方法，包括：

- a) 提供化學改性的樹脂（如三苯甲基氯樹脂和碳酸酯樹脂）；
- b) 根據多肽HPC的需要，用保護基團（例如，用2-(4-硝基苯基磺基)乙基基團和9-芴甲基基團）保護所有天然或改性氨基酸殘基的羧基，以提供受保護的氨基酸殘基；
- c) 將多肽HPC的N末端的羧基受保護的氨基酸殘基偶聯到化學改性的樹脂上，以提供固定化的羧基受保護的多肽HPC前體，其具有一個氨基酸殘基；
- d) 使用去保護反應劑（如1% DBU / 20% 哌啶 / 79% DMF，或其他可以將受保護的羧基去保護的反應劑），將所述固定化的羧基受保護的多肽HPC前體的被保護的羧基去保護，以提供固定化的羧基未保護的多肽HPC前體，其具有一個氨基酸殘基；
- e) 使用所述多肽HPC的羧基被保護的氨基酸殘基，重複步驟c) 和d)，

直到已提供含有除C末端氨基酸殘基以外的所有氨基酸殘基的固定化的C未保護的多肽HPC前體；

f) 通過共價鍵連接C末端氨基酸殘基與 R_T ，以提供改性的C末端氨基酸，其中 R_T 選自於下組：取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、以及選自下組的轉運單元：如前述定義的結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr；

g) 將改性的C末端氨基酸與從步驟e) 中得到的固定化的C-未保護的多肽HPC前體偶聯，以提供固定化的多肽HPC；以及

h) 從樹脂上釋放所述固定化的多肽HPC以提供所述多肽HPC。

在某些實施方式中，化學改性的樹脂可以直接用被保護的氨基酸偶聯，或者化學改性的樹脂可以先進一步改性然後再與羧基被保護的氨基酸偶聯。

在某些實施方式中，通過在肽鏈上偶聯C末端氨基酸來製備在C末端氨基酸上含有轉運單元的多肽HPP/HPC，其中所述羧基是如前所述連接在轉運單元上。例如，所述轉運單元選自下組：如前述定義的結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr。

在某些實施方式中，製備在C末端氨基酸上含有轉運單元的多肽HPP/HPC是通過在肽鏈上偶聯羧基被保護的C末端氨基酸，去保護所述羧基基團，以及最後偶聯到轉運單元上。例如，所述轉運單元選自下組：如前述定義的結構式Na、結構式Nb、結構式Nc、結構式Nd、結構式Ne、結構式Nf、結構式Ng、結構式Nh、結構式Ni、結構式Nj、結構式Nk、結構式Nl、結構式Nm、結構式Nn、結構式No、結構式Np、結構式Nq、和結構式Nr。

在某些實施方式中，釋放多肽HPP/HPC實現了高產率。例如，在某些實施方式中，所述樹脂是三苯甲基氯樹脂，其中所述釋放過程可以通過與TFA/DCM（如5%）反應來完成。在某些實施方式中，所述樹脂是碳酸酯樹

脂，以及釋放步驟可以通過與Pd-C(如10%的甲醇溶液)和氫氣反應來完成。

在某些實施方式中，所述偶聯反應是在偶聯反應劑存在的條件下進行的。偶聯劑的實例包括，但不限於，HBTU/DIPEA/HOBt、TBTU/DIPEA/HOBt、BOP/DIPEA/HOBt、HATU/DIPEA/HOBt、和DIC/HOB，和其組合。

如這裡所使用的，除非另有說明：

“DBU”是指1,8-二氮雜雙環[5,4,0]十一-7-烯；

“DMF”是指二甲基甲醯胺；

“DIPEA”是指N,N-二異丙基乙胺；

“HBTU”是指O-苯並三氮唑-N,N,N',N'-四甲基-脲-六氟磷酸酯；

“HOBt”是指1-羥基苯並三氮唑；

“TBTU”是指O-苯並三氮唑-N,N,N',N'-四甲基-脲-四氟硼酸酯；

“BOP”是指苯並三氮唑-1-基-N-氧基-三(吡咯基)磷-六氟磷酸酯；

“HATU”是指N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基甜菜碱-六氟磷酸酯 N-氧化物；

“DIC”是指二異丙基碳二亞胺；以及

“TFA”是指三氟醋酸。

II. 含有HPPs/HPCs的藥物組合物

本發明的另一個方面涉及某藥物組合物，其含有至少一種多肽HPP/HPC以及藥學可接受的載體。

在本發明中使用的術語“藥學可接受的載體”是指藥學可接受的材料、組合物或媒介物，例如液體或固體填充物、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料，其參與將HPP/HPC從一個位置、體液、組織、器官(內部或外部)、或身體的一部分運載或傳送到另一個位置、體液、組織、器官(內部或外部)、或身體的一部分。

各載體為“藥學可接受”的意義在於與製劑中的其他成分如HPP/HPC相容，且適用於接觸生物系統的組織或器官，無過度的毒性、刺激性、過敏反應、免疫原性、或其他問題或併發症，具有合理的獲益/風險比例。

可作為藥學可接受的載體的材料實例包括：1) 糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；2) 澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；3) 纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素、乙基纖維素和醋酸纖維素；4) 粉末化黃耆膠；5) 麥芽；6) 明膠；7) 滑石粉；8) 賦形劑，如可哥油和栓劑蠟；9) 油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；10) 二元醇，如丙二

醇；11) 多羥基化合物，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；12) 酯，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；13) 瓊脂；14) 緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；15) 褐藻酸；16) 無熱原水；17) 等滲鹽水；18) 林格氏溶液 (Ringer's solution)；19) 醇，如乙醇和丙醇；20) 磷酸鹽緩衝溶液；以及21) 其他在藥物製劑中應用的無毒相容物質，如丙酮。

藥物組合物可包含接近生理條件所需的藥學可接受的輔助物質，如pH調節劑和pH緩衝劑，毒性調節劑及其相似物，例如，醋酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉及相似物。

在一個實施方式中，藥學可接受的載體是水性載體，如緩衝鹽溶液及相似物。在某些實施方式中，藥學可接受的載體是極性溶劑，如丙酮和醇。

在這些製劑中，HPP/HPC的濃度可大幅度變動，可根據所選的特定給藥方式以及生物系統的需求，主要根據流體的體積、粘度、體重及相似參數進行選擇。例如，濃度可以為0.0001%到100%，0.001%到50%，0.01%到30%，0.1%到10%wt。

本發明的組合物可通過給藥用於預防、治療、和/或保健用途。此種給藥可以是局部，粘膜給藥，如口腔、鼻腔、陰道、直腸、注射、透皮、皮下、肌內、靜脈給藥、吸入給藥、眼部給藥及其他常規的途徑。該藥物組合物可根據給藥方法以多種單位劑量形式進行給藥。例如，適用於口服給藥的單位劑量形式包括粉劑、片劑、丸劑、膠囊劑、和錠劑。

因此，用於靜脈給藥的典型藥物組合物可以是每個給藥對象每天約 10^{-10} 克到約100克，約 10^{-10} 到約 10^{-3} 克，約 10^{-9} 克到約 10^{-6} 克，約 10^{-6} 克到約100克，約0.001克到約100克，約0.01克到約10克，或約0.01克到約1g。每個給藥對象每天的劑量可以從約0.01毫克，到約50克。製備可注射給藥的組合物的實際方法對於本領域技術人員是已知的或是顯而易見的，且在出版物中如Remington's Pharmaceutical Science、15th ed.、Mack Publishing Company、Easton、Pa. (1980)有更為詳盡的描述。

III. HPPs/HPCs的應用

i) 穿透生物屏障的方法.

本發明的另一個方面涉及使用本發明的組合物穿透一層或多層生物屏障的方法。該方法包括向某生物對象給藥以HPP/HPC或多肽或多肽相關化合物，或其藥物組合物的步驟。在某些實施方式中，某HPP/HPC表現出的對生物屏障的穿透速度高於其母藥約10倍或以上，50倍或以上，約100倍或

以上，約200倍或以上，約300倍或以上，約500倍或以上，約1000倍或以上。

本發明中術語“生物屏障”指將某環境分隔為不同空間區域或隔間（compartments）的某生物層，其能夠調控（如，約束、限制、提高或不作用於）物質或事物從一個隔間/區域向另一個隔間/區域的通過、穿透或轉運。本發明中所指的不同的空間區域或隔間可以有相同或不同的化學或生物環境。本發明中提到的生物層包括，但不限於，生物膜，細胞層，生物結構，對象、生物體、器官或體腔的內表面，對象、生物體、器官或體腔的外表面，或其任意的組合或複數。

生物膜的實例包括脂質雙層結構、真核細胞膜、原核細胞膜、和細胞內膜（如，核膜或細胞器膜，如高爾基體的膜或包膜、粗面內質網和滑面內質網的膜或包膜、核糖體的膜或包膜、液泡的膜或包膜、囊泡的膜或包膜、脂質體的膜或包膜、線粒體的膜或包膜、溶酶體的膜或包膜、細胞核的膜或包膜、葉綠體的膜或包膜、質體（plastid）的膜或包膜、過氧化酶體的膜或包膜、或微體的膜或包膜）。

本發明所指的脂質雙層結構是一種脂類分子雙層，包括，但不限於，磷脂和膽固醇。在某特定實施方式中，雙層結構的脂類為由極性頭部基團和非極性脂肪酸尾鏈組成的兩性分子。雙層結構由兩層脂組成，排列方式為它們的碳氫尾鏈彼此相向，通過疏水效應聚攏形成油性核心，而它們的帶電頭部基團則朝向膜兩側的水性溶液。在另一特定實施方式中，該脂質雙層結構可含有一個或多個嵌入蛋白和/或糖分子。

細胞層的實例包括真核細胞層（如，上皮、固有層（lamina propria）和平滑肌或粘膜肌層（在胃腸道）），原核細胞內層（如，表面層或S層，指由相同蛋白質或糖蛋白組成的二維結構單分子層，特別地，S層指一部分通常存在於細菌和古菌（archaea）中的細胞包膜），生物薄膜（一種包封在自我發展的聚合基質中，粘附於生物或惰性表面的結構化微生物群落），以及植物細胞層（如，表皮）。該細胞可以是正常細胞或病態細胞（如，疾病細胞，癌症細胞）。

生物結構的實例包括被緊密連接或封閉連接所密封的結構，其為毒素、細菌和病毒的進入提供屏障，如，血乳屏障和血腦屏障（blood brain barrier，BBB）。特別地，BBB由一類非透過性的內皮組成，其既呈現為通過緊密連接結合臨近的內皮細胞構成的物理屏障，也呈現為外排轉運泵構成的轉運屏障。生物結構還可以包括細胞、蛋白和糖類的混合物（如血栓）。

對象、生物體、器官或體腔的內表面的實例包括頰粘膜 (buccal mucosa)、食道粘膜、胃粘膜、腸粘膜、嗅粘膜、口腔粘膜、支氣管粘膜、子宮粘膜和子宮內膜 (子宮的粘膜，花粉粒的細胞壁內層、或孢子的內層壁)，或其組合或複數。

對象、生物體、器官或體腔的外表面的實例包括毛細血管 (如，心臟組織的毛細血管)，與皮膚相連的粘膜的膜 (如，在鼻孔、嘴唇、耳朵、生殖區、和肛門)，器官的外表面 (如，肝、肺、胃、腦、腎、心、耳、眼、鼻、嘴、舌、結腸、胰腺、膽囊、十二指腸、直腸、胃、大腸 (colonrectum)、腸、靜脈、呼吸系統、脈管、和肛門直腸)，皮膚，角質層 (如，上皮細胞或角化細胞的死細胞層或覆蓋在動物毛髮發幹上的重疊細胞的表面層 (superficial layer)，多種無脊椎動物表皮外側的多層結構，植物角質層或聚合物角質 (cutin) 和/或膠膜 (cutan))，花粉粒的細胞壁外層、或孢子的外層壁，以及其組合或複數。

另外，生物屏障進一步包括糖類層，蛋白質層或任意其他生物層，或其組合或複數。例如，皮膚是具有多種生物層的生物屏障。皮膚含有上皮層 (外表面)、皮層和皮下層。上皮層含有多層結構包括基底細胞層、棘細胞層 (spinous cell layer)、顆粒細胞層、和角質層。在上皮的細胞被稱為角化細胞。角質層 (也叫“horny layer”) 是上皮的最外層，其中這裡的細胞平坦且形狀像鱗片 (呈鱗片狀)。這些細胞含有大量角蛋白，以多層的方式排列使皮膚表面具有韌性、防油性和防水性。

ii) 診斷生物系統中某症狀的方法

本發明的另一個方面涉及使用本發明的組合物診斷生物系統中症狀的方法。該方法包含以下步驟：

- 1) 將含有多肽或多肽相關化合物HPP/HPC的組合物給藥於生物對象；
- 2) 檢測在該生物對象中該HPP/HPC、該HPP/HPC的功能性單元或其代謝物的存在、位置或含量；以及
- 3) 確定在該生物對象中的症狀。

在某些實施方式中，HPP/HPC (或從HPP/HPC上分裂的作用劑) 在出現症狀的作用位點聚集。在某些實施方式中，也檢測HPP/HPC的功能性基團的存在、位置或含量。在某些實施方式中，也確定相關症狀 (如，癌症) 的發生、發展、進程、或減緩。

在某些實施方式中，HPP/HPC被可檢測的作用劑標記或與其軛合。或者，HPP/HPC被製備為包含放射性同位素以供檢測。多種可檢測作用劑可供使用，大概分為以下類別：

a) 放射性同位素，如 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{125}I 、 ^3H 、和 ^{131}I 。診斷劑可通過本領域公知的技術以放射性同位素標記，放射性可通過閃爍計數的方法測定；另外，對於碳和氮標記，診斷劑可通過自旋標記進行電子順磁共振。

b) 螢光物質，如BODIPY，BODIPY類似物、稀土螯合物（鎔螯合物）、螢光素及其衍生物、FITC、5,6羧基螢光素、羅丹明及其衍生物、丹黃醯、麗絲胺（Lissamine）、藻紅蛋白、綠色螢光蛋白、黃色螢光蛋白、紅色螢光蛋白和德州紅（Texas Red）。螢光可通過螢光計定量。

c) 各種酶-底物作用劑，如螢光素酶（如，螢火蟲螢光素酶和細菌螢光素酶）、螢光素、2、3-二氫酞嗪二酮類（2,3-dihydrophthalazinediones）、蘋果酸脫氫酶、尿素酶、過氧化物酶如辣根過氧化物酶（HRPO）、鹼性磷酸酯酶、 β -半乳糖苷酶、葡萄糖澱粉酶、溶菌酶、多糖氧化酶（saccharide oxidases）（如，葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶和葡萄糖-6-磷酸鹽脫氫酶）、雜環氧化酶（如尿酸酶和黃嘌呤氧化酶）、乳糖過氧化物酶、微過氧化物酶（microperoxidase），以及其相似物。酶-底物組合包括，例如：(i) 辣根過氧化物酶（HRPO）與作為底物的過氧化氫酶，其中過氧化氫酶氧化染料前體（如，鄰苯二胺（OPD）或3、3'、5、5'-四甲基聯苯胺鹽酸鹽（TMB）；(ii) 鹼性磷酸酯酶（AP）與作為生色底物的對硝基苯基磷酸酯；(iii) β -D-半乳糖苷酶（ β -D-Gal）與生色底物（如，對硝基苯基- β -D-半乳糖苷）或螢光生成底物4-甲基傘形酮- β -D-半乳糖苷（4-methylumbelliferyl- β -D-galactoside）。

在某些實施方式中，可檢測的物質不必軛合至診斷劑，但可識別診斷劑的存在且該診斷劑可測。

在某些實施方式中，本發明的HPP/HPC可通過試劑盒的方式提供，即，包裝好的預定量試劑組合，帶有進行診斷化驗的說明書。當HPP/HPC用酶標記時，該試劑盒將包括底物及該酶所需的輔助因數（如，提供可檢測生色基團或螢光基團的底物前體）。另外，還可包括其他添加劑如穩定劑、緩衝劑（如，封閉緩衝液或裂解緩衝液）以及相似物。多種反應試劑的相對量可大幅度變動，以提供充分優化化驗靈敏度的反應試劑的多種濃度所需。

特別地，該試劑可以乾燥粉末形式提供，通常為凍幹形式，其包括在分散時使溶液具有合適濃度的賦形劑。

iii) 為所需特性篩選物質的方法

本發明的另一方面涉及一種為所需特性而篩選HPP/HPC的方法。

在某些實施方式中，該方法包括：

- 1) 將測試功能單元通過連接物共價連接至轉運單元，以形成測試組合物(或將功能單元通過連接物共價連接至測試轉運單元，或將功能單元通過測試連接物共價連接至轉運單元)
- 2) 將該測試組合物給藥於生物系統；以及
- 3) 測定該測試組合物是否具有期望的性質或特性。

在一實施方式中，所需特性可包括，例如，1) 測試功能單元形成高穿透性的組合物或轉換回母藥的能力；2) 測試組合物的穿透能力和/或速率；3) 測試組合物的效率和/或效果；4) 測試轉運單元的轉運能力；以及5) 測試連接物的可分裂性。

iv) 用於治療生物對象的症狀的方法

本發明的另一方面涉及將本發明的組合物用於治療生物系統的症狀的方法。該方法包括將該藥物組合物給藥於該生物系統。

術語“治療 (treating)”在本發明中指治癒、緩解、抑制、或阻止。術語“治療 (treat)”在本發明中指治癒、緩解、抑制、或阻止。術語“治療 (treatment)”在本發明中指治癒、緩解、抑制、或阻止。

術語“生物系統”，“生物對象”或“對象”在本發明中指某一器官、為完成某任務而共同工作的一組器官、生物體、或一組生物體。術語“生物體”在本發明中指分子的集合，其或多或少地作為一個穩定整體發揮功能且具有生命性質，如動物、植物、真菌、或微生物。

術語“動物”在本發明中指以主動活動為特徵的真核生物體。動物的實例包括，但不限於，脊椎動物（例如，人類、哺乳動物、爬行動物、兩棲動物、魚類、囊腮類、狹心綱 (leptocardia)，被囊動物（如，海樽綱、尾海鞘綱、深水海鞘綱、海鞘綱 (ascidioidea)，體節動物（如，昆蟲綱、多足綱、malacapod，蛛形綱、海蜘蛛綱、肢口綱、甲殼綱、和環節動物），壁虎 (gehyrea) (anarthropoda) 以及蠕蟲 (helminthes) (如，輪蟲門)。

術語“植物”在本發明中指屬於植物界的生物體。植物的實例包括，但不限於，種子植物、苔蘚植物、蕨類植物、以及擬蕨植物。種子植物的實例

包括，但不限於，蘇鐵類 (cycads)、銀杏類、松柏類 (conifers)、買麻藤類 (gnetophytes)、被子植物。苔蘚植物的實例包括，但不限於，葉苔 (liverworts)、金魚藻、和蘚類植物。蕨類植物的實例包括，但不限於，瓶爾小草目 (ophioglossales) (如，矛盾草 (adders-tongues)、陰地蕨屬、陰地蕨 (grape-ferns))、合囊蕨科、和薄囊真蕨 (leptosporangiate ferns)。擬蕨植物的實例包括，但不限於，石鬆綱 (如，石鬆類、卷柏類 (spikemosses)、和水韭 (quillworts))、松葉蕨科 (如，石鬆植物門和松葉蕨目) 和木賊科 (如木賊類)。

術語“真菌”在本發明中指屬於真菌界一員的真核生物體。真菌的實例包括，但不限於，壺菌、blastocladiomycota、neocallimastigomycota、接合菌門、聚合菌門、子囊菌門、和擔子菌門。

術語“微生物”在本發明中指顯微鏡可見的生物體 (如，長度在微米級的)。微生物的實例包括，但不限於，細菌、真菌、古菌、原蟲、和顯微鏡可見植物 (如，綠藻) 和顯微鏡可見動物 (如，浮游生物、三腸蟲、和變形蟲)。

本方法可治療的症狀的某些實例包括可被HPP/HPC的母藥治療的症狀。

v). 在治療中使用多肽HPPs/HPCs及其藥物組合物的方法

本發明的另一方面涉及使用多肽HPPs/HPCs，或其藥物組合物在生物系統或對象中治療症狀的方法，該方法通過對該生物系統或對象給藥以多肽HPP/HPC，或其藥物組合物。

多肽和多肽相關化合物可用於在生物系統中廣泛調控多種生物過程。與這些生物過程相關的症狀可通過相應的多肽或多肽相關化合物治療，因此也可通過多肽或多肽相關化合物的HPPs/HPCs，或其藥物組合物治療。

此類症狀包括，但不限於，老化、咽峽炎、抗凝血酶缺乏症、心律不齊、動脈粥硬化、房顫、心房撲動、血凝、心臟缺血、心臟手術、心肌病、心血管異常、頸動脈疾病、胸痛、迴圈障礙、跛行、膠原血管疾病、先天性心臟病、充血性心力衰竭、冠心病、糖尿病、糖尿病和高血壓、高血脂、節律障礙、甘油三酯升高、心臟缺陷、心臟病、心臟衰竭、心臟瓣膜病、血管瘤、高膽固醇、高甘油三酯血症、間歇性跛行、高血壓、川崎病、心臟病發作、心肌缺血、體位性低血壓、周圍動脈疾病、周圍動脈閉塞性疾病、周圍血管疾病、雷諾氏病、戒煙、心動過速 (快速心率)、血栓症、靜脈曲張、血管病、下肢靜脈潰瘍、牙齦炎、牙齦病、口臭、口腔癌、牙周

病、顳下頷關節紊亂病、顳下頷關節綜合症、曬傷、座瘡、皮膚老化、禿髮症、麻醉、腳癬、特應性皮炎、褥瘡(褥瘡潰瘍)、拇囊炎、燒傷、燒傷感染、唇皰疹(唇皰疹感染)、先天性皮膚病、接觸性皮炎、皮膚紅斑性狼瘡、糖尿病足潰瘍、濕疹、過度出汗、法布裡病、真菌感染、生殖器皰疹、生殖器疣、脫髮、脫毛、手部皮炎、頭蝨、血管瘤、遺傳性血管水腫、單純皰疹感染、帶狀皰疹感染、帶狀皰疹神經痛、蕁麻疹、魚鱗癬、缺血性足潰瘍、角化病、狼瘡、男性型禿髮症、惡性黑色素瘤、假肢(medical prosthetics)、良性黑色素瘤、傳染性軟疣、蕈樣真菌病、甲真菌病、尋常性天皰疹、帶狀皰疹後遺神經痛、壓瘡、牛皮癬和銀屑病、銀屑病性關節炎、剃刀顫簸、紅斑瘡瘡、結節病、頭皮疾病、癍痕組織、硬皮病、皮脂溢出、脂溢性皮炎、帶狀皰疹、皮膚癌、皮膚感染、皮膚脂肪瘤、皮膚傷口、雀斑、孢子絲菌病、葡萄球菌皮膚感染、血瘀性皮炎、妊娠紋、系統性真菌感染、太陽中毒、癬、頭癬、花斑癬、蕁麻疹、白癩風、疣、傷口、肢端肥大症、腎上腺癌、先天性腎上腺皮質增生症、糖尿病(I型和II型)、糖尿病(I型)、糖尿病(II型)、糖尿病胃輕癱、糖尿病腎臟疾病、糖尿病性黃斑水腫、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性玻璃體出血、血脂異常、女性荷爾蒙不足/異常、弗雷德里克森III型高脂血症、生長激素不足/異常、男子女性形乳房、脫毛、高脂血症、激素不足、潮熱、甲狀旁腺功能亢進症、特發性矮身材、II型糖尿病、男性荷爾蒙不足/異常、McCune-Albright綜合症(多發性骨纖維營養不良)、更年期障礙、代謝症候群、肥胖、卵巢癌、胰腺癌、胰腺疾病、胰腺炎、甲狀旁腺癌、甲狀旁腺疾病、甲狀旁腺紊亂症(parathyroid disorders)、圍絕經期、垂體疾病、多囊卵巢綜合症、絕經後疾病、絕經後骨質疏鬆、性早熟症、小高分泌胰島素、嚴重身材矮小症、性功能障礙、甲狀腺疾病、甲狀腺紊亂、特納氏綜合症、腎母細胞瘤、威爾森氏症、腹部癌症、賁門失弛緩症、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症、肛裂、闌尾炎、巴雷特食管、膽道癌、腸道功能障礙、腹腔疾病、慢性腹瀉、艱難梭菌相關性腹瀉、結腸癌、結腸息肉、大腸癌、便秘、克羅恩病、糖尿病胃輕癱、消化系統腫瘤、十二指腸潰瘍、法布裡病、大便失禁、功能性消化不良、膽囊疾病、胃癌、胃潰瘍、胃腸炎、胃食管反流病、胃腸道疾病和紊亂、胃輕癱、胃灼熱、幽門螺桿菌、痔瘡、肝性腦病、肝炎、腸梗阻、傳染性腸炎、炎症性腸病、腹內感染、腸易激綜合症、肝臟疾病、肝臟紊亂、非糜爛性反流病、非潰瘍性消化不良、器官排斥反應的器官移植、手術後噁

心和嘔吐、嘔吐、直腸癌、直腸紊亂、再發性腹瀉、胃癌、胃部不適、潰瘍性結腸炎、異常血管、急性髓系白血病、貧血、貧血(非霍奇金淋巴瘤)、非小細胞肺癌、癌症貧血、動脈瘤、抗磷脂抗體綜合症、抗凝血酶缺乏症、再生障礙性貧血、血凝、念珠菌病、慢性腎性貧血、戈謝病、血液癌症、血液病、突發性血紅蛋白尿、出血、高鈣血症、低丙球蛋白血症、低鈉血症、原發性血小板減少性紫癜、胰島細胞癌、白血病、B細胞淋巴瘤、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常綜合症、心肌缺血、閉塞、血小板不足、血小板紊亂、紅細胞異常、腎性貧血、賽紫裡綜合症、鎌狀細胞疾病、T細胞淋巴瘤、地中海貧血、血小板減少症、血友病、白細胞異常、獲得性免疫缺陷綜合征(愛滋病)、愛滋病有關的疾病、急性鼻炎、過敏、哮喘、肛門發育不良、細菌感染、鵝口瘡、腹腔疾病、頸椎增生、水痘、慢性疲勞綜合症、普通感冒、常見變異性免疫缺陷病、細菌性結膜炎、慢性阻塞性肺疾病、皮膚念珠菌病、皮膚T細胞淋巴瘤、巨細胞病毒感染、皮膚炎、發熱、移植物抗宿主病、肝炎、B型肝炎、C型肝炎、愛滋病毒感染、愛滋病毒/愛滋病、人乳頭狀瘤病毒感染、低丙球蛋白血症、特發性炎性肌病、流感、腹內感染、卡波西氏肉瘤、狼瘡、萊姆病蜱、鳥分枝桿菌複合感染、腦膜炎、甲癬、口腔念珠菌病、肺炎、多發性肌炎(炎症肌肉病)、帶狀皰疹後遺神經痛(postherpetic neuralgia)、原發性免疫缺陷症、呼吸道合胞體病毒感染、風濕熱、過敏性鼻炎、輪狀病毒感染、肉狀瘤病、膿毒症及敗血症、性傳播疾病、帶狀皰疹、乾燥綜合症、天花、軟組織感染、葡萄球菌感染、葡萄球菌皮膚感染、鏈球菌性喉炎、系統性念珠菌、系統性紅斑狼瘡、咽喉和扁桃體感染、蕁麻疹、萬古黴素抗藥性的腸球菌、西尼羅河病毒感染、肢端肥大症、強直性脊柱炎、骨質流失、運動創傷、骨骼疾病、骨轉移、乳房疼痛、拇囊炎、滑液囊炎、腕管綜合症、軟骨損傷、胸痛、慢性背痛、慢性腿痛、慢性疼痛、慢性肩痛、跛行、先天性乳酸中毒、結締組織病、皮膚炎、特倫孿縮症、纖維肌痛、凍結肩、粘連性囊炎、痛風(高尿酸血症)、特發性炎性肌病、間歇性跛行、關節損傷、膝蓋受傷、多發性硬化症、肌肉疼痛、肌營養不良症、肌肉骨骼疾病、重症肌無力(慢性衰弱)、廣義重症肌無力、整形外科、骨關節炎、骨髓炎、骨質疏鬆症、骨肉瘤、佩奇氏病、部分內側半月板切除術、甲狀旁腺疾病、絕經後骨質減少、絕經後骨質疏鬆症、反射性交感神經營養不良綜合征、類風濕性關節炎、坐骨神經痛、脊髓疾病、脊髓腫瘤、脊柱椎間關節成形術、扭傷、

肌腱損傷、網球肘、抽動障礙、肛門發育不全、良性前列腺增生症、膀胱癌、膀胱障礙、血液癌症、導管併發症、慢性盆腔疼痛、糖尿病腎臟疾病、遺尿症、勃起功能障礙、法布裡病、夜尿症、泌尿生殖道脫垂、腎小球腎炎、腎小球硬化症、特發性膜性腎病、陽痿、間質性膀胱炎、腎癌、腎臟病、腎功能衰竭、腎結石、肝癌、睪丸激素水準低、乳房切除術、假肢(medical prosthetics)、腎病、陰莖硬結症、早洩、前列腺癌、前列腺疾病、前列腺上皮肉瘤、蛋白尿、賴特綜合症、腎動脈疾病、腎細胞癌、腎衰竭、睪丸癌、酪氨酸血症、尿道狹窄、尿失禁、尿路感染、男性勃起功能障礙和女性性功能障礙、全身的血壓、人工流產、低血壓控制、抑制血小板凝固、肺病、腸胃疾病、炎症、休克、生殖疾病、不育症、肥胖等。

關於血小板聚集的症狀包括：例如，術後血栓栓塞、頸動脈內膜切除術、灌裝血管成形術後再發狹窄、慢性動脈纖維性顫動的血管栓塞併發症、主動脈冠脈動脈旁路嫁接閉合 (aortocoronary-artery-bypass graft occlusion)、心臟病、中風、多發腦梗死性癱瘓、癱瘓、血液透析旁路血栓形成和病人心瓣膜修復中的動脈血栓併發症。

可用多肽HPP/HPC或其藥物組合物給藥的方法治療的症狀實例包括，但不限於：多肽-激素相關症狀，炎症和相關症狀，血小板凝集相關症狀，神經肽相關症狀，微生物相關症狀，和其他由多肽或者肽相關化合物調控的症狀。

在某些實施方式中，治療多肽可治療症狀的方法包括，向生物對象給藥以多肽或多肽相關化合物的多肽HPP/HPC，例如血管緊張素，血管緊張素II拮抗劑，血管緊張素II AT2受體，抗微生物多肽，抗催產素，激素，抗利尿激素，促腎上腺皮質激素，抗微生物多肽，抗炎症多肽，緩激肽，緩激肽拮抗劑，內皮肽，內皮肽拮抗劑，胃泌素，降血鈣素，黑素瘤相關抗原多肽，層粘連多肽，纖維蛋白原多肽，EAE誘導多肽，生長因數，生長激素釋放多肽，生長激素抑制素，激素釋放激素，黃體激素釋放激素，神經肽，黑素細胞，黑素細胞刺激激素，睡眠誘導多肽，澱粉多肽，促吞噬素，逆反-促吞噬素，腸抑素，黑素皮質素II，和阿片肽及模擬物。

在某些實施方式中，治療多肽激素相關症狀的方法包括像生物系統給藥以多肽激素或者多肽激素相關化合物的HPP/HPC，或者其藥學可接受的組合物。在生物系統中，激素廣泛調節進程，例如能量水準，複製，生長和發育，動態平衡，和環境反應，壓力和傷害。多肽激素相關症狀的實例包

括，但不限於：

- a)停經；
- b)骨病，例如，骨質酥鬆，Paget病和骨轉移；
- c)生長激素缺乏；
- d)甲亢或甲狀腺機能減退；
- e)新陳代謝紊亂，例如肥胖症，血糖水準異常，血脂水準異常，糖尿病(I型和/或II型)與糖尿病引起的併發症，包括糖尿病性視網膜病，漸進性壞死潰瘍，與糖尿病蛋白尿；
- f)異常血壓，例如高血壓與低血壓；
- g)皮膚症狀，例如銀屑癬與牛皮癬症狀，粉刺，囊性痤瘡，膿填充或者微紅腫塊，黑頭粉刺，疣，膿皰，結節，類表皮囊腫，毛髮角化病，異常脈管皮膚損害，胎記，痣(nevi)，皮垂，硬皮症，白癜風與相關疾病，或者老年斑(肝斑)；
- h)自身免疫病，例如盤狀紅斑狼瘡，系統性紅斑狼瘡(SLE)，自身免疫肝炎，硬皮病，Sjogren綜合症，類風濕性關節炎，多肌炎，硬皮症，Hashimoto甲狀腺炎，幼年型糖尿病，Addison病，白癜風，惡性貧血，血管球性腎炎，肺纖維化，多發性硬化(MS)與Crohn病；
- i)眼病，例如青光眼，高眼壓，眼科手術後視力損失，由黃斑囊樣水腫和白內障的溫血動物視力削弱；
- j)高危女性的子癇前毒血症
- k)男性與女性性別機能障礙；
- l)過敏症與哮喘；
- m)失眠；
- n)憂鬱症與相關症狀；
- o)心血管疾病，例如心臟病，不穩定心絞痛，周圍閉塞性動脈疾病與中風；
- p)腫瘤，例如良性腫瘤，乳房癌，結腸-直腸癌，口腔癌，肺或者其它呼吸系統癌，皮膚癌，子宮癌，胰腺癌，前列腺癌，生殖器癌，泌尿器官癌，白血病或者其它血與淋巴組織癌；和
- q)次生癌。

在某些實施方式中，治療微生物相關症狀的方法包括，向生物系統給藥以抗微生物多肽或者抗微生物多肽相關化合物的HPP/HPC，或者其藥物組

合物。微生物相關症狀的實例包括，但不限於，炎症與相關症狀：

- a) 疼痛；
- b) 損傷；
- c) 微生物相關症狀；

d) 炎症相關症狀，例如前列腺炎症（前列腺炎），前列腺膀胱炎，前列腺擴大纖維化，痔瘡，Kawasaki綜合症，腸胃炎，1型膜性增生性血管球性腎炎，Bartter綜合症，慢性葡萄膜炎，強直性脊柱炎，血友病性關節病，發炎性痔瘡，後輻射（人工性）直腸炎，慢性潰瘍性結腸炎，炎症性腸病，隱窩炎，福夏爾氏病，關節炎，以及選自下列器官組的炎症性症狀，肺，胃，腦，腎，心，耳，眼，鼻，口，舌，結腸，胰腺，膽囊，十二指腸，直腸胃，結直腸，腸，靜脈，呼吸系統，脈管，肛門直腸和肛門瘙癢症。

在某些實施方式中，治療神經肽相關症狀的方法包括，向生物系統給藥以神經肽或者神經肽相關化合物的HPP/HPC，或者其藥物組合物。神經肽相關症狀的實例包括，但不限於，疼痛，和神經退化性疾病，例如阿爾茨海默病與帕金森病。

其它可由HPP/HPC或者其藥物組合物治療的症狀包括，但不限於，涉及以下的症狀：血小板凝聚相關症狀，例如，外科手術，頸動脈內膜切除術後栓塞症，冠狀動脈成形術後再生的狹窄，慢性動脈纖維化中的栓塞併發症，aorticocoronary-主流-支路移植閉塞，心臟病，中風，多發性癱瘓，癱瘓，血液透析分流血栓形成與心臟瓣膜修復術的病人體內的動脈栓併發症；產前，產後抗AD活性，抗利尿劑活性，腦損傷，鈣體內平衡，melanocyte，CNS與噬菌作用活性。

在某些實施方式中，治療對象體內可用多肽或者多肽相關化合物改善或者的症狀的方法包括，以有效量的多肽HPP/HPC，或者其藥物組合物進行給藥。

HPP/HPC或者其藥物組合物可以通過任何本領域已知的給藥途徑給藥至生物系統，包括但不限於，口服，腸道，頰，鼻，局部，直腸，陰道，氣霧劑，經粘膜，表皮，透皮，真皮，眼，肺，皮下，和/或腸胃外給藥。該藥物組合物可以根據給藥方法以各種單位劑型給藥。

腸胃外給藥指通常涉及注射的給藥途徑，其包括但不限於，靜脈，肌內，動脈注射，膜內，囊內，眼眶內，心內，真皮內，腹內，經氣管，皮下，角質層下，關節內，被膜下，蛛網膜下，脊柱內，和/或胸骨內注射和/或注

入。

HPP/HPC 或者其藥物組合物可用製劑或者適於各種給藥途徑的製劑形式給予對象。在本發明的方法中可用的製劑包括一種或多種HPPs/HPCs，一種或多種藥學上可接受的載體，和任選的其它治療劑組分。該製劑可以方便地以單元劑型形式存在，並可以由任何藥學領域已知的方法製備。能夠和載體材料結合，以產生單一劑型的活性成分的量根據被治療對象以及特定給藥模式而變化。能夠和載體材料結合，以產生單一劑型的HPP/HPC的量通常為HPP/HPC產生治療效果的量。通常在百分比中，該量的範圍是約1%至約99%的HPP/HPC，優選約20%至約70%。

製備這些製劑或者組合物的方法包括將HPP/HPC與一種或多種藥學上可接受的載體，以及任選的一種或多種助劑相聯繫的步驟。通常通過將HPP/HPC與液體載體，或者細碎的固體，或者兩者載體均勻和緊密聯繫，然後使該產品成形，來製備該製劑。

適於口服的製劑可以為膠囊，扁囊劑，丸劑，片劑，錠劑（使用調味基質，通常是蔗糖與阿拉伯膠或者黃耆膠），粉劑，顆粒劑，或者水性或者非水性液體的溶液或者懸浮液，或者水包油或者油包水乳液，或者酏劑或糖漿，或錠劑（使用惰性基，例如明膠與甘油，或者蔗糖與阿拉伯膠）和/或漱口劑和類似物，它們各自包含預定量的HPP/HPC作為活性成分。化合物還可作為丸劑，膏劑或者糊劑給藥。

在口服固體劑型（例如，膠囊，片劑，丸劑，糖衣片，粉劑，顆粒劑以及類似物）中，HPP/HPC與一種或多種藥學可接受的載體混合，例如檸檬酸鈉或者磷酸二鈣，和/或任何下列材料混合：(1)填料或者補充劑，例如澱粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇，和/或矽酸；(2)粘合劑，例如，羧甲基纖維素，藻朊酸鹽，明膠，聚乙炔基吡咯烷酮，蔗糖，和/或阿拉伯膠；(3)濕潤劑，例如丙三醇；(4)分裂劑，例如瓊脂，碳酸鈣，馬鈴薯或者木薯澱粉，海藻酸，某些矽酸鹽，與碳酸鈉，(5)阻滯劑溶液，例如石蠟，(6)加速吸收劑，例如季銨化合物；(7)潤濕劑，例如，乙醯醇與單硬脂酸甘油酯；(8)吸收劑，例如高嶺土與皂土；(9)潤滑劑，例如滑石，硬脂酸鈣，硬脂酸鎂，固體聚乙二醇，十二烷基硫酸鈉，及其混合物；與(10)著色劑。在膠囊劑，片劑與丸劑的情形下，該藥物組合物還可以包含緩衝劑。相似類型的固體組合物還可以在使用此種賦形劑如乳糖或者牛乳糖，和高分子量聚乙二醇以及類似物的軟和硬填充膠囊中被用作填料。

片劑可以通過壓縮或者模制而製造，其任選地具有一種或多種助劑。壓片可以用粘合劑（例如明膠或者羥丙基甲基纖維素），潤滑劑，惰性稀釋劑，防腐劑，崩解劑（例如澱粉羥基乙酸鈉或者交聯羧甲基纖維素鈉鹽），表面活性成分或者分散劑來製備。模製片可以通過將以惰性液體稀釋劑濕潤的粉末狀多肽或者擬肽類物質在適宜的機床中模制獲得。片劑及其他固體劑型，例如糖衣丸，膠囊，丸劑與顆粒劑，可以任選地取得或者製備有塗層與殼，例如腸溶衣和其它在藥學領域眾所周知的塗層。它們還可以通過配製以對其中使用的HPP/HPC提供緩釋或者控釋，例如，用變化比例的羥丙基甲基纖維素提供所需釋放曲線，其它聚合物基質，脂質體和/或微球。它們可以由下列方式殺菌，例如，通過細菌保留篩檢程式，或者引入無菌固體組合物形式的殺菌劑，其可以在使用前即時溶解于無菌水中，或者其它的無菌可注射介質中。這些組合物還可以任選包含安撫劑，並可以具有只釋放HPP(s)/HPC(s)的組合物，或者優選地，只在胃腸道某一部分以任選的延遲手段釋放。可用的嵌入組合物的實例包括聚合物與蠟。HPP/HPC還可以是微囊劑形式，適當情況可以具有一種或多種上述賦形劑。

口服液體劑型包括藥學上可接受的乳液，微乳液，溶液，懸浮液，糖漿與酏劑。在HPP/HPC之外，該液體劑型可以包含通現有技術常用的惰性稀釋劑，例如，水或者其它溶劑，增溶劑與乳化劑，例如乙醇，異丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，油（特別是棉籽，花生，玉米，種子，橄欖，蓖麻與芝麻油），丙三醇，四氫呋喃醇，聚乙二醇與山梨聚糖的脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑以外，該口服的組合物還可以包括助劑，例如潤濕劑，乳化與懸浮劑，甜味劑，調味劑，著色劑，香味劑與防腐劑。

懸浮液，在HPP/HPC之外，還可以包含懸浮劑，例如，乙氧基異硬脂醯醇，聚氧乙烯山梨糖醇與山梨聚糖酯，微晶纖維素，偏氫氧化鋁（aluminum metahydroxide），皂土，瓊脂與黃耆膠，及其混合物。

直腸或者陰道給藥的製劑可以呈現為栓劑，其可以通過將一種或多種HPPs/HPCs和一種或多種適宜的非皮膚刺激性賦形劑或者載體混合而製備，所述賦形劑或者載體包括，例如，可哥脂，聚乙二醇，栓劑蠟或者水楊酸酯，其在室溫下是固體，但是在體溫下是液體，因此會在直腸或者陰道內腔中融化並釋放該活化劑。適於陰道給藥的製劑還包括陰道栓，棉塞，乳劑，凝膠，糊劑，泡沫體或者噴霧劑，其適於包含此類本領域已知的載

體。

HPP組合物的局部或者透皮或者表皮或真皮給藥製劑包括粉劑，噴霧，油膏，糊劑，乳劑，洗液，凝膠，溶液，貼劑，和吸入劑。該活性成分可以在無菌條件下與藥學上可接受的載體混合，例如水，乙醇，與乙醇溶液，並可以具有可能需要的任何防腐劑，緩衝劑，或者拋射劑。該油膏，糊劑，乳劑與凝膠可以在HPP組合物之外包含賦形劑，例如動物與植物油脂，油，蠟，石蠟，澱粉，黃耆膠，纖維素衍生物，聚乙二醇，矽樹脂，皂土，矽酸，滑石與氧化鋅，或者其混合物。粉劑與噴霧劑可以在該HPP組合物之外包含賦形劑，例如乳糖，滑石，矽酸，氫氧化鋁，矽酸鈣與聚醯胺粉末，或者這些物質的混合物。噴霧劑可以額外包含常規的拋射劑，例如氯氟代烴，與揮發性非取代烴，例如丁烷與丙烷。

HPP/HPC或者其藥物組合物可選擇以噴霧給藥。這可以通過製備包含該HPPs/HPCs的水性氣霧劑，脂質體製劑或者固體顆粒而實現。非水性（例如氯烴拋射劑）懸浮液可以使用。音速噴霧器也可以使用。水性氣霧劑是通過將該作用劑的水性溶液或者懸浮液和常規的藥學上可接受的載體與穩定劑一同配製而獲得。該載體與穩定劑根據特定化合物的需要而變化，但是其一般包括非離子型表面活性劑（吐溫類，普朗尼克類，或者聚乙二醇），無害的蛋白如血清清蛋白，山梨聚糖酯，油酸，卵磷脂，氨基酸如甘氨酸，緩衝液，鹽，糖或者糖醇。氣霧劑通常由等滲溶液製備。

透皮貼劑也可以用於遞送HPP組合物至腫瘤位元點。此種製劑可以通過將作用劑溶解或者分散在合適的介質中製備。吸收增強劑也可以用於增加跨皮膚的擬肽類物質流動。此種流動的速率既可以通過提供速率控制膜控制，也可以通過將該擬肽類物質分散於聚合物基質或者凝膠罩加以控制。

在某些實施方式中，透皮治療劑應用系統包括多肽HPP/HPC作為活性物質，用於治療可以用其母體化合物治療的症狀，其中該系統是進一步含有可以溶解該多肽HPP/HPC的溶劑的噴霧或者塗擦溶液。溶劑的實例包括，但不限於，有機溶劑與無機溶劑，例如水，乙醇，異丙醇，丙酮，DMSO，DMF，及其組合物。

在某些實施方式中，透皮治療劑應用系統包括多肽HPP/HPC作為活性物質，用於治療可以用其母體化合物治療的症狀，其中該系統是進一步包括一對象，其含有活性物質包含基質層與不可滲透的墊層。在某些實施方式中，此種對象是貼片或者繃帶。在某些實施方式中，此種對象是含有朝向

皮膚的可透性底部的活性物質儲庫，其中通過控制釋放速率，該系統能夠使該活性成分或者活性成分的代謝物達到恒定的理想治療血水平，以增加該活性成分或者活性成分代謝物的效能，減少其副作用。

眼科製劑、眼部軟膏、粉劑、溶液劑以及其相似物也預期包括在本發明的範圍之內。

可用於注射給藥的製劑包含HPP/HPC以及一種或多種藥學可接受的無菌等滲水性或非水性溶液劑、分散劑、混懸劑或乳劑，或可在使用前重構為無菌注射用溶液劑或分散劑的無菌粉劑，其可含有抗氧劑、緩衝劑、抑菌劑、使製劑與注射對象血液保持等滲的溶質、或助懸劑或增稠劑。

在適於注射給藥的製劑中可用的水性和非水性載體的實例包括，水、乙醇、多元醇（如，甘油、丙二醇、聚乙二醇、及其相似物），以及其適當的混合物，植物油，如橄欖油、和注射用有機酯類，如油酸乙酯。可保持適當的流動性，例如，通過使用包衣材料如卵磷脂，通過在分散劑中保持所需的粒徑，以及通過使用表面活性劑。

可用於注射給藥的製劑還可含有佐劑，如防腐劑、潤濕劑、乳化劑和分散劑。通過加入多種抗細菌和抗真菌物質可保證防微生物的作用，抗細菌和抗真菌物質例如，尼泊金、氯丁醇、苯酚山梨酸，以及其相似物。還可在組合物中優選包含等滲物質，如糖類，氯化鈉，以及其相似物。另外，還可通過加入延遲吸收的物質，如單硬脂酸鋁和明膠，延長注射用藥物製劑的吸收。

可注射的積存製劑（depot forms）可通過形成HPP的微囊基質制得或在生物可降解聚合物如聚乳酸-聚乙交酯中形成。藥物釋放速度的控制可取決於HPP與聚合物的比例，以及使用的某特定聚合物的性質。其他生物可降解聚合物的實例包括，聚（原酸酯）和聚（酸酐）。積存注射用製劑的製備還可通過將HPP包封在與身體組織相容的脂質體或微乳中進行。

在某些實施方式中，治療有效量的多肽或多肽相關化合物的HPP，或其藥物組合物可被遞送至疾病或腫瘤位點。如藥理領域已知，HPP的藥物有效劑量的精準量可對某具體病人產生治療療效方面的最有效結果，該精準量取決於，例如，具體HPP的活性、具體性質、藥物代謝性質、藥物動力學性質、和生物利用度、給藥對象的生理症狀（包括種族、年齡、性別、體重、食譜、疾病種類和階段、整體身體症狀、對具體劑量以及治療種類的反應性）、製劑中藥學可接受載體的性質、給藥途徑和頻率、目標致病微生物導

致的疾病的嚴重程度或傾向等，在此僅列舉幾例。但是，以上指導原則可作為對治療進行精細調節的基礎，如，為確定給藥的最佳劑量，其所需不超過由監測給藥對象和調節劑量組成的常規實驗。可參考，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20.sup.th edition、Williams & Wilkins PA、USA) (2000)。

IV. 優勢

多肽如抗生素和多肽相關化合物通常比較親水因此難以穿透皮膚膜屏障。當多肽和多肽相關化合物口服時，他們會被首過代謝失活。在注射的情況下，多肽的給藥會造成疼痛，由於多肽的半衰期短，要在短期內不短地注射，在許多情況下為治療慢性症狀需要經常拜訪醫生且花費很高。

在某些實施方式中，由於本發明的HPP或HPC可穿透一層或多層生物屏障，因此該HPP或HPC可通過局部給藥（如，外用或透皮）從而在無需系統給藥（如，口服或注射給藥）的情況下到達症狀發生的位點。HPP或HPC的局部給藥和穿透使得HPP或HPC可達到的治療物質（agent）或藥物的局部濃度與系統給藥母藥或藥物時的局部濃度在同一水準，但HPP或HPC的用量或劑量遠低於系統給藥母藥或藥物的量；此外，系統給藥可能無法實現更高的局部濃度，或者即使可能的話，系統給藥也需要非常之高的治療物質劑量。HPP或HPC或其剪切後的母藥的高局部濃度使得其對某症狀的治療更加有效，或者比系統給藥母藥更加迅速，並且使得以前無法治療的或未觀察到的新症狀可得到治療。HPP或HPC的局部給藥可減少生物對象因系統給藥造成的潛在痛苦，如與治療物質系統暴露相關的副反應、胃腸道反應或腎反應。另外，局部給藥可使HPP或HPC通過多種生物屏障並通過，例如，總迴圈，到達系統，因此無需系統給藥（如注射）並避免了與注射給藥相關的疼痛。

在某些實施方式中，本發明中的HPP或HPC或藥物組合物可通過系統給藥（如，口服或注射）。HPP或HPC或HPP或HPC的活性治療物質（如藥物或代謝物）可以比母藥更快的速度進入總迴圈，並到達某症狀的作用位點。此外，HPP或HPC可通過生物屏障（如血腦屏障，血奶屏障），而如果僅給藥母藥則無法穿透此生物屏障，因此HPP或HPC可為以前無法治療或未觀察到的症狀提供新的治療。

例如，多肽HPPs/HPCs可以顯示穿過生物屏障的高穿透速率，（例如，如果多肽或多肽相關化合物單獨給藥，則比其高出至少約10倍、約50倍、

約100倍、約200倍、約300倍、約1000倍)。在使用多肽HPP或HPC的對象中未觀察到或幾乎未觀察到新的不良副作用，而在相同劑量下在使用母體多肽的對象上則觀察到了副作用（如噁心，掉發，和對注射感受提升）。

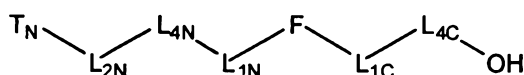
V. 實施例

以下實施例旨在更好地說明保護的發明，而不應以任何方式解釋為對本發明的限制。所有以下所述的具體組合物、材料和方法，其全部或部分都包括在本發明的範圍之內。這些具體組合物、材料和方法不應限制本發明，僅為說明在本發明範圍內的具體實施例。本領域技術人員無需創造性勞動且不離開本發明範圍的前提下，可開發出等同組合物、材料和方法。應理解，可使用本發明描述的方法作出多種變動但仍包括在本發明的界限之內。這樣的變動包括在發明人的發明範圍內。

實施例1、由母藥製備HPP/HPC

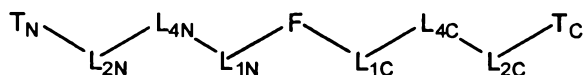
由帶有至少一個羥基的母藥製備HPP/HPC。

在某些實施例中，具有如下結構F-C所示的母體化合物：



結構F-C

被轉化為具有L-1所示結構的HPP/HPC：



結構L-1

包括其立體異構體及其可藥用的鹽，其中：

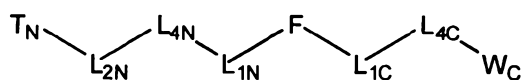
F、L_{1C}、L_{1N}、L_{2C}、L_{2N}、L_{4C}和L_{4N}的定義如上；

T_C是HPP/HPC肽的傳送單元（transportational unit）。例如，T_C選自於由以下基團組成的集合：上文定義的結構Na、結構Nb、結構Nc、結構Nd、結構Ne、結構Nf、結構Ng、結構Nh、結構Ni、結構Nj、結構Nk、結構Nl、結構Nm、結構Nn、結構No、結構Np、結構Nq和結構Nr；和

T_N選自於由以下基團組成的集合：無，H，取代和未取代的烷基，取代和未取代的環烷基，取代和未取代的雜環烷基，取代和未取代的烷氧基，取代和未取代的烯基，取代和未取代的炔基，取代和未取代的芳基和取代和未取代的雜芳基。

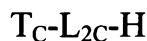
在本發明的某些實施例中，具有結構L-1所示的HPP/HPC是通過有機合

成將母體化合物或具有結構D所示的母體化合物的衍生物(如:酸性鹵化物, 母體化合物的混合酸酐等):



結構 D

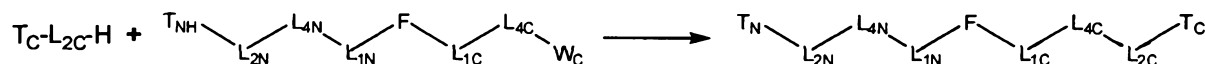
與結構E所示化合物反應 (方案 1) 製備的:



結構 E

其中 W_C 選自於由以下基團組成的集合: OH、鹵素、烷氧基羰基和取代的芳基氧基羰基氧基; 和

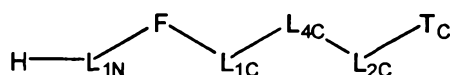
F 、 L_{1C} 、 L_{1N} 、 L_{2C} 、 L_{2N} 、 L_{4C} 、 L_{4N} 、 T_C 和 T_N 的定義如上。



方案1. 由母體化合物 (I) 製備HPP/HPC

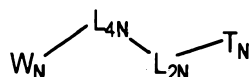
在某些實施例中, 具有結構L-1的HPP/HPC是根據上述方案1製備的, 其中 L_{4C} 為 $C=O$ 。

在某些實施例中, 具有如下結構F所示的母體化合物:



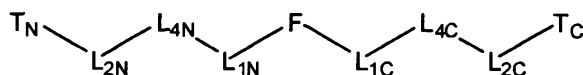
結構 F-N

與具有如下結構W所示的化合物反應:



結構 W

從而獲得具有結構L所示的HPP/HPC:



結構 L-1

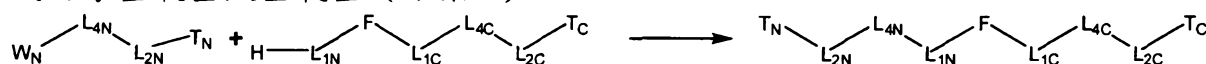
包括其立體異構體及其可藥用的鹽, 其中:

F 、 L_{1C} 、 L_{1N} 、 L_{2C} 、 L_{2N} 、 L_{4C} 和 L_{4N} 的定義如上;

T_N 是 HPP/HPC 肽的傳送單元 (transportational unit)。例如, T_N 選自於由以下基團組成的集合: 上文定義的結構 Na、結構 Nb、結構 Nc、結構 Nd、結構 Ne、結構 Nf、結構 Ng、結構 Nh、結構 Ni、結構 Nj、結構 Nk、結構 Nl、結構 Nm、結構 Nn、結構 No、結構 Np、結構 Nq 和結構 Nr; 和

T_C 選自於由以下基團組成的集合: 無, H, 取代和未取代的烷基, 取代和未取代的環烷基, 取代和未取代的雜環烷基, 取代和未取代的烷氧基, 取代和未取代的烯基, 取代和未取代的炔基, 取代和未取代的芳基和取代和未取代的雜芳基。

其中 W_N 選自於由以下基團組成的集合: OH、鹵素、烷氧基羰基和取代的芳基氧基羰基氧基 (方案 2)



方案 2. 由母體化合物 (II) 製備 HPP/HPC

在某些實施例中, 具有 L-2 所示結構的 HPP/HPC 是通過有機合成製備的, 其中不希望反應的位置如: $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ 或 $-\text{SH}$ 在傳送單元和功能單元連接前根據上述合成路線中之一保護起來。在某些實施例中, 獲得的保護的 HPP/HPC 可以進一步部分或完全去保護, 從而分別獲得部分保護或不保護的 HPP/HPC。

Ac-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl 的製備

製備 H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂: 將 30.8 g Z-Arg-OH 溶於 500 ml 丙酮中, 在反應混合物中加入 200 ml 20% NaOH。在反應混合物中逐滴加入 40 g 乙酸酐。在室溫下 (RT) 攪拌混合物 2 小時。將溶劑蒸發掉。剩餘物用 500 ml 乙酸乙酯萃取。用水洗滌乙酸乙酯溶液 3 次, 每次用水 100 ml, 用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層。將乙酸乙酯溶液蒸發至乾燥。將剩餘物 (Z-Arg(diAc)-OH, 30 g) 溶於 300 ml 乙腈中。通過冰浴將混合物冷卻至 0 °C。在反應混合物中加入 12 g N,N-二乙氨基乙醇, 2 g 4-二乙氨基吡啶和 22 g 1,3-二環己基碳二亞胺。反應混合物在 0 °C 下攪拌 1 小時並在室溫下攪拌過夜。過濾去除固體且將溶液蒸發至乾燥。剩餘物用乙酸乙酯萃取 2 次, 每次 250 ml。用 500 ml 5% 的碳酸氫鈉洗滌乙酸乙酯溶液 1 次並用水 100 ml 洗滌 3 次。用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯溶液並將溶液蒸發至乾燥。將剩餘物 (Z-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, 28 g) 溶於 300 ml 乙醇中, 並加入 2 g 10% Pd/C。在室溫下氫氣環境中攪拌混合物 10 小時。過濾去除 Pd/C。將溶液蒸發至乾燥從而獲得 22 g H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂。

製備Boc-Asp(OEt)-Pro-OSu：將15 g L-脯氨酸溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，在反應混合物中加入150 ml丙酮和36 g Boc-Asp(OEt)-OSu。在室溫下（RT）攪拌混合物5小時。用300 ml乙醚洗滌混合物1次。將500 ml乙酸乙酯加入水層。使用冰冷卻的3N HCl調節混合物pH值至2.4-2.5。收集乙酸乙酯層並用300 ml水洗3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。將25 g 剩餘物（Boc-Asp(OEt)-Pro-OH）和11 g N-羥基琥珀醯亞胺溶於300 ml二氯甲烷中。混合物冷卻至0℃。在反應混合物中加入16 g 1,3-二環己基碳二亞胺，並在0℃下攪拌1小時。過濾去除固體。用200 ml 5%的碳酸氫鈉洗滌二氯甲烷溶液1次並用200 ml水洗滌溶液3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發乾燥從而獲得28 g Boc-Asp(OEt)-Pro-OSu。

製備 H-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂·2TFA：將22 g H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂溶於300 ml 5% NaHCO₃中。在反應混合物中加入150 ml含有24 g Boc-Asp(OEt)-Pro-OSu的丙酮。在室溫下攪拌混合物5小時。在混合物中加入500 ml乙酸乙酯。用100 ml水洗滌乙酸乙酯溶液3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。剩餘物溶於250 ml二氯甲烷中。在混合物中加入200 ml三氟乙酸，攪拌30分鐘。將混合物蒸發至乾燥從而獲得32 g H-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂·2TFA。

製備Ac-Val-Pro-OSu：將15 g L-脯氨酸溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，在反應混合物中加入150 ml丙酮和26 g Ac-Val-OSu。在室溫下攪拌混合物5小時。用300 ml乙醚洗滌混合物1次。將500 ml乙酸乙酯加入水層。使用冰冷卻的3N HCl調節混合物的pH值至2.4-2.5。收集乙酸乙酯層並用300 ml水洗滌3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。將20 g剩餘物（Ac-Val-Pro-OH）和11 g N-羥基琥珀醯亞胺溶於300 ml二氯甲烷中。混合物冷卻至0℃。在反應混合物中加入16 g 1,3-二環己基碳二亞胺，並在0℃下攪拌1小時。過濾去除固體。用200 ml 5%的碳酸氫鈉洗滌二氯甲烷溶液1次並用200 ml水洗滌3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥從而獲得20 g Ac-Val-Pro-OSu。

製備Ac-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂·HCl：將31 g H-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂·2TFA溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，在反應混合物中加入150 ml丙酮和15 g Ac-Val-Pro-OSu。在室溫下攪拌混合物5小時。在混合物中加入500 ml乙酸乙酯。用100 ml水洗滌有機層3次。用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層。過濾去除硫酸鈉。在溶液中加入

入200 ml含有15 g HCl氣體的二氧六環。收集固體並用50 ml乙醚洗滌3次。乾燥後獲得20 g期望產品（易吸濕產品）。元素分析： $C_{39}H_{66}ClN_9O_{11}$ ；MW: 872.45. 計算值% C: 53.69; H: 7.62; Cl: 4.06; N: 14.45; O: 20.17; 測定值% C: 53.61; H: 7.67; Cl: 4.10; N: 14.40; O: 20.22. MS: m/e: 836.4; m/e+1: 836.4.

製備Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl.

製備H-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA：將25 g Boc-Met-OH溶於300 ml 二氯甲烷中。將混合物冰水浴冷卻至0 °C。在反應混合物中加入12 g N,N-二乙氨基乙醇，2 g 4-二乙氨基吡啶和22 g 1,3-二環己基碳二亞胺。反應混合物在0 °C下攪拌1小時並在室溫下攪拌過夜。過濾去除固體並用500 ml 5%的碳酸氫鈉洗滌二氯甲烷溶液1次，用水100 ml洗滌溶液3次。用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯溶液並使溶液蒸發至乾燥。將剩餘物（Boc-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, 30 g）溶於250 ml二氯甲烷中。在混合物中加入250 ml三氟乙酸並攪拌30分鐘。將溶液蒸發至乾燥從而獲得26 g H-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA。

製備Boc-Gly-Phe-OSu：將20 g L-苯丙氨酸溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，在反應混合物中加入150 ml丙酮和28 g Boc-Gly-OSu。在室溫下攪拌混合物5小時。用300 ml乙醚洗滌混合物1次。將500 ml乙酸乙酯加入水層。使用冰冷卻的3N HCl調節混合物的pH值至2.4-2.5。收集乙酸乙酯層並用300 ml水洗3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。將22 g剩餘物（Boc-Gly-Phe-OH）和10 g N-羥基琥珀醯亞胺溶於300 ml二氯甲烷中。混合物冷卻至0 °C。在反應混合物中加入15 g 1,3-二環己基碳二亞胺，並在0 °C下攪拌1小時。過濾去除固體。用200 ml 5%的碳酸氫鈉洗滌二氯甲烷溶液1次並用200 ml水洗滌溶液3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥從而獲得25 g Boc-Gly-Phe-OSu。

製備H-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA：將25 g H-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA溶於300 ml 5% NaHCO₃中。在反應混合物中加入150 ml含有22 g Boc-Gly-Phe-OSu的丙酮。在室溫下攪拌混合物5小時。在混合物中加入500 ml乙酸乙酯。使用100 ml水洗滌乙酸乙酯溶液3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。剩餘物溶於250 ml二氯甲烷中。在混合物中加入200 ml三氟乙酸，攪拌30分鐘。將混合物蒸發至乾燥從而獲得25 g H-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA。

製備Ac-Tyr(Ac)-Gly-OSu：將11 g L-甘氨酸溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，

在反應混合物中加入150 ml丙酮和36 g Ac-Tyr(Ac)-OSu。在室溫下攪拌混合物5小時。用300 ml乙醚洗滌混合物1次。將500 ml乙酸乙酯加入水層。使用冰冷卻的3N HCl調節混合物的pH值至2.4-2.5。收集乙酸乙酯層並用300 ml水洗3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。將28 g剩餘物 (Ac-Tyr(Ac)-Gly-OH) 和13 g N-羥基琥珀醯亞胺溶於300 ml二氯甲烷中。混合物冷卻至0 °C。在反應混合物中加入18 g 1,3-二環己基碳二亞胺，並在0 °C下攪拌1小時。過濾去除固體。用200 ml 5%的碳酸氫鈉洗滌二氯甲烷溶液1次並用200 ml水洗滌3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥從而獲得20 g Ac-Tyr(Ac)-Gly-OSu。

製備 Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl：將24 g H-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，在反應混合物中加入150 ml丙酮和15 g Ac-Tyr(Ac)-Gly-OSu。在室溫下攪拌混合物5小時。在混合物中加入500 ml乙酸乙酯。使用100 ml水洗滌有機層3次。用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層。過濾去除硫酸鈉。在溶液中加入200 ml含有15 g HCl氣體的二氧六環。收集固體並用50 ml乙醚洗滌3次。乾燥後獲得18 g 期望產品（易吸濕產品）。元素分析：C₃₇H₅₃ClN₆O₉S；MW: 793.37. 計算值 % C: 56.01; H: 6.73; Cl: 4.47; N: 10.59; O: 18.15; S: 4.04. 測定值 % C: 55.96; H: 6.76; Cl: 4.52; N: 10.54, O: 18.19; S: 4.03. MS: m/e: 757.4; m/e+1: 758.4。

製備 Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl

製備 Boc-Gly-Pro-OSu：將15 g L-脯氨酸溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，在反應混合物中加入150 ml丙酮和27.2 g Boc-Gly-OSu。在室溫下攪拌混合物5小時。用300 ml乙醚洗滌混合物1次。將500 ml乙酸乙酯加入水層。使用冰冷卻的3N HCl調節混合物的pH值至2.4-2.5。收集乙酸乙酯層並用300 ml水洗3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。將21 g剩餘物 (Boc-Gly-Pro-OH) 和11 g N-羥基琥珀醯亞胺溶於300 ml二氯甲烷中。混合物冷卻至0 °C。在反應混合物中加入17 g 1,3-二環己基碳二亞胺，並在0 °C下攪拌1小時。過濾去除固體。用200 ml 5%的碳酸氫鈉洗滌二氯甲烷溶液1次並用200 ml水洗滌溶液3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥從而獲得23 g Boc-Gly-Pro-OSu。

製備 H-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•2TFA：將22 g H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂溶於300 ml 5% NaHCO₃中。在反應混合物中加入150 ml含有22 g Boc-Gly-Pro-OSu的丙酮。在室溫下攪拌混合物5小

時。在混合物中加入500 ml乙酸乙酯。用100 ml水洗滌乙酸乙酯溶液3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液並使溶液蒸發至乾燥。剩餘物溶於250 ml二氯甲烷中。在混合物中加入200 ml三氟乙酸，攪拌30分鐘。將混合物蒸發至乾燥從而獲得28 g H-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•2TFA。

製備Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl：將26 g H-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•2TFA溶於300 ml 10%碳酸氫鈉中，在反應混合物中加入150 ml丙酮和15 g Ac-Val-Pro-OSu。在室溫下攪拌混合物5小時。在混合物中加入500 ml乙酸乙酯。使用100 ml水洗滌有機層3次。用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯層。過濾去除硫酸鈉。在溶液中加入200 ml含有15 g HCl氣體的二氧雜環乙烷。收集固體並用50 ml乙醚洗滌3次。乾燥後獲得18 g期望產品（易吸濕產品）。元素分析：C₃₅H₆₀ClN₉O₉；MW: 786.36。計算值% C: 53.46; H: 7.69; Cl: 4.51; N: 16.03; O: 18.31; 測定值% C: 53.43; H: 7.73; Cl: 4.55; N: 16.01, O: 18.29。MS: m/e: 750.4; m/e+1: 751.4。

製備環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl。

製備Ac-Nle-Asp(OFm)-OH：43 g H-Asp(OFm)-OH•TFA和27 g Ac-Nle-OSu懸浮於300 ml丙酮中。在反應混合物中加入300 ml 5% NaHCO₃。在室溫下攪拌混合物過夜。用300 ml乙醚洗滌混合物1次。在水層中加入500 ml乙酸乙酯。使用冰冷卻的3N HCl調節混合物的pH值至2.4-2.5。收集乙酸乙酯層並用300 ml水洗3次。用硫酸鈉乾燥有機溶液。蒸發溶液至乾燥從而獲得42 g Ac-Nle-Asp(OFm)-OH。

製備Fmoc-Trp-Lys(4-Pyoc)-OH：根據參考文獻(H. Kunz and S. Birnbach, Tetrahedron Lett., 25, 3567, 1984; H. Kunz and R. Barthels, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 22, 783, 1983) 製備H-Lys(4-Pyoc)-OH。將33 g H-Lys(4-Pyoc)-OH懸浮於300 ml 5% NaHCO₃中。在反應混合物中加入300 ml丙酮和52 g Fmoc-Trp-OSu。在室溫下攪拌混合物過夜。用500 ml乙醚洗滌混合物1次。在混合物中加入500 ml乙酸乙酯並用3 N HCl調節混合物的pH值至2.2-2.3。收集乙酸乙酯層並用水洗。用硫酸鈉乾燥有機溶液。蒸發有機溶液至乾燥從而獲得55 g Fmoc-Trp-Lys(4-Pyoc)-OH。

製備環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OH：將100 g王樹脂懸浮於700 ml含有50 g Fmoc-Trp-Lys(4-Pyoc)-OH，13 g 1-羥基苯並三唑，2 g 4-二甲氨基吡啶和12 g N,N'-二異丙基碳二亞胺的DMF溶液中。在室溫下攪拌

溶液過夜。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml 20%哌啶。攪拌混合物30分鐘。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml DMF，48 g Fmoc-Arg(diAc)-OH，13 g 1-羥基苯並三唑，35 ml 三乙胺和38 g O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲。在室溫下攪拌混合物2小時。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml 20%哌啶。攪拌混合物30分鐘。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml DMF，39 g Fmoc-Phe-OH，13 g 1-羥基苯並三唑，35 ml 三乙胺和38 g O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲。在室溫下攪拌混合物2小時。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml 20%哌啶。攪拌混合物30分鐘。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml DMF，60 g Fmoc-His(Fmoc)-OH，13 g 1-羥基苯並三唑，35 ml 三乙胺和38 g O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲。在室溫下攪拌混合物2小時。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml 20%哌啶。攪拌混合物30分鐘。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml DMF，60 g Ac-Nle-Asp(OFm)-OH，13 g 1-羥基苯並三唑，35 ml 三乙胺和38 g O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲。在室溫下攪拌混合物2小時。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。將肽化的樹脂懸浮於700 ml DMF中。在反應混合物中加入50 g Mel。將混合物在室溫下攪拌1小時並在50 °C攪拌1小時。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml 30%哌啶。攪拌混合物60分鐘。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入700 ml DMF，13 g 1-羥基苯並三唑，35 ml 三乙胺和38 g O-(苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲。在室溫下攪拌混合物10小時。過濾收集樹脂並用400 ml DMF洗滌3次，400 ml 甲醇洗滌3次和400 ml 二氯甲烷洗滌3次。在樹脂中加入500 ml 三氟乙酸並且在室溫下攪拌混合物1小時。過濾去除樹脂並蒸發溶液至乾燥。用100 ml 乙醚洗滌剩餘物3次。

製備環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)•HCl：將10 g 環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OH溶解於300 ml DMF中。冰水浴冷卻混合物至0 °C。在反應混合物中加入12 g N,N-二乙氨基乙醇，2 g 4-二甲氨基吡啶和22 g 1,3-二環己基碳二亞胺。在0 °C下攪拌混合物1小時並在室溫下攪拌過夜。過濾去除固體並用500 ml 5%碳酸氫鈉洗滌二氯甲烷溶液，用100 ml水洗滌溶液3次。用硫酸鈉乾燥乙酸乙酯溶液。在溶液中加入20 ml含有2 g HCl氣體的二氧雜環乙烷。收集固體並用30 ml乙醚洗滌3次。最終產品的產量為8 g。

多肽HPP/HPC的固相合成

多肽的多肽HPP/HPC是通過使用三苯甲基氯樹脂和2-(4-硝基苯基磺醯基)乙基作為羧基的保護基團製備的（方案3），其中：

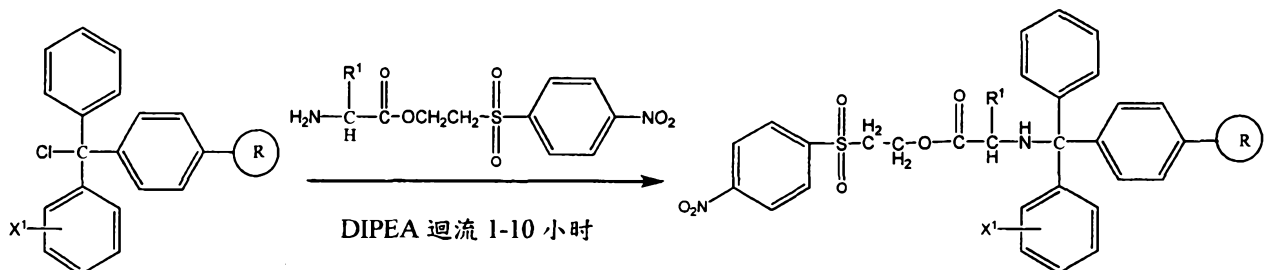
— 是樹脂；

X¹選自於由以下基團組成的集合：H、Cl、甲基和甲氧基；

R¹、R²、... Rⁿ是多肽HPP/HPCN末端至C末端編號為1、2、...n的氨基酸的側鏈；

偶聯劑選自由以下組成的集合：HBTU/DIPEA/HOBt，TBTU/DIPEA/HOBt，BOP/DIPEA/HOBt，HATU/DIPEA/HOBt，DIC/HOB及其組合；和

R_T選自由以下基團組成的集合：取代和未取代的烷基，取代和未取代的環烷基，取代和未取代的雜環烷基，取代和未取代的烷氧基，取代和未取代的烯基，取代和未取代的炔基，取代和未取代的芳基，取代和未取代的雜芳基，且傳送單元選自由以下組成的集合：如上定義的結構Na、結構Nb、結構Nc、結構Nd、結構Ne、結構Nf、結構Ng、結構Nh、結構Ni、結構Nj、結構Nk、結構Nl、結構Nm、結構Nn、結構No、結構Np、結構Nq和結構Nr；和



去保護試劑

(如: 1%DBU/20%哌啶/79%DMF)

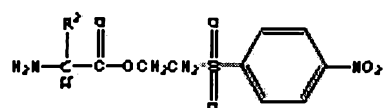
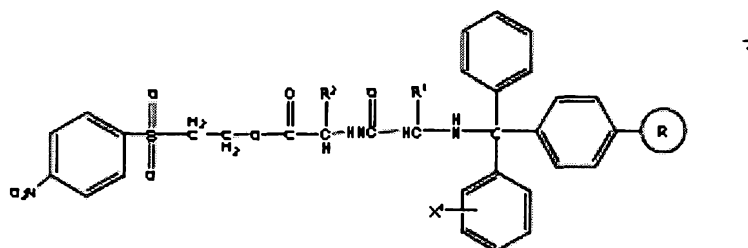
搖晃 30 分鐘

過濾

用 5%AcOH/DMF 洗滌 3 次

用 DMF 洗滌 3 次

用 DCM 洗滌 3 次



偶聯劑(如:HBTU/DIPEA/HOBt)

搖晃 30 分鐘

過濾

用 DMF 洗滌 3 次

用 DCM 洗滌 3 次

去保護試劑

(如: 1%DBU/20%哌啶/79%DMF)

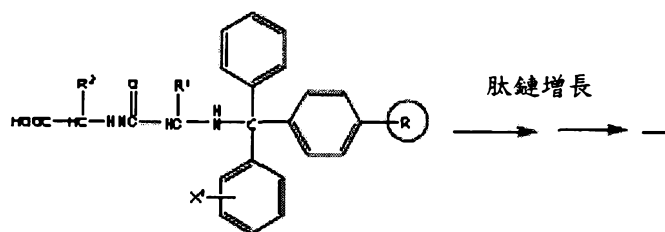
搖晃 30 分鐘

過濾

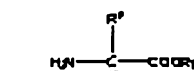
用 5%AcOH/DMF 洗滌 3 次

用 DMF 洗滌 3 次

用 DCM 洗滌 3 次



肽鏈增長



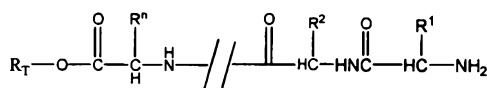
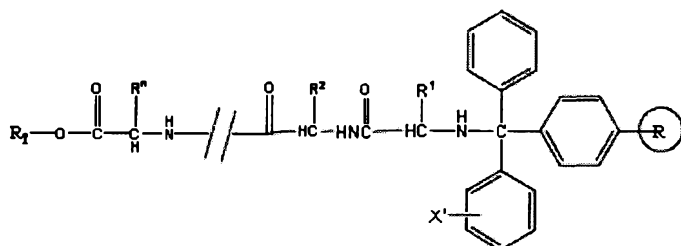
偶聯劑(如:HBTU/DIPEA/HOBt)

搖晃 30 分鐘

過濾

用 DMF 洗滌 3 次

用 DCM 洗滌 3 次

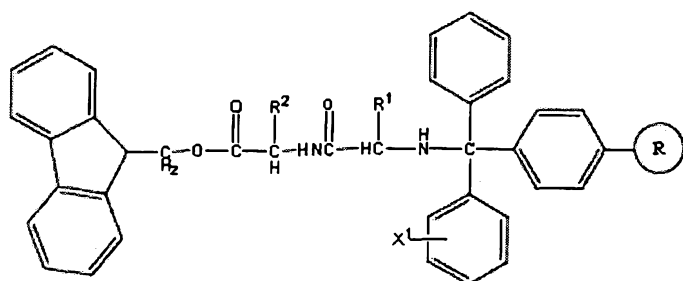


HPP/HPC 肽

方案3:使用三苯甲基氯樹脂和2-(4-硝基苯磺基)乙基作為羧基保護基團合成多肽HPP/HPC。

在本申請中除非另外定義，否則“DCM”表示二氯甲烷。

在某些實施例中，多肽HPP/HPC是通過使用三苯甲基氯樹脂和9-芴基甲基作為羧基保護基團製備的(方案4)，其中 $\text{---}(\text{R})$ 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、... R^n 、 R_T

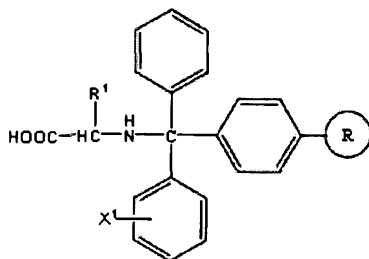


(如:20%哌啶/80%DMF),

用 DCM 洗滌 3 次

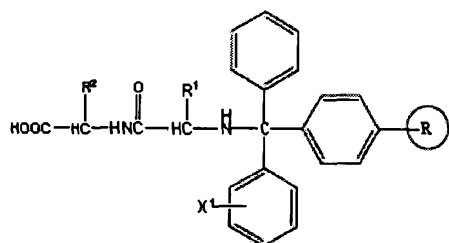
(如:20%哌啶/80%DMF)

用 DCM 洗滌 3 次



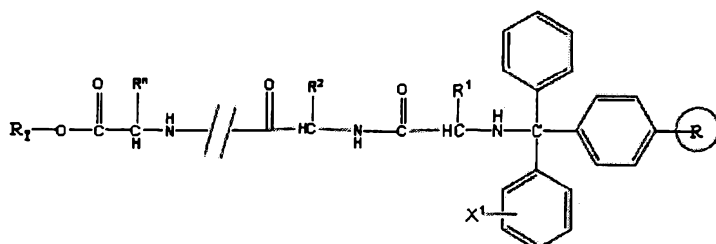
偶聯劑（如：HBTU/DIPEA/HOBt）

用 DCM 洗滌 3 次

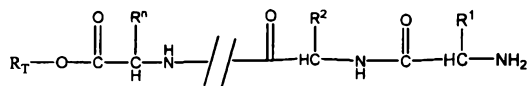


偶聯劑（如：HBTU/DIPEA/HOBt）

用 DCM 洗滌 3 次



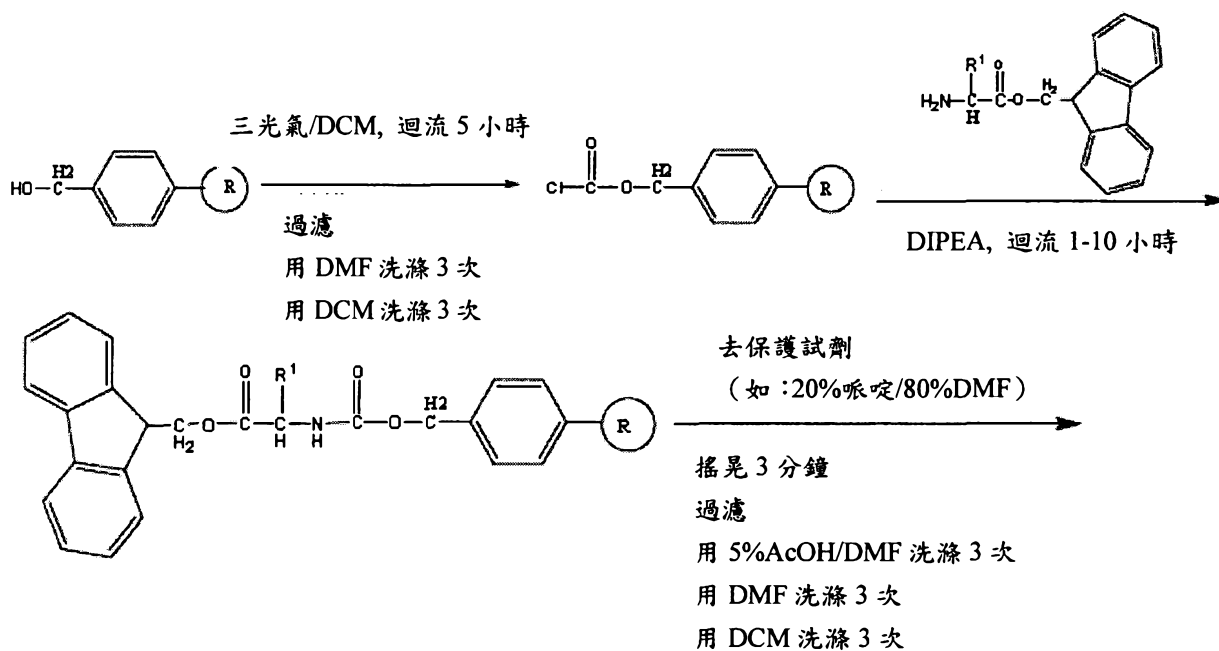
用 AcOH 洗滌 3 次

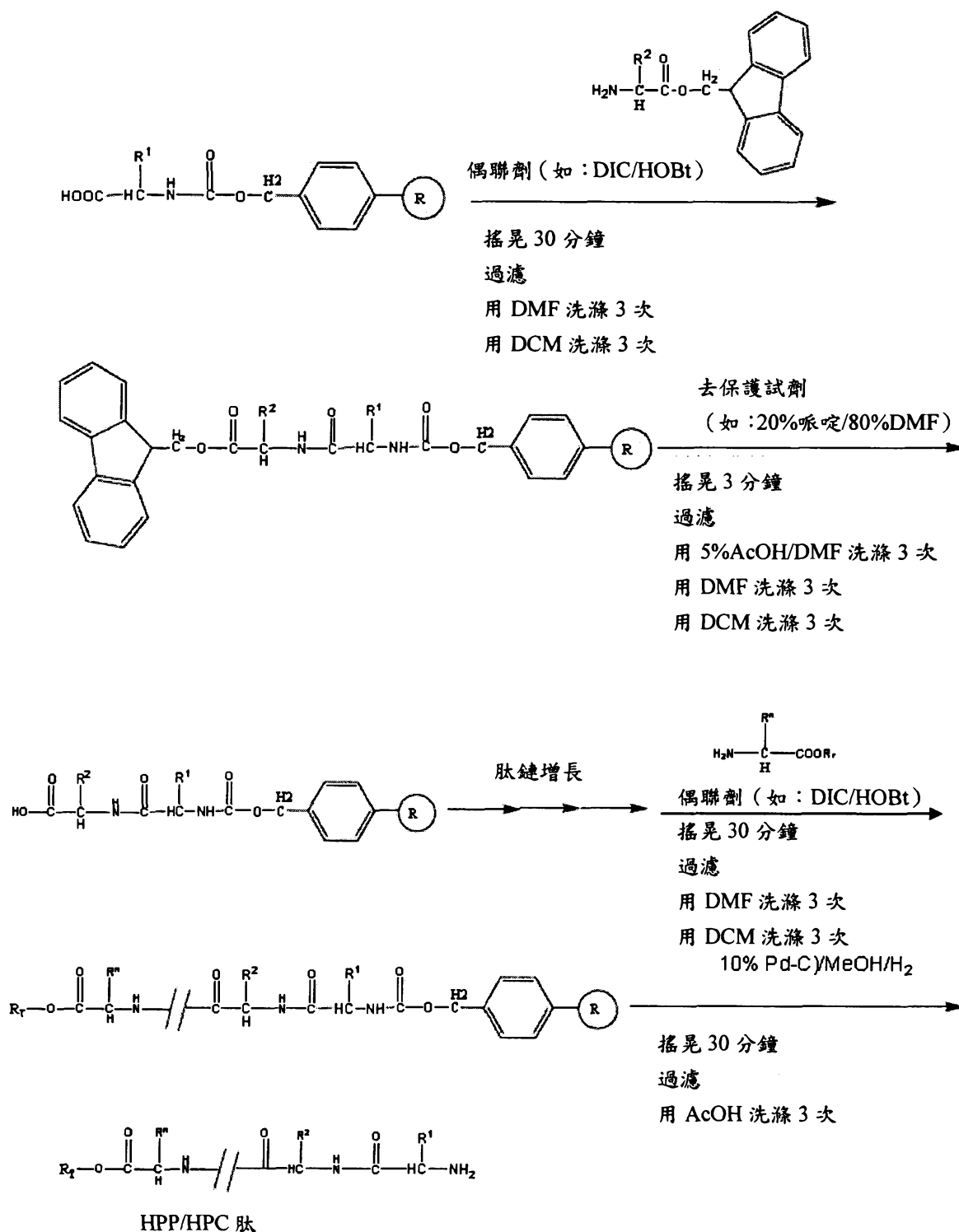


HPP/HPC 肽

方案4：使用三苯甲基氯樹脂和9-芴基甲基作為羧基保護基團合成多肽HPP/HPC。

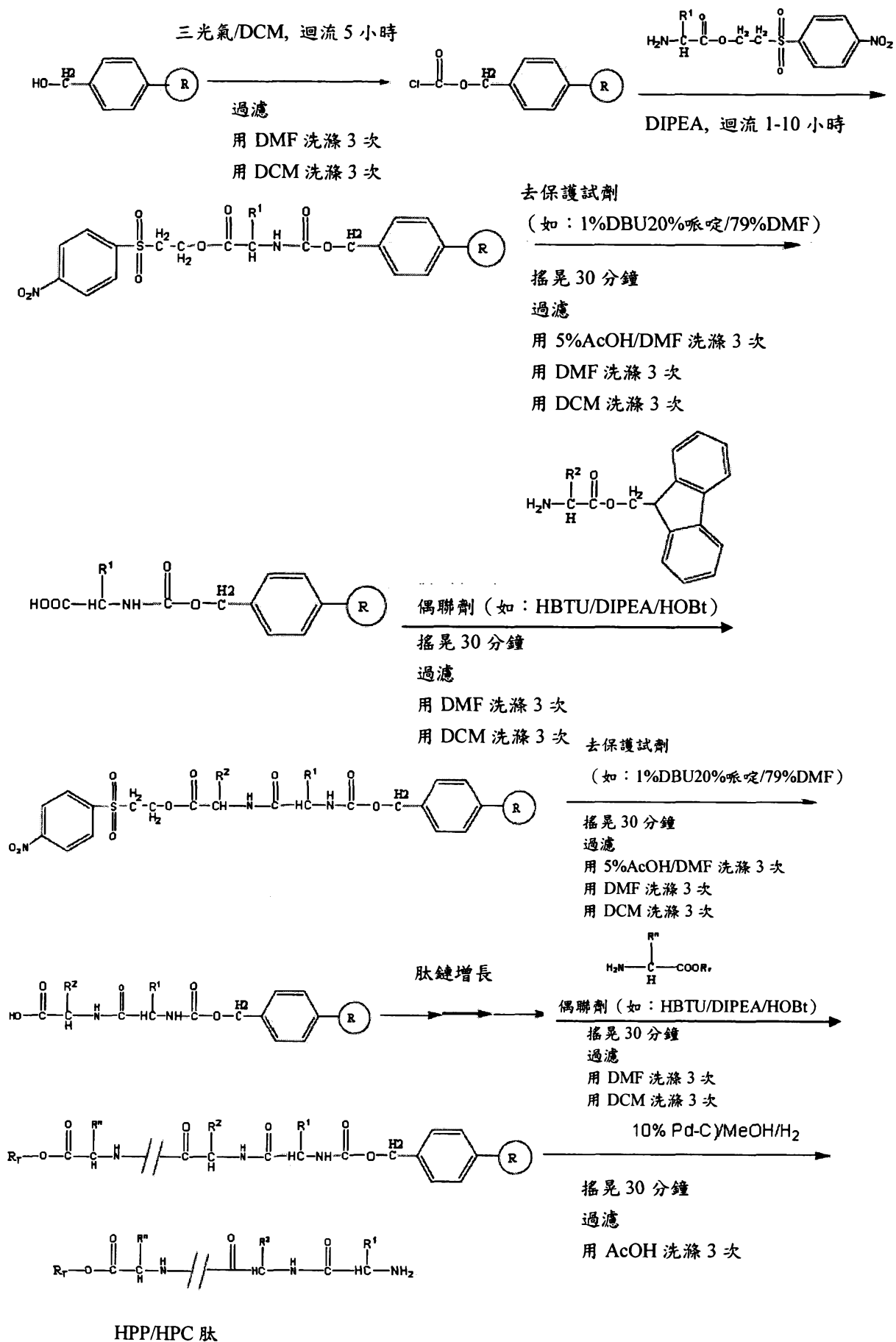
在某些實施例中，多肽HPP/HPC是通過使用碳酸酯樹脂和9-芴基甲基作為羧基保護基製備的（方案5），其中 $\text{---}\text{R}$ 、 R^1 、 R^2 、... R^n 、 R_T 和偶聯劑的定義如上。





方案5：使用碳酸酯樹脂和9-芴基甲基作為羧基保護基合成多肽HPP/HPC。

在某些實施例中，多肽HPP/HPC是通過使用碳酸酯樹脂和2-(4-硝基苯基磺醯基)乙基作為羧基保護基製備的(方案6)，其中 $\text{—}\text{C}_6\text{H}_4\text{—NO}_2$ 、 R^1 、 R^2 、... R^n 、 R_T 和偶聯劑的定義如上。



方案6: 使用碳酸酯樹脂和2-(4-硝基苯基磺醯基)乙基作為羧基保護基合成多肽HPP/HPC。

實施例2. 多肽HPPs/HPCs與其母藥相比顯示出更高的體外人體皮膚穿透速率。

多肽HPPs/HPCs和其母藥穿透人類皮膚的速率是通過改進的Franz池體外檢測的。Franz池帶有兩個室，頂部樣品室和底部接收室。分離頂部和接收室的人類皮膚組織（厚360-400 μm ）是從大腿（thigh）的前部區域和後部區域上分離獲得的。

將被檢測的化合物（2 mL，在0.2 M磷酸緩衝溶液中，濃度20%，pH 7.4）加入Franz池的樣品室中。接收室中有10 ml pH 7.4的磷酸緩衝溶液（0.2 M），溶液以600 rpm速度攪拌。通過高效液相色譜（HPLC）方法測定被檢測化合物穿透皮膚的量。結果如圖2所示。被測化合物的表觀通量值（apparent flux values）由圖2所示的斜率計算獲得並分別總結在表1中。

因為本方法可以檢測到的最低表觀通量值為1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，表觀通量值等於或小於1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ 的母藥被認為是未檢測到穿透皮膚組織。這些母藥的HPPs/HPCs（如：腸抑素、Val-Pro-Gly-Pro-Arg（VPGPR）、黑皮質素 II（環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH），類鴉片肽（如Met-腦啡肽（H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH）是1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ ，因此其穿透皮膚組織無法被檢測到。但是，他們的HPPs/HPCs的表觀通量值是可以檢測到的。因此，相比於母藥，HPPs/HPCs肽顯示了更高的皮膚組織穿透速率（高出340-600倍）。

表1. HPPs/HPCs及其母體化合物體外穿透速率（I）

HPP/HPC	mg / cm^2/h	母體化合物	mg / cm^2/h
Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ C H ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	0.52	Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe- Met-OH	0.001
HCl•(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-Tyr(Ac) -Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.55	Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe- Met-OH	0.001
cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(d iAc)-Trp-Lys-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ • HCl	0.46	cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp -His-Phe-Arg-Trp-Lys- OH	0.001

cyclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-Arg(Ac)-Trp-Lys-NH ₂ •HCl,	0.34	cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-Arg-Trp-Lys-NH ₂	0.001
cyclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Ala(2-naphthyl)-Arg(NO ₂)-Trp-Lys-NH ₂ •HCl	0.50		
Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	0.60	H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg-OH	0.001

實施例3 HPPs/HPCs向其母藥的轉化。

多肽HPPs/HPCs在人類血漿中向母體肽或肽相關的化合物的轉化速度快，產量高。

在37 °C下，用1 mL 全血培養多肽HPP/HPC (20 mg) 30分鐘並用HPLC分析。結果顯示大多數多肽HPPs/HPCs轉化回母體肽或者肽相關化合物(表2)

表2. 血漿中多肽HPPs/HPCs水解產物分析

A) Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl的水解

水解產物	量
多肽HPP/HPC	3%
Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	2%
Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH	8%
母藥	60%
其它副產品(氨基酸、二肽、三肽、四肽)	27%

B) HCl•(CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂CO-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂CH₂CH₃的水解，

水解產物	量
多肽HPP/HPC	5%
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	6%
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH	10%
母藥	55%
其它副產品(氨基酸、二肽、三肽、四肽)	24%

C) 環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•H

Cl的水解

水解產物	量
多肽HPP/HPC	4%
環 (1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(Ac)-Trp-Lys-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ • HCl,	8%
環(1,6)-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH	10%
母藥	45%
其它副產品（氨基酸、二肽、三肽、四肽）	33%

實施例4. 使用多肽HPPs/HPCs治療肥胖。

腸抑素[Val-Pro-Asp-Pro-Arg (VPDPR), Val-Pro-Gly-Pro-Arg (VPGPR) 和Ala-Pro-Gly-Pro-Arg (APGPR)]是在胰蛋白酶裂解後從共脂肪酶前體 (procolipase) NH₂-末端衍生出來的五肽，屬於腸腦肽家族。他們可以調節脂肪的攝取並且可以用於治療肥胖 (Erlanson-Albertsson C, York D, Obes. R ev. 1997 Jul; 5(4): 360-72 and Sorhede M, Mei J, Erlanson-Albertsson C., J Physiol. 87:273-275,1993)。當在一夜未進食的奧斯本-孟德爾鼠腹腔內注射H-Val-Pro-Asp-Pro-Arg-OH後，H-Val-Pro-Asp-Pro-Arg-OH降低了食物的攝取，降低程度與其劑量有關。當用高脂食物餵養大鼠時可以觀察到飲食的抑制，但是在用高碳水化合物，低脂肪食物餵養時卻觀察不到 (Okada S. et al. Physiol Behav., 1991 Jun; 49(6): 1185-9)。

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl對斯普雷格道利大鼠和DB/DB小鼠抗肥胖活性

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl(皮膚給藥，低至0.3 mg/kg)降低斯普雷格道利大鼠 (SD大鼠) 和DB/DB老鼠對食物的攝取和體重。結果如表3、4和5所示。

在第一次實驗中，40只雌性斯普雷格道利大鼠 (15周大，318-346 g) 被分為4組。在A組中，使用0.2 ml水對大鼠 (n=10) 背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.2 ml含有10 mg/kg，1 mg/kg或0.3 mg/kg的H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl的水對大鼠 (n=10) 的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl有效的降低了大鼠的體重 (表3)。

表 3. H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl 對斯普雷格道利大

鼠的抗肥胖活性。

組 (劑量)	重量 (g) (1天)	攝取的食物 (每天每只大鼠)	重量 (g) (30天)
A (0 mg/kg)	331.5±6.3	24.0±2.5	361.2±6.1
B (10 mg/kg)	331.7±6.2	19.9±2.9	308.4±4.5
C (1 mg/kg)	333.1±5.1	21.1±2.7	313.7±5.1
D (0.3 mg/kg)	335.4±5.2	22.1±2.5	322.1±4.3

在第二次實驗中，40只年輕的雌性斯普雷格道利 (SD) 大鼠 (180-225 g) 被分為4組。在A組中，使用0.2 ml水對大鼠 (n=10) 背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.2 ml含有10 mg/kg，1 mg/kg或0.3 mg/kg的H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl的水對大鼠 (n=10) 的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl有效的控制了年輕大鼠的超重 (表4)。

表 4. H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl 對斯普雷格道利大鼠的抗肥胖活性。

組 (劑量)	重量 (g) (1天)	攝取的食物 (每天每只大鼠)	重量 (g) (30天)
A (0 mg/kg)	192.1±5.6	24.8±2.2	354.1±6.2
B (10 mg/kg)	192.7±6.2	19.8±3.3	307.4±5.7
C (1 mg/kg)	191.6±4.7	20.1±2.8	323.1±4.5
D (0.3 mg/kg)	195.1±5.5	21.8±2.7	327.2±3.8

在第三次實驗中，40只病態肥胖的雌性DB/DB小鼠 (SLAC/DB/DB小鼠，16周大，55-60 g) 被分為4組。在A組中，使用0.1 ml水對大鼠 (n=10) 背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.1 ml含有15 mg/kg，1.5 mg/kg或0.5 mg/kg H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl的水對大鼠 (n=10) 的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl有效的降低了病態肥胖的大鼠的體重和血糖水準 (表5)。

表 5. H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl 對病態肥胖小鼠 (SLAC/DB/DB) 抗肥胖活性。

組 (劑量)	重量 (g)	血糖水準 (1	重量 (g)	血糖水準 (30天)

	(1天)	天) (mg/ dL, 沒有禁 食)	(30 天)	(mg/ dL, 沒有 禁食)
A(0mg/kg)	56.7±2.3	190.4±27.2	66.5±4.2	259.4±35.1
B(15mg/kg)	57.7±1.6	206.4±21.8	52.1±2.2	137.4±25.2
C(1.5mg/kg)	57.2±2.1	201.4±23.1	52.3±1.9	142.4±18.7
B(0.5mg/kg)	56.2±2.7	199.7±26.8	54.2±2.9	153.4±26.4

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠抗肥胖性。

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl (皮膚給藥, 低至 0.3 mg/kg) 降低SD大鼠和DB/DB小鼠對食物的攝取和體重。結果如表6、7和8所示。

在第一次實驗中, 40只雌性斯普雷格道利(SD)大鼠(15周大, 315-340 g)被分為4組。在A組中, 使用0.2 ml水對大鼠(n=10)背部給藥, 一天兩次持續30天。在組B, C和D組中, 分別使用0.2 ml含有10 mg/kg, 1 mg/kg或0.3 mg/kg H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠(n=10)的背部皮膚給藥, 一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的降低了大鼠的體重(表6)。

表 6. H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠的抗肥胖活性。

組(劑量)	重量(g) (1天)	攝取的食物 (每天每只大鼠)	重量(g)(30天)
A(0 mg/kg)	327.5±8.7	24.1±2.2	361.5±5.9
B(10 mg/kg)	334.1±7.5	20.9±2.2	329.2±4.8
C(1 mg/kg)	331.6±6.6	21.9±1.9	336.7±5.6
D(0.3 mg/kg)	333.1±6.1	23.0±1.7	347.1±5.7

在第二次實驗中, 40只年輕的雌性斯普雷格道利(SD)大鼠(180-230 g)被分為4組。在A組中, 使用0.2 ml水對大鼠(n=10)背部給藥, 一天兩次持續30天。在組B, C和D組中, 分別使用0.2 ml含有10 mg/kg, 1 mg/kg或0.3 mg/kg的H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠(n=10)的背部皮膚給藥, 一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Gl

y-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的控制了年輕大鼠的超重（表7）。

表 7. H H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠的抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	攝取的食物 （每天每只大鼠）	重量（g）（30 天）
A (0 mg/kg)	188.5±5.8	24.5±2.9	358.9±8.1
B (10 mg/kg)	191.7±4.6	20.8±2.8	317.4±6.4
C (1 mg/kg)	190.6±5.7	22.1±2.8	334.1±4.9
D (0.3 mg/kg)	191.1±4.8	23.7±2.9	346.2±4.8

在第三次實驗中，40只病態肥胖的雌性DB/DB小鼠（SLAC/DB/DB小鼠，16周大，55-60 g）被分為4組。在A組中，使用0.1 ml水對大鼠（n=10）背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.1 ml含有15 mg/kg，1.5 mg/kg或0.5 mg/kg H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl的水對大鼠（n=10）的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的降低了病態肥胖的大鼠的體重和血糖水準（表8）。

表 8. H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對病態肥胖小鼠（SLAC/DB/DB）抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	血糖水準（1 天）（mg/ dL， 沒有禁食）	重量（g）（30 天）	血糖水準（30 天）（mg/ dL， 沒有禁食）
A(0mg/kg)	57.3±2.7	197.3±30.8	69.3±4.7	256.7±45.9
B(15mg/kg)	56.7±2.7	201.5±24.6	54.7±3.8	152.4±17.9
C(1.5mg/kg)	57.6±3.8	195.4±36.7	58.3±2.9	166.4±20.8
B(0.5 mg/kg)	57.9±2.7	196.9±29.8	59.3±3.2	179.4±21.1

H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠抗肥胖性。

H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl（皮膚給藥，低至0.3 mg/kg）降低SD大鼠和DB/DB小鼠對食物的攝取和體重。結果如表9、10和11所示。

在第一次實驗中，40只雌性斯普雷格道利（SD）大鼠（15周大，320-345 g）被分為4組。在A組中，使用0.2 ml水對大鼠（n=10）背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.2 ml含有10 mg/kg，1 mg/kg或0.3 mg/kg H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠（n=10）的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的降低了大鼠的體重（表9）。

表 9. H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠的抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	攝取的食物 （每天每只大鼠）	重量（g）（30 天）
A (0 mg/kg)	331.0±8.5	24.3±2.7	361.4±5.2
B (10 mg/kg)	332.2±7.4	20.8±2.4	315.4±3.8
C (1 mg/kg)	333.6±7.8	21.8±2.3	323.7±4.4
D (0.3 mg/kg)	335.1±6.2	22.7±1.8	335.1±4.8

在第二次實驗中，40只年輕的雌性斯普雷格道利（SD）大鼠（182-223 g）被分為4組。在A組中，使用0.2 ml水對大鼠（n=10）背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.2 ml含有10 mg/kg，1 mg/kg或0.3 mg/kg的H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠（n=10）的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的控制了年輕大鼠的超重（表10）。

表 10. H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠的抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	攝取的食物 （每天每只大鼠）	重量（g）（30 天）
A (0 mg/kg)	191.5±5.1	24.9±2.6	355.5±8.2
B (10 mg/kg)	193.7±4.2	19.5±2.3	305.4±4.7
C (1 mg/kg)	192.6±4.1	20.3±2.7	321.7±4.0
D (0.3 mg/kg)	194.1±4.5	21.3±2.2	326.2±4.8

在第三次實驗中，40只病態肥胖的雌性DB/DB小鼠（SLAC/DB/DB小鼠，16周大，53-61 g）被分為4組。在A組中，使用0.1 ml水對大鼠（n=10）

背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.1 ml含有15 mg/kg，1.5 mg/kg或0.5 mg/kg H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠（n=10）的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的降低了病態肥胖的大鼠的體重和血糖水準（表11）。

表 11. H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對病態肥胖小鼠（SLAC/DB/DB）抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	血糖水準（1 天）（mg/ d L， 沒有禁 食）	重量（g）（3 0 天）	血糖水準（30 天） （mg/ dL， 沒有 禁食）
A(0mg/kg)	56.5±2.7	199.4±30.7	67.8±4.5	257.4±38.2
B(15mg/kg)	57.2±2.2	202.4±21.4	51.9±2.7	139.5±15.9
C(1.5mg/kg)	57.1±2.8	199.4±23.7	53.3±3.2	148.4±16.4
B(0.5 mg/kg)	58.4±2.9	197.6±28.2	54.7±2.7	159.4±24.4

H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠抗肥胖性。

H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl（皮膚給藥，低至0.3 mg/kg）降低SD大鼠和DB/DB小鼠對食物的攝取和體重。結果如表12、13和14所示。

在第一次實驗中，40只雌性斯普雷格道利（SD）大鼠（15周大，320-350 g）被分為4組。在A組中，使用0.2 ml水對大鼠（n=10）背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.2 ml含有10 mg/kg，1 mg/kg或0.3 mg/kg H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠（n=10）的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的降低了大鼠的體重（表12）。

表 12. H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠的抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	攝取的食物 （每天每只大鼠）	重量（g）（30 天）
A (0 mg/kg)	330.7±7.4	24.3±2.3	363.5±5.9

B (10 mg/kg)	330.5±8.2	20.1±3.2	318.1±3.9
C (1 mg/kg)	329.8±7.8	21.9±2.7	326.8±2.8
D (0.3 mg/kg)	333.5±7.1	22.7±2.5	333.1±3.9

在第二次實驗中，40只年輕的雌性斯普雷格道利（SD）大鼠（185-220 g）被分為4組。在A組中，使用0.2 ml水對大鼠（n=10）背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.2 ml含有10 mg/kg，1 mg/kg或0.3 mg/kg的H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠（n=10）的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的控制了年輕大鼠的超重（表13）。

表 13. H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對斯普雷格道利大鼠的抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	攝取的食物 （每天每只大鼠）	重量（g）（30 天）
A (0 mg/kg)	192.3±5.8	24.1±2.8	357.1±6.2
B (10 mg/kg)	191.2±5.2	20.4±2.7	315.4±6.7
C (1 mg/kg)	193.2±4.7	21.3±2.1	325.4±4.9
D (0.3 mg/kg)	192.1±4.6	22.7±2.9	336.6±5.8

在第三次實驗中，40只病態肥胖的雌性DB/DB小鼠（SLAC/DB/DB小鼠，16周大，53-61 g）被分為4組。在A組中，使用0.1 ml水對大鼠（n=10）背部給藥，一天兩次持續30天。在組B，C和D組中，分別使用0.1 ml含有15 mg/kg，1.5 mg/kg或0.5 mg/kg H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl的水對大鼠（n=10）的背部皮膚給藥，一天兩次持續30天。結果顯示H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl有效的降低了病態肥胖的大鼠的體重和血糖水準（表14）。

表 14. H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl 對病態肥胖小鼠（SLAC/DB/DB）抗肥胖活性。

組（劑量）	重量（g） （1 天）	血糖水準（1 天）（mg/ dL， 沒有禁食）	重量（g）（30 天）	血糖水準（30 天）（mg/ dL， 沒有禁食）
A(0mg/kg)	58.1±2.9	199.4±35.2	67.9±5.1	259.4±28.1

B(15mg/kg)	57.9±3.8	203.4±27.4	52.4±3.4	145.4±25.7
C(1.5mg/kg)	58.8±3.1	203.4±25.8	54.3±2.9	152.4±26.8
B(0.5 mg/kg)	58.7±3.3	199.6±31.5	56.7±2.8	171.8±28.4

實施例 5 使用多肽 HPPs/HPCs 治療勃起功能障礙 (ED) 和女性性功能障礙

黑皮質素II是環內醯胺肽環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH。它是帕拉丁公司 (AMEX:PTN) 治療男性和女性性功能障礙的候選藥。作為被叫作黑皮質素激動劑的新型治療種類的第一個，黑皮質素II在有效治療勃起功能障礙 (ED) 和女性性功能障礙的同時不產生現有ED藥物產生的血管作用有很大的前景。黑皮質素II的作用機理涉及中樞神經系統而不是直接作用於血管系統。因此，它比現有的產品更加安全有效。

黑皮質素II的HPP/HPC擴散透過人類皮膚的速率非常快 ($\sim 0.3\text{-}0.5 \text{ mg/h/cm}^2$)，同時其治療勃起功能障礙和增強女性性喚起的方法幾乎沒有副作用。

在雄性鼠背上 (A-1組，30只大鼠) 使用0.2 ml pH 7.0的含有2 mg/kg 環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl (肽 A)的磷酸緩衝溶液 (0.1 M)，一天一次持續5天。在另一組雄性鼠背上 (B-1組，30只大鼠) 使用相同劑量的環(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(NO₂)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl (肽B)。對對照組的大鼠不用任何藥物。結果顯示相比於陰性對照組，A-1組的誘發性增加了5倍，交配增加了3倍。相比於對照組，B-1組大鼠的誘發性增加了6倍，交配增加了3倍 (表15)。

在雄性鼠背上 (30只) 和雌性鼠背上 (30只) 使用0.2 ml pH 7.0的含有2 mg/kg 肽 A和肽B的磷酸緩衝溶液 (0.1 M)，一天一次持續5天。對對照組的大鼠不用任何藥物。相比於對照組，A-2和B-2組的誘發性增加了6倍，交配增加了5倍 (表15)。

表 15. 黑皮質素 II 的 HPPs/HPCs 治療過的大鼠的增加的誘發性和交配

	對照組	肽 A	肽 A	肽 B	肽 B
雄性大鼠		X	X	X	X
雌性大鼠			X		X
增加的誘發性	1	5	6	6	6

增加的交配	1	3	5	3	5

X：在背上使用 HPP/HPC（0.2 ml pH 7.0 磷酸緩衝溶液（0.1 M）中的含量為 2 mg/kg），每天一次持續 5 天。

實施例 6. 腦啡肽及相關化合物的 HPPs/HPCs 對扭體的抑制。

類鴉片肽（如：Met-腦啡肽（H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH），Leu-腦啡肽（H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH），H-Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Met(O)-OL 和 H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH）具有類似嗎啡的鎮痛作用。對腹腔注射乙酸溶液的大鼠的扭體次數計數，計算基於對照組的抑制率。在大鼠脖子上皮膚給藥 HCl•H-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH₂(CH₂)₄CH₃ (10 mg/kg, B), Ac-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)•HCl (10 mg/kg, C), 和 HCl•H-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Met(O)-OL (10 mg/kg, D)。30分鐘後給予乙酸溶液。組A是對照組。結果如表16所示。

表 16. 腦啡肽 HPPs/HPCs 及相關化合物對扭體的抑制率。

組	劑量(mg/kg)	扭體次數	%
A	0	35.0	-
B	10	8.6	75
C	10	5.2	85
D	10	3.2	91

類鴉片肽是由動物產生的天然肽，在生物系統中不穩定。他們不會使人上癮，並且不僅能用於治療牙疼、頭痛、關節炎、任何其它炎症，發熱，癌症和急性偏頭痛，還能用於治療藥物濫用。

實施例中出現的 HPPs/HPCs 對應的母體肽如以下表 D.所示

表 D. 實施例中出現的 HPPs/HPCs 的母體肽

HPP/HPC	母藥	SEQ ID NO.	肽組	功能
Ac-Val-Pro-A sp(OEt)-Pro-Arg(d iAc)-OCH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	Val-Pro-Asp-Pro- Arg	10	腸抑素	抗肥胖性
Ac-Tyr(Ac)-	Tyr-Gly-Gly-Phe-	1	類鴉片	鎮痛作用

HPP/HPC	母藥	SEQ ID NO.	肽組	功能
Gly-Gly-Phe-Met- OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ C H ₃) ₂ •HCl.	Met.		肽 Met-腦啡 肽	
Ac-Val-Pro-G ly-Pro-Arg(diAc)- OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ C H ₃) ₂ •HCl	Val-Pro-Gly-Pro- Arg	11	腸抑素	抗肥胖性
環(1,6)-Ac-Nl e-Asp-His-Phe-Ar g(diAc)-Trp-Lys-O CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl.	Nle-Asp-His-Phe -Arg-Trp-Lys	9	黑皮質 素 II	黑皮質 素激動劑和 男性女性性 功能障礙

【圖式簡單說明】

圖 1-1：	結構式 2；	圖 1-173：	結構式 174；
圖 1-2：	結構式 3；	圖 1-174：	結構式 175；
圖 1-3：	結構式 4；	圖 1-175：	結構式 176；
圖 1-4：	結構式 5；	圖 1-176：	結構式 177；
圖 1-5：	結構式 6；	圖 1-177：	結構式 178；
圖 1-6：	結構式 7；	圖 1-178：	結構式 179；
圖 1-7：	結構式 8；	圖 1-179：	結構式 180；
圖 1-8：	結構式 9；	圖 1-180：	結構式 181；
圖 1-9：	結構式 10；	圖 1-181：	結構式 182；
圖 1-10：	結構式 11；	圖 1-182：	結構式 183；

圖 1-11:	結構式 12 ;	圖 1-183:	結構式 184 ;
圖 1-12:	結構式 13 ;	圖 1-184:	結構式 185 ;
圖 1-13:	結構式 14 ;	圖 1-185:	結構式 186 ;
圖 1-14:	結構式 15 ;	圖 1-186:	結構式 187 ;
圖 1-15:	結構式 16 ;	圖 1-187:	結構式 188 ;
圖 1-16:	結構式 17 ;	圖 1-188:	結構式 189 ;
圖 1-17:	結構式 18 ;	圖 1-189:	結構式 190 ;
圖 1-18:	結構式 19 ;	圖 1-190:	結構式 191 ;
圖 1-19:	結構式 20 ;	圖 1-191:	結構式 192 ;
圖 1-20:	結構式 21 ;	圖 1-192:	結構式 193 ;
圖 1-21:	結構式 22 ;	圖 1-193:	結構式 194 ;
圖 1-22:	結構式 23 ;	圖 1-194:	結構式 195 ;
圖 1-23:	結構式 24 ;	圖 1-195:	結構式 196 ;
圖 1-24:	結構式 25 ;	圖 1-196:	結構式 197 ;
圖 1-25:	結構式 26 ;	圖 1-197:	結構式 198 ;
圖 1-26:	結構式 27 ;	圖 1-198:	結構式 199 ;
圖 1-27:	結構式 28 ;	圖 1-199:	結構式 200 ;
圖 1-28:	結構式 29 ;	圖 1-200:	結構式 201 ;
圖 1-29:	結構式 30 ;	圖 1-201:	結構式 202 ;
圖 1-30:	結構式 31 ;	圖 1-202:	結構式 203 ;
圖 1-31:	結構式 32 ;	圖 1-203:	結構式 204 ;

圖 1-32：	結構式 33；	圖 1-204：	結構式 205；
圖 1-33：	結構式 34；	圖 1-205：	結構式 206；
圖 1-34：	結構式 35；	圖 1-206：	結構式 207；
圖 1-35：	結構式 36；	圖 1-207：	結構式 208；
圖 1-36：	結構式 37；	圖 1-208：	結構式 209；
圖 1-37：	結構式 38；	圖 1-209：	結構式 210；
圖 1-38：	結構式 39；	圖 1-210：	結構式 211；
圖 1-39：	結構式 40；	圖 1-211：	結構式 212；
圖 1-40：	結構式 41；	圖 1-212：	結構式 213；
圖 1-41：	結構式 42；	圖 1-213：	結構式 214；
圖 1-42：	結構式 43；	圖 1-214：	結構式 215；
圖 1-43：	結構式 44；	圖 1-215：	結構式 216；
圖 1-44：	結構式 45；	圖 1-216：	結構式 217；
圖 1-45：	結構式 46；	圖 1-217：	結構式 218；
圖 1-46：	結構式 47；	圖 1-218：	結構式 219；
圖 1-47：	結構式 48；	圖 1-219：	結構式 220；
圖 1-48：	結構式 49；	圖 1-220：	結構式 221；
圖 1-49：	結構式 50；	圖 1-221：	結構式 222；
圖 1-50：	結構式 51；	圖 1-222：	結構式 223；
圖 1-51：	結構式 52；	圖 1-223：	結構式 224；
圖 1-52：	結構式 53；	圖 1-224：	結構式 225；

圖 1-53 :	結構式 54 ;	圖 1-225 :	結構式 226 ;
圖 1-54 :	結構式 55 ;	圖 1-226 :	結構式 227 ;
圖 1-55 :	結構式 56 ;	圖 1-227 :	結構式 228 ;
圖 1-56 :	結構式 57 ;	圖 1-228 :	結構式 229 ;
圖 1-57 :	結構式 58 ;	圖 1-229 :	結構式 230 ;
圖 1-58 :	結構式 59 ;	圖 1-230 :	結構式 231 ;
圖 1-59 :	結構式 60 ;	圖 1-231 :	結構式 232 ;
圖 1-60 :	結構式 61 ;	圖 1-232 :	結構式 233 ;
圖 1-61 :	結構式 62 ;	圖 1-233 :	結構式 234 ;
圖 1-62 :	結構式 63 ;	圖 1-234 :	結構式 235 ;
圖 1-63 :	結構式 64 ;	圖 1-235 :	結構式 236 ;
圖 1-64 :	結構式 65 ;	圖 1-236 :	結構式 237 ;
圖 1-65 :	結構式 66 ;	圖 1-237 :	結構式 238 ;
圖 1-66 :	結構式 67 ;	圖 1-238 :	結構式 239 ;
圖 1-67 :	結構式 68 ;	圖 1-239 :	結構式 240 ;
圖 1-68 :	結構式 69 ;	圖 1-240 :	結構式 241 ;
圖 1-69 :	結構式 70 ;	圖 1-241 :	結構式 242 ;
圖 1-70 :	結構式 71 ;	圖 1-242 :	結構式 243 ;
圖 1-71 :	結構式 72 ;	圖 1-243 :	結構式 244 ;
圖 1-72 :	結構式 73 ;	圖 1-244 :	結構式 245 ;
圖 1-73 :	結構式 74 ;	圖 1-245 :	結構式 246 ;

圖 1-74:	結構式 75 ;	圖 1-246 :	結構式 247 ;
圖 1-75:	結構式 76 ;	圖 1-247 :	結構式 248 ;
圖 1-76 :	結構式 77 ;	圖 1-248 :	結構式 249 ;
圖 1-77 :	結構式 78 ;	圖 1-249 :	結構式 250 ;
圖 1-78 :	結構式 79 ;	圖 1-250 :	結構式 251 ;
圖 1-79 :	結構式 80 ;	圖 1-251 :	結構式 252 ;
圖 1-80 :	結構式 81 ;	圖 1-252 :	結構式 253 ;
圖 1-81 :	結構式 82 ;	圖 1-253 :	結構式 254 ;
圖 1-82 :	結構式 83 ;	圖 1-254 :	結構式 255 ;
圖 1-83 :	結構式 84 ;	圖 1-255 :	結構式 256 ;
圖 1-84 :	結構式 85 ;	圖 1-256 :	結構式 257 ;
圖 1-85 :	結構式 86 ;	圖 1-257 :	結構式 258 ;
圖 1-86 :	結構式 87 ;	圖 1-258 :	結構式 259 ;
圖 1-87 :	結構式 88 ;	圖 1-259 :	結構式 260 ;
圖 1-88 :	結構式 89 ;	圖 1-260 :	結構式 261 ;
圖 1-89 :	結構式 90 ;	圖 1-261 :	結構式 262 ;
圖 1-90 :	結構式 91 ;	圖 1-262 :	結構式 263 ;
圖 1-91 :	結構式 92 ;	圖 1-263 :	結構式 264 ;
圖 1-92 :	結構式 93 ;	圖 1-264 :	結構式 265 ;
圖 1-93 :	結構式 94 ;	圖 1-265 :	結構式 266 ;
圖 1-94 :	結構式 95 ;	圖 1-266 :	結構式 267 ;

圖 1-95:	結構式 96 ;	圖 1-267:	結構式 268 ;
圖 1-96:	結構式 97 ;	圖 1-268:	結構式 269 ;
圖 1-97:	結構式 98 ;	圖 1-269:	結構式 270 ;
圖 1-98:	結構式 99 ;	圖 1-270:	結構式 271 ;
圖 1-99:	結構式 100 ;	圖 1-271:	結構式 272 ;
圖 1-100:	結構式 101 ;	圖 1-272:	結構式 273 ;
圖 1-101:	結構式 102 ;	圖 1-273:	結構式 274 ;
圖 1-102:	結構式 103 ;	圖 1-274:	結構式 275 ;
圖 1-103:	結構式 104 ;	圖 1-275:	結構式 276 ;
圖 1-104:	結構式 105 ;	圖 1-276:	結構式 277 ;
圖 1-105:	結構式 106 ;	圖 1-277:	結構式 278 ;
圖 1-106:	結構式 107 ;	圖 1-278:	結構式 279 ;
圖 1-107:	結構式 108 ;	圖 1-279 :	結構式 280 ;
圖 1-108:	結構式 109 ;	圖 1-280 :	結構式 281 ;
圖 1-109:	結構式 110 ;	圖 1-281 :	結構式 282 ;
圖 1-110:	結構式 111 ;	圖 1-282 :	結構式 283 ;
圖 1-111:	結構式 112 ;	圖 1-283 :	結構式 284 ;
圖 1-112:	結構式 113 ;	圖 1-284 :	結構式 285 ;
圖 1-113:	結構式 114 ;	圖 1-285 :	結構式 286 ;
圖 1-114:	結構式 115 ;	圖 1-286 :	結構式 287 ;
圖 1-115:	結構式 116 ;	圖 1-287 :	結構式 288 ;

圖 1-116:	結構式 117 ;	圖 1-288:	結構式 289 ;
圖 1-117:	結構式 118 ;	圖 1-289:	結構式 290 ;
圖 1-118:	結構式 119 ;	圖 1-290:	結構式 291 ;
圖 1-119:	結構式 120 ;	圖 1-291:	結構式 292 ;
圖 1-120:	結構式 121 ;	圖 1-292:	結構式 293 ;
圖 1-121:	結構式 122 ;	圖 1-293:	結構式 294 ;
圖 1-122:	結構式 123 ;	圖 1-294:	結構式 295 ;
圖 1-123:	結構式 124 ;	圖 1-295:	結構式 296 ;
圖 1-124:	結構式 125 ;	圖 1-296:	結構式 297 ;
圖 1-125:	結構式 126 ;	圖 1-297:	結構式 298 ;
圖 1-126:	結構式 127 ;	圖 1-298:	結構式 299 ;
圖 1-127:	結構式 128 ;	圖 1-299:	結構式 300 ;
圖 1-128:	結構式 129 ;	圖 1-300:	結構式 301 ;
圖 1-129:	結構式 130 ;	圖 1-301:	結構式 302 ;
圖 1-130:	結構式 131 ;	圖 1-302:	結構式 303 ;
圖 1-131:	結構式 132 ;	圖 1-303:	結構式 304 ;
圖 1-132:	結構式 133 ;	圖 1-304:	結構式 305 ;
圖 1-133:	結構式 134 ;	圖 1-305:	結構式 306 ;
圖 1-134:	結構式 135 ;	圖 1-306:	結構式 307 ;
圖 1-135:	結構式 136 ;	圖 1-307:	結構式 308 ;
圖 1-136:	結構式 137 ;	圖 1-308:	結構式 309 ;

圖 1-137:	結構式 138 ;	圖 1-309:	結構式 310 ;
圖 1-138:	結構式 139 ;	圖 1-310:	結構式 311 ;
圖 1-139:	結構式 140 ;	圖 1-311:	結構式 312 ;
圖 1-140:	結構式 141 ;	圖 1-312:	結構式 313 ;
圖 1-141:	結構式 142 ;	圖 1-313:	結構式 314 ;
圖 1-142:	結構式 143 ;	圖 1-314:	結構式 315 ;
圖 1-143:	結構式 144 ;	圖 1-315:	結構式 316 ;
圖 1-144:	結構式 145 ;	圖 1-316:	結構式 317 ;
圖 1-145:	結構式 146 ;	圖 1-317:	結構式 318 ;
圖 1-146:	結構式 147 ;	圖 1-318:	結構式 319 ;
圖 1-147:	結構式 148 ;	圖 1-319:	結構式 320 ;
圖 1-148:	結構式 149 ;	圖 1-320:	結構式 321 ;
圖 1-149:	結構式 150 ;	圖 1-321:	結構式 322 ;
圖 1-150:	結構式 151 ;	圖 1-322:	結構式 323 ;
圖 1-151:	結構式 152 ;	圖 1-323:	結構式 324 ;
圖 1-152:	結構式 153 ;	圖 1-324:	結構式 325 ;
圖 1-153:	結構式 154 ;	圖 1-325:	結構式 326 ;
圖 1-154:	結構式 155 ;	圖 1-326:	結構式 327 ;
圖 1-155:	結構式 156 ;	圖 1-327:	結構式 328 ;
圖 1-156:	結構式 157 ;	圖 1-328:	結構式 329 ;
圖 1-157:	結構式 158 ;	圖 1-329:	結構式 330 ;

圖 1-158:	結構式 159 ;	圖 1-330:	結構式 331 ;
圖 1-159:	結構式 160 ;	圖 1-331:	結構式 332 ;
圖 1-160:	結構式 161 ;	圖 1-332:	結構式 333 ;
圖 1-161:	結構式 162 ;	圖 1-333:	結構式 334 ;
圖 1-162:	結構式 163 ;	圖 1-334:	結構式 335 ;
圖 1-163:	結構式 164 ;	圖 1-335:	結構式 336 ;
圖 1-164:	結構式 165 ;	圖 1-336:	結構式 337 ;
圖 1-165:	結構式 166 ;	圖 1-337:	結構式 338 ;
圖 1-166:	結構式 167 ;	圖 1-338:	結構式 339 ;
圖 1-167:	結構式 168 ;	圖 1-339:	結構式 340 ;
圖 1-168:	結構式 169 ;	圖 1-340:	結構式 341 ;
圖 1-169:	結構式 170 ;	圖 1-341:	結構式 342 ;
圖 1-170:	結構式 171 ;	圖 1-342:	結構式 343 ;
圖 1-171:	結構式 172 ;	圖 1-343:	結構式 344 ;
圖 1-172:	結構式 173 ;	圖 1-344:	結構式 345 ;

圖2：在Franz池（n=5）中通過分離的人體皮膚組織的Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl、HCl•(CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂CO-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂CH₂CH₃、cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl、cyclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-Arg(Ac)-Trp-Lys-NH₂•HCl、cyclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Ala(2-naphthyl)-Arg(NO₂)-Trp-Lys-NH₂•HCl、Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl、Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH、cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH、cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-Arg-Trp-Lys-NH₂、和H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg-OH的累積量。在每個例子中，載體溶液均為pH 7.4的磷酸鹽緩衝溶液（0.2 M）。

【主要元件符號說明】

○

○

序列表

p 78

<110> 上海泰飛爾生化技術有限公司

於崇曦 Yu, Chongxi

<120> 具有快速透皮速度的多肽及多肽相關化合物的前藥組合物

<130> 68961.8020.TW00

<140> 099114877

<141> 99 年 5 月 10 日

<150> US12/463,374

<151> 2009-05-08

<160> 172

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 1

Tyr Gly Gly Phe Met
1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa。

<400> 2

Tyr Xaa Gly Phe Leu

1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa1。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa2。

<400> 3

Tyr Ala Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa1。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa2。

<400> 4

Tyr Gly Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為 D-Ala。

<400> 5

Tyr Xaa Phe Gly Tyr Pro Ser

1

5

<210> 6

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 6

Thr Lys Pro Arg

1

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 7

Tyr Ala Phe Gly Tyr Pro Ser

1

5

<210> 8

<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa3。

<400> 8

Xaa Lys Pro Arg
1

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Nle。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 D-Phe。

<400> 9

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys
1 5

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 10

Val Pro Asp Pro Arg
1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 11

Val Pro Gly Pro Arg
1 5

<210> 12

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 12

Ala Pro Gly Pro Arg
1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa4。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa4。

<400> 13

Tyr Xaa Gly Phe Xaa
1 5

<210> 14

<211> 2

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa5。

<400> 14

Xaa Pro

1

<210> 15

<211> 2

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa24。

<400> 15

Xaa Pro

1

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 16

Cys Tyr Ile Gln Asn Cys Pro Leu Gly
1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 17

Cys Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Arg Gly
1 5

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 18

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys
1 5 10 15

Arg

<210> 19
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 19

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val
1 5 10

<210> 20
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 20

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 21

Met Glu His Phe Arg Trp Gly
1 5

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 22

Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val Gly Lys Lys
1 5 10

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 23

Lys Pro Val Gly Lys Lys Arg Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro
1 5 10

<210> 24

<211> 22

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 24

Arg Pro Val Lys Val Tyr Pro Asp Gly Ala Glu Asp Glu Ser Ala Glu

1

5

10

15

Ala Phe Pro Leu Glu Phe

20

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 25

Val Phe Pro Leu Glu Phe

1

5

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 26

Lys Leu Val Phe Phe

1

5

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 27

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe His Leu

1 5 10

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 28

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Phe

1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 29

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Ala

1 5

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa7。

<400> 30

Asp Arg Val Tyr Ile Xaa Pro Phe

1

5

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 31

Ser Arg Val Tyr Ile His Pro Phe

1

5

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 32

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Ile
1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為 MeGly。

<400> 33

Xaa Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為 MeGly。

<400> 34

Xaa Arg Val Tyr Ile His Pro Ile

1

5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為 MeGly。

<400> 35

Xaa Arg Val Tyr Val His Pro Ala

1

5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 36

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro Thr
1 5

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

O

<220>

<223> 合成序列

<400> 37

Asp Arg Val Tyr Ile His Pro
1 5

<210> 38

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

O

<220>

<223> 合成序列

<400> 38

Val Tyr Ile His Pro Phe
1 5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 39

Arg Val Tyr Ile His Pro Phe
1 5

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 40

Glu Gly Val Tyr Val His Pro Val
1 5

<210> 41

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa9。

<223> Xaa 為 Lys or Arg。

<223> Xaa 為被 Arg 取代的 Lys。

1 5

<213> 人工序列

<223> 合成序列

1 5 10

<213> 人工序列

<223> 合成序列

<400> 43

Ala Leu Trp Lys Thr Met Leu Lys Lys Leu Gly Thr Met Ala Leu His
1 5 10 15

Ala Gly

<210> 44

<211> 26

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 44

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
20 25

<210> 45

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 45

Gly Met Ala Ser Lys Ala Gly Ala Ile Ala Gly Lys Ile Ala Lys Val
1 5 10 15

Ala Leu Lys Ala Leu
20

<210> 46
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 46

Met Arg Gly Phe Val
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 47

Met Gln Met Lys Lys Val Leu Asp Ser
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 48

His Asp Met Asn Lys Val Leu Asp Leu
1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 49

Met Gln Met Asn Lys Val Leu Asp Ser
1 5

<210> 50

<211> 36

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 50

Tyr Thr Ser Leu Ile His Ala Leu Ile Gln Gln Ser Gln Asn Gln Gln
1 5 10 15

Gln Lys Asn Glu Gln Glu Leu Leu Glu Leu Asp Lys Trp Ala Ser Leu
20 25 30

Trp Asn Trp Phe
35

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 51

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Pro Phe Arg
1 5

<210> 52
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 D-Arg。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa26。

<400> 52

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 D-Phe 。

<400> 55

Arg Pro Pro Gly Phe Ser Xaa Phe Arg
1 5

O

<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 56

Asp Tyr Met Gly Trp Met Asp Phe
1 5

O

<210> 57
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 57

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Pro Pro Gly
1 5 10 15

Phe Ser Pro Phe Arg
20

- <210> 58
- <211> 24
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成序列

<400> 58

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Arg Pro Lys
1 5 10 15

Pro Gln Gln Trp Phe Trp Leu Leu
20

- <210> 59
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成序列

<400> 59

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Pro Gln Gln Phe
1 5 10 15

Phe Gly Leu Met
20

<210> 60
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 60

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 61

Ala Ala Gly Ile Leu Thr Val
1 5

<210> 62
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 62

Asn Ala Ala Arg Gln Gly Phe Leu Asn Thr Leu Val Val Leu His Arg
1 5 10 15

Ala Gly Ala Arg
20

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 63

Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val
1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 64

Ile Ile Ser Ala Val Val Gly Ile Leu
1 5

<210> 65

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 65

His His Leu Gly Gly Ala Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10

<210> 66

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 66

His His Leu Gly Gly Ala Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 67

Glu His Ile Pro Ala
1 5

<210> 68

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 68

Arg Gly Asp Val

1

<210> 69

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為 D-Phe。

<400> 69

Arg Gly Asp Xaa Val

1

5

<210> 70

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 70

Arg Gly Asp Ser
1

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 71

Thr Asp Val Asn Gly Asp Gly Arg His Asp Leu
1 5 10

<210> 72

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 72

Gly Pro Arg Pro
1

<210> 73

<211> 4

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 D-Arg。

O

<400> 73

Xaa Gly Asp Trp
1

<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

O

<400> 74

Trp Thr Val Pro Thr Ala
1 5

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 75

Cys Arg Lys Gln Ala Ala Ser Ile Lys Val Ala Val Ser
1 5 10

<210> 76

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 76

Leu Gly Thr Ile Pro Gly
1 5

<210> 77

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 77

Tyr Ile Gly Ser Arg
1 5

<210> 78

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 78

Ser Ala Gly Thr
1

<210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 79

Cys Arg Lys Gln Ala Ala Ser Ile Lys Val Ala Val Ser
1 5 10

<210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 80

Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Ala Arg Thr Pro
1 5 10

<210> 81
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 81

Cys Ser Cys Ser Ser Leu Met Asn Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
20

<210> 82
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 82

Ala Ser Ala Ser Ser Leu Met Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Ala His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
20

<210> 83
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 83

Leu Met Asp Lys Glu Ala Val Tyr Phe Ala His Leu Asp Ile Ile Trp
1 5 10 15

<210> 84

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 84

Asp Glu Glu Ala Val Tyr Phe Ala His Leu Asp Ile Ile Trp
1 5 10

<210> 85

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 85

Cys Val Tyr Phe Cys His Leu Asp Ile Ile Trp
1 5 10

<210> 86

<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 D-Trp °

O
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-Asp °

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 D-Val °

<400> 86

O
Xaa Xaa Pro Xaa Leu
1 5

<210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa13。

<400> 87

Xaa Leu Asp Ile Ile Trp
1 5

<210> 88
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 88

Cys Ser Cys Ser Ser Trp Leu Asp Lys Glu Cys Val Tyr Phe Cys His
1 5 10 15

Leu Asp Ile Ile Trp
20

<210> 89
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 89

Cys Thr Cys Phe Thr Tyr Lys Asp Cys Val Tyr Tyr Cys His Leu Asp
1 5 10 15

Ile Ile Trp

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 90

Val Gln Gly Glu Glu Ser Asn Asp Lys
1 5

<210> 91
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 91

Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln
1 5 10

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 92

Asp Ala Asp Glu Tyr Leu
1 5

<210> 93

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa14。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa14。

<400> 93

Xaa Met His Ile Glu Ser Leu Asp Ser Tyr Thr Xaa
1 5 10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 94

Tyr Arg Ser Arg Lys Tyr Ser Ser Trp Tyr
1 5 10

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 95

Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
1 5 10

<210> 96

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為 D-Trp。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為 D-Phe °

<400> 96

His Xaa Ala Trp Xaa Lys
1 5

<210> 97

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為 D-Trp °

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 為 D-Lys °

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為 D-Phe °

<400> 97

His Xaa Xaa Trp Xaa Lys
1 5

<210> 98

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa15。

<400> 98

Xaa His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro Gly
1 5 10

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa15。

<400> 99

Xaa His Trp Ser Tyr Gly Leu Arg Pro
1 5

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa15。

<400> 100

Xaa His Trp Ser His Asp Trp Lys Pro Gly
1 5 10

<210> 101
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 101

Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa15。

<400> 102

Xaa Leu Asn Phe Ser Ala Gly Trp

1

5

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa15。

<400> 103

Xaa Leu Asn Phe Ser Thr Gly Trp

1

5

<210> 104

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 104

Glu Ala Leu Glu Leu Ala Arg Gly Ala Ile Phe Gln Ala
1 5 10

<210> 105

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 105

Ser Tyr Ser Met Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val
1 5 10

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為 Nle。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa17。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa17。

<400> 106

Cys Xaa Arg His Xaa Arg Trp Gly Cys

1

5

<210> 107

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為說明書中定義的 D-Xaa17。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 D-Xaa17。

<400> 107

Cys Glu His Xaa Arg Trp Gly Cys Pro Pro Lys Asp

1

5

10

<210> 108
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Nle。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa17。

<400> 108

Xaa Asp His Phe Arg Trp Lys
1 5

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為 Nle。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa17。

<400> 109

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys

1

5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為 Nle。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X 為 D-Phe。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X 為 D-Trp。

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> X 為 D-Trp。

<400> 110

Xaa Gln His Xaa Arg Xaa Gly
1 5

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Nle。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa17。

<400> 111

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys
1 5

<210> 112
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為 Nle。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為 D-Phe。

<400> 112

Xaa Asp His Xaa Arg Trp Lys

1

5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 113

Trp Ala Gly Gly Asp Ala Ser Gly Glu

1

5

<210> 114

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 114

Phe Met Arg Phe

1

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa15。

<400> 115

Xaa Asp Pro Phe Leu Arg Phe

1

5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為 Nle。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa17。

<400> 116

Cys Xaa Arg His Xaa Arg Trp Gly Cys
1 5

<210> 117

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 117

Glu Ala Leu Glu Leu Ala Arg Gly Ala Ile Phe Gln Ala
1 5 10

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 118

Phe Leu Phe Gln Pro Gln Arg Phe
1 5

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 119

Tyr Ile Asn Leu Ile Tyr Arg Leu Arg Tyr
1 5 10

<210> 120
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 120

His Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr
1 5 10

<210> 121
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 121

Tyr Ile Asn Leu Ile Thr Arg Gln Arg Tyr

1 5 10

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 122

Ile Asn Pro Ile Tyr Arg Leu Arg Tyr
1 5

<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 123

Arg Phe Met Trp Met Lys
1 5

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> X 為 D-Ala。

<400> 124

Tyr Xaa Phe Asp Val Val Gly
1 5

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-Ala。

<400> 125

Tyr Xaa Phe Glu Val Val Gly
1 5

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa4。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa4。

<400> 126

Tyr Xaa Gly Phe Xaa

1 5

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa4。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa19。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa4。

<400> 127

Tyr Xaa Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 128

Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Phe
1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 129

Phe Leu Phe Gln Pro Gln Arg Phe
1 5

<210> 130

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 130

Tyr Pro Phe Phe
1

<210> 131

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 131

Tyr Pro Trp Phe
1

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa25。

O

O

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa 為 D-Arg。

<400> 132

Xaa Tyr Phe Gln Asn Cys Pro Xaa Gly

1 5

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 133

Cys Trp Phe Gln Asn Cys Pro Lys Gly

1 5

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 134

Tyr Glu Glu Ile Glu

1 5

1 5

<210> 138
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 138

Arg Phe Ala Arg Lys Gly Ala Leu Arg Gln Lys Asn Val His Glu Val
1 5 10 15

Lys Asn

<210> 139
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 139

Arg Phe Ala Arg Lys Gly Ala Leu Arg Gln Lys Asn Val
1 5 10

<210> 140
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 140

Arg Phe Ala Arg Lys Gly Ser Leu Arg Gln Lys Asn Val
 1 5 10

<210> 141

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 141

Arg Phe Ala Arg Lys Gly Ala Leu Arg Gln Lys Asn Val
 1 5 10

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 142

Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg Ser Lys Tyr Leu
 1 5 10

<210> 143

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 143

Gly Lys Gly Arg Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala
1 5 10 15

<210> 144

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 144

Gly Lys Gly Ala Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala
1 5 10 15

<210> 145

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 145

Arg Lys Glu Val Tyr
1 5

O

<210> 146
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 D-Phe。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 D-Trp。

<400> 146

Xaa Cys Tyr Xaa Lys Val Cys Trp
1 5

O

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa21。

<400> 147

Asp Ser Phe Val Xaa Leu Met
1 5

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa 為 N-Me-Leu。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 為 Nle。

<400> 148

Asp Lys Phe Val Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 149

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Nle 。

<400> 149

Asp Ser Phe Val Gly Leu Xaa
1 5

O

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

O

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 D-Trp 。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 D-Trp 。

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為 D-Trp 。

<400> 150

Asp Tyr Xaa Val Xaa Xaa Lys
1 5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 151

Asp Met His Asp Phe Phe Val Gly Leu Met
1 5 10

<210> 152

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 152

Leu Asp Gln Trp Phe Gly
1 5

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 N-Me-Phe。

<400> 153

Asp Met His Asp Phe Phe Xaa Gly Leu Met
1 5 10

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 154

Asp Met His Asp Phe Phe Pro Gly Leu Met
1 5 10

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 155

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Gly Leu Met
1 5 10

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 D-Arg °

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-Pro °

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 D-Trp °

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 D-Trp °

<400> 156

Xaa Xaa Lys Pro Gln Gln Xaa Phe Xaa Leu Leu
1 5 10

<210> 157
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 為 D-Pro。

O

<400> 157

Arg	Pro	Lys	Pro	Gln	Gln	Phe	Phe	Xaa	Pro	Trp
1				5						10

<210> 158

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

O

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa 為 D-Pro。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa 為 Me-Leu。

<400> 158

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Xaa Xaa Trp
1 5 10

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 159

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Pro Leu Met
1 5 10

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa22。

<400> 160

Arg Pro Lys Pro Gln Gln Phe Phe Ser Leu Xaa
1 5 10

<210> 161

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為 D-Phe。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為 D-His。

<400> 161

Tyr Xaa Phe Xaa Leu Met

1

5

<210> 162

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 為 D-Trp。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為 D-Pro。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 為 Nle。

<400> 162

Arg Ala Xaa Phe Xaa Pro Xaa

1

5

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 為 D-Trp。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為 D-Pro。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa 為 Nle。

<400> 163

Ala Ala Xaa Phe Xaa Pro Xaa
1 5

<210> 164

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 164

Tyr Phe Leu Leu Arg Asn Pro
1 5

<210> 165

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 165

Met Ser Arg Pro Ala Cys Pro Asn Asp Lys Tyr Glu
1 5 10

<210> 166

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa23。

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa 為說明書中定義的 Xaa23。

<400> 166

Val Val Xaa Ala Xaa

1 5

<210> 167

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 167

His Cys Lys Phe Trp Trp

1 5

<210> 168

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 168

Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu
 1 5 10

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 169

Tyr Ala Gly Ala Val Val Asn Asp Leu
 1 5

<210> 170

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 170

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg
 1 5 10

<210> 171

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 171

Thr Asp Val Asn
1

<210> 172

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 172

Arg Lys Asp Val Tyr
1 5

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：099114877

※ 申請日：99 年 5 月 10 日

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

具有快速透皮速度的多肽及多肽相關化合物的前藥組合物

二、中文發明摘要：

本發明提供了新的多肽和多肽相關化合物的高穿透性組合物 (HPC) 或高穿透性前藥 (HPP) 的組合物，與其母藥相比，該組合物能以更高的穿透效率通過生物屏障。在通過生物屏障後，HPPs 能轉變為母藥或代謝物，因此用於可用母藥或代謝物治療的症狀。此外，HPPs/HPCs 可以到達母藥無法到達或實現足夠治療濃度的靶區域，因此可以實現新的治療。HPPs/HPCs 可以通過不同的給藥途徑給藥於對象，例如以高濃度局部給藥至症狀作用位元點，或系統給藥至生物對象後以更高速率進入體循環。本發明還提供從 N-端至 C-端固相合成多肽 HPPs/HPCs 的方法。

三、英文發明摘要：

The invention provides compositions of novel high penetration compositions (HPC) or high penetration prodrugs (HPP) of peptides and peptide-related compounds, which are capable of crossing biological barriers with higher penetration efficiency comparing to their parent drugs. The HPPs are capable of being converted to parent drugs or drug metabolites after crossing the biological barrier and thus can render treatments for the conditions that the parent drugs or metabolites can. Additionally, the HPPs/HPCs are capable of reaching areas that parent drugs may not be able to access or to render a sufficient concentration at the target areas and therefore render novel treatments. The HPPs/HPCs can be administered to a subject through various administration routes, e.g., locally delivered to an action site of a condition with a high concentration or systematically administered to a biological subject and enter the general circulation with a faster rate. Methods of solid-phase synthesis of peptide HPPs/HPCs from N-terminal to C-terminal have been also developed.

七、申請專利範圍：

1. 一種多肽或者多肽相關化合物的高穿透性組合物，包括：

- a) 功能單元；
- b) 連接單元(鍵)
- c) 轉運單元；

其中該功能單元通過連接單元共價連接至轉運單元；

其中該功能單元包括多肽或多肽相關化合物的一部分；

其中該轉運單元含有可質子化的胺基團(胺基團可以從多肽本身中來)；

和

其中該連接物含有可在該高穿透性組合物 HPP/HPC 穿透過一層或多層生物屏障後裂開的化學鍵。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之高穿透性組合物，其中該化學鍵選自於

下組：共價鍵、醚鍵、硫醚鍵、醯胺鍵、酯鍵、硫酯鍵、碳酸鍵、氨基甲酸酯鍵、磷酸酯鍵或肟鍵。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述之高穿透性組合物，其中基於可開裂鍵的

開裂，該多肽或多肽相關化合物的一部分可轉化為多肽或多肽相關化合物。

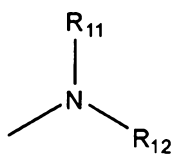
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之高穿透性組合物，其中該功能單元包括

多肽或多肽相關化合物的部分的親脂衍生物。

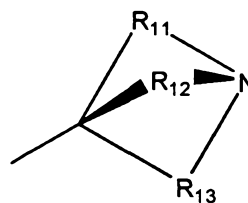
5. 如申請專利範圍第 4 項所述之高穿透性組合物，其中親脂衍生物選自

下組：碳酸酯、酯、醯胺、氨基甲酸酯、N-mannich 域、醚、硫醚、硫酯、磷酸酯、肟和亞胺。

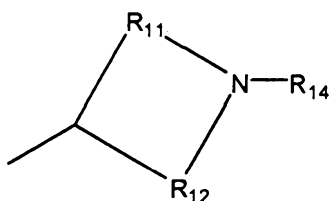
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之高穿透性組合物，其中多肽或多肽相關化合物選自於下組：多肽、多肽代謝物、可通過代謝成為多肽或多肽代謝產物的作用物，及以上的類似物。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之高穿透性組合物，其中該可質子化的胺基團選自下組：取代和未取代的一級胺基團、取代和未取代的二級胺基團、以及取代和未取代的三級胺基團，胺基團可以從多肽本身中來。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之高穿透性組合物，其中該可質子化的胺基團為多肽所固有的或選自於下組：結構式 Na、結構式 Nb、結構式 Nc、結構式 Nd、結構式 Ne、結構式 Nf、結構式 Ng、結構式 Nh、結構式 Ni、結構式 Nj、結構式 Nk、結構式 Nl、結構式 Nm、結構式 Nn、結構式 No、結構式 Np、結構式 Nq 和 結構式 Nr:



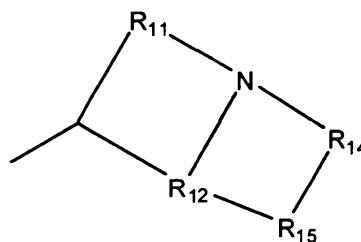
結構式 Na



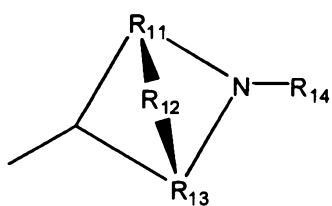
結構式 Nb



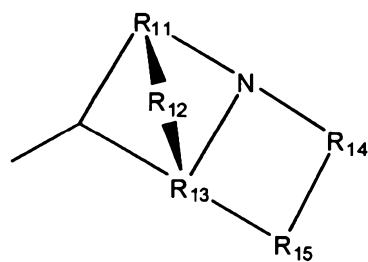
結構式 Nc



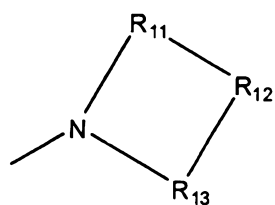
結構式 Nd



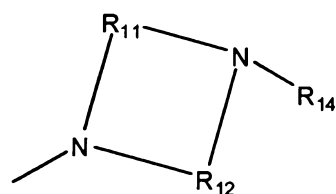
結構式 Ne



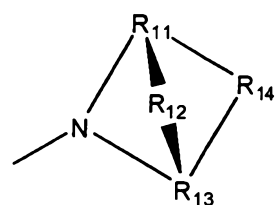
結構式 Nf



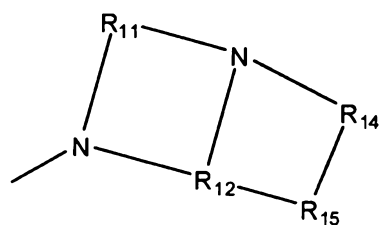
結構式 Ng



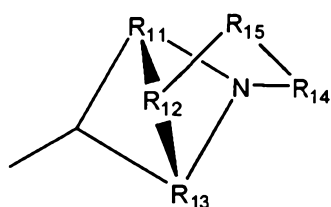
結構式 Nh



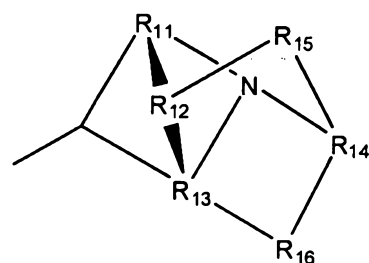
結構式 Ni



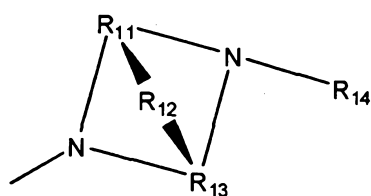
結構式 Nj



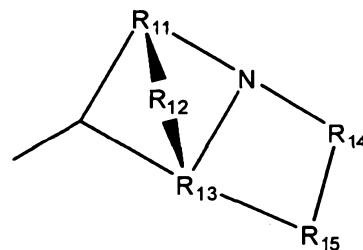
結構式 Nk



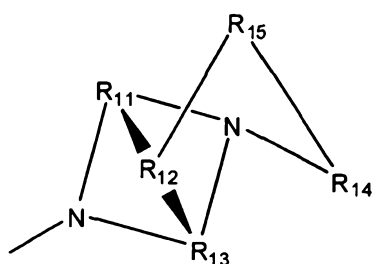
結構式 Nl



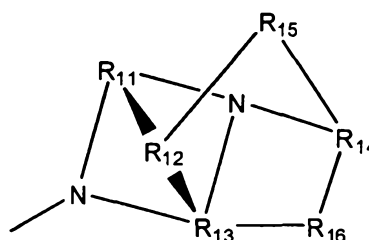
結構式 Nm



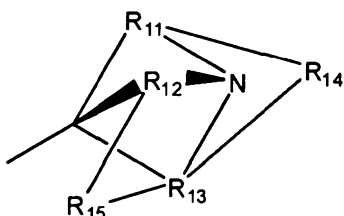
結構式 Nn



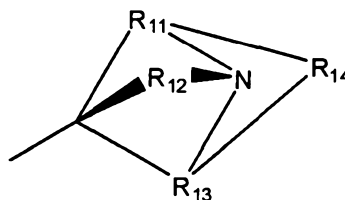
結構式 No



結構式 Np



結構式 Nq

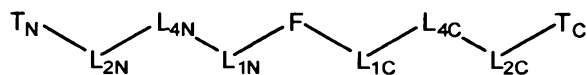


結構式 Nr

包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

每個 R_{11} - R_{16} 獨立地選自下組：無、H、 $\text{CH}_2\text{COOR}_{11}$ 、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、以及取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被 O、S、P、 NR_{11} 、或任何其他藥學可接受的基團替代。

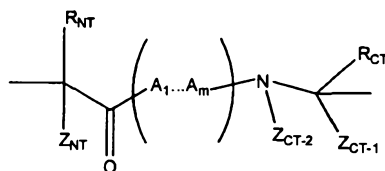
9. 高穿透性組合物含有下面的化學結構式：



結構式 L-1

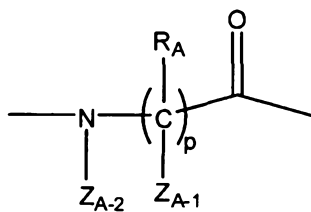
包括立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

F 包括多肽或多肽相關化合物的部分，其具有結構式 F-1 的結構：

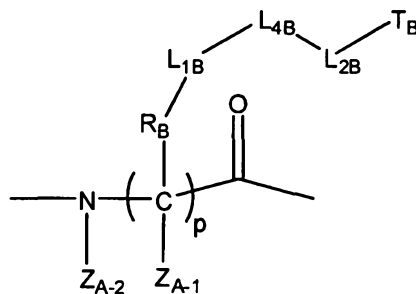


結構式 F-1;

每個 A_1 - A_m 獨立地選自下組：無、2-萘基丙氨酸、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的芳基、以及取代和未取代的雜芳基殘基和結構式 A 和結構式 B：



結構式 A;



結構式 B;

每個 A_1 - A_m 的 p 都是獨立選擇的整數；

每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 Z_{A-1} ，每個 A_1-A_m 的 Z_{A-2} ， Z_{NT} ， Z_{CT-1} ，和 Z_{CT-2} 是獨立地選自下組： H ， CH_3 ， C_2H_5 ， C_3H_7 ， CF_3 ， C_2F_5 ， C_3F_7 ，取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代和未取代的多氟烴基、以及取代和未取代的鹵代烴基；

每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 R_A ，每個 A_1-A_m 的每個碳原子上的 R_B ， R_{NT} ，和 R_{CT} ，是獨立選自於下組：取代和未取代的咪唑基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的羧基、取代和未取代的醯胺基、取代和未取代的烴基、取代和未取代的環烴基、取代和未取代的雜環烴基、取代和未取代的烴氧基、取代和未取代的烴硫基、取代和未取代的烴氨基、取代和未取代的烴羰基、取代和未取代的多氟烴基、取代和未取代的鹵代烴基、取代和未取代的芳基、以及取代和未取代的雜芳基；

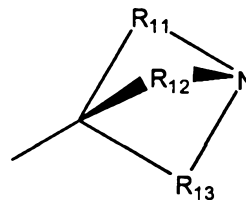
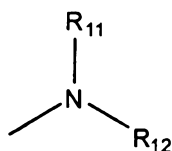
當 A_1-A_m 的 p 是不小於 2 的整數時，每個碳原子上的 R_A 或 R_B 可以相同或不同，每個碳原子上的 Z_{A-1} 可以相同或不同；

在肽鏈上的氨基和羧基官能團可以進一步形成內醯胺橋；以及

巰基可以進一步形成二硫鍵；

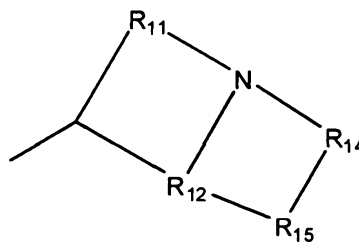
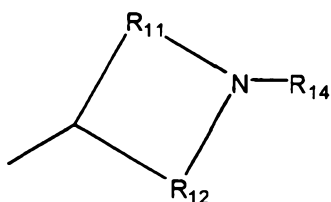
每個 A_1-A_m 的 T_B ， T_C 和 T_N 獨立選自下組：無、 H 、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、如前述定義的結構式 Na、結構式 Nb、

結構式 Nc、結構式 Nd、結構式 Ne、結構式 Nf、結構式 Ng、結構式 Nh、
 結構式 Ni、結構式 Nj、結構式 Nk、結構式 Nl、結構式 Nm、結構式 Nn、
 結構式 No、結構式 Np、結構式 Nq、和結構式 Nr：



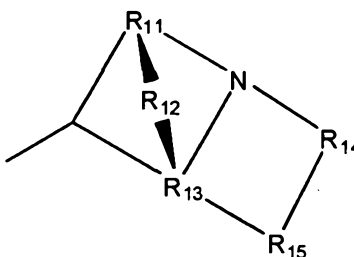
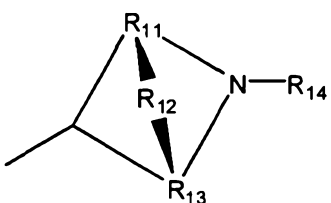
結構式 Na

結構式 Nb



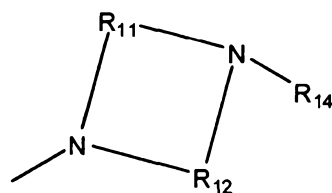
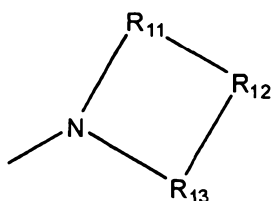
結構式 Nc

結構式 Nd

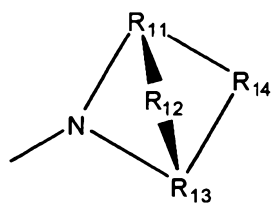


結構式 Ne

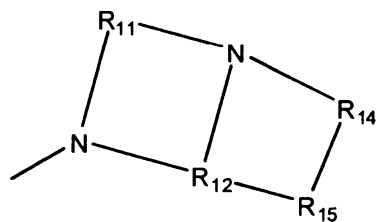
結構式 Nf



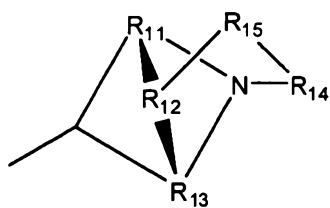
結構式 Ng



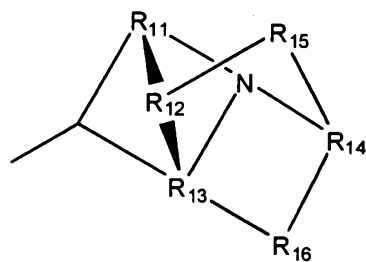
結構式 Nh



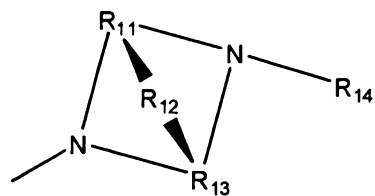
結構式 Ni



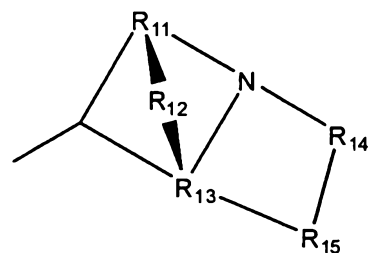
結構式 Nj



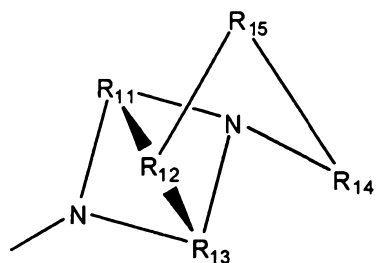
結構式 Nk



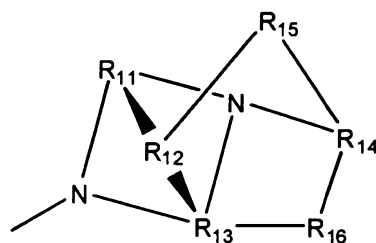
結構式 Nl



結構式 Nm

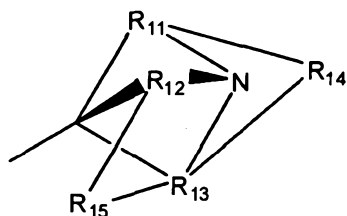


結構式 Nn

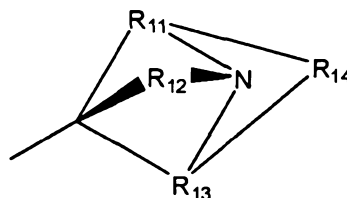


結構式 No

結構式 Np



結構式 Nq



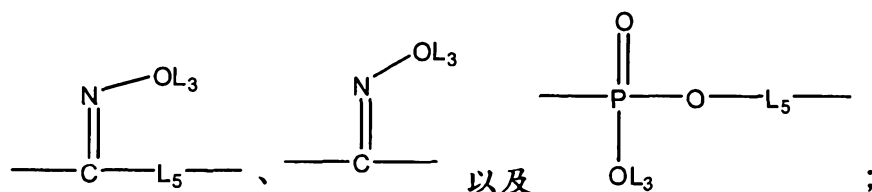
結構式 Nr;

每個 R_{11} - R_{16} 獨立地選自下組：無、 H 、 CH_2COOR_{11} 、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、以及取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被 O 、 S 、 P 、 NR_{11} 、或任何其他藥學可接受的基團替代；

每個 A_1 - A_m 的 L_{1B} ， L_{1C} 和 L_{1N} 獨立選自於下組：無、 O 、 S 、 $N(L_3)$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(L_3)-O$ 、和 $-S-CH(L_3)-O-$ ；

每個 A_1 - A_m 的 L_{2B} ， L_{2C} 和 L_{2N} 獨立選自於下組：無、 O 、 S 、 $-N(L_3)-$ 、 $-N(L_3)-CH_2-O$ 、 $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH(L_3)-O$ 、 $-S-CH(L_3)-O-$ 、 $-O-L_3-$ 、 $-N-L_3-$ 、 $-S-L_3-$ 、以及 $-N(L_3)-L_5-$ ；

每個 A_1 - A_m 的 L_{4B} ， L_{4C} 和 L_{4N} 獨立選自於下組： $C=O$ 、 $C=S$ 、



每個 L_{1B} 、 L_{1C} 、 L_{1N} 、 L_{2B} 、 L_{2C} 、 L_{2N} 、 L_{4B} 、 L_{4C} 和 L_{4N} 、 L_3 和 L_5 獨立地選自下組：無、 CH_2COOL_6 、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴

基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、以及取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被 O、S、P、NL₃、或任何其他藥學可接受的基團；

L₆獨立選自於下組：H、OH、Cl、F、Br、I、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、以及取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被 O、S、N、P(O)OL₆、CH=CH、C≡C、CHL₆、CL₆L₇、芳基、雜芳基、或環狀基團；

L₇獨立選自於下組：H、OH、Cl、F、Br、I、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的多氟烴基、取代或未取代的鹵代烴基，其中任意碳和氮可以進一步獨立地被 O、S、N、P(O)OL₆、CH=CH、C≡C、CHL₆、CL₆L₇、芳基、雜芳基、或環狀基團。

10.如申請專利範圍第 9 項所述之高穿透組合物，其中所述的多肽選自下組：腸抑素、黑素皮質素 II 和阿片肽。

11.如申請專利範圍第 9 項所述之高穿透組合物，其選自下組：結構式 2、結構式 3、結構式 4、結構式 5、結構式 6、結構式 7 結構式 8、

結構式 9、結構式 10、結構式 11、結構式 12、結構式 13、結構式 14、結構式 15、結構式 16、結構式 17、結構式 18、結構式 19、結構式 20、結構式 21、結構式 22、結構式 23、結構式 24、結構式 25、結構式 26、結構式 27、結構式 28、結構式 29、結構式 30、結構式 31、結構式 32、結構式 33、結構式 34、結構式 35、結構式 36、結構式 37、結構式 38、結構式 39、結構式 40、結構式 41、結構式 42、結構式 43、結構式 44、結構式 45、結構式 46、結構式 47、結構式 48、結構式 49、結構式 50、結構式 51、結構式 52、結構式 53、結構式 54、結構式 55、結構式 56、結構式 57、結構式 58、結構式 59、結構式 60、結構式 61、結構式 62、結構式 63、結構式 64、結構式 65、結構式 66、結構式 67、結構式 68、結構式 69、結構式 70、結構式 71、結構式 72、結構式 73、結構式 74、結構式 75、結構式 76、結構式 77、結構式 78、結構式 79、結構式 80、結構式 81、結構式 82、結構式 83、結構式 84、結構式 85、結構式 86、結構式 87、結構式 88、結構式 89、結構式 90、結構式 91、結構式 92、結構式 93、結構式 94、結構式 95、結構式 96、結構式 97、結構式 98、結構式 99、結構式 100、結構式 101、結構式 102、結構式 103、結構式 104、結構式 105、結構式 106、結構式 107、結構式 108、結構式 109、結構式 110、結構式 111、結構式 112、結構式 113、結構式 114、結構式 115、結構式 116、結構式 117、結構式 118、結構式 119、結構式 120、結構式 121、結

構式 122、結構式 123、結構式 124、結構式 125、結構式 126、結構式 127、結構式 128、結構式 129、結構式 130、結構式 131、結構式 132、結構式 133、結構式 134、結構式 135、結構式 136、結構式 137、結構式 138、結構式 139、結構式 140、結構式 141、結構式 142、結構式 143、結構式 144、結構式 145、結構式 146、結構式 147、結構式 148、結構式 149、結構式 150、結構式 151、結構式 152、結構式 153、結構式 154、結構式 155、結構式 156、結構式 157、結構式 158、結構式 159、結構式 160、結構式 161、結構式 162、結構式 163、結構式 164、結構式 165、結構式 166、結構式 167、結構式 168、結構式 169、結構式 170、結構式 171、結構式 172、結構式 173、結構式 174、結構式 175、結構式 176、結構式 177、結構式 178、結構式 179、結構式 180、結構式 181、結構式 182、結構式 183、結構式 184、結構式 185、結構式 186、結構式 187、結構式 188、結構式 189、結構式 190、結構式 191、結構式 192、結構式 193、結構式 194、結構式 195、結構式 196、結構式 197、結構式 198、結構式 199、結構式 200、結構式 201、結構式 202、結構式 203、結構式 204、結構式 205、結構式 206、結構式 207、結構式 208、結構式 209、結構式 210、結構式 211、結構式 212、結構式 213、結構式 214、結構式 215、結構式 216、結構式 217、結構式 218、結構式 219、結構式 220、結構式 221、結構式 222、結構式 223、結構式 224、結構式 225、結構式 226、結

構式 227、結構式 228、結構式 229、結構式 230、結構式 231、結構式 232、結構式 233、結構式 234、結構式 235、結構式 236、結構式 237、結構式 238、結構式 239、結構式 240、結構式 241、結構式 242、結構式 243、結構式 244、結構式 245、結構式 246、結構式 247、結構式 248、結構式 249、結構式 250、結構式 251、結構式 252、結構式 253、結構式 254、結構式 255、結構式 256、結構式 257、結構式 258、結構式 259、結構式 260、結構式 261、結構式 262、結構式 263、結構式 264、結構式 265、結構式 266、結構式 267、結構式 268、結構式 269、結構式 270、結構式 271、結構式 272、結構式 273、結構式 274、結構式 275、結構式 276、結構式 277、結構式 278、結構式 279、結構式 280、結構式 281、結構式 282、結構式 283、結構式 284、結構式 285、結構式 286、結構式 287、結構式 288、結構式 289、結構式 290、結構式 291、結構式 292、結構式 293、結構式 294、結構式 295、結構式 296、結構式 297、結構式 298、結構式 299、結構式 300、結構式 301、結構式 302、結構式 303、結構式 304、結構式 305、結構式 306、結構式 307、結構式 308、結構式 309、結構式 310、結構式 311、結構式 312、結構式 313、結構式 314、結構式 315、結構式 316、結構式 317、結構式 318、結構式 319、結構式 320、結構式 321、結構式 322、結構式 323、結構式 324、結構式 325、結構式 326、結構式 327、結構式 328、結構式 329、結構式 330、結構式 331、結

構式 332、結構式 333、結構式 334、結構式 335、結構式 336、結構式 337、結構式 338、結構式 339、結構式 340、結構式 341、結構式 342、結構式 343、結構式 344、和結構式 345，包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

R 選自下組：H、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基；

X、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₂₁、X₂₂、X₂₃、X₂₄、X₂₅、X₂₆、和 X₂₇ 獨立選自下組：C=O、C=S、COO、CSO、CH₂OCO、COOCH₂OCO、COCH₂OCO、CH₂-O-CH(CH₂OR₄)₂、CH₂-O-CH(CH₂OCOR₄)₂、SO₂、PO(OR)、NO₂、NO、O、S、NR₅、和無；

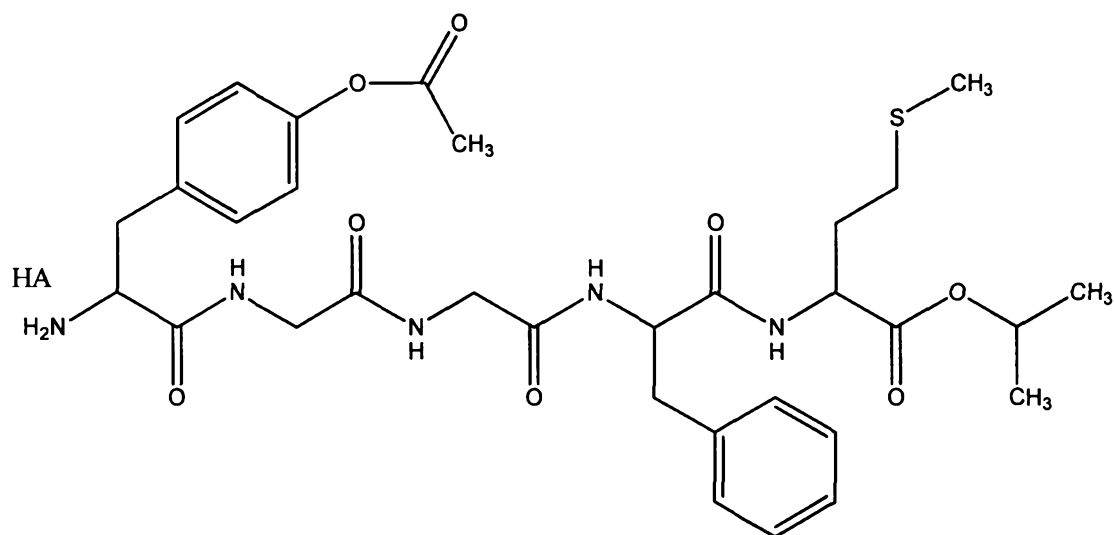
R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆、和 R₂₇ 獨立選自下組：H、O、NO₂、取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烴硫基、取代或未取代的烴氨基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基；

Ar 選自下組：苯基、2'-萘基、4-碘苯基、取代或未取代的芳基、和取代或未取代的雜芳基；以及

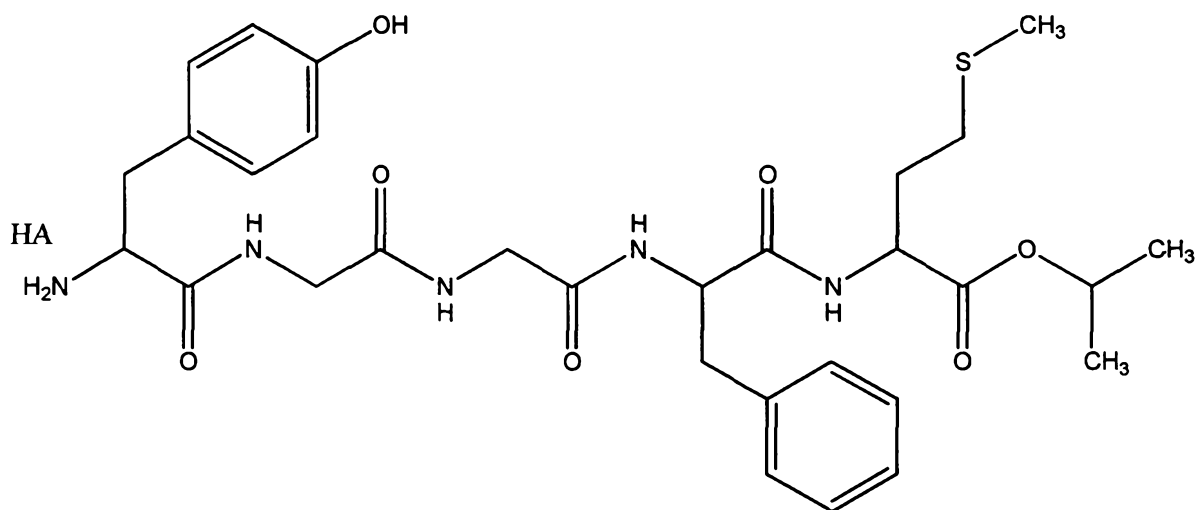
HA 選自下組：無、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、亞磷酸、磷酸、異煙酸、醋酸、乳酸、水楊酸、檸檬酸、酒石酸，泛酸，酸式酒石酸，抗壞血酸，琥珀酸，馬來酸，龍膽根素酸 (gentisinic acid)，

延胡索酸，葡萄糖酸，葡萄糖醛酸 (glucaronic acid)，糖酸，甲酸，安息香酸，谷氨酸，甲基磺酸，乙基磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸以及雙羥萆酸。

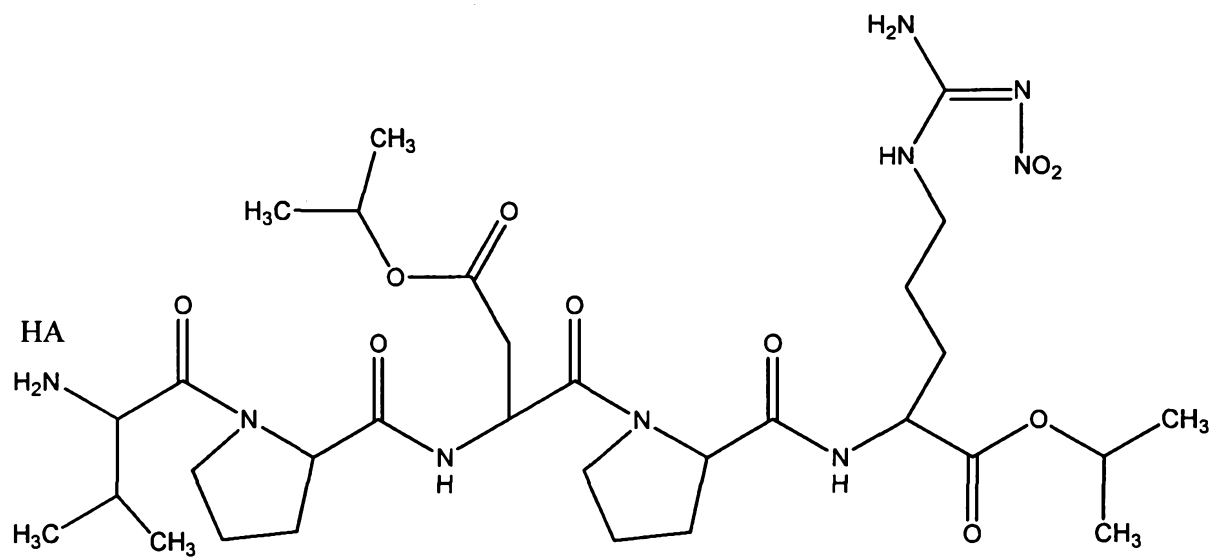
12.如申請專利範圍第 9 項所述之高穿透組合物包括選自於下組的結構式：結構式 1a、結構式 1b、結構式 1c、結構式 1d、結構式 1e、結構式 1f、結構式 1g 和結構式 1h:



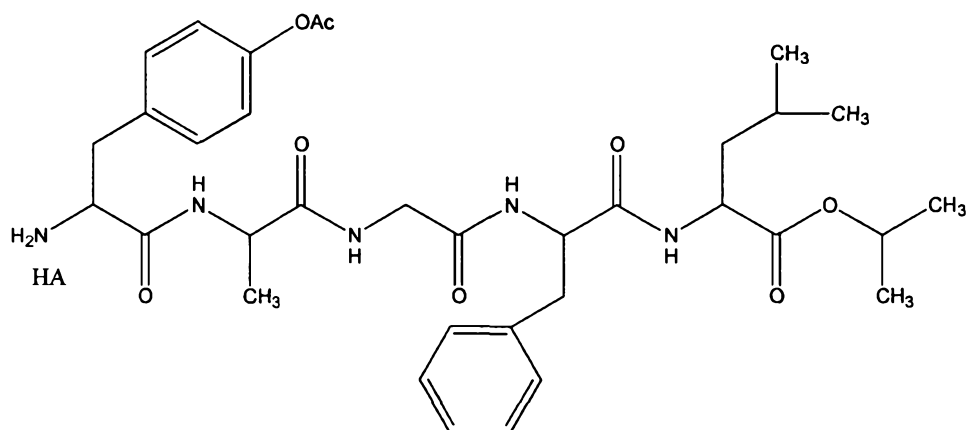
結構式 1a



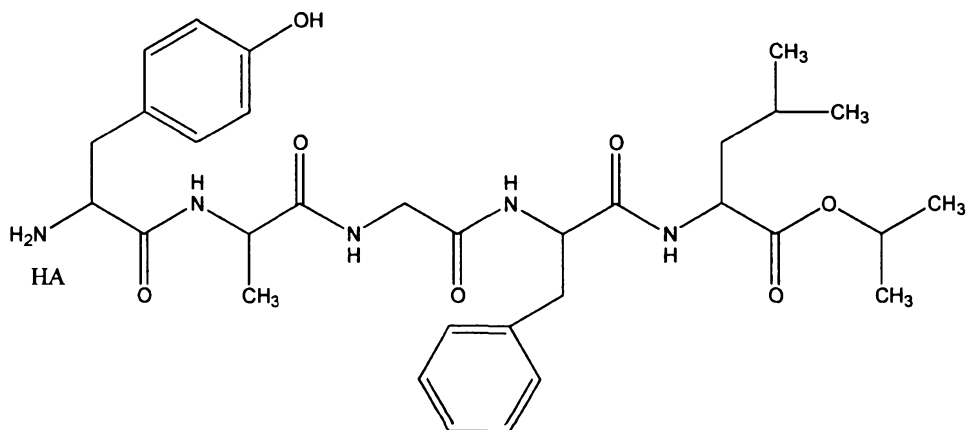
結構式 1b



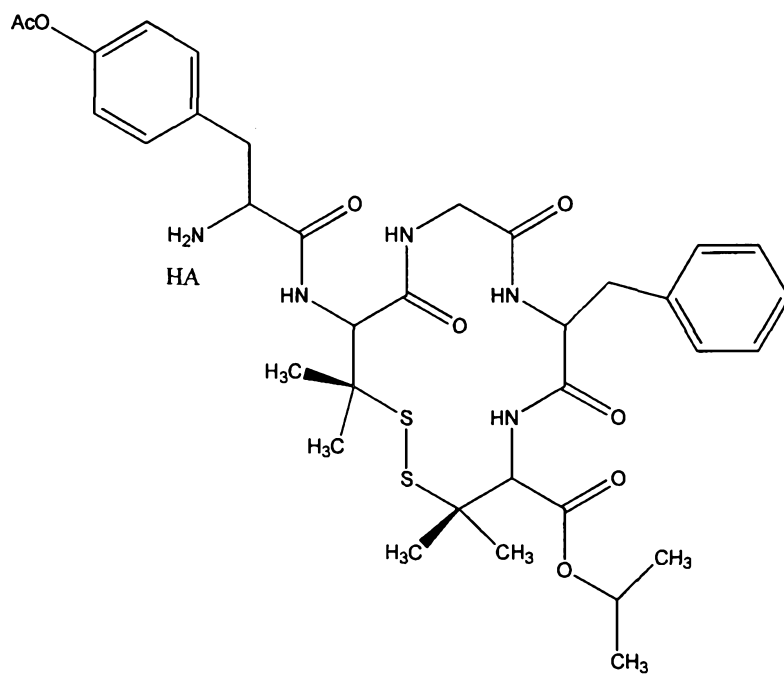
結構式 1c



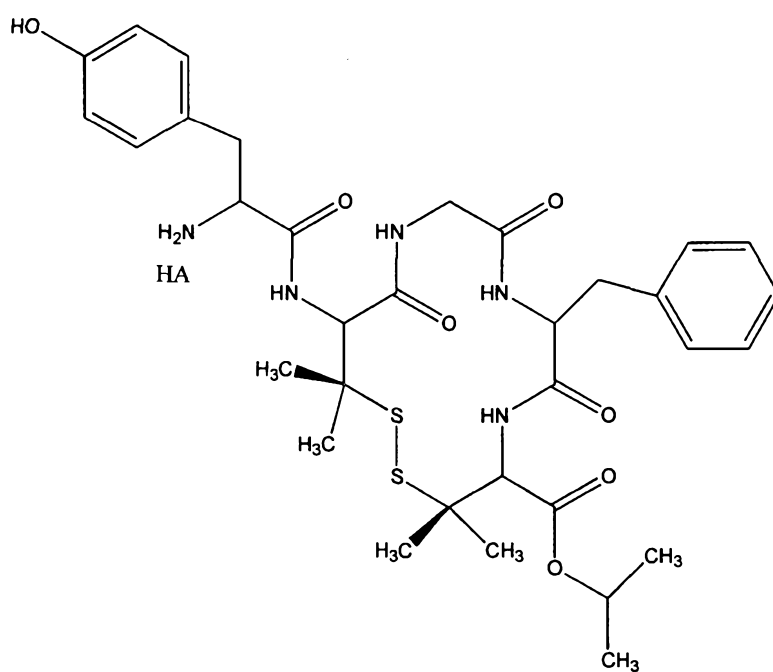
結構式 1d



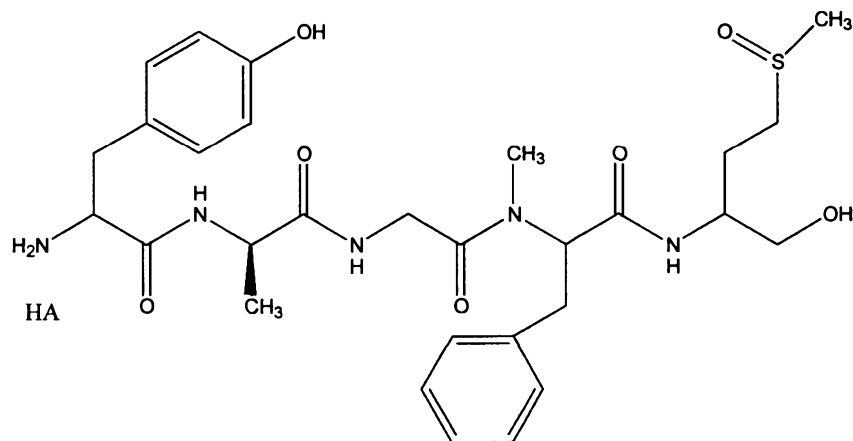
結構式 1e



結構式 1f



結構式 1g



結構式 1h

包括其立體異構體及其藥學可接受的鹽，其中：

X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、以及 HA 如申請專利範圍

第 11 中前述定義。

13. 一種藥物組合物，其包括如申請專利範圍第 9 項中所述之高穿透組合物和藥學可接受的載體。

14. 如申請專利範圍第 13 項所述的藥物組合物，其中藥學可接受的載體為極性。

15. 如申請專利範圍第 13 項所述的藥物組合物，其中藥學可接受的載體選自下組：乙醇、丙酮、酯、水以及水性溶液。

16. 一種用於穿透生物屏障的方法，包括向生物屏障給藥以申請專利範圍第 13 項所述的藥物組合物。

17. 一種為所需特性而篩選多肽或多肽相關化合物的 HPP 的方法，包括以下步驟：

- 1) 將包含多肽或多肽相關化合物的功能性單元通過連接物共價連接至轉運單元，以形成測試組合物；

- 2) 將該測試組合物給藥於生物系統或生物屏障；以及
- 3) 測定該測試組合物是否具有所需特性。

18.如申請專利範圍第 17 項所述的方法，其中所需特性選自下組：

- 1) 測試組合物的穿透能力；
- 2) 測試功能性組合物轉化為母藥或者活性作用劑的能力；
- 3) 測試組合物的穿透速率；
- 4) 測試組合物的效率；以及
- 5) 測試組合物的效能。

19.一種用於診斷生物系統的症狀的方法，該方法包括以下步驟：

- 1) 將申請專利範圍第 9 項所述的組合物給藥於生物對象；
- 2) 檢測生物系統中該組合物的存在、位置或含量；以及
- 3) 確定在該生物對象中的症狀。

20.如申請專利範圍第 19 項所述的方法，該組合物可被標記。

21.一種用於診斷生物系統的症狀的方法，該方法包括以下步驟：

- 1) 將申請專利範圍第 13 項所述的組合物給藥於生物對象；
- 2) 檢測生物系統中該組合物的存在、位置或含量；以及
- 3) 確定在該生物對象中的症狀。

22.如申請專利範圍第 21 項所述的方法，該組合物是被標記的。

23. 一種用於治療生物對象的症狀的方法，包括將申請專利範圍第 9 項所述的高穿透性組合物或申請專利範圍第 13 項所述的藥物組合物給藥於生物對象。

- 24.如申請專利範圍第 23 項所述的方法，其中所述的症狀選自下組：疼痛、受傷、炎症相關症狀、微生物相關的症狀、神經肽相關的症狀、激素相關的症狀、腫瘤、血壓異常、肥胖、腦損傷、過敏、男性和女性性功能障礙、腫瘤轉移、和其他與下列相關的症狀：促吞噬肽、產前、產後、抗阿爾茲海默症作用、抗利尿作用、鈣動態平衡、黑素細胞、激素釋放、血小板聚集、中樞神經作用和噬菌作用。
- 25.如申請專利範圍第 24 項所述的方法，其中激素相關的症狀選自下組：停經、骨病、生長激素缺乏、甲亢或甲狀腺機能減退、新陳代謝紊亂、異常血壓、皮膚症狀、自身免疫病、眼病、高危女性的子癇前毒血症、男性與女性性別機能障礙、過敏症、哮喘、失眠、憂鬱症與相關症狀、心血管疾病和腫瘤。
- 26.如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的骨病選自下組：骨質酥鬆，Paget 病和骨轉移。
- 27.如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的新陳代謝紊亂選自下組：肥胖症、血糖水準異常、血脂水準異常、糖尿病(I 型和/或 II 型)與糖尿病引起的併發症，包括糖尿病性視網膜病、漸進性壞死潰瘍、與糖尿病蛋白尿。
- 28.如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的異常血壓選自下組：高血壓與低血壓。
- 29.如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的皮膚症狀選自下組：銀屑癬與牛皮癬症狀，粉刺，囊性痤瘡，膿填充或者微紅腫塊，黑頭

粉刺，疣，膿皰，結節，類表皮囊腫，毛髮角化病，異常脈管皮膚損害，胎記，痣（nevi），皮垂，硬皮症，白癜風與相關疾病，或者老年斑（肝斑）。

30.如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的自身免疫病選自下組：盤狀紅斑狼瘡，系統性紅斑狼瘡(SLE)，自身免疫肝炎，硬皮病，Sjogren 綜合症，類風濕性關節炎，多肌炎，硬皮症，Hashimoto 甲狀腺炎，幼年型糖尿病，Addison 病，白癜風，惡性貧血，血管球性腎炎，肺纖維化，多發性硬化(MS)與 Crohn 病。

31.如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的眼病選自下組：青光眼，高眼壓，眼科手術後視力損失，由黃斑囊樣水腫和白內障的溫血動物視力削弱。

32.如申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的心血管疾病選自下組：心臟病、不穩定心絞痛，周圍閉塞性動脈疾病與中風。

33.申請專利範圍第 25 項所述的方法，其中所述的腫瘤選自下組：良性腫瘤，乳房癌，結腸-直腸癌，口腔癌，肺或者其它呼吸系統癌，皮膚癌，子宮癌，胰腺癌，前列腺癌，生殖器癌，泌尿器官癌，白血病或者其它血與淋巴組織癌。

34.如申請專利範圍第 24 項所述的方法，其中微生物相關症狀選自下組：疼痛、損傷和炎症相關症狀。

35.如申請專利範圍第 34 項所述的方法，其中炎症相關症狀選自下組：前列腺炎症（前列腺炎），前列腺膀胱炎，前列腺擴大纖維化，痔瘡，

Kawasaki 綜合症，腸胃炎，1 型膜性增生性血管球性腎炎，Bartter 綜合症，慢性葡萄膜炎，強直性脊柱炎，血友病性關節病，發炎症痔瘡，後輻射（人工性）直腸炎，慢性潰瘍性結腸炎，炎症性腸病，隱窩炎，福夏爾氏病，關節炎，以及選自下列器官組的炎症性症狀，肺，胃，腦，腎，心，耳，眼，鼻，口，舌，結腸，胰腺，膽囊，十二指腸，直腸胃，結直腸，腸，靜脈，呼吸系統，脈管，肛門直腸和肛門瘙癢症。

36.如申請專利範圍第 24 項所述的方法，其中神經肽相關症狀選自下組：

阿爾茨海默病與帕金森病。

37.如申請專利範圍第 23 項所述的方法，其中所述的將組合物給藥於生

物對象的途徑選自下組：口服，腸道，頰，鼻，局部，直腸，陰道，氣霧劑，經粘膜，表皮，透皮，真皮，眼，肺，皮下，和/或腸胃外給藥。

38.如申請專利範圍第 23 項所述的方法，其中該多肽選自下組：血管緊

張素，血管緊張素 II 拮抗劑，血管緊張素 II AT2 受體，抗微生物多肽，抗催產素，激素，抗利尿激素，促腎上腺皮質激素，抗微生物多肽，抗炎症多肽，緩激肽，緩激肽拮抗劑，內皮肽，內皮肽拮抗劑，胃泌素，降血鈣素，黑素瘤相關抗原多肽，層粘連多肽，纖維蛋白原多肽，EAE 誘導多肽，生長因數，生長激素釋放多肽，生長激素抑制素，激素釋放激素，黃體激素釋放激素，神經肽，黑素細胞，黑素細胞刺激激素，睡眠誘導多肽，澱粉多肽，促吞噬素，逆反-促吞噬

素，腸抑素，黑素皮質素 II，和阿片肽及模擬物。

39.如申請專利範圍第 38 項所述的方法，其中腸抑素選自下組：

Val-Pro-Asp-Pro-Arg (VPDPR)、Val-Pro-Gly-Pro-Arg (VPGPR) 和
Ala-Pro-Gly-Pro-Arg (APGPR)。

40.如申請專利範圍第 38 項所述的阿片肽選自下組：甲硫-腦啡肽

(H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH)、亮氨酸-腦啡肽
(H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH)、H-Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Met(O)-OL
和 H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH)。

41.一種多肽 HPC 的固相合成方法，包括：

- a) 提供化學改性的樹脂；
- b) 根據多肽 HPC 的需要，用保護基團保護所有天然或改性氨基酸殘基的羧基，以提供受保護的氨基酸殘基；
- c) 將多肽 HPC 的 N 末端的羧基受保護的氨基酸殘基偶聯到化學改性的樹脂上，以提供固定化的羧基受保護的多肽 HPC 前體，其具有一個氨基酸殘基；
- d) 使用去保護反應劑將所述固定化的羧基受保護的多肽 HPC 前體的被保護的羧基去保護，以提供固定化的羧基未保護的多肽 HPC 前體，其具有一個氨基酸殘基；
- e) 使用所述多肽 HPC 的羧基被保護的氨基酸殘基，重複步驟 c) 和 d)，直到已提供含有除 C 末端氨基酸殘基以外的所有氨基酸殘基的固定化的 C 未保護的多肽 HPC 前體；

- f) 通過共價鍵連接 C 末端氨基酸殘基與 R_T ，以提供改性的 C 末端氨基酸，其中 R_T 選自於下組：取代或未取代的烴基、取代或未取代的環烴基、取代或未取代的雜環烴基、取代或未取代的烴氧基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的雜芳基、以及選自下組的轉運單元：如前述定義的結構式 Na、結構式 Nb、結構式 Nc、結構式 Nd、結構式 Ne、結構式 Nf、結構式 Ng、結構式 Nh、結構式 Ni、結構式 Nj、結構式 Nk、結構式 Nl、結構式 Nm、結構式 Nn、結構式 No、結構式 Np、結構式 Nq、和結構式 Nr；
- g) 將改性的 C 末端氨基酸與從步驟 e) 中得到的固定化的 C 未保護的多肽 HPC 前體偶聯，以提供固定化的多肽 HPC；以及
- h) 從樹脂上釋放所述固定化的多肽 HPC 以提供所述多肽 HPC。
42. 如申請專利範圍第 41 項所述的合成方法，其中所述的樹脂選自下組：
三苯甲基氯樹脂和碳酸酯樹脂。
43. 如申請專利範圍第 41 項所述的合成方法，其中所述的保護基團選自下組：2-（4-硝基苯基磺醯基）乙基基團和 9-芴甲基基團。
44. 如申請專利範圍第 41 項所述的合成方法，其中所述的偶聯劑選自下組：HBTU/DIPEA/HOBt、TBTU/DIPEA/HOBt、BOP/DIPEA/HOBt、HATU/DIPEA/HOBt、和 DIC/HOBt，以及其組合物。
45. 一種透皮治療應用系統，其包括將如申請專利範圍第 9、10、11、12 或 13 項所述的化合物或組合物作為活性物質，用於治療可以用其母

體化合物治療的症狀，其中該系統是噴霧或者塗擦溶液，其進一步包括選自下組的溶劑：水、乙醇、異丙醇、丙酮、DMSO、DMF 及其組合物。

46. 一種透皮治療應用系統，其包括將申請專利範圍第 9、10、11、12 或 13 項所述的化合物或組合物作為活性物質，用於治療可以用其母體化合物治療的症狀，其中該系統是進一步包括一對象，所述對象含有活性物質包含基質層和不可滲透的墊層。

47. 如申請專利範圍第 46 項所述的透皮治療應用系統，其中所述的對象是貼片或繃帶。

48. 如申請專利範圍第 46 項所述的透皮治療應用系統，其中所述的對象是含有朝向皮膚的可透性底部的活性物質儲庫，其中通過控制釋放速率，該系統能夠使該活性成分或者活性成分的代謝物達到恒定的理想治療血水平，以增加該活性成分或者活性成分代謝物的效能，減少其副作用。

八、圖式：

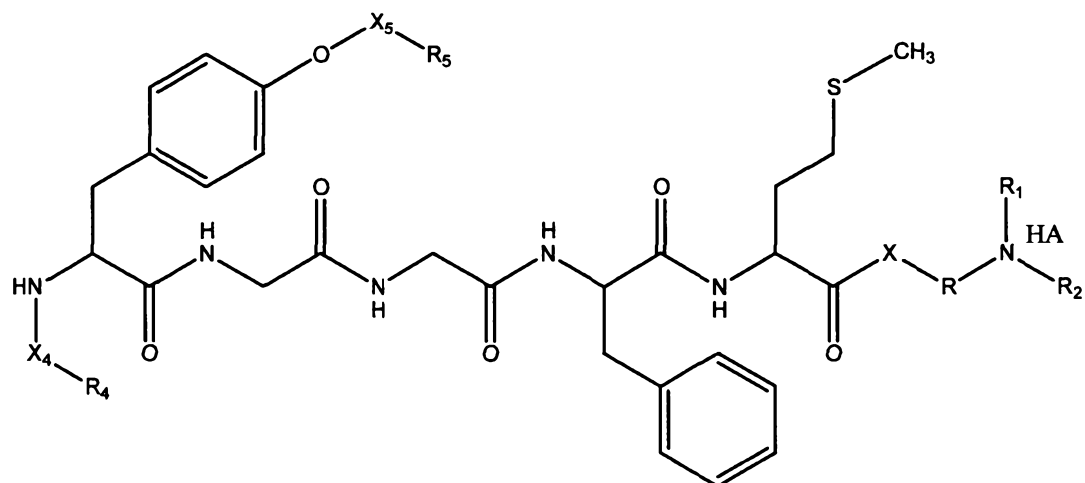


圖 1-1

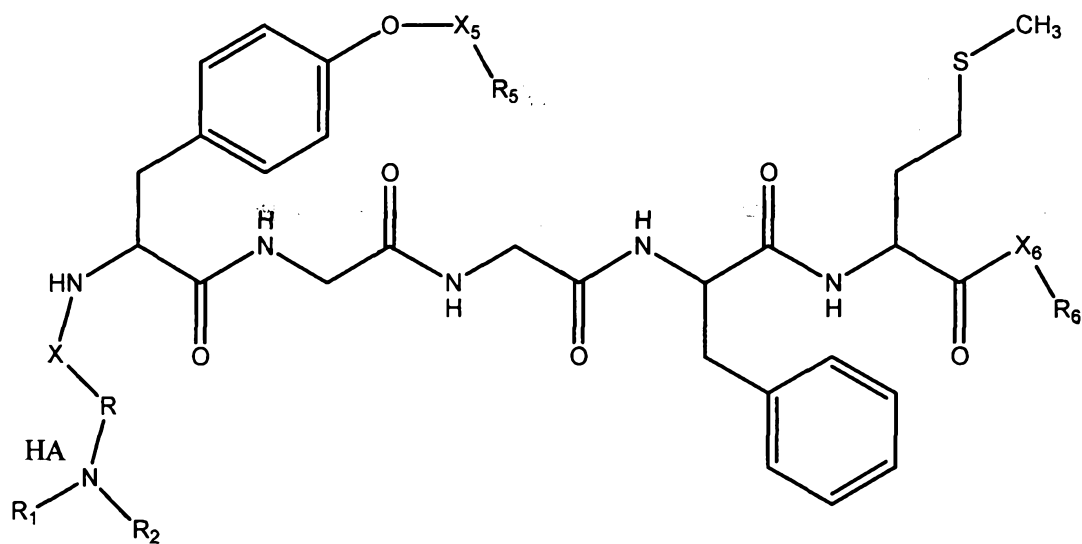
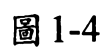
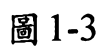


圖 1-2



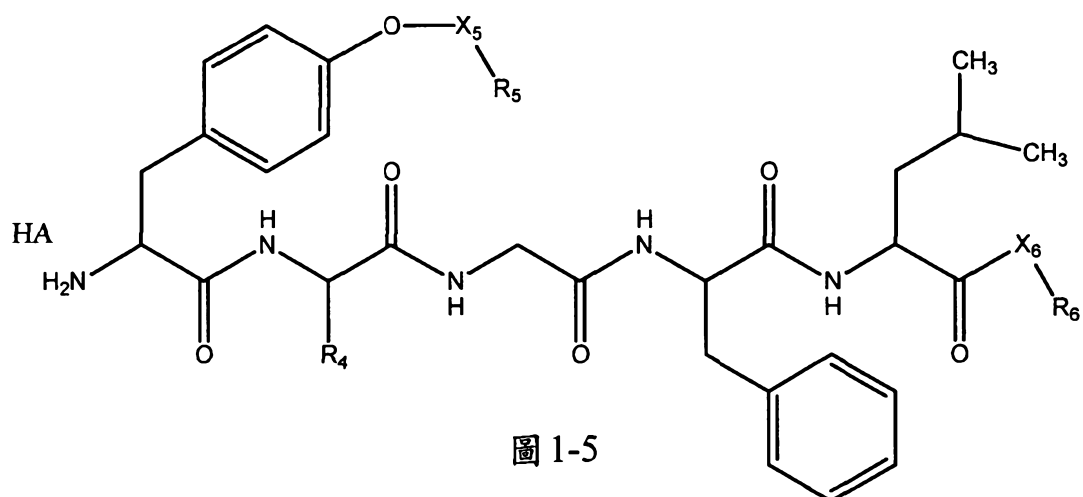


圖 1-5

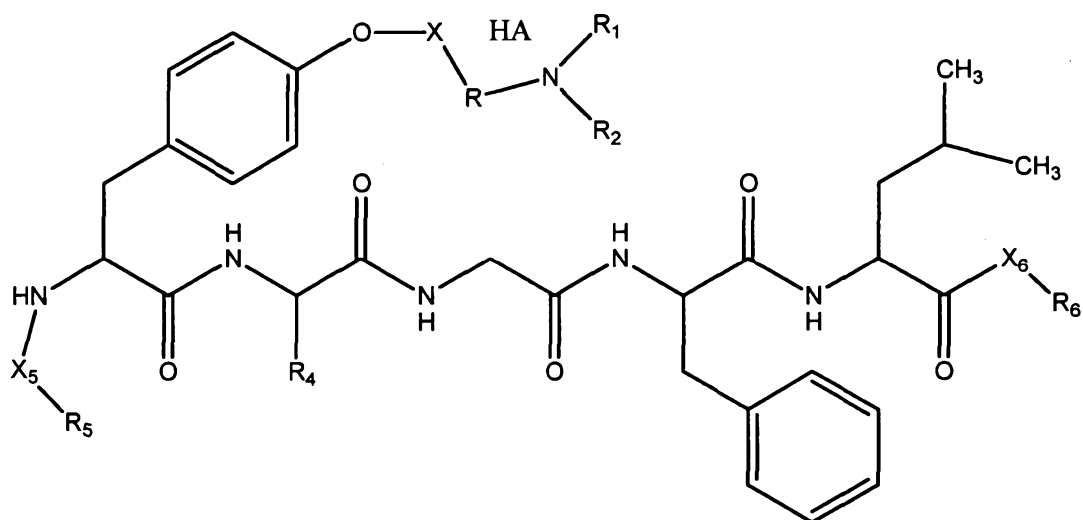


圖 1-6

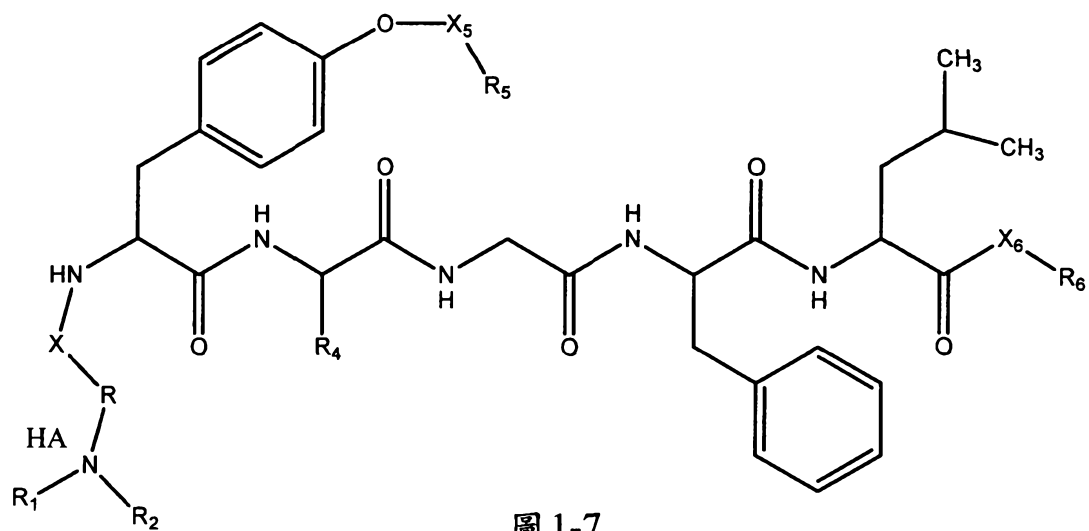


圖 1-7

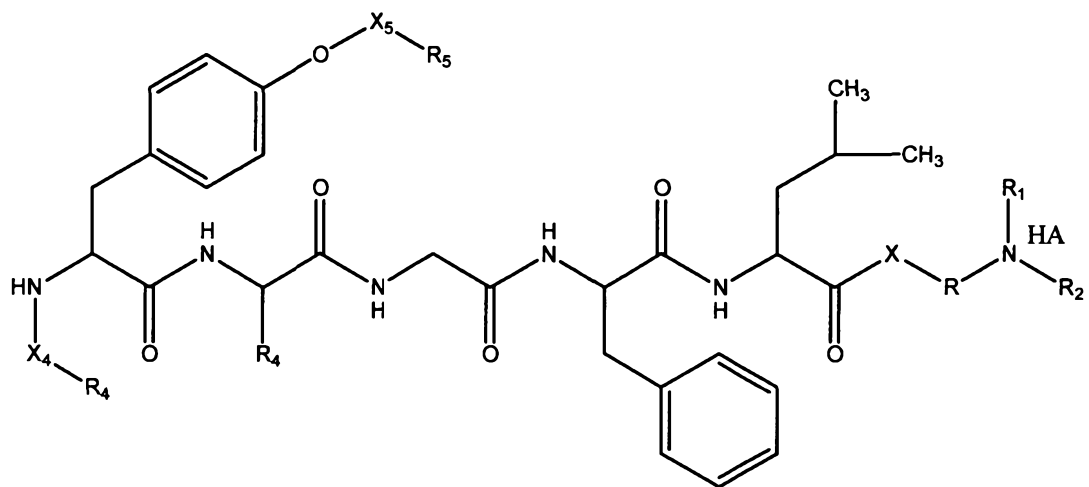


圖 1-8

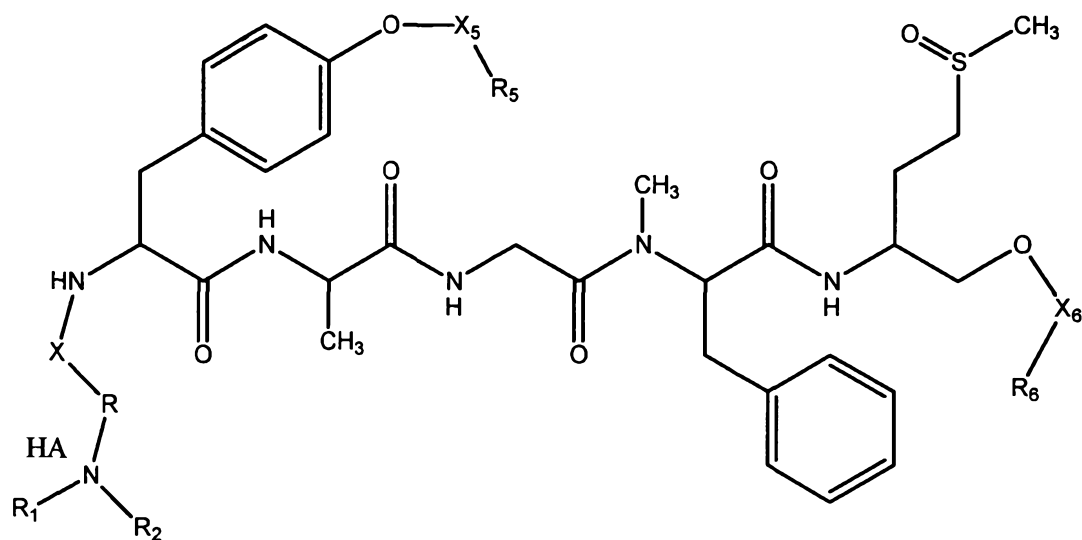


圖 1-9

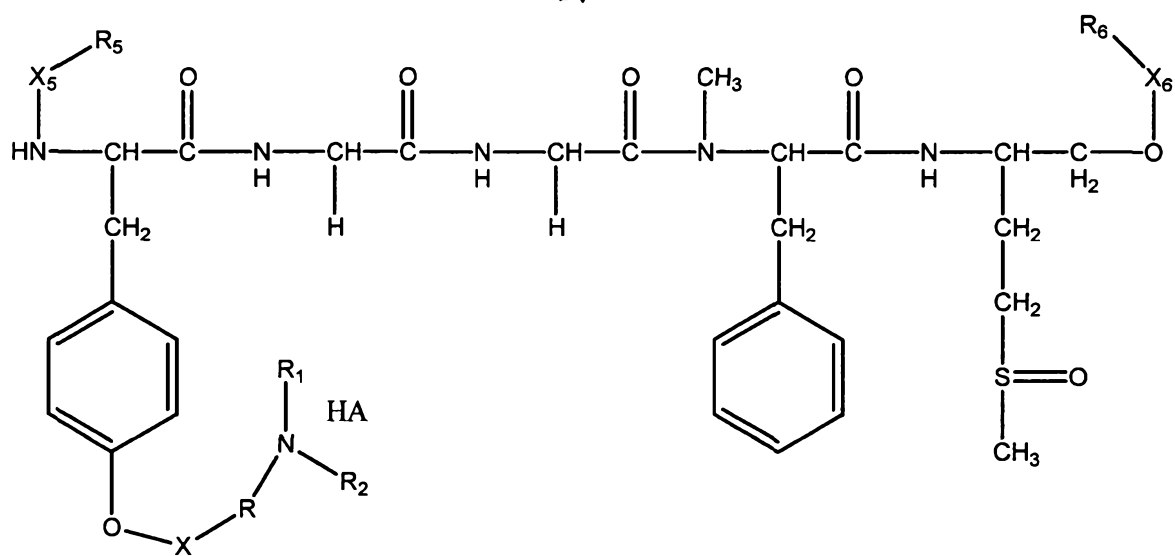


圖 1-10

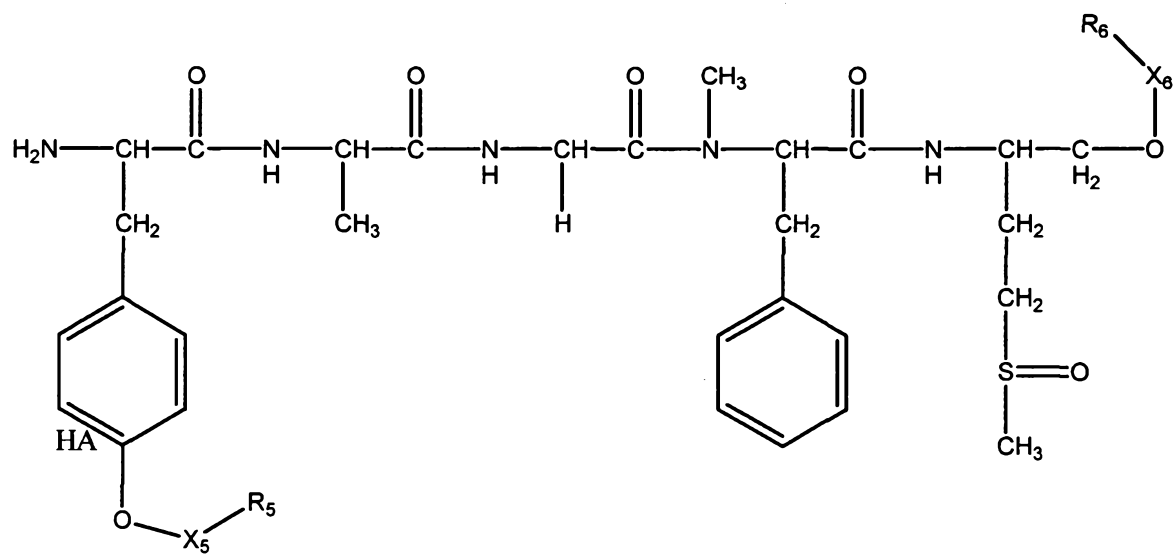


圖 1-11

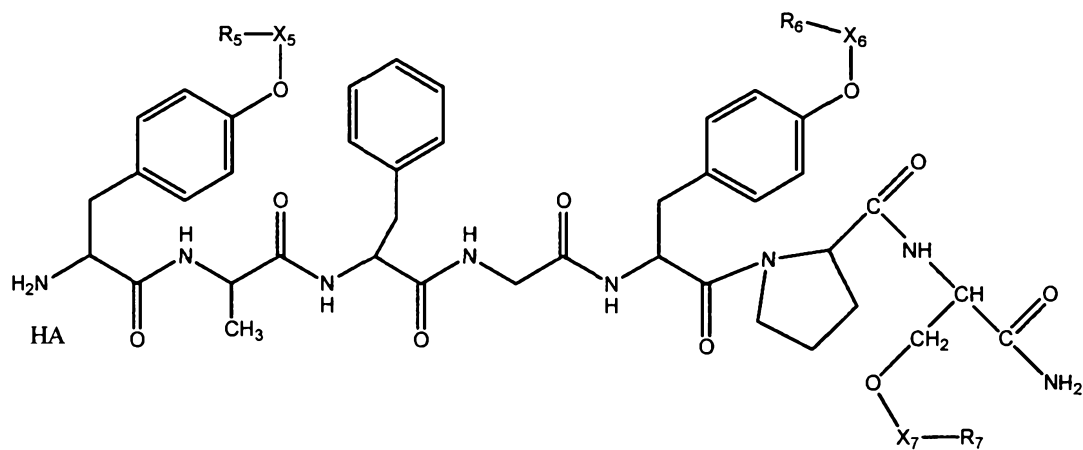


圖 1-12

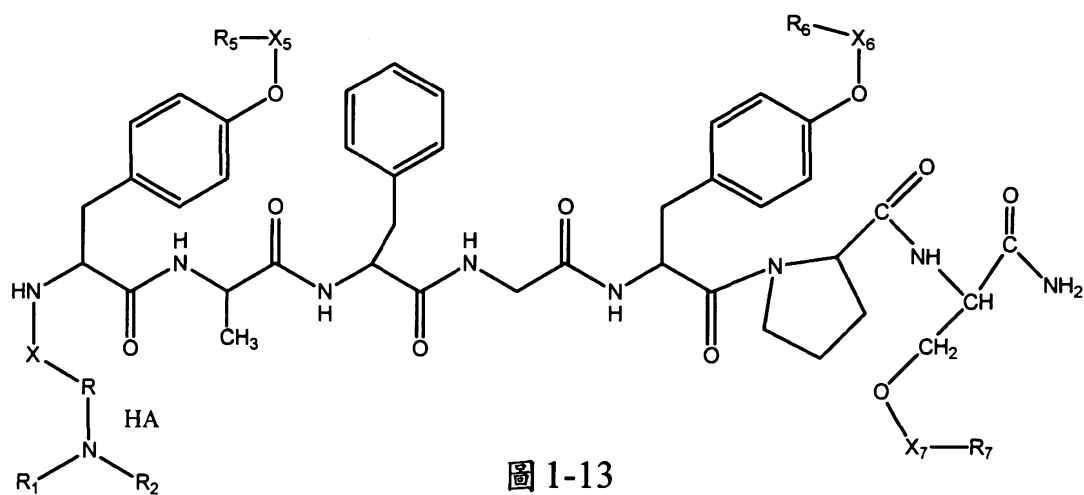


圖 1-13

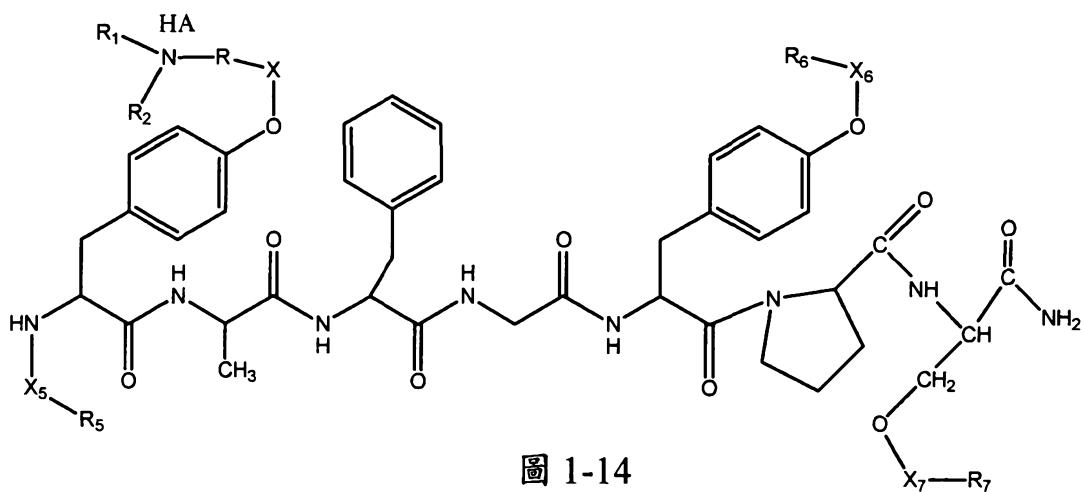


圖 1-14

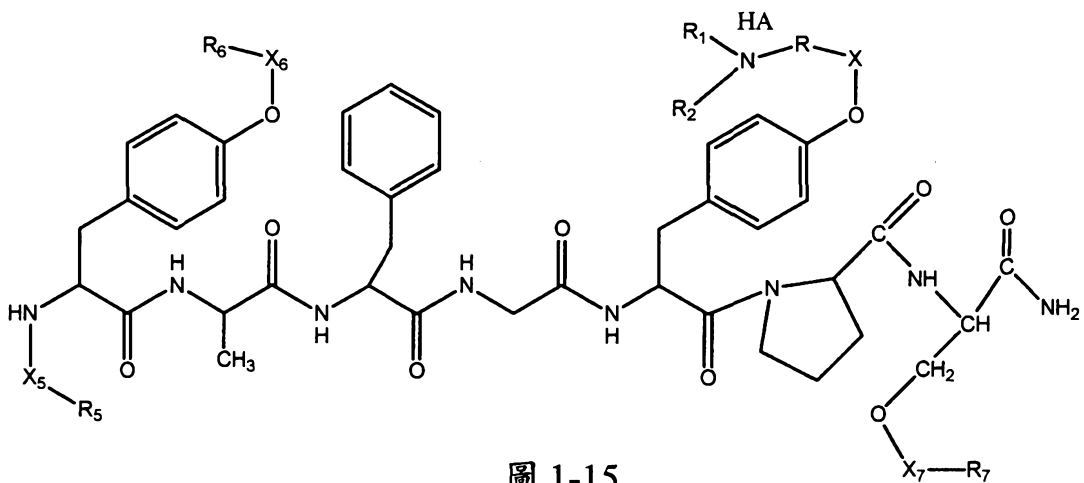


圖 1-15

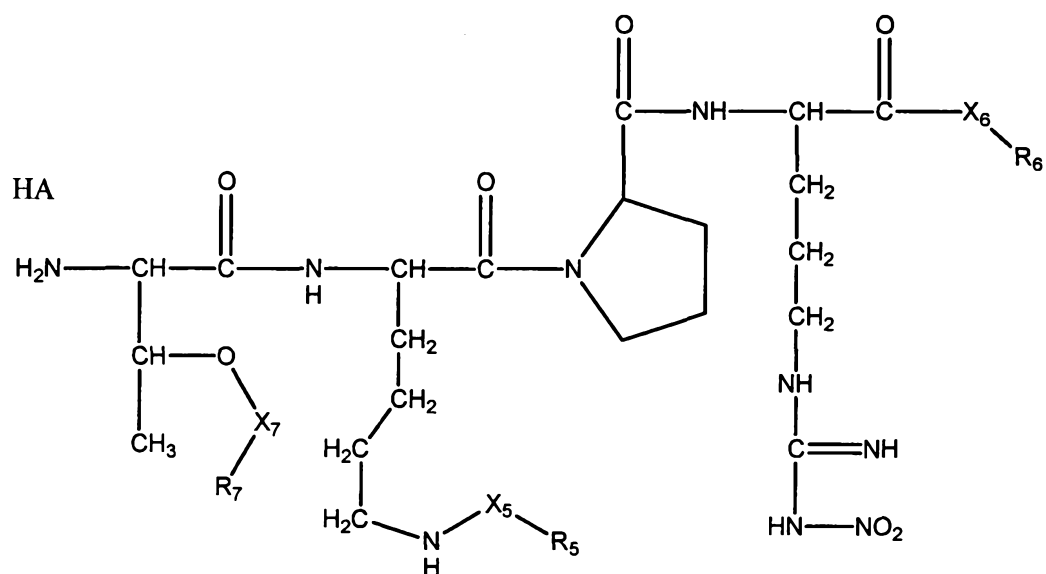


圖 1-16

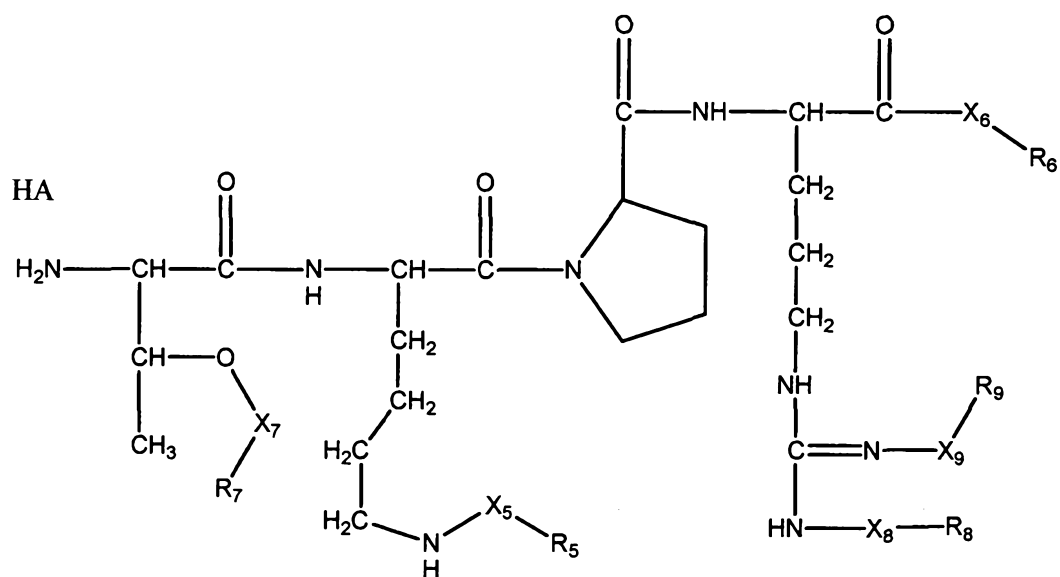


圖 1-17

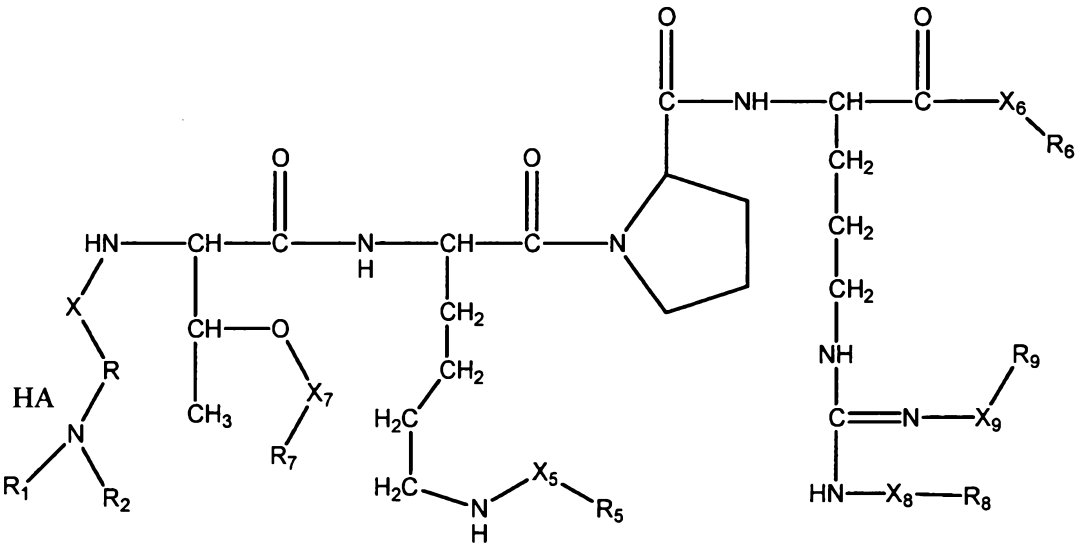


圖 1-18

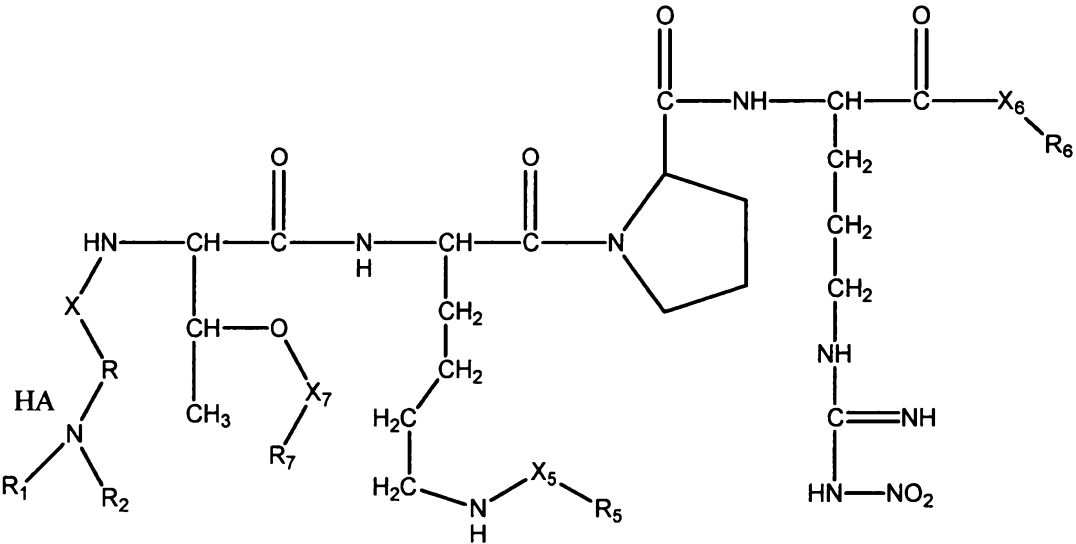


圖 1-19

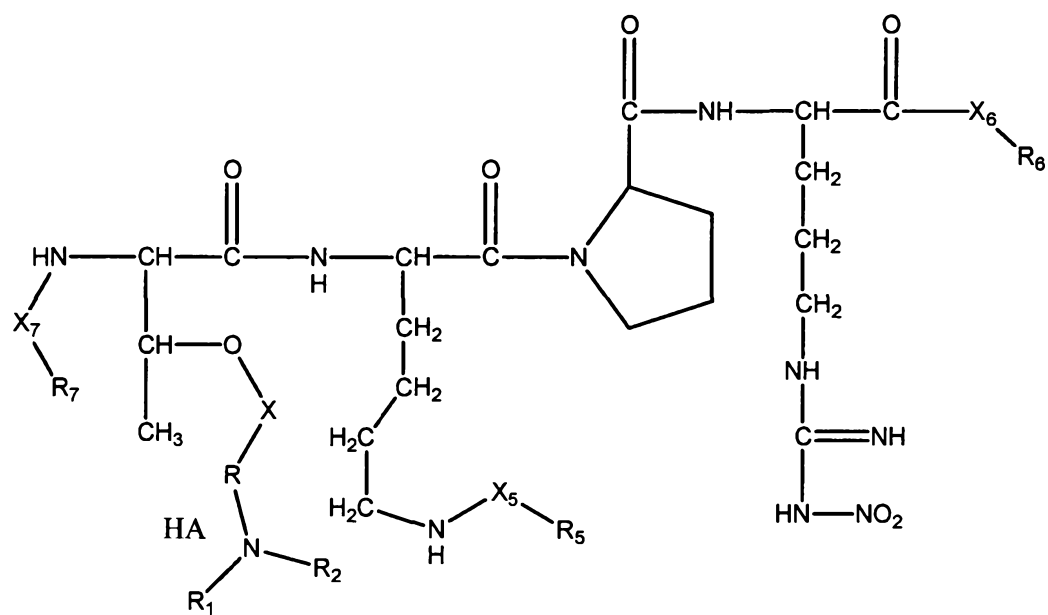


圖 1-20

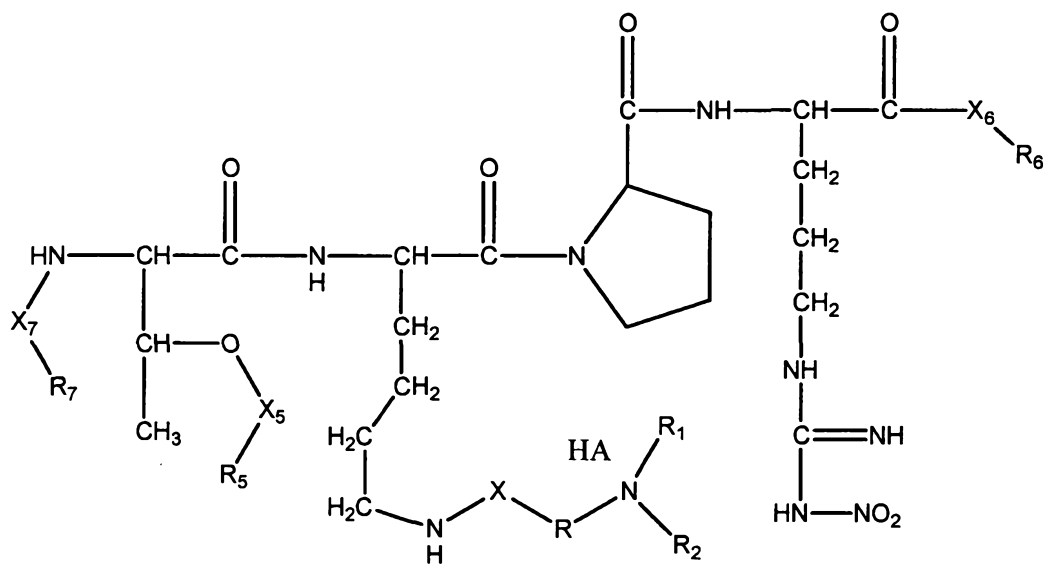


圖 1-21

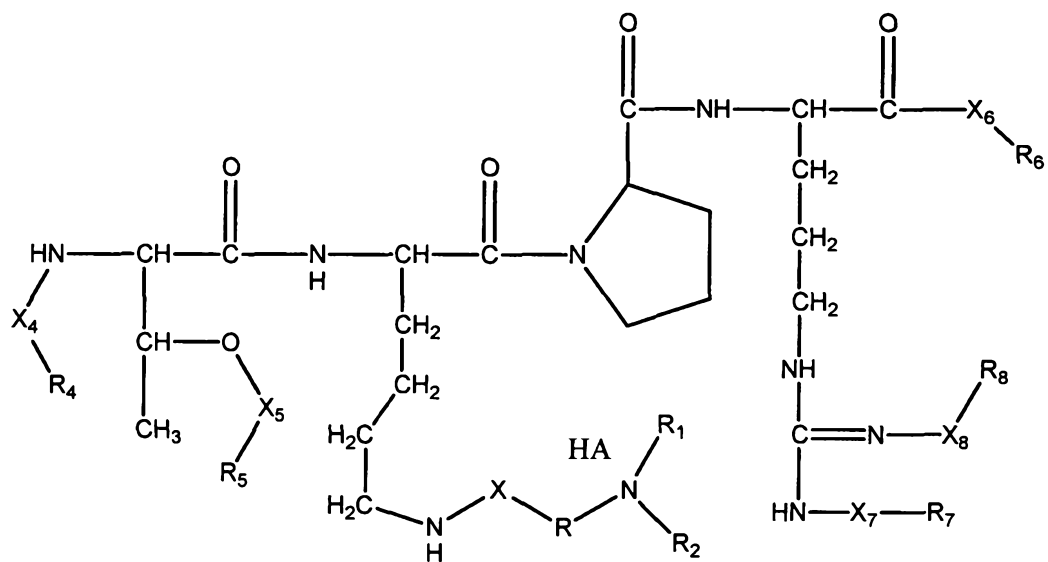


圖 1-22

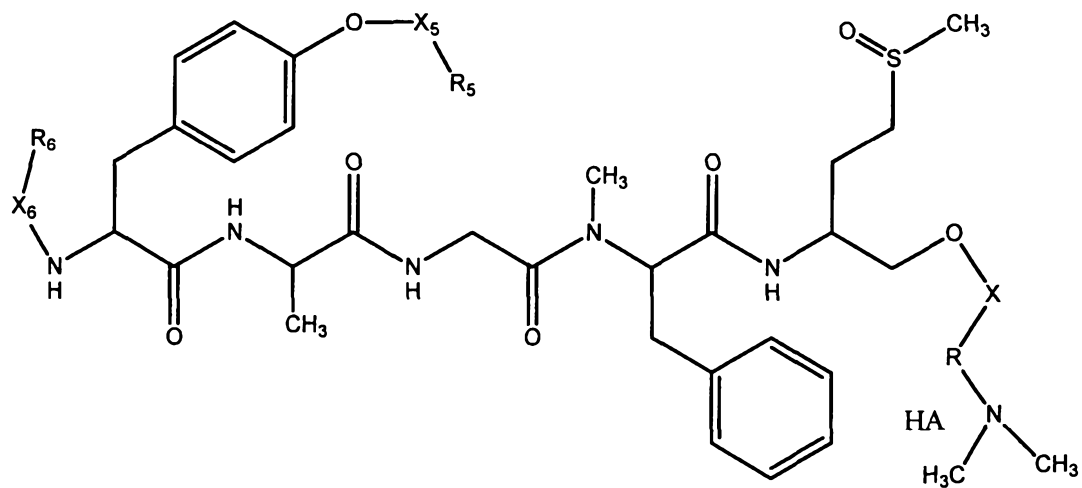


圖 1-23

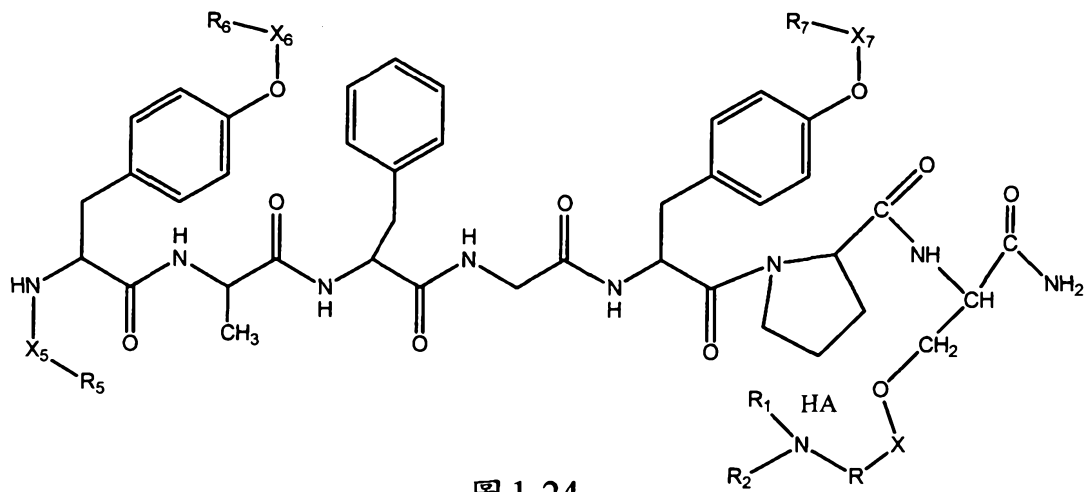


圖 1-24

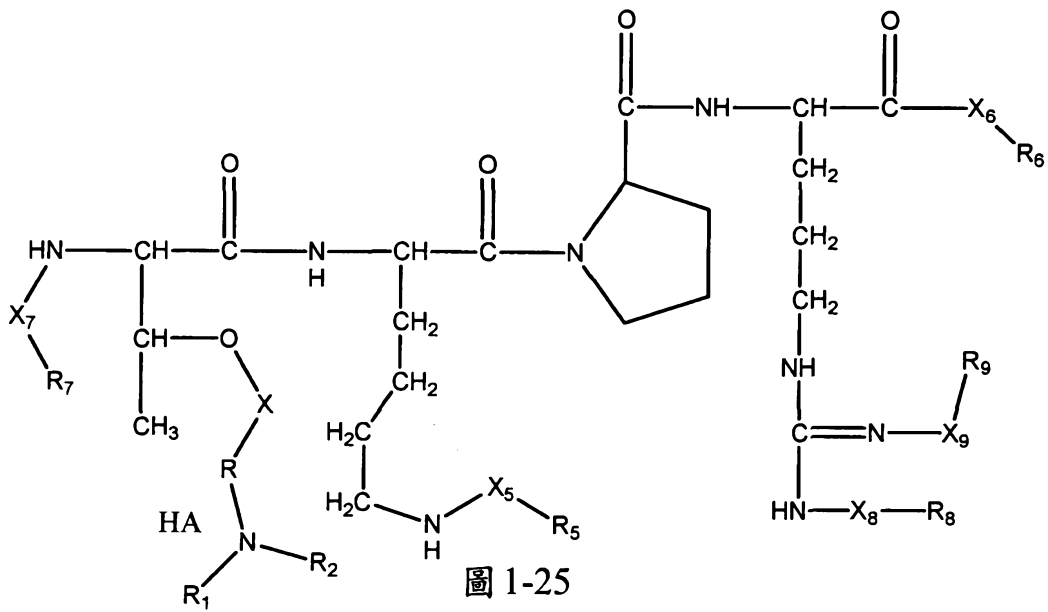


圖 1-25

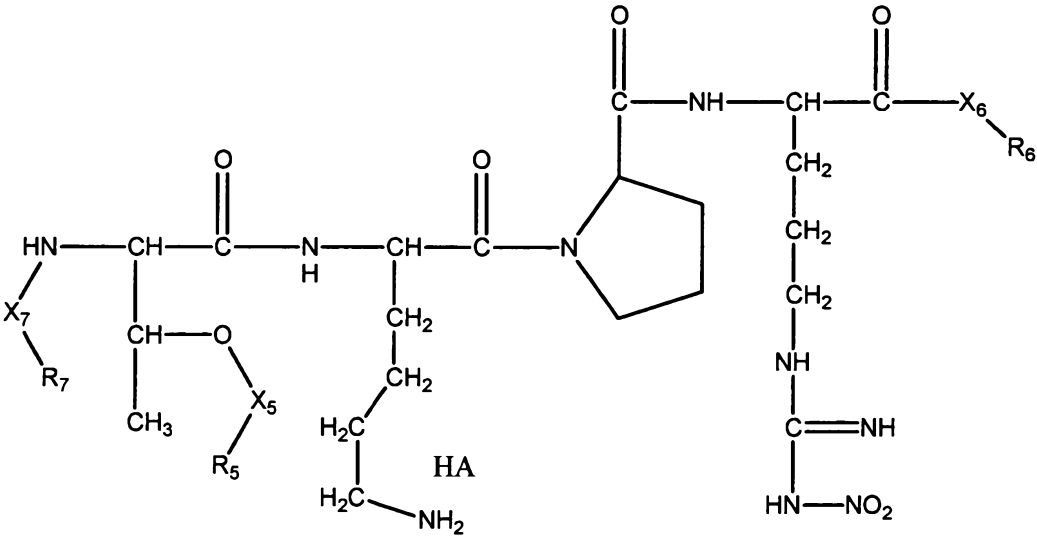


圖 1-26

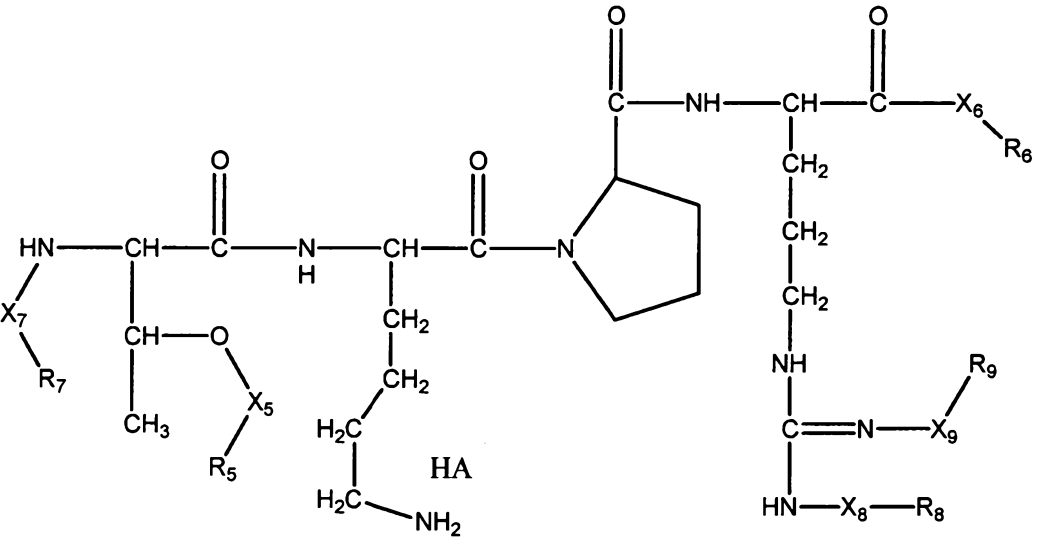


圖 1-27

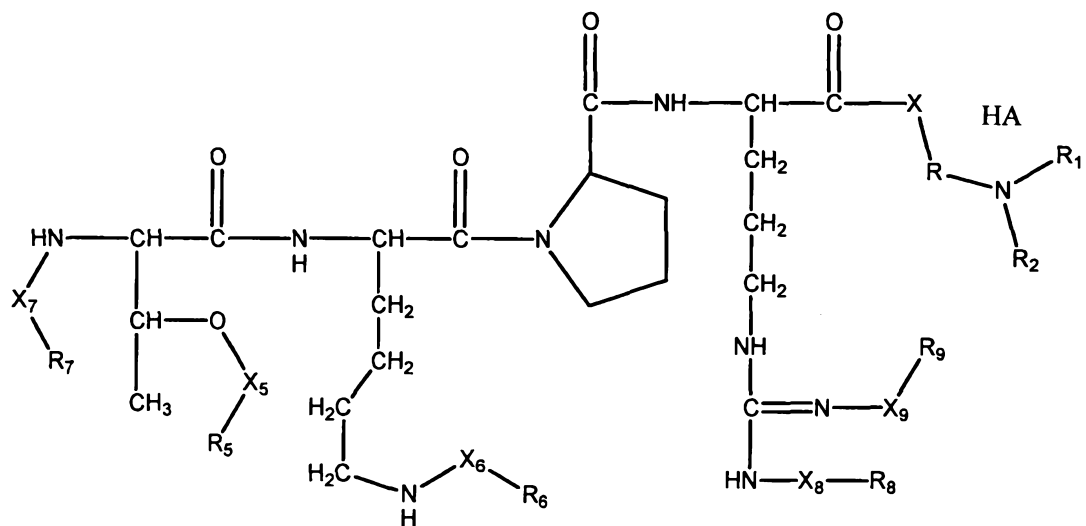


圖 1-28

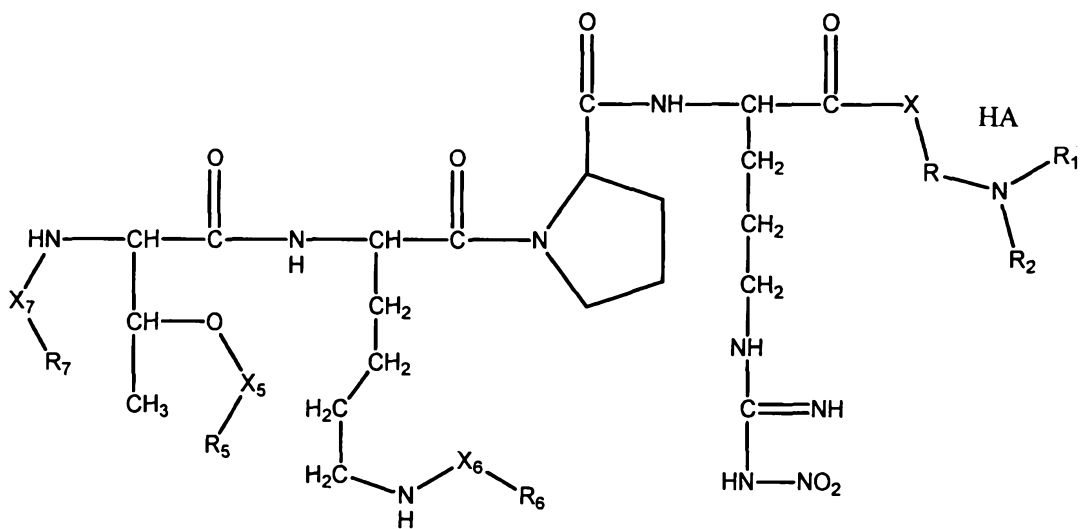


圖 1-29

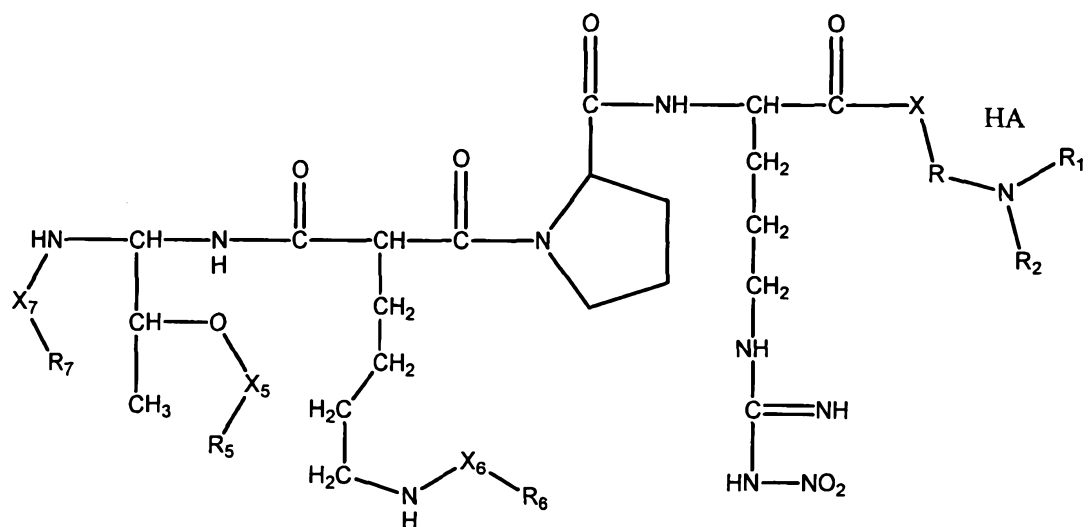


圖 1-30

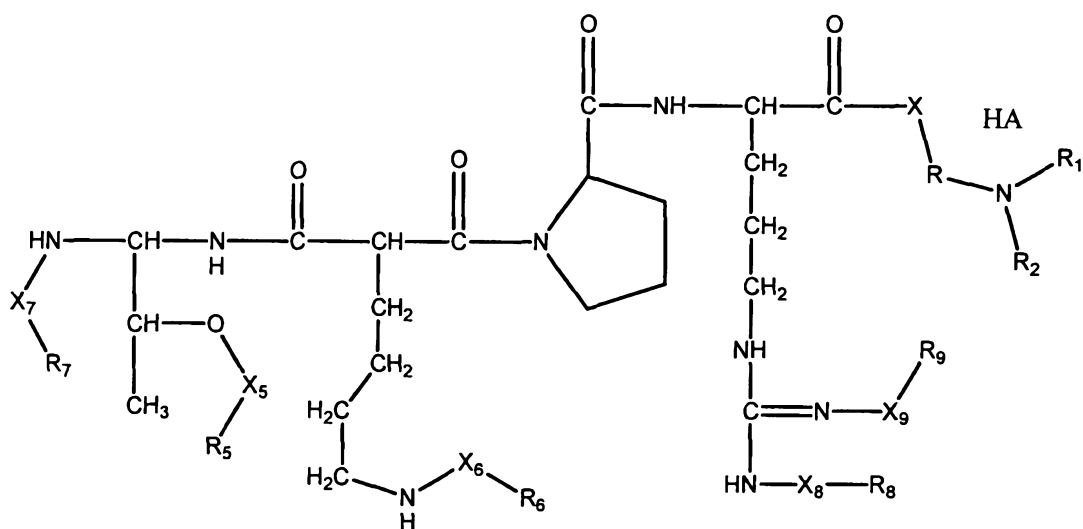


圖 1-31

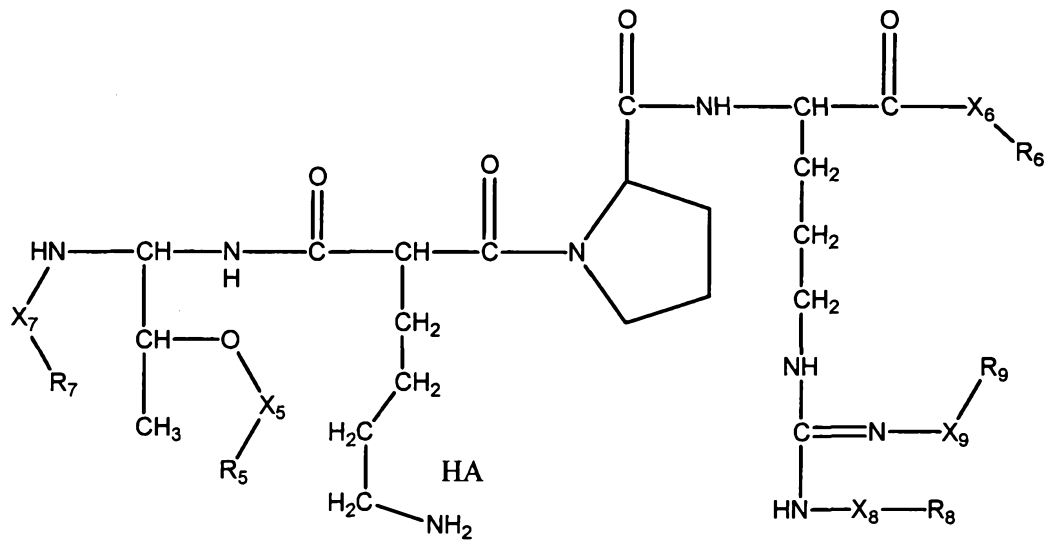


圖 1-32

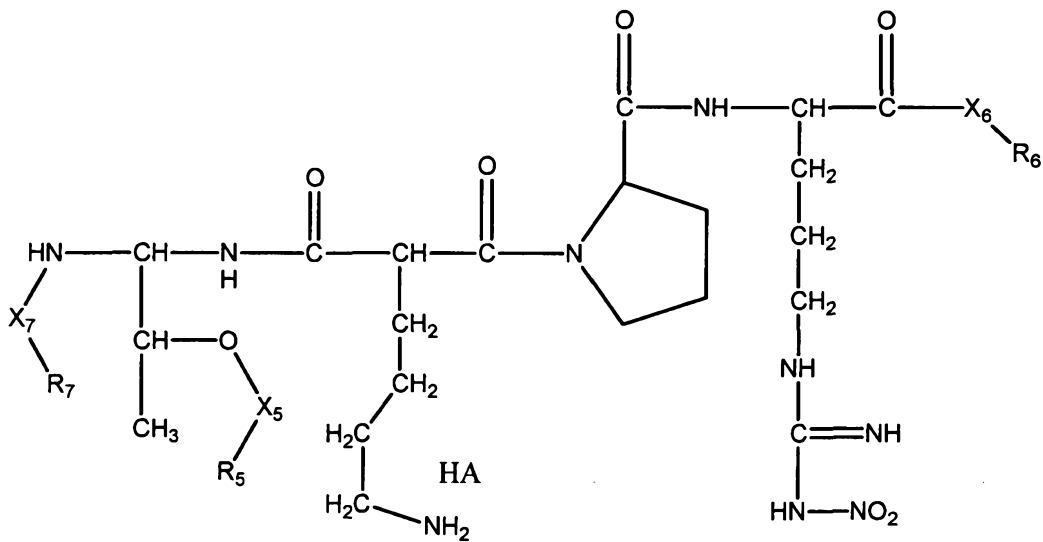


圖 1-33

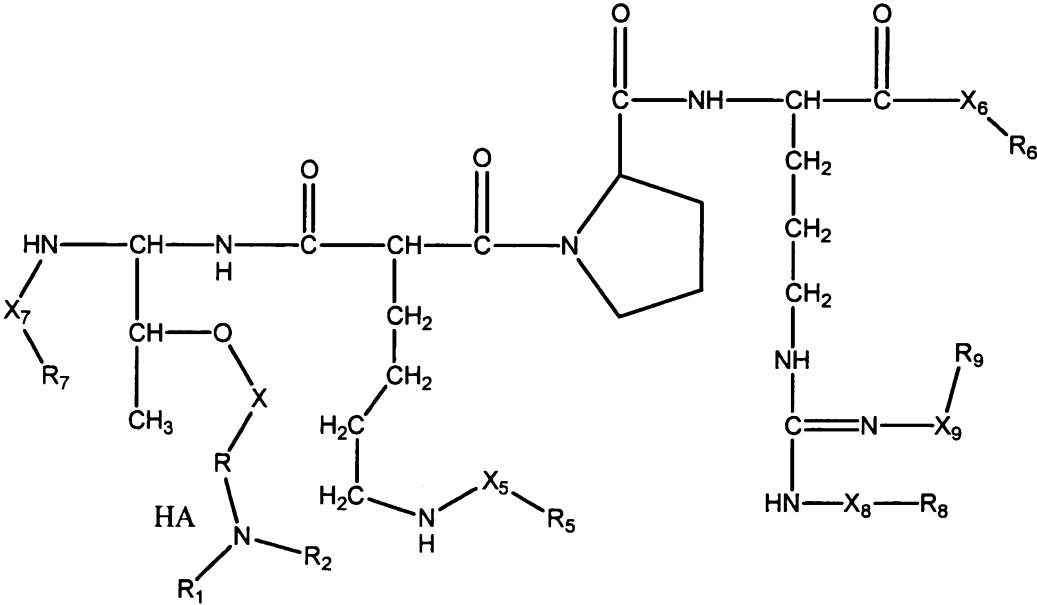


圖 1-34

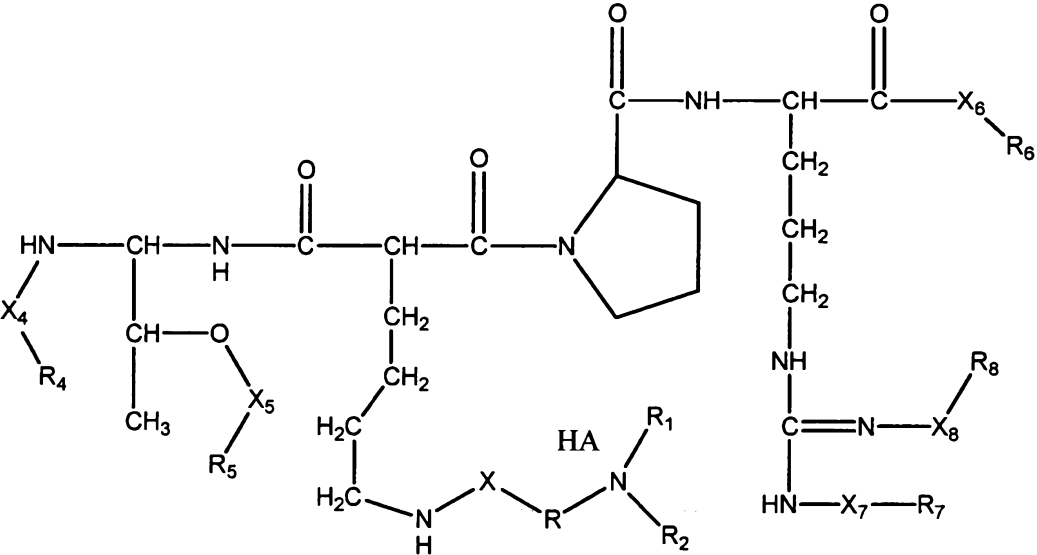


圖 1-35

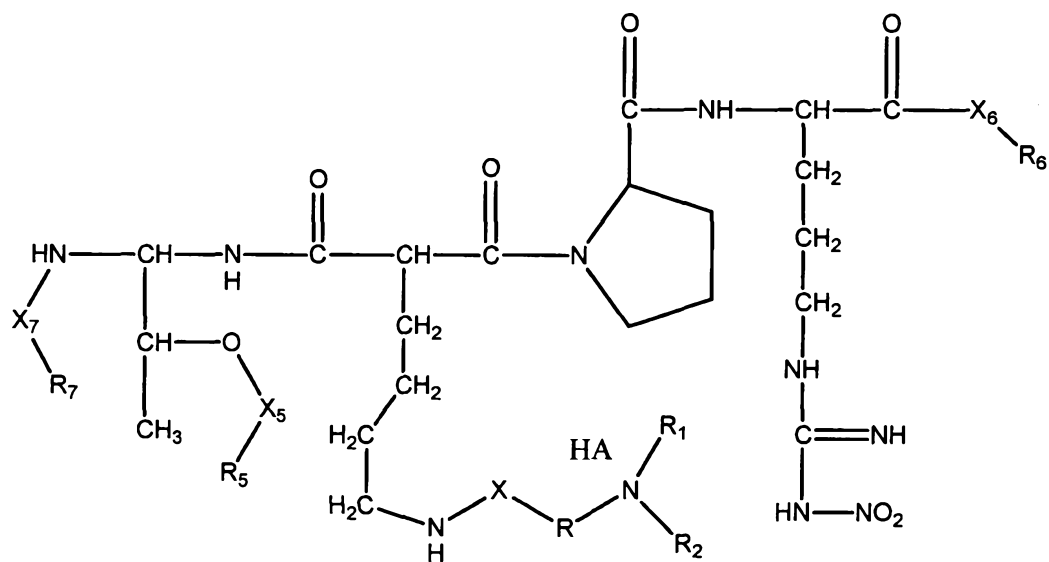


圖 1-36

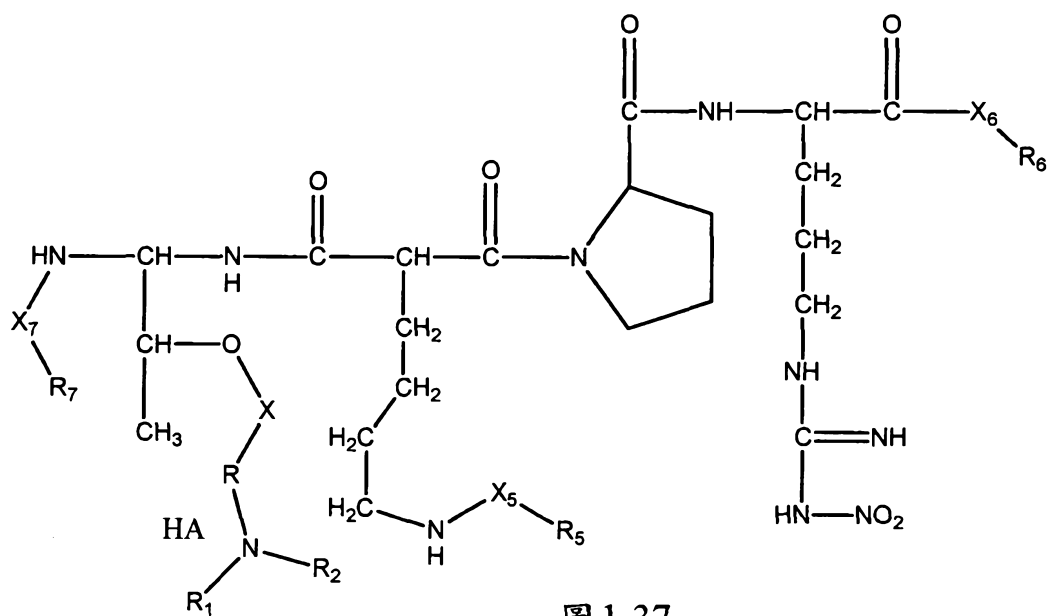


圖 1-37

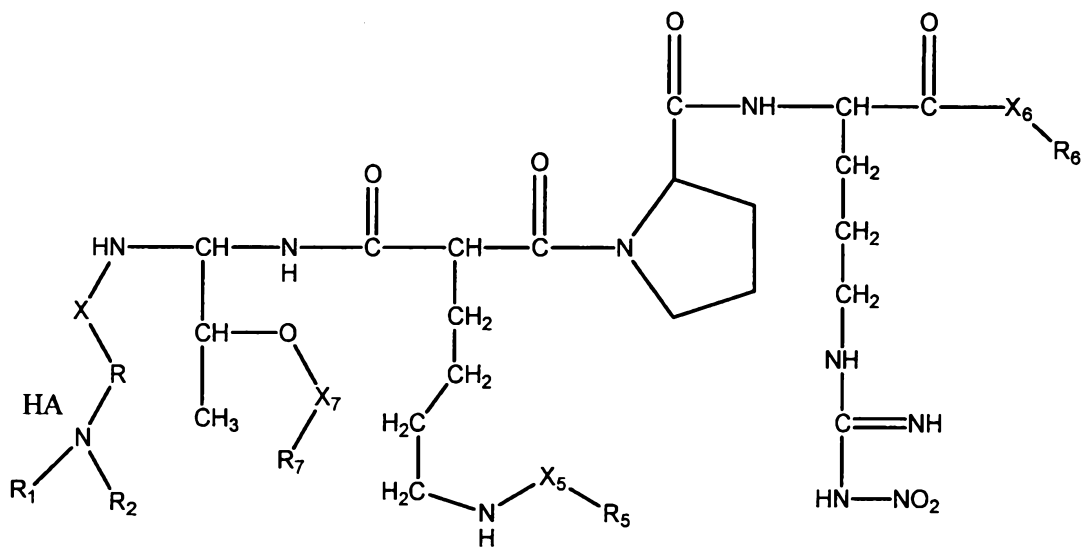


圖 1-38

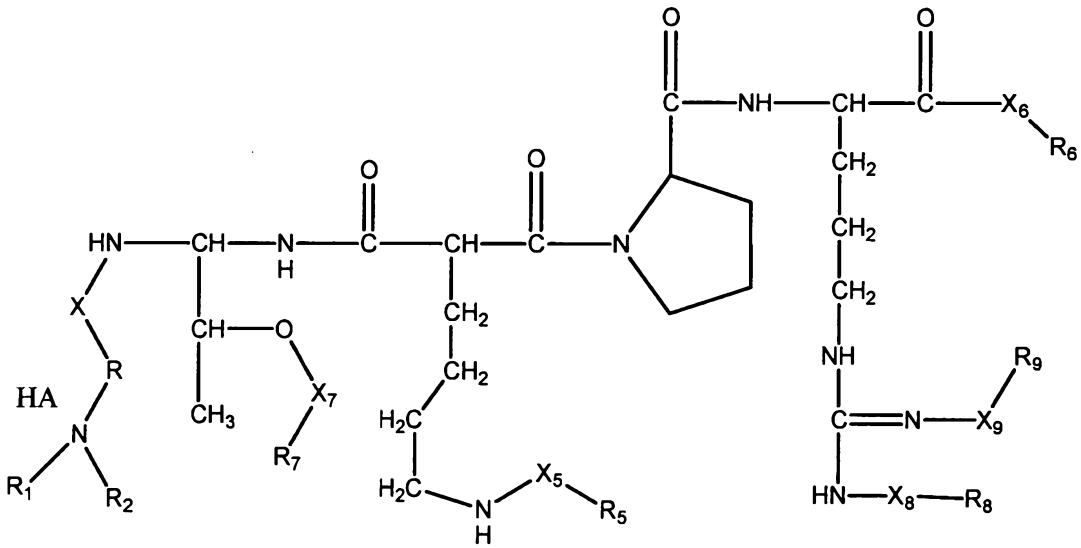


圖 1-39

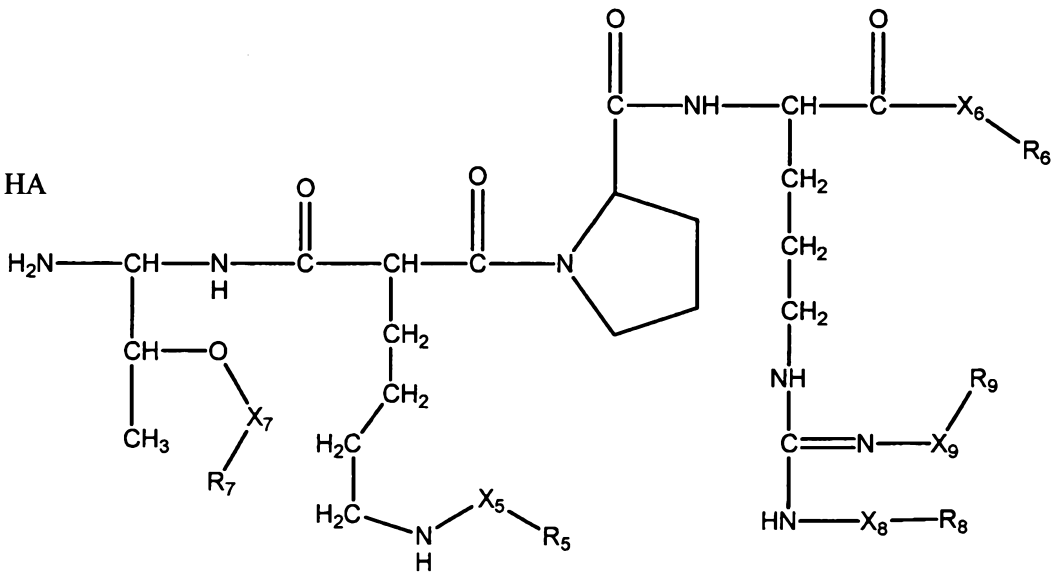


圖 1-40

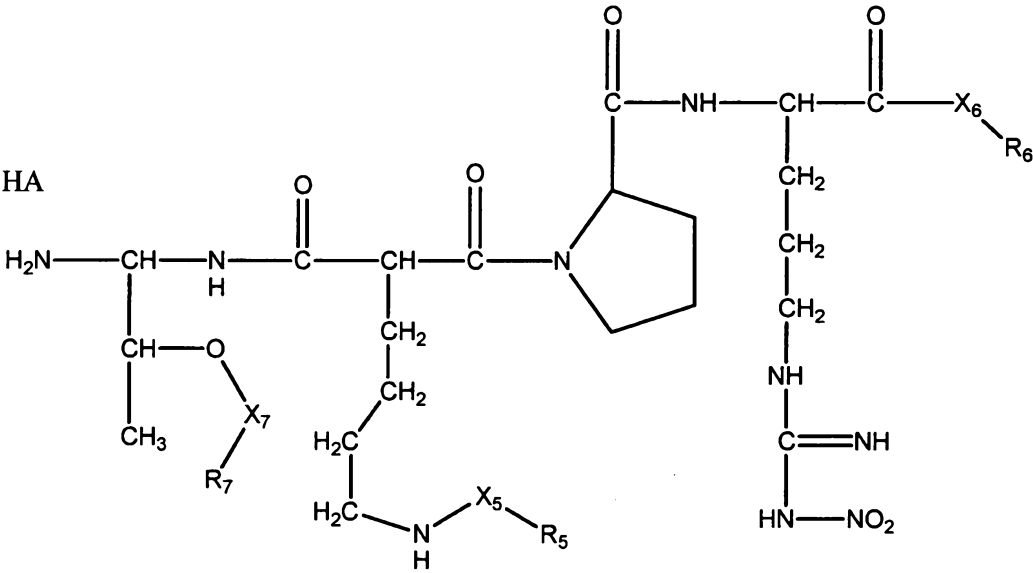


圖 1-41

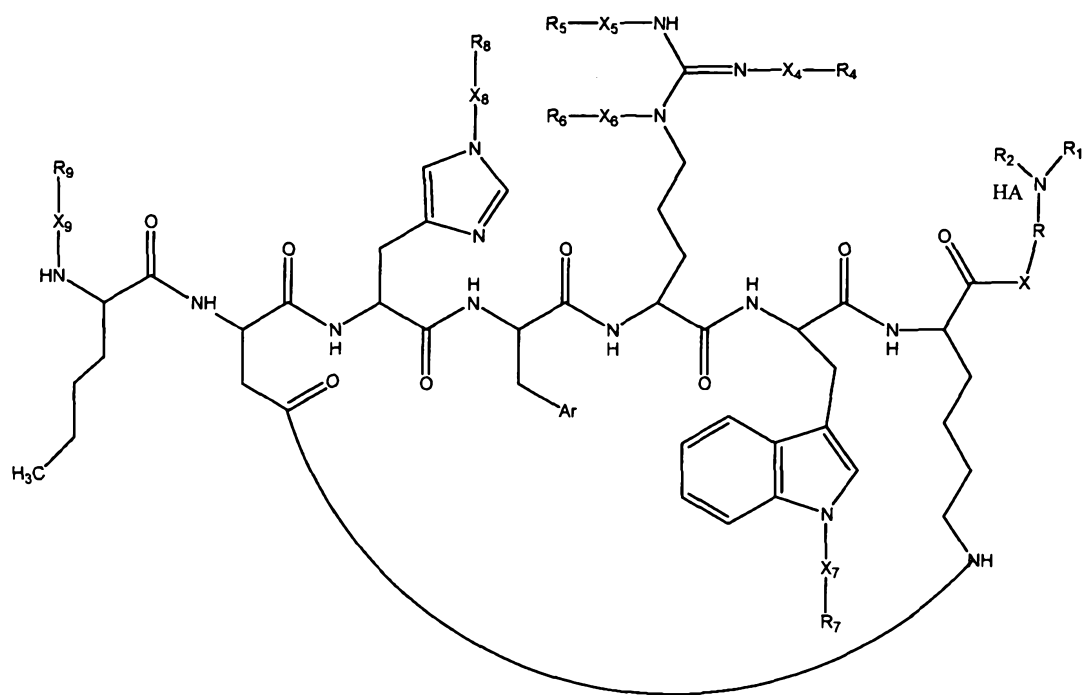


圖 1-42

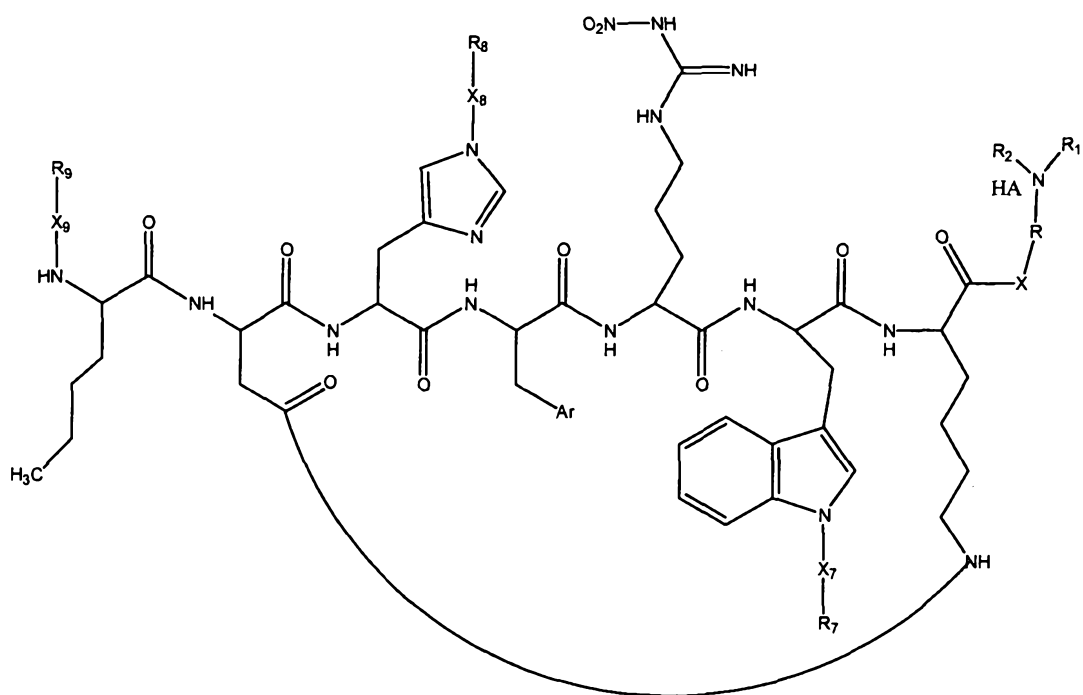


圖 1-43

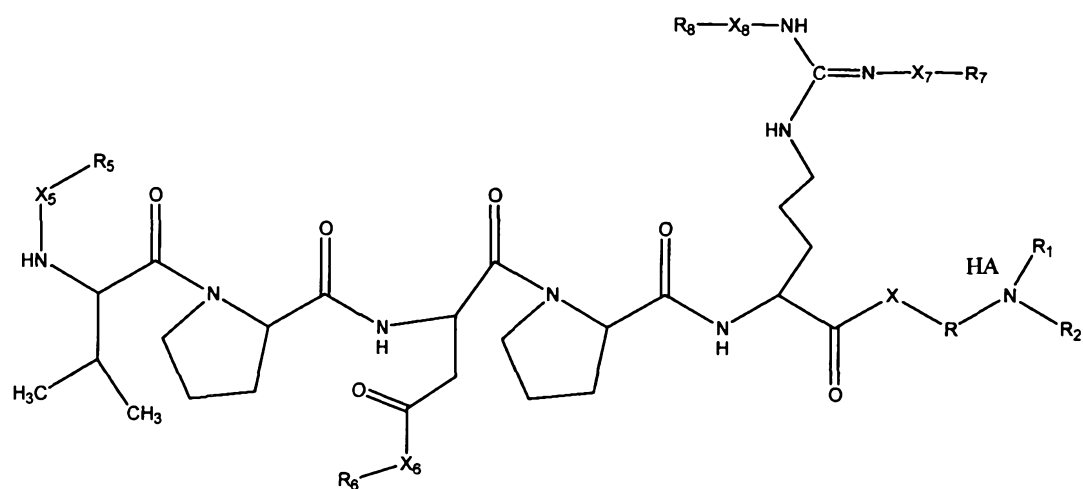


圖 1-44

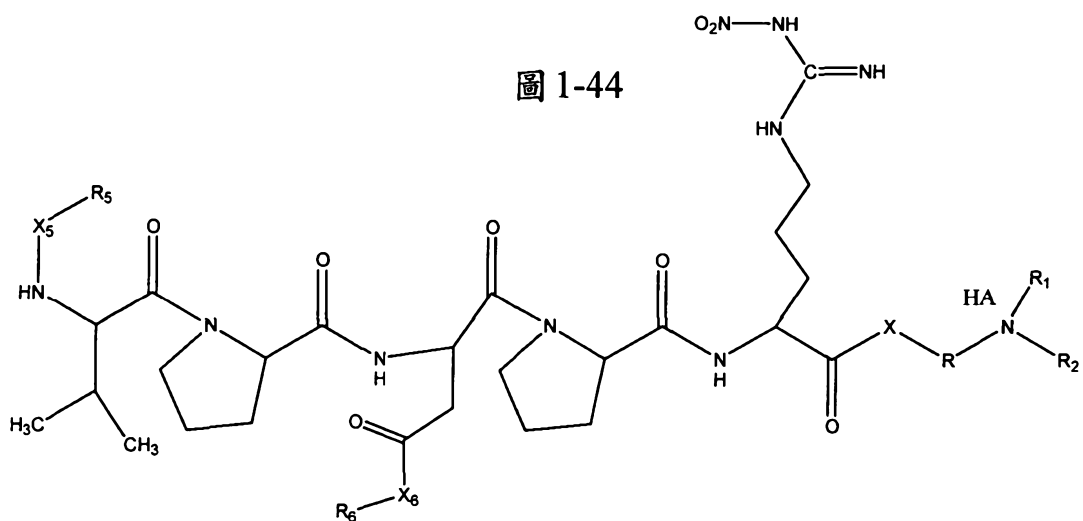


圖 1-45

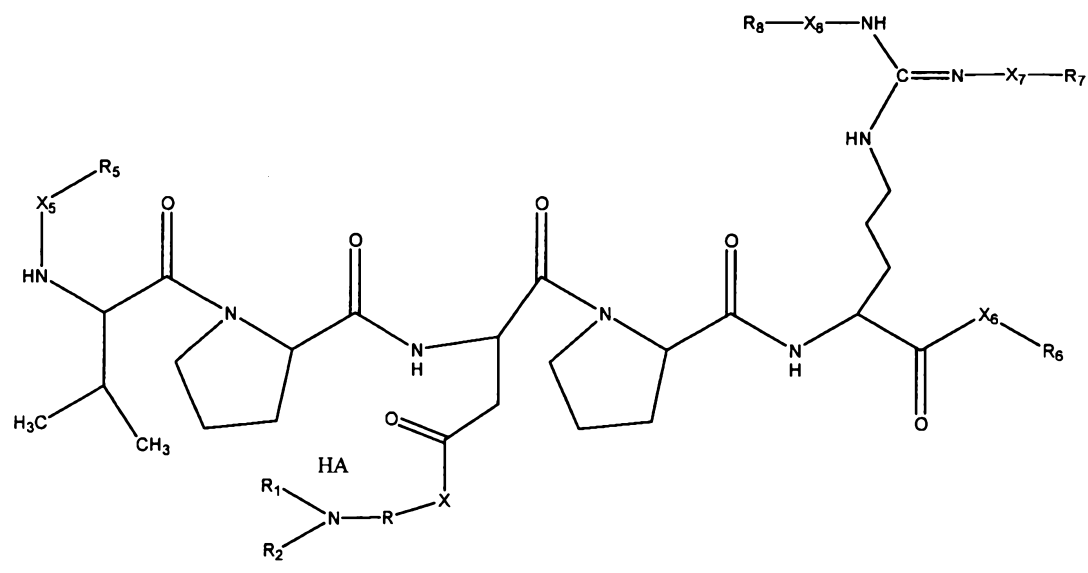


圖 1-46

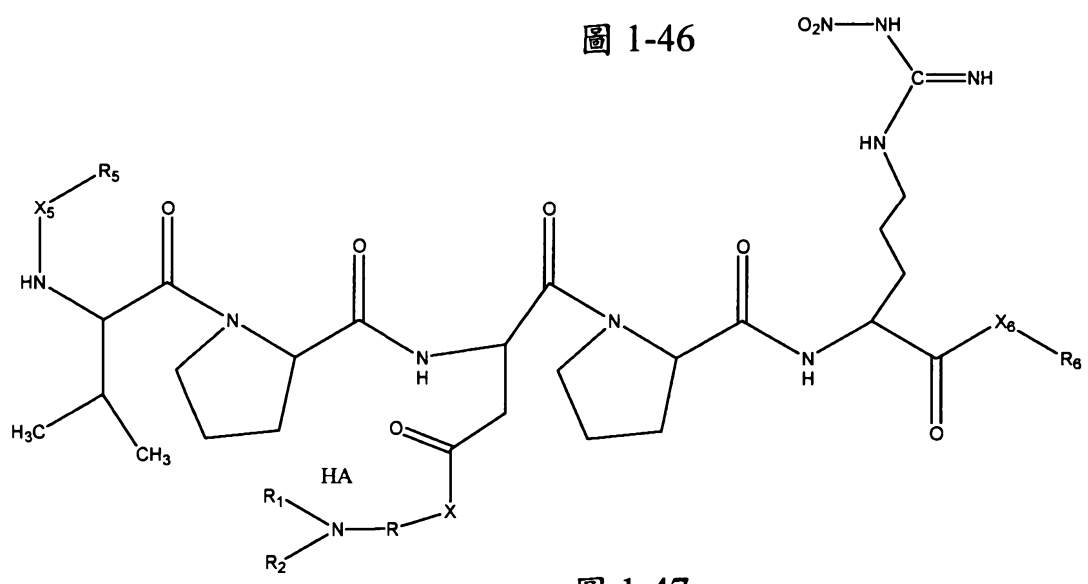


圖 1-47

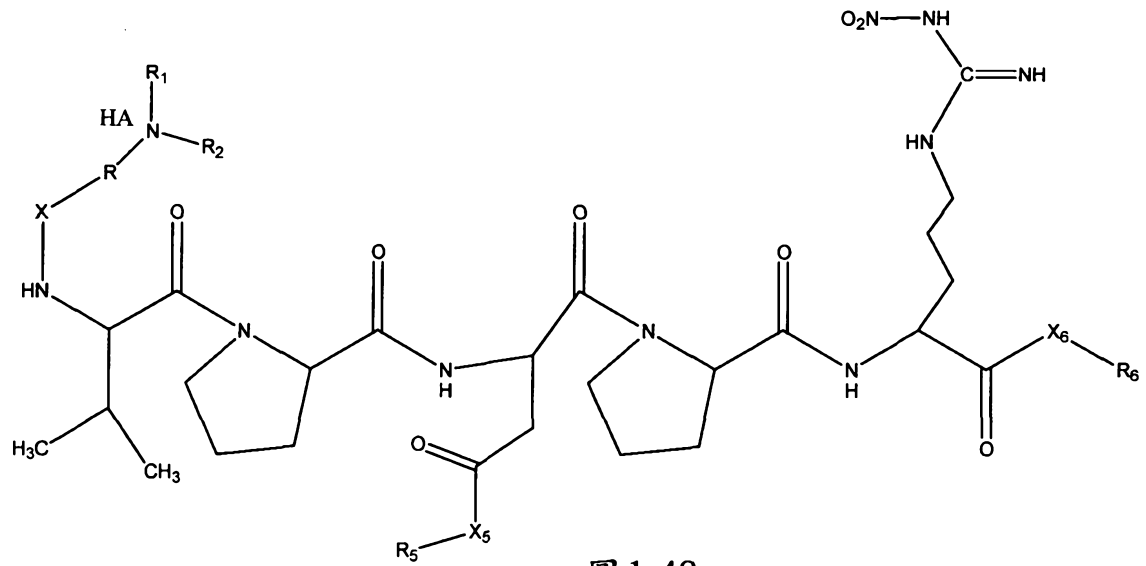


圖 1-48

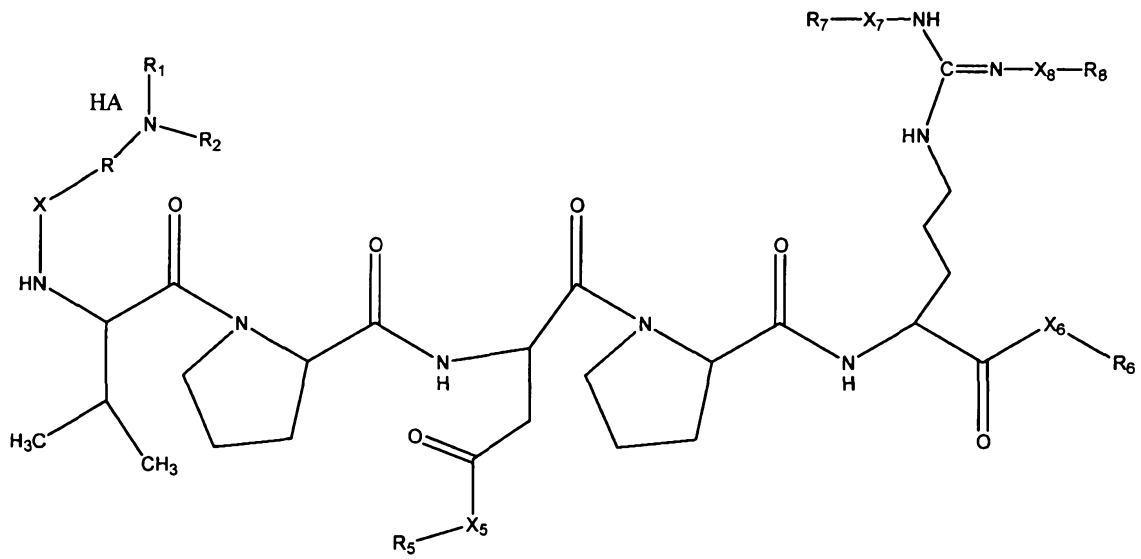


圖 1-49

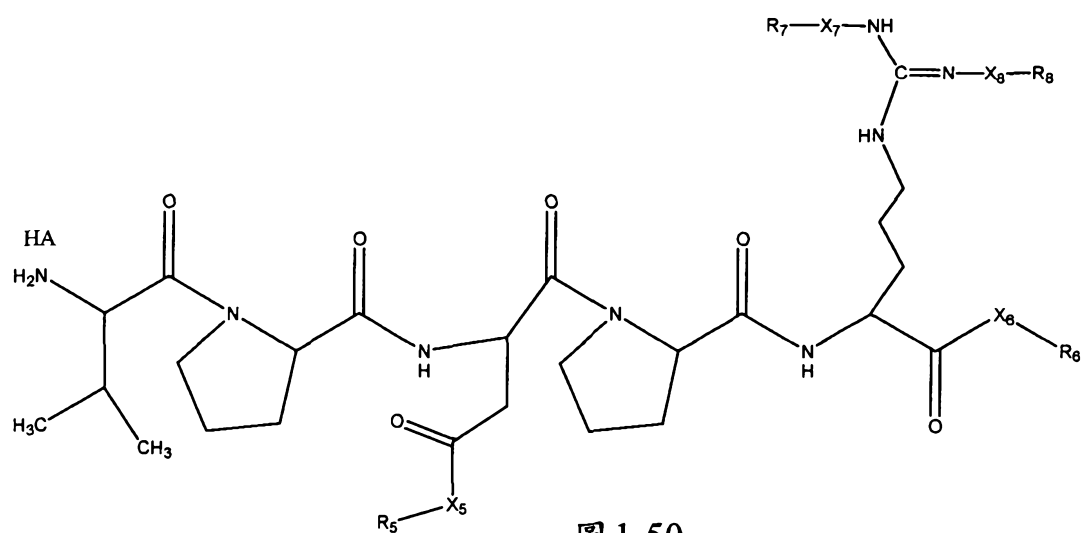


圖 1-50

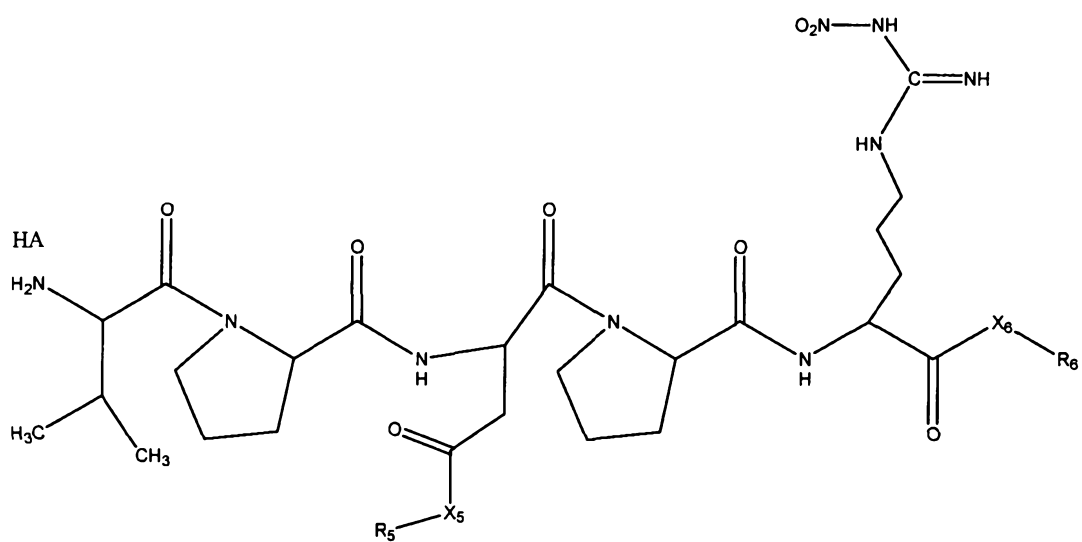


圖 1-51

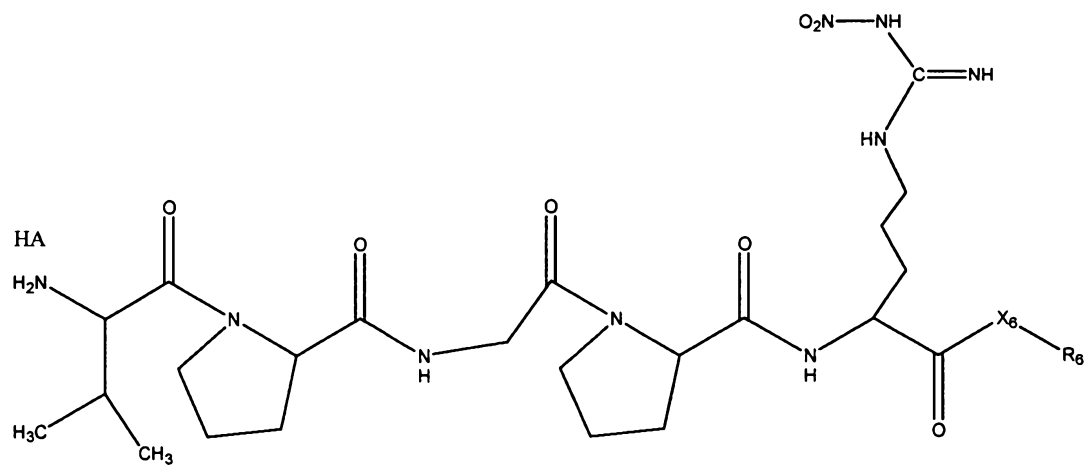


圖 1-52

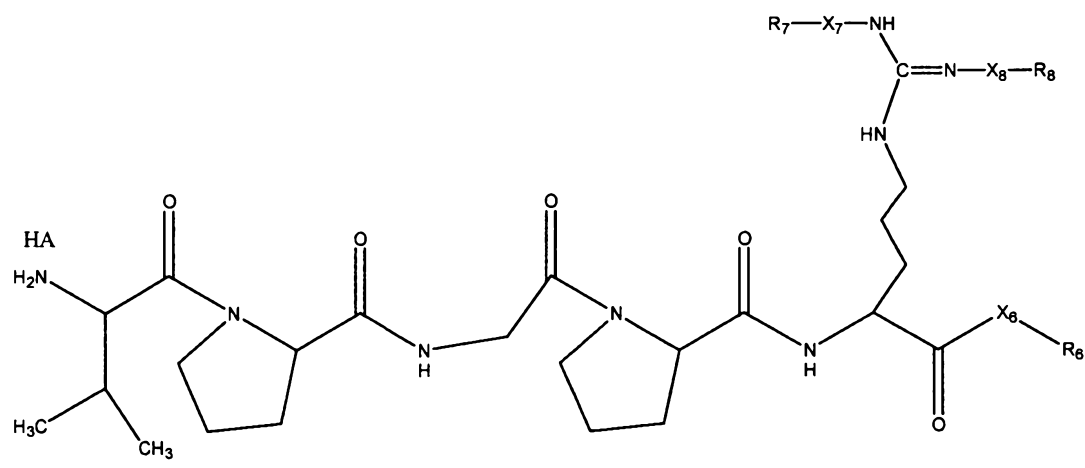


圖 1-53

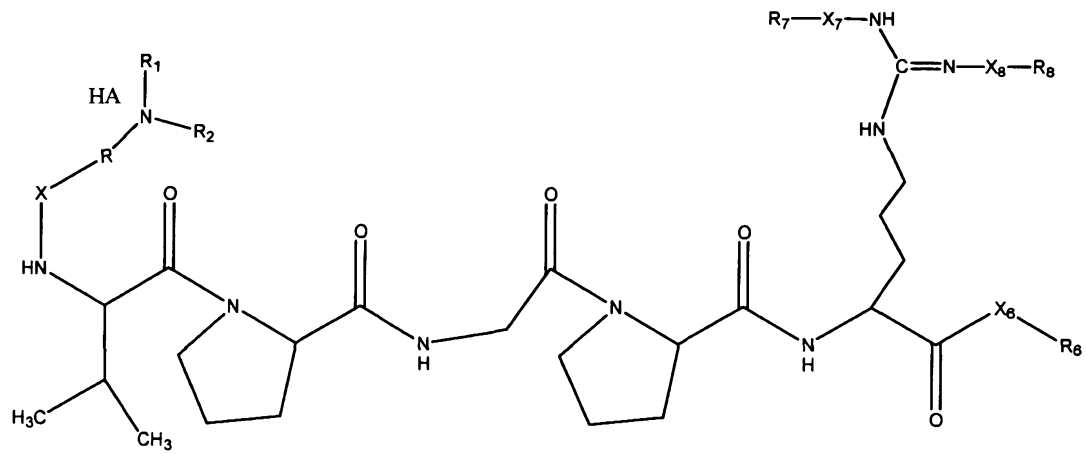


圖 1-54

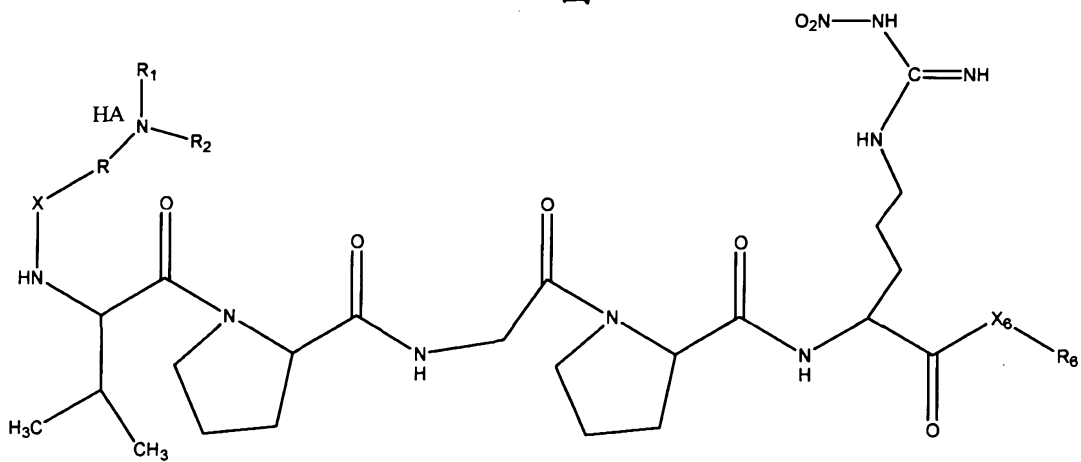


圖 1-55

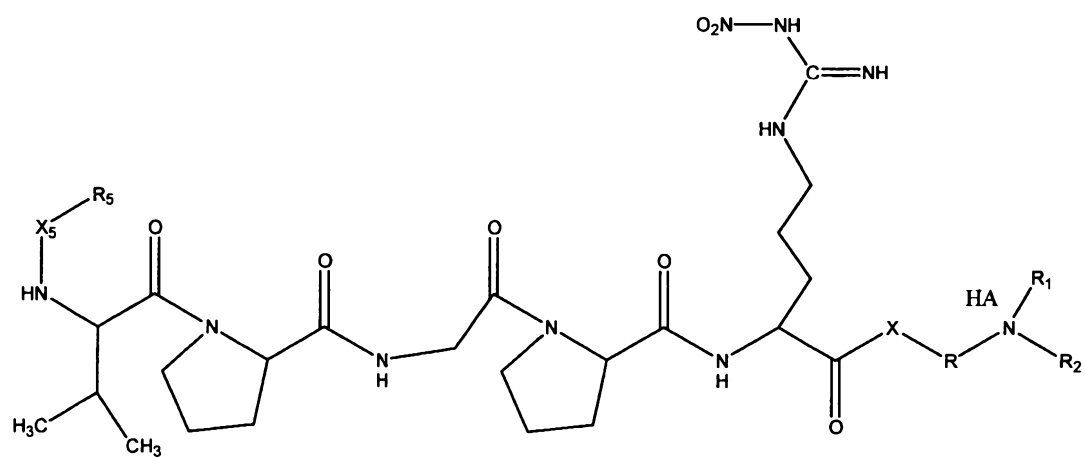


圖 1-56

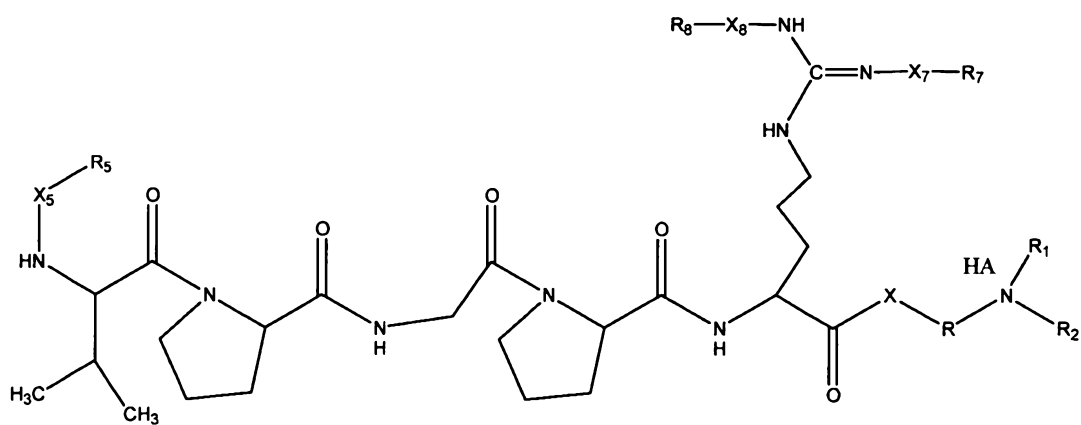


圖 1-57

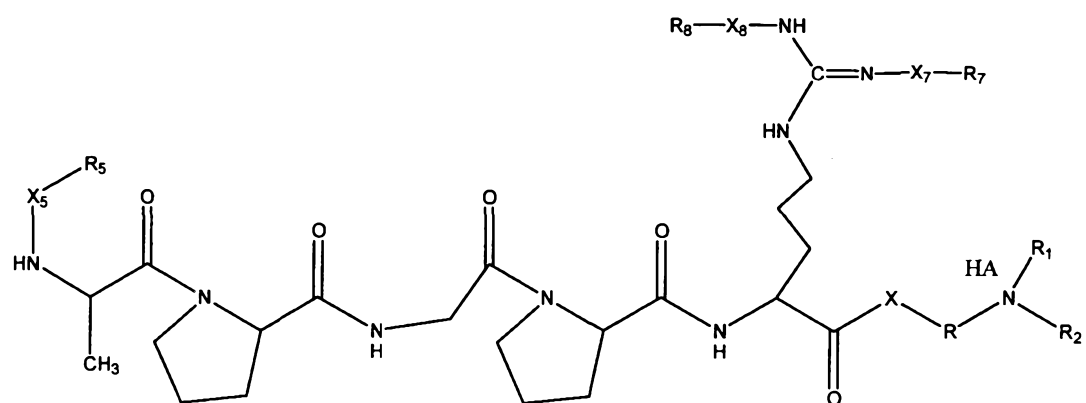


圖 1-58

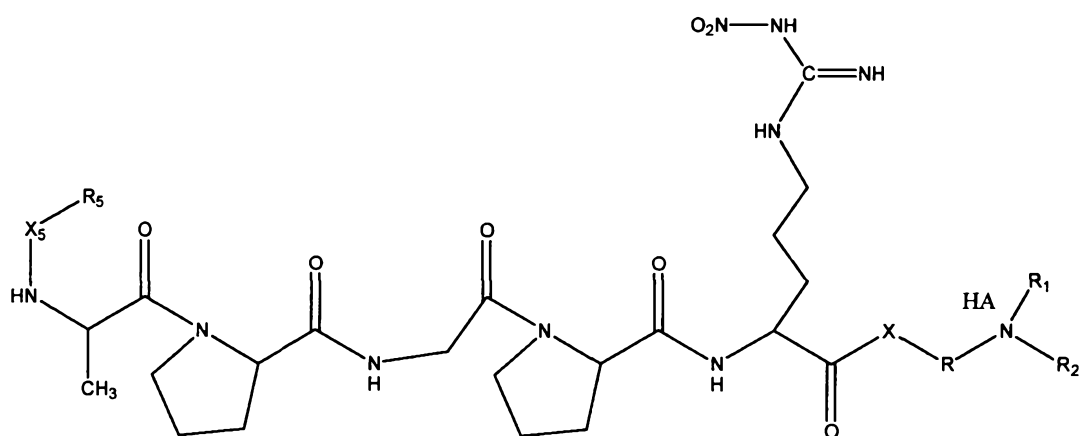


圖 1-59

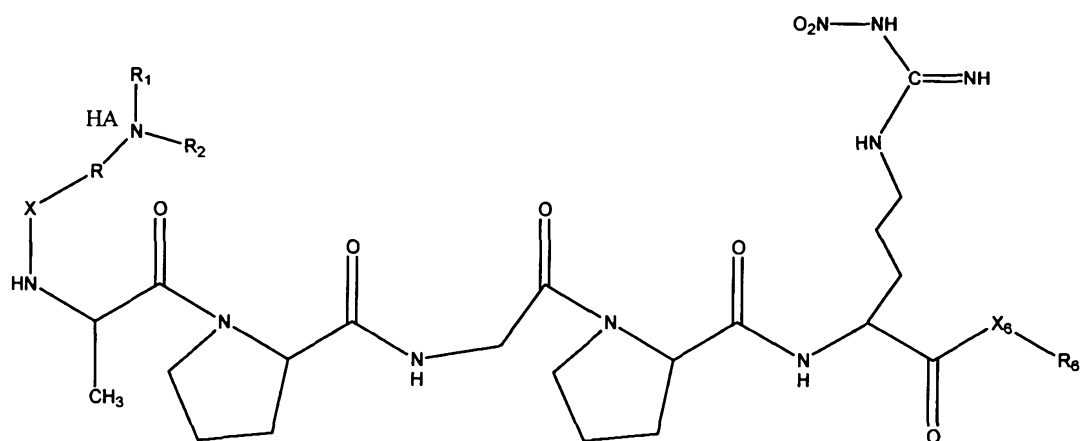


圖 1-60

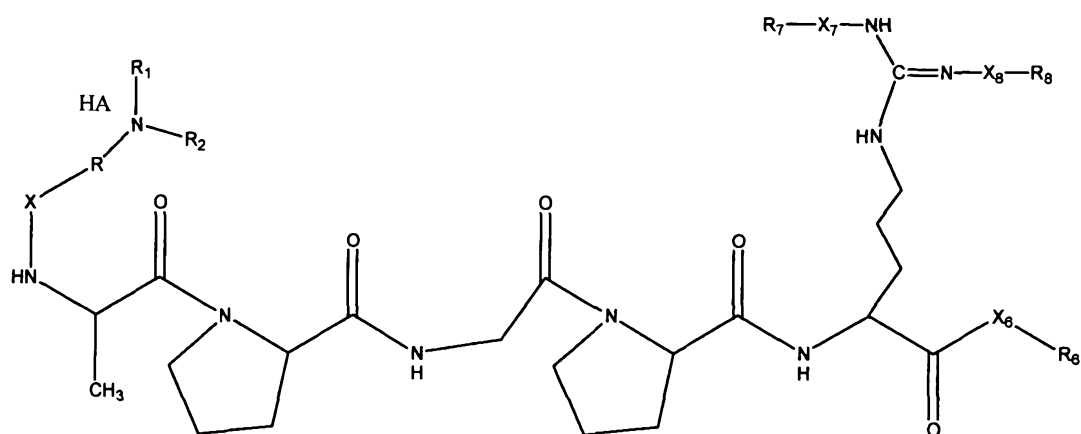


圖 1-61

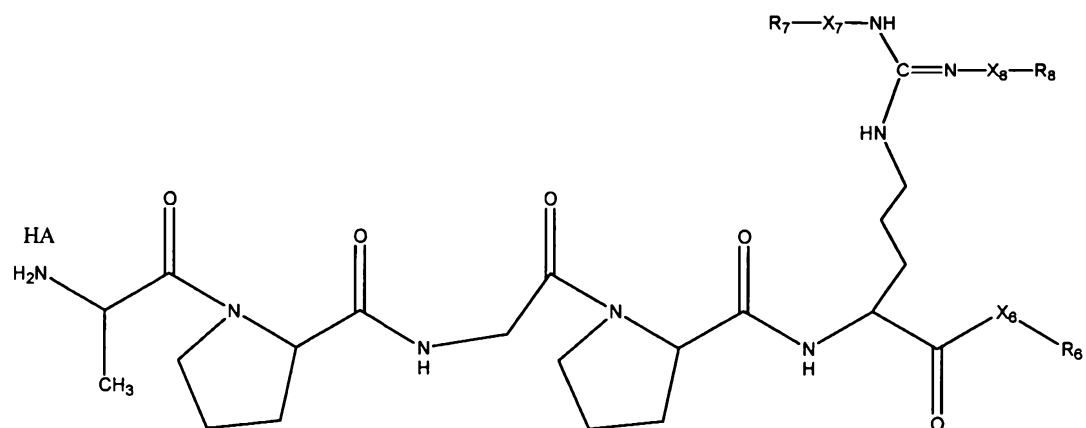


圖 1-62

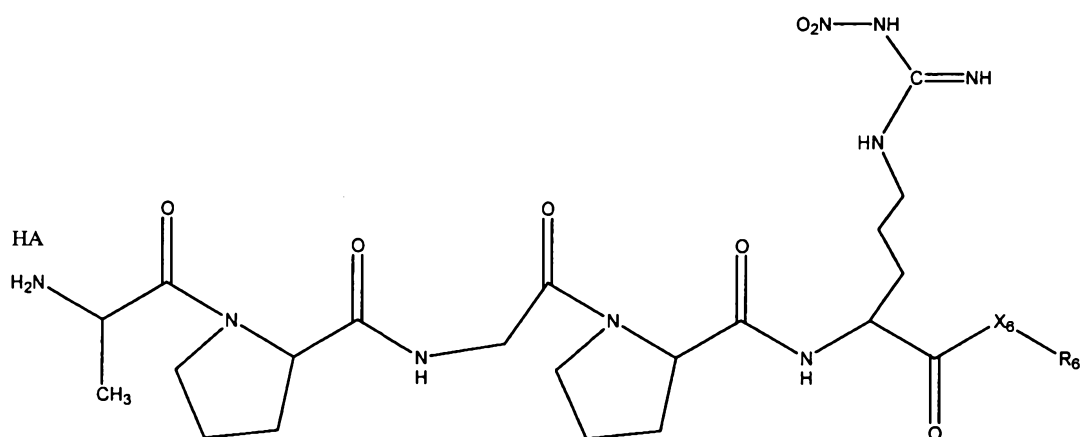


圖 1-63

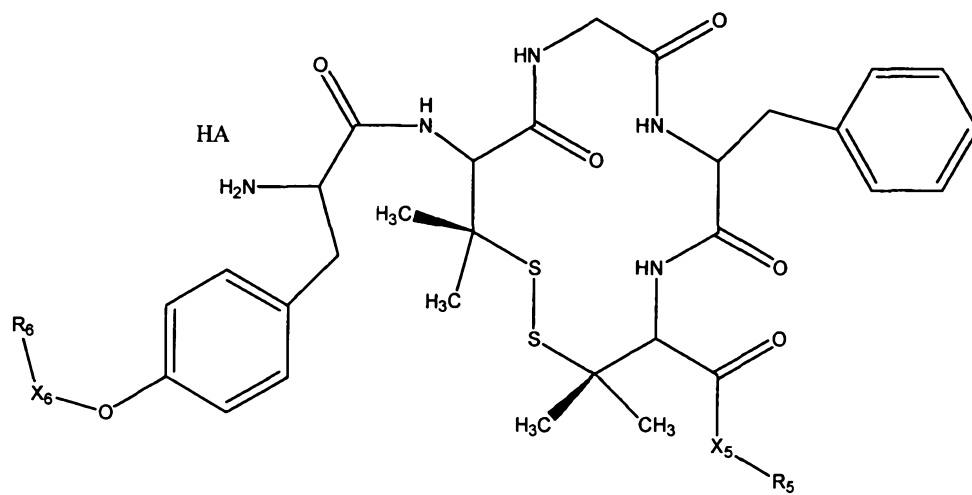


圖 1-64

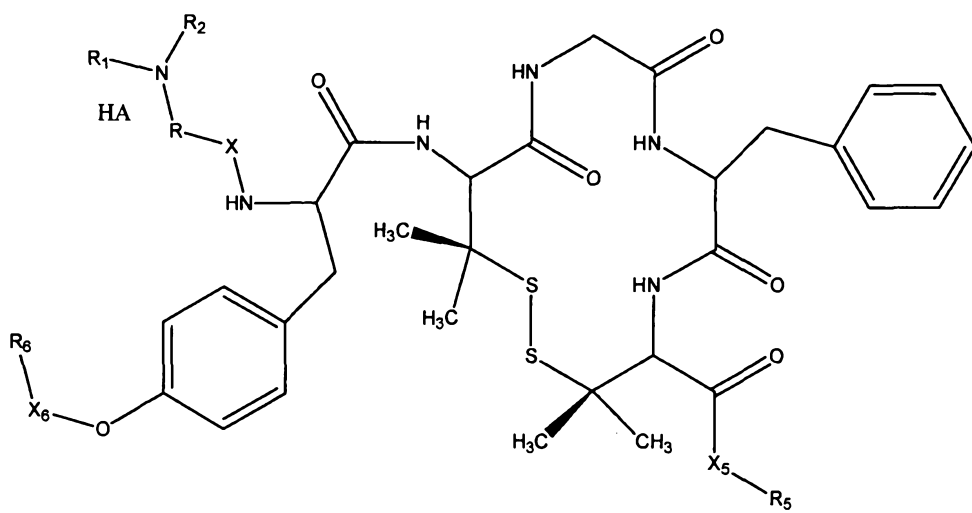


圖 1-65

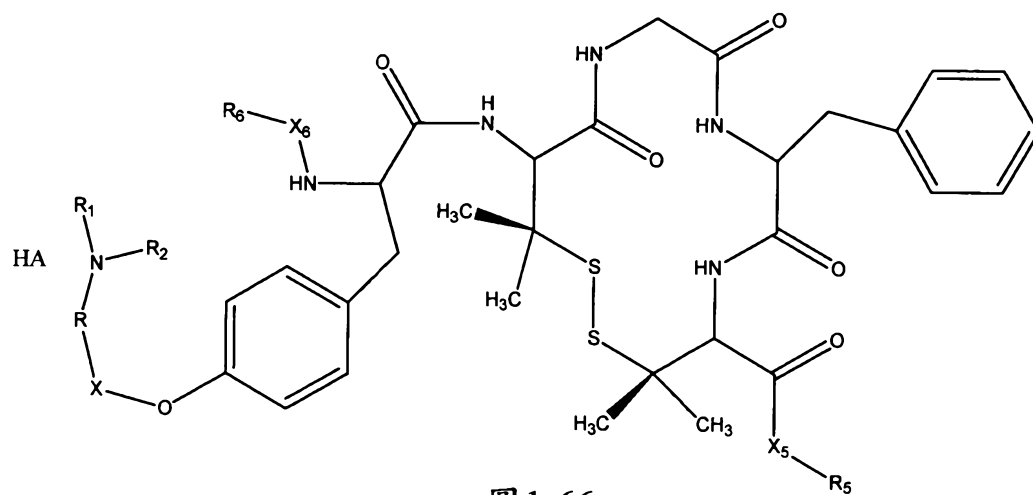


圖 1-66

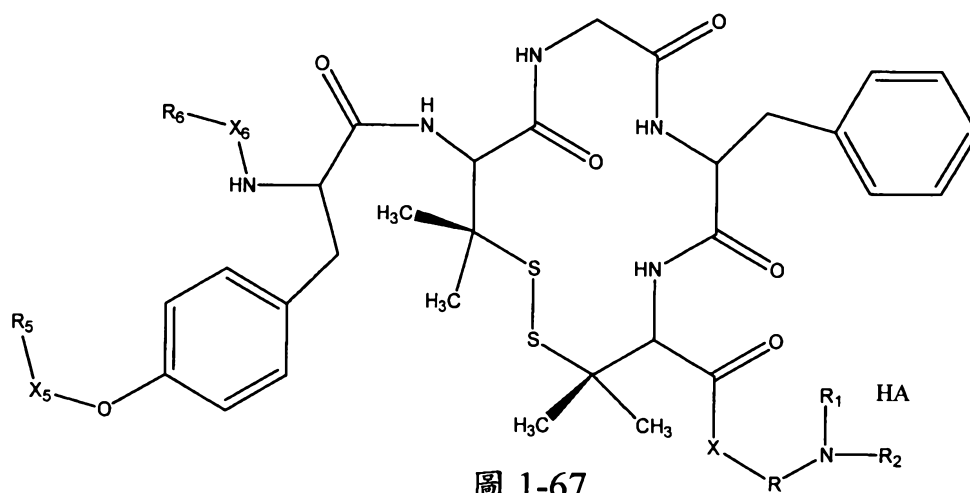


圖 1-67

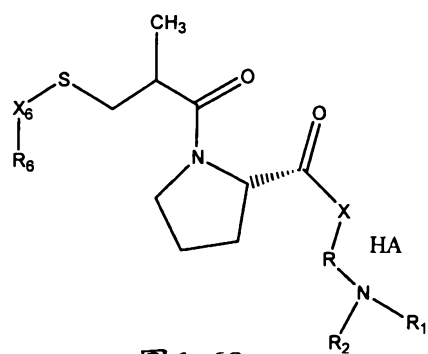


圖 1-68

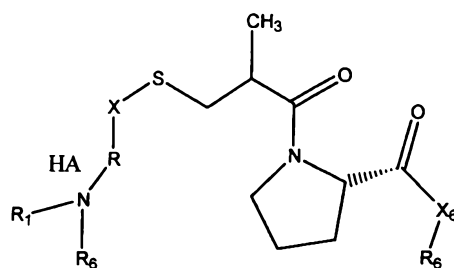


圖 1-69

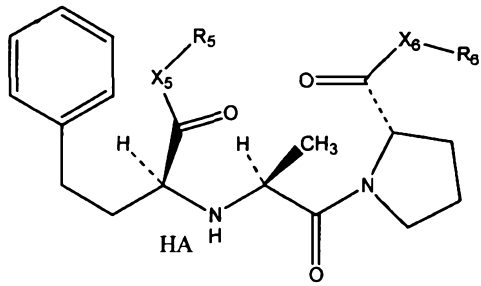


圖 1-70

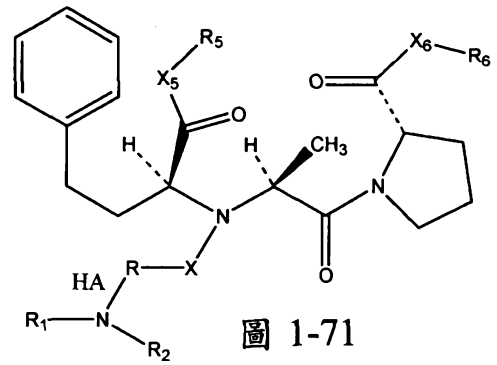


圖 1-71

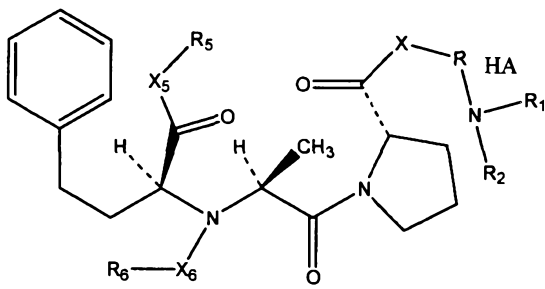


圖 1-72

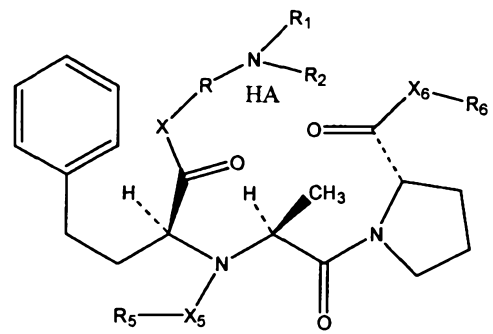
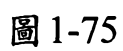
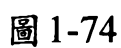
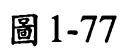
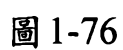
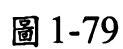
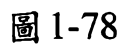


圖 1-73







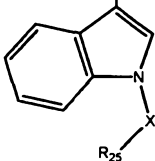


圖 1-80

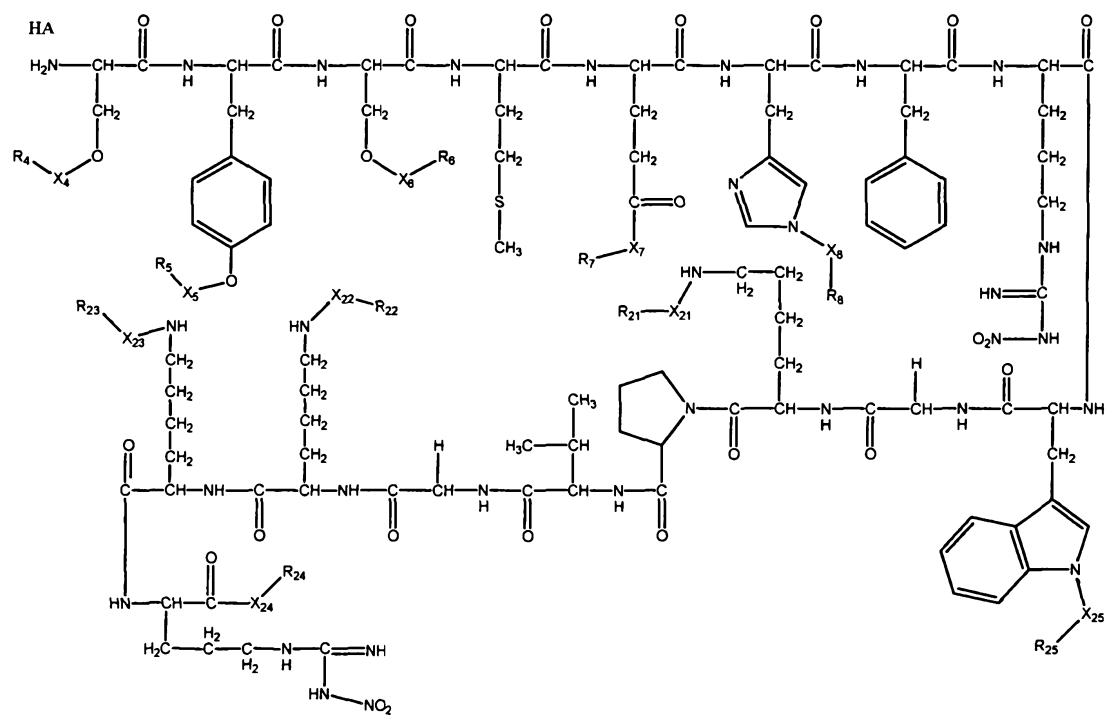


圖 1-81

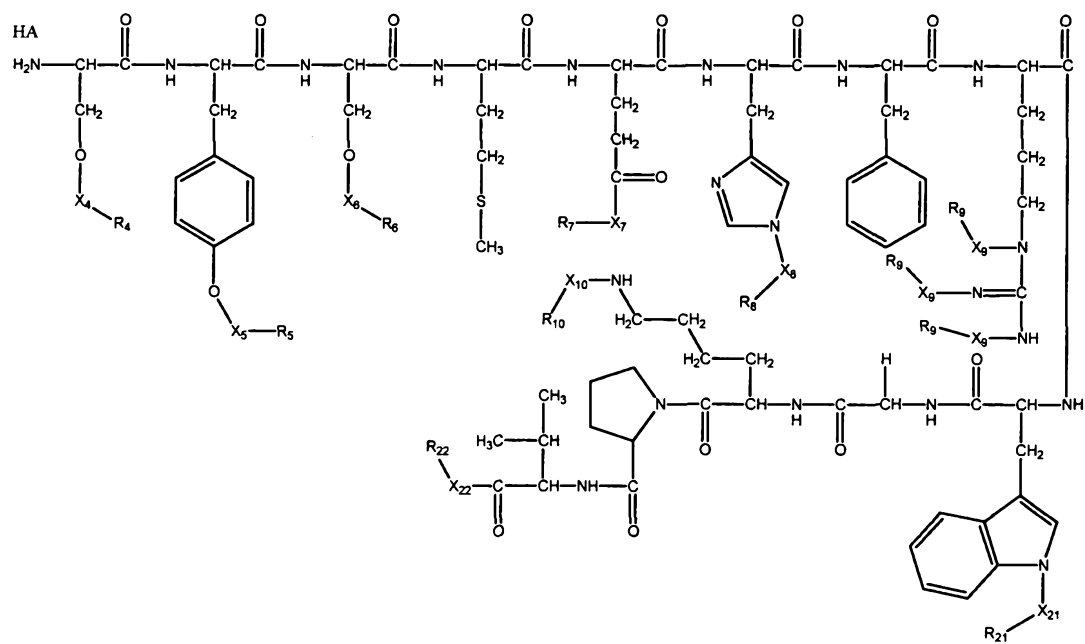


圖 1-82

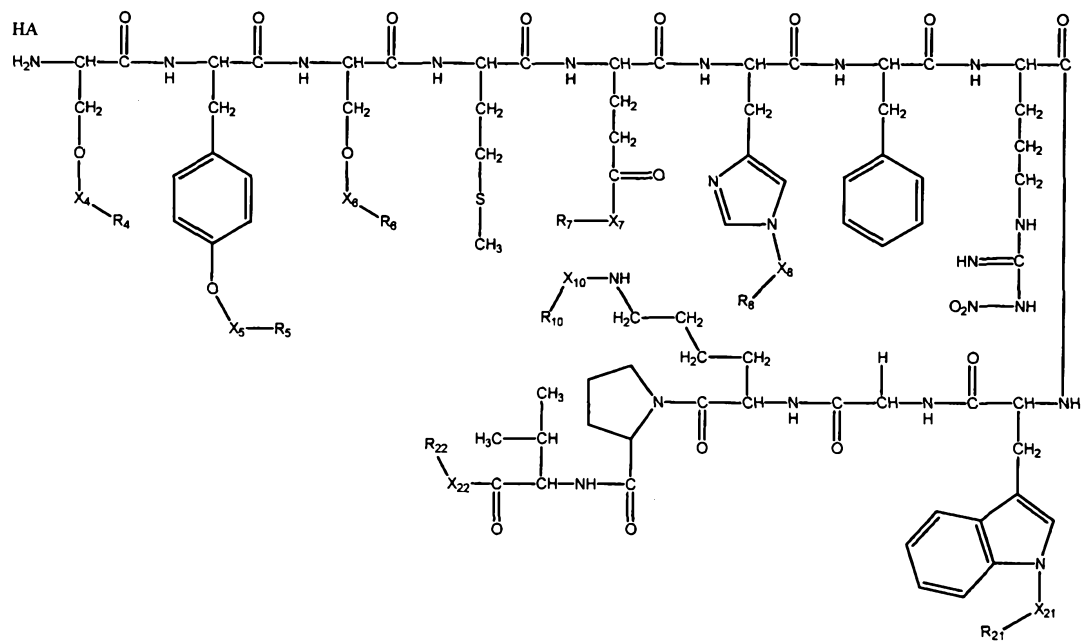


圖 1-83

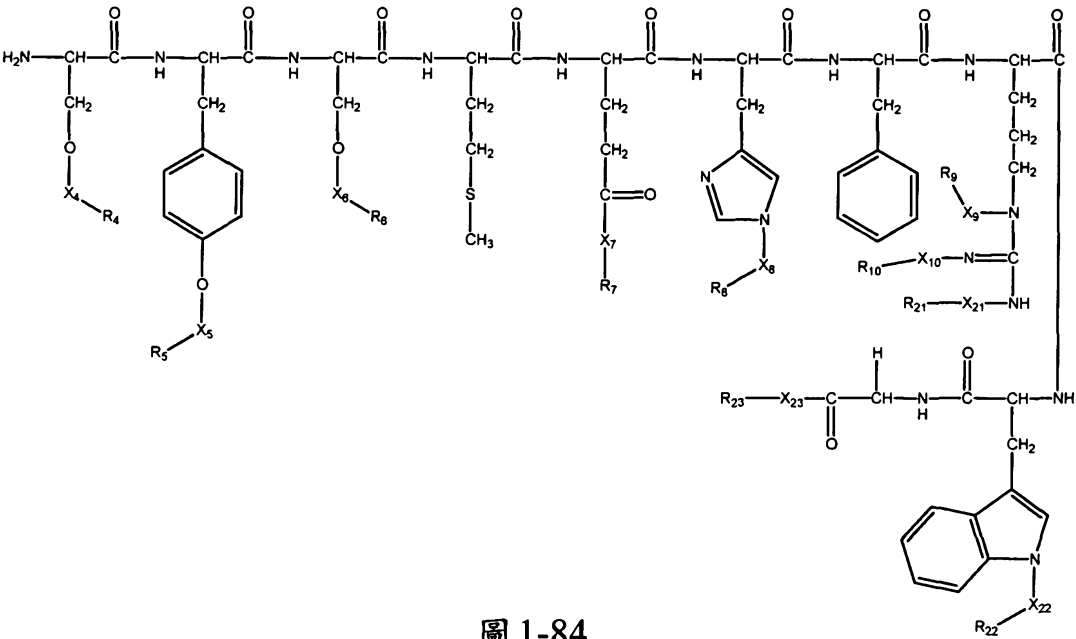
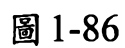
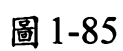


圖 1-84



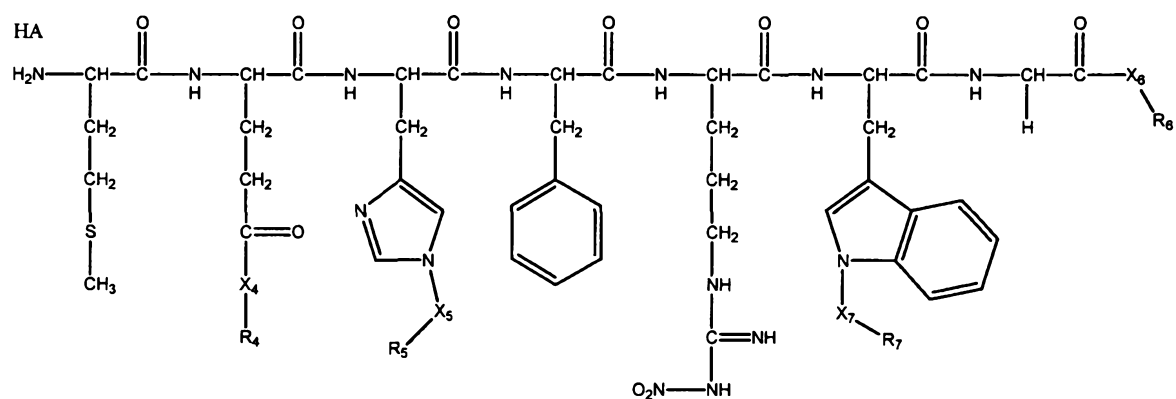


圖 1-87

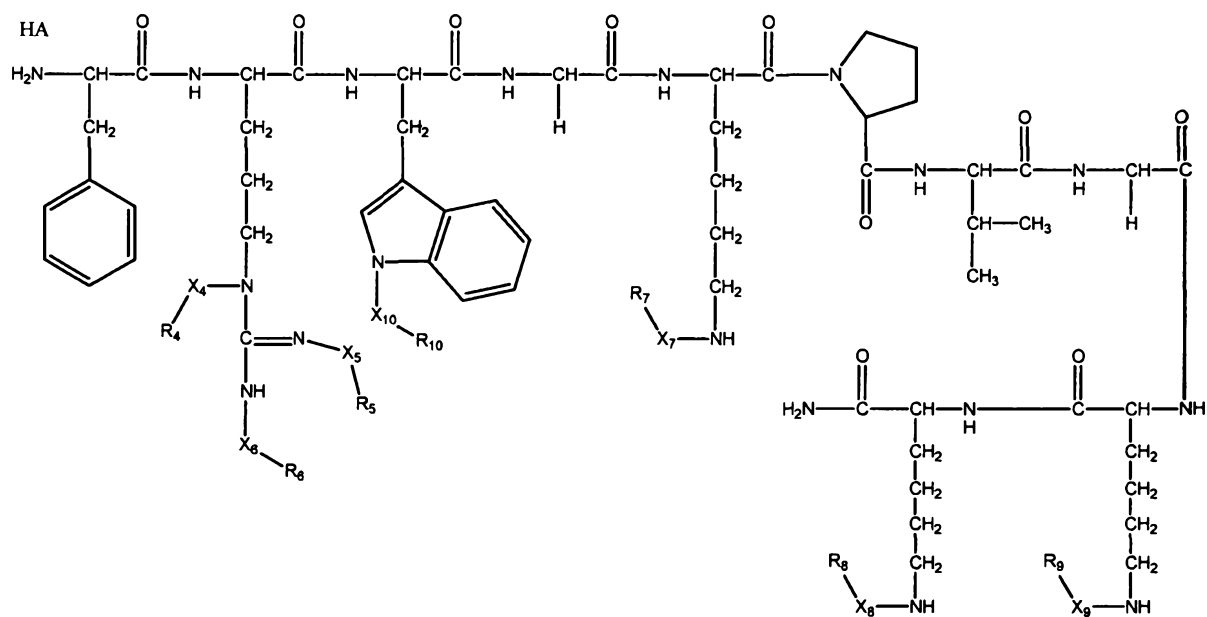


圖 1-88

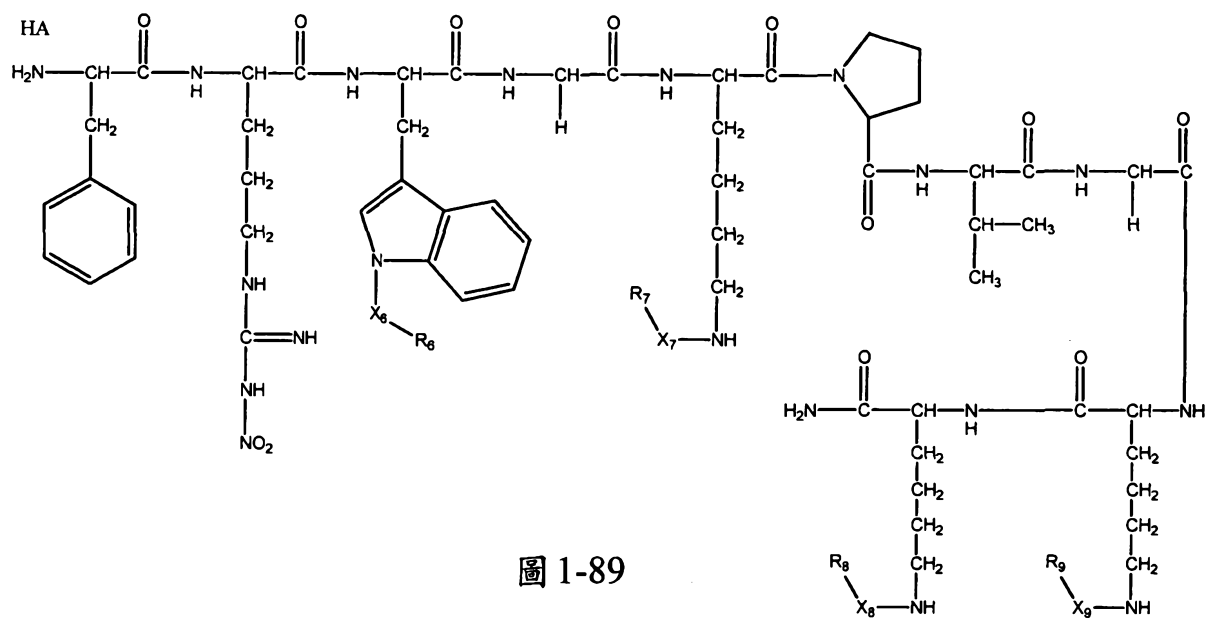


圖 1-89

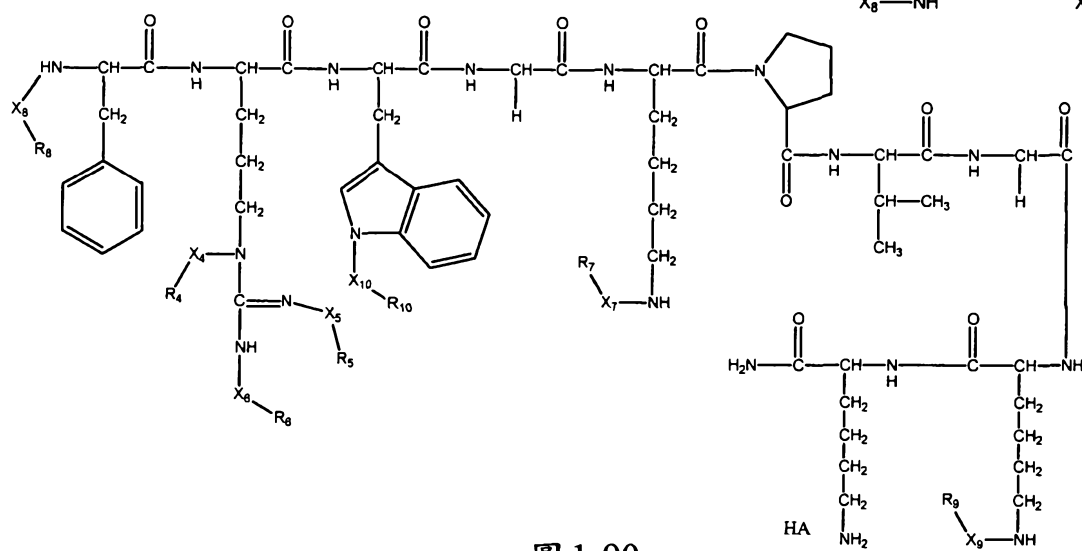


圖 1-90

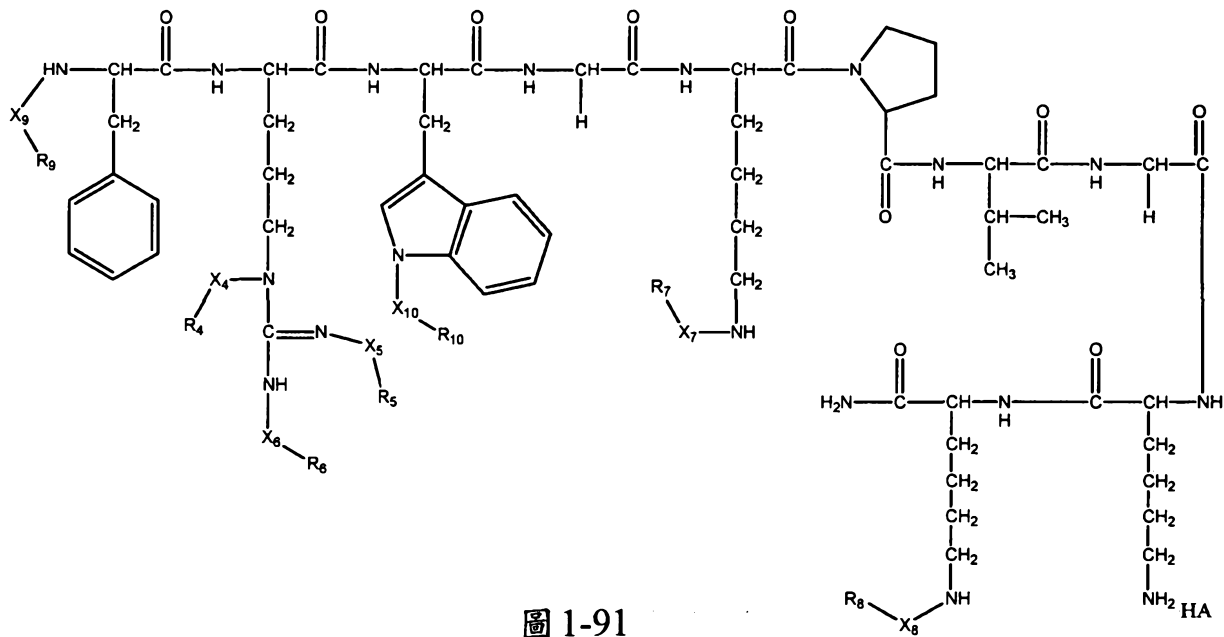


圖 1-91

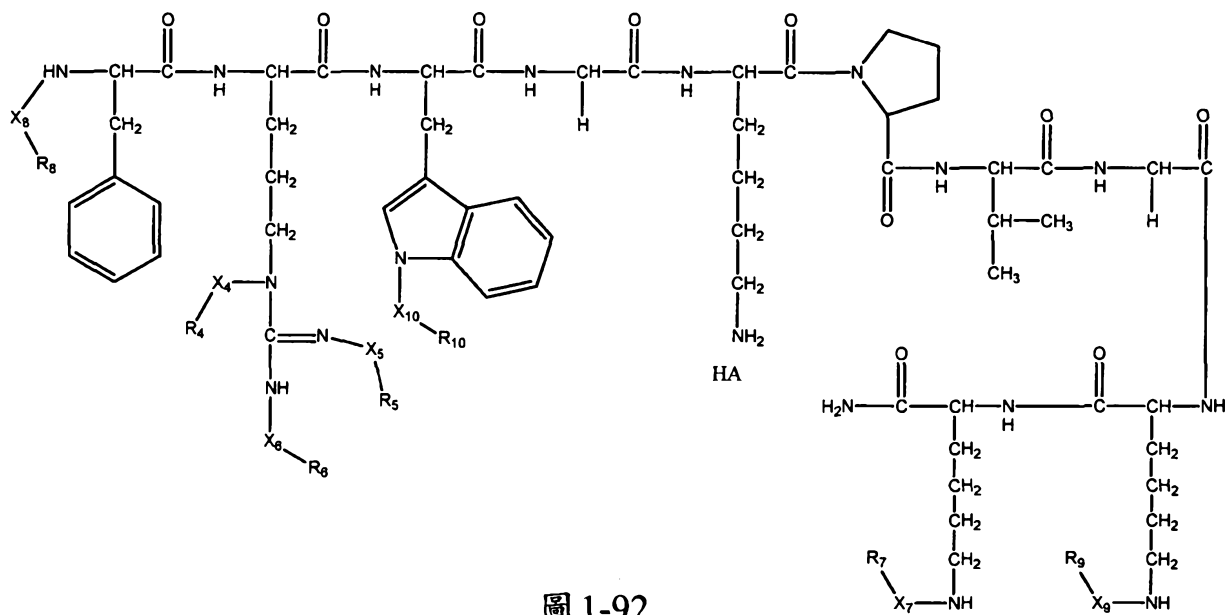


圖 1-92

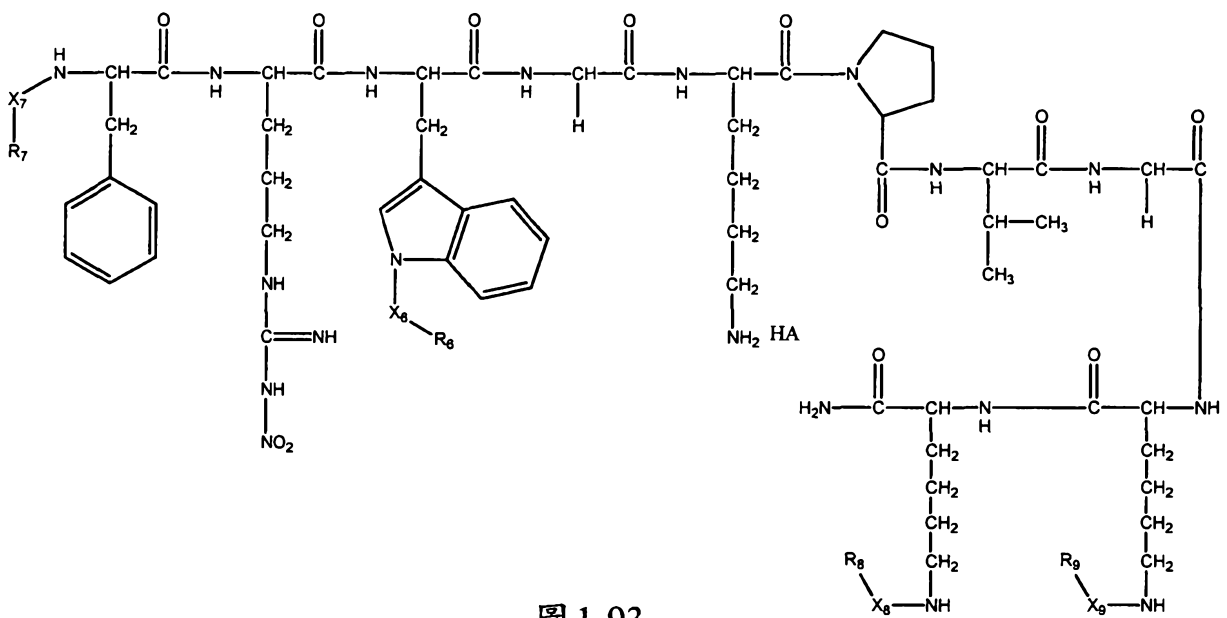
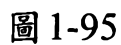
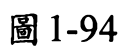


圖 1-93



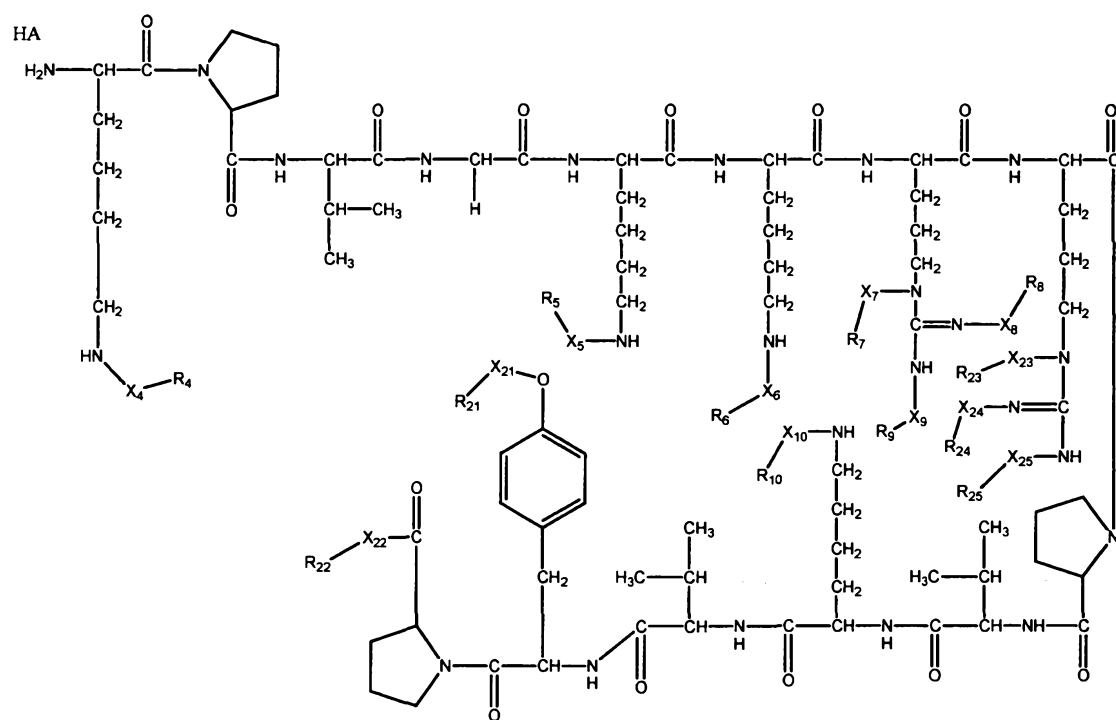


圖 1-96

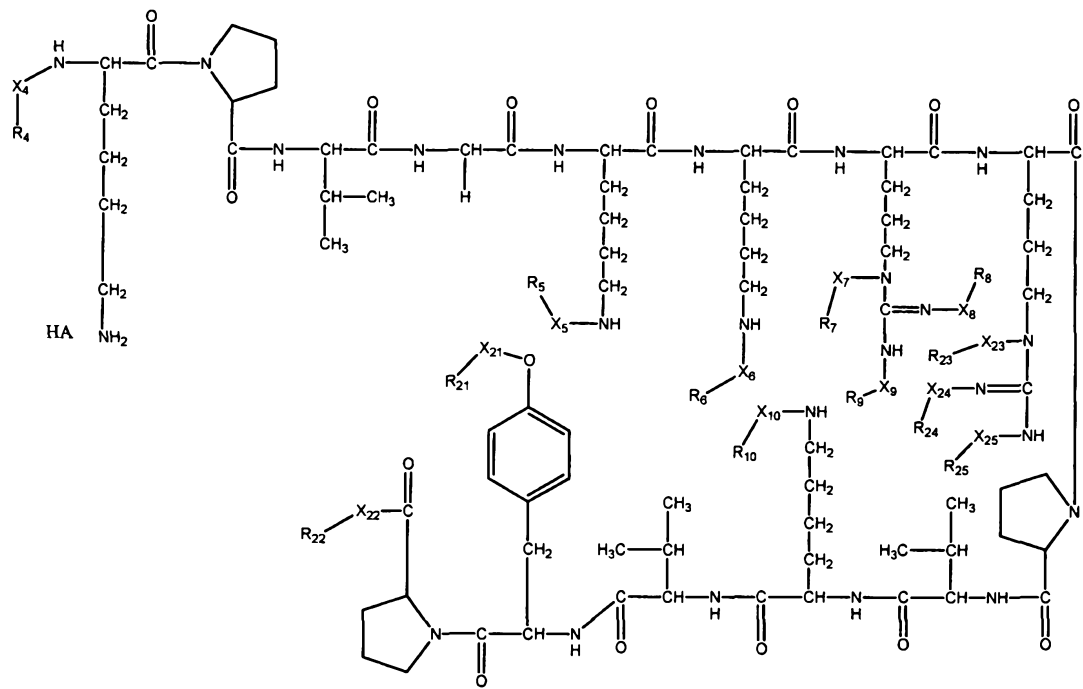


圖 1-97

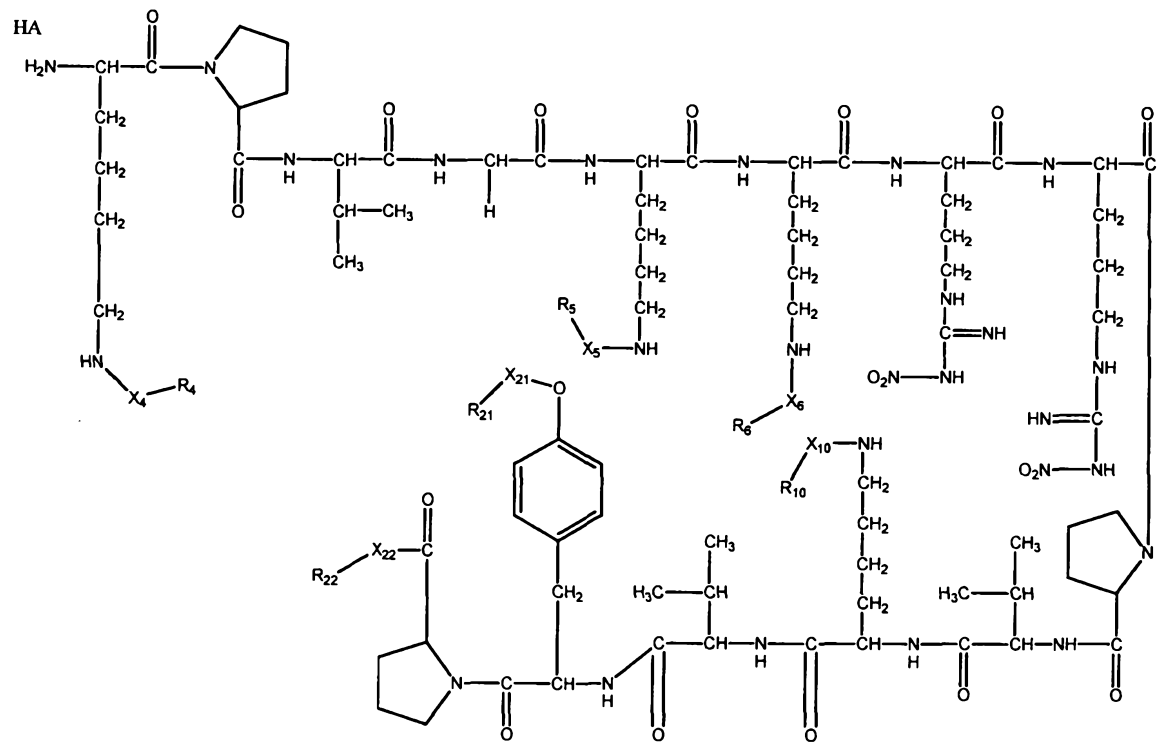


圖 1-98

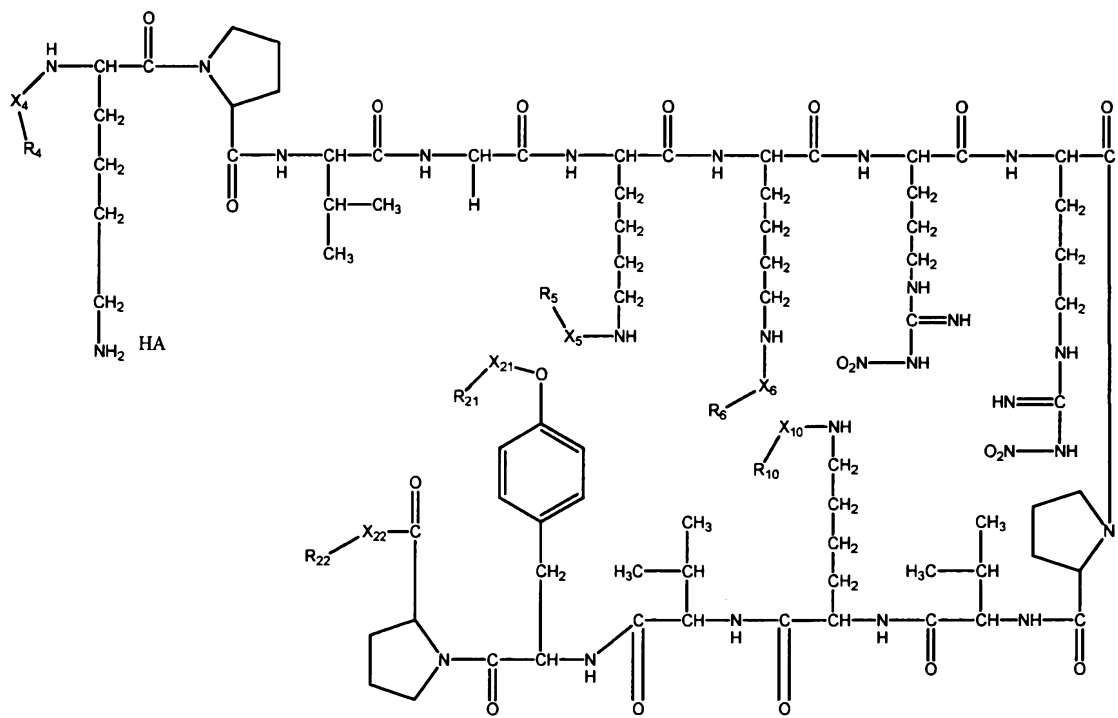
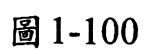


圖 1-99



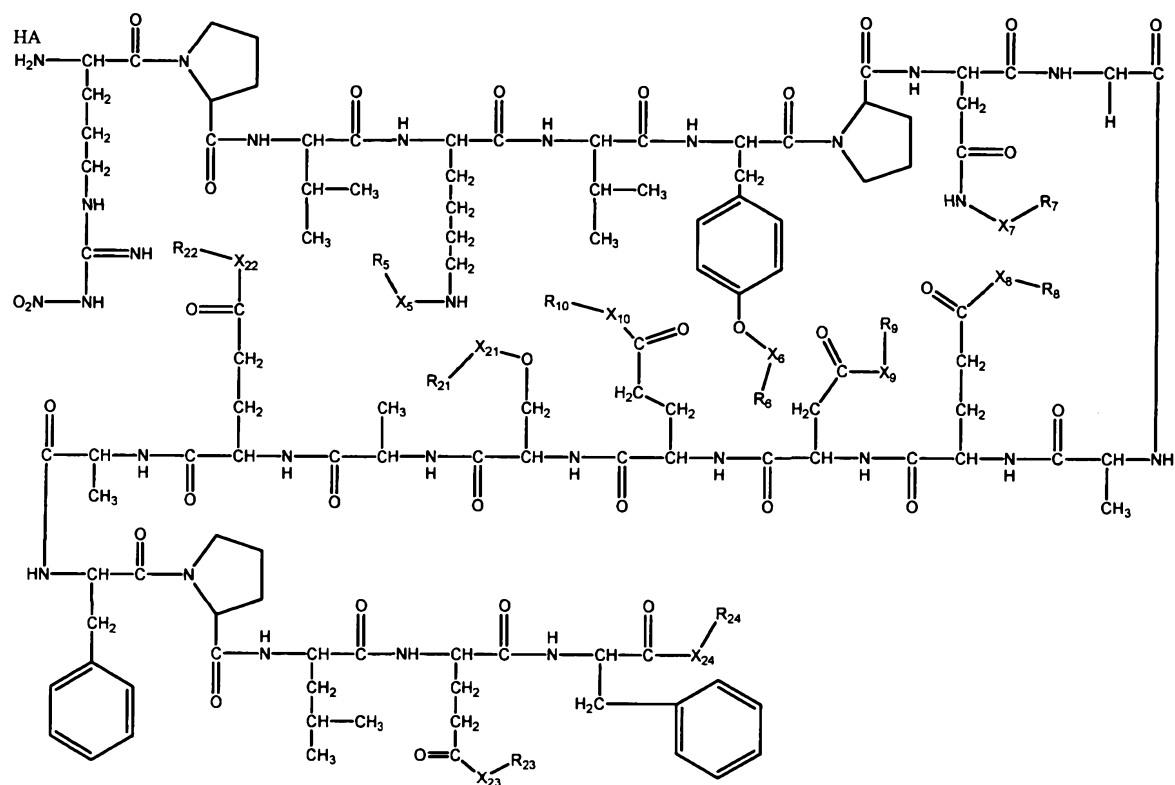


圖 1-101

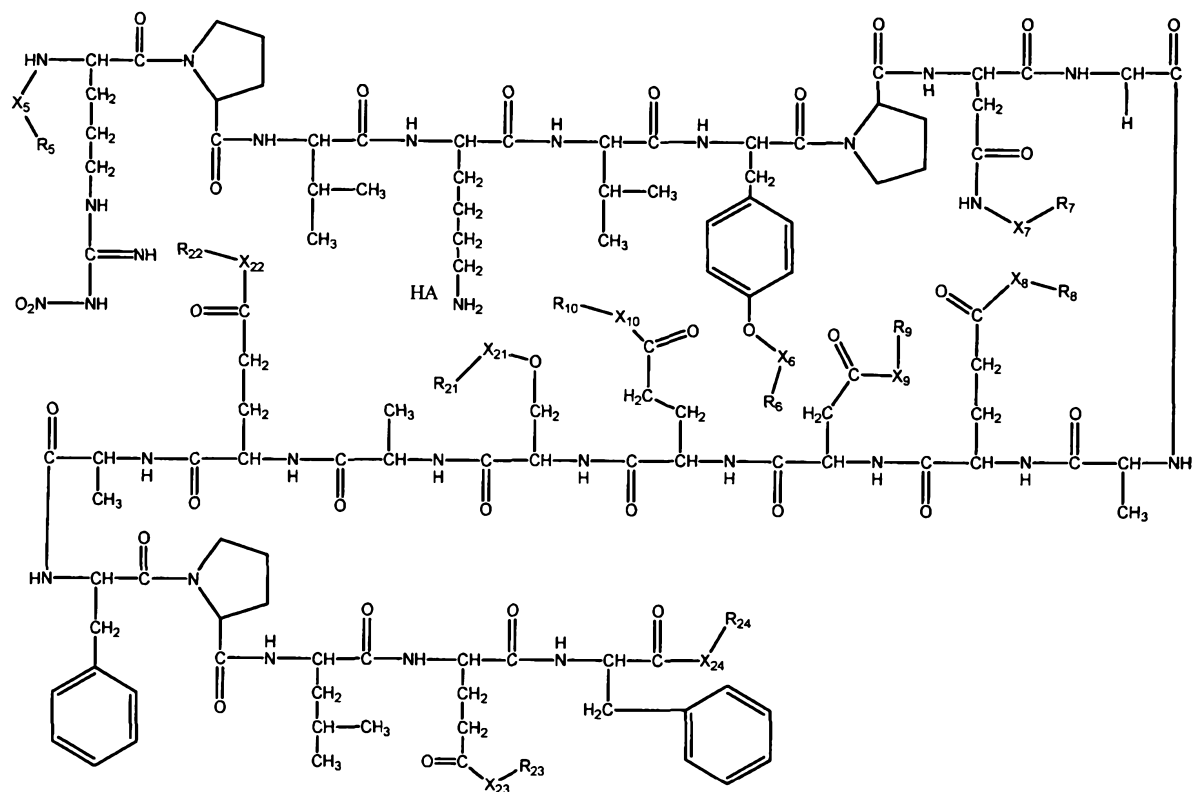
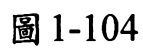
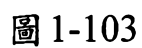
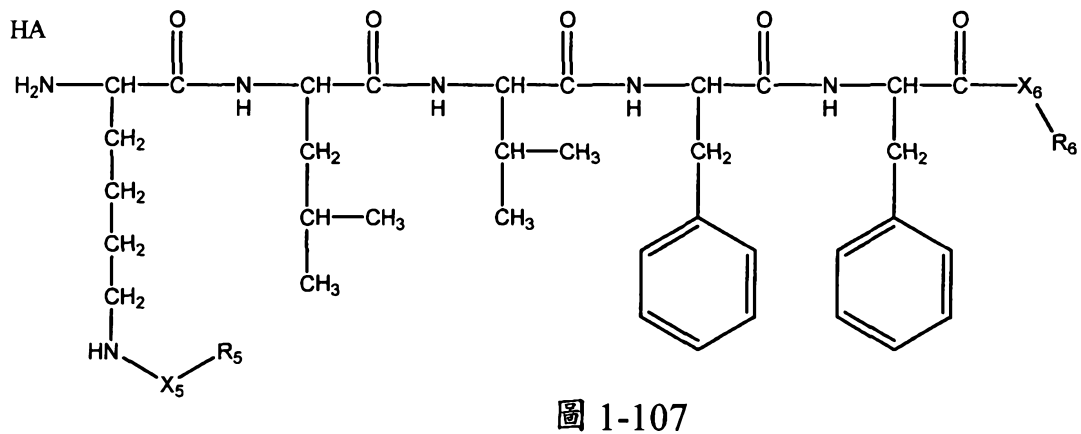
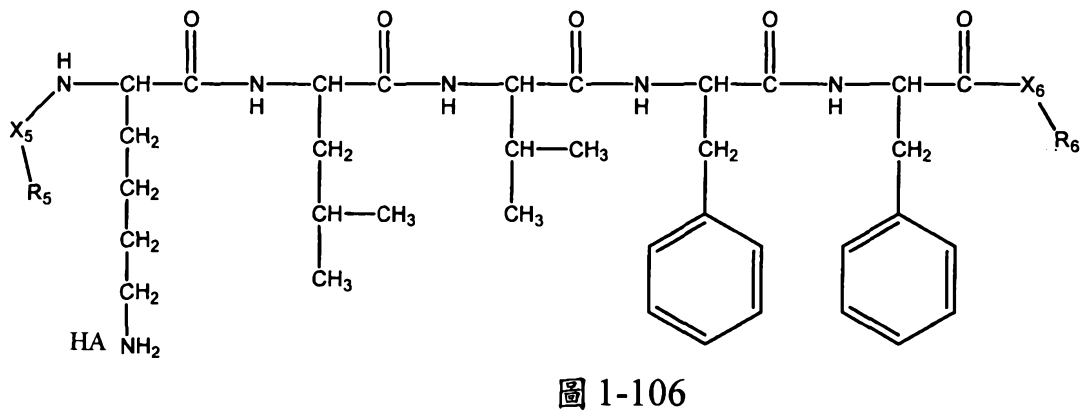
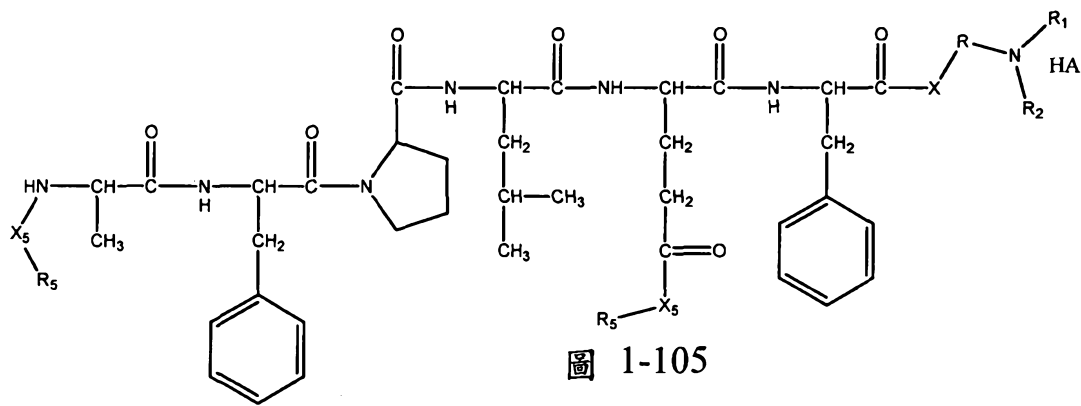


圖 1-102





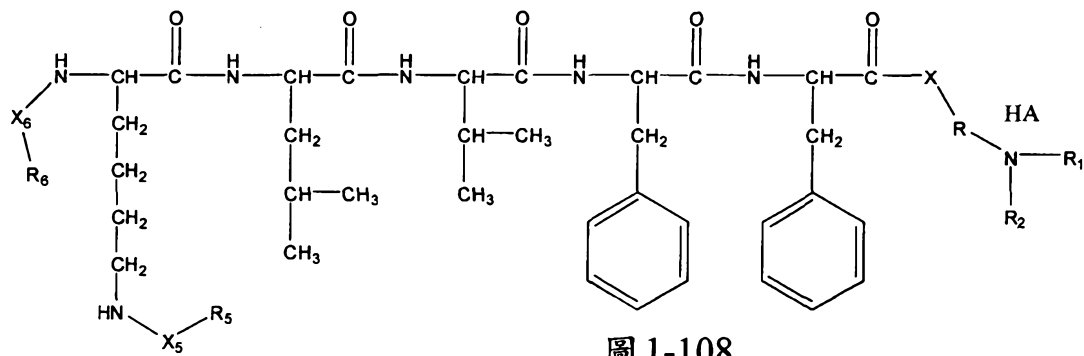


圖 1-108

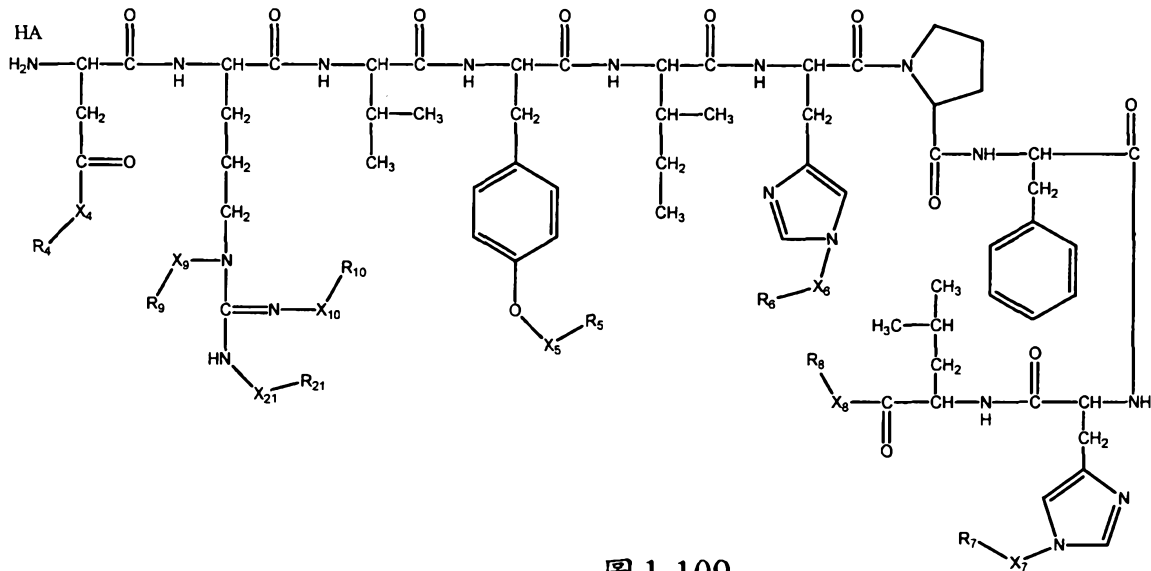
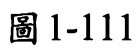
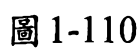


圖 1-109



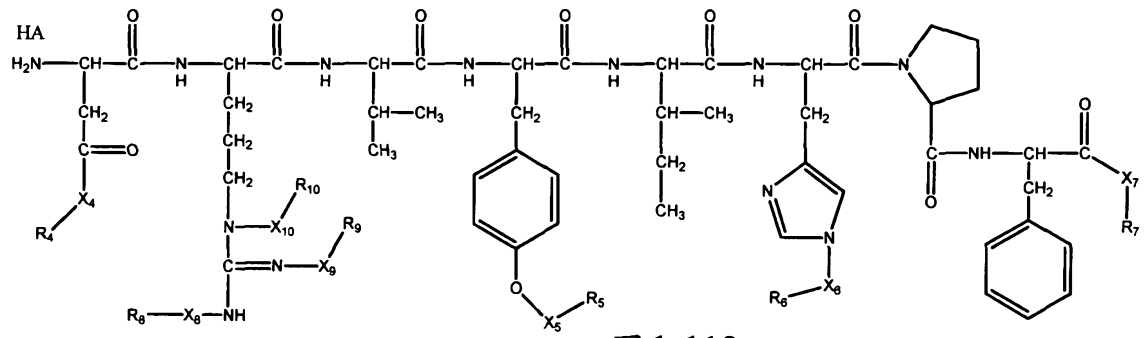


圖 1-112

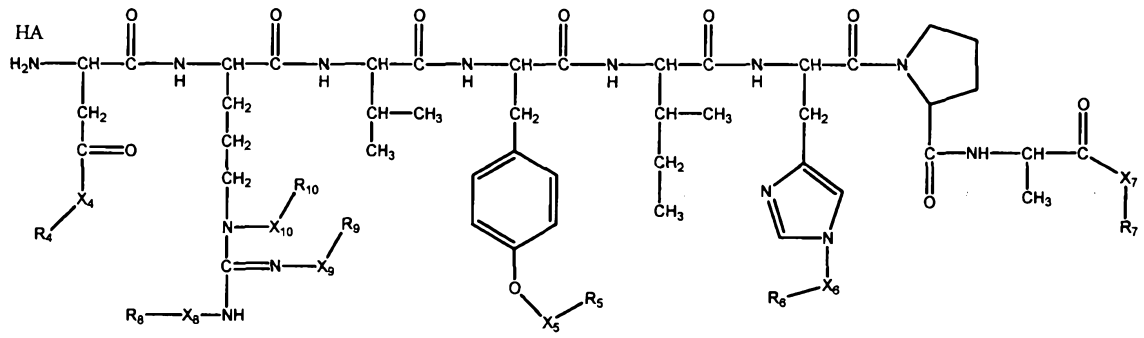


圖 1-113

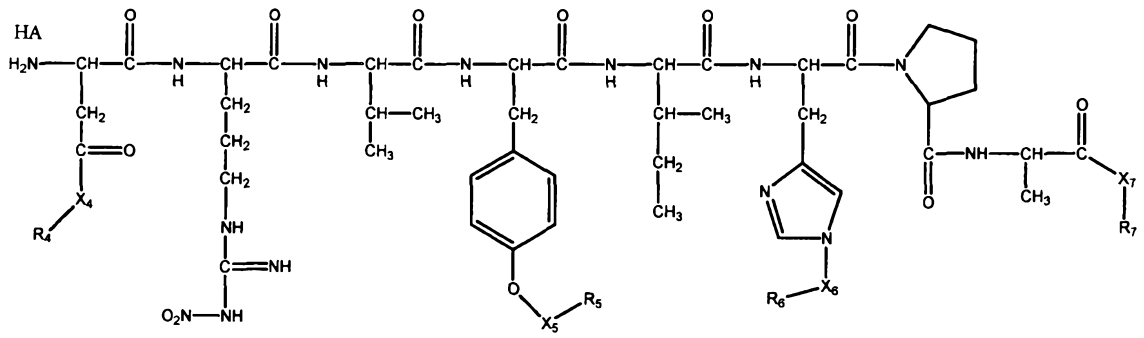


圖 1-114

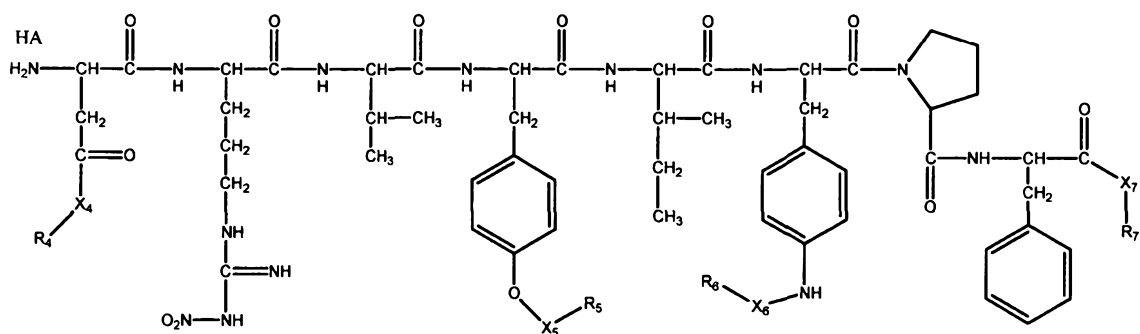


圖 1-115

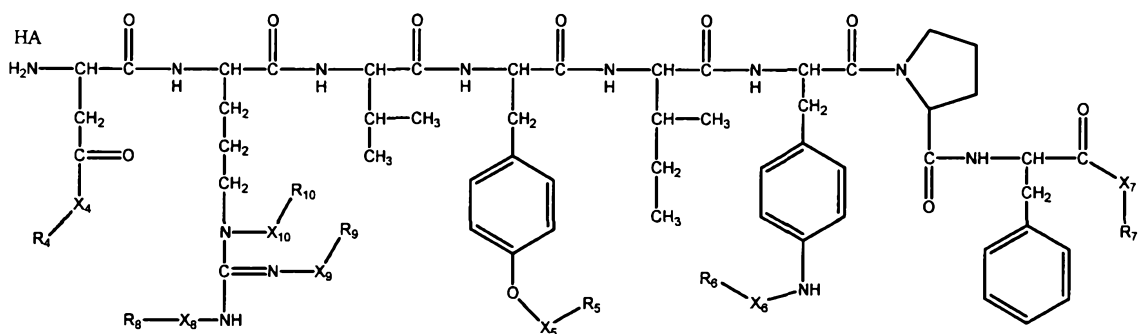
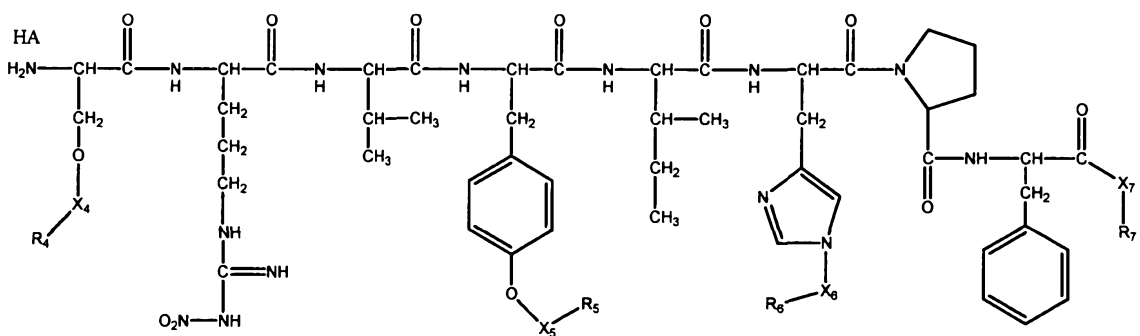
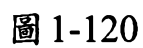
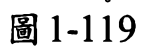
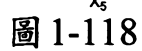


圖 1-116

圖 1-117
2



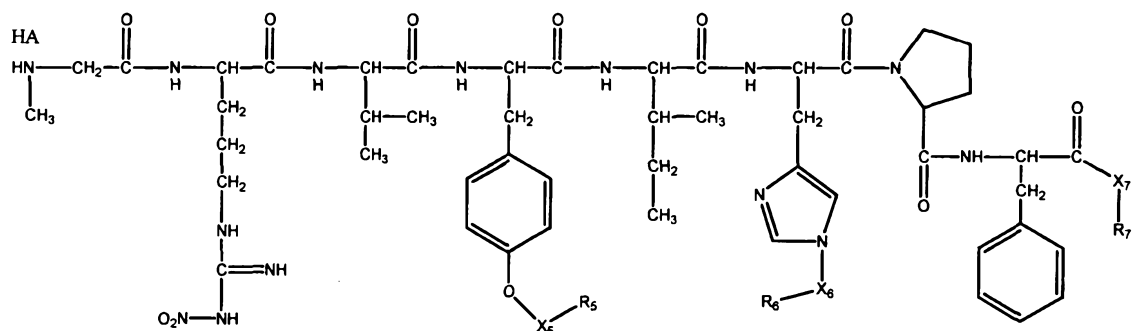
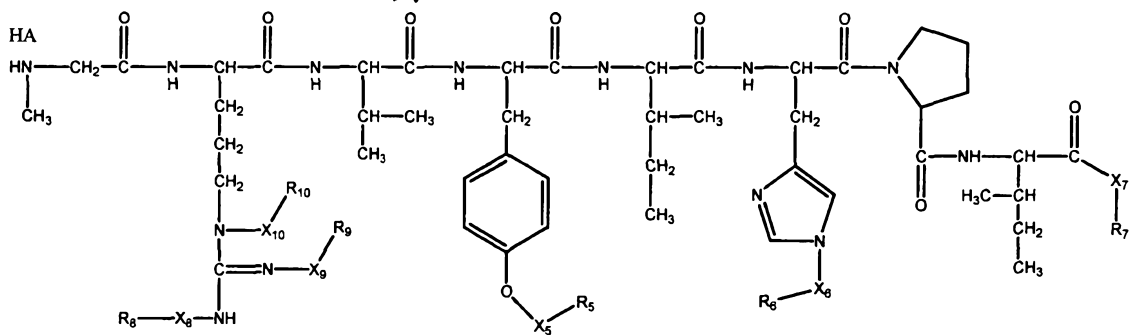
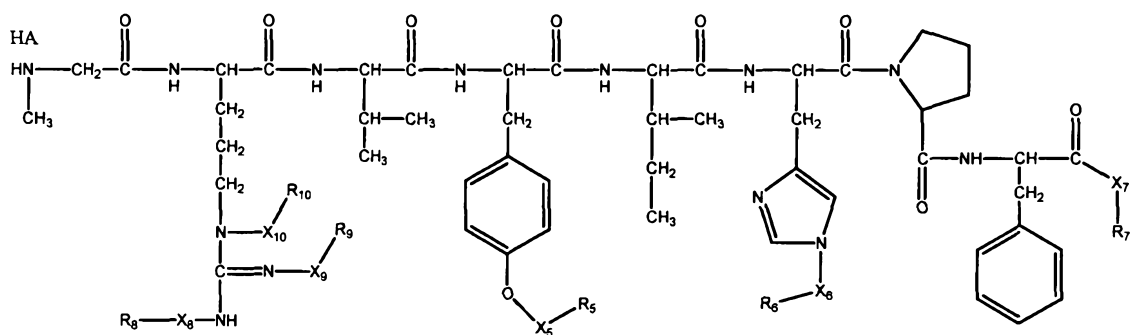


圖 1-121



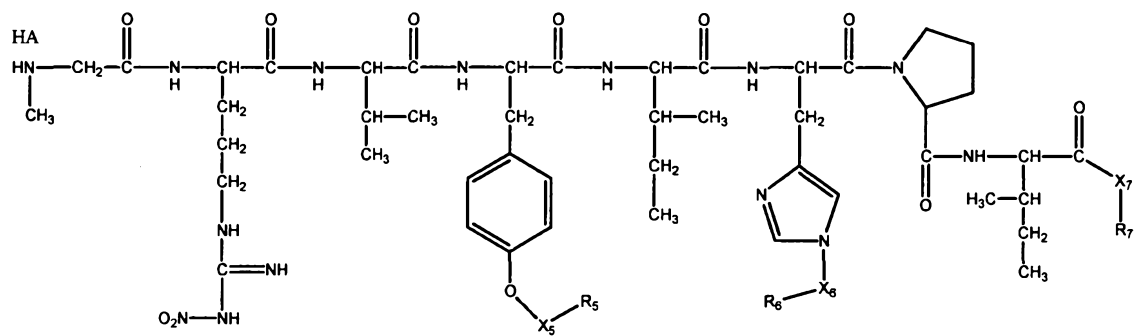


圖 1-124

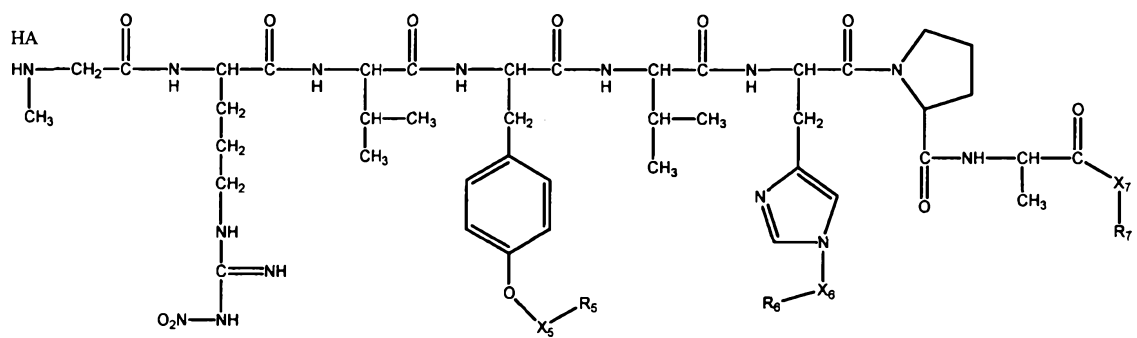


圖 1-125

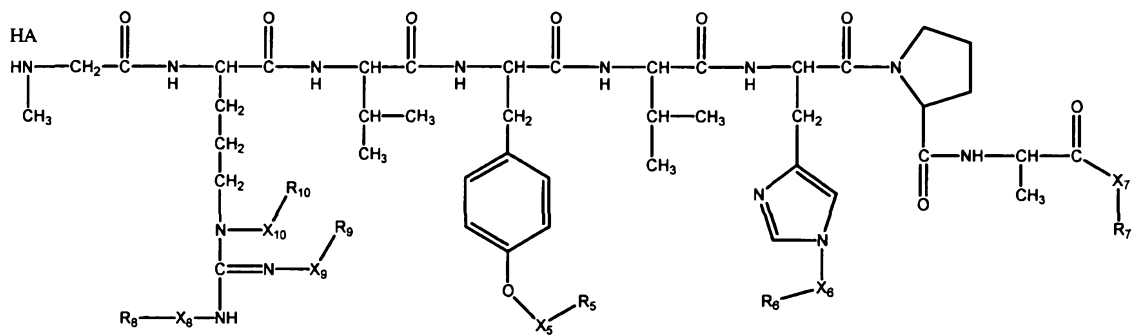


圖 1-126

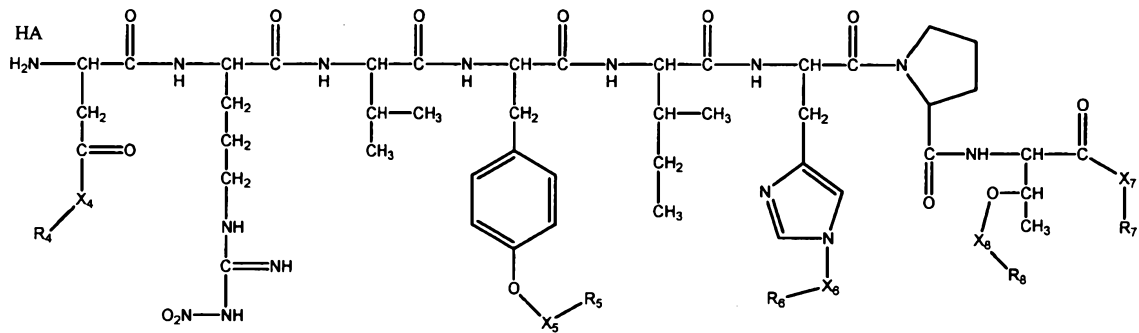


圖 1-127

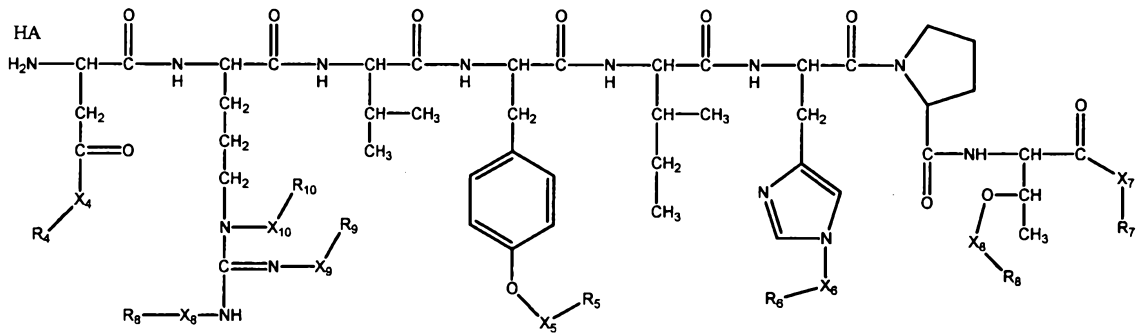


圖 1-128

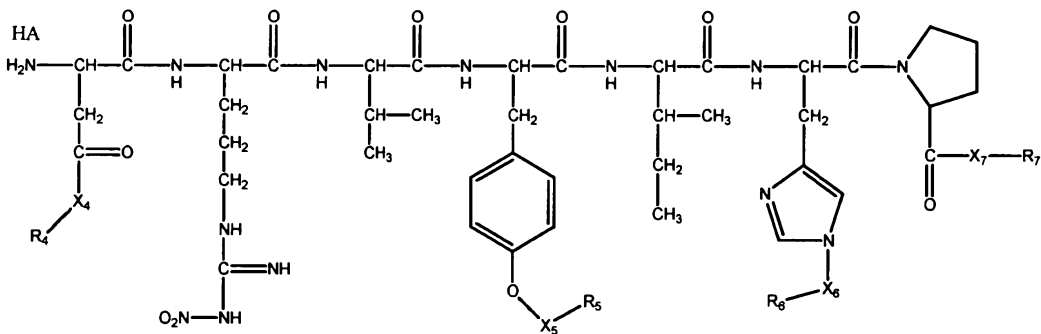


圖 1-129

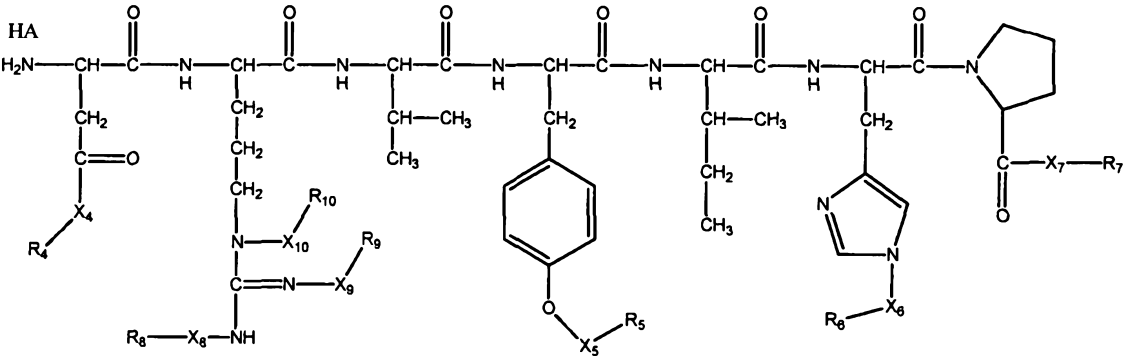


圖 1-130

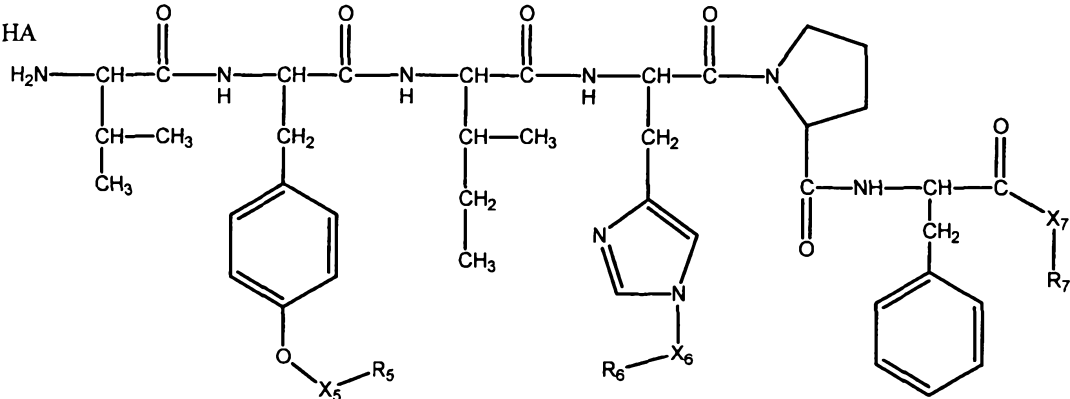


圖 1-131

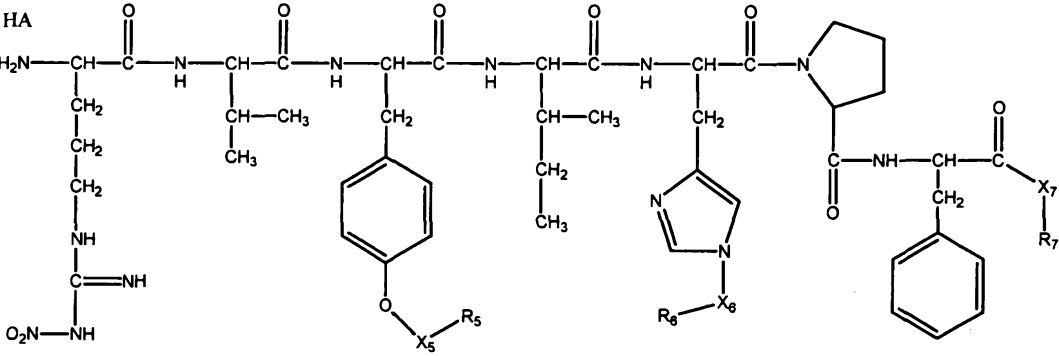


圖 1-132

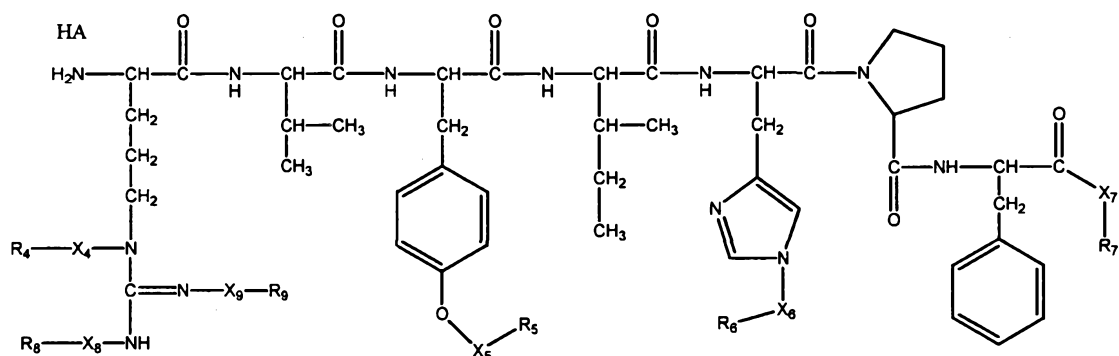


圖 1-133

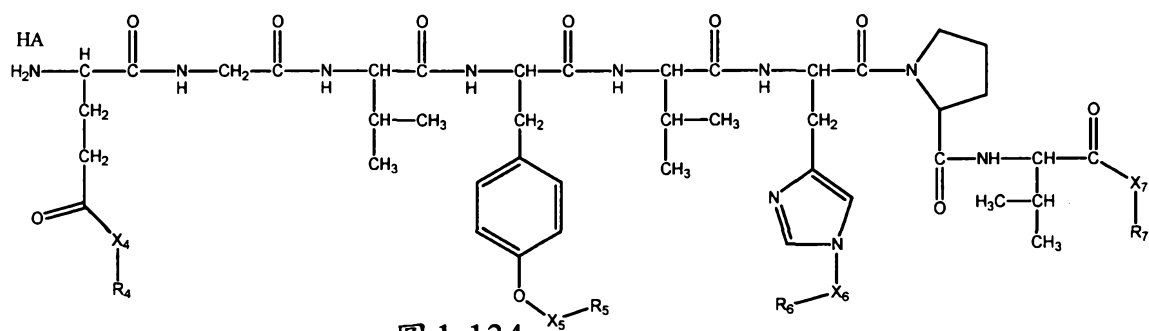


圖 1-134

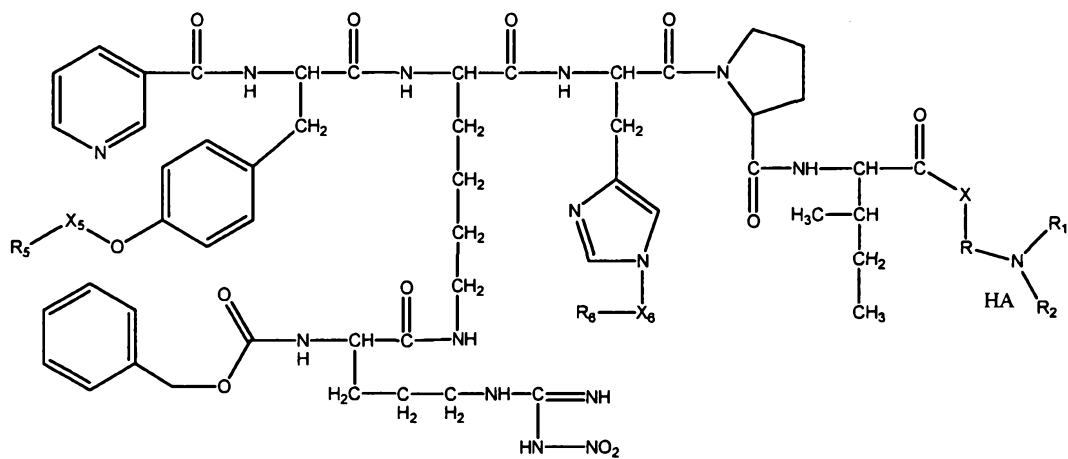


圖 1-135

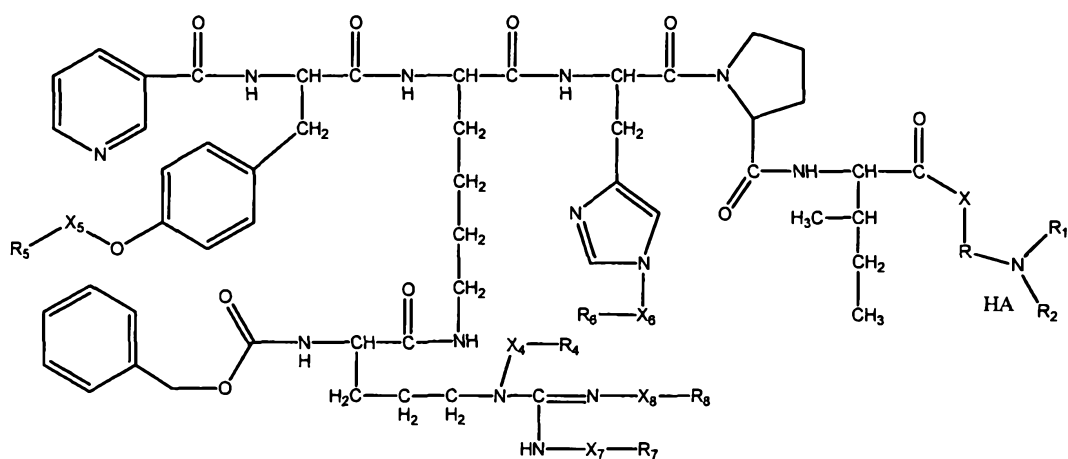


圖 1-136

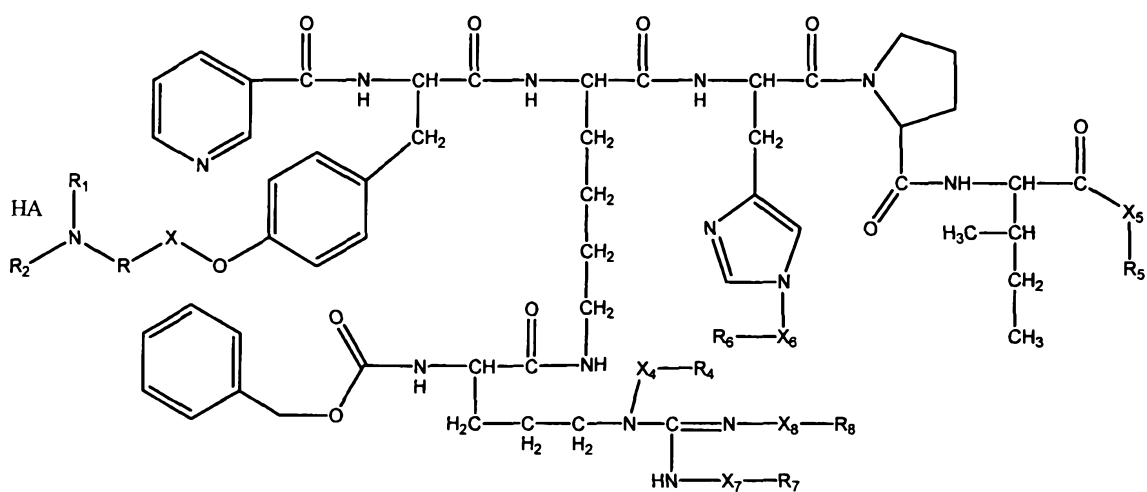


圖 1-137

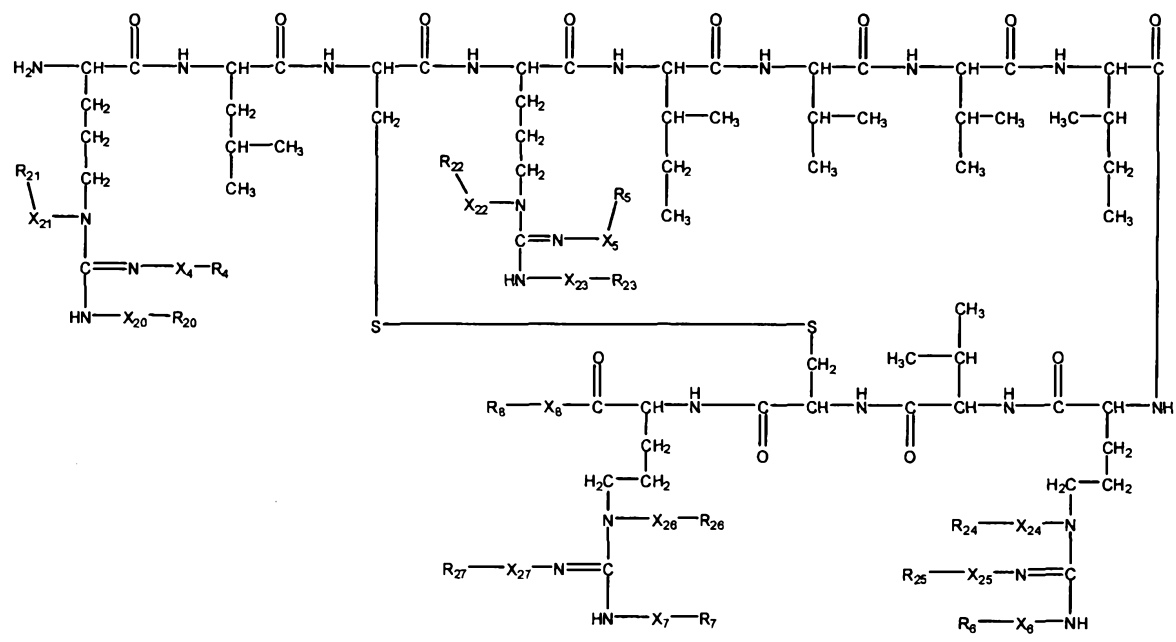


圖 1-138

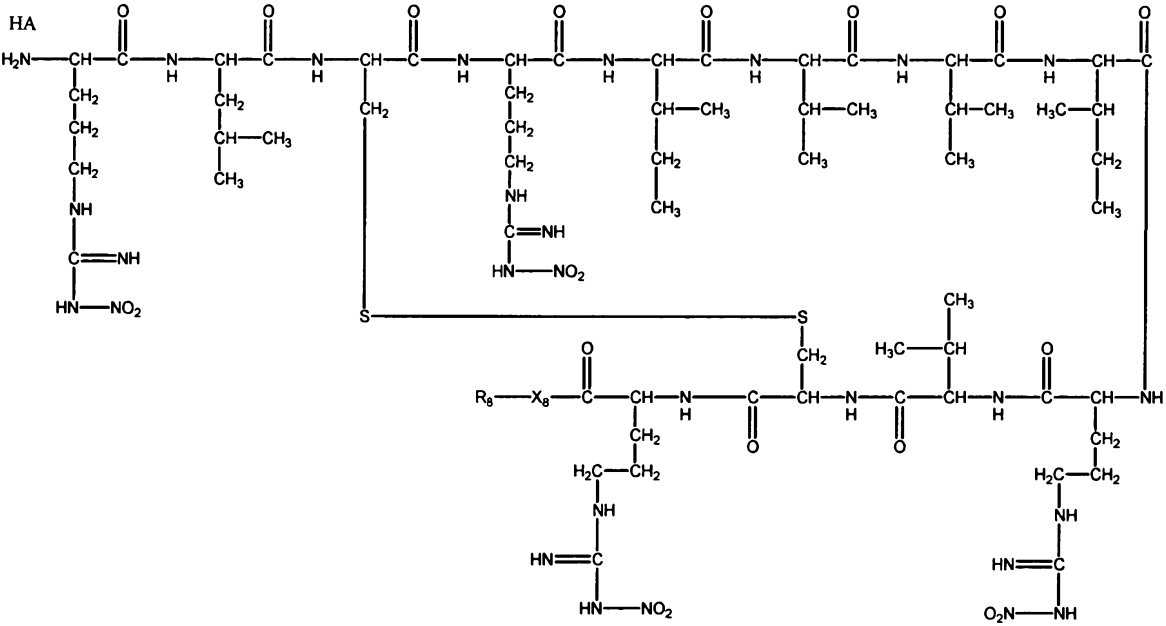
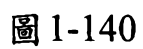


圖 1-139



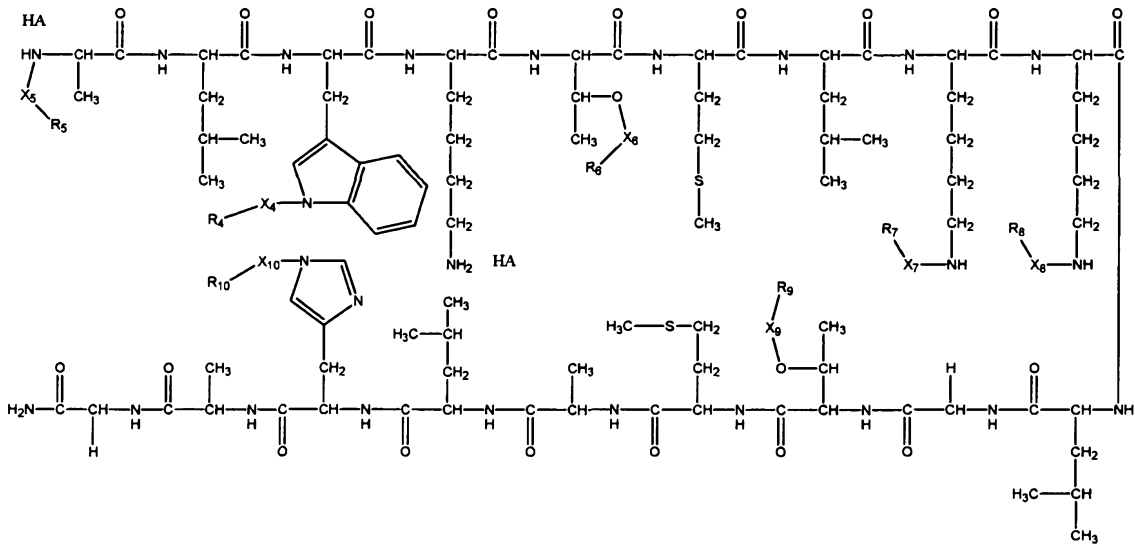


圖 1-141

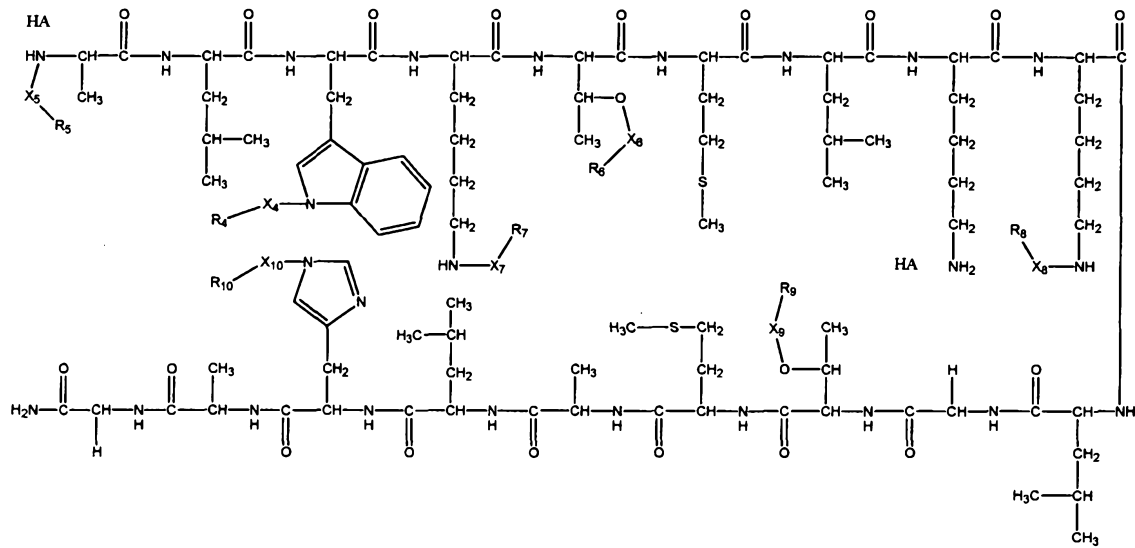
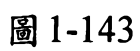


圖 1-142



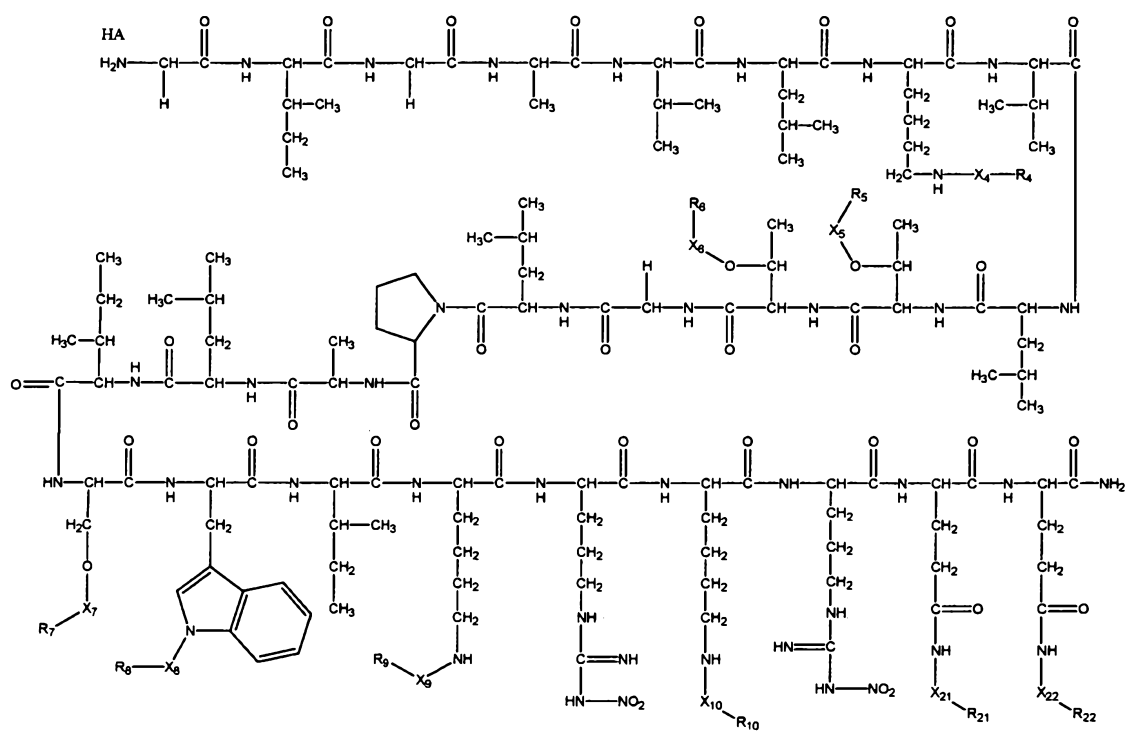
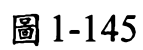


圖 1-144



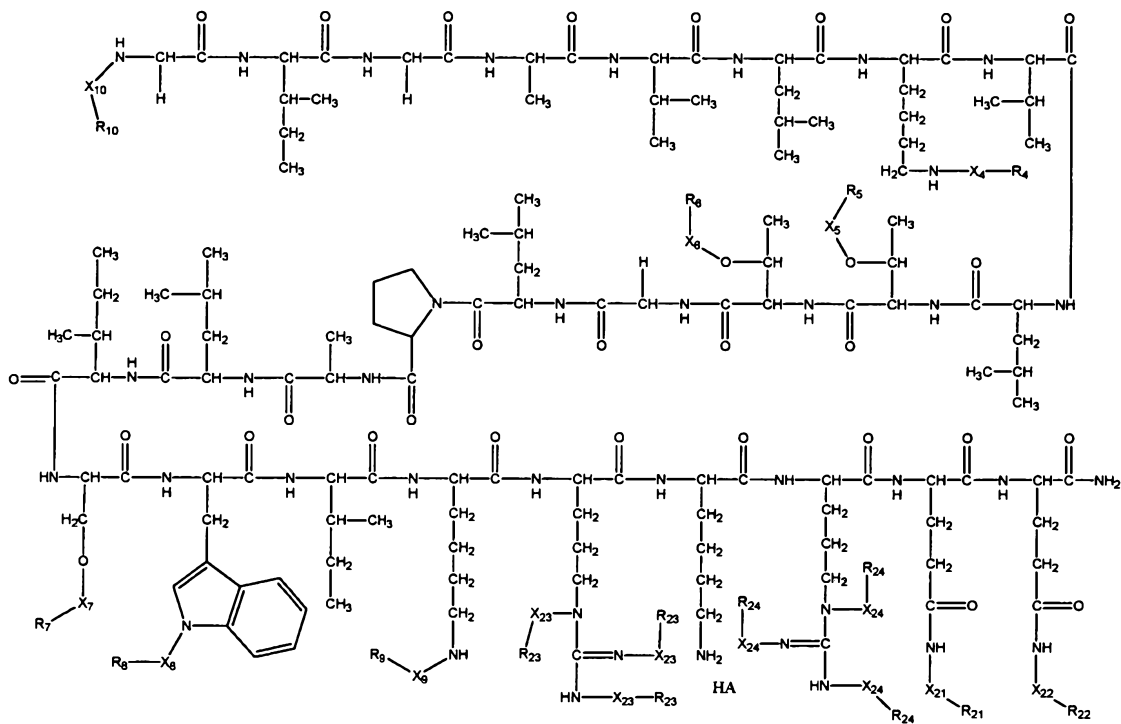


圖 1-146

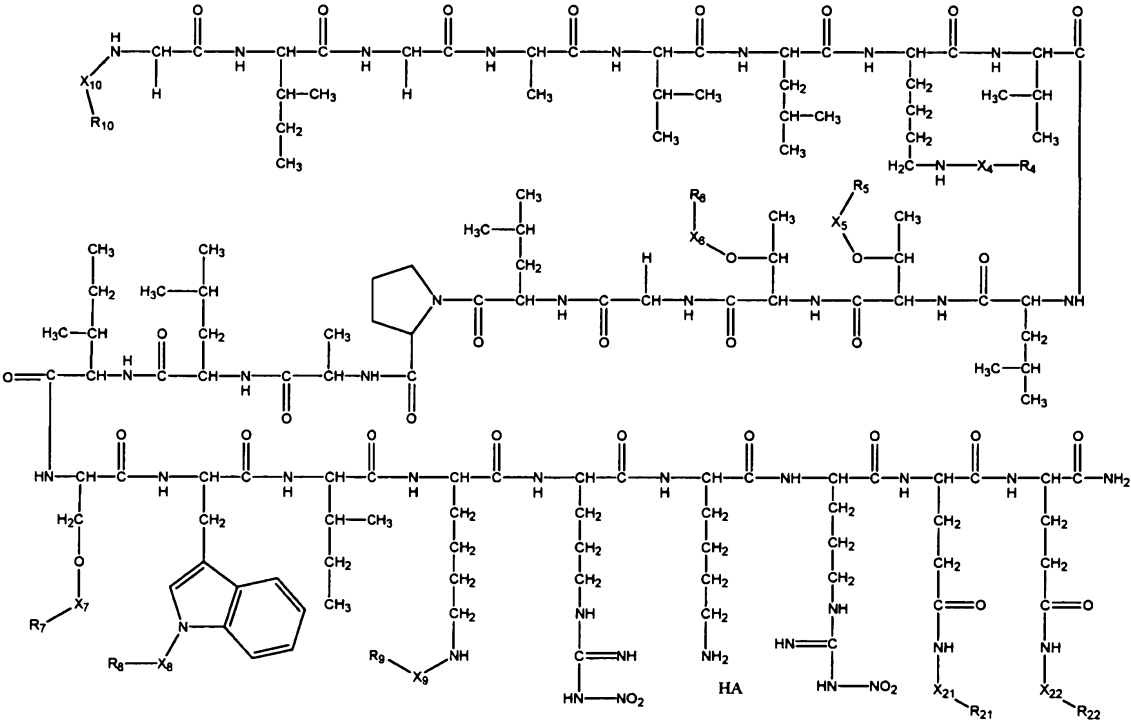


圖 1-147

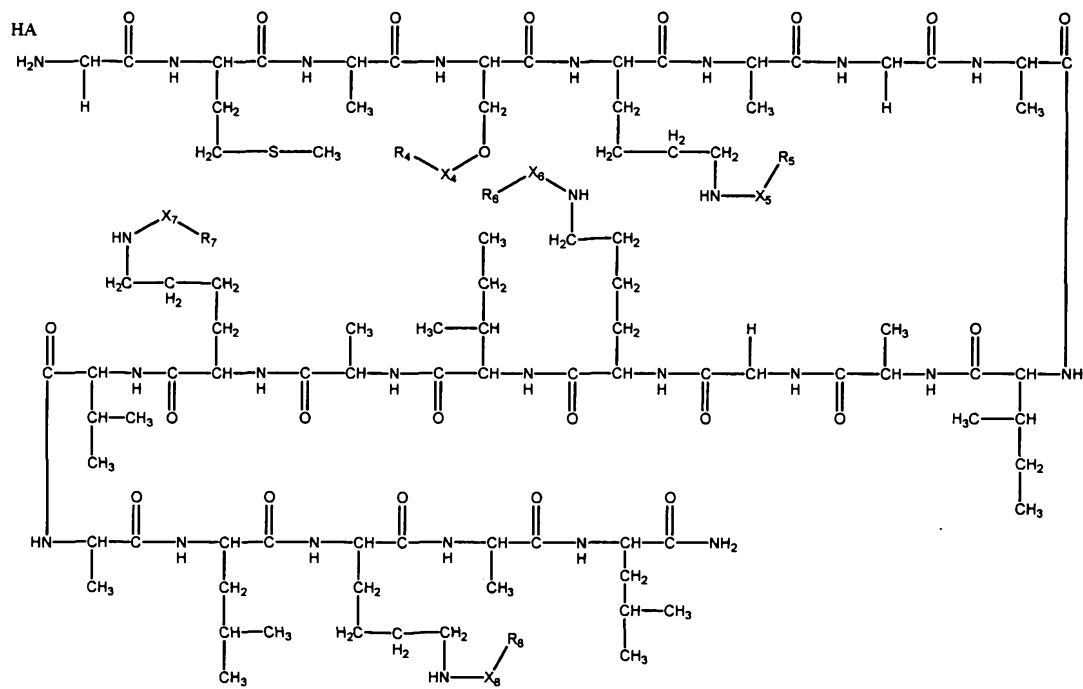


圖 1-148

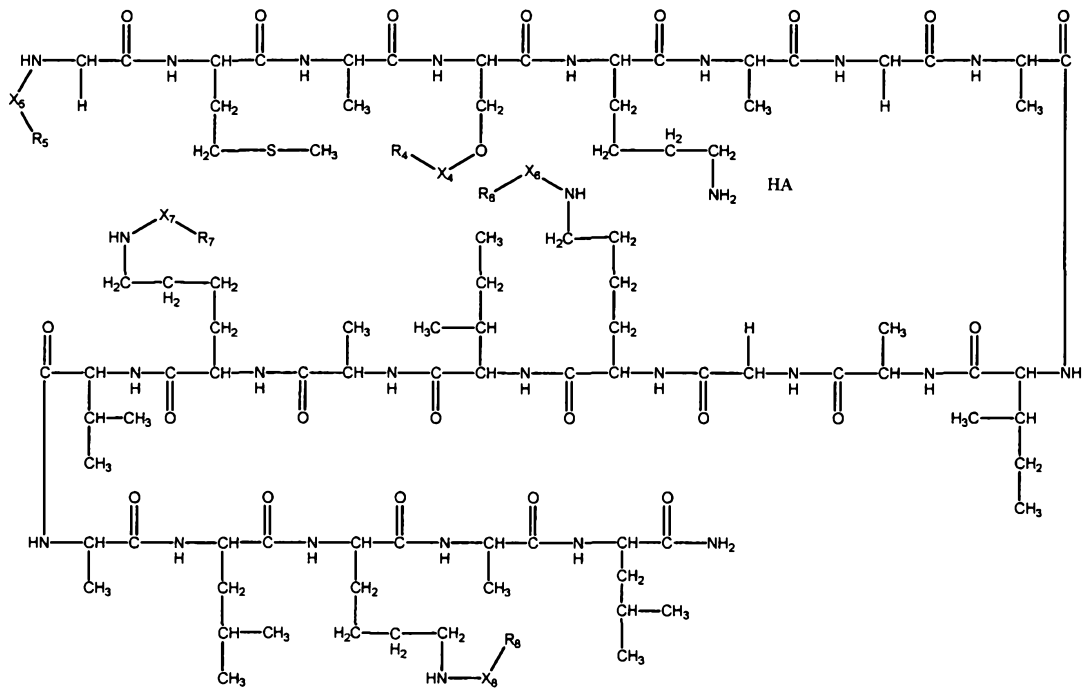


圖 1-149

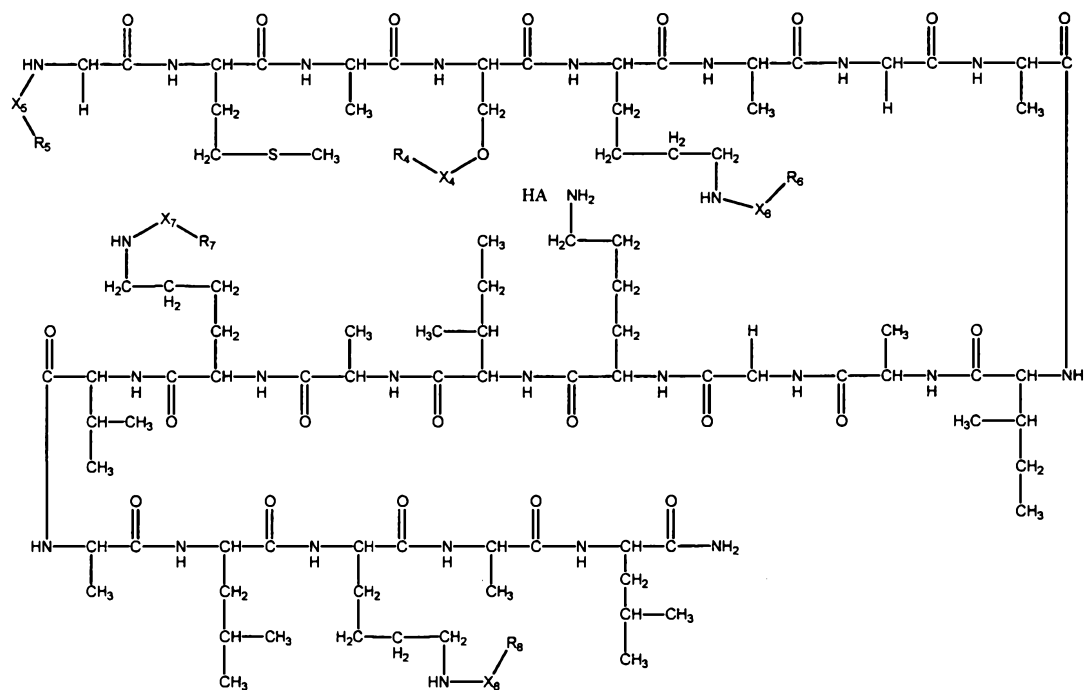


圖 1-150

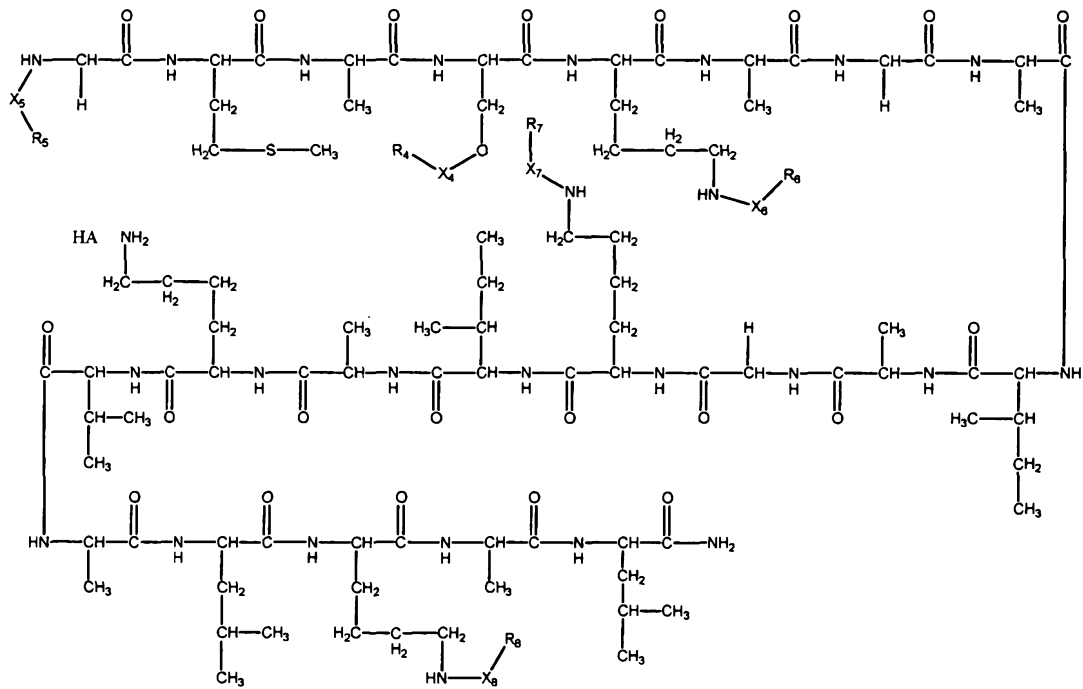


圖 1-151

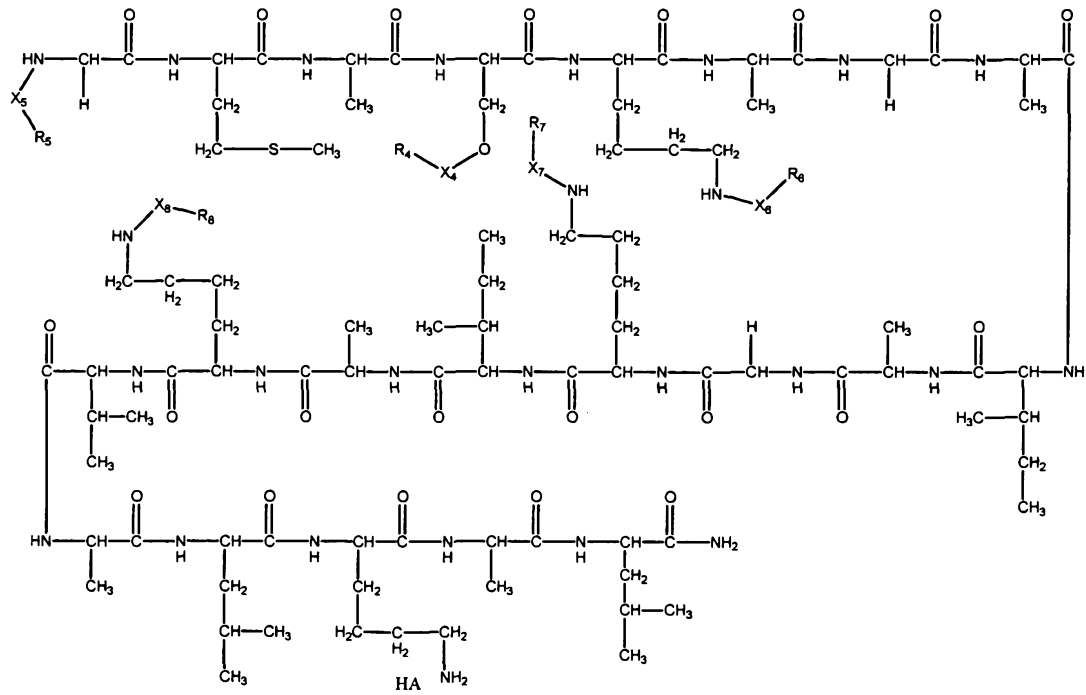


圖 1-152

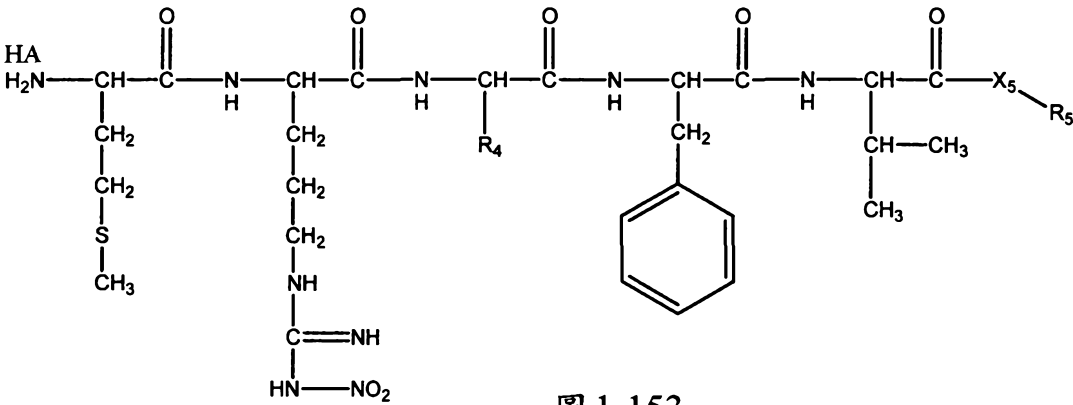


圖 1-153

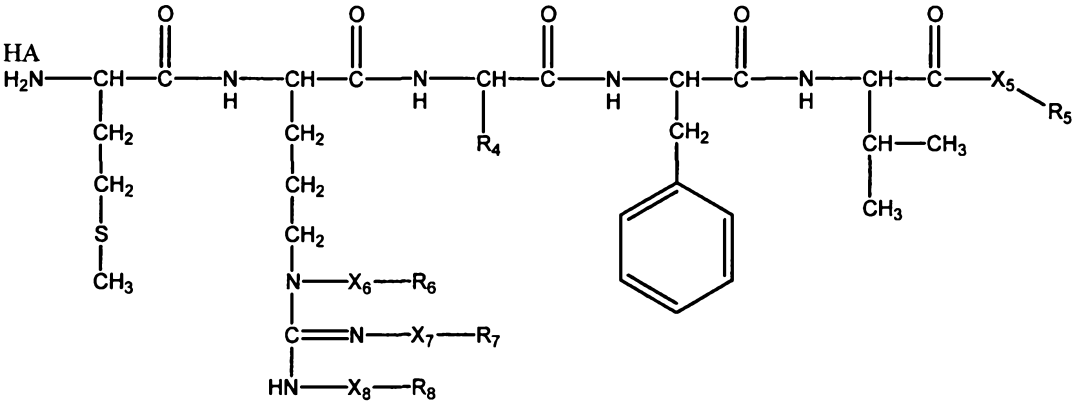


圖 1-154

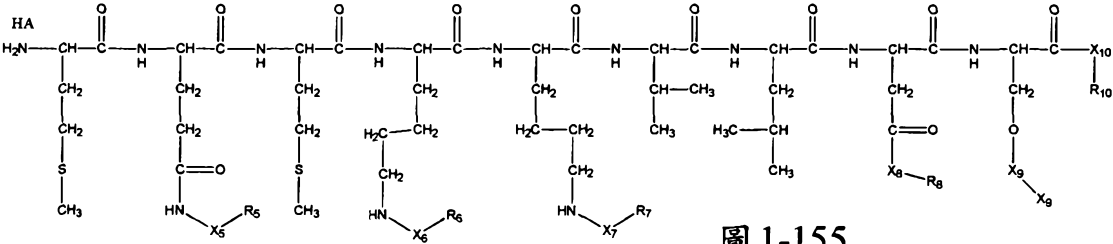


圖 1-155

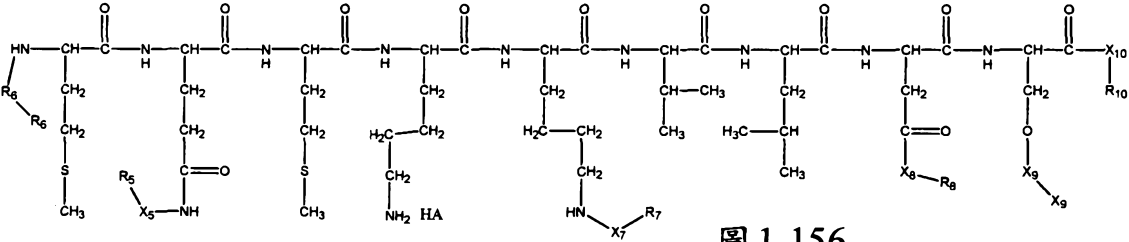


圖 1-156

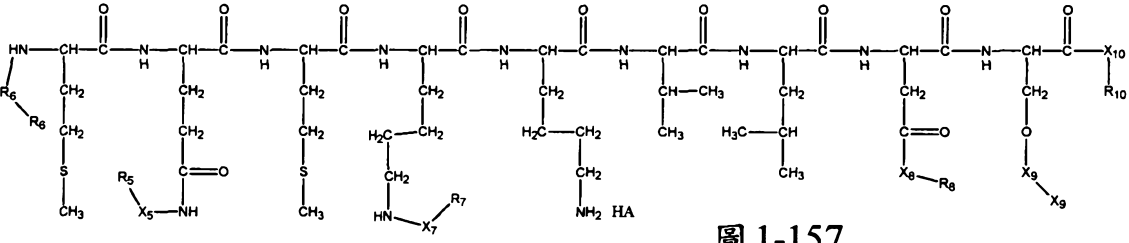


圖 1-157

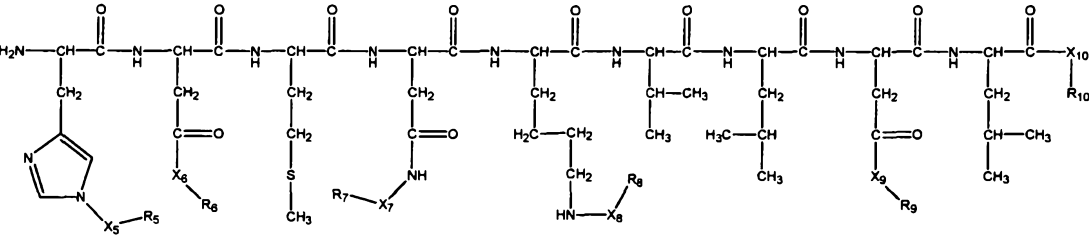


圖 1-158

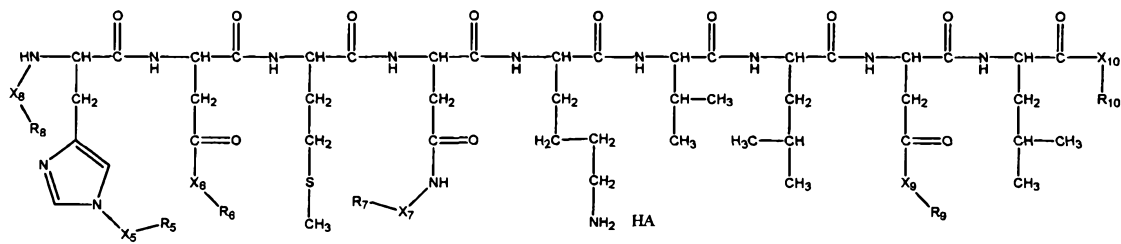


圖 1-159

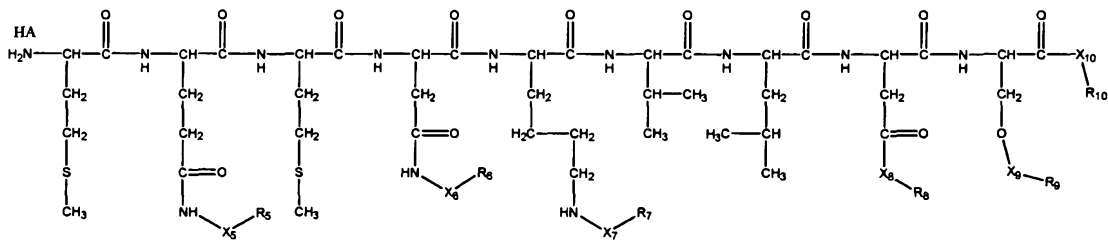


圖 1-160

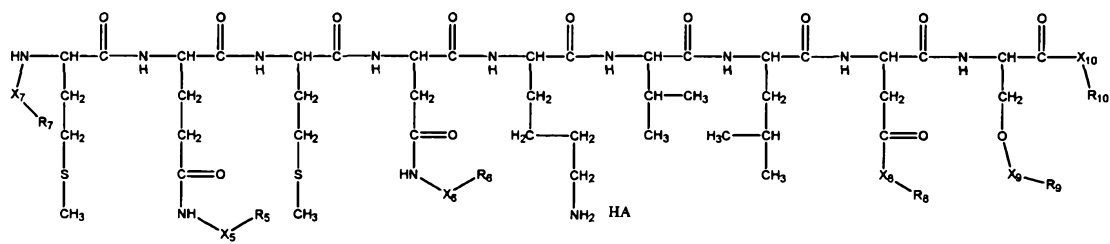


圖 1-161

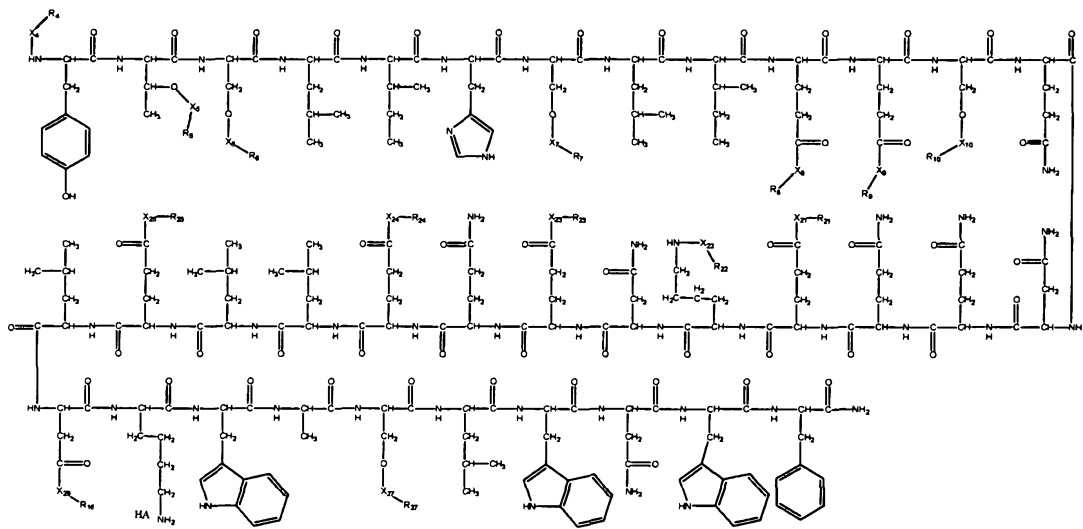


圖 1-162

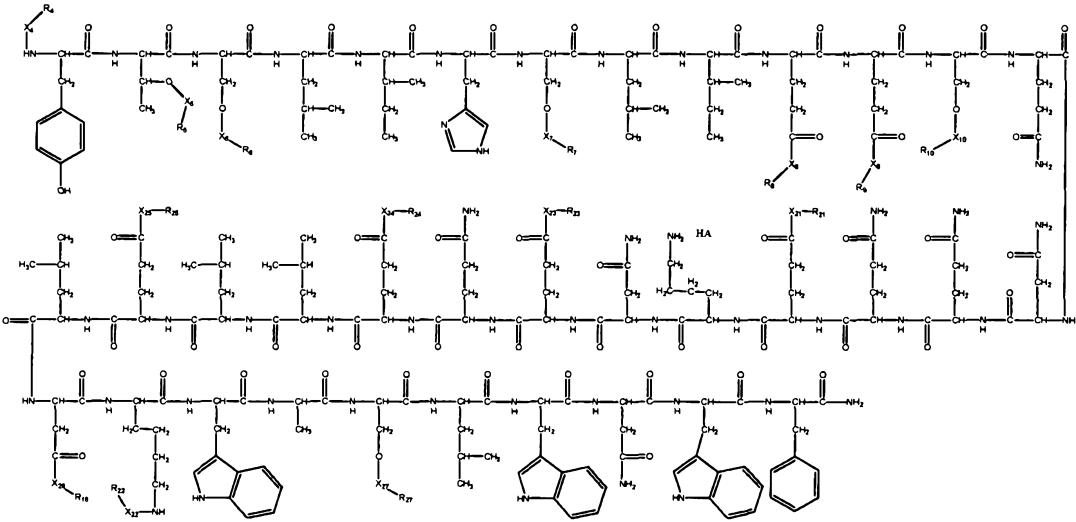


圖 1-163

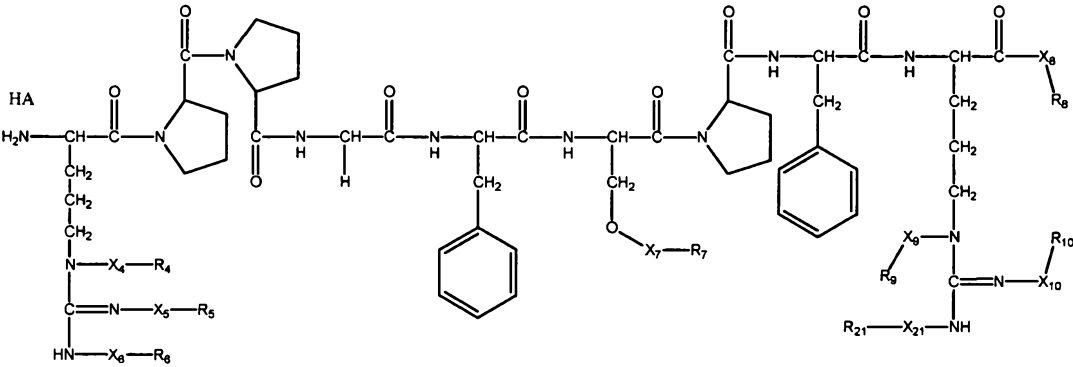


圖 1-164

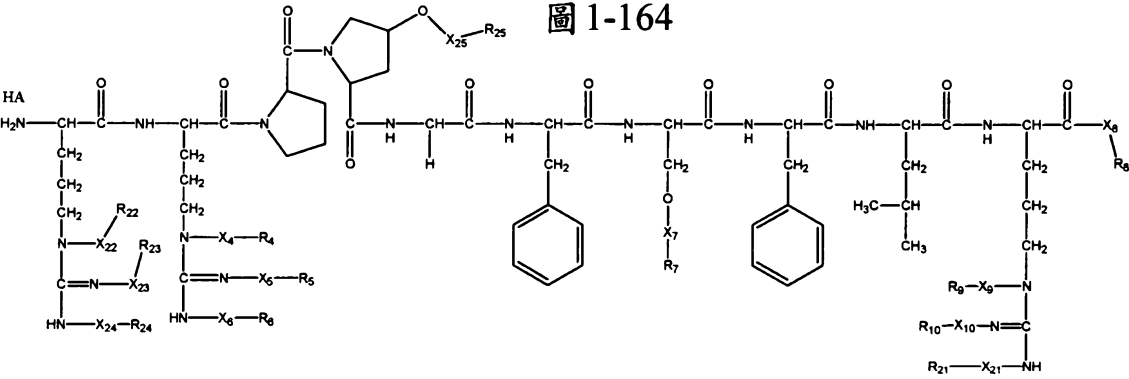


圖 1-165

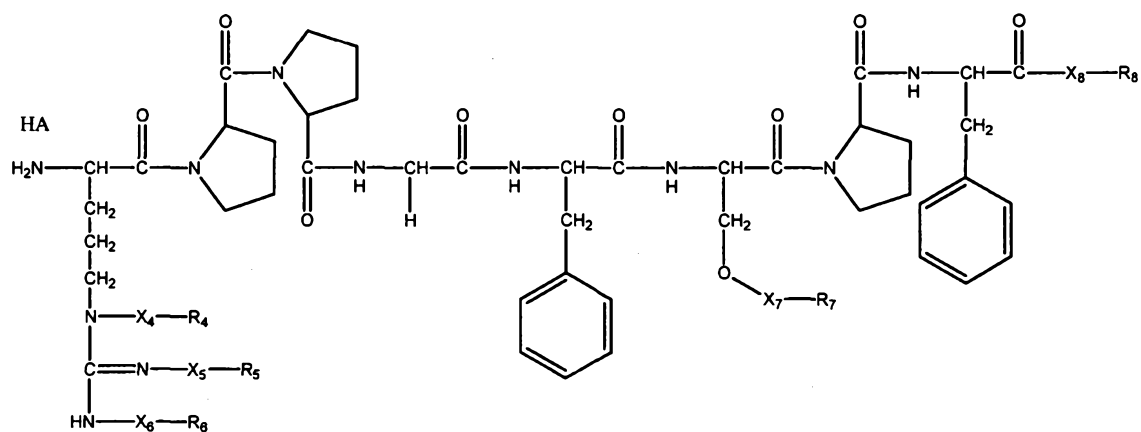


圖 1-166

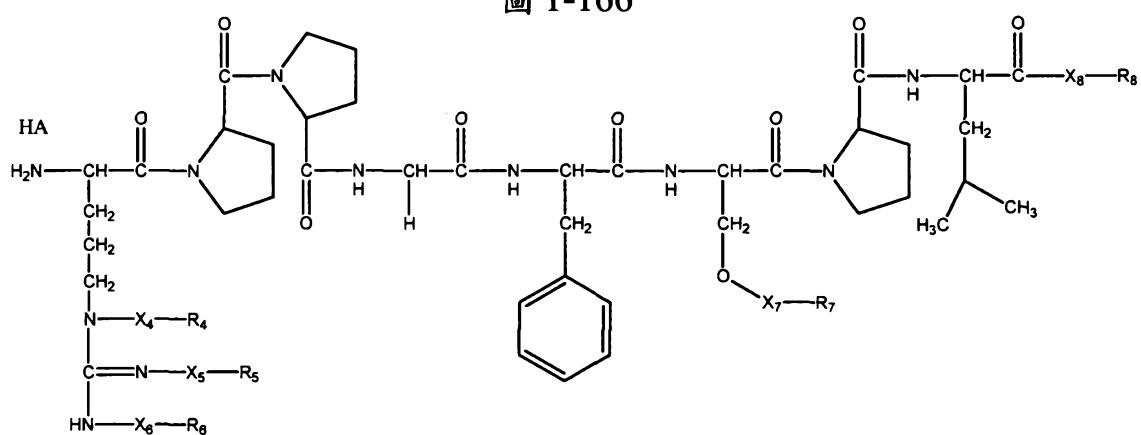
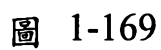
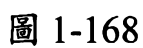


圖 1-167



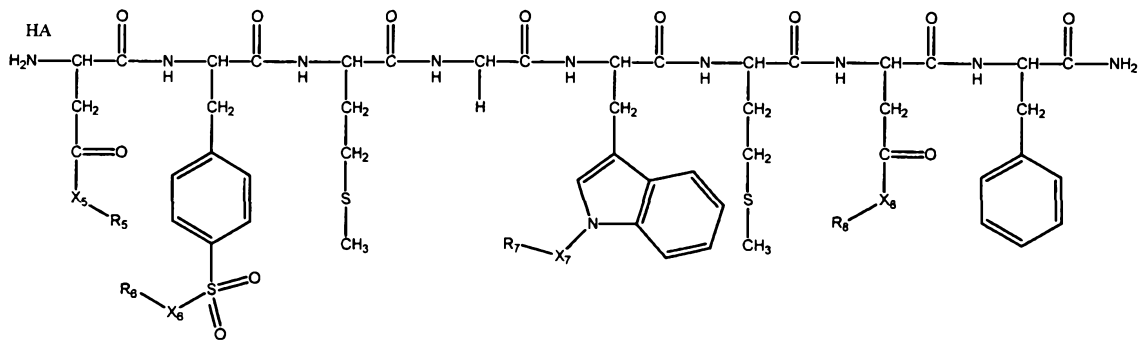


圖 1-170

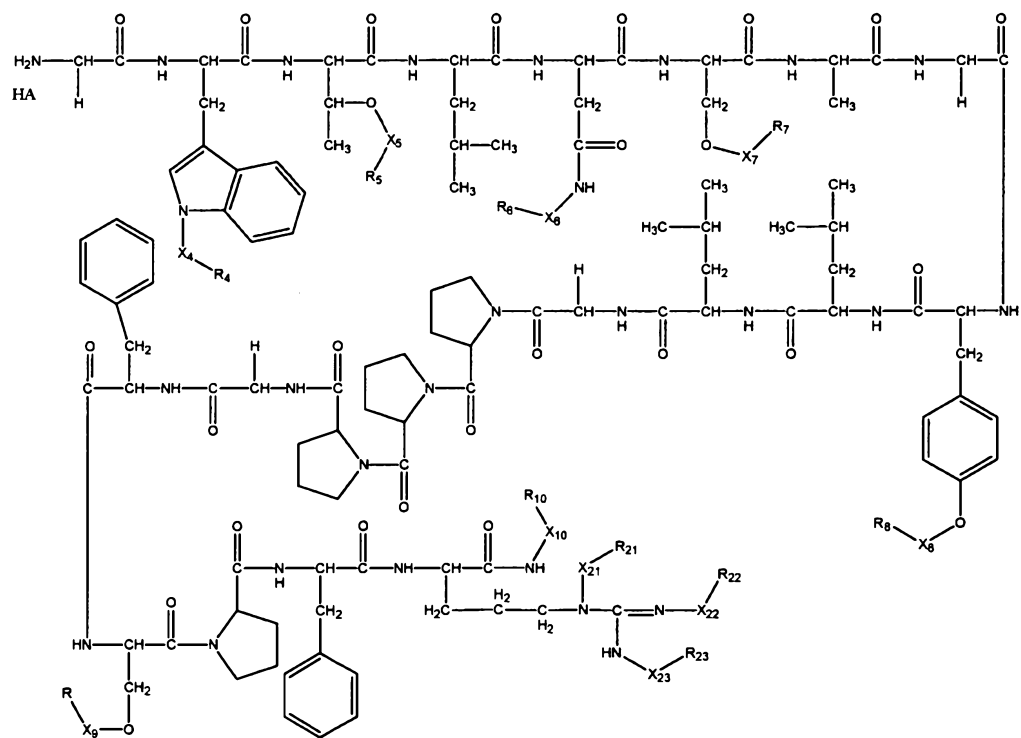
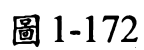


圖 1-171



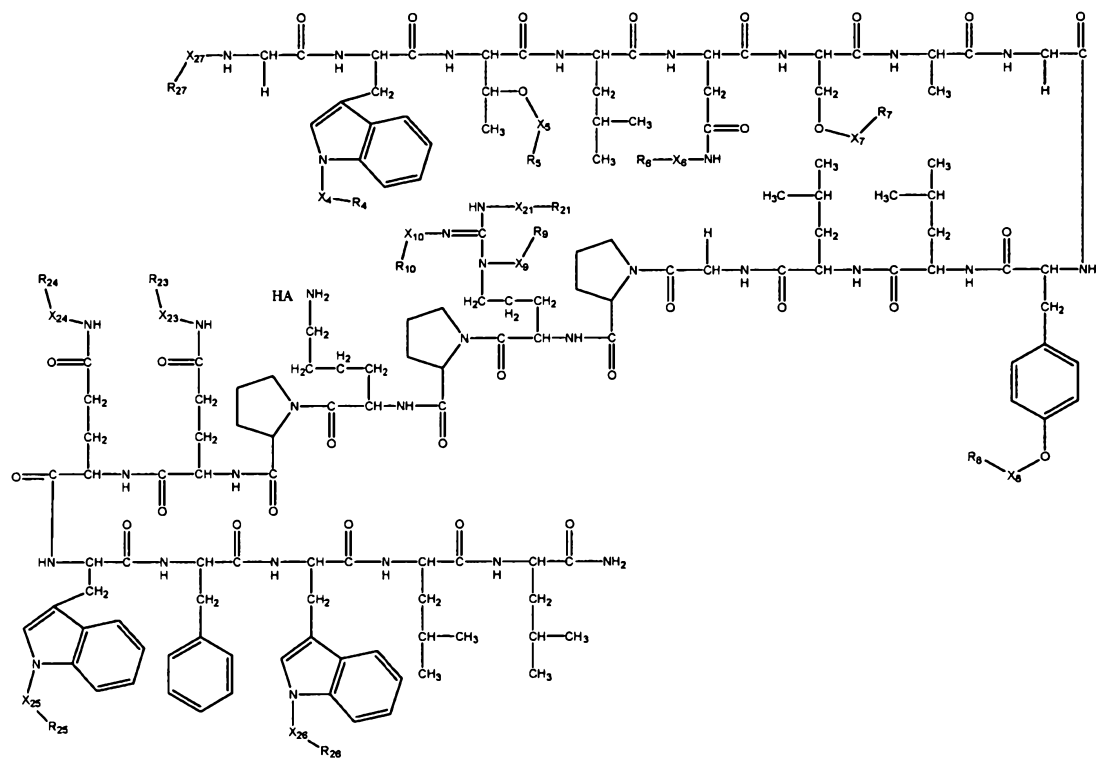


圖 1-173

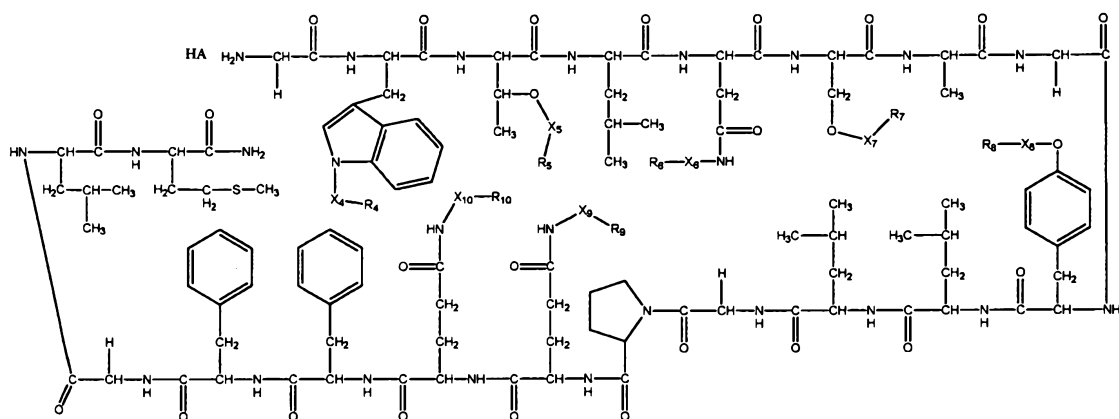


圖 1-174

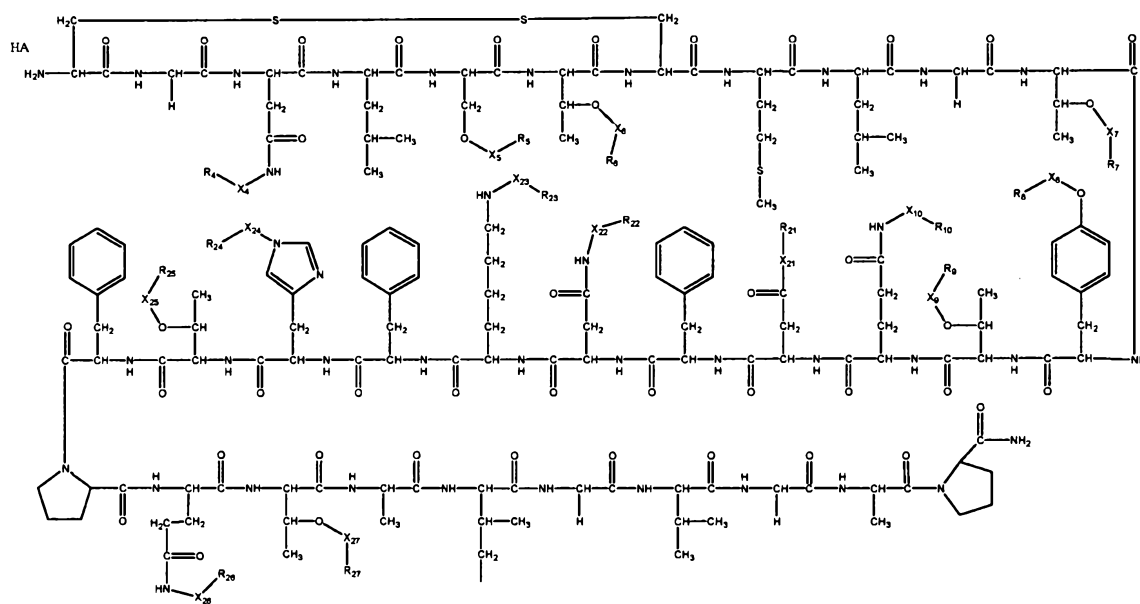


圖 1-175

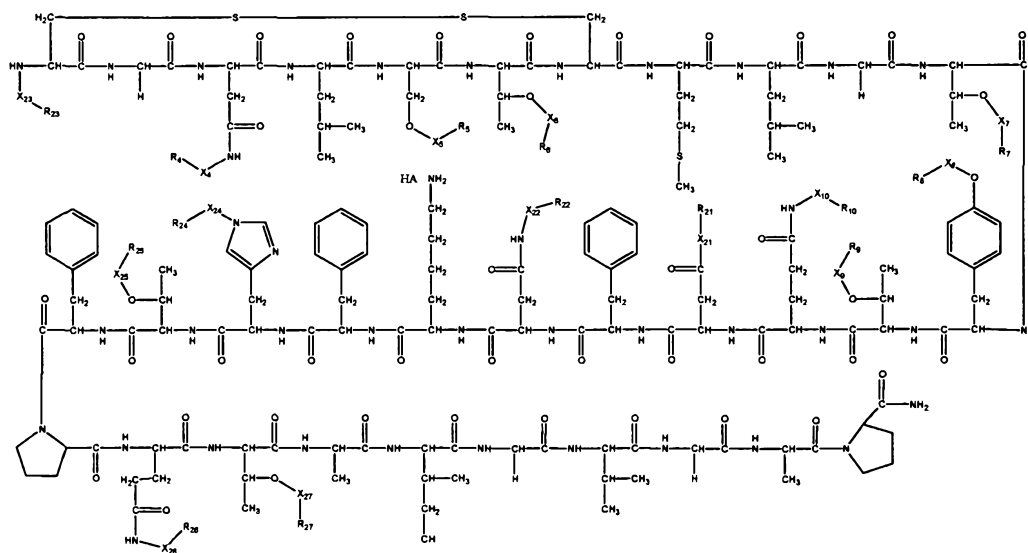


圖 1-176

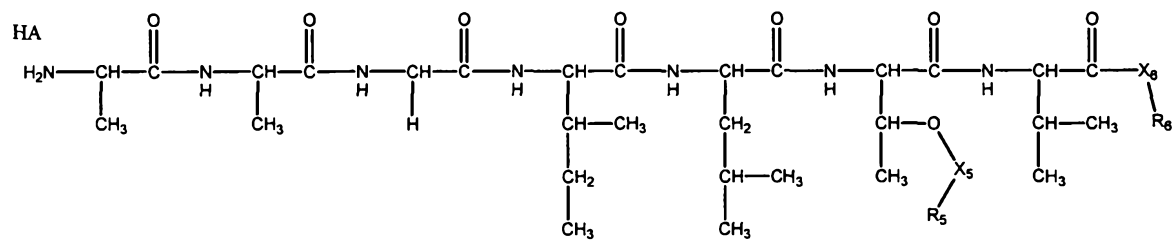


圖 1-177

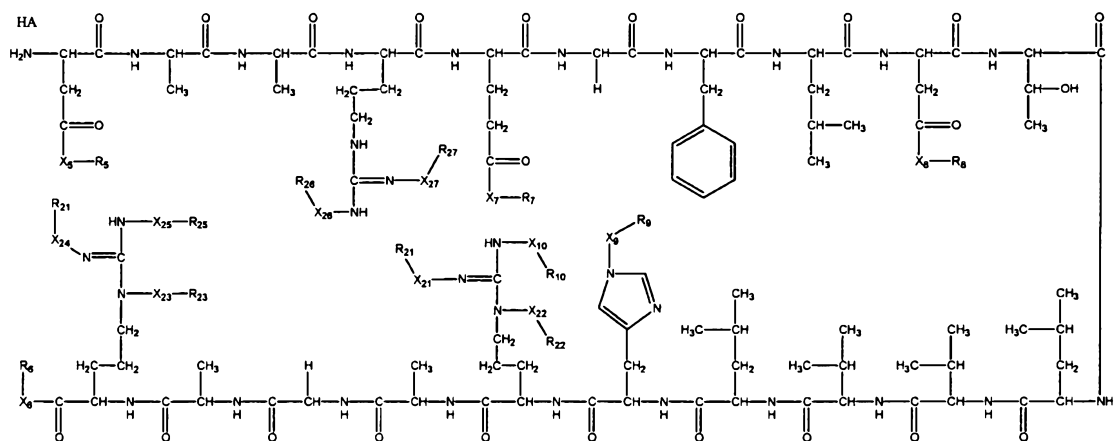


圖 1-178

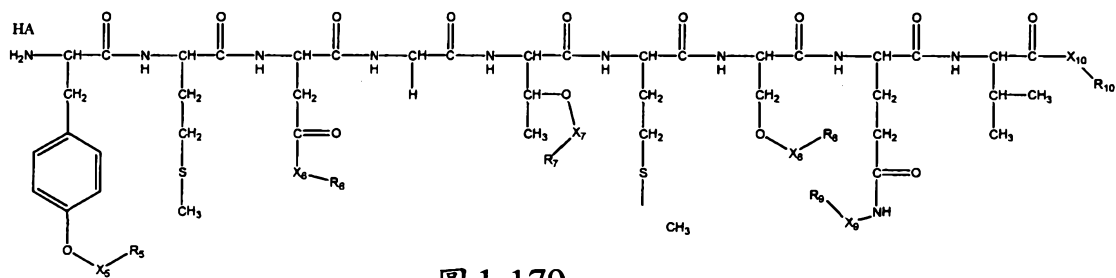


圖 1-179

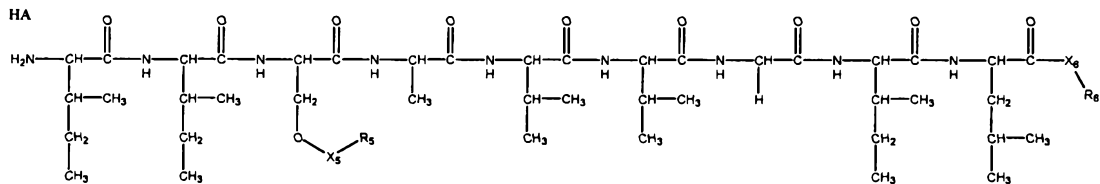
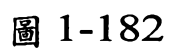
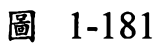


圖 1-180



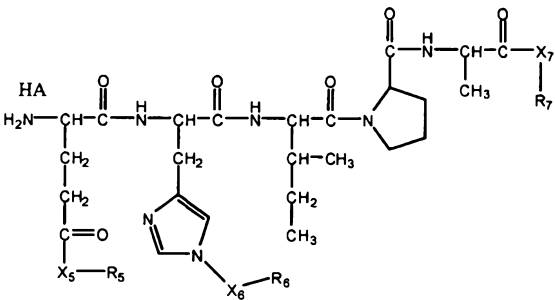


圖 1-183

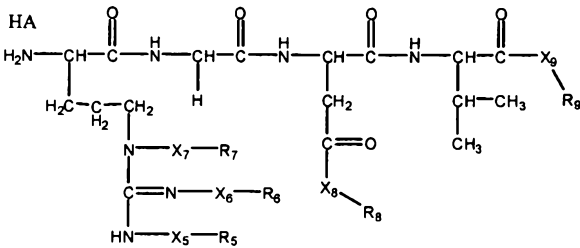


圖 1-184

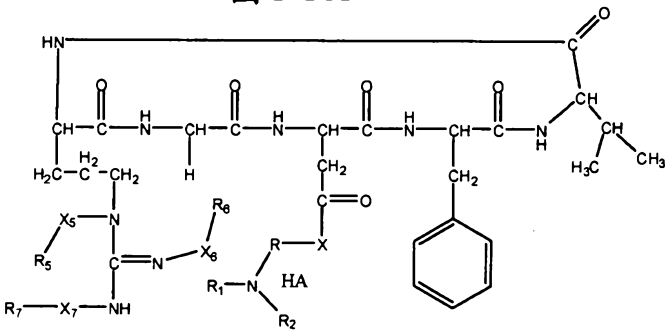


圖 1-185

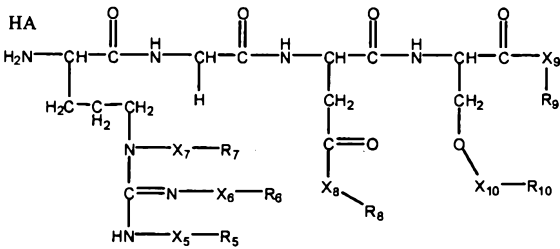


圖 1-186

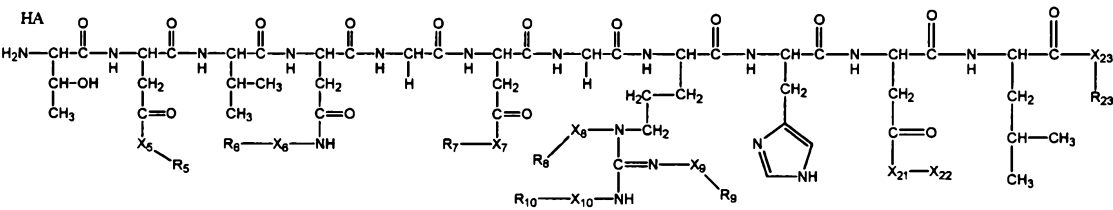


圖 1-187

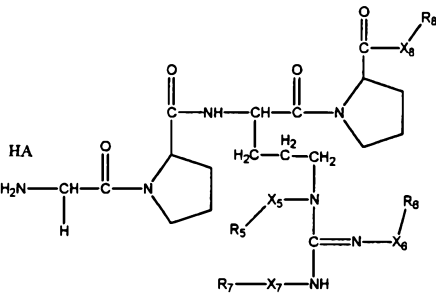


圖 1-188

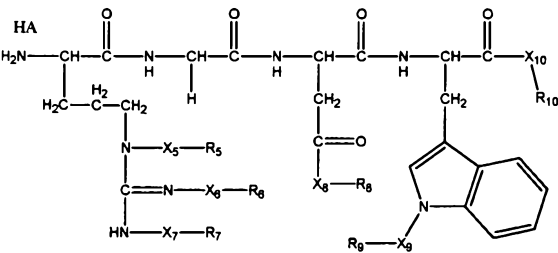


圖 1-189

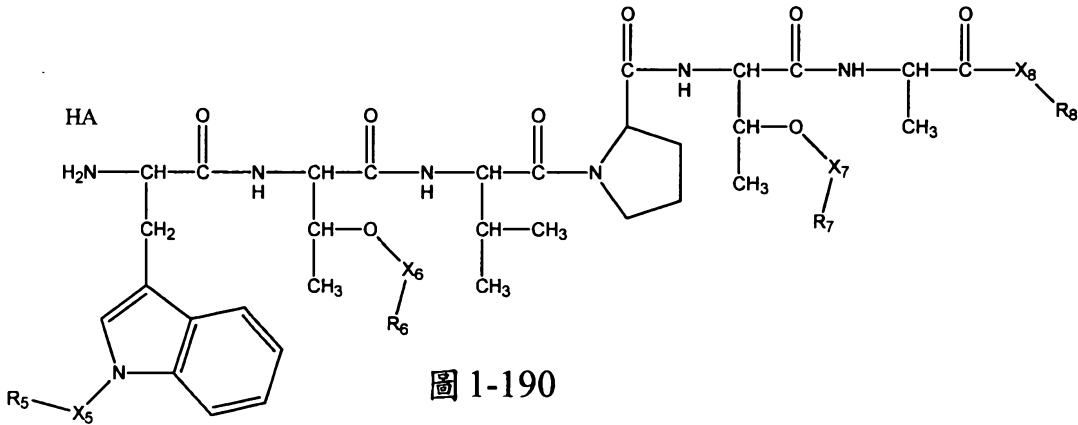


圖 1-190

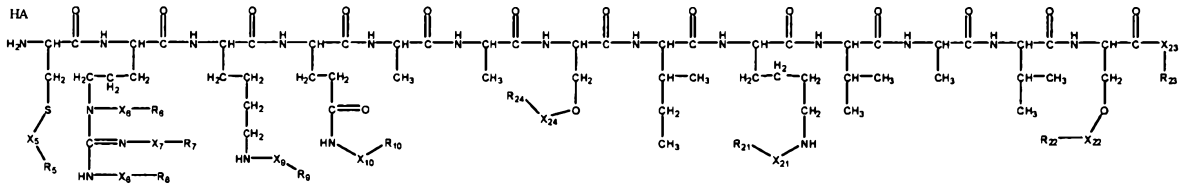


圖 1-191

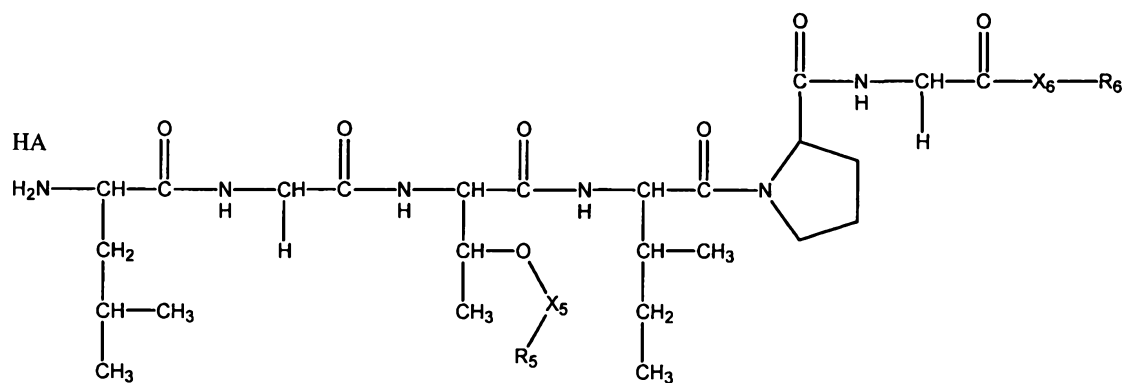


圖 1-192

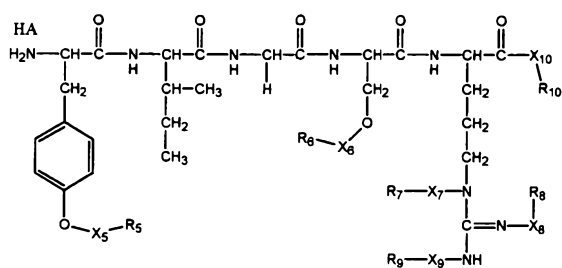


圖 1-193

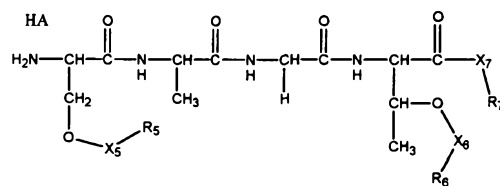


圖 1-194

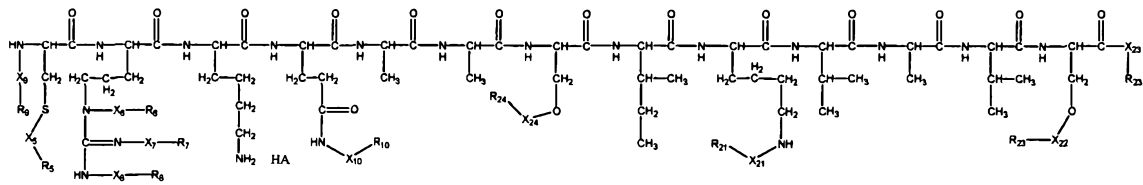
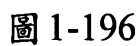


圖 1-195



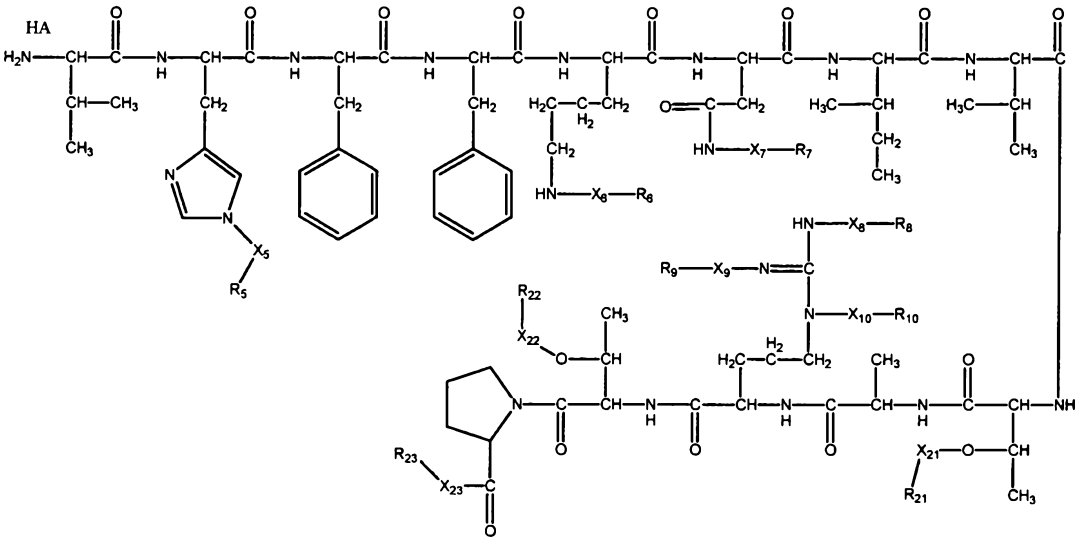


圖 1-197

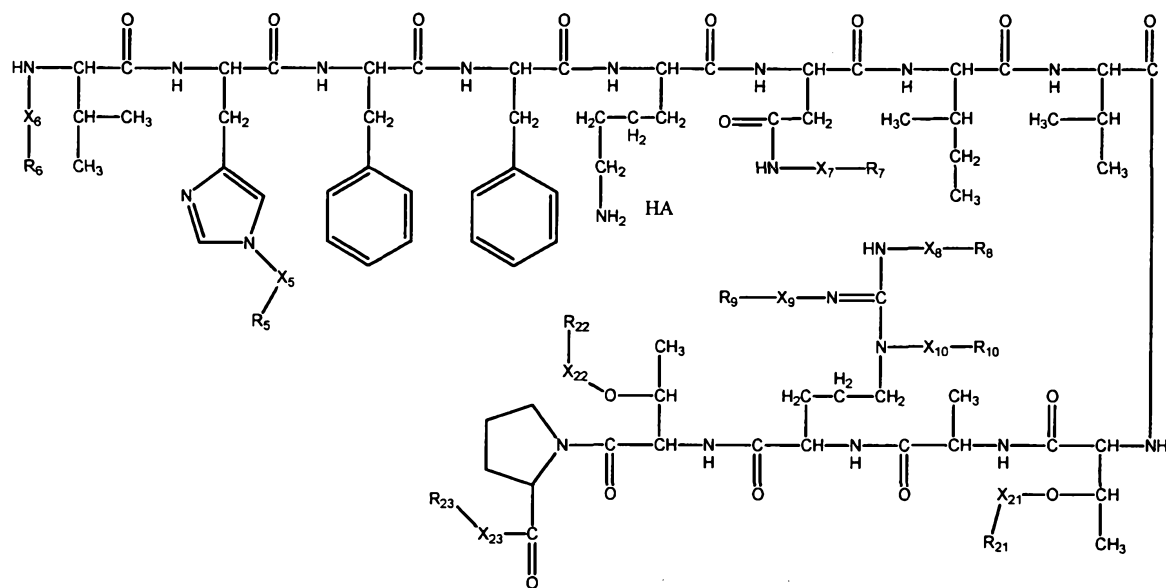
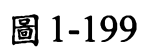


圖 1-198



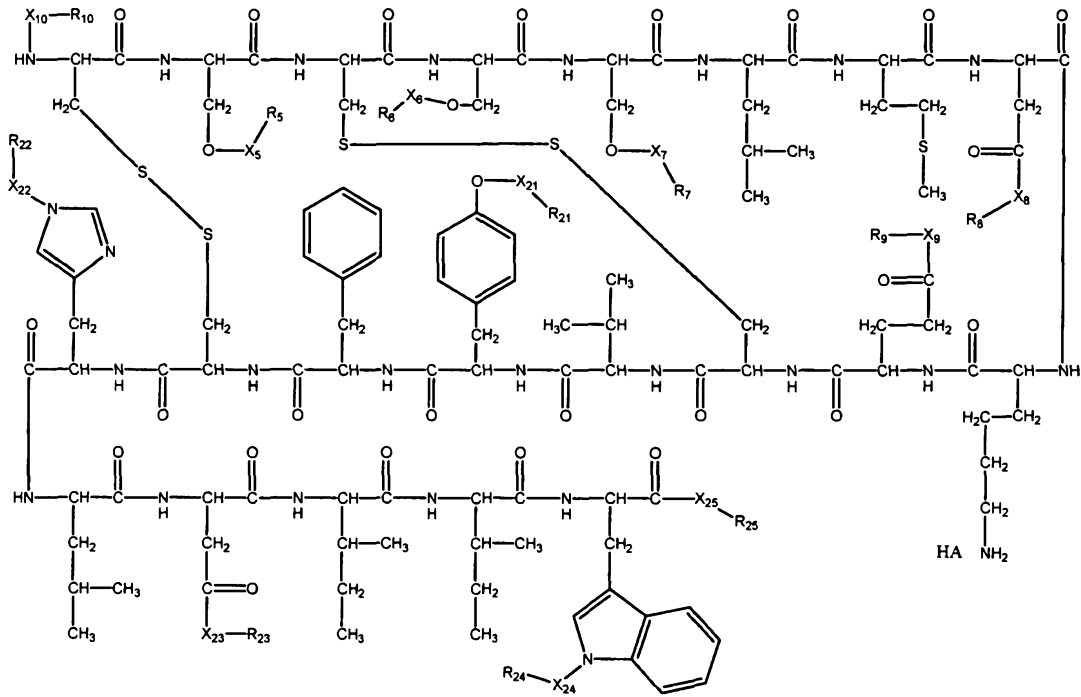


圖 1-200

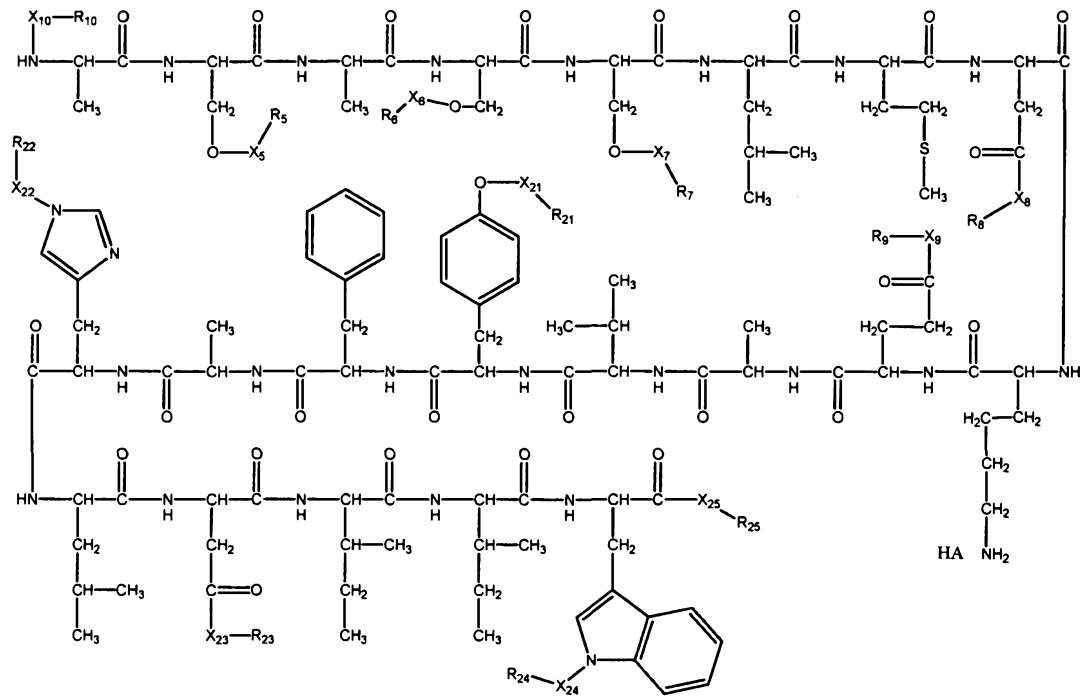


圖 1-201

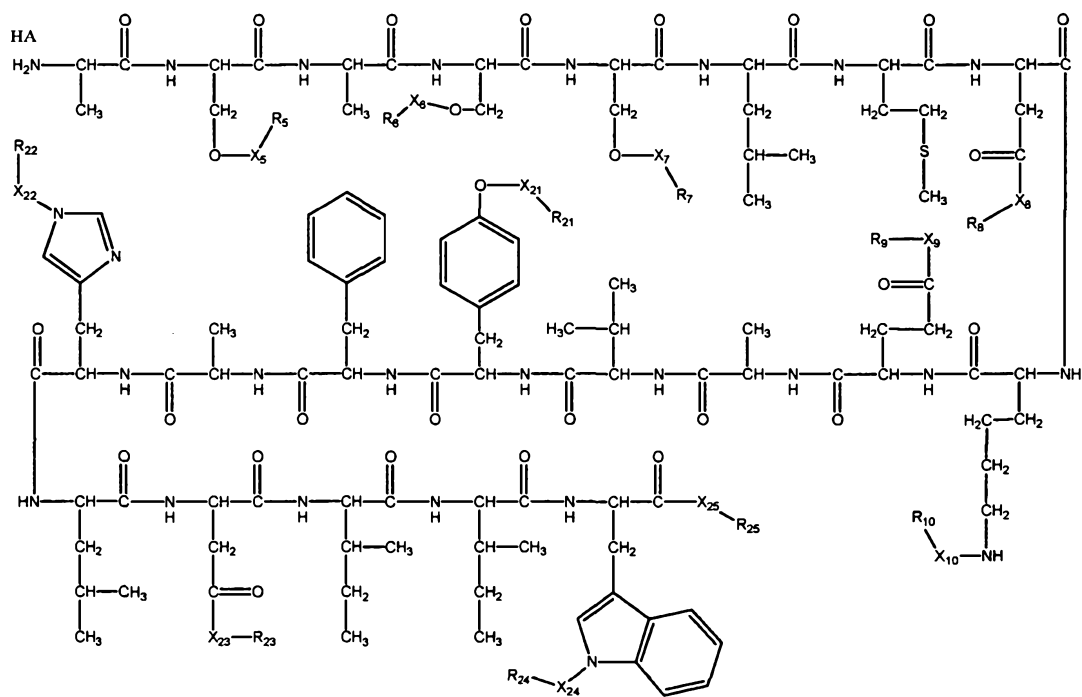
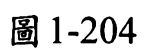
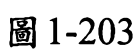


圖 1-202



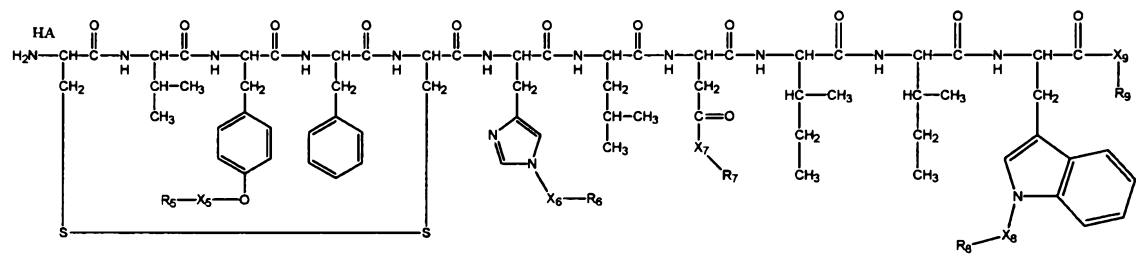


圖 1-205

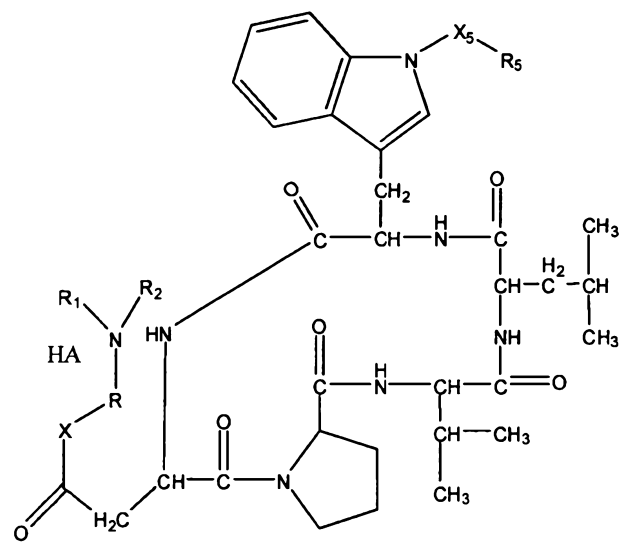


圖 1-206

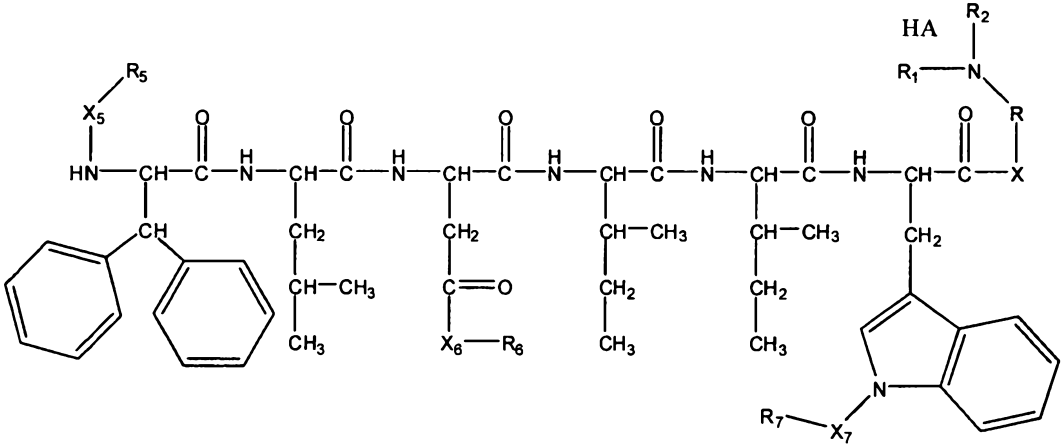


圖 1-207

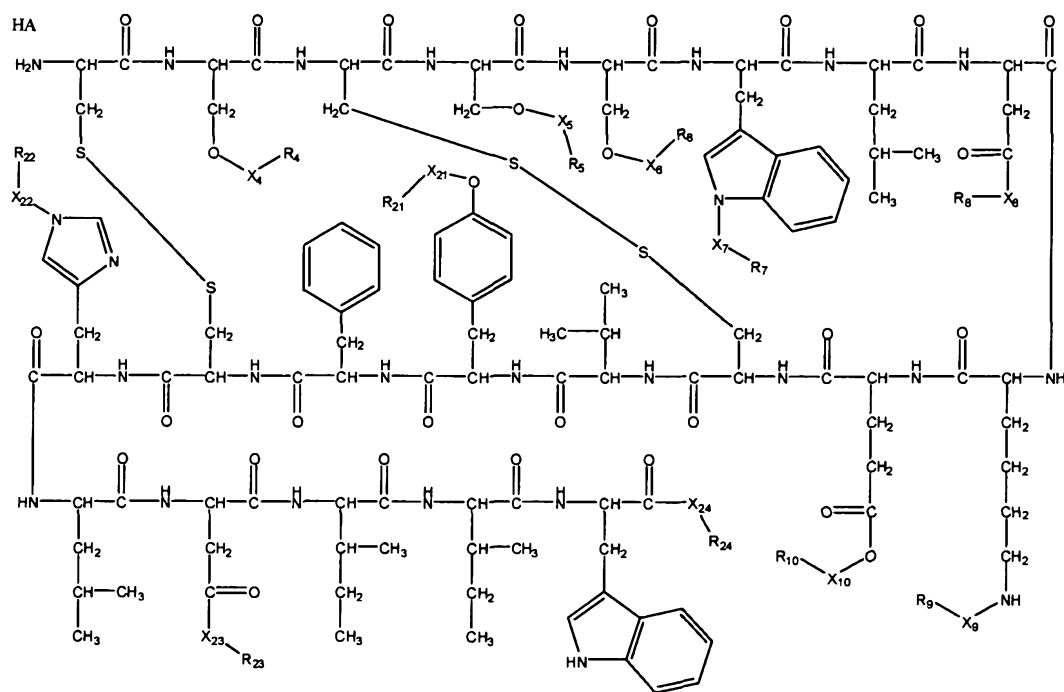


圖 1-208

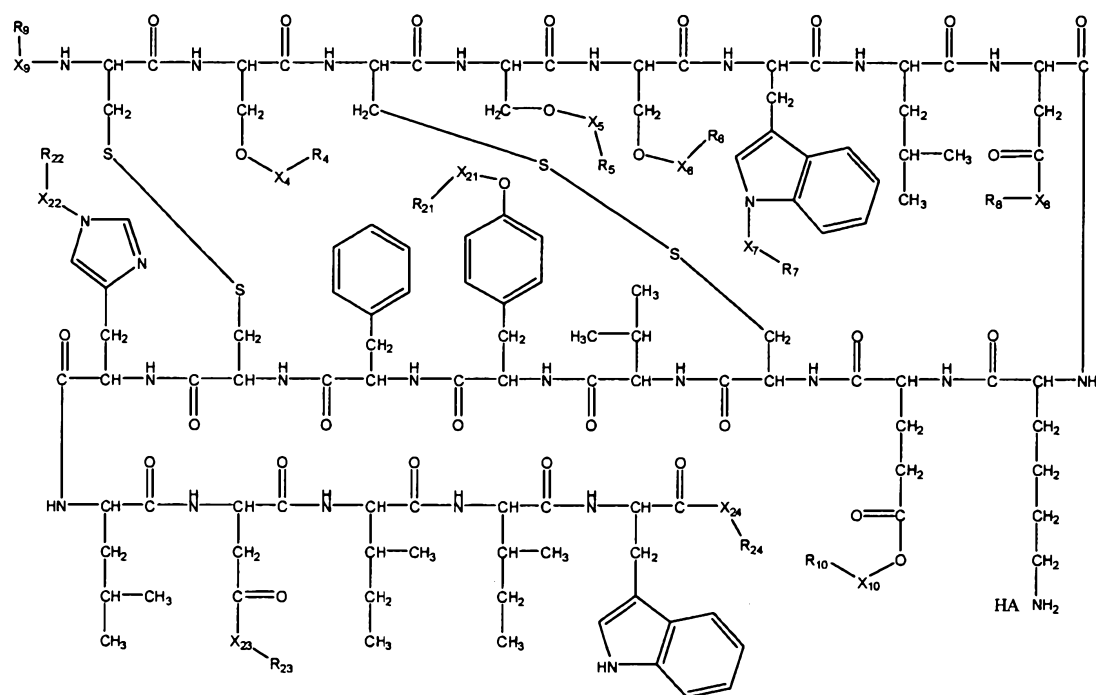


圖 1-209

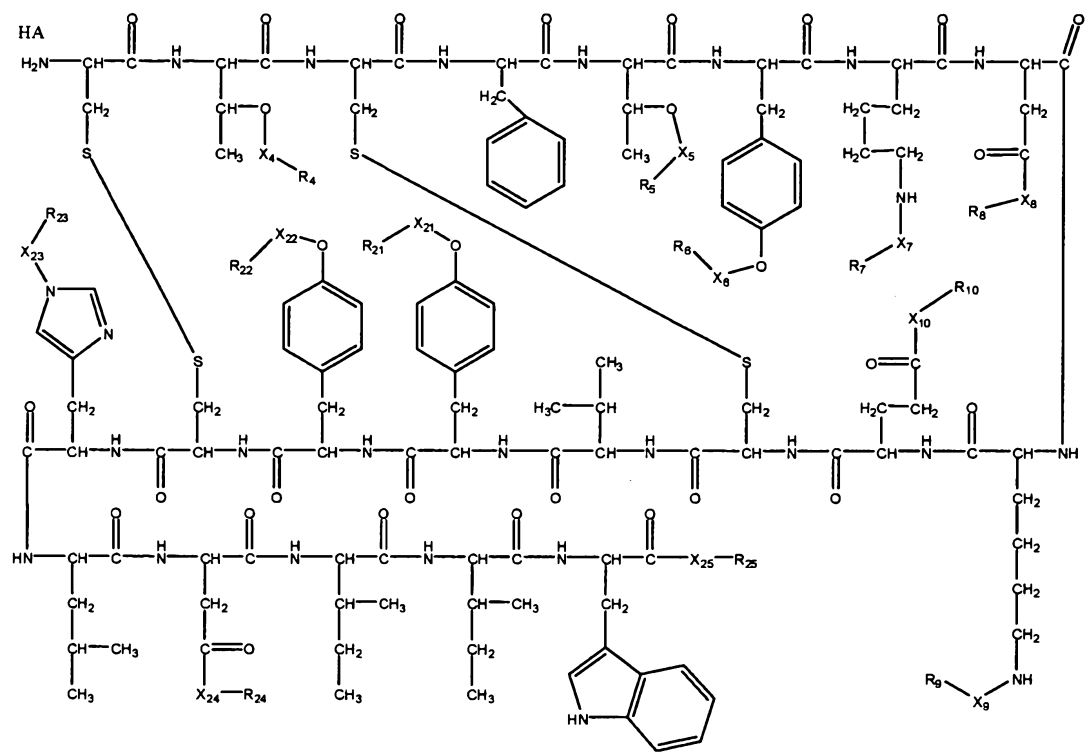


圖 1-210

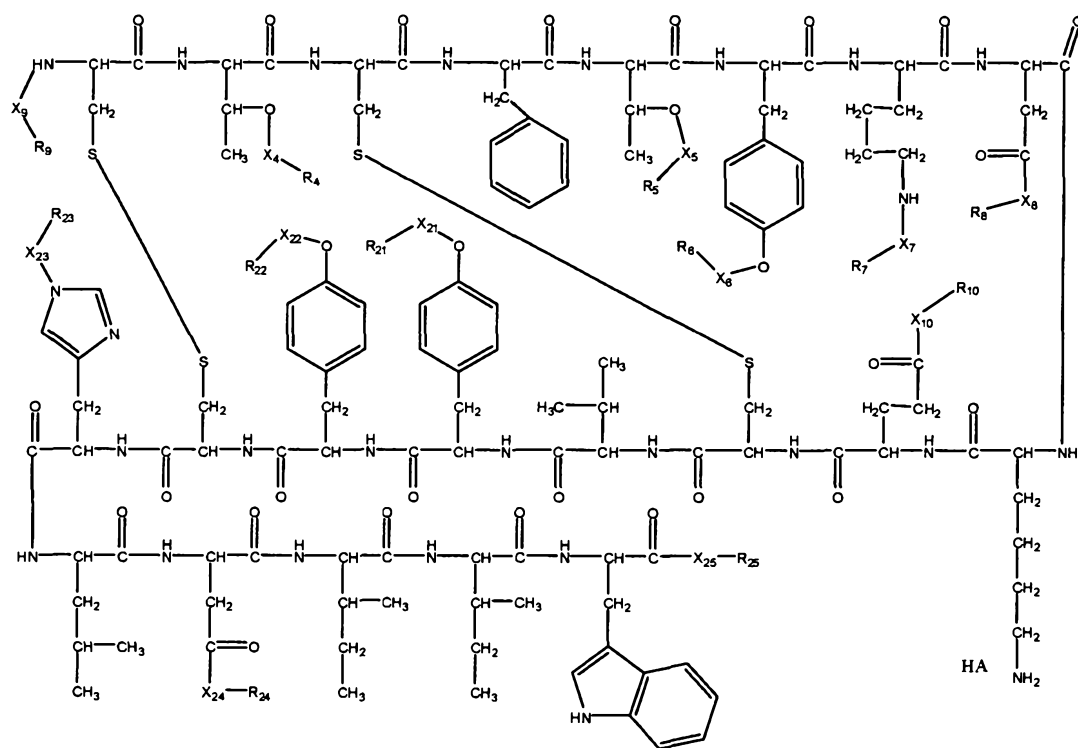
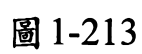
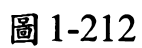
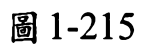
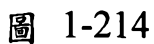
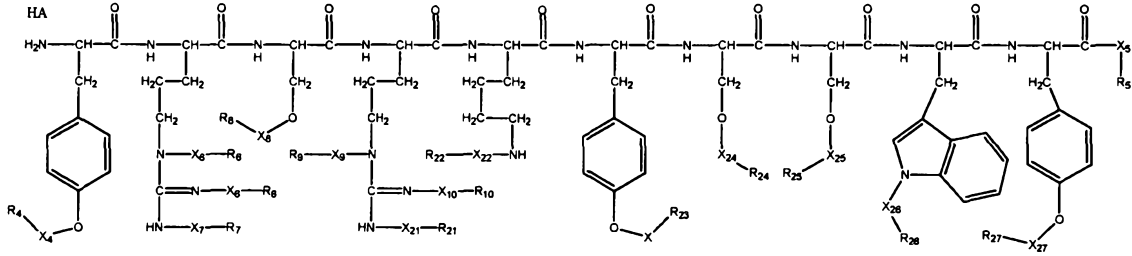
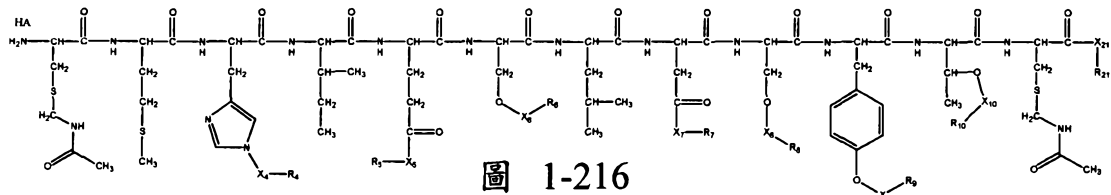


圖 1-211







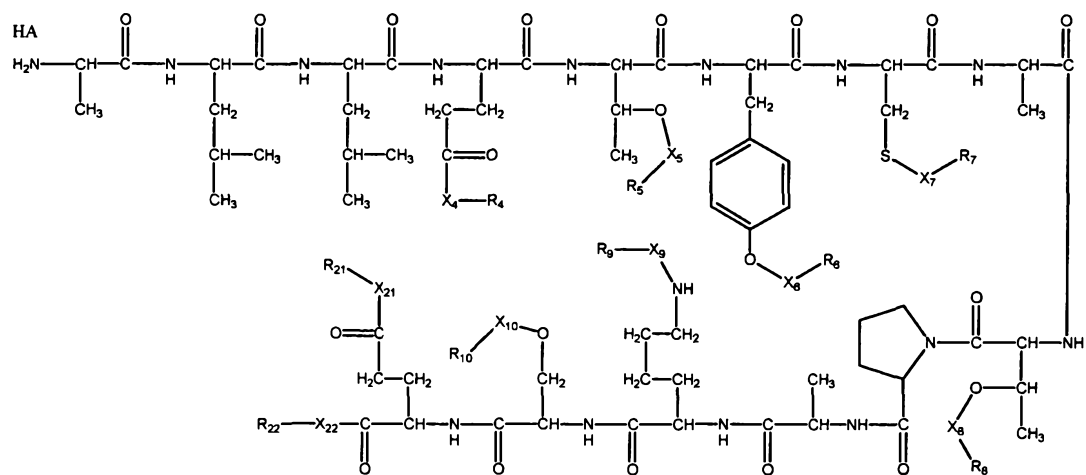


圖 1-218

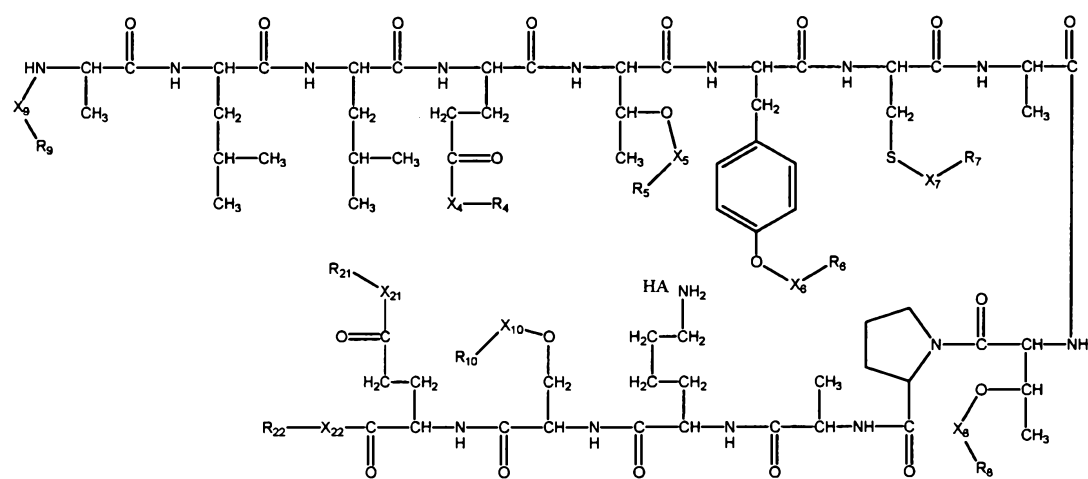


圖 1-219

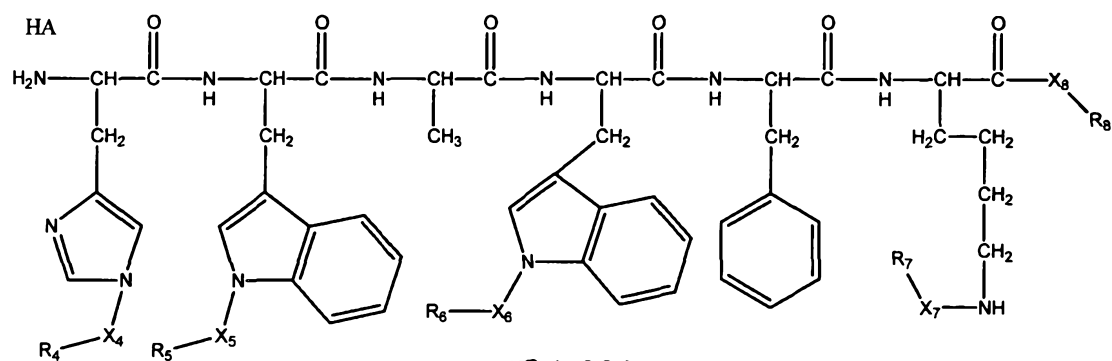


圖 1-220

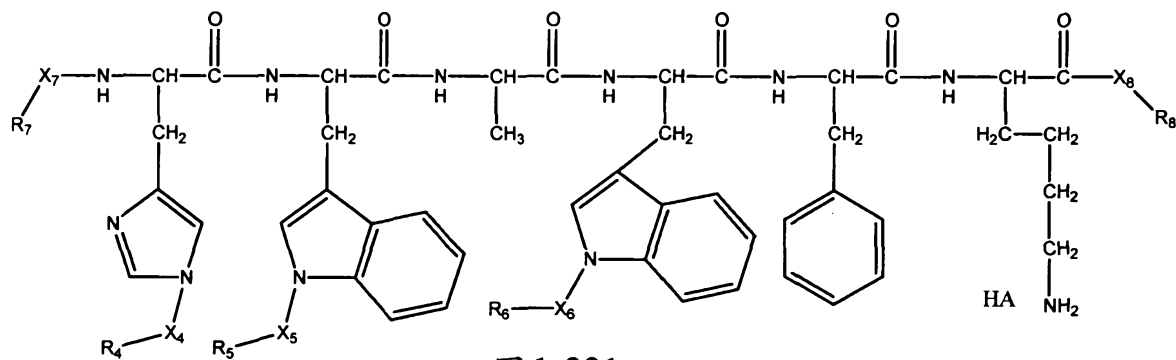


圖 1-221

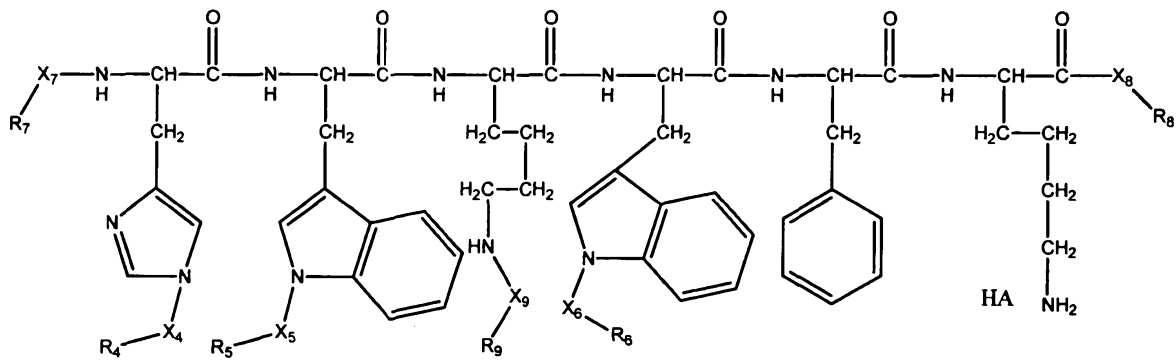


圖 1-222

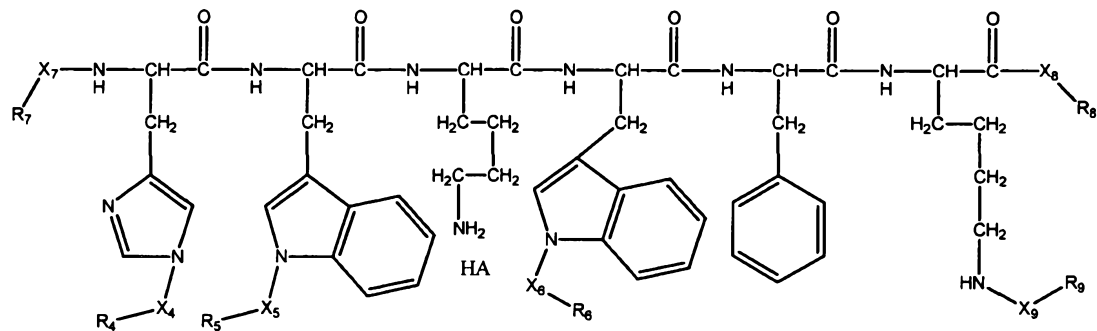


圖 1-223

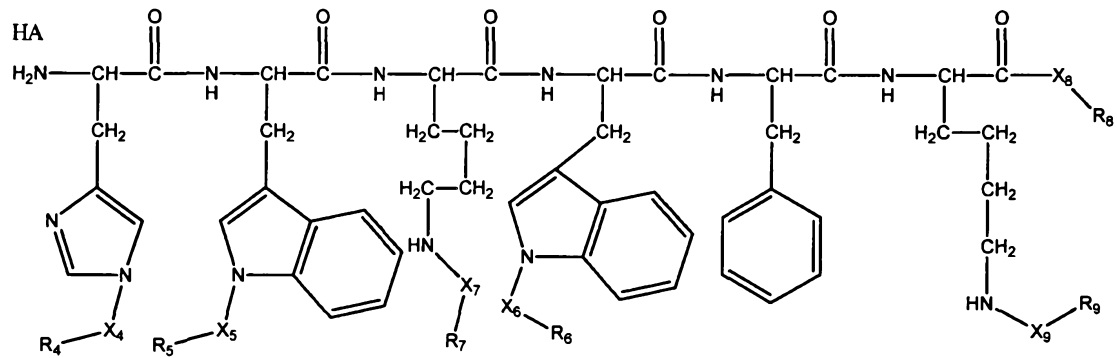


圖 1-224

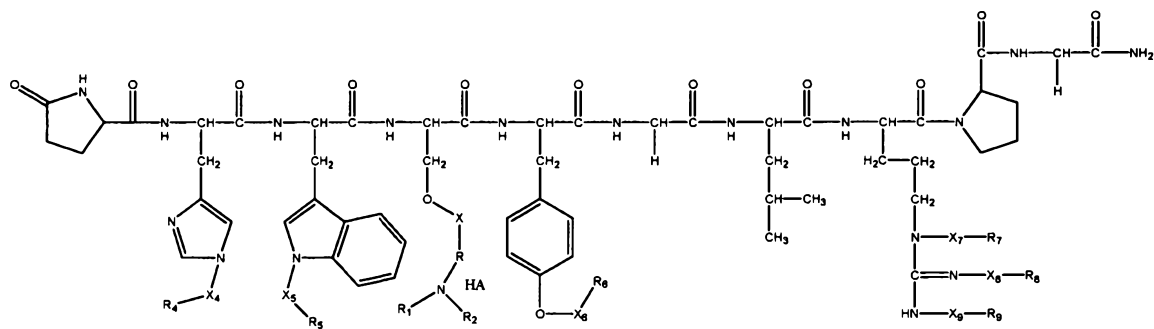


圖 1-225

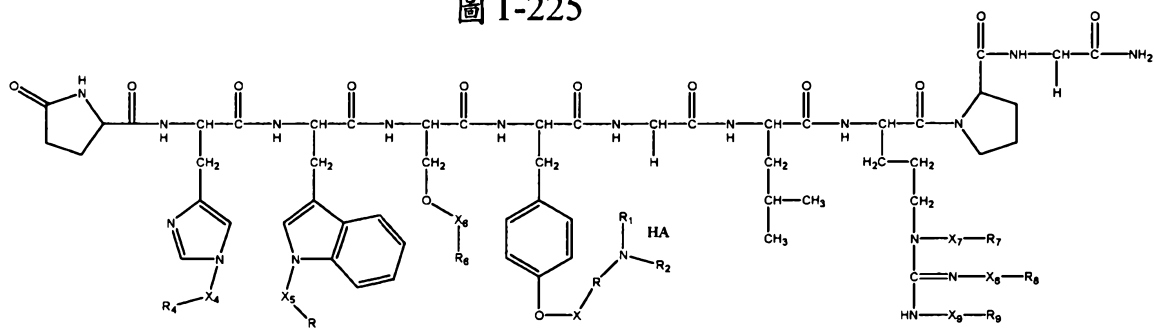


圖 1-226

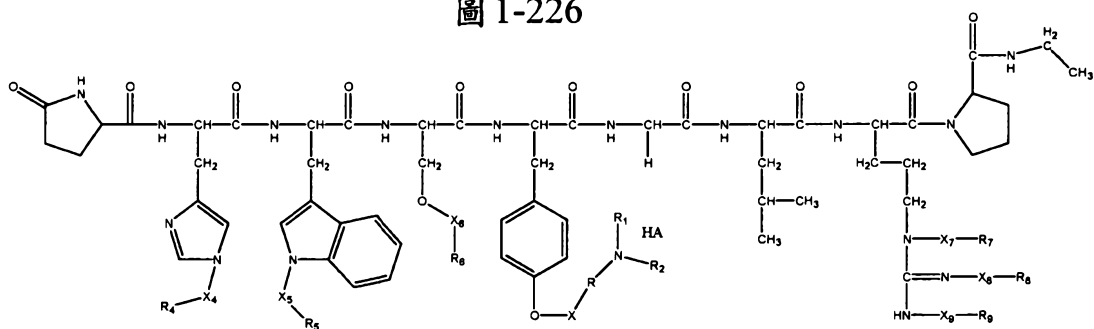


圖 1-227

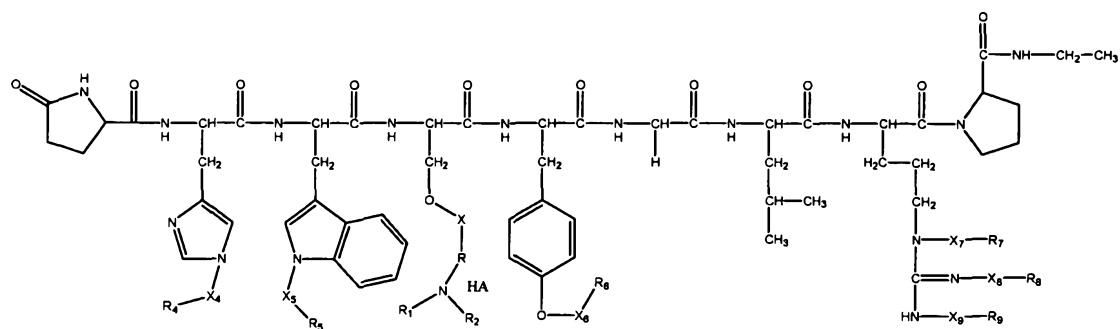


圖 1-228

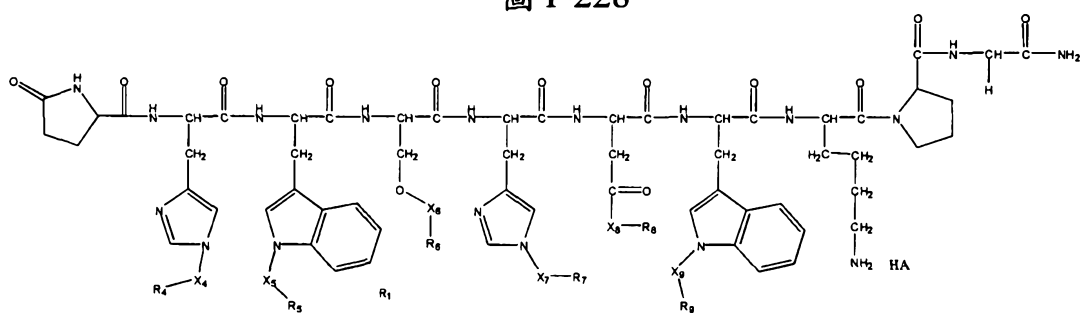


圖 1-229

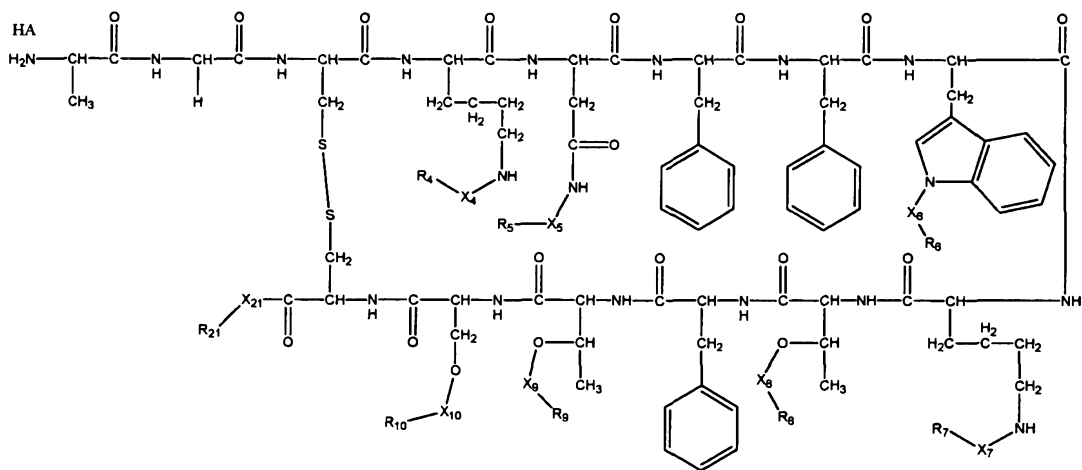


圖 1-230

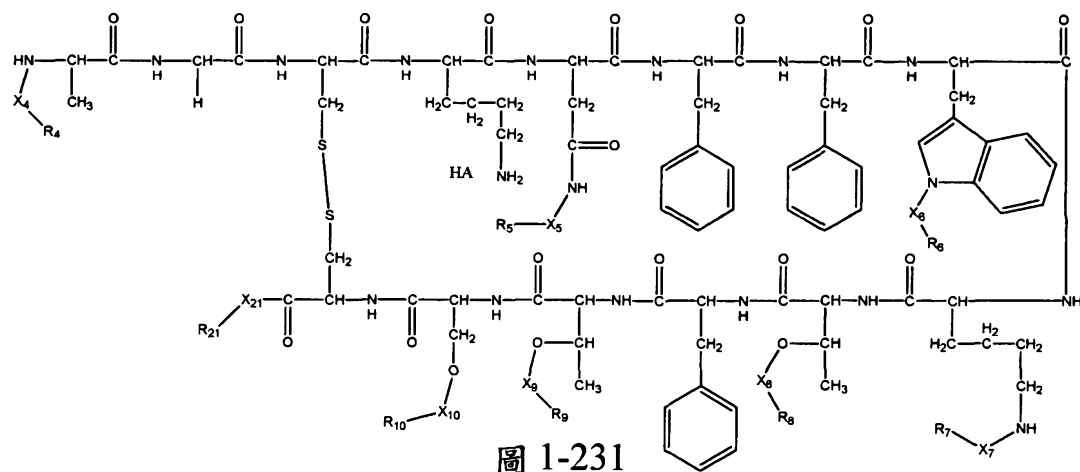


圖 1-231

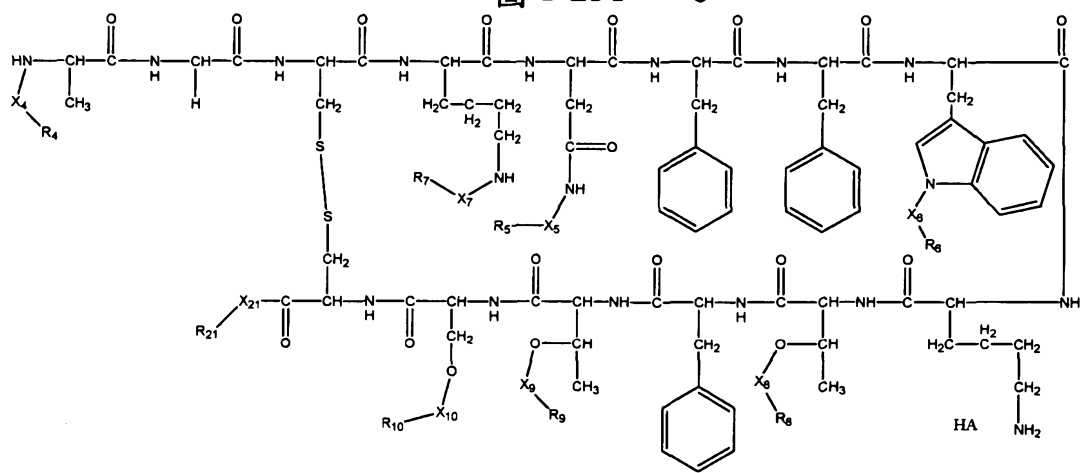


圖 1-232

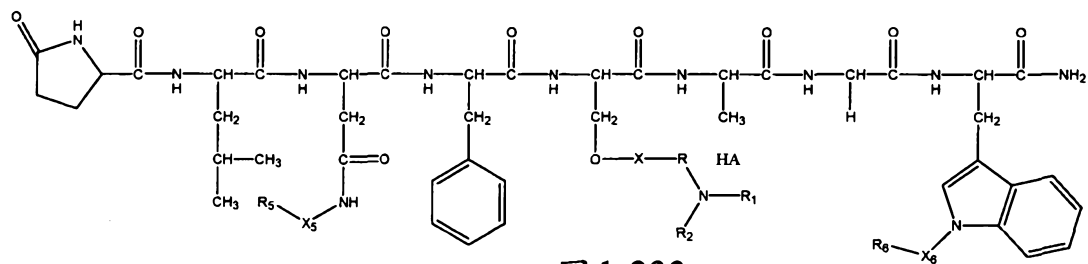


圖 1-233

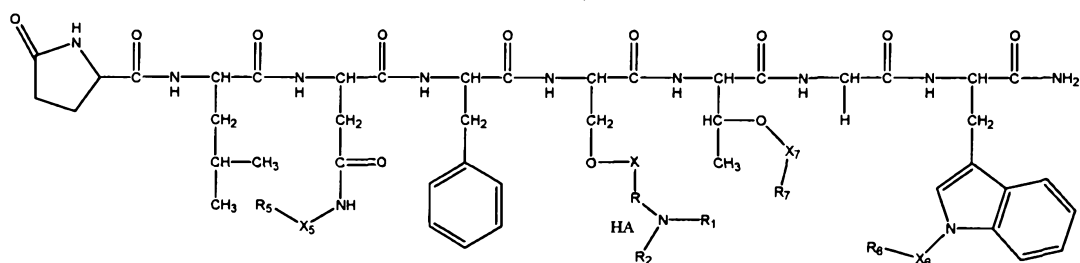


圖 1-234

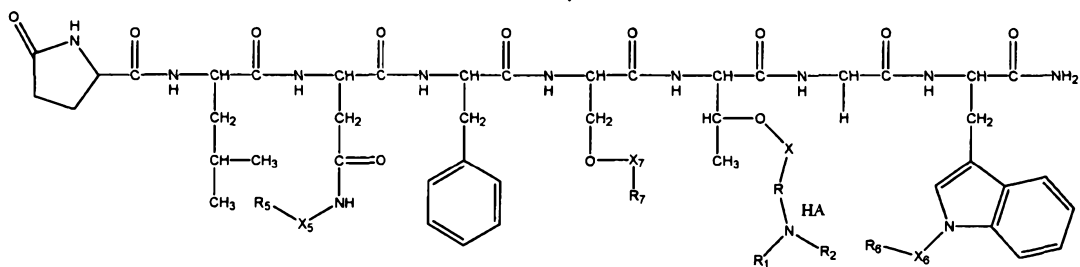
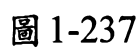
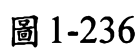


圖 1-235



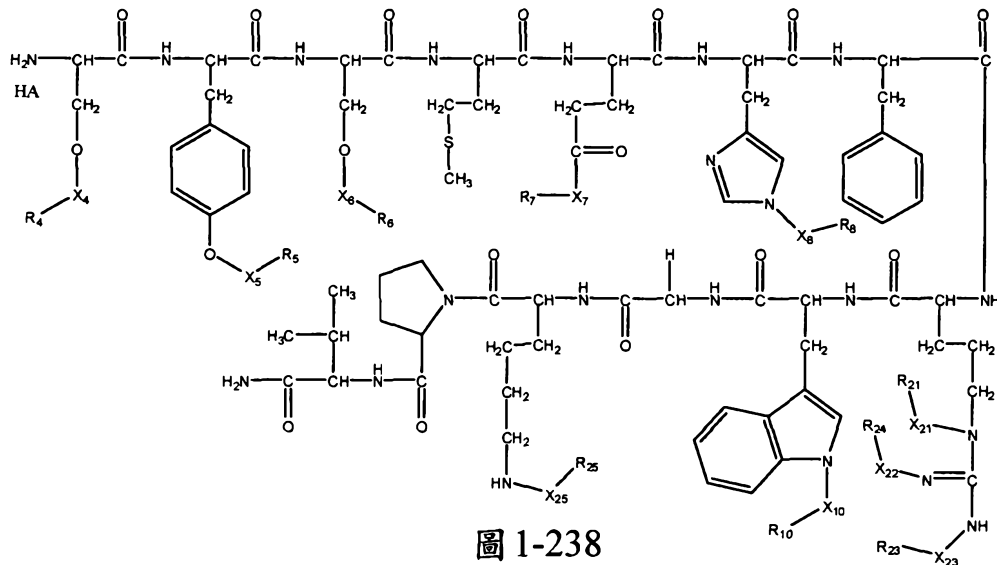


圖 1-238

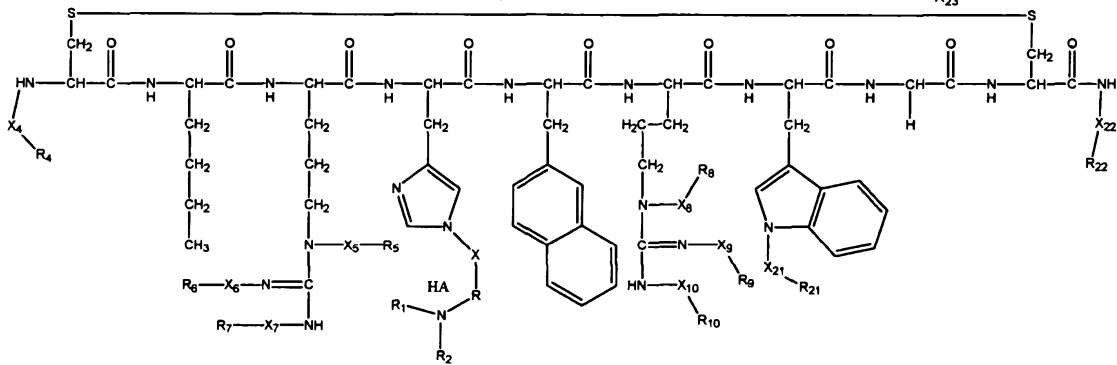


圖 1-239

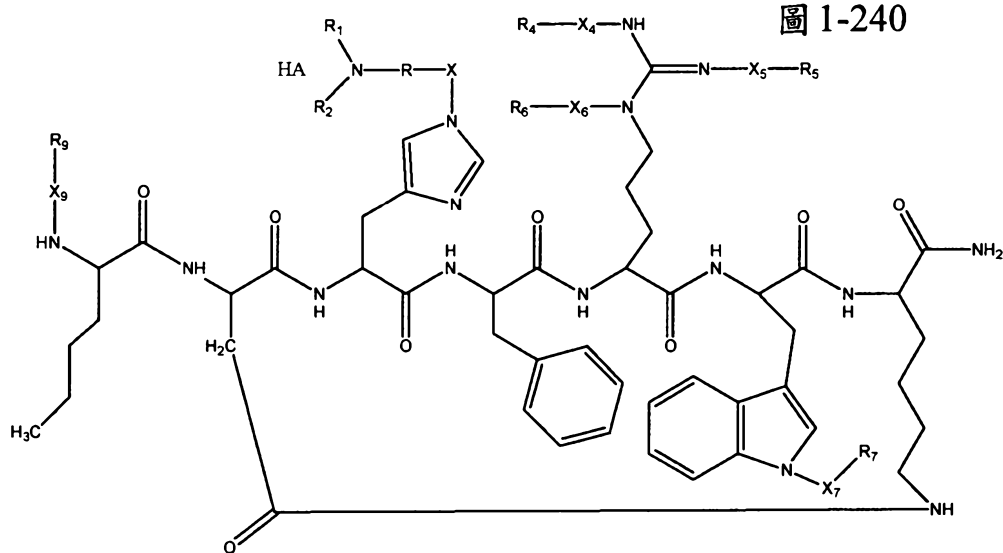
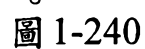


圖 1-241

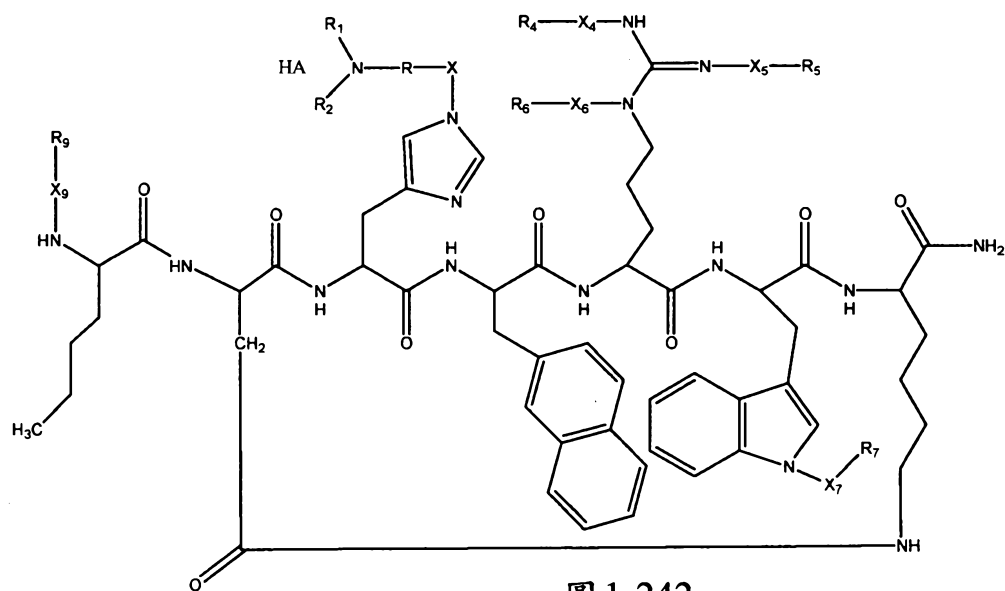


圖 1-242

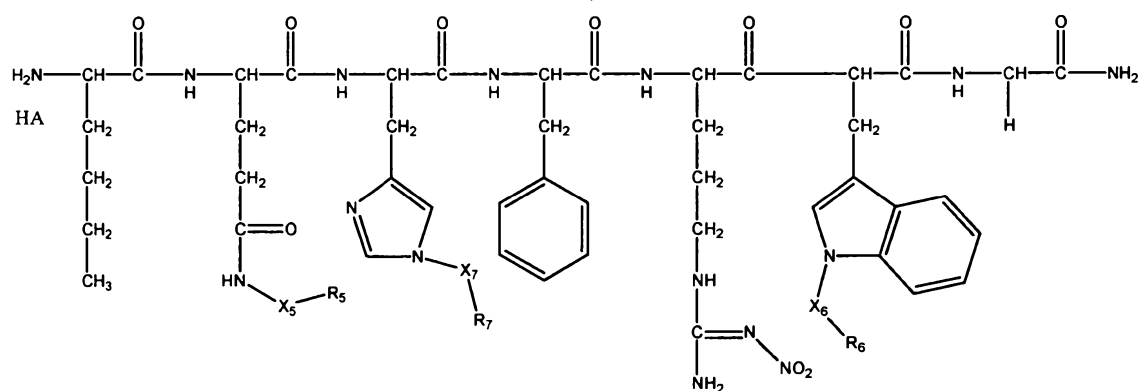


圖 1-243

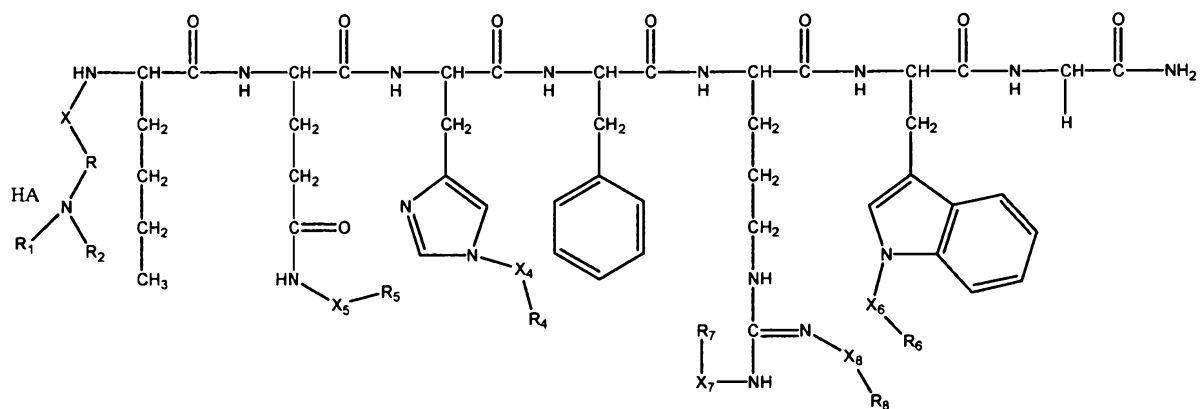
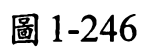
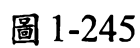


圖 1-244



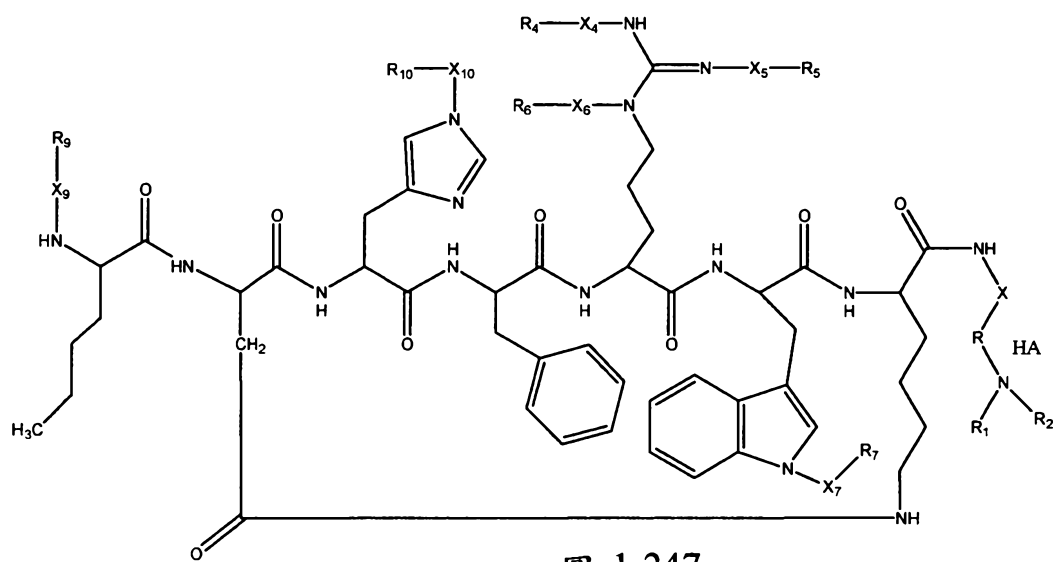


圖 1-247

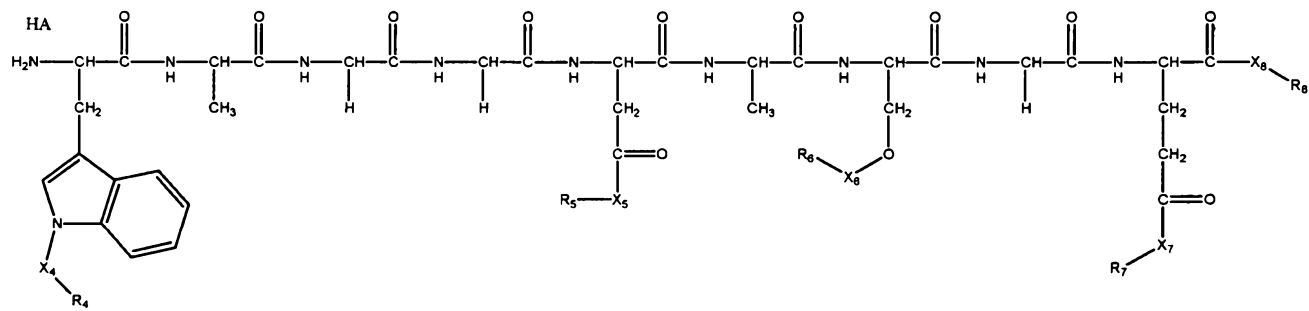


圖 1-248

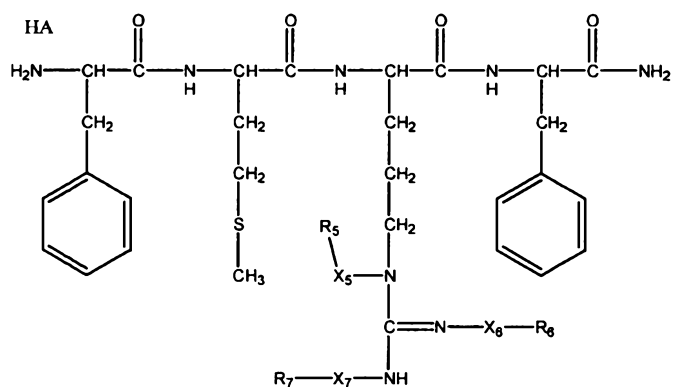


圖 1-249

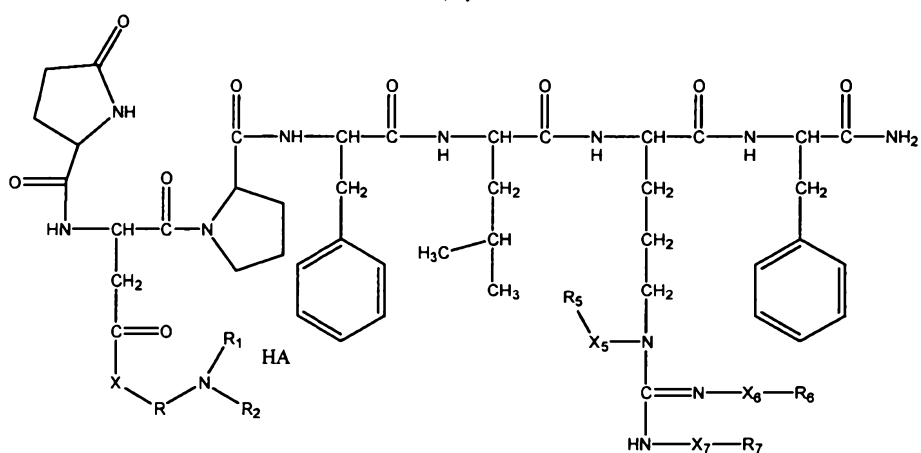


圖 1-250

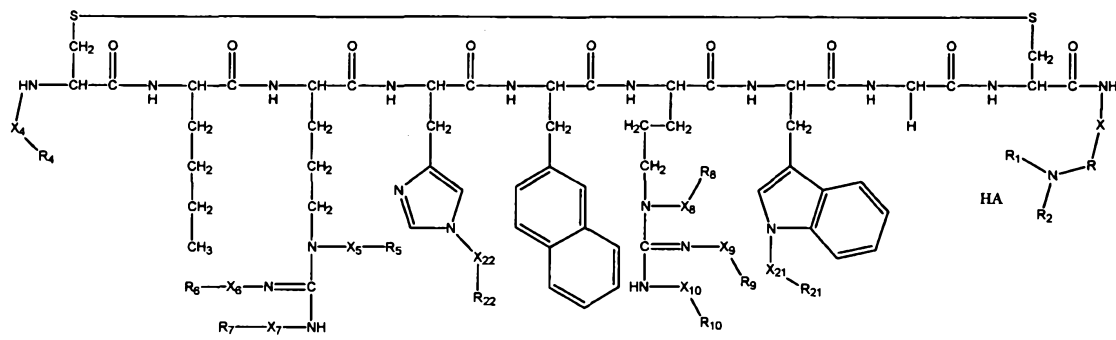


圖 1-251

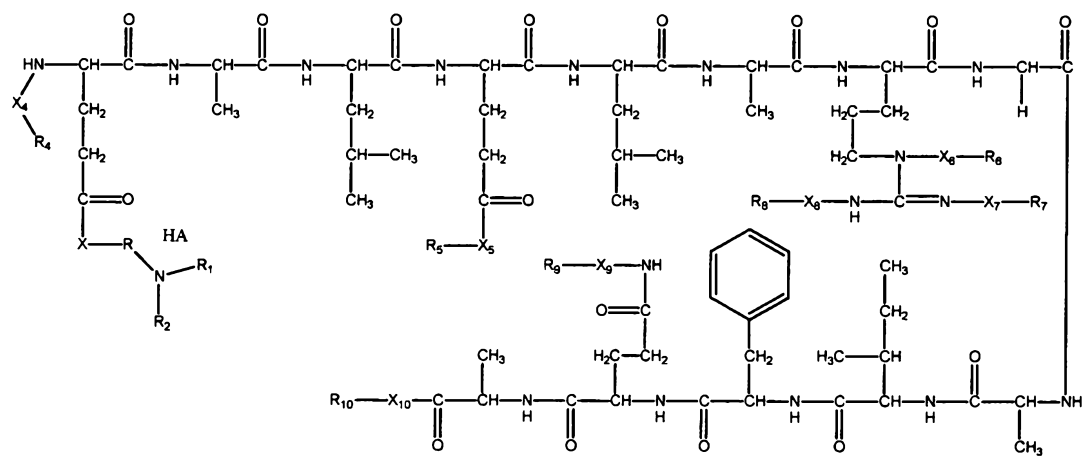


圖 1-252

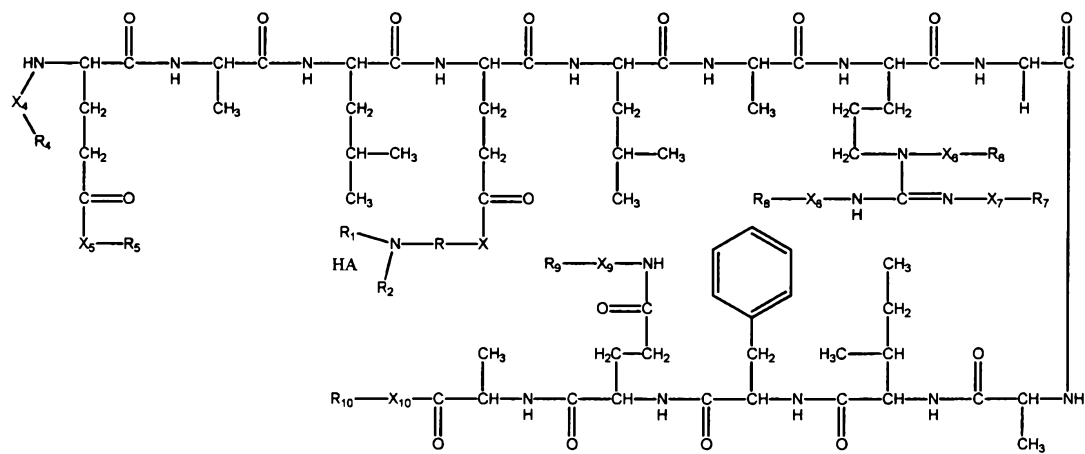


圖 1-253

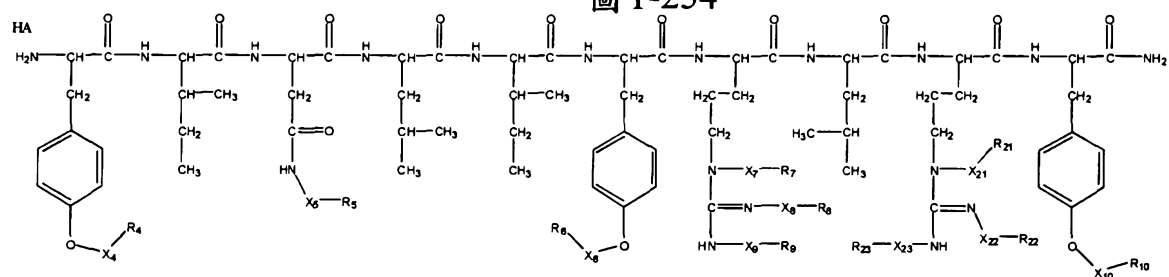
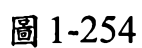


圖 1-255

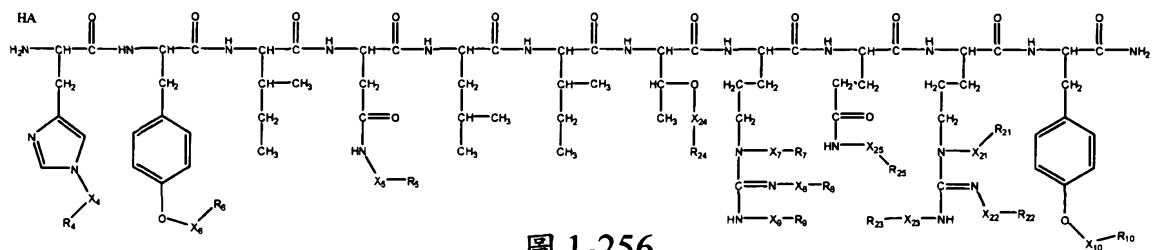


圖 1-256

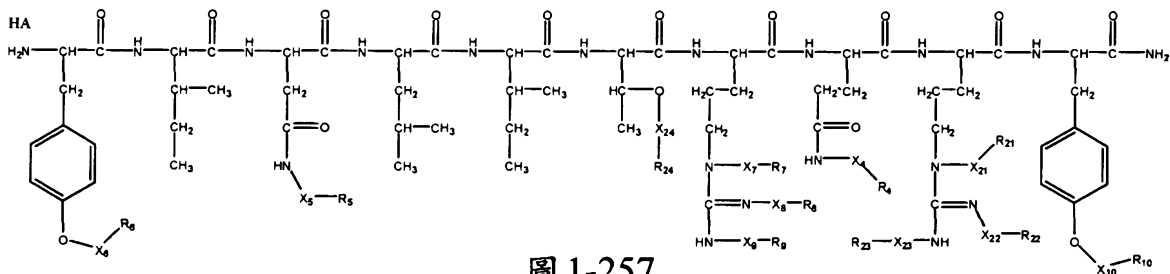


圖 1-257

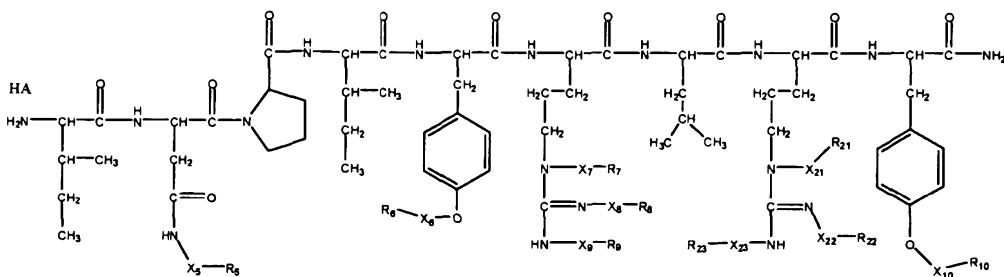


圖 1-258

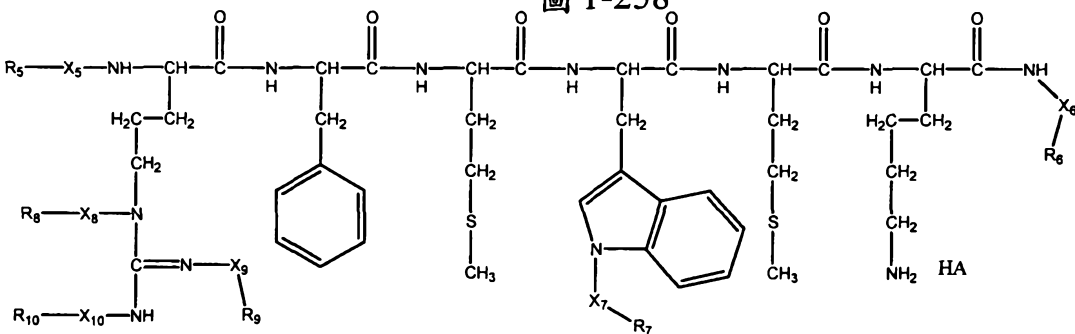
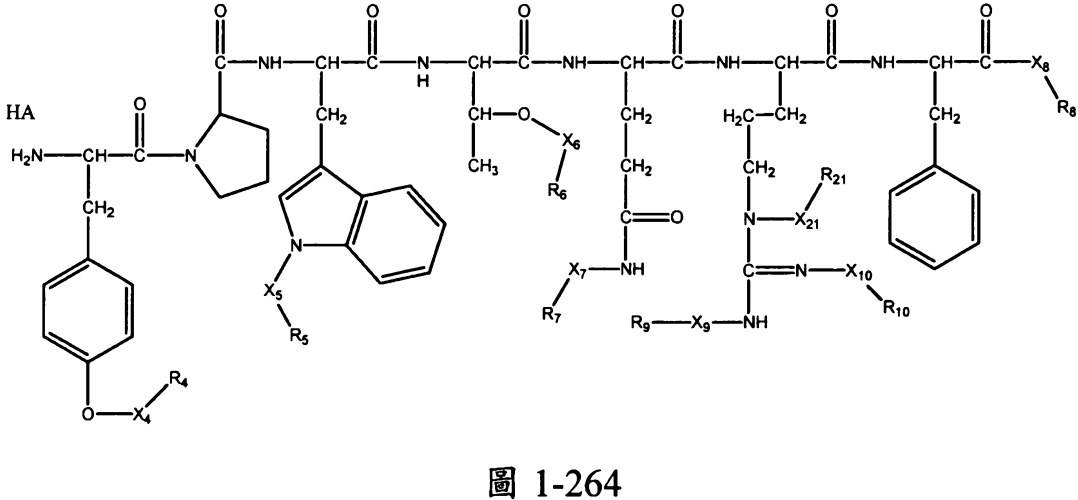
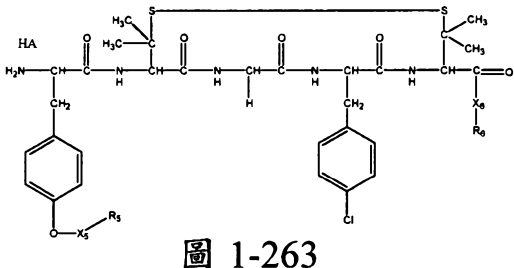
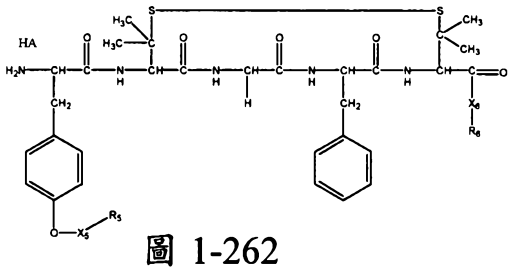
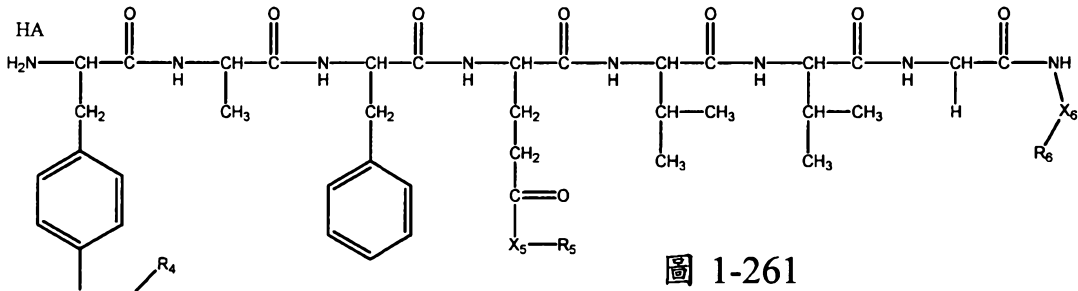
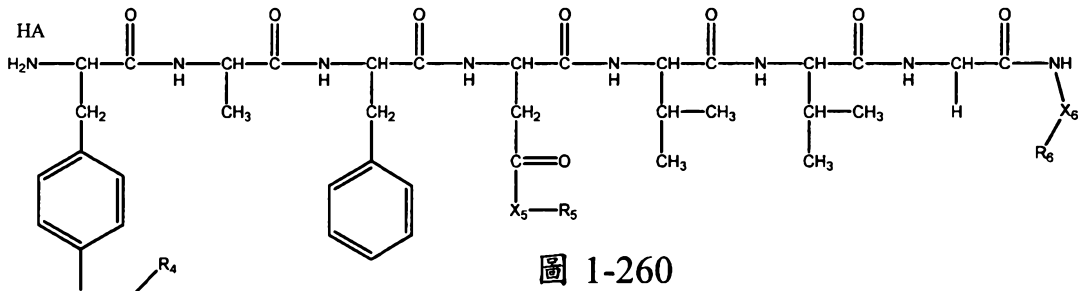


圖 1-259



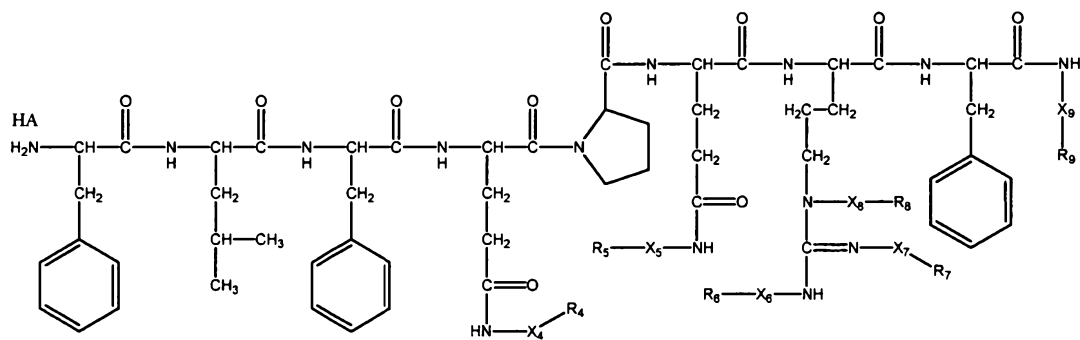


圖 1-265

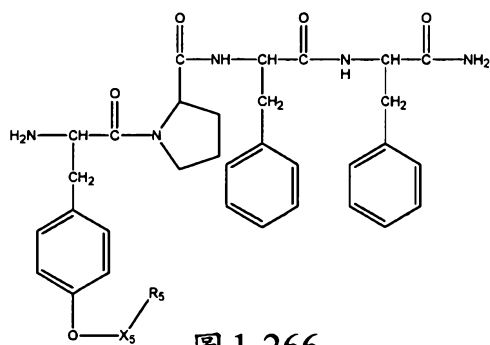


圖 1-266

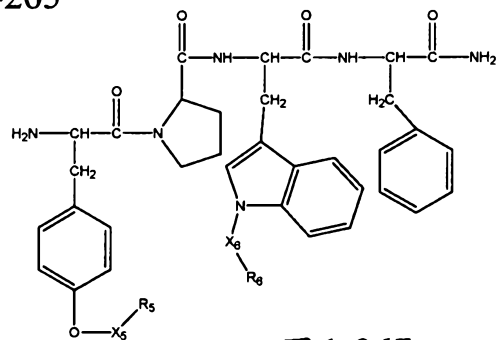


圖 1-267

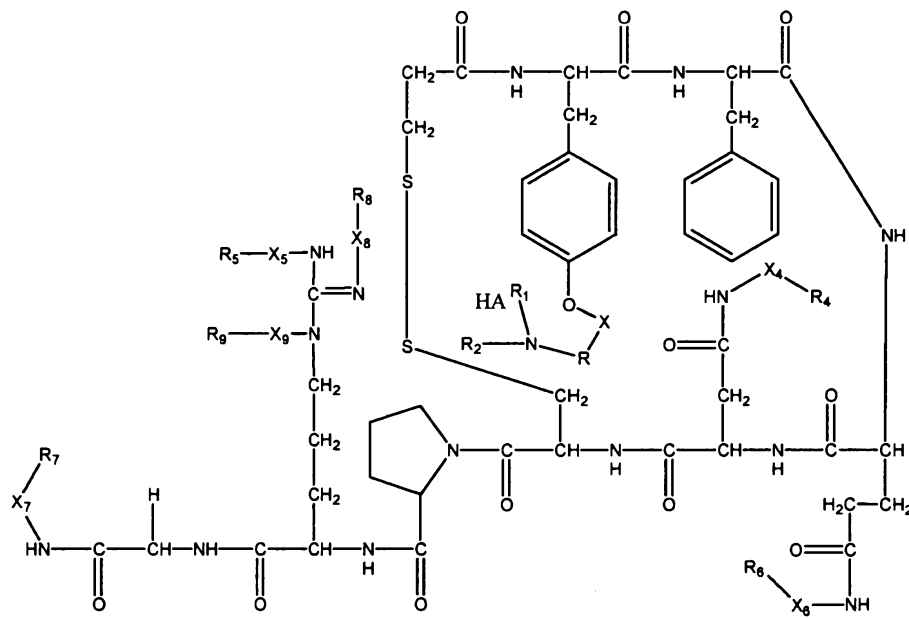


圖 1-268

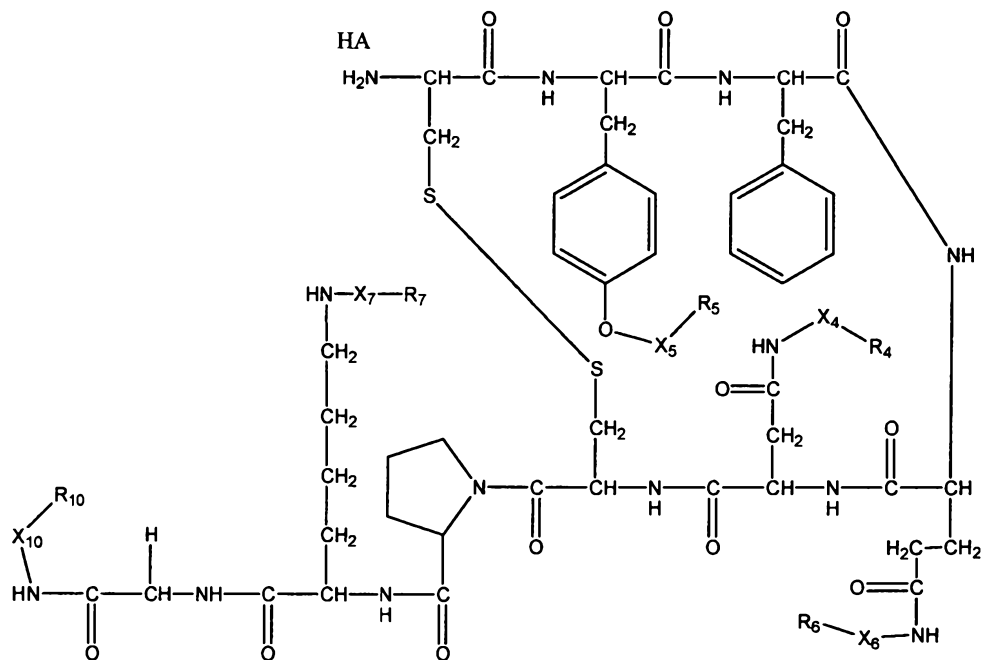


圖 1-269

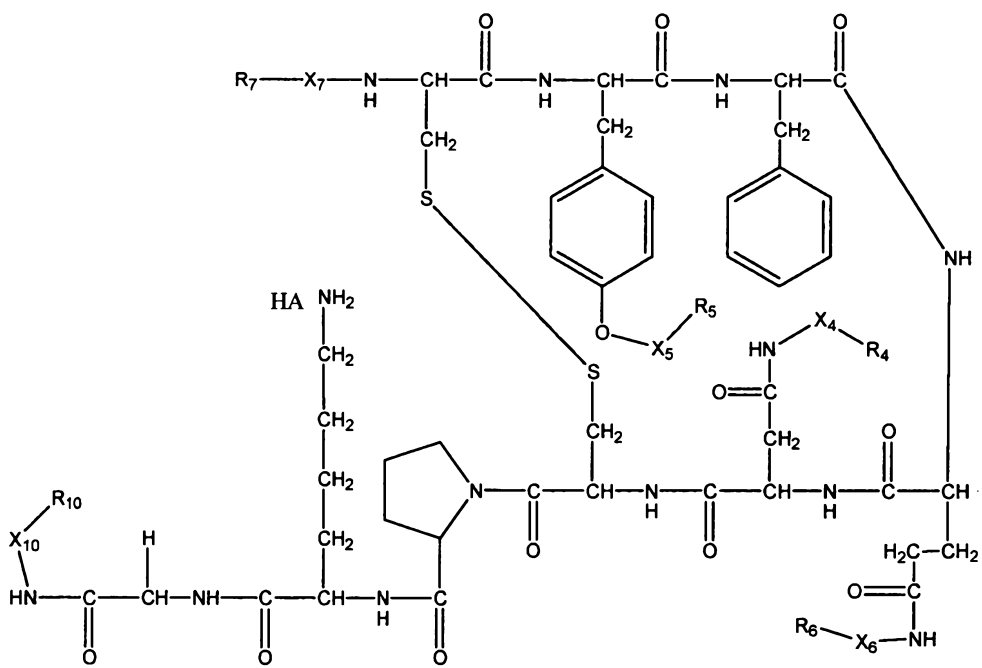


圖 1-270

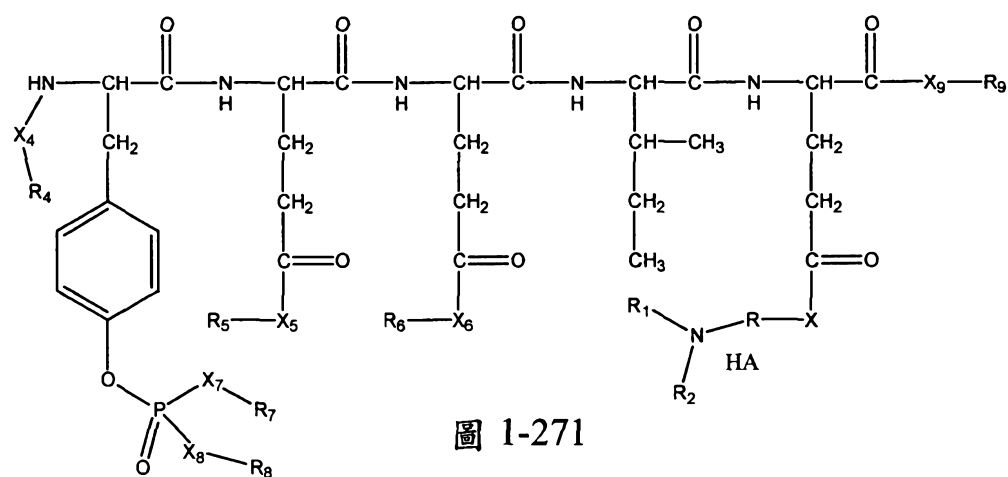


圖 1-271

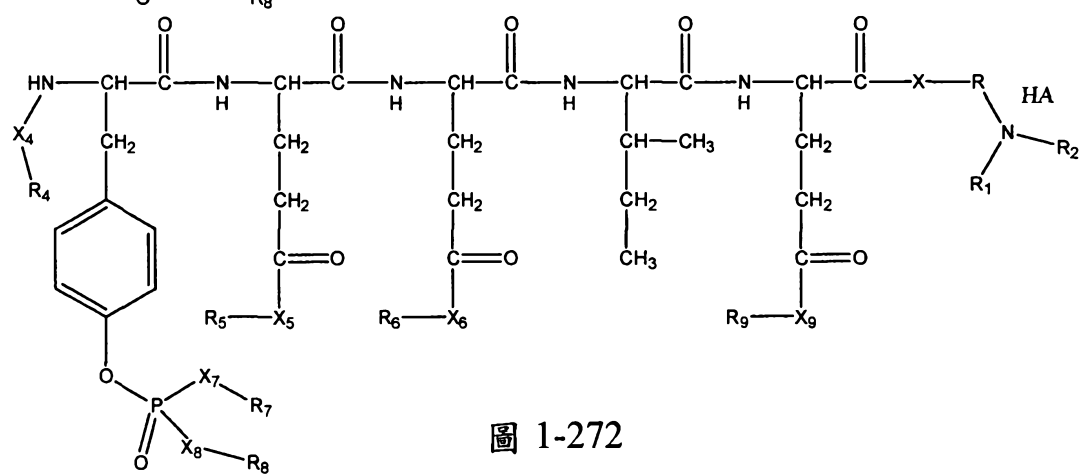


圖 1-272

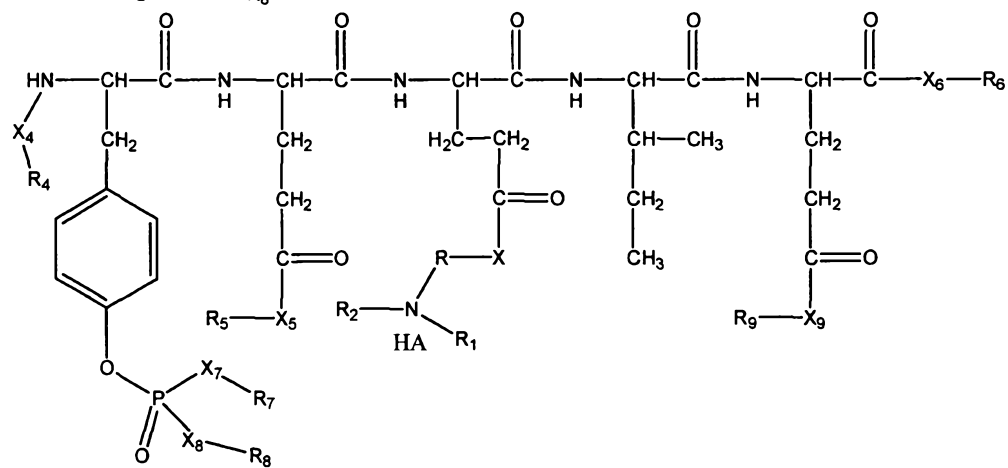


圖 1-273

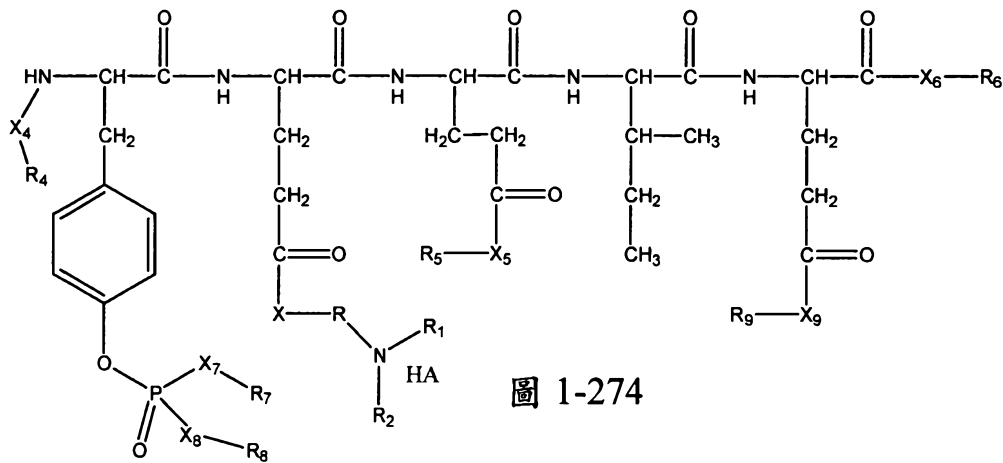


圖 1-274

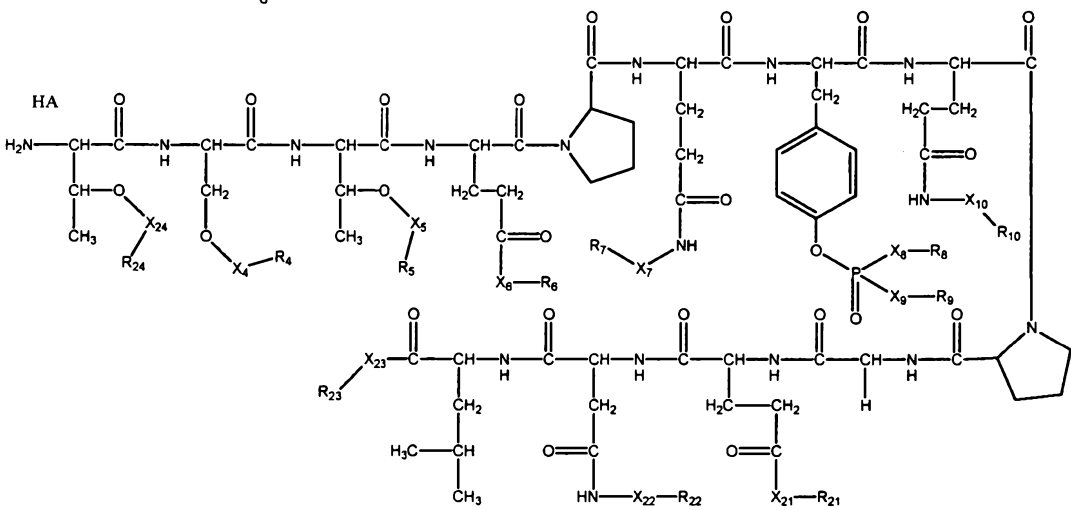


圖 1-275

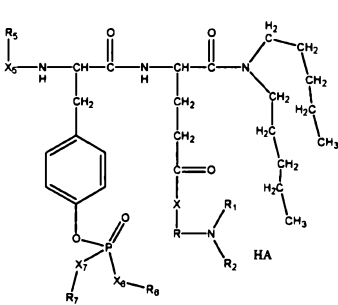


圖 1-276

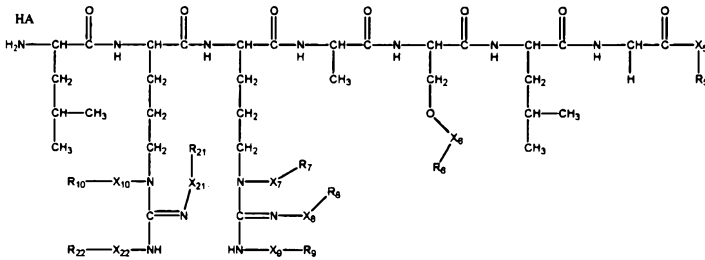
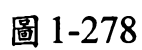


圖 1-277



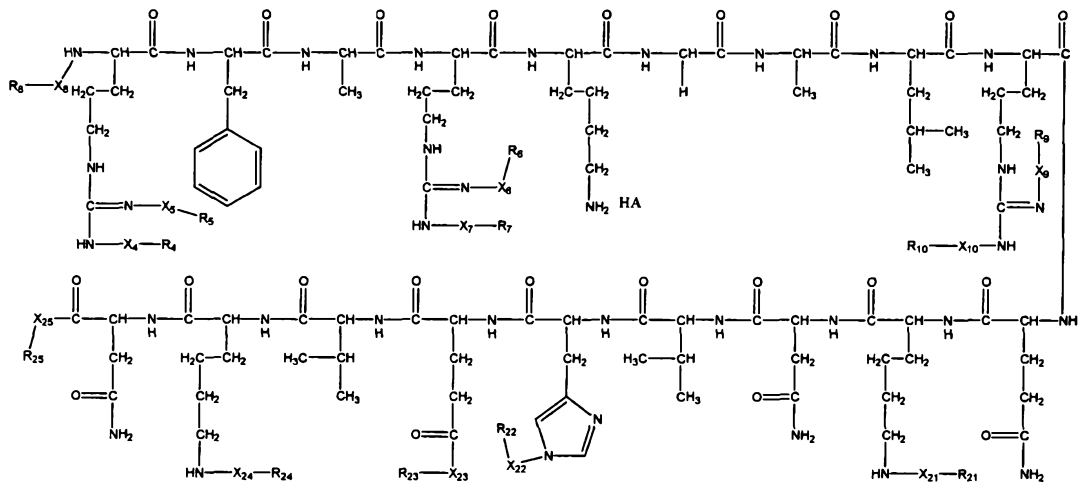


圖 1-279

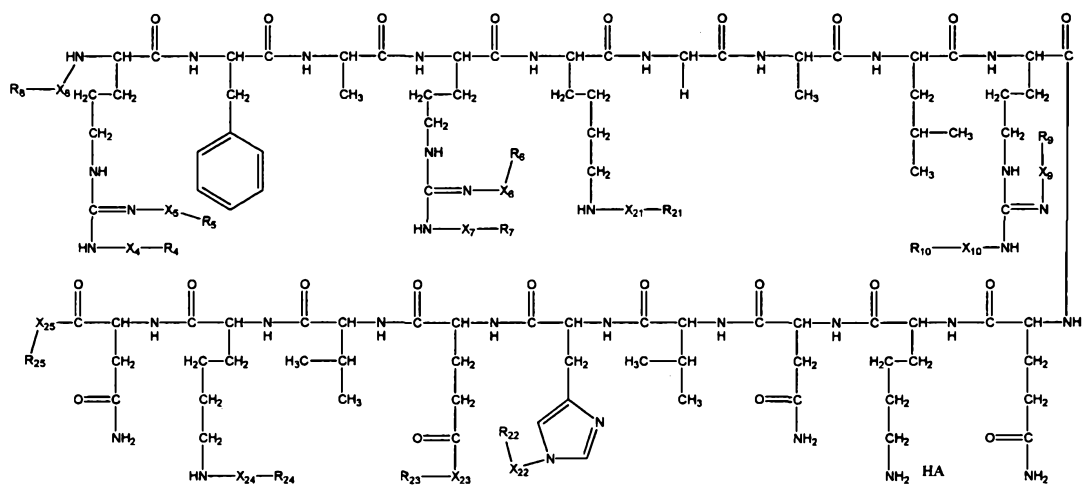


圖 1-280

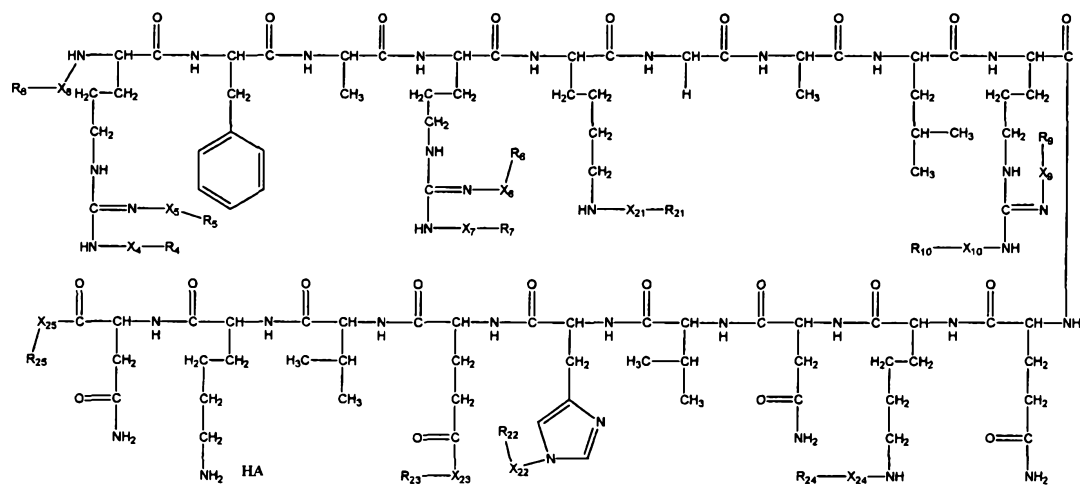
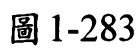
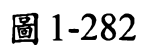


圖 1-281



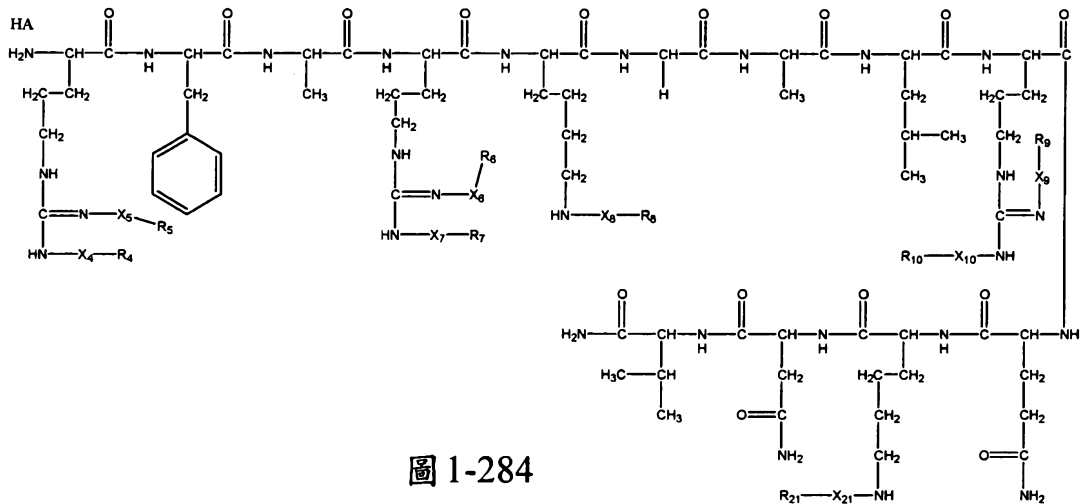


圖 1-284

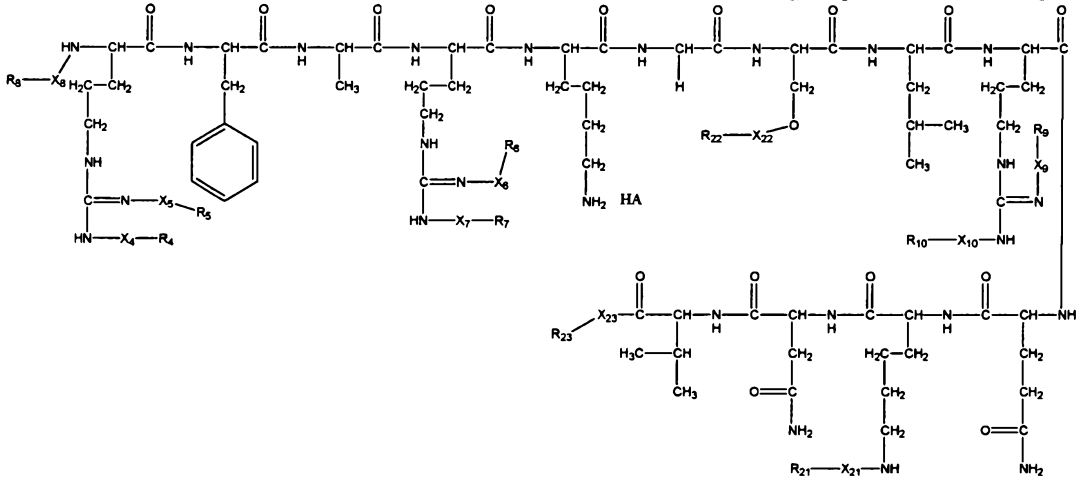


圖 1-285

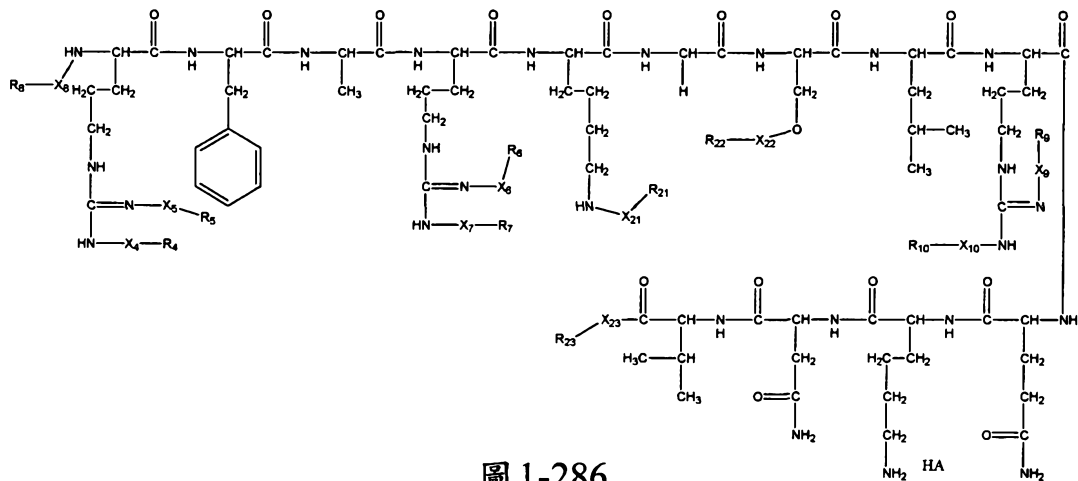


圖 1-286

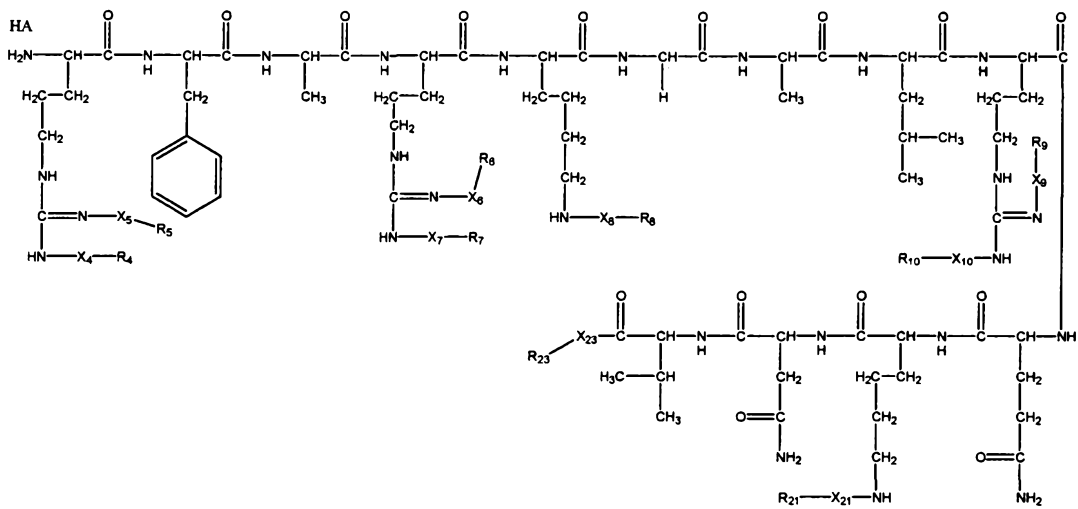
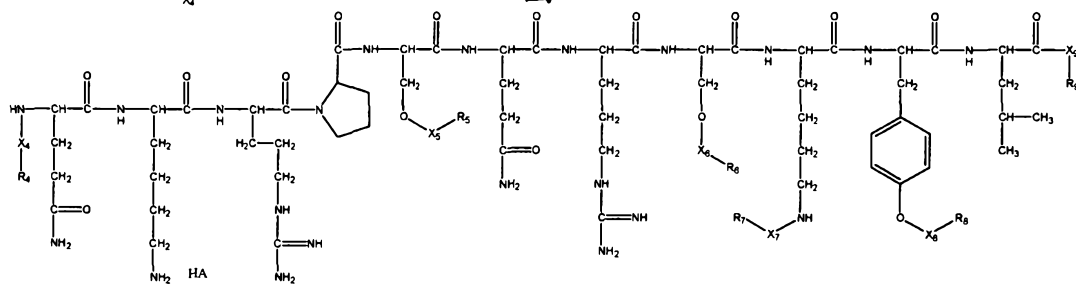
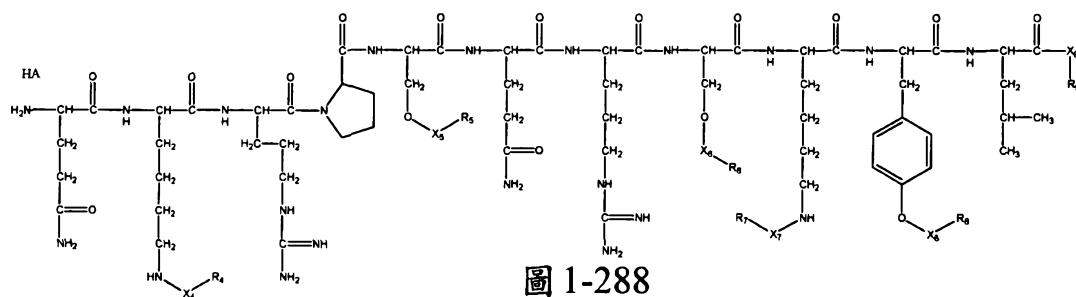


圖 1-287



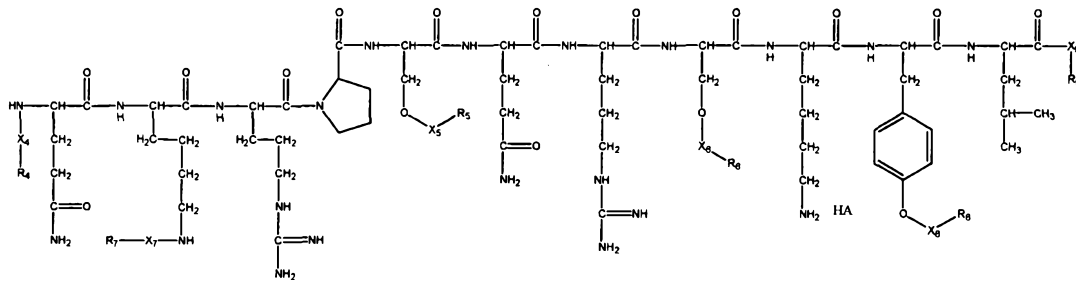


圖 1-290

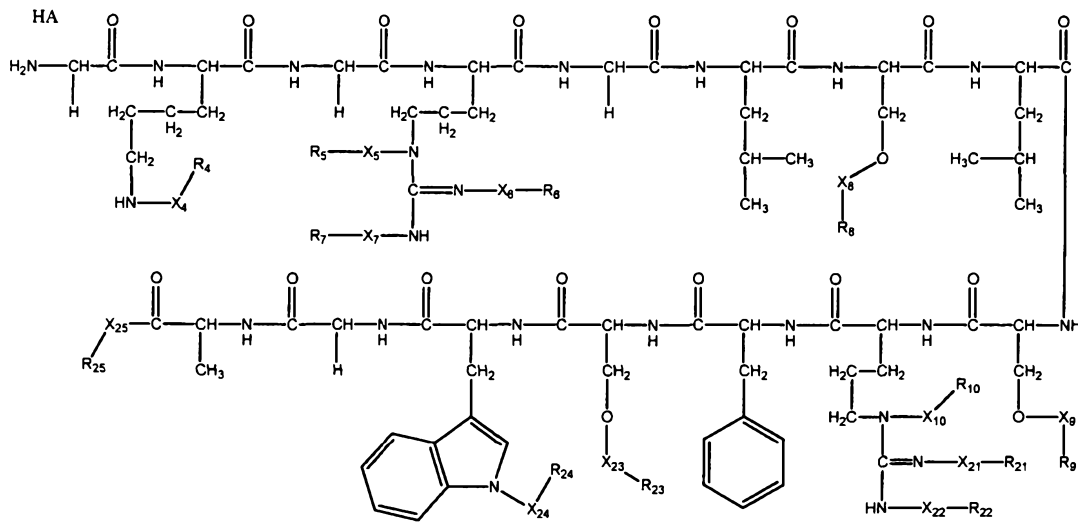


圖 1-291

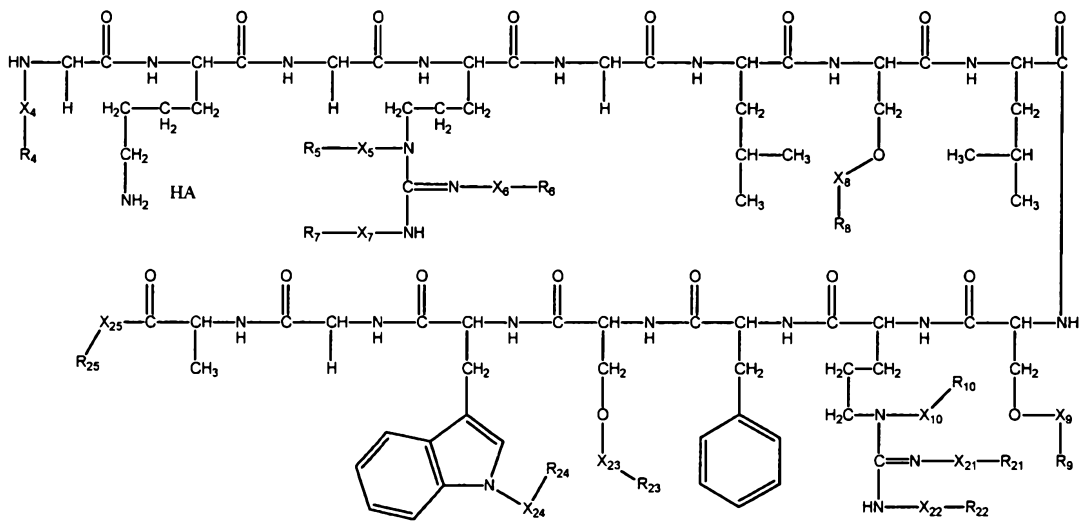


圖 1-292

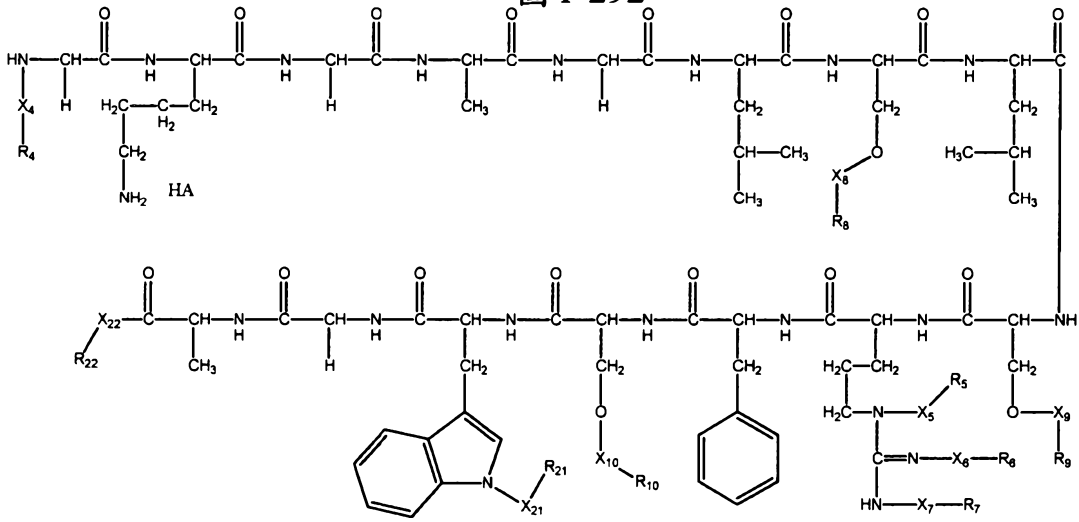
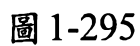
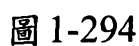


圖 1-293



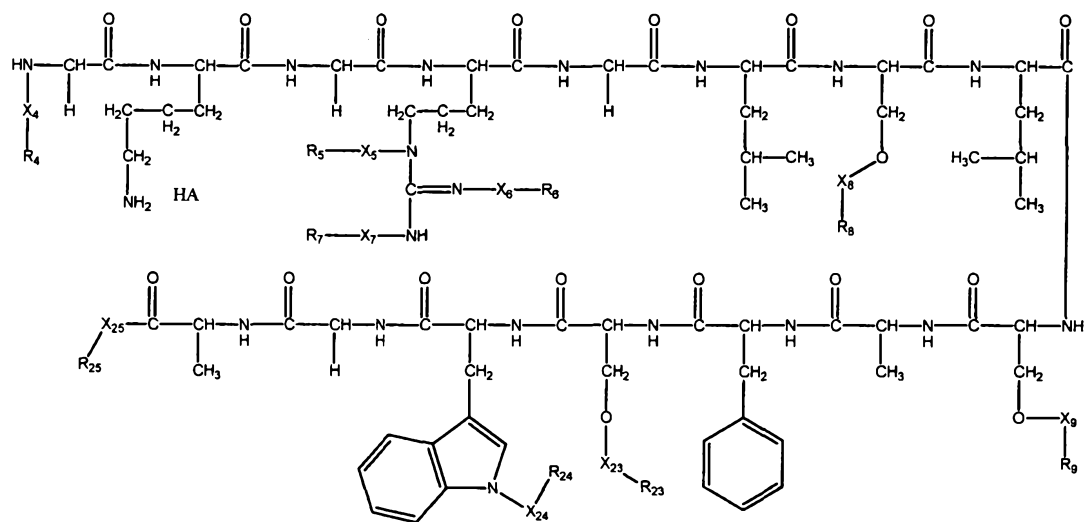


圖 1-296

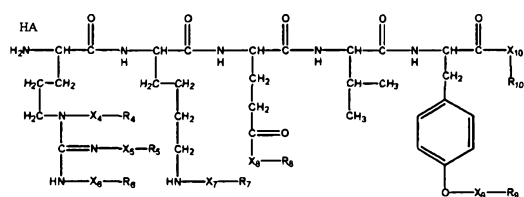


圖 1-297

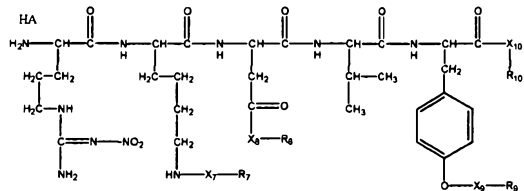


圖 1-299

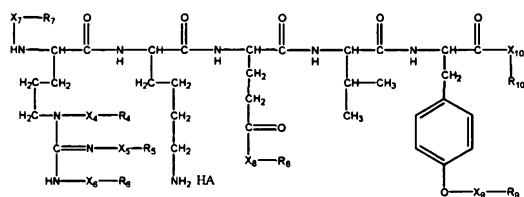


圖 1-298

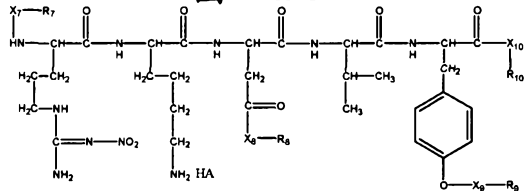


圖 1-300

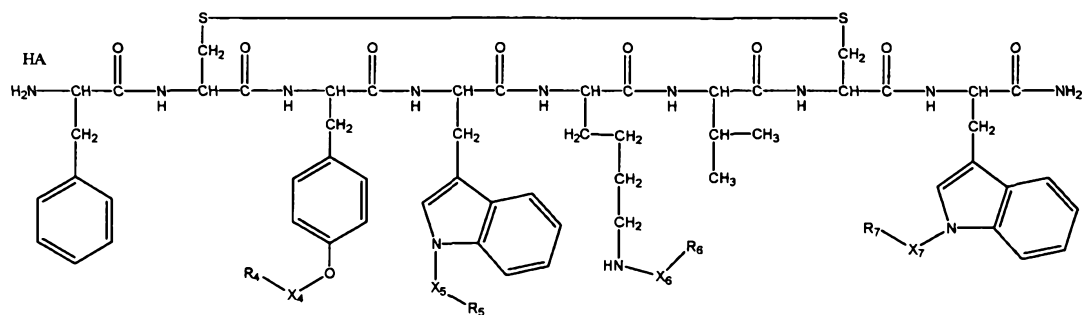


圖 1-301

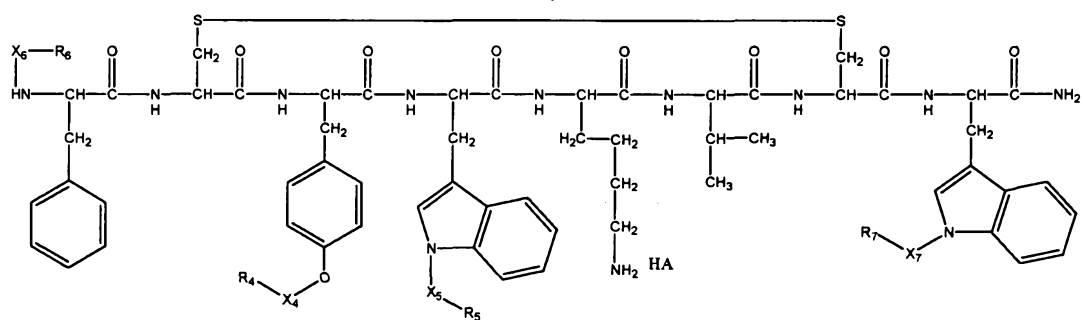
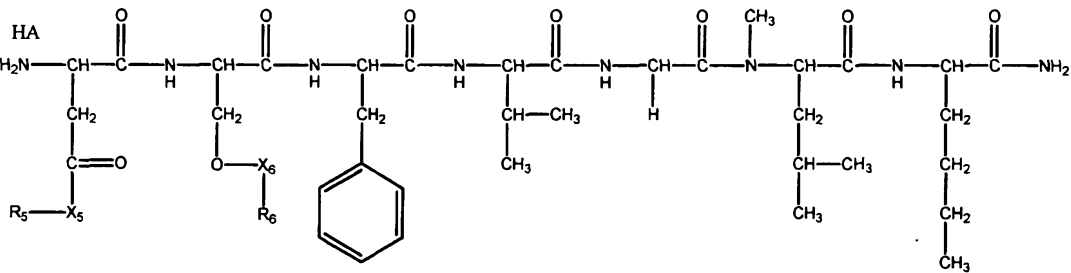
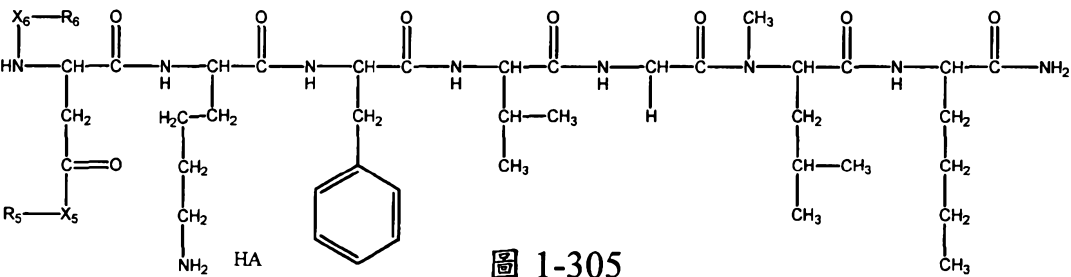
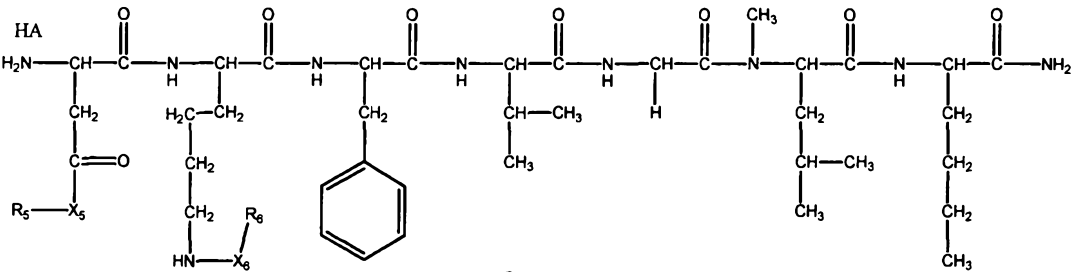
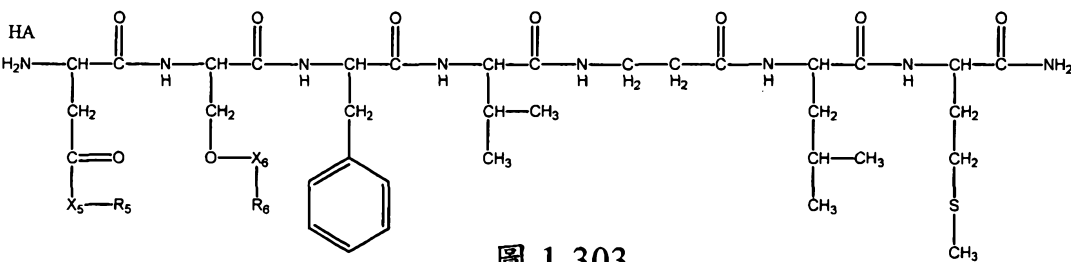


圖 1-302



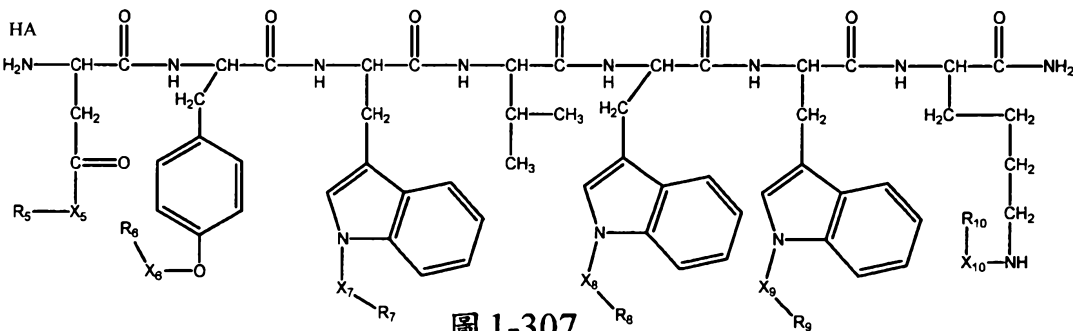


圖 1-307

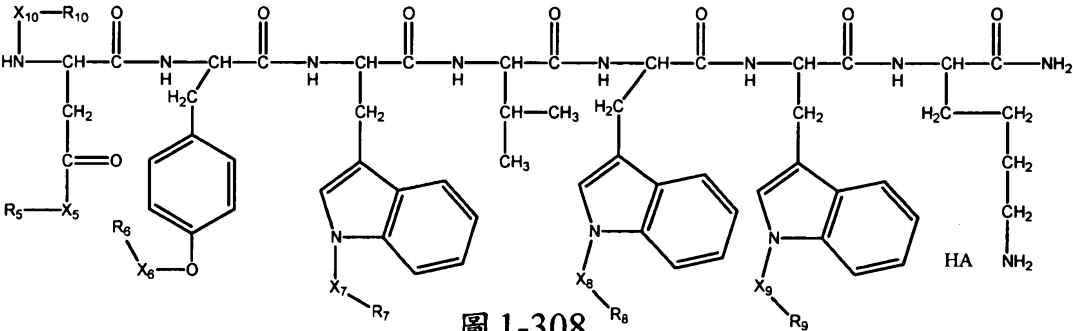


圖 1-308

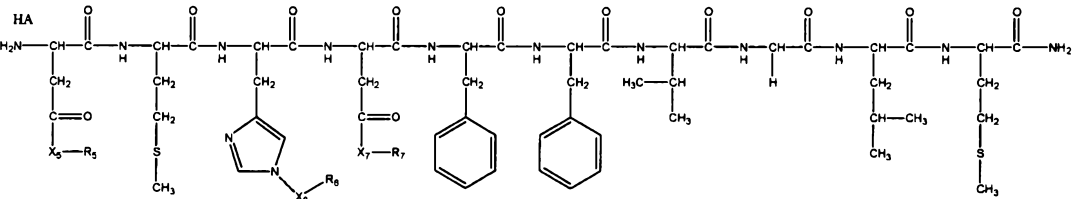


圖 1-309

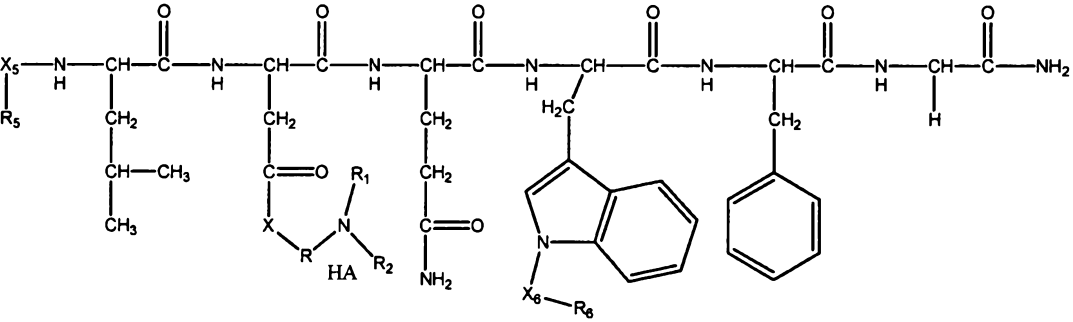


圖 1-310

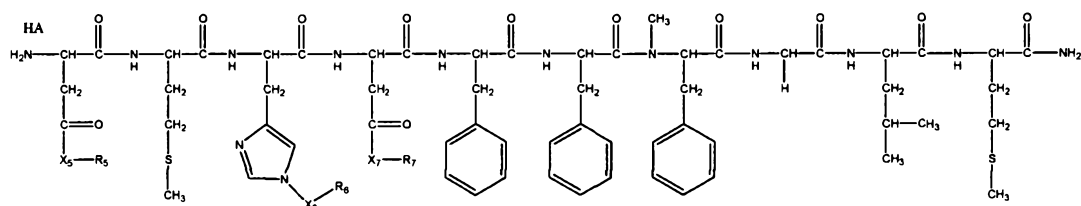


圖 1-311

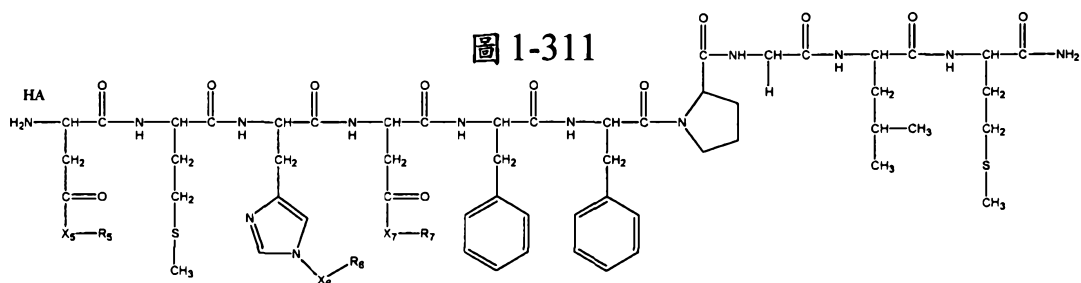


圖 1-312

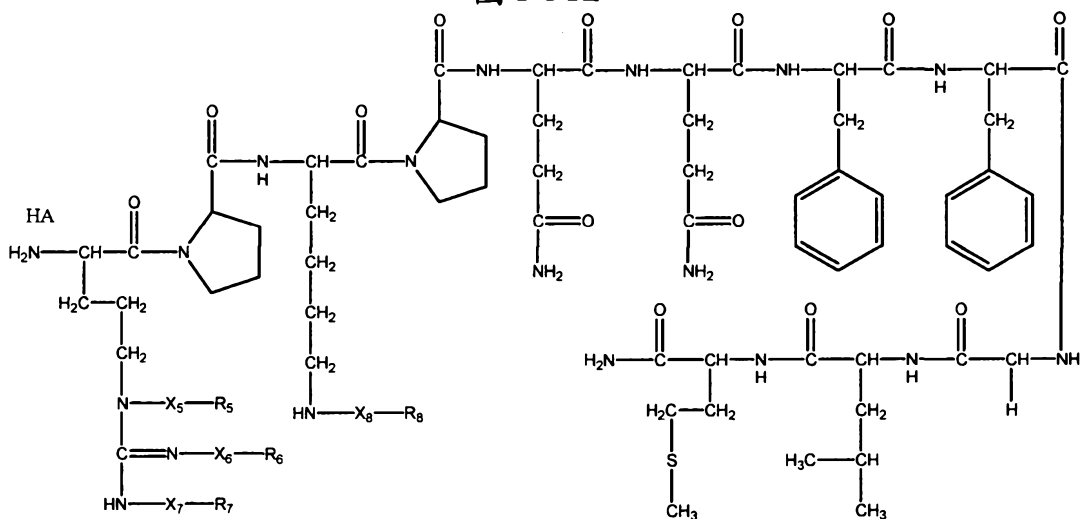


圖 1-313

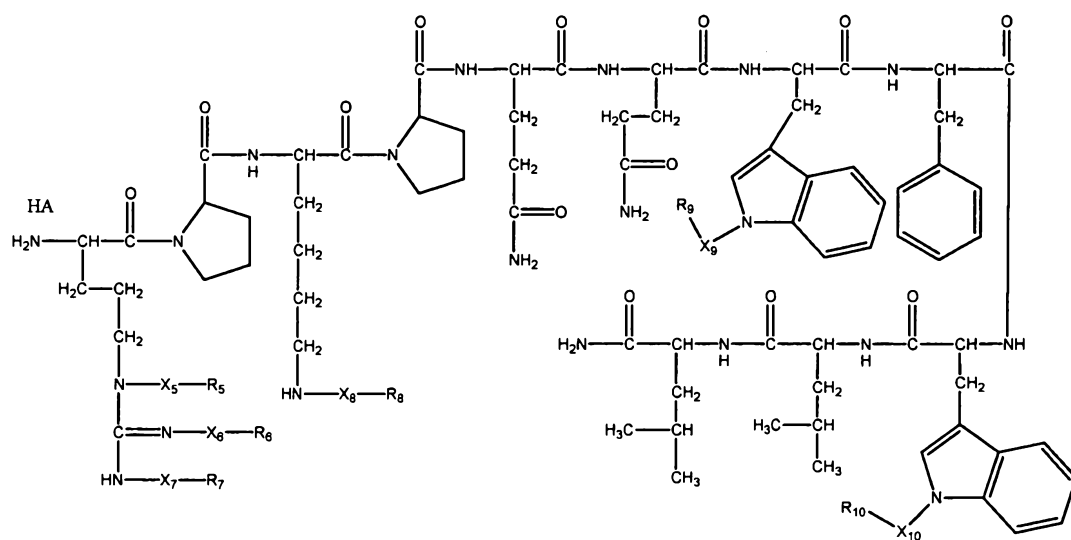


圖 1-314

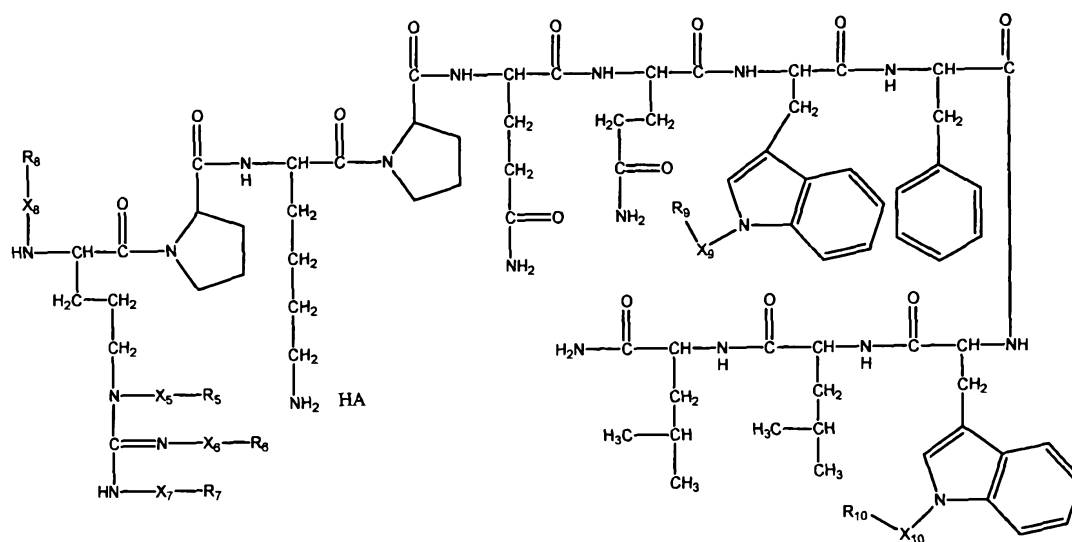
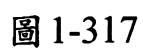
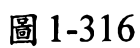


圖 1-315



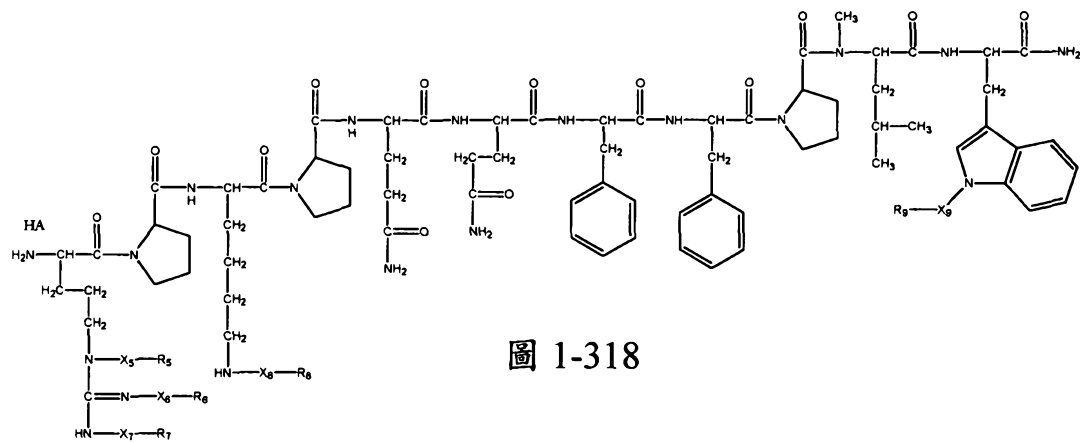


圖 1-318

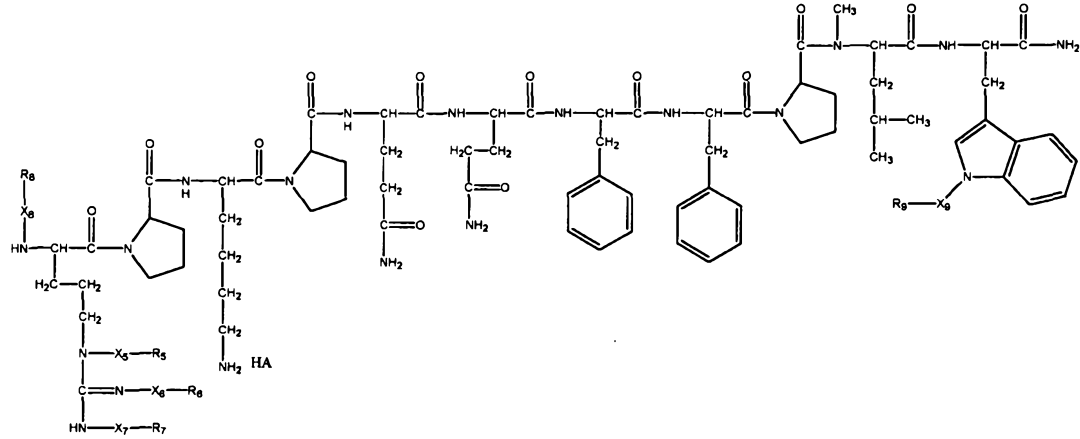


圖 1-319

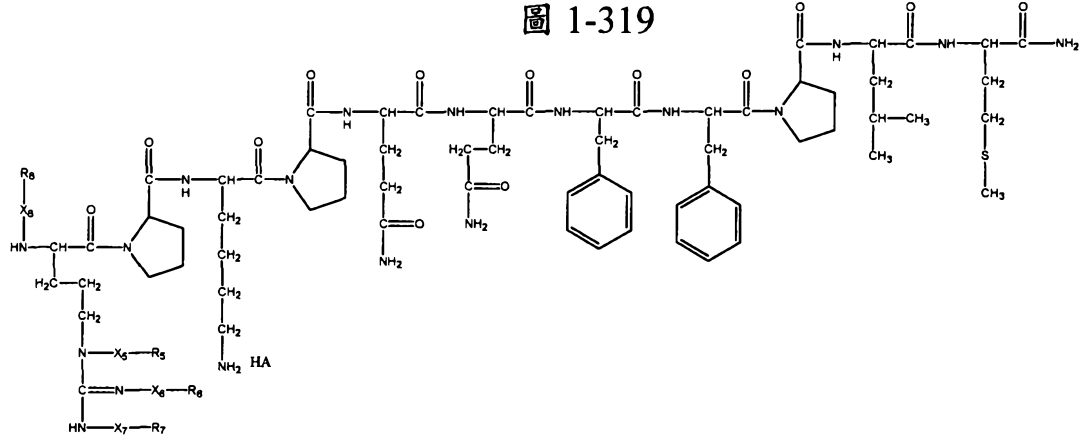


圖 1-320

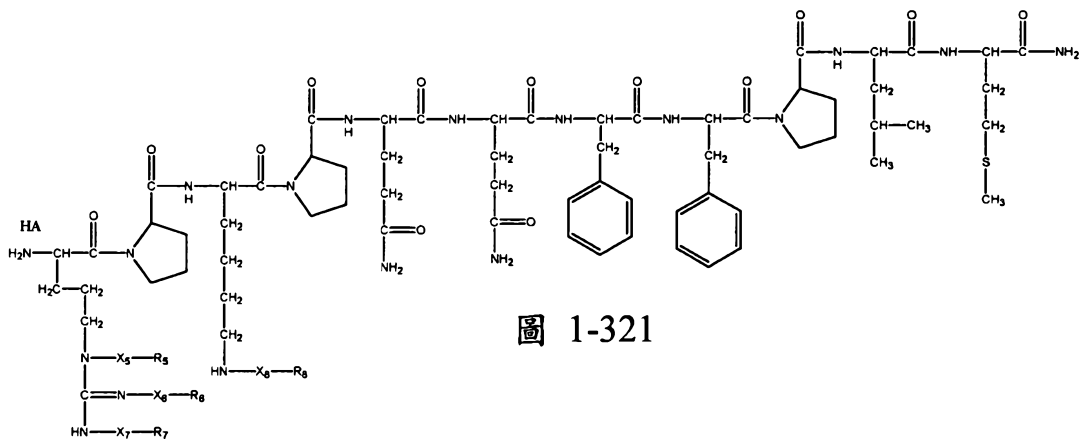


圖 1-321

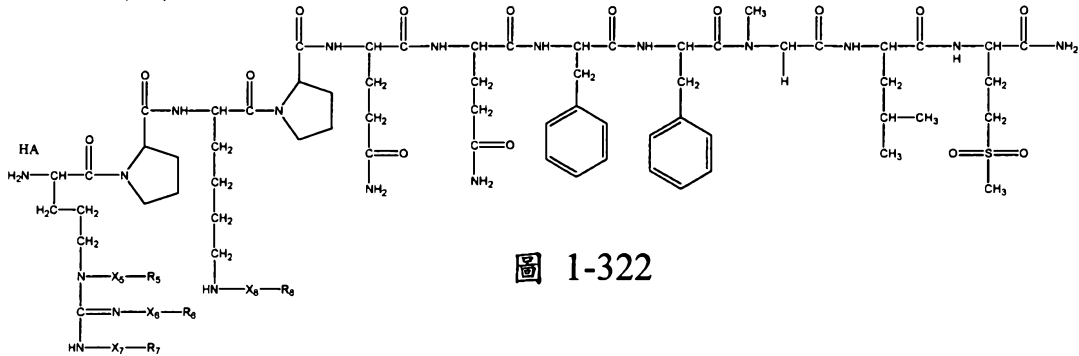


圖 1-322

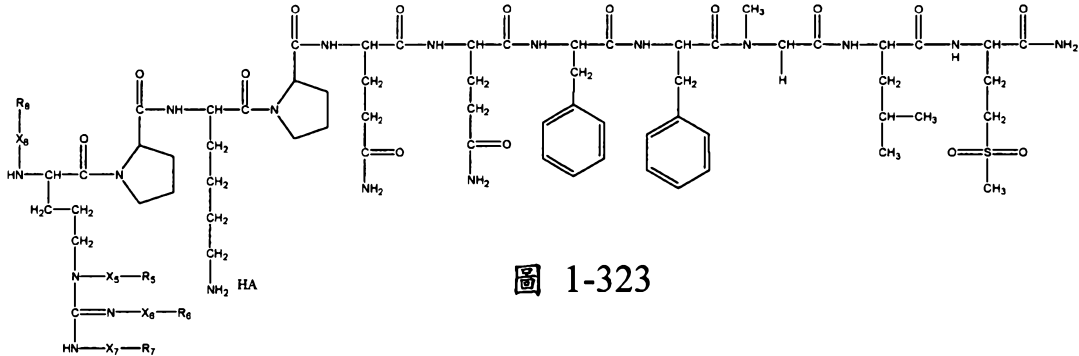


圖 1-323

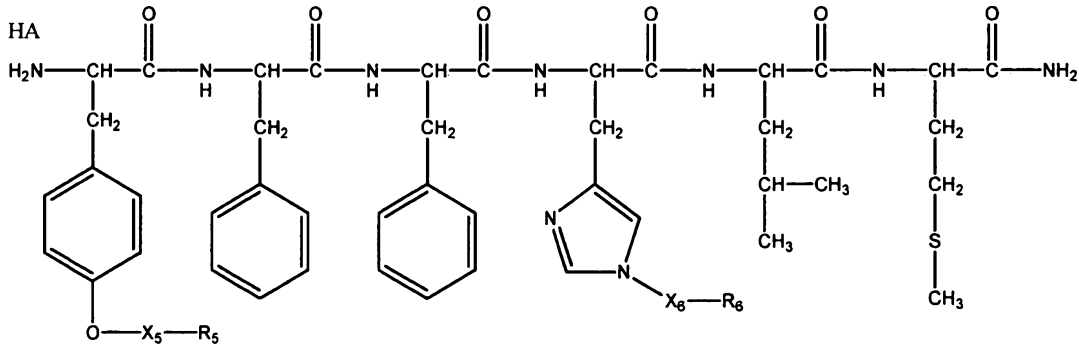
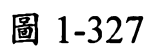
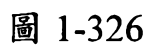
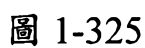


圖 1-324



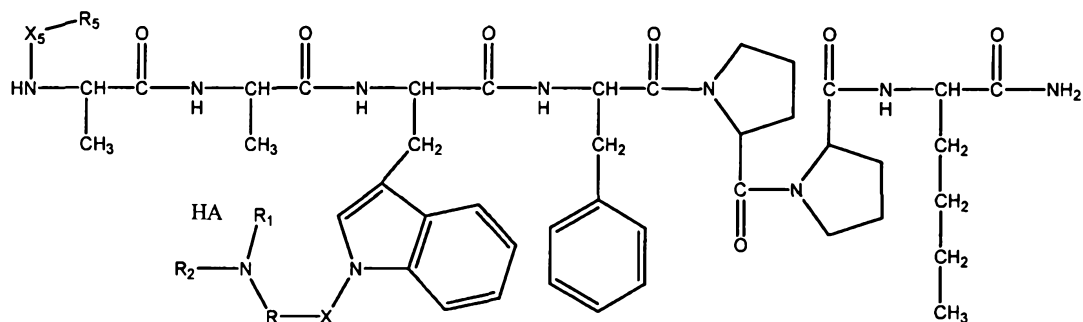


圖 1-328

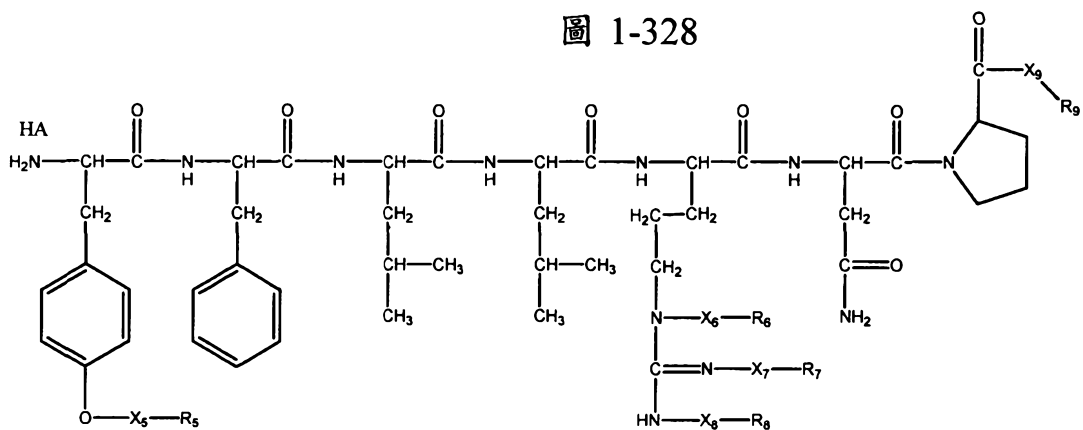


圖 1-329

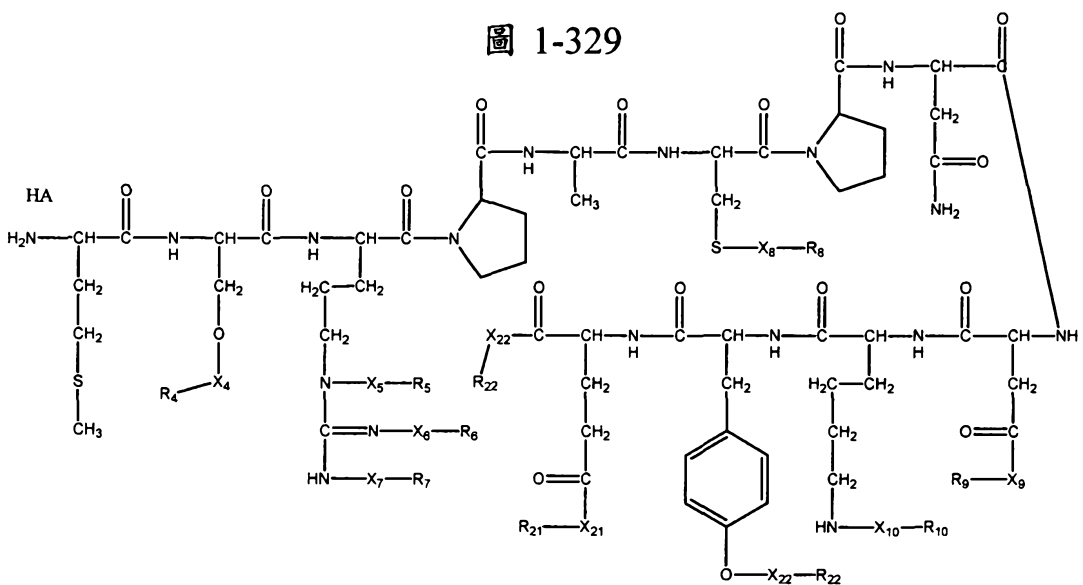


圖 1-330

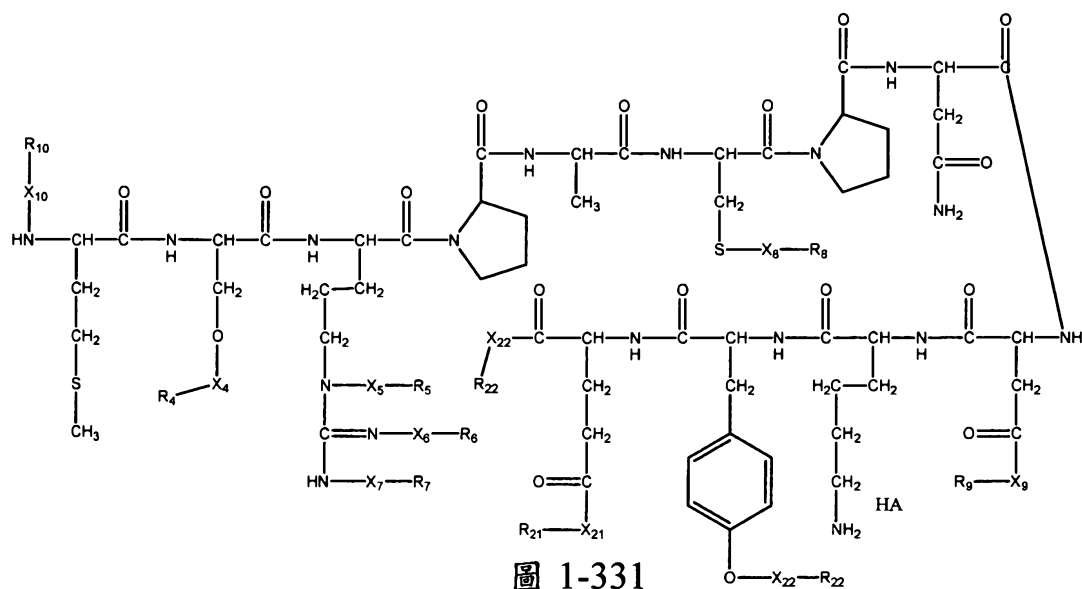


圖 1-331

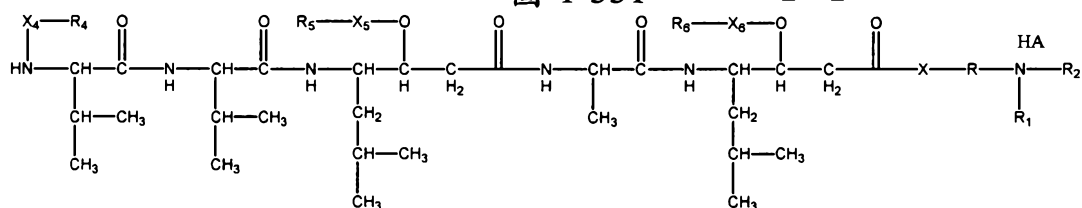


圖 1-332

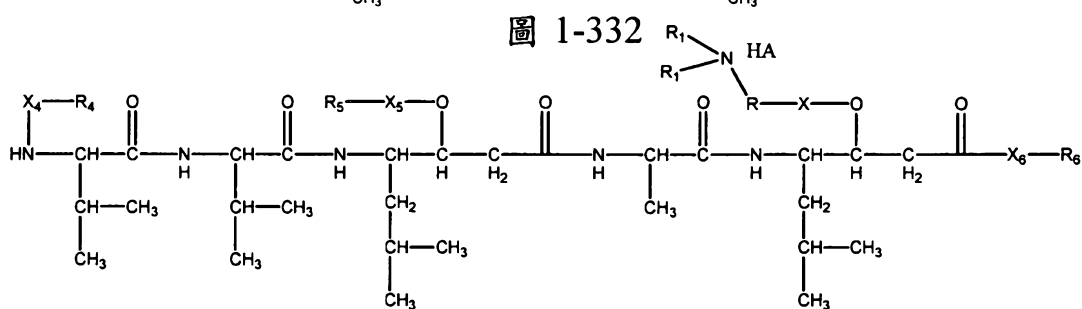


圖 1-333

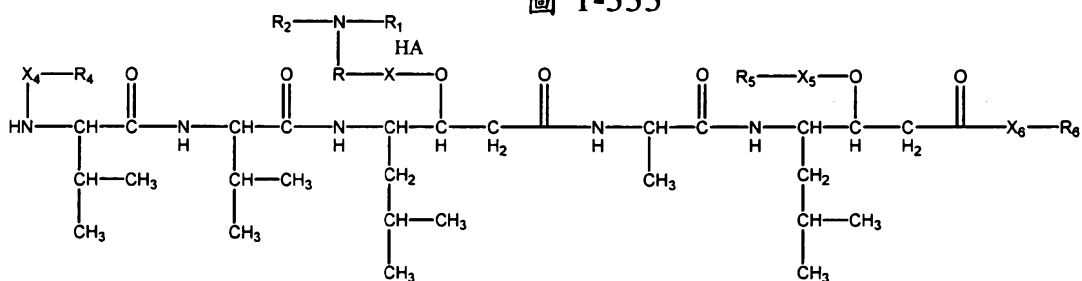
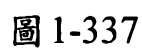
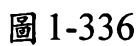
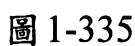


圖 1-334



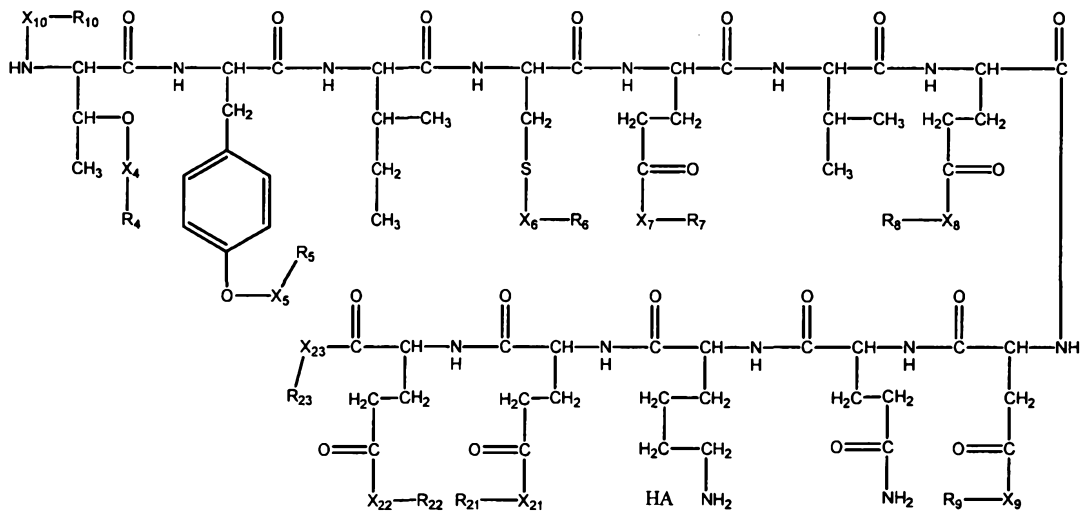


圖 1-338

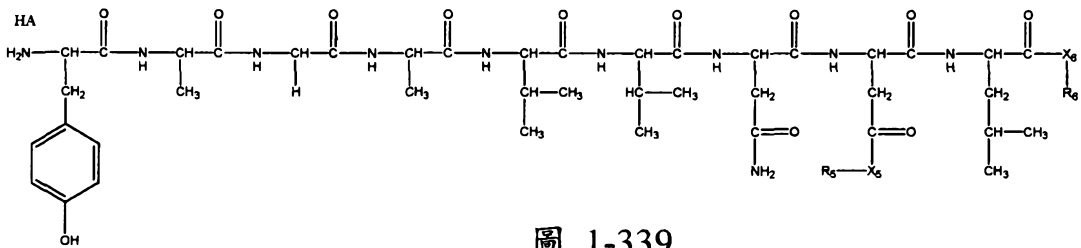


圖 1-339

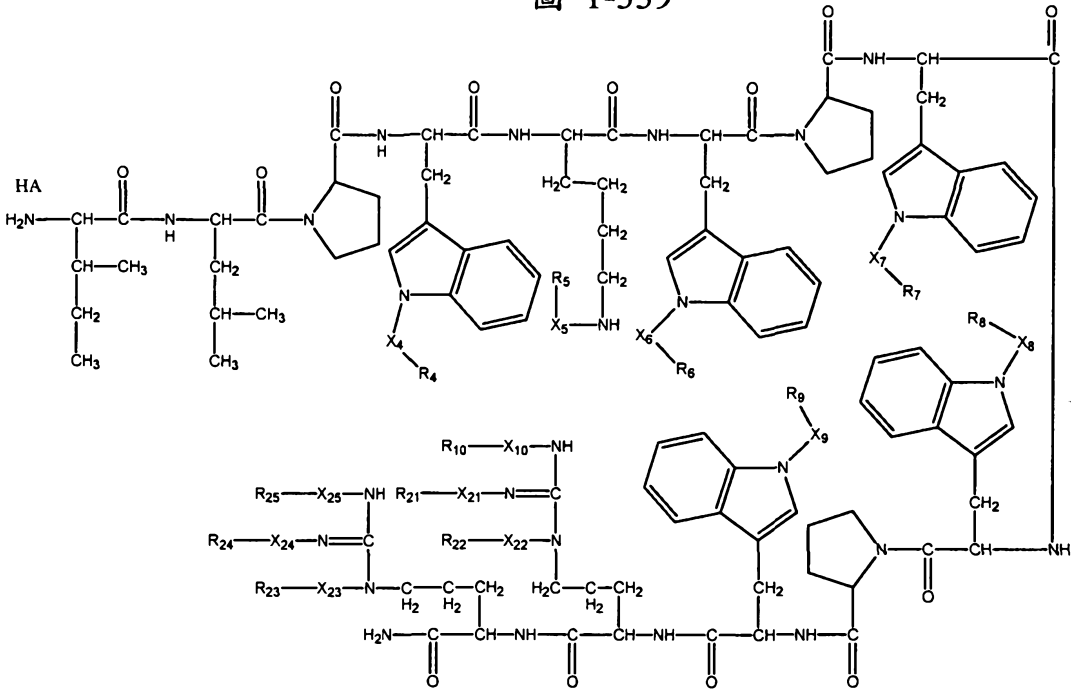


圖 1-340

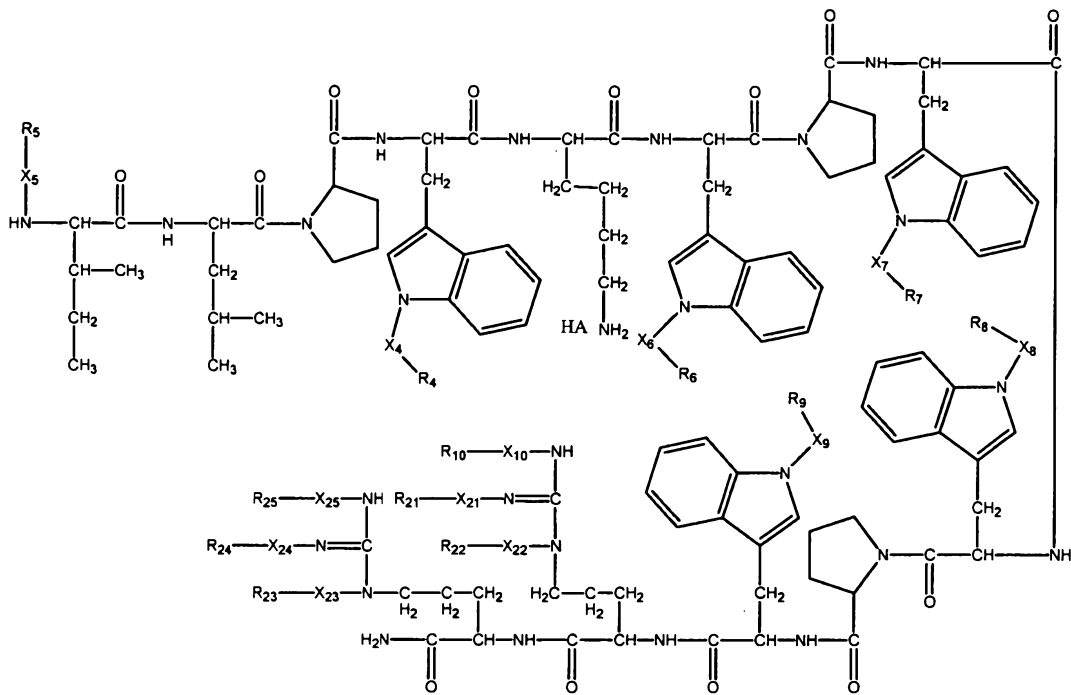


圖 1-341

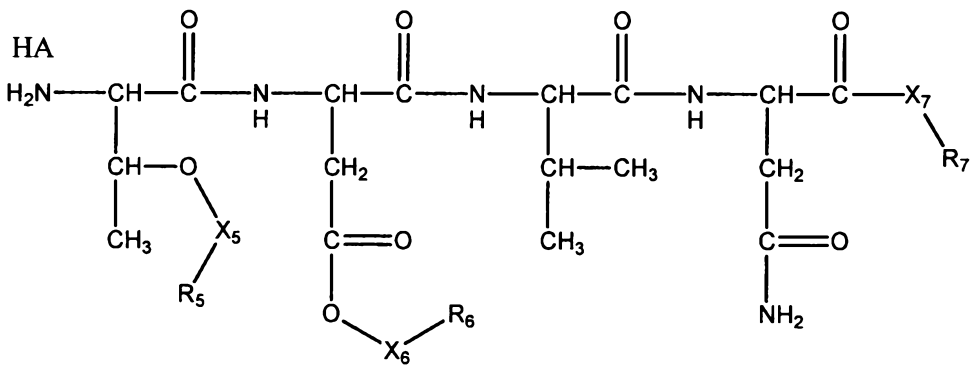
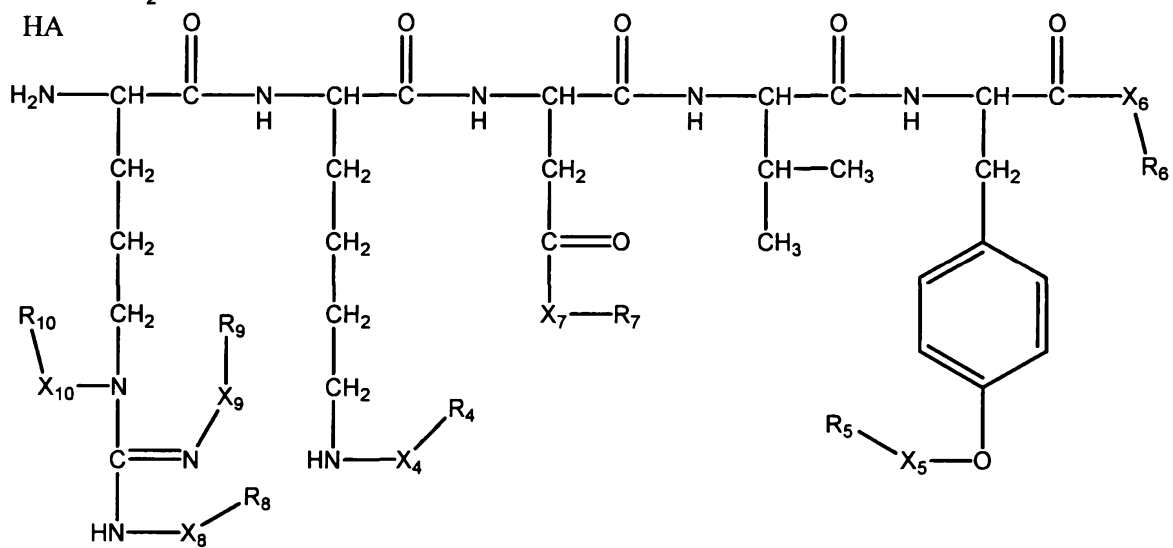
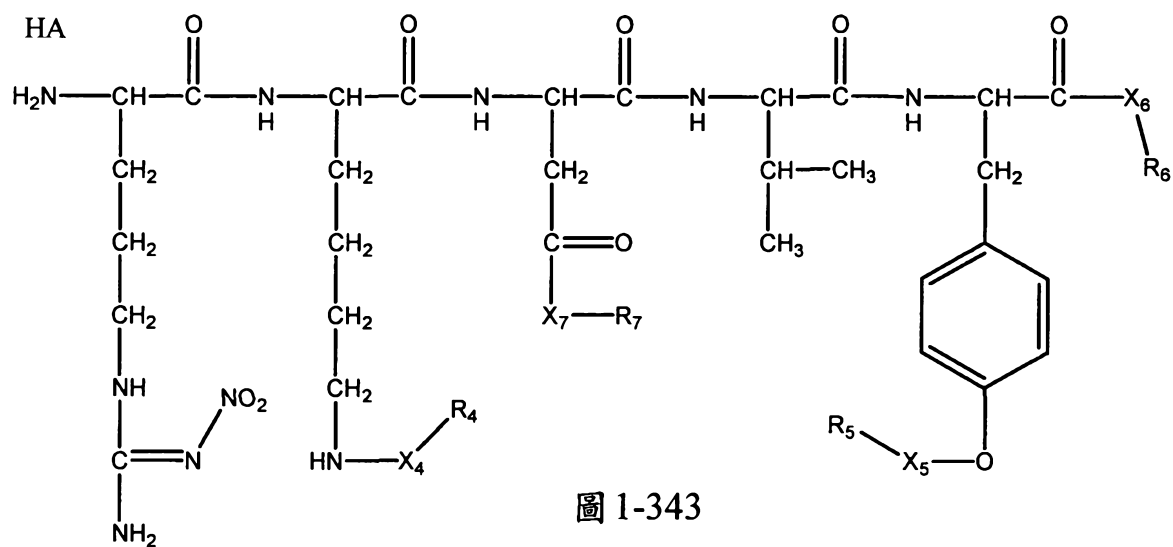


圖 1-342



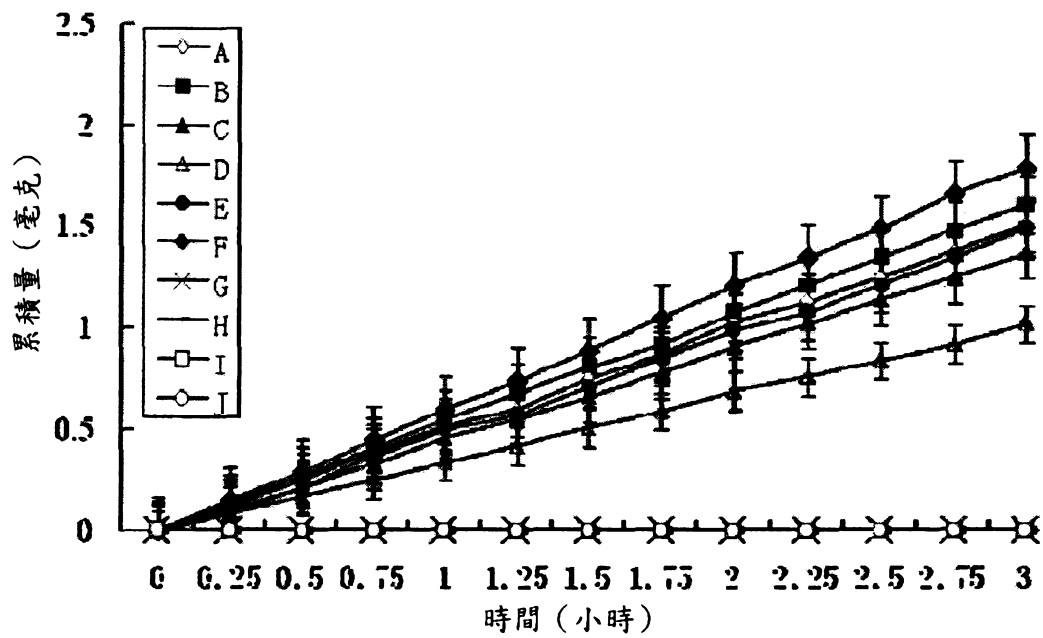


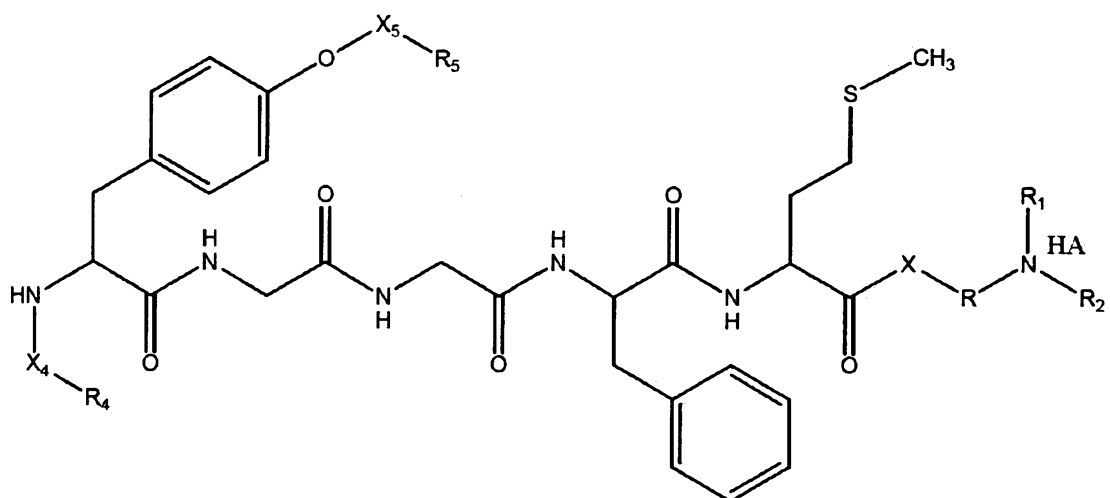
圖 2

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (無) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

