(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109922820 A
(43)申请公布日 2019.06.21

(21)申请号 201780067192.X

(22)申请日 2017.08.30

(30)优先权数据
62/383,334 2016.09.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.28

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/049460 2017.08.30

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/045083 EN 2018.03.08

(71)申请人 克里斯托弗·J·索尔斯
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 克里斯托弗·J·索尔斯

(74)专利代理机构 北京汇思诚业知识产权代理有限公司 11444
代理人 王刚 龚敏

(51)Int.Cl.
A61K 38/17(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)

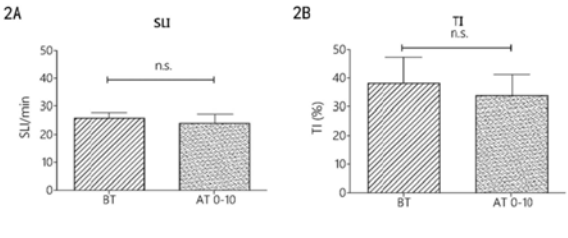
权利要求书17页 说明书57页
序列表17页 附图3页

(54)发明名称

CGRP受体拮抗剂在神经保护和神经系统疾病中的应用

(57)摘要

本发明提供了治疗方法,包括治疗神经损伤的方法、神经保护方法、治疗青光眼的方法和降低LDL水平的方法。这些方法基本上包括向有需要的个体施用有效量的CGRP受体拮抗剂肽或组合物。



CN 109922820 A

1.一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,以供在降低需要其的患者中的神经的自发神经活动中使用。

2.根据权利要求1所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中:

X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述区域的C-末端处的残基是Cys,并且其中,在所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

Y^1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。

3.根据权利要求1或2所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:

SEQ ID NO:1

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:2

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:3

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:4

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:5

(NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:6

(NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:7

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:8

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:9

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:10

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:11

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:12

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:13

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2)、

SEQ ID NO:14

(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2)、

SEQ ID NO:15

(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:57

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)和

SEQ ID NO:58

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)，

或者其药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述供使用的CGRP受体拮抗剂是在药物载体中，被配制为用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)的有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式施用。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述自发性神经活动是由神经损伤或神经退行性疾病引起的。

10.根据权利要求9所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述神经损伤是来自身体损伤、糖尿病、癌症、糖尿病性神经病、头部损伤、癫痫发作、感染或者诸如化疗药物的药物或药的摄入。

11.根据权利要求9所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述神经退行性疾病是肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、克雅氏病、癫痫、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、青光眼、脑血管缺血、运动神经元疾病、痴呆、糖尿病性神经病或亨廷顿病。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述患者已被鉴定为或被选择来接受用于神经退行性疾病、神经血管疾病或诸如癌症的疾病的药。

13.根据权利要求9至12中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述神经损伤来自药物或药，其中，所述药物或药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。

14.根据权利要求12或13所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，向所述患者施用所述药。

15.根据权利要求12至14中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述神经是C-伤害性感受器或C类神经纤维。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂减轻需要其的所述患者中与自发性神经活动相关的疼痛。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。

20.一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,以供在需要其的患者中提供神经保护中使用。

21.根据权利要求20所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中:

X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,所述片段的C-末端残基是Cys,并且其中,所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

Y^1是中央核心,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。

22.根据权利要求20或21所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:

SEQ ID NO:1

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:2

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:3

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:4

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:5

(NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:6

(NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:7

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:8

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:9

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:10

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:11

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:12

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:13

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2)、

SEQ ID NO:14

(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2)、

SEQ ID NO:15

(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:57

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)和

SEQ ID NO:58

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)，

或者其药学上可接受的盐。

23.根据权利要求20至22中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、

SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。

24.根据权利要求20至23中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。

25.根据权利要求20至24中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中,被配制为用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。

26.根据权利要求20至25中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量,或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。

27.根据权利要求20至26中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式施用。

28.根据权利要求20至27中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述患者患有神经损伤、神经退行性疾病或诸如癌症的疾病。

29.根据权利要求28所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述神经损伤是来自身体损伤、糖尿病、癌症、糖尿病性神经病、头部损伤、癫痫发作、感染或者诸如化疗药物药物或药的摄入。

30.根据权利要求29所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述药物或药与神经元功能障碍相关的副作用有关。

31.根据权利要求28所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述神经退行性疾病是肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、克雅氏病、癫痫、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、青光眼、脑血管缺血、运动神经元疾病、痴呆、糖尿病性神经病、亨廷顿病、癫痫发作或头部损伤。

32.根据权利要求20至31中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述患者已被鉴定为或被选择来接受神经保护治疗。

33.根据权利要求20至32中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。

34.根据权利要求20至33中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述患者已被鉴定为或被选择来接受药。

35.根据权利要求34所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述药与神经元功能障碍相关的副作用有关。

36.根据权利要求35所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,与神经元功能障有关的药物是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙

星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。

37.根据权利要求20至36中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。

38.根据权利要求29至37中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,将所述药引入、提供或施用于所述患者。

39.根据权利要求38所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。

40.一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,以供在治疗需要其的患者中的神经炎中使用。

41.根据权利要求40所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂或其药学上可接受的盐包括式I结构:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中:

X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述片段(区域)的C-末端处的氨基酸残基是Cys,并且其中,所述C-末端Cys残基之前紧邻的残基是在人CGRP的位置6处发现的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

Y^1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。

42.根据权利要求40或41所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:

SEQ ID NO:1

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:2

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:3

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:4

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:5

(NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:6

(NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:7

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:8

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:9

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:10

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:11

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:12

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:13

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2)、

SEQ ID NO:14

(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2)、

SEQ ID NO:15

(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:57

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-

Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)和

SEQ ID NO:58

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)，

或者其药学上可接受的盐。

43.根据权利要求40至42中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。

44.根据权利要求40至43中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。

45.根据权利要求40至44中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中，被配制为用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。

46.根据权利要求40至45中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。

47.根据权利要求40至46中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式施用。

48.根据权利要求40至47中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。

49.根据权利要求40至48中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述患者已被鉴定为或被选择来接受药。

50.根据权利要求49所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述药能够导致神经元功能障碍。

51.根据权利要求50所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，导致神经元功能障碍的所述药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。

52.根据权利要求40至51中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗

剂,其中,所述神经炎是来自身体损伤、血管损伤、毒素老化、遗传性疾病、感染(病毒或细菌)、白喉、带状疱疹、麻风病、莱姆病、诸如化疗的化学损伤、放射治疗、酒精中毒、自身免疫性疾病、多发性硬化、吉兰-巴雷综合征、脚气病(维生素B1缺乏症)、癌症、乳糜泻、糖尿病(糖尿病性神经病)、甲状腺功能减退症、卟啉症、维生素B12缺乏症、维生素B6过量、臂丛神经炎、颅神经炎、贝尔氏麻痹、视神经炎或前庭神经炎。

53.根据权利要求40-52中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。

54.根据权利要求49至53中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,施用所述药。

55.一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,以供在治疗患者中的青光眼中使用。

56.根据权利要求55所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中:

X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述片段的C-末端处的残基是Cys,并且其中,所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

Y^1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端区域的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。

57.根据权利要求55或56所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:

SEQ ID NO:1

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:2

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:3

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:4

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:5

(NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:6

(NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:7

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:8

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:9

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:10

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:11

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:12

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:13

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2)、

SEQ ID NO:14

(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2)、

SEQ ID NO:15

(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:57

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)和

SEQ ID NO:58

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-

Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)，

或者其药学上可接受的盐。

58.根据权利要求55至57中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。

59.根据权利要求55至58中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。

60.根据权利要求55至59中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中，被配制为用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。

61.根据权利要求55至60中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。

62.根据权利要求55至61中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天四次、每天三次、每天两次或每天一次的方式施用。

63.根据权利要求55至62中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述患者患有糖尿病。

64.根据权利要求55至63中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述患者已被鉴定为或被选择来接受用于青光眼的药。

65.根据权利要求64所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述药与神经或中枢神经系统损伤或者神经元功能障碍有关。

66.根据权利要求64或65所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述药是β阻滞药。

67.根据权利要求55至66中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。

68.根据权利要求64至67中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，将所述药引入、提供或施用于所述患者。

69.根据权利要求55至68中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。

70.一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐，以供在减少需要其的患者中的LDL中使用。

71.根据权利要求70所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述

CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐：

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中：

X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述区域的C-末端处的残基是Cys,并且其中,所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

Y^1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。

72.根据权利要求70或71所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列：

SEQ ID NO:1

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:2

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:3

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:4

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:5

(NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:6

(NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:7

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:8

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:9

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:10

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:11

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:12

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:13

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2)、

SEQ ID NO:14

(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2)、

SEQ ID NO:15

(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:57

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)和

SEQ ID NO:58

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)，

或者其药学上可接受的盐。

73.根据权利要求70至72中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。

74.根据权利要求70至73中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述患者的血液中存在高LDL浓度。

75.根据权利要求70至74中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的LDL的水平或量。

76.根据权利要求70至75中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗

剂,其中,所述患者是男性。

77.根据权利要求70至76中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述患者具有家族性高胆固醇血症。

78.根据权利要求70至77中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中,被配制为用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。

79.根据权利要求70至78中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量,或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。

80.根据权利要求70至79中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天四次、每天三次、每天两次、或每天一次的方式施用。

81.一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,以供在保护患者免受神经损伤或神经炎症中使用。

82.根据权利要求81所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述患者经历缺血后事件。

83.根据权利要求81或82所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中:

X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述区域的C-末端处的残基是Cys,并且其中,所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

Y^1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述Z1区的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。

84.根据权利要求81至83中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂,其中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:

SEQ ID NO:1

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:2

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:3

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:4

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:5

(NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:6

(NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:7

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:8

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:9

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:10

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:11

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:12

(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:13

(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2)、

SEQ ID NO:14

(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2)、

SEQ ID NO:15

(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、

SEQ ID NO:57

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)和

SEQ ID NO:58

(NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)，

或者其药学上可接受的盐。

85.根据权利要求81至84中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。

86.根据权利要求81至85中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中，被配制为用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。

87.根据权利要求81至86中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天四次、每天三次、每天两次、或每天一次的方式施用。

88.根据权利要求81至87中任一项所述的供使用的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂，其中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。

CGRP受体拮抗剂在神经保护和神经系统疾病中的应用

任何优先权申请的引用并入

[0001] 本申请要求2016年9月2日提交的、申请号为62/383,334的美国临时申请的权益，其全部内容以引用的方式结合于此。

序列表、表格、计算机程序列表的引用

[0002] 本申请与电子格式的序列表一同提交。该序列表以2017年8月30日创建的、名为CSOAR.003WO.TXT的文件提供，其大小为15.9kb。该信息是该序列表的电子格式，其全部内容通过引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本实施方案涉及降钙素基因相关肽(CGRP)受体的拮抗剂在神经保护和与神经退变相关的急性和慢性的疾病和障碍的治疗(包括例如青光眼的治疗)上的治疗性用途。此外，本文还提供了使用该拮抗剂治疗与高LDL水平相关的疾病的方法。

背景技术

[0004] 降钙素基因相关肽(CGRP)是肽的降钙素家族的成员，是有效的37-氨基酸肽血管扩张剂，其在几种疼痛综合征(例如偏头痛和热损伤)的发病机理中有着重要的作用。除了其在血管扩张中的作用外，CGRP还可以发挥广泛的生物学作用。

[0005] CGRP(降钙素基因相关肽)是肽激素的降钙素/降钙素基因相关肽(CT/CGRP)家族中被充分研究的肽，其可作为具有强效血管扩张和强心作用的感觉神经肽，如Evans等人的美国专利号为4,530,838的专利中所述。CGRP存在于中枢神经系统和外周神经系统中，并且集中在那些身体的接收来自具有与自主输入相关的有限量的背角(dorsal horn)的感觉输入的区域中。在大脑中，这类肽存在于感觉和运动颅神经的核中以及下丘脑、视前区、腹内侧丘脑、海马等的细胞体中(Poyner et al.,1992)。

[0006] CT/CGRP肽家族包括降钙素基因相关肽(CGRP)、肾上腺髓质素(ADM)、中介素(IM)、降钙素(CT)和胰淀素(amylin)。这些肽的生物学作用是通过与两种密切相关的II型G蛋白偶联受体(GPCR)、降钙素受体(CTR)和降钙素受体样受体(CRLR)的结合而介导的(Christopoulos,et al.1999;Poyner et al.2002)。降钙素受体是降钙素作用的主要介体。然而，当受体与受体活性修饰蛋白(RAMP)结合时，其优先结合胰淀素(例如参见，Tilikaratne,et al.2000)。克隆和功能性研究表明，CGRP、ADM、IM和较小程度上的胰淀素同样与CRLR和三种受体活性修饰蛋白(RAMP-1、RAMP-2和RAMP-3)的不同组合相互作用(参见，McLatchie et al.1998，以及Roh et al.2004)。降钙素受体样受体(CRLR)和受体活性修饰蛋白(RAMP)的共表达是产生降钙素基因相关肽(CGRP)、肾上腺髓质素(ADM)和中介素(IM)的功能性异二聚体受体所必需的。RAMP-1与CRLR的共表达导致CGRP受体的形成，而RAMP-2和RAMP-3与CRLR的共表达分别形成ADM受体和IM受体(Miret,et al.2002)。IM已被证实是所有三种RAMP/CRLR共受体的非选择性激动剂。

[0007] CGRP通过与CGRP受体结合而启动生物反应。CGRP受体由3个亚基组成：被称为降钙

素样受体(CLR)的7跨膜蛋白,被称为受体活性修饰蛋白1(RAMP1)的、决定配体特异性的单跨膜蛋白,和被称为受体组分蛋白(RCP)的细胞内蛋白。CGRP受体与Gαs信号传导通路偶联,导致细胞内cAMP和活化蛋白激酶A(PKA)增加(Poyner et al.,2002)。

[0008] CGRP受体存在于多个区域,包括例如:1)脑血管平滑肌,在此其可引起血管松弛(Poyner et al.,2002);2)硬脑膜肥大细胞,已显示在神经源性炎症期间来自于此的CGRP释放促炎细胞因子和炎性因子(Marquest et al.,2006);3)三叉神经节神经元(Zhang et al.,2007)和尾端脑干(caudal brainstem)中三叉神经核内的二级感觉神经元,其负责疼痛感的转移(Russo et al.,2015)。

[0009] CGRP受体在中枢和外周神经系统中表达(Cumberbatch et al.,1999;Marquez de Prado et al.,2006)。假定受体水平对CGRP的抑制剂在发生过量CGRP受体激活的病理生理条件下是有用的。这些中的一些包括神经源性血管扩张、神经源性炎症、偏头痛、丛集性头痛和其他头痛、热损伤、循环休克、绝经期潮红和哮喘。CGRP受体激活尤其与偏头痛的发病机制相关(Edvinsson et al.2001;Grant et al.,2002)。偏头痛以伴随其病理学而来的头痛强度而为人所知。据推测,与偏头痛相关的头痛是由与偏头痛事件相关的深度脑血管扩张引起的。含有CGRP的神经纤维支配脑和硬脑膜血管,其中CGRP被认为可延长血管扩张。(Moskowitz et al.1992)。此外,在偏头痛期间血清CGRP水平升高(Goadsby,et al.1990),并且用抗偏头痛药治疗使CGRP水平恢复正常,同时减轻头痛(Gallai,et al.1995)。与对照相比,偏头痛患者的基础CGRP水平升高(Ashina,et al.,2000)。静脉CGRP输注会导致偏头痛患者持续头痛(Lassen,et al.2002)。CGRP拮抗剂肽及其在偏头痛治疗中用途已在2013年3月8日提交的美国专利申请13/821,936(Soares et al.)中有所描述,其全部内容通过引用的方式并入本文。

[0010] 神经损伤还可导致神经和脊髓中高水平的CGRP。在由MDBiosciences进行的一项研究中,在由于坐骨神经损伤而持续患有神经炎神经病变的猪中,CGRP mRNA水平显著增加(Castel et al.2016)。

[0011] 已知多种CGRP受体的拮抗剂,包括小分子拮抗剂、肽拮抗剂和抗体拮抗剂。CGRP受体的小分子拮抗剂包括例如gepant类分子,例如olcegepant、telcagepant和ubrogepant。肽拮抗剂包括例如截短的CGRP肽,例如CGRP(8-37)、CGRP(28-37)、[Tyr°]CGRP(28-37)和CGRP(12-37);h-α-CGRP(9-37)、h-α-CGRP(10-37)、h-α-CGRP(11-37)(Mimeault,M.et al.,1992);[Ala^{9}]-h-α-CGRP(8-37)、[Ala^{10}]-h-α-CGRP(8-37)、[Ala^{11}]-h-α-CGRP(8-37)、[Ala^{12}]-h-α-CGRP(8-37)、id;以及h-α-CGRP(19-37)、h-α-CGRP(23-37)和乙酰基-h-α-CGRP(19-37)(Rovero,P.et al.1992)。

[0012] CGRP受体的非截短的肽拮抗剂例如在本文和Soares,CJ、2013年8月1日公开的PCT专利公开WO2013/112912中都有描述。如许多小分子拮抗剂所示,这种CGRP受体的非截短的或全长的肽拮抗剂已被证明是非常有效的拮抗剂,预期不会产生脱靶效应。另外,结合CGRP受体的抗体是已知的,例如AMG 334,以及CGRP配体的抗体,例如LY2951742、ALD403和TEV-48125。迄今为止,这种CGRP受体和配体抗体已被研究用于治疗疼痛相关的疾病,例如偏头痛和骨关节炎疼痛。

[0013] 每年,全世界有数百万人经历着由损伤或疾病引起的神经退变的后果。涵盖性术语神经退行性疾病是指神经元的结构和/或功能的进行性丧失,包括神经元的死亡。神经退

行性疾病的例子包括青光眼、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、克雅氏病(Creutzfeld-Jakob disease)、癫痫、帕金森病、阿尔茨海默病、糖尿病性神经病和亨廷顿病(Gupta,et al.,2007;Song et al.,2016;Mufson et al)。迄今为止,对于通常导致神经元细胞的进行性的退变和/或死亡并且可能导致患者死亡的此类疾病还没有治愈方法。从分子到全身的许多不同水平的神经回路中均能发现神经退变。

[0014] 青光眼是一种神经退行性疾病,是导致失明的最常见原因之一,影响全世界7000多万人。作为一种视神经、视网膜和脑的年龄相关的慢性退行性疾病,青光眼表现出与神经系统的其他慢性退化(包括肌萎缩侧索硬化)的分子和细胞特征相似性。导致青光眼的潜在机制仍在研究中,然而青光眼的一个已成立原因是视网膜神经节细胞受损,这是由小梁网的破坏引起的眼内压导致的机械损伤的结果(Nafissi et al.2015)。青光眼包括一组导致视神经损伤并且常常导致视力丧失的几种眼病。虽然青光眼的特征通常在于眼内压(IOP)的增加,但是没有伴随的IOP增加的、视网膜和视神经的神经节细胞的损伤也是青光眼的一种已知形式(血压正常的青光眼)。同样,基因突变和氧化损伤可导致神经节细胞凋亡。因此,需要开发用于保护视网膜和视神经的神经节细胞的策略。

[0015] 在最近一篇关于青光眼的综述中,有人提出轴突病变(axonopathy)(一种主要影响大脑周围神经纤维轴突正常功能的疾病)也可导致青光眼(Chader et al.,2016)。视神经和视神经头的变化可能包括视神经纤维中分子运输的受损,导致青光眼损伤随着患者年龄的增长而累积。在青光眼的早期阶段也可见特殊化的脑结构的损伤。青光眼还可能源于糖尿病性眼病的并发症。糖尿病患者患有青光眼的可能性是同龄非糖尿病患者的两倍。

[0016] 因此,神经退变是一种复杂的疾病,其中,几个人群比一般人群发生影响神经纤维的疾病的风险高得多。神经退行性疾病的最大风险因素之一是衰老。例如,线粒体DNA突变以及氧化应激与衰老和其他神经退变相关。

[0017] 衰老是导致青光眼的另一个因素。例如,衰老可以在原发性开角型青光眼(POAG)的发展中起作用。因此,在其他与年龄有关的疾病中的进展可能有助于开发各种治疗方法。例如,开发用于保护视神经束的神经元方法也可以应用于其他神经系统疾病,例如阿尔茨海默病和AMD,其中神经元需要保护。

[0018] 到目前为止,治疗主要集中在降低眼压,如FDA批准的前列腺素(即,适利达(Xalatan)、卢美根(Lumigan)、Travatan Z和Rescula)、β阻滞剂(即Timoptic XE、Istalol和Betopic)和α肾上腺素激动剂(即iopidine、Alphagan和Alphagan-P)。这些药物中的一些首先用于其他目的,但随后被发现在治疗青光眼方面是安全有效的。由于这些药是施用于眼睛表面的滴眼药,因此风险相对较低。然而,这些药并不是在所有青光眼病例中均有效的,并且不能治愈,但它们可用于延长被治疗患者的功能性视力。因此,仍需要能够实现对疾病更好的控制、进一步减少或预防视力丧失的疗法。

[0019] 保护神经元的方法可以促使抑制神经退行性疾病的发作并抑制神经元(包括视网膜神经元)的损伤,例如对抗细胞死亡(细胞凋亡)的感光细胞,或者可以导致神经退行性疾病进程和相关神经元损伤的的减缓。因此,这些新方法能够用于预防和/或减缓神经损伤,或者保护外周或中枢神经系统中的视网膜神经元或神经。

发明内容

[0020] 本公开基于以下发现:CGRP受体拮抗剂(包括例如肽拮抗剂)可用于抑制或减少包括神经元死亡在内的神经元损伤并提供神经保护作用。CGRP受体拮抗剂和包含其的组合物可用于治疗神经退行性疾病。不受限制地,这些CGRP拮抗剂肽和组合物可用于保护神经元免受急性或慢性损伤,抑制或减缓细胞死亡,从而治疗与神经元损伤相关的病症,例如青光眼、神经病、自发神经活动和神经炎。

[0021] 还公开了CGRP受体拮抗剂应用于降低LDL水平的用途,从而治疗由高LDL水平引起的疾病。

[0022] 在第一方面,提供了一种降低需要其的患者中的神经的自发神经活动的方法。该方法包括向所述患者施用包括其药学上可接受的盐的有效量的CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中,该CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中,X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述区域的C-末端处的残基是Cys,并且其中,在所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;Y^1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。在一些实施方式中,CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-

Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2),SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2),或者其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。在一些实施方式中,局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用该CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中,所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量,或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。在一些实施方式中,所述施用以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式实施。在一些实施方式中,自发性神经活动是由神经损伤或神经退行性疾病引起的。在一些实施方式中,神经损伤是来自身体损伤、糖尿病、癌症、糖尿病性神经病、头部损伤、癫痫发作、感染或者诸如化疗药物的药物(pharmaceutical)或药(drug)的摄入。在一些实施方式中,神经退行性疾病是肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、克雅氏病、癫痫、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、青光眼、脑血管缺血、运动神经元疾病、痴呆、糖尿病性神经病或亨廷顿病。在一些实施方式中,所述患者已被鉴定为或被选择来接受用于神经退行性疾病、神经血管疾病或诸如癌症的疾病的药。在一些实施方式中,所述药与自发神经活动和/或神经损伤有关。在一些实施方式中,所述神经损伤来自药物或药,其中,所述药物或药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素(Hydrazaline))、抗癫痫药(即苯妥英(Phenytoin))、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂(nootropica agent)、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹(chloroquine)、异烟肼(isoniazid)、甲硝唑(metronidazole)、呋喃妥因(nitrofurantoin)、沙利度胺(thalidomide)、依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab)、来氟米特(leflunomide)、氨苯砜(dapsone)、苯妥英、双硫仑

(disulfiram)、去羟肌苷(didanosine)、司他夫定(stavudine)、Kenalog-40、曲安奈德(triamcinolone)、Clinacort或抗寄生虫药。在一些实施方式中,该方法还包括:在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,将所述药引入、提供或施用于所述患者。在一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。在一些实施方式中,该方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,监测或测量患者中的神经活动功能的水平。在一些实施方式中,所述神经是C-伤害感受器或C类神经纤维(Group C nerve fiber)。在一些实施方式中,所述方法还包括:通过施用CGRP拮抗剂,减少需要其的患者中与自发神经活动有关的疼痛。在一些实施方式中,CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。

[0023] 在第二方面,提供了一种在有需要的患者中提供神经保护的方法。该方法包括向所述患者施用包括其药学上可接受的盐的有效量的CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中,该CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中,X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,所述片段的C-末端残基是Cys,并且其中,所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物,Y^1是中央核心,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋,并且Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。在一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-

Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)，或者其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，所述CGRP拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。在一些实施方式中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。在一些实施方式中，所述施用以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式实施。在一些实施方式中，所述患者正经受神经损伤、神经退行性疾病或诸如癌症的疾病。在一些实施方式中，所述神经损伤是来自身体损伤、糖尿病、癌症、糖尿病性神经病、头部损伤、癫痫发作、感染或者诸如化疗药物药物或药的摄入。在一些实施方式中，所述神经退行性疾病是肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、克雅氏病、癫痫、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、青光眼、脑血管缺血、运动神经元疾病、痴呆、糖尿病性神经病、亨廷顿病、癫痫发作或头部损伤。在一些实施方式中，所述患者已被鉴定为或被选择来接受神经保护治疗。在一些实施方式中，所述方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。在一些实施方式中，述患者已被鉴定为或被选择来接受药。在一些实施方式中，所述药与神经元功能障碍相关的副作用有关。在一些实施方式中，与神经元功能障有关的所述药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。在一些实施方

式中，CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。在一些实施方式中，所述方法还包括：在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，将所述药引入、提供或施用于所述患者。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。

[0024] 在第三方面，提供了一种治疗需要其的患者中的神经炎的方法。该方法包括向所述患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐：

$X^1-Y^1-Z^1$

(I)

其中，X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即，区域)，其包含5至7个氨基酸残基，其中，所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys)，其中，在所述片段(区域)的C-末端处的氨基酸残基是Cys，并且其中，所述C-末端Cys残基之前紧邻的残基是在人CGRP的位置6处发现的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物，Y^1是中央核心区，其中，所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋，并且Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即，区域)，其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基，所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂是包括下列序中的一个序列的肽：SEQ ID NO:1(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:2(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:3(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:4(NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:5(NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:6(NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:7(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:8(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:9(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:10(NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:11(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:12(NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-

Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:13(NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)，或者其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。在一些实施方式中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。在一些实施方式中，所述施用以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式实施。在一些实施方式中，所述方法还包括：在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。在一些实施方式中，所述患者已被鉴定为或被选择来接受药。在一些实施方式中，所述药能引起神经元功能障碍。在一些实施方式中，所述神经炎是来自身体损伤、血管损伤、毒素、老化、遗传性疾病、感染(病毒或细菌)、白喉、带状疱疹、麻风病、莱姆病、诸如化疗的化学损伤、放射治疗、酒精中毒、自身免疫性疾病、多发性硬化、吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome)、脚气病(维生素B1缺乏症)、癌症、乳糜泻(Celiac disease)、糖尿病(糖尿病性神经病)、甲状腺功能减退症、卟啉症、维生素B12缺乏症、维生素B6过量、臂丛神经炎、颅神经炎、贝尔氏麻痹(Bell's palsy)、视神经炎或前庭神经炎。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。在一些实施方式中，导致神经元功能障碍的所述药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。在一些实施方式中，所述方法还包括：在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，将所述药引入、提供给或施用于所述患者。

[0025] 在第四方面，提供了一种治疗患者中的青光眼的方法。该方法包括向所述患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，该CGRP受体拮抗

剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐：

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中，X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即，区域)，其包含5至7个氨基酸残基，其中，所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys)，其中，在所述片段的C-末端处的残基是Cys，并且其中，所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物，Y^1是中央核心区，其中，所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋，并且Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即，区域)，其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基，所述C-末端区域的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列的肽：SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-

His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)，或者其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。在一些实施方式中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中，其中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。在一些实施方式中，所述施用以至少每天四次、每天三次、每天两次或每天一次的方式实施。在一些实施方式中，所述患者患有糖尿病。在一些实施方式中，所述患者已被鉴定为或被选择来接受用于青光眼的药。在一些实施方式中，所述药能引起神经或中枢神经系统损伤或者神经元功能障碍(即，β阻滞剂)。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。在一些实施方式中，所述方法还包括：在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，将所述药引入、提供或施用于所述患者。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。

[0026] 在第五方面，提供了一种减少需要其的患者中的LDL的方法。该方法包括向所述患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，该CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐：

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中，X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即，区域)，其包含5至7个氨基酸残基，其中，所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys)，其中，在所述区域的C-末端处的残基是Cys，并且其中，所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物，Y^1是中央核心区，其中，所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋，并且Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即，区域)，其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基，所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列的肽：SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-

Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)，或者其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。在一些实施方式中，所述患者的血液中存在高LDL浓度。在一些实施方式中，所述方法还包括：在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的LDL的水平或量。在一些实施方式中，所述患者是男性。在一些实施方式中，所述患者具有家族性高胆固醇血症。在一些实施方式中，皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、静脉内地、颊部地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中，其中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、

700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。在一些实施方式中，所述施用以至少每天四次、每天三次、每天两次、或每天一次的方式实施。

[0027] 在第六方面，提供了一种保护患者免受神经损伤或神经炎症的方法。该方法包括向所述患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，所述患者经历缺血后事件。在一些实施方式中，该CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐：

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中，X^1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即，区域)，其包含5至7个氨基酸残基，其中，所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys)，其中，在所述区域的C-末端处的残基是Cys，并且其中，所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物，Y^1是中央核心区，其中，所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋，并且Z^1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即，区域)，其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基，所述Z1区的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。在一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列的肽：SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-

Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2),SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2),或者其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,所述CGRP拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。在一些实施方式中,局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。在一些实施方式中,所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量,或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。在一些实施方式中,所述施用以至少每天四次、每天三次、每天两次、或每天一次的方式实施。

[0028] 在第七方面,提供了一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,用供在降低需要其的患者中的神经的自发神经活动中使用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽:

[0029] X1-Y1-Z1

[0030] (I)

[0031] 其中:

[0032] X1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述区域的C-末端处的残基是Cys,并且其中,在所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

[0033] Y1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

[0034] Z1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-

Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)，或者其药学上可接受的盐。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，供使用的所述CGRP受体拮抗剂是在

药物载体中，配制用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，钙素基因相关(CGRP)的所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述自发性神经活动是由神经损伤或神经退行性疾病引起的。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述神经损伤是来自身体损伤、糖尿病、癌症、糖尿病性神经病、头部损伤、癫痫发作、感染或者诸如化疗药物的药物或药的摄入。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述神经退行性疾病是肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、克雅氏病、癫痫、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、青光眼、脑血管缺血、运动神经元疾病、痴呆、糖尿病性神经病或亨廷顿病。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述患者已被鉴定为或被选择来接受用于神经退行性疾病、神经血管疾病或诸如癌症的疾病的药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述神经损伤是药物或药引起的，其中，所述药物或药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，向所述患者施用所述药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述神经是C-伤害性感受器或C类神经纤维。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂减轻需要其的所述患者中与自发性神经活动相关的疼痛。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。

[0035] 在第八方面，提供了一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐，以供在需要其的患者中提供神经保护中使用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽：

[0036] X1-Y1-Z1

[0037] (I)

[0038] 其中：

[0039] X1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即，区域)，其包含5至7个氨基酸残

基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,所述片段的C-末端残基是Cys,并且其中,所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

[0040] Y1是中央核心,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

[0041] Z1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-

Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)

和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2),或者其药学上可接受的盐。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中,配制用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量,或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述患者正经受神经损伤、神经退行性疾病或诸如癌症的疾病。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述神经损伤是来自身体损伤、糖尿病、癌症、糖尿病性神经病、头部损伤、癫痫发作、感染或者诸如化疗药物药物或药的摄入。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述药物或药与神经元功能障碍相关的副作用有关。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述神经退行性疾病是肌萎缩侧索硬化、多发性硬化、克雅氏病、癫痫、帕金森氏症、阿尔茨海默氏症、青光眼、脑血管缺血、运动神经元疾病、痴呆、糖尿病性神经病、亨廷顿病、癫痫发作或头部损伤。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述患者已被鉴定为或被选择来接受神经保护治疗。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述患者已被鉴定为或被选择来接受药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述药与神经元功能障碍相关的副作用有关。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,与神经元功能障有关的药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、

Clinacort或抗寄生虫药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,将所述药引入、提供或施用于所述患者。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。

[0042] 在第九方面,提供了一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,以供在治疗需要其的患者中的神经炎中使用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂或其药学上可接受的盐包括式I结构:

[0043] X1-Y1-Z1

[0044] (I)

[0045] 其中:

[0046] X1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,所述片段(区域)的C-末端处的氨基酸残基是Cys,并且其中,所述C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6处发现的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

[0047] Y1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

[0048] Z1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-

Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)或SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2),或者其药学上可接受的盐。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中,配制用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量,或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天一次、每周一次、每周两次、每周三次或每周四次的方式施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,监测或测量所述患者中的神经活动功能的水平。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述患者已被鉴定为或被选择来接受药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述药能够导致神经元功能障碍。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,导致神经元功能障碍的所述药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV

药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述神经炎是来自身体损伤、血管损伤、毒素老化、遗传性疾病、感染(病毒或细菌)、白喉、带状疱疹、麻风病、莱姆病、诸如化疗的化学损伤、放射治疗、酒精中毒、自身免疫性疾病、多发性硬化、吉兰-巴雷综合征、脚气病(维生素B1缺乏症)、癌症、乳糜泻、糖尿病(糖尿病性神经病)、甲状腺功能减退症、卟啉症、维生素B12缺乏症、维生素B6过量、臂丛神经炎、颅神经炎、贝尔氏麻痹、视神经炎或前庭神经炎。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，施用所述药。

[0049] 在第十方面，提供了一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐，以供在治疗患者中的青光眼中使用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐：

[0050] X1-Y1-Z1

[0051] (I)

[0052] 其中：

[0053] X1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即，区域)，其包含5至7个氨基酸残基，其中，所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys)，其中，在所述片段的C-末端处的残基是Cys，并且其中，在所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物；

[0054] Y1是中央核心区，其中，所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋；并且

[0055] Z1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即，区域)，其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基，所述C-末端区域的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列：SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-

Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)和SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)，或者其药学上可接受的盐。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用所述CGRP受体拮抗剂。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中，配制用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天四次、每天三次、每天两次或每天一次的方式施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施

方式中,所述患者患有糖尿病。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述患者已被鉴定为或被选择来接受用于青光眼的药。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体的一些实施方式中,所述药与神经或中枢神经系统损伤或者神经元功能障碍有关。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述药为β阻滞剂。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂在药学上可接受的制剂中施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,在施用所述CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后,将所述药引入、提供或施用于所述患者。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂与所述药组合使用。

[0056] 在第十一方面,提供了一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐,以供在减少需要其的患者中的LDL中使用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐:

[0057] X1-Y1-Z1

[0058] (I)

[0059] 其中:

[0060] X1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即,区域),其包含5至7个氨基酸残基,其中,所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,在所述区域的C-末端处的残基是Cys,并且其中,在所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

[0061] Y1是中央核心区,其中,所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋;并且

[0062] Z1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列:SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-

Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)或SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)，或者其药学上可接受的盐。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述患者的血液中存在高LDL浓度。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，在施用所述有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后，监测或测量所述患者中的LDL的水平或量。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述患者是男性。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述患者具有家族性高胆固醇血症。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中，配制用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量，或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天四次、每天三次、每天两次、或每天一次的方式施用。

[0063] 在第十二方面，提供了一种有效量的降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂或其药学上可接受的盐，以供在保护患者免受神经损伤或神经炎症中使用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述患者经历缺血后事件。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂是包括式I结构的肽或其药学上可接受的盐：

[0064] X1-Y1-Z1

[0065] (I)

[0066] 其中：

[0067] X1是降钙素基因相关肽的修饰的N-末端片段(即，区域)，其包含5至7个氨基酸残基，其中，所述N-末端片段的仅两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys)，其中，在所述区域的C-末端处的残基是Cys，并且其中，在所述区域的C-末端Cys残基之前紧邻的残基是人CGRP的位置6的苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物；

[0068] Y1是中央核心区，其中，所述中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且所述中央核心包含α-螺旋；并且

[0069] Z1是降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即，区域)，其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基，所述Z1区域的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp)。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中，所述CGRP受体拮抗剂包括下列序列中的一个序列：SEQ ID NO:1(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:2(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:3(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:4(NH2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:5(NH2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:6(NH2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:7(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:8(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:9(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:10(NH2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:11(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-

Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:12(NH2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:13(NH2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH2)、SEQ ID NO:14(Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH2)、SEQ ID NO:15(Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)、SEQ ID NO:57(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2)或SEQ ID NO:58(NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2),或者其药学上可接受的盐。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述CGRP受体拮抗剂是在药物载体中,配制用于局部的、皮肤的、皮内的、皮下的、皮肤输注、皮下输注、眼内的、颊部的、静脉内的、经鼻的、吸入的、肌肉内的、舌下的或经口的施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂以至少每天四次、每天三次、每天两次、或每天一次的方式施用。供使用的所述降钙素基因相关肽(CGRP)受体拮抗剂的一些实施方式中,所述有效量包括约50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、

100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg的量,或者由任意两个上述数值限定的范围内的任意量。

附图说明

[0070] 图1示出了CGRP拮抗剂(SEQ ID NO:1;NH_2-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSKAF-NH_2)给药之前和之后的自发活动C-伤害感受器的实例。上图:响应于感受野(receptive field)的刺激而记录的电活动的单独扫描。下图:显示自发性C伤害感受器的轮廓的延迟光栅图。箭头表示CGRP拮抗剂化合物的给药时刻。

[0071] 图2示出了CGRP受体拮抗剂给药之前和之后的自发活动的分析。图2A和2B:CGRP受体拮抗剂给药前10分钟和10分钟后获得的自发活动两个测量值SLI/10min(2B)和TI(%)(2C)的比较。没有观察到显著差异(配对t检验)。

[0072] 图3示出了CGRP受体拮抗剂给药后自发活动的分析。如图所示,在给药后的90分钟内每10分钟获得的自发活动的两种测量值SLI/10min(3A)和TI(%)(3B)的比较。

[0073] 图4显示了RGC(视网膜神经节细胞)数量的测量。图4A示出了与对侧对照眼相比,来自载体组(vehicle group)的激光处理过的眼中显著减少20.3%的Brn3a阳性轮廓的数

量(配对样品t-检验,P＝0.042)。图4B示出了在CGRP拮抗剂组(SEQ ID NO:1;NH_2-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSKAF-NH_2)中增加了3.0％的Brn3a阳性细胞的数量(P＝0.43)。

[0074] 图5示出了实验的实验数据,其中可看到视神经轴突的总数。图5A(对照)和5B(CGRP受体拮抗剂(SEQ ID NO:1;NH_2-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSKAF-NH_2))示出了在任何治疗组中,视神经轴突的总数在激光处理过的眼和对侧对照眼之间没有显著的差异,尽管在所有治疗组中载体治疗组表现出轴突的总数的最高降低并且CGRP拮抗剂(SEQ ID NO:1;NH_2-ACDTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSKAF-NH_2)组表现出轴突的总数的最小降低(配对样品t检验,所有组中P>0.05)

定义

[0075] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0076] 当提及能够测量的数值时,本文所用的“约”意指包括相对于特定数值的±20％或±10％、更优选±5％、甚至更优选±1％、还更优选±0.1％的变化。

[0077] 如本文所用,“拮抗剂”是指生物活性配体,其与互补的生物活性受体结合并抑制受体的生理反应(physiological response)。举例来说,如本文所用,“CGRP受体拮抗剂”和“CGRP拮抗剂”是指结合CGRP受体并抑制该受体的生理反应的配体。

[0078] 如本文所用,“激动剂”是指生物活性配体,其结合与其互补的生物活性受体并激活后者,以在受体中引起生物反应或增强受体的预先存在的生物活性。

[0079] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指制药工业中常用的无毒的碱金属、碱土金属和铵盐,包括钠、钾、锂、钙、镁、钡、铵和精蛋白锌盐,其通过本领域熟知的方法制备。该术语还包括无毒的酸加成盐,其通常通过使本文公开的修饰的降钙素基因相关肽拮抗剂与合适的有机或无机酸反应来制备。代表性的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘磺酸盐等。因此,该术语是指那些保留游离碱的生物有效性和性质并且不是在生物学上或其他方面所不希望的盐,其由无机酸或有机酸形成,无机酸例如有盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸例如有乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。针对作为前药的药学上可接受的盐的描述,可参见Bundgaard et al.,1985。

[0080] 关于本文鉴定的序列的“百分比(％)氨基酸序列同一性”定义为:在对齐序列并引入缺口(如有必要)以实现最大百分比的序列同一性后,并且不考虑作为序列同一性的一部分的任何保守取代,候选序列中与参考序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。用于确定百分比氨基酸序列同一性的对齐(alignment)可以以本领域技术范围内的各种方式实现,例如,使用公众可获得的计算机软件,例如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以决定用于测量对齐的适当参数,包括在所比较的序列的全长上实现最大对齐所需的任何算法。例如,使用WU-BLAST-2计算机程序[Altschul et al.,Methods in Enzymology,266:460-480(1996)]产生的％氨基酸序列同一性值使用多个搜索参数,这些搜索参数中的大多数被设置为默认值。未设置为默认值的那些参数(即,可调参数)用以下值设置:重叠跨度＝1,重叠分数＝0.125,字阈值(T)＝11,

以及评分矩阵＝BLOSUM62。通过将(a)表2中提供的参考嵌合受体序列的每个或所有多肽氨基酸序列和由WU-BLAST-2确定的目标比较氨基酸序列之间的匹配相同的氨基酸残基的数量除以(b)目标多肽的氨基酸残基总数，来确定％氨基酸序列同一性值。在一些替代方案中，氨基酸或核酸的百分比序列同一性由计算机软件确定。

[0081] 如本文所用，“自发神经活动”或“神经的自发活动”是指神经系统中的神经振荡或者节律性或重复性的神经活动。这种振荡可以通过各个神经元或神经元之间的相互作用以多种方式产生。例如，这些神经振荡可能在神经障碍中起重要作用，例如在癫痫发作期间和患有帕金森病的患者的震颤期间。癫痫是一种常见的慢性神经疾病，其特征是癫痫发作。如本文所述地，震颤可以是无意识的、稍有节奏的肌肉收缩和放松，其涉及一个或多个身体部位的往复运动。最常见的震颤可能包括手、手臂、眼睛、面部、头部、声带、躯干和腿部的震颤。在神经部分损伤后，C-纤维中也会发生自发神经活动。在一些实施方案中，提供了一种减少神经损伤后患者的神经中的自发活动的方法。该方法包括向患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。在一些实施方案中，CGRP受体拮抗剂是肽拮抗剂。在一些实施方案中，肽拮抗剂包含SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:57和SEQ ID NO:58中任一个所示的序列。如本文的示例性实施方案中所述，在C-伤害感受器和C神经纤维中具有病理性自发活动的大鼠模型中使用包含SEQ ID NO:1所示序列的肽拮抗剂。

[0082] 如本文所用，“神经退行性疾病”是一组以通常突触相互连接的特定神经元群体的进行性功能障碍、退行和死亡为特征的、遗传性或散发性状态的任何疾病。如本文所用，“神经退行”是指神经元的结构或功能的进行性的丧失，并且可能包括神经元的死亡。神经退行可以由神经退行性神经疾病引起，其可以影响身体的活动，例如平衡、运动、说话、呼吸、视力和心脏功能。神经退行的原因的实例可包括但不限于遗传、对医学病症的易感性、酒精中毒、肿瘤中风、毒素、化学品和病毒。在某些情况下原因不明。退行性神经疾病或神经退行性疾病可包括例如阿尔茨海默氏病、肌萎缩侧索硬化症、弗里德赖希氏共济失调(Friedreich’s ataxia)、亨廷顿病、路易体病(Lewy body disease)、帕金森病、脊髓性肌萎缩症、糖尿病性神经病和青光眼。在本文提供的一些实施方案中，提供了一种用于治疗、预防或缓解神经退行性作用的方法。在一些实施方案中，神经退行的原因可以是遗传、对医学病症的易感性、酒精中毒、肿瘤、中风、毒素、化学品和病毒。

[0083] 如本文所用，“神经血管疾病”或“神经肌肉疾病”包括许多疾病和小病，其可以直接地(随意肌的病理)或间接地(神经或神经肌肉接头的病理)损害肌肉的功能。不受限制地，神经血管疾病可包括肌无力、僵硬、肌肉控制丧失、肌阵挛(抽搐、痉挛)和肌痛(肌肉疼痛)。

[0084] 如本文所用，术语“神经炎”或“神经损伤”可包括对周围神经的损伤，例如撕裂伤、局灶性挫伤、拉伸/牵拉损伤、压迫、药物注射损伤、药、化疗、神经血管疾病、电损伤、臂丛神经损伤、足下坠损伤(foot drop injury)、腓神经和坐骨神经的损伤、股痛损伤(meralgia parasthetic)(股外侧皮神经和股神经的损伤、脊髓副神经损伤(脊髓副神经和颅神经损伤)和创伤性神经损伤。在本文所述的一些实施方案中，提供了一种治疗患有神经损伤的患者的方法。在一些实施方案中，神经损伤来自撕裂伤、局灶性挫伤、拉伸/牵拉损伤、压迫、药物注射损伤、电损伤、臂丛神经损伤、足下坠损伤、腓神经和坐骨神经的损伤、股痛损伤(股外侧皮神经和股神经的损伤或脊髓副神经损伤(脊髓副神经和颅神经损伤)。神经损伤也可

导致神经退行。神经损伤和神经退行性疾病的治疗可包括但不限于细胞周期抑制剂、神经保护剂、促智剂、抗惊厥药、抗焦虑药、抗精神病药、镇痛药、血管保护剂、抗淀粉样变性药(anti-amyloidogenic)、免疫调节药、抗炎药、抗帕金森病、免疫抑制剂、血管扩张剂、免疫刺激剂、血管保护剂、代谢调节剂、抗高血压药、中枢作用肌肉松弛药、nootropica agent、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛剂、神经营养剂、代谢激活剂、离子型谷氨酸受体拮抗剂、抗高血压药、抗高胆固醇药、抗淀粉样变性药、抗焦虑药;成像剂;BDZ激动剂、IV类抗心律失常药、TRH激动剂和心脏保护剂。神经炎的药物可包括但不限于干扰素β-1a、干扰素β-1b、Kenalog-40、曲安奈德或Clinacort。在一些实施方案中、神经炎可导致自发神经活动。

[0085] 如本文所用的术语“神经保护”是指神经元结构和/或功能的保护。在神经退行性损伤期间,神经元完整性的相对保持意味着随时间的神经元损失速率的减少。因此,已经探索了防止进一步损伤神经的开发方法。例如,氧化应激水平的增加可部分由神经炎症引起,神经炎症可进一步通过氧化应激造成更多损害。不受限制地,已经测试了抗氧化剂(如乙酰半胱氨酸、cocin、鱼油和白藜芦醇)以研究它们在神经保护中的作用。在本文所述的一些实施方案中,提供了一种在有此需要的患者中提供神经保护的方法。该方法包括给患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。

[0086] 一些药物(例如化疗药)可以通过神经毒性或神经病变影响神经系统的细胞。化疗药可以影响或损害中枢神经系统、周围神经系统和称为颅神经的周围神经系统的一部分。在一些实施方案中,提供了一种治疗患有神经损伤的患者的方法。在一些实施方案中,神经损伤由药物(例如化疗药物)引起。在一些实施方案中,化疗药物包括顺铂化学治疗或5-氟尿嘧啶(5-FU)化学疗法。顺铂化学治疗可包括但不限于使用顺铂(英文:cisplatin,cisplatinum,platamin,neoplatin,cismaplat)或顺式二氨二氯铂(III)(cis-diamminedichloridoplatinum(III))。使用这些类型的化疗药物可引起神经毒性,包括但不限于视觉感知和听觉障碍。

[0087] 本文所用的术语“C-伤害感受器”是通过向脊髓和脑发送信号来响应破坏性或潜在破坏性刺激的感觉神经细胞。这个过程叫做伤害感受,可以引起有感知者的痛苦感。伤害感受器是在身体的任何区域中发现的感觉神经元,其可以在外部或内部感知有害刺激。不受限制地,它们可以存在于例如皮肤(皮肤伤害感受器)、角膜和粘膜等组织中。内部伤害感受器存在于各种器官中(例如肌肉、关节、膀胱、肠道)并沿着消化道延续。这些神经元的细胞体位于背根神经节或三叉神经节中。三叉神经节是专门的面部神经,而背根神经节与身体的其他部位有关。在本文所述的一些实施方案中,提供了治疗神经损伤的方法,其中,该方法包括向患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。在一些实施方案中,神经损伤是在C-伤害感受器或C类神经纤维中。

[0088] 如本文所用的术语“C类神经纤维(Group C nerve fibers)”是中枢神经系统和外周神经系统中的三类神经纤维之一。C类纤维是无髓鞘的并且具有小直径和低传导速度。它们包括自主神经系统(ANS)中的节后纤维,和背根处的神经纤维(IV纤维)。这些纤维携带感官信息。这些神经纤维的损害或损伤会导致神经性疼痛。

[0089] 如本文所用,术语“肌神经电图(electromyoneurography)”(EMNG)是测试神经活动水平的方法。EMNG是用于测量刺激时周围神经的传导速度并对肌肉活动进行电记录的肌

电图和神经电图的结合使用。在本文所述的一些实施方案中，提供了一种治疗患者神经损伤的方法，其中，给患者施用有效量的CGRP拮抗剂肽。在一些实施方案中，该方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后监测或测量所述患者的神经活动功能水平。在一些实施方案中，通过肌神经电图进行监测。

[0090] 如本文所用，术语“神经传导速度测试”(NCV)是通常用于评估人体的运动神经和感觉神经的功能、电传导能力的测试。神经传导速度(NCV)是在该测试期间进行的常见测量。神经传导速度测试测量电脉冲沿神经移动有多快。在本文所述的一些实施方案中，提供了一种治疗患者神经损伤的方法，其中，给患者施用有效量的CGRP拮抗剂肽。在一些实施方案中，该方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后监测或测量所述患者的神经活动功能水平。在一些实施方案中，通过神经传导速度测试进行所述监测。

[0091] 本文所用的术语“糖尿病”是一组代谢疾病，其中长期存在高血糖水平。如本文所述的“糖尿病性神经病”是指当患有糖尿病时可发生的一种神经损伤。高血糖可以伤害整个患者体内的神经纤维，但糖尿病性神经病常常会损害例如腿部和脚部的神经。在一些实施方案中，提供了一种治疗患有神经病的患者的方法，其中给患者施用有效量的CGRP拮抗剂。在一些实施方案中，所述神经病是糖尿病性神经病。

[0092] 糖尿病性神经病是糖尿病的常见严重并发症。然而，人们通常可以通过严格的血糖控制和健康的生活方式来预防糖尿病性神经病或减缓其进程。根据受到影响的神经，糖尿病性神经病的症状的范围可以从患者四肢的疼痛和麻木到患者的消化系统、泌尿道、血管和心脏的问题。对于某些人来说，这些症状很轻微；对于其他人来说，糖尿病性神经病可能是痛苦的、致残的、甚至是致命的。在某些情况下，需要药物来控制糖尿病神经病引起的疼痛。

[0093] 如本文所述的术语“青光眼”是一组导致视神经损伤和视力丧失的眼病。青光眼的风险因素包括但不限于眼睛压力增加、病症的家族史、偏头痛、高血压、糖尿病和肥胖。对于眼压，通常使用等于或大于21mmHg或2.8kPa的值，压力越高导致风险越大。青光眼的治疗可包括但不限于β受体阻滞剂、碳酸酐酶抑制剂、高张剂、胆碱能药、肾上腺素能激动剂和前列腺素类似物。然而，一些患者可能多年来有很高的眼压并且从未发生过损伤。然而，视神经损伤可能在正常压力下发生，称为正常眼压性青光眼。在一些实施方案中，提供了一个向视神经提供神经保护的方法，其中该方法包括向患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。在一些实施方案中，患者患有青光眼。在一些实施方案中，患者患有糖尿病。

[0094] 不受限制地，青光眼的两个例子包括开角型和闭角型青光眼。开角型青光眼是最常见的青光眼形式，占所有青光眼病例的至少90％。开角型青光眼是由于引流管缓慢堵塞引起的，导致眼压升高，虹膜和角膜之间有一个宽的开角，发展缓慢，是一种具有未被注意的症状和损伤的终身状态。术语“开角”意味着虹膜与角膜相交的角度在虹膜和角膜之间具有宽且张开的角度。它是最常见的青光眼类型，影响约300万美国人。

[0095] 闭角型青光眼是一种较不常见的青光眼形式，由堵塞的引流管引起，导致眼压突然升高。在闭角型青光眼中，虹膜不像本应该的那样宽且张开，并且在虹膜和角膜之间具有闭合的或较窄的角度。这种类型的青光眼发展很快，症状和损伤非常明显，需要立即就医。不受限制地，开角和闭角型青光眼的其他变体可包括继发性青光眼、色素性青光眼、假性剥脱性青光眼、创伤性青光眼、新生血管性青光眼、虹膜角膜内皮综合征(ICE)和葡萄膜炎性

青光眼。任何类型的青光眼，视力丧失一旦发生便是永久性的。

[0096] 如本文所用，术语“家族性高胆固醇血症”(FH)是一种遗传性疾病，其特征在于血液中的高胆固醇水平，特别是血液中低密度脂蛋白(LDL或“坏胆固醇”)水平升高和早期心血管疾病。由于患有FH的个体具有略微不同的潜在身体生物化学，其高胆固醇水平对胆固醇控制方法具有较弱的反应，这些方法通常在没有FH的人中更有效(例如饮食调整和他汀类片剂(statin tablets))。FH可导致侵袭性和早发性的心血管疾病。不受限制地，由FH引起的问题可包括心脏病发作、中风和心脏瓣膜狭窄。对于患有FH的个体，虽然饮食和生活方式很重要，但它们不是高水平LDL的原因。在一些FH患者中，基因突变使肝脏无法代谢(或去除)过量的LDL。结果导致非常高的LDL水平，这可能导致早发性心血管疾病(CVD)。

[0097] 在一些实施方案中，提供了一种降低患有FH的患者中LDL水平的方法，其中，该方法包括向患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。在一些实施方案中，患者已被鉴定为或被选择来接受用于控制LDL水平的药物或治疗。在一些实施方案中，所述治疗是用于控制LDL水平的给药，包括他汀类、选择性胆固醇吸收抑制剂、树脂、胆汁酸螯合剂、胆汁酸结合药或降脂治疗。在一些实施方案中，该方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后监测或测量所述患者中LDL的水平或量。在一些实施方案中，该患者已经接受了降低LDL水平的治疗。在一些实施方案中，有效量的CGRP受体拮抗剂与降低LDL水平的药一起施用。在一些实施方案中，患者是男性。

[0098] 杂合FH(Heterozygous FH)通常使用他汀类药物、胆汁酸螯合剂或降低胆固醇水平的其他降脂剂来治疗。纯合FH(Homozygous FH)通常对药物治疗没有反应，可能需要其他治疗，包括LDL分离(LDL apheresis)(以类似于透析的方法去除LDL)和偶尔地进行的肝移植。美国心脏协会根据LDL水平对心脏病的风险进行了分类。低于100mg/dL被认为是理想的，而高达约129mg/dL被认为是接近理想的。临界高LDL范围为约130mg/dL至159mg/dL，并且约160至约189mg/dL被认为是高的。高于190mg/dL的任何量都被分类为非常高。由于许多FH患者的LDL水平处于临界LDL范围或更高，因此迫切需要新的方法来控制这些个体的LDL水平。

[0099] 如本文所述的“受试者”或“患者”可以指能够使用或实施实施方式以例如用于实验、诊断、预防和/或治疗目的任何有机体。在不受限制的情况下，受试者可以包括动物(例如哺乳动物，如小鼠、大鼠、兔子、非人类灵长类动物和人类；昆虫、蠕虫等)。患者也可以是被登记或被识别接受本文所述治疗方法的任何受试者。

[0100] 如本文所述的“组合治疗”是指两种以上不同的药剂以重叠的方案施用以使受试者同时暴露于两种以上不同的药剂的情况。

[0101] 如本文所述，“治疗有效量”可以指治疗剂的量，当在相关群体中观察时其施用与特定治疗效果的实现相关或可合理地预期相关，包括例如疾病或病症的缓解或疾病或病症进程的延迟。治疗效果可以是客观的(即，通过某些测试或标记物而能够测量)或主观的(即，受试者给出效果的指示或感觉到效果)。治疗有效量通常以可包含多个单位剂量的给药方案施用。对于任何特定的治疗性肽，治疗有效量(和/或有效给药方案内的适当单位剂量)可以变化，例如，根据给药途径，或与其他药剂的组合。此外，任何特定患者的特定治疗有效量(和/或单位剂量)可取决于多种因素，包括所治疗的病症和该病症的严重程度；所使用的特定药剂的活性；所使用的具体成分；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；

给药的时间、给药的途径和/或所使用的特定融合蛋白的排泄或代谢的速率;治疗的持续时间;以及医学领域众所周知的类似因素。

[0102] 如本文所述的“预防有效量”是指可以预防、延迟或降低有风险的患者中特定疾病或病症的严重性。

[0103] 如本文所述的“疱疹病毒”属于感染人类的疱疹病毒家族,即疱疹病毒科。不受限制地,症状可包括皮肤或粘膜中的水样水疱。病变愈合带有疱疹病特性结痂。有时,病毒在爆发期间会引起非常轻微或非典型的症状。然而,作为神经性和神经侵袭性病毒,HSV-1和HSV-2通过潜伏并躲避神经元的细胞体中的免疫系统而在体内持续存在。疱疹病毒可以侵入神经和神经系统。带状疱疹是由于人体内的水痘带状疱疹病毒(VZV)(一种疱疹病毒)的再激活。水痘是由于最初感染VZV。一旦水痘解决,病毒可能在神经细胞中保持无活性。患有带状疱疹爆发的人可能会发展为持续数月或数年的持续神经疼痛,这种情况称为带状疱疹后神经痛。在本文提供的治疗方法的一些实施方案中,为患有疱疹病毒的患者施用CGRP拮抗剂。

[0104] 如本文所定义的“缺血事件”或“缺血”是指对器官或身体的一部分的血液供应不足,并且可包括例如心肌。循环的减少可导致敏感的神经组织和肌肉组织。

具体实施方式

[0105] 如本文所述,降钙素基因相关肽(CGRP)受体的拮抗剂可用于控制特定的生物反应。特别地,CGRP受体的肽拮抗剂可用于治疗神经炎、青光眼和其他神经退行性疾病,并且可用于提供神经保护和/或对高LDL的控制。

用于施用的CGRP肽拮抗剂

[0106] 在治疗方法的一些实施方案中,所述方法包括施用肽CGRP受体拮抗剂,在本文中也不同地称为CGRP受体肽拮抗剂或CGRP肽拮抗剂和/或CGRP拮抗剂。肽CGRP受体拮抗剂可具有式I的结构:

X^1-Y^1-Z^1

(I)

其中:

X^1是修饰的降钙素基因相关肽的N-末端片段(即,区域),其包含至少5至7个氨基酸残基,所述N-末端片段的两个氨基酸残基是半胱氨酸(Cys),其中,最终残基(即,C-末端残基)是Cys,并且其中,在最终Cys残基之前紧邻的残基是苏氨酸(Thr)残基的非苏氨酸代替物;

Y^1是中央核心区,其包括15至多于24、15至24、15至22、18-22或19-20个残基,中央核心的残基中的至少一些能够在生理条件下形成α-螺旋,其中,中央核心的至少一个氨基酸是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)并且中央核心包含α-螺旋;并且

Z^1是修饰的降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即,区域),其包含具有C-末端酰胺的5至7个氨基酸残基,所述C-末端片段的至少一个氨基酸残基是苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp);

或它们药学上可接受的盐。

[0107] 在一些实施方案中,用于施用的CGRP拮抗剂包括与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少60%、至少70%或至少80%序列同一

性的氨基酸序列，其中，所述肽保留拮抗活性。

[0108] 在一些实施方案中，用于施用的CGRP拮抗剂包括与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，其中，所述肽保留拮抗活性。

[0109] 在本文所述的治疗方法的一些实施方案中，式I的X^1区域具有如下特征：在C-末端半胱氨酸之前的四个、五个或六个氨基酸位置的残基也是半胱氨酸，使得前述两个半胱氨酸可以形成二硫键。参与二硫键的两个Cys残基之间的残基在序列上是不受约束的，除了片段的C-末端Cys残基之前的残基必须不是Thr，如上所述，并且在X^1片段的C末端7个残基中可能不存在超过两个的半胱氨酸。上述二硫键使X^1的结构稳定，促进下述Y^1中α-螺旋的形成以及X^1与CGRP竞争地与CGRP受体的跨膜组分的结合。

[0110] 在本文所述的治疗方法的一些实施方案中，施用CGRP肽拮抗剂。本文公开的拮抗剂包括含有15至22个残基的中央核心Y^1。在一些实施方案中，如本文所公开的拮抗剂包含中心核Y^1，其包含多于24、15至24、15至22、18-22或19-20个残基，其中，中央核心的至少一些残基能够在生理条件下形成的α-螺旋。来自该中央核心的N-末端的第四个残基通常是带正电荷的残基，是精氨酸(Arg)或赖氨酸(Lys)。第十八个残基通常是精氨酸。中央核心的长度不受残基本身数量的限制，但受限于需要定位X^1和Z^1的空间因素，以便它们可以与CGRP竞争地分别与细胞膜表面和细胞外结构域的靶受体相互作用。

[0111] Z^1是修饰的降钙素基因相关肽的修饰的C-末端片段(即，区域)，其包含5-7个或更多的氨基酸残基，具有C-末端酰胺，并且其中Z^1区域的至少一个氨基酸是苯丙氨酸(Phe)、脯氨酸(Pro)、酪氨酸(Tyr)或羟脯氨酸(Hyp)。与上面的Y^1一样，Z^1不受其序列的约束，而是受功能性要求的约束。Z^1中的要求是，其与其细胞外结构域中位点处的靶受体相互作用，使得当拮抗剂与CGRP竞争地结合CGRP受体时，X^1定位为与细胞表面的受体相互作用，而Z^1与受体的RAMP部分相互作用。

[0112] 在本文描述的治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少60％、至少70％或至少80％序列同一性的氨基酸序列，其中，所述肽保留拮抗活性。

[0113] 在本文描述的治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少90％序列同一性的氨基酸序列，其中，所述肽保留拮抗活性。

[0114] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包含18-22个残基的核心区域。

[0115] 在该方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包含式I的结构，其中N末端片段(X^1)包括：

[0116] X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}(SEQ ID NO:16)，其中：

[0117] X^{11}可选自由丙氨酸(Ala)、半胱氨酸(Cys)、甘氨酸(Gly)、异亮氨酸(Ile)、亮氨酸(Leu)、蛋氨酸(Met)、苯丙氨酸(Phe)、脯氨酸(Pro)、色氨酸、(Trp)和缬氨酸(Val)组成的组；

[0118] X^{12}可选自由半胱氨酸(Cys)、丝氨酸(Ser)和酪氨酸(Tyr)组成的组；

[0119] X^{13}可选自由精氨酸(Arg)、天冬酰胺(Asn)、天冬氨酸(Asp)、半胱氨酸(Cys)、谷氨

酸(Glu)、谷氨酰胺(Gln)、组氨酸(His)、赖氨酸(Lys)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、酪氨酸(Tyr)和缬氨酸(Val)组成的组；

[0120] X^{14}可选自由精氨酸(Arg)、天冬酰胺(Asn)、天冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、谷氨酰胺(Gln)、组氨酸(His)、亮氨酸(Leu)、赖氨酸(Lys)、苯丙氨酸(Phe)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、酪氨酸(Tyr)和缬氨酸(Val)组成的组；

[0121] X^{15}可以选自由丙氨酸(Ala)、甘氨酸(Gly)、异亮氨酸(Ile)、亮氨酸(Leu)、蛋氨酸(Met)、苯丙氨酸(Phe)、丝氨酸(Ser)、色氨酸(Typ)、和缬氨酸(Val)组成的组；

[0122] X^{16}可选自由丙氨酸(Ala)、甘氨酸(Gly)、异亮氨酸(Ile)、亮氨酸(Leu)、蛋氨酸(Met)、苯丙氨酸(Phe)、丝氨酸(Ser)、色氨酸(Typ)、和缬氨酸(Val)组成的组；和

[0123] X^{17}是半胱氨酸(Cys)，并且能够与X^{11}、X^{12}或X^{13}中的半胱氨酸残基形成二硫桥；并且

[0124] 进一步限定的是，X^{1}的仅两个残基(即，X^{17}以及X^{11}、X^{12}和X^{13}中的仅一个)是半胱氨酸残基。

[0125] 在治疗方法的一些实施方案中，治疗方法中的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^{11}选自由Ala、Cys和Gly组成的组。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^{12}选自由Cys和Ser组成的组，但需要注意的是，X^{11}和X^{12}中只有一个可以是Cys。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^{13}选自由Arg、Asn、Asp和Val组成的组。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^{14}选自由Leu、Phe和Thr组成的组。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^{15}选自由Ala、Gly和Ser组成的组。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^{15}选自由Ala、Ile、Leu、Ser和Val组成的组。

[0126] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}选自由以下组成的组：NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys(SEQ ID NO:17)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys(SEQ ID NO:18)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys(SEQ ID NO:19)、NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys(SEQ ID NO:20)、NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys(SEQ ID NO:21)、NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys(SEQ ID NO:22)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys(SEQ ID NO:23)、NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys(SEQ ID NO:24)、NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys(SEQ ID NO:25)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys(SEQ ID NO:26)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys(SEQ ID NO:27)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys(SEQ ID NO:28)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys(SEQ ID NO:29)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys(SEQ ID NO:30)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys(SEQ ID NO:31)、NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys(SEQ ID NO:32)和NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys(SEQ ID NO:33).

[0127] 在治疗方法的一些实施方案中，一个或多个额外的残基在N末端接合至X^{11}，从而产生相对于X^{1}具有N末端残基延伸的多肽。在本发明治疗方法的一些实施方案中，该延伸影响施用后拮抗剂的稳定性。

[0128] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，其中，中央核心区域(Y^{1})包含人降钙素或鲑鱼降钙素的中心核心片段。在治疗方法的一些实施方案中，人降钙素或鲑鱼降钙素的片段包含18至21个氨基酸。在治疗方法的一些实施方案中，人降钙素或鲑鱼降钙素的片段包含18至20个氨基酸。在治疗方法的一些实施方案中，用于

施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，Y^1包含19至20个氨基酸。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包含式I的结构，Y^1为-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:34)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:35)。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，Y^1具有与-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:34)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:35)的95％序列同一性。

[0129] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包含式I的结构，中央核心包含来自任何一种物种的降钙素的片段。在治疗方法的一些实施方案中，Y^1可以具有与SEQ ID NO:34(Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-)的Y^1 60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％或95％序列同一性。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，Y^1可以是-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:35)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO:36)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:37)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:38)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Met-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO:39)或-Leu-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Thr-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO:40)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO:41)或-Met-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Phe-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO:42)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Asp-Ile-His-Lys-Leu-Gln-Thr-His-Pro-Arg-Thr-Asp-(SEQ ID NO:43)。在治疗方法的一些实施方案中，Y^1可以具有与上述序列的Y^1中的任一60％或以上的序列同一性。

[0130] 本发明治疗方法的一些实施方案提供Y^1多肽，其相对于以上列出的Y^1多肽片段具有至少约60％氨基酸序列同一性、或者至少约61％氨基酸序列同一性、或者至少约62％氨基酸序列同一性、或者至少约63％氨基酸序列同一性、或者至少约64％氨基酸序列同一性、或者至少约65％氨基酸序列同一性、或者至少约66％氨基酸序列同一性、或者至少约67％氨基酸序列同一性、或者至少约68％氨基酸序列同一性、或者至少约69％氨基酸序列同一性、或者至少约70％氨基酸序列同一性、或者至少约71％氨基酸序列同一性、或者至少约72％氨基酸序列同一性、或者至少约73％氨基酸序列同一性、或者至少约74％氨基酸序列同一性、或者至少约75％氨基酸序列同一性、或者至少约76％氨基酸序列同一性、或者至少约77％氨基酸序列同一性、或者至少约78％氨基酸序列同一性、或者至少约79％氨基酸序列同一性、或者至少约80％氨基酸序列同一性、或者至少约81％氨基酸序列同一性、或者至少约82％氨基酸序列同一性、或者至少约83％氨基酸序列同一性、或者至少约84％氨基酸序列同一性、或者至少约85％氨基酸序列同一性、或者至少约86％氨基酸序列同一性、或者至少约87％氨基酸序列同一性、或者至少约88％氨基酸序列同一性、或者至少约89％氨基酸序列同一性、或者至少约90％氨基酸序列同一性、或者至少约91％氨基酸序列同一性、或

者至少约92％氨基酸序列同一性、或者至少约93％氨基酸序列同一性、或者至少约94％氨基酸序列同一性、或者至少约95％氨基酸序列同一性、或者至少约96％氨基酸序列同一性、或者至少约97％氨基酸序列同一性、或者至少约98％氨基酸序列同一性、或者至少约99％氨基酸序列同一性。

[0131] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，其中，Z^1包括Z^{11}-Z^{12}-Z^{13}-Z^{14}-Z^{15}-Z^{16}(SEQ ID NO:45)，其中：

[0132] Z^{11}是选自由Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Trp和Val组成的组；

[0133] Z^{12}是选自由Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Trp和Val组成的组；

[0134] Z^{13}是选自由丝氨酸(Ser)和酪氨酸(Tyr)组成的组；

[0135] Z^{14}是选自由Arg、Asn、Asp、Glu、Gln、His、Lys、Ser、Thr和Tyr组成的组；

[0136] Z^{15}是选自由Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Trp和Val组成的组；和

[0137] Z^{16}是选自由Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Phe、Pro、Trp和Val组成的组。在一些实施方案中，Z^{11}是Val。在一些实施方案中，Z^{12}是Gly。在一些实施方案中，Z^{13}是Ser。在一些实施方案中，Z^{14}是Lys。在一些实施方案中，Z^{15}是Ala。在一些实施方案中，Z^{16}是Phe。在一些实施方案中，Z^{11}-Z^{12}-Z^{13}-Z^{14}-Z^{15}-Z^{16}是-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe，使得多肽的C-末端是羧基部分(SEQ ID NO:46)，或者是-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2，使得多肽的C-末端是羧酰胺(carboxamide)部分(SEQ ID NO:47)。

[0138] 在治疗方法的一些实施方案中，Z^1的C末端残基是苯丙氨酸，酪氨酸，脯氨酸或羟脯氨酸。在一些实施方案中，Z^1的C末端残基是苯丙氨酸。

[0139] 在一些实施方案中，Z^1包含至少一个Phe残基。

[0140] 在一些实施方案中，Z^1的C-末端被修饰，使其以酰胺化的羧基(-C(=O)NH_2)部分为界。

[0141] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，X^1选自由以下各项组成的组：NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO:17)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-(SEQ ID NO:18)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-(SEQ ID NO:19)、NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO:20)、NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-、NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-(SEQ ID NO:21)、NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-(SEQ ID NO:22)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-(SEQ ID NO:23)、NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-(SEQ ID NO:24)、Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-(SEQ ID NO:25)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(SEQ ID NO:26)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(SEQ ID NO:27)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-(SEQ ID NO:28)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-(SEQ ID NO:29)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-(SEQ ID NO:30)、NH_2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-(SEQ ID NO:31)、NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys(SEQ ID NO:32)和NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-(SEQ ID NO:33)；Y^1可以是-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:34)或-Val-Leu-Gly-Lys-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Lys-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-(SEQ ID NO:35)；并且Z^1可以是具有羧基末端的-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe(SEQ ID NO:46)或-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:47)。

[0142] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，该拮抗剂包含28至35个氨基酸残基、31至37个氨基酸残基、31至33个氨基酸残基或32个氨基酸残基。

[0143] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，该拮抗剂包括-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-X^{16}-Cys-(SEQ ID NO:49)，其中，X^{16}为除Thr以外的任何氨基酸残基。

[0144] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，该拮抗剂包含具有7个或更少的氨基酸残基的第一肽片段/区域，其中，所述第一肽片段具有来自修饰的降钙素基因相关肽的序列。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，该拮抗剂包含具有7个或更少的氨基酸残基的第二肽片段，其中，所述第一肽片段和第二肽片段是非邻接的并且各自独立地具有可能是从降钙素基因相关肽修饰而来的序列。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，该拮抗剂包含具有20个或更少的氨基酸残基的第三肽片段，其中，所述第三肽片段具有来自鲑鱼降钙素的序列。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，第二肽片段和第三肽片段是邻接的。

[0145] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:1)的结构、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，该拮抗剂具有NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ser-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:2)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:3)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:4)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:5)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Arg-Phe-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:6)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:7)的结构、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述拮抗剂具有NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:8)的结构、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述拮抗剂具有NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Leu-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-

Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:9)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ile-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:10)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:11)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Cys-Ser-Asn-Thr-Ala-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:12)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH_2-Ala-Cys-Asn-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Thr-Asn-Thr-Gly-Ser-Gly-Thr-Pro-NH_2(SEQ ID NO:13)的结构、或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，该拮抗剂具有Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Val-Asp-Pro-Ser-Ser-Pro-His-Ser-Tyr-NH_2(SEQ ID NO:14)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括Ala-Cys-Asp-Thr-Ala-Ala-Cys-Val-Thr-His-Arg-Leu-Ala-Gly-Leu-Leu-Ser-Arg-Ser-Gly-Gly-Val-Val-Lys-Asn-Asn-Phe-Val-Pro-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH_2(SEQ ID NO:15)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Ala-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2(SEQ ID NO:57)的结构、或其药学上可接受的盐。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括NH2-Ala-Cys-Asp-Leu-Ser-Val-Cys-Val-Leu-Gly-Arg-Leu-Ser-Gln-Glu-Leu-His-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Lys-Ala-Phe-NH2(SEQ ID NO:58)的结构、或其药学上可接受的盐。本公开的CGRP肽拮抗剂还可以在包含上述任一化合物的药物组合物中施用。该药物组合物可以用于本文提供的任何一个实施方案的方法中，该方法包括向个体施用有效量的CGRP肽拮抗剂。

[0146] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括式I的结构，其中，Y^1包括-Ala-Glu-Ala-Ala-Ala-Lys-Glu-Ala-Ala-Ala-Lys-Glu-Ala-Ala-Ala-Lys-Ala-(SEQ ID NO:50)、-Ala-Lys-Ala-Ala-Ala-Glu-Lys-Ala-Ala-Ala-Glu-Lys-Ala-Ala-Ala-Glu-Ala-(SEQ ID NO:51)、-Ala-Glu-Ala-Ala-Lys-Ala-Glu-Ala-Ala-Lys-Ala-Glu-Ala-Ala-Lys-Ala-(SEQ ID NO:52)或-Ala-Lys-Ala-Ala-Glu-Ala-Lys-Ala-Ala-Glu-Ala-Lys-Ala-Ala-Glu-Ala-(SEQ ID NO:53)。

[0147] 在治疗方法的一些实施方案中，CGRP拮抗剂包括选自由序列SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13组成的组中的序列。

[0148] 在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括与SEQ ID NO:1、2、

3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少60％序列同一性的氨基酸序列，其中，所述肽保留拮抗活性。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少70％序列同一性的氨基酸序列，其中，所述肽保留拮抗活性。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂包括与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少80％序列同一性的氨基酸序列，其中，所述肽保留拮抗活性。在一些实施方案中，所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列相比具有至少90％序列同一性，其中，所述肽保留拮抗活性。在一些实施方案中，所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列相比具有至少95％序列同一性，其中，所述肽保留拮抗活性。在一些实施方案中，所述氨基酸序列与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列相比具有至少97％序列同一性，其中，所述肽保留拮抗活性。

拮抗剂的剂量和施用途径

[0149] 在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂可以施用于易患特定神经退行性疾病或有此风险的患者，并且足以预防、延迟或减轻这种疾病的严重性。这样的量被定义为“预防有效量”或“预防有效剂量”，并且也可以称为“治疗有效剂量”。在该用途中，精确的施用量取决于例如患者的健康状况和体重，并且可以由本领域普通技术人员容易地确定。在优选的实施方案中，拮抗剂可以施用于需要神经保护的患者。

[0150] 不受限制地，需要神经保护的患者已遭受可能引起神经损伤的侵袭，例如缺血事件、来自药物或疾病的神经损伤或影响视神经的眼内压。

[0151] 需要神经保护的患者可能患有神经退行性疾病，例如帕金森病、进行性核上性麻痹、皮质基底核退化症和多系统萎缩。

[0152] 在治疗方法的一些实施方案中，CGRP拮抗剂可以以治疗有效量施用于患有自发神经活动的患者，例如导致疼痛或不适和/或促进进行性神经损伤。这种自发性神经活动可能是神经(尤其是C-伤害感受器)的慢性刺激或慢性功能障碍的严重结果。在一些实施方案中，需要减少自发性神经活动的患者感染了疱疹病毒。在一些实施方案中，需要减少自发性神经活动的患者患有带状疱疹。

[0153] 在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂可以以治疗有效量施用给患有高LDL水平的患者，该有效量是足以降低所述LDL水平的量。在该用途中，精确的施用量取决于例如患者的健康状况和体重，并且可以由本领域普通技术人员容易地确定。

[0154] 用于本文所述的本发明方法的拮抗剂施用的剂量范围是足以产生治疗效果的那些剂量范围。

[0155] 在本文提供的治疗方法的一些实施方案中，以包含CGRP受体肽拮抗剂和非活性成分(例如药物载体或稀释剂)的药物组合物的形式提供CGRP受体肽拮抗剂。含有药物组合物的肽拮抗剂可以通过本领域技术人员已知的任何方式给药，并且包括但不限于口服的、肺部的、肠胃外的(肌肉注射、腹膜注射、静脉注射的或皮下注射)、吸入的(通过细粉制剂或气溶胶)、透皮的、鼻内的、眼内的、颊部的或舌下的施用途径，并可配制成适合于每种施用途径的剂型。在一些实施方案中，局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、眼内地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用含有

药物组合物的肽拮抗剂。例如参见,Bernstein,et al.PCT专利公开号:WO 93/25221,公开于1993年12月23日;Pitt,et al.PCT专利公开号:WO 94/17784,公开于1994年8月18日;以及Pitt,et al.欧洲专利申请613,683,公开于1994年9月7日。

[0156] 虽然确切的剂量将在逐个指示的基础上确定,但在大多数情况下,可以进行关于剂量的一些概括。成人患者的每日剂量方案可以是例如拮抗剂的眼内的、静脉内的、腹膜内的、皮下的或肌肉内的剂量的范围例如在0.001mg至100mg之间,或例如在0.005mg至5mg之间。本领域技术人员将理解,局部的、透皮的、口服的、肺部的(通过吸入)、鼻内的、颊部的、舌下的或相关的非肠胃外的施用途径的剂量可能高于肠道外的施用。在这种情况下给药可以例如大于100mg,例如可以是200mg、300mg、400mg、600mg、500mg、1000mg,或上述任意两个量之间的任意量。另外,CGRP拮抗剂可以与促进CGRP肽的施用和/或摄取的一种或多种成分一起配制。在施用药学上可接受的盐的情况下,剂量可以计算作为游离碱。在本文所述方法的一些实施方案中,组合物至少以每天一次、每周一次、每周两次或每周三次或每周四次的方式施用。在本文所述治疗方法的一些实施方案中,组合物每天施用1次、2次、3次或4次或作为单个急性剂量施用。在本文所述方法的一些实施方案中,CGRP拮抗剂可以作为缓释制剂施用,例如,通过积存注射(depot injection)或通过输注泵。例如,可以配制CGRP拮抗剂以允许每月一次地施用或在允许每年一次地施用(例如,用于递送的植入的渗透泵装置)的缓释微泵装置中使用。

[0157] 本发明施用方法的合适施用途径同样是本领域技术人员已知的,并且可包括例如但不限于:经口的、经眼的、经粘膜的或局部的;肠胃外的递送,包括肌肉注射、皮下注射、静脉注射、髓内注射、鞘内注射、腹腔注射、鼻内注射或眼内注射,以及无针皮下递送。替代性地,拮抗剂可以是本文所述组合物的任何实施方案的一部分,并且可以通过连续静脉输注而施用,优选每种活性成分的剂量最高为每天1000mg。患有慢性神经疼痛的受试者可受益于连续静脉输注或受控的注射,例如来自输注泵。患有青光眼的受试者可受益于组合物的眼部给药。在本文所述方法的一些实施方案中,活性成分的剂量为50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、200μg、300μg、400μg、500μg、600μg、700μg、800μg、900μg、1mg、5mg、10mg、40mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、1000mg或2000mg,或者在任意两个上述数值之间的任意量。在一些实施方案中,前述剂量以单剂量施用。在一些实施方案中,将在连续治疗的一段时间内(例如一周或更长时间,或者数月或数年)施用所述肽。

[0158] 通常,施用给患者的组合物的剂量范围可以是患者体重的约0.000001至约10mg/kg。在本文所述方法的一些实施方案中,给予患者的组合物的剂量范围可以是患者体重的0.000001、0.000010、0.00010、0.0010、0.010、0.10、1、5或10mg/kg,或上述任意两个数值之间的量。根据患者的需要,在一天或多天的过程中,剂量可以是单一剂量或两个剂量以上的系列。在已经针对至少一些病症建立了化合物的人剂量的情况下,本发明的实施方案将使用与已建立的人类相同的剂量,或已建立的人剂量的约0.1%至500%之间、更优选约25%至250%之间的剂量。在本文所述方法的一些实施方案中,剂量为已建立的人剂量的0.1%、1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、200%、300%、400%或500%,或者任何两个上述数值之间的任意剂量。在没有建立人剂量的情况下,如对于新发现的药物化合物的情况,可以从ED_{50}或ID_{50}值推断出合适的人剂量,或者从体外或体内研究

(如由在动物中的毒性研究或功效研究定量)得到的其他适当的值。

[0159] 基于源自初始剂量-反应曲线的数据和可通过常规方法获得的其他数据,本文提供的任何方法中施用肽拮抗剂的方法的其他剂量范围对于本领域技术人员而言是显而易见的。在施用药学上可接受的盐的情况下,剂量可作为游离碱计算。在一些实施方案中,本文提供的任何方法的肽拮抗剂每天施用1次、2次、3次或最多4次,或者作为单次急性剂量施用。在一些实施方案中,在一个连续治疗的时间段内施用所述肽,例如一周或更长时间,或者数月或数年。根据疾病的严重程度,例如患者经历的慢性神经疼痛,以至少每天一次、每周一次、每周两次或每周三次的方式进行施用。

[0160] 在治疗方法的一些实施方案中,化合物以缓释剂型或控释剂型施用,包括但不限于积存注射剂、渗透泵、透皮(包括电转运)贴剂等,用于延长和/或定时地、脉冲地以预定的速度施用。

[0161] 在治疗方法的一些实施方案中,患者患有慢性神经疼痛或缺血后事件。由于循环中断可能导致缺血性损伤,并可能导致神经损伤。在一些实施方案中,患有慢性神经疼痛或缺血后事件的患者可通过连续静脉输注施用拮抗剂。在一些实施方案中,拮抗剂通过外部输注泵施用,以允许患者根据需要自主递送受控量的拮抗剂。

[0162] 如适用并如现有技术中所理解地,可以使用任何熟知的技术、载体和赋形剂;例如,在上述Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[0163] 可以个体地调整剂量和间隔以提供足以维持调节效果的活性部分的血浆水平或最小有效浓度(MEC)。每种化合物的MEC都不同,但可以从体外数据估算。实现MEC所需的剂量取决于个体特征和给药途径。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。

通过施用CGRP拮抗剂减少神经损伤后的神经的自发活动

[0164] 在一个方面,提供了一种在有需要的患者中减少神经损伤后神经自发活动的方法,该方法包括对患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。CGRP受体拮抗剂可具有如上述实施方案中所述的式I的结构。

[0165] 上文描述了用于施用的CGRP肽拮抗剂的剂量。CGRP肽拮抗剂可以单独递送或作为其药学上可接受的盐递送。

[0166] 在一些实施方案中,CGRP肽拮抗剂包括选自由SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:57或SEQ ID NO:58所列出的序列。

[0167] 在一些减少神经自发活动的方法中,例如在神经损伤后,局部地、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注、经皮下输注、眼内地、颊部地、静脉内地、经鼻地、眼内地、经吸入地、肌肉内地、舌下地或经口地施用式I($X^1Y^1Z^1$)的CGRP受体拮抗剂。在一些实施方案中,以每天、每周一次、每周两次、或每周三次的方式进行所述施用。在一些实施方案中,以每天四次、每天三次、每天两次或每天一次的方式进行所述施用。

[0168] 在一些实施方案中,神经损伤来自药,例如化疗药物。在一些实施方案中,神经损伤来自神经血管疾病或神经退行性疾病。在一些实施方案中,引起神经损伤的药是心脏药(即阿米三嗪)、抗癌药、抗生素(即氯霉素、盐酸环丙氟沙星制剂)、抗真菌药、免疫抑制药(即环孢菌素)、肌肉松弛药(即肼苯太素)、抗癫痫药(即苯妥英)、抗病毒药、抗HIV药、抗炎药、中枢作用肌肉松弛药、促智剂、凋亡抑制剂、生长因子激动剂、平滑肌松弛药、氯喹、异烟肼、甲硝唑、呋喃妥因、沙利度胺、依那西普、英夫利昔单抗、来氟米特、氨苯砜、苯妥英、双硫

仑、去羟肌苷、司他夫定、Kenalog-40、曲安奈德、Clinacort或抗寄生虫药。在一些实施方案中，神经是C-伤害感受器或C类神经纤维。

[0169] 在一些实施方案中，神经损伤来自病毒。在一些实施方案中，患者患有疱疹病毒。在一些实施方案中，患者患有带状疱疹。在一些实施方案中，CGRP受体拮抗剂以在药学上可接受的制剂内的方式施用。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15所示的序列。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括SEQ ID NO:1所示的序列。

[0170] 在一些实施方案中，患者已被鉴定为或选择来接受用于神经退行性疾病或病毒的药。

通过施用CGRP受体拮抗剂提供神经保护的方法

[0171] 在另一方面，提供了在有需要的患者中提供神经保护的方法。神经保护是指神经元结构和功能的保存。在神经退行性损伤期间，神经元完整性的相对保存意味着随时间的神经元损失速率的减少。神经保护是中枢神经系统(CNS)疾病的广泛探索的治疗选择。这些CNS病症可包括但不限于神经退行性疾病、中风、创伤性脑损伤、脊髓损伤和神经毒素消耗的急性处理(即甲基苯丙胺过量)。通过停止或至少减缓神经元的损失，神经保护可用于预防或减缓疾病进展和继发性损伤。尽管与CNS疾病相关的症状或损伤存在差异，但神经退行背后的许多机制都是相同的。常见机制包括氧化应激水平升高、线粒体功能障碍、兴奋性毒性、炎症改变、铁积累和蛋白质聚集。常见的神经保护治疗是谷氨酸拮抗剂和抗氧化剂，其目的分别是限制兴奋性毒性和氧化应激。已经发现CGRP受体拮抗剂同样可以是神经保护性的。

[0172] 在一些实施方案中，需要神经保护的患者患有神经退行性疾病(例如青光眼)或患有急性事件(例如中风或脊髓损伤)。

[0173] 在一些实施方案中，提供了一种在有此需要的患者中提供神经保护的方法。该方法包括给患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。CGRP受体拮抗剂可以是如上述实施方案中所述的具有式I结构的肽拮抗剂。

[0174] 上文描述了用于施用的CGRP肽拮抗剂的剂量。CGRP肽拮抗剂可以单独递送或作为其药学上可接受的盐递送。

[0175] 在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括在SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58中列出的一个序列。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括在SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13中列出的一个序列。

[0176] 在本发明的施用方法的一些实施方案中，肠胃外地、经眼地、眼内地、颊部地、舌下地、经口地、局部、皮肤地、皮内地、皮下地、经皮肤输注或经皮下输注施用CGRP受体拮抗剂。在一些实施方案中，以每天、每周一次、每周两次、或每周三次的方式进行所述施用。在一些实施方案中，以每天四次、每天三次、每天两次或每天一次的方式进行所述施用。在一些实施方案中，配制CGRP受体拮抗剂以允许每月一次或连续地施用。在一些实施方案中，该方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后监测或测量所述患者的神经活动功能水平。在一些实施方案中，患者患有青光眼、糖尿病、帕金森氏病、阿尔茨海默病、多发性硬化症、糖尿病性神经病、脑血管缺血、运动神经元疾病、痴呆、癫痫发作、头部损伤或神经损伤。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括在SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14、15、57或58中列出的一个序列。在一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂包括在SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13中列出的一个序列。

通过施用CGRP受体拮抗剂治疗神经炎神经病的方法

[0177] 神经炎是神经炎症或周围神经系统炎症的总称。神经炎的原因包括但不限于身体损伤、血管损伤、毒素老化、遗传性疾病、感染(病毒或细菌)、白喉、带状疱疹、麻风病、莱姆病、诸如化疗的化学损伤、放射治疗、酒精中毒、自身免疫性疾病、多发性硬化、吉兰-巴雷综合征、脚气病(维生素B1缺乏症)、癌症、乳糜泻、糖尿病(糖尿病性神经病)、甲状腺功能减退症、卟啉症、维生素B12缺乏症和维生素B6过量。神经炎的类型可以包括但不限于臂丛神经炎、例如贝尔氏麻痹的颅神经炎、视神经炎和前庭神经炎。

[0178] 在另一方面，提供了一种治疗神经炎的方法。该方法包括如前所述地给患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂或其药用盐。

[0179] 如上所述，CGRP肽拮抗剂可具有式I的结构。CGRP拮抗剂可包含与SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58的氨基酸序列具有至少80％序列同一性的氨基酸序列，其中，所述肽在这些方法中保留拮抗活性。

[0180] 上文描述了用于施用的CGRP肽拮抗剂的剂量。CGRP肽拮抗剂可以单独递送或作为其药学上可接受的盐递送。

[0181] CGRP受体拮抗剂如上所述地施用。在一些实施方案中，该方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后监测或测量所述患者的神经活动功能水平。在一些实施方案中，神经炎是来自身体损伤、血管损伤、毒素老化、遗传性疾病、感染(病毒或细菌)、白喉、带状疱疹、麻风病、莱姆病、诸如化疗的化学损伤、放射治疗、酒精中毒、自身免疫性疾病、多发性硬化、吉兰-巴雷综合征、脚气病(维生素B1缺乏症)、癌症、乳糜泻、糖尿病(糖尿病性神经病)、甲状腺功能减退症、卟啉症、维生素B12缺乏症、维生素B6过量。神经炎的类型包括但不限于臂丛神经炎、诸如贝尔氏麻痹的颅神经炎、视神经炎或前庭神经炎。在一些实施方案中，CGRP拮抗剂包括在SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58中列出的序列。

治疗患者的青光眼的方法

[0182] 在另一方面，提供了一种治疗患者的青光眼的方法。该方法包括如前所述地对有需要的患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。如上所述地，CGRP肽拮抗剂可具有式I的结构。

[0183] CGRP肽拮抗剂施用的剂量和途径如上所述。

[0184] 在一些实施方案中，患者患有糖尿病。在一些实施方案中，该患者已被鉴定为或选择来接受用于青光眼的药。在一些实施方案中，所述药是β受体阻滞剂、前列腺素或α-肾上腺素能激动剂。在一些实施方案中，除另外的药物(例如β受体阻滞剂，前列腺素或α-肾上腺素能激动剂)之外地或与其组合地施用CGRP受体拮抗剂。在一些实施方案中，CGRP拮抗剂包括在SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58中列出的序列。在治疗方法的一些实施方案中，CGRP肽拮抗剂以在药学上可接受的制剂内的方式施用。

通过施用CGRP受体拮抗剂降低LDL水平的方法

[0185] 低密度脂蛋白(LDL)是脂蛋白的五大类别之一。这些类别(从最低密集到最高密集)为乳糜微粒、极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白。当LDL颗粒侵入内皮并被氧化时，它们可能成为心血管疾病的风险，因为氧化形式更容

易被蛋白多糖保留。随着时间的推移，LDL颗粒浓度的增加与动脉壁内动脉粥样硬化的累积速率增加密切相关，最终导致突然的斑块破裂并触发动脉开口内的凝块，或开口的缩小或闭合，即心血管疾病、中风和其他血管疾病并发症。

[0186] 家族性高胆固醇血症(FH)是对低密度脂蛋白(LDL)胆固醇显著升高的个体的诊断。FH的特征在于LDL-C以及总胆固醇的非常高水平。这种情况极大地增加了动脉硬化(动脉粥样硬化)的风险，这能导致心脏病发作、中风和其他血管疾病。患有FH的个体患冠心病(CHD)的风险增加20倍。未经治疗的男性在50岁时患有非致命性或致命性冠状动脉事件的风险为50％；未经治疗的女性在60岁时有30％的风险。

[0187] 临界高LDL的范围为约130mg/dL至159mg/dL，并且约160至约189mg/dL被认为是高的。高于190mg/dL的任何量都被分类为非常高。在一些实施方案中，患者的LDL水平为130mg/dL、140mg/dL、150mg/dL、160mg/dL、170mg dL、180mg/dL、190mg/dL、200mg/dL，或上述任意数值之间的任意浓度。

[0188] PCSK9仅是FH病例的一小部分的原因。正常的PCSK9基因编码一种分解完成工作后的胆固醇受体的酶。该基因的突变与大多数突变不同，后者导致受影响基因的功能障碍。而PCSK9突变增加了基因的功能，导致剩余的LDL受体过少，从而导致LDL胆固醇水平升高。由于PCSK9仅是FH病例和高LDL水平的一小部分的原因，因此需要为患有高LDL水平的人提供其他治疗。

[0189] 在另一方面，提供了一种降低有此需要的患者中LDL的方法。该方法包括如上所述地向有需要的患者施用有效量的CGRP受体拮抗剂。如上所述地，CGRP肽拮抗剂可具有式I的结构。

[0190] CGRP肽拮抗剂施用的剂量和途径如上所述。

[0191] 在一些实施方案中，患者血液中具有高LDL浓度。在一些实施方案中，该患者已被鉴定或选择来接受用于控制LDL水平的药或治疗。在一些实施方案中，该方法还包括在施用有效量的CGRP受体拮抗剂之前、期间或之后监测或测量所述患者中LDL的水平或量。在一些实施方案中，所述治疗是用于控制LDL水平的施用，包括他汀类、选择性胆固醇吸收抑制剂、树脂，胆汁酸螯合剂、胆汁酸结合药或降脂治疗。在一些实施方案中，患者已接受降低LDL水平的治疗。在一些实施方案中，患者是男性。在一些实施方案中，患者患有家族性高胆固醇血症。在一些实施方案中，CGRP拮抗剂包括在SEQ ID NO:1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、57或58中列出的序列。在治疗方法的一些实施方案中，用于施用的CGRP肽拮抗剂以在药学上可接受的制剂内的方式施用。

[0192] 在一些实施方案中，患者的LDL水平超过200mg/dL。在一些实施方案中，患者的LDL水平为200mg/dL、220mg/dL、240mg/dL、260mg/dL、280mg/dL或300mg/dL，或者上述任意两个数值之间的任意浓度。在一些实施方案中，患者的LDL水平超过300mg/dL。

其他实施方案

实施方案1：

评估肽CGRP受体拮抗剂(SEQ ID NO:1)对神经损伤的大鼠模型中C-伤害感受器中的自发活动的影响。

[0193] 为了研究CGRP受体拮抗剂对C-伤害感受器中病理性自发活动的影响，对Sprague-Dawly大鼠进行了以下实验。在12只雄性Sprague-Dawley大鼠中产生挤压诱导的坐骨神经

病。然后用显微神经图检测受伤的C-伤害感受器中的自发活动，并在非盲条件下评估对CGRP受体拮抗剂的反应。本研究旨在评估CGRP受体拮抗剂对神经性疼痛模型中受损的C-伤害感受器的亚群中自发活动的电生理学度量的影响，并研究CGRP受体拮抗剂对外周C-伤害感受器的病理性自发活动的影响。

材料和方法

[0194] 所有实验均遵循政府关于实验室动物护理和使用的建议进行，并得到适当的动物研究伦理机构委员会的批准。

[0195] 如本文所述地，该实验旨在评估CGRP受体拮抗剂(例如SEQ ID NO:1所示的拮抗剂)对神经性疼痛模型中受损的C-伤害感受器的亚群中自发活动的电生理学度量的影响。

用于测试自发神经行为的动物

[0196] 在神经损伤当天，在一组12只成年雄性Sprague-Dawley大鼠(Charles River, Laboratorios España, Barcelona, Spain)中进行实验，体重为312±12g(平均值±SD(标准偏差))。在实验开始前，大鼠经历了72小时的检疫期。

动物圈养

[0197] 将大鼠以每笼三只分组圈养。每周至少进行两次笼清洁。动物随意获得大鼠食物和自来水。在温度和湿度受控的环境中，将动物保持在标准光照周期(上午7:00至下午7:00)下。

挤压诱导的坐骨神经病变的实验模型

[0198] 所有外科手术均在全身麻醉下进行(氯胺酮90mg/kg+赛拉嗪10mg/kg腹腔注射(腹膜内))。坐骨神经暴露于大腿中段。通过非常细的尖头钳在与第三位尖端相距90mm的恒定点处连续挤压神经三次产生标准化损伤。然后将伤口分层缝合并用聚维酮碘消毒。动物接受皮下镇痛(s.c)剂量的丁丙诺啡并保持在温暖的环境中，直到从麻醉剂中完全恢复，并允许从神经损伤中恢复至少70天。

CGRP受体拮抗剂的施用

[0199] 根据制造商的说明书将CGRP受体拮抗剂(SEQ ID NO:1)溶解在盐水溶液中，终浓度为25μg/Kg。腹膜内(i.p.)团注体积范围为0.48至0.58ml。

显微神经图像记录(Microneurographic recordings)

[0200] 记录当天体重478±36g(平均值±SD)的动物用腹腔注射(腹膜内)的氯胺酮(90mg/Kg)和赛拉嗪(10mg/Kg)麻醉。根据需要重复施用初始剂量的一半以维持麻醉水平，通常每小时一次。

[0201] 将坐骨神经暴露于大腿中段，从坐骨切迹到膝盖，并小心地从周围组织中释放。将动物以俯卧位放置于恒温毯(Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts, USA)上。用红外远距离温度计监测皮肤温度，所述红外远距离温度计指向接近所研究的神经单元的感受野的皮肤。完成记录后，通过腹腔注射(腹膜内)过量的戊巴比妥钠使大鼠安乐死。

[0202] 借助于微操纵器，通过将钨微电极(FHC, Bowdoinham, ME, USA，标称阻抗50-100KΩ，轴Ø175μm（Ø=直径))插入坐骨神经干中，获得坐骨神经电活动的记录。用微操纵器小心地将记录电极推进到神经中，直到可以听到特征性的神经音频信号。该方法遵循在人类患者中使用的微神经图像技术的相同原理。

[0203] 首先用隔离的高输入阻抗放大器放大神经信号，进行带通滤波(最大范围50-5000Hz)并通过噪音消除器。然后将信号馈送到具有噪声限幅器的AM10音频监测器(Grass Technologies,Warwick,RI,USA)和运行用于收集自发和电诱发的活动的单独软件的计算机。通过恒定电流刺激器(DS7A,Digitimer,Welwyn Garden City,Hertfordshire,UK)将电刺激传递到单元的皮肤感受野。

[0204] 触发电刺激并且用运行QTRAC软件(©Institute of Neurology,London,UK)的PC和PCI-6221M数据采集板(National Instruments,Oklahoma City,Oklahoma,USA)记录和分析对电刺激的响应。自发活动在20kHz下数字化并在运行LabChart软件(PowerLab Systems,ADInstruments Ltd.,Bella Vista,New South Wales,Australia)的一台计算机上连续记录。使用由神经科学技术(Neuroscience Technologies,Science Park of Barcelona,Spain)编写的软件进行分析，以检测和量化自发活动。

[0205] 以诱导记录的C-纤维的传导速度的ADS所需的不同的频率将触发脉冲传递给刺激器。数字化的响应作为原始数据存储在计算机上，用于离线分析。在线和离线分析期间进行数字滤波(带通0.3-2kHz)和基线夹紧(clamping of the baseline)，以更好地使动作电位可视化。

[0206] 将在坐骨神经中记录的动作电位作为延迟光栅图显示。在延迟光栅图中，超过特定水平的每个峰由图上的点表示，其中，延迟为纵坐标，所经过的时间为横坐标。根据所选的水平，点可以代表动作电位或噪音。这里呈现的光栅图仅显示所选出的具有足够信噪比的单元，并且每个点代表识别出的单个单元。

[0207] 在无髓鞘轴突中传播的动作电位导致传导速度的持续较长的(长达几分钟)活动依赖性减慢(ADS)。使用(Serra et al.,1999;通过引用整体并入本文)描述的修改方案评估记录到的C-纤维的ADS。这由5个步骤顺序组成:1)在0.25Hz下3分钟基线刺激;2)暂停3分钟(0Hz);3)在0.25Hz下3分钟;4)3分钟2Hz训练;5)返回到0.25Hz基线，直到延迟恢复到原始值。这种刺激方法实现了区分对应于周围神经纤维的特定功能类型的单个C-纤维中传导速度的ADS图谱:

[0208] 类型1:逐步变慢(在2Hz下28.3％的平均延迟增加)并且对应于伤害感受器。伤害感受器被细分为:

[0209] 类型1A:基本上不受刺激暂停的影响，对应于机械敏感的伤害感受器。

[0210] 类型1B伤害感受器在暂停结束时表现出明显的延迟减少，并且对应于机械不敏感的伤害感受器。

[0211] 类型2:纤维在2Hz刺激的1分钟内缓慢达到平台期(平均延迟增加5.2％)并且是特异性冷受体。

[0212] 类型3:基本上不受2Hz的刺激影响(减慢>3％);它们的功能仍不清楚(最近的一份报告表明它们可能代表了低阈值机械敏感C纤维的集群)。

[0213] 类型4:纤维缓慢达到平台期，在2Hz期间部分地恢复传导速度，并且对应于传出交感神经纤维。

[0214] 在该研究中，仅检查了被识别的伤害感受器单元。通过将传导距离除以0.25Hz的刺激速率下的基线延迟来估计传导速度。

[0215] 大鼠神经性疼痛模型中的一些C-伤害感受器由于持续的自发活动而表现出基线

延迟的异常突然漂移。与光栅图的相关性表明，自发活动的爆发之后是瞬态ADS(活动依赖性减慢)，使延迟图谱出现“锯齿”外观，与先前在神经性疼痛患者中描述的相同。

[0216] 在识别C-纤维类型后，评估了至少一种纤维中的自发活性，并为了测试CGRP受体拮抗剂对C-伤害感受器的作用，上述方案的最后一个步骤扩展如下：

1. 60分钟返回0.25Hz基线

2.施用CGRP拮抗剂

3.恒定的0.25Hz基线刺激60-90分钟以评估化合物的可能影响。

[0217] 在记录的自发性C-伤害感受器中，进行了以下测量：

1.显著的延迟增加(SLI)：任何与基线的偏离>300μs(由自发活动引起的延迟波动的截止)。SLI表示为SLI/min。其为单元参与到至少2个额外动作电位的自发活动的次数的度量。

2.总增加(TI)：在给定单位时间内所有SLI的％增加的Σ。TI表示为TI/min，其代表了每单位时间内发生的额外尖峰(extra spikes)的总数的直接估计。

[0218] 在药物施用前的60分钟期间记录基线测量值。治疗后的记录持续60-90分钟。通过在10分钟的单位(bin)中比较基线活动(BT)与处理后的效果(AT)来进行对自发活动的治疗效果的分析，直到记录结束(BT＝基线活动-活动前)。

统计分析

[0219] 使用软件包Prism 5.1(GraphPad Software,Inc.,La Jolla,California,USA)进行统计学差异的分析。P值小于0.05被认为是统计学显著的。用配对学生t-检验比较两个匹配组的平均值。

结果

被研究群体的人口统计学

[0220] 在本研究中总共使用了12只大鼠。表1详述了动物的数量、大鼠ID(识别码)、显微神经图像记录的当天的体重和挤压诱导后的成熟天数。所有大鼠接受了治疗并对所有记录进行了分析。

动物 ID	大鼠编码	重量 微	成熟天数
1	C341 0-1	44	70
2	C342 0-0	43	72
3	C343 1-0	50	72
4	C343 0-1	49	72
5	C344 0-0	50	73
6	C344 0-1	52	73
7	C344 1-0	44	76
8	C345 0-1	47	76
9	C346 1-0	46	72
10	C346 0-0	50	72
11	C347 0-0	49	73
12	C347 0-1	58	73

[0221] 表1：用于研究CGRP受体拮抗剂对外周C-伤害感受器中的病理性自发活动的影响

的12只大鼠的描述。

记录的C-纤维的数量和功能亚型

[0222] 从12只被分析的大鼠中鉴定出总共42个C-纤维单位。如在大鼠和人类中所描述的,C-伤害感受器和交感神经纤维类型占主导。从所有纤维类型获得活动依赖性减慢的测量值,但仅进一步分析C-伤害感受器类型。纤维亚类的分布和相对百分比详述于表2中。

功能分类	数量	%总数
伤害感受器	35	83.33
类型1A	6	14.29
类型1B	27	64.29
类型1	2	4.76
类型2和4	6	14.29
类型3	1	2.38
总计	42	100

表2:研究中分析的C-纤维的总数,具有功能亚类的相对分布。类型1A:机械敏感性C-伤害感受器;类型1B:机械不敏感的C-伤害感受器;类型1:未确定的C-伤害感受器类别;类型2:冷C-温度感受器;类型3:未知功能;类型4:交感神经传出。

[0223] 与所有其他类型的纤维相比,类型1B的伤害感受器明显占主导。在不同的动物中记录的C-伤害感受器类型均匀分布,并且没有特定的动物具有过多呈现的自发纤维。

[0224] 以下仅分析C-伤害感受器中的自发活动,其总是病理现象。

C-伤害感受器中的自发活动

[0225] 图1中显示的是在施用CGRP受体拮抗剂之前和之后的自发C-纤维的光栅图。在分析的35个伤害感受器中,其中14个显示出自发活动(占总纤维的33.33%),并且所有这些都是类型1B。最近已经在人和动物的几种神经性疼痛病症中描述了这种选择性。如图1所示,在坐骨神经中记录的动作电位在CGRP受体拮抗剂引入之后几乎没有能够观察到的扰动。因此,CGRP拮抗剂(SEQ ID NO:1)导致防止C-纤维中进一步自发活动的令人意外的效果。

[0226] CGRP受体拮抗剂的直接作用显示在图2A和2B中。SLI(显著延迟增加)和TI(总增加)的分析在施用后的最初10分钟内未显示出对C-伤害感受器的自发活动的统计学的显著效果。对剩余的记录进行了相同的分析,结果显示在图3A和3B中。

发病率和死亡率

[0227] 所有被研究的大鼠在整个过程中都处于良好状态,并在实验结束时处死。

结论

[0228] 周围神经病通常在类型1B的伤害性感受器中诱导自发活动,这是具有周围神经病的患者中自发性灼痛和深度疼痛体验的病根。

[0229] 由于CGRP肽拮抗剂仅用于血管扩张研究,因此研究了CGRP肽拮抗剂在神经功能中的作用,因为CGRP受体也可位于神经元中。

[0230] 在该研究中,在施用CGRP拮抗剂化合物后,存在较少长时间间隔的自发活性。

实施方案2:在大鼠实验性青光眼模型中CGRP拮抗剂的使用

[0231] 视网膜和视神经的神经节细胞是青光眼中的主要损伤部位。最初的损伤可以是几种可能性,例如基因突变、眼内压升高或氧化损伤,其中所有都可能导致神经节细胞凋亡,

神经节细胞凋亡是一种天然但通常是静止的路径，当被激活时，导致细胞死亡。患病、受伤或受压的细胞基本上会“自杀”。视力研究人员现在已经研究了神经节细胞的凋亡路径中的许多步骤，并且可以开始测试能阻断该路径的抑制剂，从而至少减缓神经节细胞功能障碍和死亡。

[0232] 该研究的目的是研究CGRP拮抗剂在大鼠实验性青光眼模型中的神经保护特性。

[0233] 在该研究中，使用Wistar大鼠(n＝12)进行实验。在青光眼的大鼠激光模型中研究了化合物的神经保护特性。将大鼠分成两组，每组六只大鼠。一组用作接受载体(NaCl)注射的安慰剂对照，另一组用肽CGRP受体拮抗剂(SEQ ID NO:1)治疗。对于所有12只大鼠，对侧的、未治疗的眼睛作为原始无病对照。载体对照和试验化合物(20mg/kg)每天全身地(I.P)施用，持续两周的整个追踪期。使用经心脏灌注处死动物。对视网膜整体标本(retinal whole-mounts)进行针对视网膜神经节细胞(RGC)标记物Brn3a和星形胶质细胞标记物GFAP(胶质纤维酸性蛋白)的免疫染色。从取自视网膜中央和周边部分的视网膜图像人工地数出Brn3a阳性轮廓的数量。使用体视学估计GFAP免疫反应细胞(视网膜星形胶质细胞)的总数。使用体视学估计视神经中RGC轴突的总数。

[0234] 实验结果表明，与原始眼相比，Brn3a阳性细胞数量在载体治疗组中减少了约20％，而CGRP拮抗剂治疗组中增加了约3％。类似地，与来自对侧的对照眼的视神经相比，视神经轴突的总数在载体组中减少了18％，而在CGRP拮抗剂治疗组中增加了1.7％。各组之间的视网膜星形胶质细胞总数无差异。

[0235] 结论：尽管CGRP拮抗剂与偏头痛的治疗和调节CGRP诱导的血管扩张有关，但在大鼠青光眼模型中的CGRP拮抗剂的全身施用在细胞和视神经轴突水平均令人惊讶地显示出神经保护作用(一种血管舒张的无关作用)。另外，使用CGRP拮抗剂的治疗令人惊讶地显示出视网膜图像中Brn3a阳性细胞数量的增加，以及视神经轴突数量的增加，这证明了神经退行。

用于青光眼研究的动物

[0236] 使用由芬兰动物实验委员会(Animal Experiment Board of Finland)批准和监测的方案(Experimentica Ltd.animal license number ESAVI/219/04.10.07/2014)，根据针对眼科和视觉研究中的动物使用的ARVO声明(ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research)和针对动物实验的EC指令86/609/EEC处理所有动物。

巩膜静脉光凝(Episcleral Vein Photocoagulation)的大鼠激光模型

[0237] 如前所述地(Kalesnykas et al.,2007)，通过巩膜静脉的激光光凝单侧地诱导大鼠青光眼模型。使用戊巴比妥钠(30mg/kg)进行麻醉。对侧眼作为对照。使用Wistar大鼠(n＝12)(Laboratory Animal Center,University of Eastern Finland,Kuopio,Finland)。测试了以下功效度量：

[0238] 1.人工并使用体视学的对来自视网膜整体标本的Brn3a和GFAP阳性细胞的定量。

[0239] 2.使用体视学的视神经轴突的定量

治疗管理

[0240] 在诱导青光眼的手术后，在青光眼诱导手术后的两周内每天腹膜内(I.P)施用CGRP拮抗剂(SEQ ID NO:1)(每次20μg/kg)或载体对照(NaCl)。

动物处死和组织收集

[0241] 在研究/追踪期结束时，使用pH7.4的0.1M磷酸盐缓冲液中的4％多聚甲醛通过经心灌注处死动物。收集大脑、眼睛和视神经，制备视网膜整体标本用于免疫组织化学染色。

视网膜整体标本的形态学评估

[0242] 针对视网膜整体标本进行针对RGC(Brn3a)和星形胶质细胞(GFAP)抗体的免疫染色，并人工地(Brn3a)或如前所述地(Kalesnykas et al.,2008)对细胞的数量进行定量。

视神经轴突的形态学评估

[0243] 制备视神经的半薄切片(1μm厚)，并如前所述地估计轴突的总数量(Kalesnykas et al.,2012;Ragauskas et al.,2014)。

结果

动物

[0244] 表3中示出了在每个治疗组中动物的基线重量和在处死前动物的重量。

组	CGRP拮抗剂	载体对照(NaCl)
基线重量,g	538±21	603±108
处死前重量,g	524±27	574±93

[0245] 表3:基线的动物重量和研究结束时动物的重量。数据表示为平均值±SD。

[0246] 各组之间的重量没有显著差异(Mann-Whitney U检验,P>0.05)。

RGC的数量

[0247] 对视网膜进行针对RGC特异性抗体Brn3a的免疫染色，对视网膜进行成像，并使用Image J软件(NIH,Bethesda,Maryland,USA)人工地数出Brn3a阳性轮廓。从最终分析中排除了编号4的大鼠(使用CGRP拮抗剂的治疗组)。

[0248] 如图4A所示，与对侧对照眼相比，来自载体组的激光眼中Brn3a阳性轮廓的数量显著减少了20.3％(配对样本t检验,P＝0.042)。

[0249] 如图4B所示，在CGRP拮抗剂治疗组中，Brn3a阳性细胞的数量增加了3.0％(P＝0.43)。

视神经轴突的总数

[0250] 使用StereoInvestigator软件(MicroBrightfield Inc.,Williston,Vermont,USA)从1μm厚的切片估计视神经轴突的总数。

[0251] 如图5A所示，在载体治疗组中，视神经轴突的总数在激光处理眼和对侧对照眼之间减少。相反，与对侧对照眼相比，CGRP拮抗剂组显示出轴突总数的略微增加(图5B)(配对样品t-检验，两组中P>0.05)。

材料和方法

视神经轴突的加工、染色和体视学

[0252] 在将视神经后固定在4％PFA(在0.1M磷酸盐缓冲液中，pH7.4)溶液中后，将它们置于1％锇中，在攀升的乙醇浓度中脱水并置于在100％乙醇中的1％乙酸铀酰中1小时(Cone et al.,2012)。然后将视神经在60℃下包埋在环氧树脂混合物中48小时，并切割成视神经的半薄切片(1μm厚)(Cone et al.,2012)。如前所述地(Ragauskas et al.,2014)，使用光学分合法(optical fractionator method)估计轴突的总数。简而言之，使用Stereo Investigator软件(MicroBrightField,VT,USA)人工地数出轴突。首先，使用CFI Plan

Achro 4×物镜(N.A.1.1,W.D.30)大致绘出视神经切片的轮廓。随后,使用CFI Plan Fluor 100×油浸物镜(N.A.1.30,W.D.0.20)进行轴突计数。

免疫组织化学和视网膜整体标本体视学

[0253] 对视网膜整体标本进行针对RGC特异性标记物Brn3a(稀释度1:1000;MAB1585,批号2557607;Chemicon,Hayword,California,USA;)和GFAP(1:1000;Dako,z0334,批号20005461)的免疫染色。使用以下二抗:goat anti-mouse Alexa Fluor 488(1:250,A11001,批号1572559;Life Technologies,San Diego,California)和goat anti-rabbit Alexa Fluor 594(1:250A11037,批号1588554;Life Technologies,San Diego,California)。DAPI(1:1000,D9542,批号034M4031V;Sigma,St.Louis Missouri,USA)用作复染剂。

数据分析

[0254] 对定量数据进行绘图、分析并表示为平均值±标准偏差(SD)或平均值的标准误差(SEM)。使用配对样品T-检验分析参数数据(同一动物的对侧眼用作对照)。使用Mann-Whitney U检验(2组的比较)或Wilcoxon配对样品T检验分析非参数数据。对于细胞计数,假设数据的高斯分布,排除了与柱平均值的任何数据点2标准偏差。在$P<0.05$水平上,差异被认为是统计学上显著的。

[0255] 结果显示,与原始眼相比,Brn3a阳性细胞的数量在载体治疗组中减少约20%,在CGRP拮抗剂治疗组中增加了约3%。类似地,与来自对侧对照眼的视神经相比,视神经轴突的总数在载体组中减少了18%,在CGRP拮抗剂治疗组中增加了1.7%。各组之间的视网膜星形胶质细胞总数无差异。

结论

[0256] 在大鼠青光眼模型中的肽CGRP拮抗剂的全身施用意外地显示出在细胞和视神经轴突水平上的神经保护作用。

实施方案3.评估CGRP受体拮抗剂施用对大鼠中的LDL水平的影响

[0257] 家族性高胆固醇血症(FH)是一种遗传性疾病,其特征在于高胆固醇水平,特别是血液中高水平的低密度脂蛋白(LDL)和早期心血管疾病。患有FH的个体可具有高胆固醇水平,其对用于控制胆固醇水平的标准治疗方法的响应较小。不受限制地,这些类型的治疗包括他汀类、选择性胆固醇吸收抑制剂、树脂(胆汁酸螯合剂或胆汁酸结合药)和降脂疗法。然而,治疗(包括较高的他汀类药物剂量)和生活方式的改变是用于FH患者的治疗标准。

研究

[0258] 在为了评估化合物的脱靶效应的肽CGRP拮抗剂(SEQ ID NO:1)的常规研究过程中,发现测试化合物有利地降低了血液中的LDL浓度。

实验总结

[0259] 每天通过皮下途径向Sprague Dawley大鼠施用CGRP拮抗剂持续14天,导致惊人的LDL降低效果。将56只动物(36只雄性和20只雌性)分成4组(每组由5只雄性和5只雌性组成,另外4只雄性每只为试验组备用)。各组如下:G1-对照,G2-低剂量-100mcg/kg,G3-中间剂量-300mcg/kg,G4-高剂量-1000mcg/kg。

[0260] 向来自治疗组的大鼠皮下给予CGRP受体拮抗剂(SEQ ID NO:1),每个治疗组用不同剂量水平的生理盐水重建14天。向对照动物仅给予载体。

[0261] 不存在死亡或发病，并且在整个研究期间没有观察到临床症状，除了来自高剂量组的4只雄性在第10天表现出嗜睡。在这4只动物中，3只动物在第11天持续表现出嗜睡，但是所有动物从第12天开始正常化。

[0262] 对于来自所有研究组的所有动物，食物消耗是正常的。类似地，在这些组中没有观察到体重方面的统计学显著差异。

实验过程

测试系统细节/特性

[0263] 用于研究的物种是来自Palamur Biosciences Pvt.Ltd.的物种Rattus norvegicus(大鼠)和Sprague Dawley系。给药时的体重变化约为每种性别的平均体重的±20％。给药时的年龄约为10-12周。雄性和雌性大鼠未生育和未怀孕。动物数量为56只大鼠(36只雄性加20只雌性)。将4只雄性大鼠用作每组(总共16只)的额外物，用于在适应期间进行随机化和动物替换。因此，每组动物数量为9只雄性和5只雌性。

[0264] 适应期最少为7天。对于随机化，使用Excel程序通过在给药前一天(第0天)使用体重，基于分层随机化对动物进行选择和分组。拮抗剂的给药途径是皮下注射法。给药频率是每天一次并持续14天。剂量体积设定为5ml/kg体重。治疗持续时间为14天，每天大约在同一时间进行给药。

[0265] 将动物饲养在20.1至22.7℃的温度下，相对湿度为49至59％。动物处于光周期或暴露于12小时光照和12小时黑暗。室内空气交换为每小时至少10-15次空气交换。为了进行笼养，将动物分组饲养在具有稻壳垫料的聚丙烯大鼠笼中。垫料每天更换。用笼卡和分配的动物识别编号来识别动物。大鼠的饮食由Amrut啮齿动物饲料和RO水组成，其随意提供。

试验项目的准备和管理

[0266] 在制备剂量制剂时，分别称量所需量的测试项目(即CGRP拮抗剂)的量。将所需体积的生理盐水加入到测试项目中。在向测试项目添加生理盐水后获得澄清的溶液。每天一次以所需剂量水平皮下施用测试项目长达14天。在给药期间保持载体中测试项目的均匀性。

观察

[0267] 对以下观察结果进行记录：

[0268] 1.临床症状

[0269] 针对所有动物观察任何可见的临床症状，包括皮毛、眼睛、分泌物的发生、过度修饰、自残、流泪、立毛、瞳孔大小、步态变化、姿势和对抓握的反应和抽搐。

[0270] 2.体重

[0271] 在第1、7、11和15天记录体重。

[0272] 3.饲料消耗量

[0273] 每天记录饲料消耗并每周报告。

[0274] 4.血液收集和实验室研究

[0275] 在第15天从所有动物收集血液样品。在采血之前将动物禁食过夜，但允许随意获取水以用于血液学和生物化学。使用微血细胞比容肝素化玻璃毛细管从眶后丛抽取血样。将血液样品离心(3500rpm)，离心后分离出血浆用于进一步分析

[0276] 以下用于采血的时间窗口不被认为是偏差：对于0.25小时的±1分钟、对于0.5小

时的±2分钟、对于1至8小时的±5分钟、对于24小时的±15分钟。

临床生物化学

[0277] 对于雄性和雌性大鼠的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白参数分别显示在表4和5中。来自LDL分析的数据用阴影表示。未示出测量的其他非胆固醇相关参数，但没有一个与对照有显著差异。

组/剂量	T. Chol (mg/dL)	Trig (mg/dL)	HDL (U/L)	LDL (U/L)
G1-对照	78.40	69.00	50.40	14.20
	±	±	±	±
	12.18	22.28	8.17	7.49
G2-100 mcg/kg 体重	78.00	121.40*	51.60	2.96
	±	±	±	±
	20.95	43.48	13.81	1.16
G3-300 mcg/kg 体重	69.60	97.20	46.00	4.16
	±	±	±	±
	10.55	22.79	6.89	0.85
G4-1000 mcg/kg 体重	58.20	82.40	37.00	4.72
	±	±	±	±
	9.63	23.20	5.52	2.32

表4：雄性大鼠在第15天的临床生物化学参数的总结。数据表示为平均值±S.D.(n＝5)。T.chol.-总胆固醇，Trig-甘油三酯，LDL-低密度脂蛋白，HDL-高密度脂蛋白。

组/剂量	T. Chol (mg/dL)	Trig (mg/dL)	HDL (U/L)	LDL (U/L)
G1-对照	69.80	61.60	49.20	8.28
	±	±	±	±
	13.70	19.40	9.44	6.01
G2-100 mcg/kg 体重	84.20	70.60	59.00	11.08
	±	±	±	±
	25.56	17.11	15.36	8.43
G3-300 mcg/kg 体重	91.00	84.00	61.60	12.60
	±	±	±	±
	25.05	18.68	15.90	8.26
G4-1000 mcg/kg 体重	80.60	82.00	54.80	9.40
	±	±	±	±
	15.40	28.48	9.34	5.78

表5：雌性大鼠在第15天的临床生物化学参数的总结。数据表示为平均值±S.D.(n＝

5)。T.chol.-总胆固醇,Trig-甘油三酯,LDL-低密度脂蛋白,HDL-高密度脂蛋白,

大鼠中LDL的降低

[0278] 如图所示,CGRP受体拮抗剂的施用导致降低大鼠中LDL水平的惊人效果。如表4和5中所示,特别是在雄性大鼠和所施用的每个测试剂量(100至1000mc/kg体重)中可以看到显著的LDL降低。

结论

[0279] 肽CGRP拮抗剂的全身施用,通过降低正常大鼠中的LDL水平,令人惊讶地显示出代谢效果。

[0280] 关于本文中复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据上下文和/或应用适当地将复数转换为单数和/或将单数转换为复数。为清楚起见,本文中可明确地表达各种单数/复数置换。

[0281] 本领域技术人员将理解,通常,本文所使用的术语(特别是在所附权利要求(例如,所附权利要求数的主体)中)旨在作为“开放的”术语(例如,术语“包括”应该被解释为“包括但不限于”,术语“具有”应该被解释为“至少具有”等)。本领域技术人员将进一步理解,如果意图介绍特定数量的权利要求叙述,则在权利要求中将明确地表述这样的意图,并且在没有这样的叙述的情况下,则不存在这样的意图。例如,为了帮助理解,以下所附权利要求书可以包含介绍性短语“至少一个”和“一个或多个”的使用以介绍权利要求叙述。然而,这些短语的使用不应被解释为暗示由不定冠词“一”或“一个”介绍的权利要求叙述将包括这种介绍性的权利要求叙述的任意特定权利要求限制为包括仅这样一个叙述的实施例,即使当相同的权要求包括“一个或多个”或“至少一个”的介绍性短语和诸如“一”或“一个”的不定冠词(例如,“一”和/或“一个”应该被解释为“至少一个”或“一个或多个”);对于用于介绍权利要求叙述的定冠词的使用也是如此。另外,即使明确地叙述了被介绍的权利要求叙述的特定数量,本领域技术人员能够认识到这种叙述应被理解为至少是指所叙述的数字(例如,没有其他修饰的“两个叙述内容”的简单叙述是指至少这两个叙述内容,或两个或更多的叙述内容)。另外,在使用类似于“A,B和C等中的至少一个”的约定的那些情况下,通常这样的结构意为本领域技术人员将理解该惯例的意义(例如,“具有A,B和C中的至少一个的系统”将包括但不限于单独具有A、单独具有B、单独具有C、具有A和B,具有A和C、具有B和C,和/或具有A,B和C)。在使用类似于“A,B或C等中的至少一个”的约定的那些情况下,通常这样的结构意为本领域技术人员理解该惯例的意义(例如,“具有A,B或C中的至少一个的系统”将包括但不限于单独具有A、单独具有B、单独具有C、具有A和B,具有A和C、具有B和C,和/或具有A,B和C)。本领域技术人员将进一步理解,实际上任何呈现两个或更多的替代术语的析取词语和/或短语,无论是在说明书中、权利要求书或附图中,都应该被理解为考虑包括这些术语中的一个的可能性,任何一个术语或两个术语。例如,短语“A或B”将被理解为包括“A”或“B”或者“A和B”的可能性。

[0282] 另外,在根据马库什组描述本公开的特征或方面的情况下,本领域技术人员将认识到,本公开也因此以马库什组的任何单个成员或成员子组的形式描述。

[0283] 第一至第十二方面的实施例的任何特征适用于本文中标识的所有方面和实施例。此外,第一至第十二方面的实施例的任何特征可以以任何方式部分或全部地与本文描述的其他实施例独立组合,例如,一个、两个或三个或更多个实施例可以全部或部分地组合。此

外,第一至第十二方面的实施例的任何特征可以对其他方面或实施例是可选的。

参考文献

1.Ashina M,Bendtsen L,Jensen R,Schifter S,Olesen J.Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks.Pain.2000May;86(1-2):133-8.

2.Bundgaard,H.ed.,1985Design of Prodrugs,Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

3.Castel D,Sabbag I,Brenner O,Meilin S.Peripheral Neuritis Trauma in Pigs:A Neuropathic Pain Model.J Pain.2016Jan;17(1):36-49.

4.Chader GJ,Key needs and opportunities for treating glaucoma.Invest Ophthalmol Vis Sci.2012May 4;53(5):2456-60.

5.Christopoulos G,Perry,KJ,Morfis M,Tilakaratne,N,Gao Y,Fraser NJ,Main MJ,Foord SM,and Sexton PM.Multiple Amylin Receptors Arise from Receptor Activity-Modifying Protein Interaction with the Calcitonin Receptor Gene Product.Mol Pharmacol.1999 Jul;56(1):235-42.

6.Cone FE,Steinhart MR,Oglesby EN,Kalesnykas G,Pease ME,Quigley HA(2012) The effects of anesthesia,mouse strain and age on intraocular pressure and an improved murine model of experimental glaucoma.Exp Eye Res.Jun;99:27-35.

7.Edvinsson L.2001,CNS Drugs 15(10):745-53;Williamson, D.J.2001Microsc.Res.Tech.53:167-178.

8.Gallai V1,Sarchielli P,Floridi A,Franceschini M,Codini M,Glioti G, Trequattrini A,Palumbo R.Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally.Cephalalgia.1995 Oct;15(5):384-90.

9.Goadsby PJ1,Edvinsson L,Ekman R.Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache.Ann Neurol.1990 Aug;28(2):183-7.

10.Grant,AD,2002,Brit.J Pharmacol.135:356-362

11.Gupta,N.,and Yucel,Y.H.,2007,Glaucoma as a neurodegenerative disease.Current Opin.Ophthalmol 18:110-114.

12.Hay DL,Smith DM.,Knockouts and transgenics confirm the importance of adrenomedullin in the vasculature.Trends Pharmacol Sci.2001 Feb;22(2):57-9.

13.Kalesnykas G,Oglesby EN,Zack DJ,Cone FE,Steinhart MR,Tian J,Pease ME, Quigley HA(2012)Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma.Invest Ophthalmol Vis Sci 53(7):3847-3857.

14.Kalesnykas G,Uusitalo H(2007)Comparison of simultaneous readings of intraocular pressure in rabbits using Perkins handheld,Tono-Pen XL,and TonoVet tonometers.Greafes Arch Clin Exp Ophthalmol 245:761-762.

15.Kalesnykas G,Tuulos T,Uusitalo H,Jolkkonen J(2008).Neurodegeneration

and cellular stress in the retina and optic nerve in rat cerebral ischemia and hypo perfusion models.Neuroscience,155(3):937-47.

16.Lassen LH,Aderslev PA,Jacobsen VB,Iversen HK,Sperling B,Olesen J.CGRP may play a causative role in migraine.Cephalalgia.2002 Feb;22(1):54-61.

17.Marquest de Prado B,Russo AF.CGRP receptor antagonists:A new frontier of anti-migraine medications Drug Discov Today Ther Strateg.2006 Winter;3(4):593-597.

18.McLatchie LM,Fraser NJ,Main MJ,Wise A,Brown J,Thompson N,Solari R,Lee GM and Foord SM.RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor.Nature 393,333-339(28May 1998).

19.Mimeault M1,Quirion R,Dumont Y,St-Pierre S,Fournier A.Structure-activity study of hCGRP8-37,a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist.J Med Chem.1992 Jun 12;35(12):2163-8.

20.Miret JJ,Rakhilina L,Silverman L and Oehlen B.Functional Expression of Heteromeric Calcitonin Gene-related Peptide and Adrenomedullin Receptors in Yeast.J Biol Chem.2002 Mar 1;277(9):6881-7.Epub 2001 Dec 3.

21.Moskowitz MA,Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine.Trends Pharmacol Sci.1992 Aug;13(8):307-11.

22.Mufson EJ,Counts SE,Che S,Ginsberg SD.Neuronal gene expression profiling:uncovering the molecular biology of neurodegenerative disease.Progress in Brain ResearchVolume 158,2006,Pages 197-222.

23.Mulder H,Gebre-Medhin S,Betsholtz C,Sundler F,Ahrén B.Islet amyloid polypeptide(amylin)-deficient mice develop a more severe form of alloxan-induced diabetes.Am J Physiol Endocrinol Metab.2000 Apr;278(4):E684-91.

24.Nafissi N,Foldvari M,Neuroprotective therapies in glaucoma:II.Genetic nanotechnology tools,Front Neurosci.2015;9:355.

25.Poyner DR.Calcitonin gene-related peptide:multiple actions,multiple receptors.Pharmacol Ther.1992;56(1):23-51.

26.Poyner DR,Sexton PM,Marshall I,Smith DM,Quirion R,et al.International Union of Pharmacology.XXXII.The mammalian calcitonin gene-related peptides,adrenomedullin,amylin,and calcitonin receptors.Pharmacol.Rev.2002;54:233-46

27.Ragauskas S,Leinonen H,Puranen J,Rönkkö S,Nymark S,Gurevicius K,Lipponen A,Kontkanen O,Puoliväli J,Tanila H,Kalesnykas G(2014).Early retinal function deficit without prominent morphological changes in the R6/2 mouse model of Huntington's disease.PLoS One.3;9(12):e113317.doi:10.1371/journal.pone.0113317.

28.Ragauskas S,Leinonen H,Puranen J,Rönkkö S,Nymark S,Gurevicius K,Lipponen A,Kontkanen O,Puoliväli J,Tanila H,Kalesnykas G(2014).Early retinal

function deficit without prominent morphological changes in the R6/2 mouse model of Huntington's disease.PLoS One.3;9(12):e113317.doi:10.1371/journal.pone.0113317.

29.Roh J,Chang CL,Bhalla A,Klein C and Teddy Hsu SYT.Intermedin Is a Calcitonin/Calcitonin Gene-related Peptide Family Peptide Acting through the Calcitonin Receptor-like Receptor/Receptor Activity-modifying Protein Receptor Complexes.J Biol Chem.2004 Feb 20;279(8):7264-74.Epub 2003Nov 13.

30.Rovero P1,Guliani S,Maggi CA.CGRP antagonist activity of short C-terminal fragments of human alpha CGRP,CGRP(23-37)and CGRP(19-37).Peptides.1992 Sep-Oct;13(5):1025-7.

31.Russo AF,CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE(CGRP):ANew Target for Migraine,Annu Rev Pharmacol Toxicol.2015;55:533-552.doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124701

32.Salmon AM,Damaj I,Sekine S,Picciotto MR,Marubio L,Changeux JP.Modulation of morphine analgesia in alpha CGRP mutant mice.Neuroreport.1999 Mar 17;10(4):849-54.

33.Salmon AM,Damaj MI,Marubio LM,Epping-Jordan MP,Merlo-Pich E,Changeux JP.Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in alpha CGRP-deficient mice.Nat Neurosci.2001 Apr;4(4):357-8.

34.Shindo T,Kurihara Y,Nishimatsu H,Moriyama N,Kakoki M,Wang Y,Imai Y,Ebihara A,Kuwaki T,Ju KH,Minamino N,Kangawa K,Ishikawa T,Fukuda M,Akimoto Y,Kawakami H,Imai T,Morita H,Yazaki Y,Nagai R,Hirata Y,Kurihara H.Vascular abnormalities and elevated blood pressure in mice lacking adrenomedullin gene.2001,Circulation 104:1964-1971.

35.Song J,Kim J.Degeneration of Dopaminergic Neurons Due to Metabolic Alterations and Parkinson's Disease.Front Aging Neurosci.2016 Mar 30;8:65.36.Tilakaratne N,Christopoulos G,Zumpe ET,Foord SM and Sexton PM.Amylin Receptor Phenotypes Derived from Human Calcitonin Receptor/RAMP Coexpression Exhibit Pharmacological Differences Dependent on Receptor Isoform and Host Cell Environment.J Pharmacol Exp Ther.2000 Jul;294(1):61-72.

37.Zhang L,Hoff AO,Wimalawansa SJ,Cote GJ,Gagel RF,Westlund KN.Arthritic calcitonin/alpha calcitonin gene-related peptide knockout mice have reduced nociceptive hypersensitivity.Pain.2001 Jan;89(2-3):265-73.

38.Zhang Z,Winborn CS,Marquez de Prado B,and Russo AF(2007).Sensitization of Calcitonin Gene-Related Peptide Receptors by Receptor Activity-Modifying Protein-1 in the Trigeminal Ganglion.The Journal of Neuroscience,7 March 2007,27(10):2693-2703;doi:10.1523/JNEUROSCI.4542-06.2007

序列表

<110> 克里斯托弗·J·索尔斯

<120> CGRP受体拮抗剂在神经保护和神经系统疾病中的应用

<130> FP190299US

<150> 62/383334

<151> 2016-09-02

<160> 58

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 2

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 2

Ala Cys Asp Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 3

Ala Cys Asp Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu

1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 4
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 4
Ala Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 5
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 5
Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 6
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 6
Ala Cys Arg Phe Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 7
<211> 32
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 7
Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30
<210> 8
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 8
Cys Ser Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30
<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 9
Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30
<210> 10
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 10
Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 11
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 11

Ala Cys Asn Leu Ser Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 12
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 12

Cys Ser Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 13
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 13

Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 14
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽
<400> 14
Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Val Asp Pro Ser Ser Pro His Ser Tyr
20 25 30
<210> 15
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 15
Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15
Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30
Gly Ser Lys Ala Phe
35
<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = selected from the group consisting Ala, Cys,
Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Cys,
Ser, and Tyr
<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)

<223> Xaa = selected from the group consisting of Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Tyr, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (4)...(4)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Arg, Asn, Asp, Glu, Gln, His, Leu, Lys, Phe, Ser, Thr, Tyr, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Ser, Typ, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Ser, Typ, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (7)...(7)
<223> Xaa = Cys
<400> 16
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5
<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 17
Ala Cys Asp Thr Ala Ala Cys
1 5
<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽
<400> 18
Ala Cys Asp Thr Ala Ser Cys
1 5
<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 19
Ala Cys Asp Thr Ala Val Cys
1 5
<210> 20
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 20
Ala Cys Asn Thr Ala Ala Cys
1 5
<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 21
Ala Cys Val Leu Gly Ala Cys
1 5
<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 22

Ala Cys Arg Phe Gly Ala Cys
1 5
<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 23
Ala Cys Asp Leu Ser Ala Cys
1 5
<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 24
Ala Cys Asn Leu Ser Ala Cys
1 5
<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 25
Cys Ser Asn Thr Ala Ala Cys
1 5
<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 26
Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys
1 5
<210> 27

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 27
Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys
1 5
<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 28
Ala Cys Asp Thr Ala Leu Cys
1 5
<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 29
Ala Cys Asp Thr Ala Ile Cys
1 5
<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 30
Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys
1 5
<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽
<400> 31
Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys
1 5
<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 32
Ala Cys Asn Leu Ser Val Cys
1 5
<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 33
Cys Ser Asn Thr Ala Val Cys
1 5
<210> 34
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 34
Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asn
<210> 35
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽

<400> 35
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asn
<210> 36
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 36
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asp
<210> 37
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 37
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asn
<210> 38
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 38
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asn
<210> 39
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成肽
<400> 39
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Met Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asp
<210> 40
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 40
Leu Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Thr
1 5 10 15
Arg Thr Asp
<210> 41
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 41
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asp
<210> 42
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 42
Met Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu His Lys Leu Gln Thr Phe Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asp
<210> 43
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽
<400> 43
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr His Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asp
<210> 44
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 44
Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Ile His Lys Leu Gln Thr His Pro
1 5 10 15
Arg Thr Asp
<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> 变体
<222> (1)...(1)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala,
Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (2)...(2)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala,
Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (3)...(3)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Ser
and Tyr
<220>
<221> 变体

<222> (4)...(4)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Arg, Asn, Asp, Glu, Gln, His, Lys, Ser, Thr, and Tyr
<220>
<221> 变体
<222> (5)...(5)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, and Val
<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = selected from the group consisting of Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, and Val
<400> 45
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5
<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 46
Val Gly Ser Lys Ala Phe
1 5
<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 47
Val Gly Ser Lys Ala Phe
1 5
<210> 48
<400> 48
000
<210> 49
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<220>
<221> 变体
<222> (6)...(6)
<223> Xaa = any amino acid residue other than Thr
<400> 49
Ala Cys Asp Thr Ala Xaa Cys
1 5
<210> 50
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 50
Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
1 5 10 15
<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 51
Ala Lys Ala Ala Ala Glu Lys Ala Ala Ala Glu Lys Ala Ala Ala Glu
1 5 10 15
Ala
<210> 52
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 52
Ala Glu Ala Ala Lys Ala Glu Ala Ala Lys Ala Glu Ala Ala Lys Ala
1 5 10 15

<210> 53
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 53
Ala Lys Ala Ala Glu Ala Lys Ala Ala Glu Ala Lys Ala Ala Glu Ala
1 5 10 15
<210> 54
<400> 54
000
<210> 55
<400> 55
000
<210> 56
<400> 56
000
<210> 57
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 57
Ala Cys Asp Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30
<210> 58
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成肽
<400> 58
Ala Cys Asp Leu Ser Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15
His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Lys Ala Phe

20 25 30

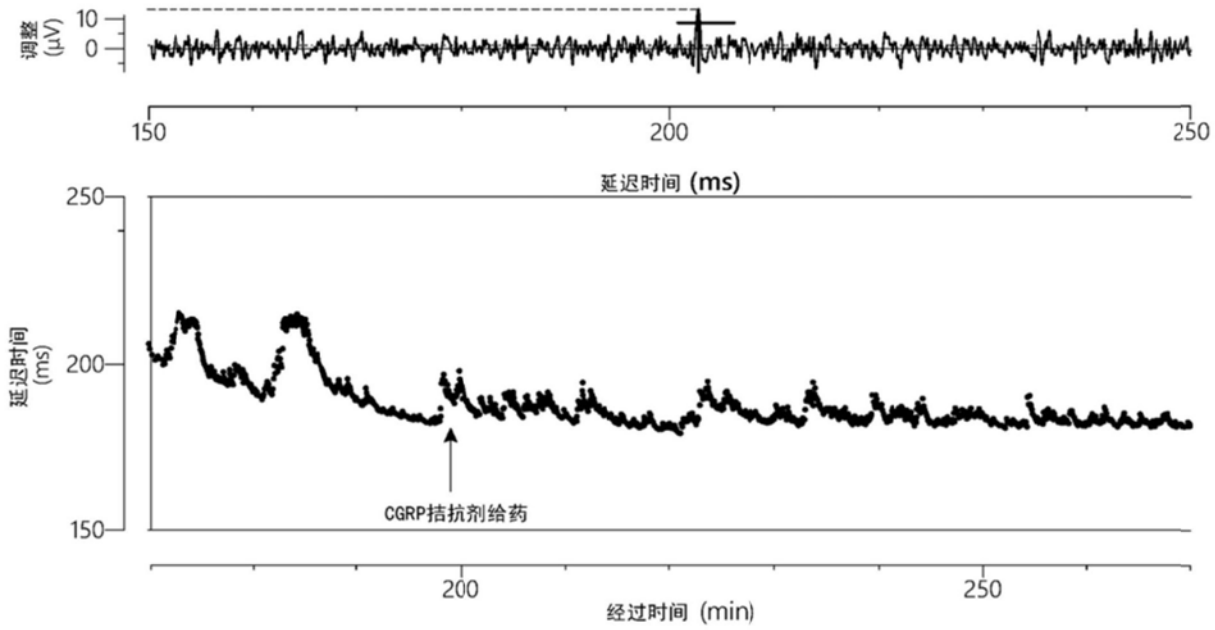

调整
(μV)
10
0
150
200
250
延迟时间 (ms)
250
200
150
延迟时间
(ms)
CGRP拮抗剂给药
200
250
经过时间 (min)

图1

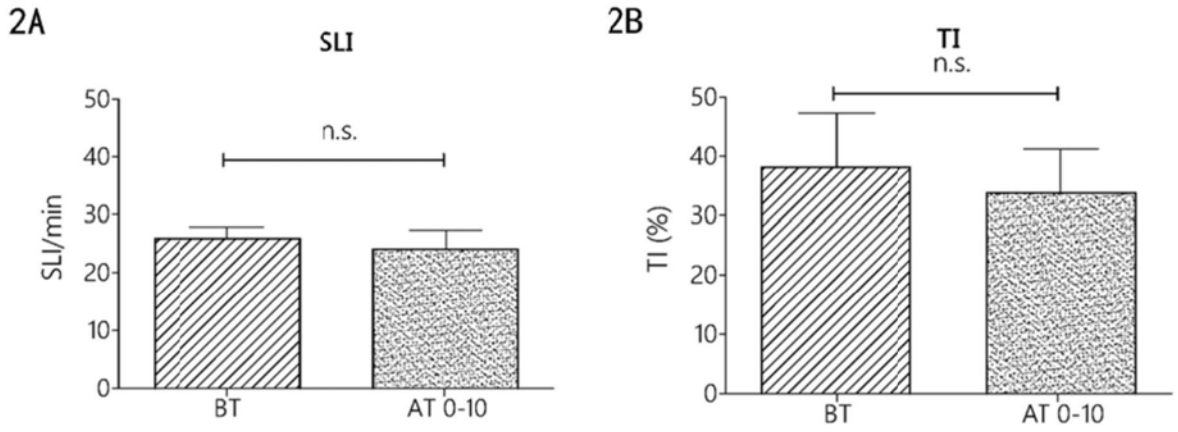

2A
SLI
n.s.
50
40
30
20
10
0
SLI/min
BT
AT 0-10
2B
TI
n.s.
50
40
30
20
10
0
TI (%)
BT
AT 0-10

图2

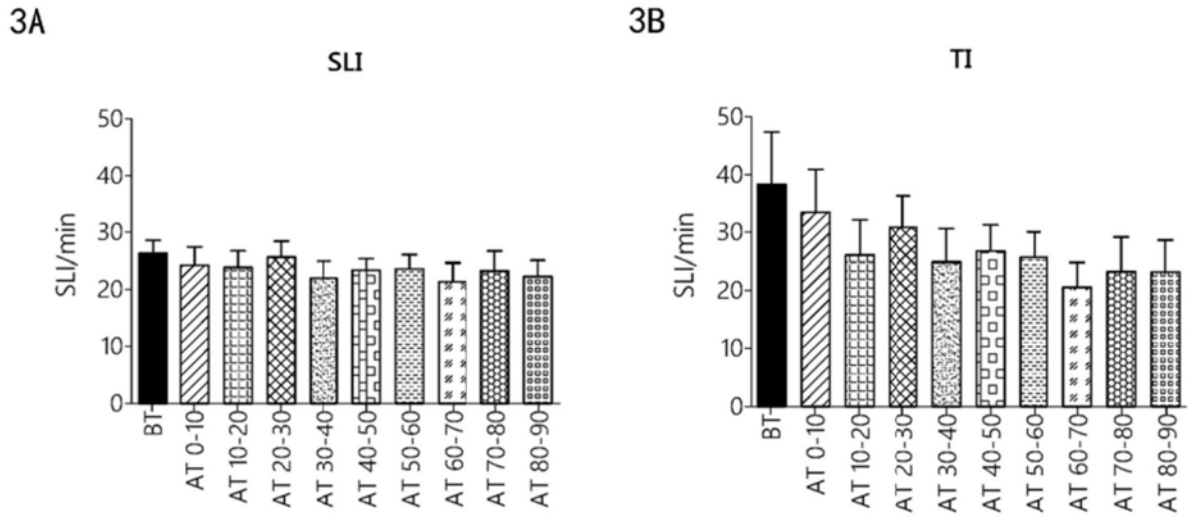

3A
SLI
SLI/min
50
40
30
20
10
0
BT
AT 0-10
AT 10-20
AT 20-30
AT 30-40
AT 40-50
AT 50-60
AT 60-70
AT 70-80
AT 80-90
3B
TI
SLI/min
50
40
30
20
10
0
BT
AT 0-10
AT 10-20
AT 20-30
AT 30-40
AT 40-50
AT 50-60
AT 60-70
AT 70-80
AT 80-90

图3

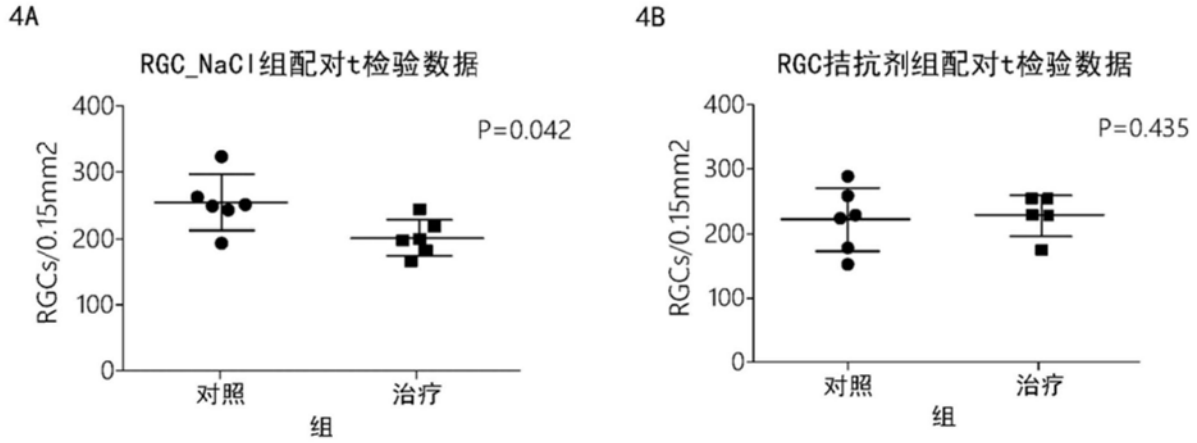

4A
RGC_NaCl组配对t检验数据
RGCs/0.15mm2
400
300
200
100
0
P=0.042
对照
治疗
组
4B
RGC拮抗剂组配对t检验数据
RGCs/0.15mm2
400
300
200
100
0
P=0.435
对照
治疗
组

图4

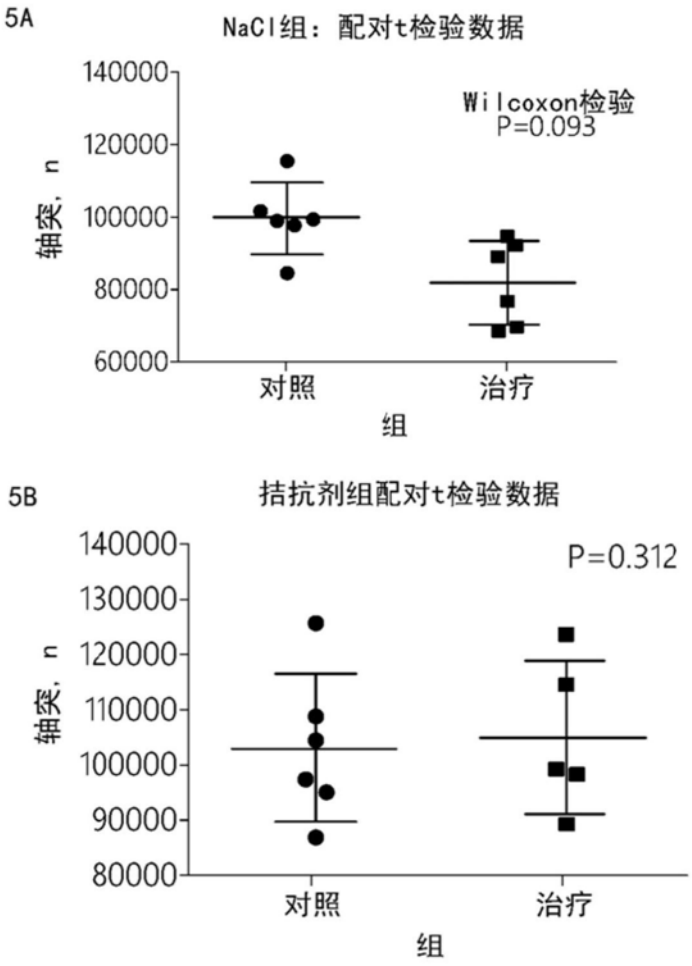

5A
NaCl组：配对t检验数据
Wilcoxon检验
P=0.093
轴突，n
140000
120000
100000
80000
60000
对照
治疗
组
5B
拮抗剂组配对t检验数据
P=0.312
轴突，n
140000
130000
120000
110000
100000
90000
80000
对照
治疗
组

图5