



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106964 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099125019

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/16 (2006.01)*

C07K14/575 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/29 日本

2009-177107

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：佐藤聖兒 SATO, SEIJI (JP)；花田雄志 HANADA, TAKESHI (JP)；若林直美
WAKABAYASHI, NAOMI (JP)；增田豐 MASUDA, YUTAKA (JP)；原田由利子
HARADA, YURIKO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：5 共 59 頁

(54)名稱

賦予經黏膜吸收性之類似腸動素的胜肽化合物

A MOTILIN-LIKE PEPTIDE COMPOUND OFFERING ABSORPTIVITY VIA MUCOUS
ADMINISTRATION

(57)摘要

本發明之目的在於提供維持腸動素之消化道運動刺激活性，且於經黏膜投予賦予高吸收性之類似腸動素的胜肽化合物。本案發明人等，考慮腸動素於經黏膜吸收部位之分解路徑及腸動素之生理活性之維持，進行衍生物之設計及合成，確認特徵為將天然型腸動素之 21 位胺基酸取代的化合物，於經黏膜投予顯示高吸收性，且維持腸動素同樣的活性，乃完成本發明。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106964 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099125019

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl. : *A61K38/16 (2006.01)*

C07K14/575 (2006.01)

A61P1/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/29 日本

2009-177107

(71)申請人：第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：佐藤聖兒 SATO, SEIJI (JP)；花田雄志 HANADA, TAKESHI (JP)；若林直美
WAKABAYASHI, NAOMI (JP)；增田豐 MASUDA, YUTAKA (JP)；原田由利子
HARADA, YURIKO (JP)

(74)代理人：何金塗；丁國隆

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：5 共 59 頁

(54)名稱

賦予經黏膜吸收性之類似腸動素的胜肽化合物

A MOTILIN-LIKE PEPTIDE COMPOUND OFFERING ABSORPTIVITY VIA MUCOUS
ADMINISTRATION

(57)摘要

本發明之目的在於提供維持腸動素之消化道運動刺激活性，且於經黏膜投予賦予高吸收性之類似腸動素的胜肽化合物。本案發明人等，考慮腸動素於經黏膜吸收部位之分解路徑及腸動素之生理活性之維持，進行衍生物之設計及合成，確認特徵為將天然型腸動素之 21 位胺基酸取代的化合物，於經黏膜投予顯示高吸收性，且維持腸動素同樣的活性，乃完成本發明。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種類似腸動素的胜肽化合物，對於特徵為機能性消化不良症、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、小腸內細菌過剩增殖症、結腸偽性堵塞症、麻痺性腸堵塞、慢性特發性偽性腸堵塞、及術後性腸堵塞等消化道機能異常之症狀的治療為有用，具消化道運動刺激活性及經黏膜投予時具有高吸收性。

【先前技術】

腸動素係從腸部平滑肌單離之由 22 個胺基酸構成之生理活性胜肽，其構造於 1973 年首次由豬腸動素的單離而為人明瞭(非專利文獻 1、2)。1995 年，人腸動素經單離、鑑定，解明與豬腸動素具有相同構造(非專利文獻 3)。

腸動素之生理機能，已知相關於空腹期觀察到的空腹期肛側傳播性強收縮帶(Interdigestive Migrating Complex, 以下簡稱 IMC)。IMC，係將從消化道剝落的上皮或黏膜、分泌液等消化道內容物推壓流到消化道下部，發揮消化道內之掃除作用的一種生理機能。健康正常人，在空腹期從十二指腸或空腸，以約 100 分鐘的間隔分泌腸動素，伴隨著血漿中腸動素濃度之上升會發生 IMC(非專利文獻 4)、若對於犬、猴或人投予腸動素則會誘發 IMC(非專利文獻 5、6、7)、藉由投予抗腸動素血清而會抑制生理性 IMC 發生等，由此，據認為腸動素分泌會誘發 IMC，將消化道內殘渣除去，藉此，維持食物之消化或消化液分泌等消化道機

能為正常(非專利文獻 8)。

關於 IMC 之異常與疾病之相關性，有如下報告：若 IMC 降低，則消化道內殘渣堆積在腸管內，造成腸內細菌之異常增殖，結果由於腸內細菌產生的內毒素而誘發氣體過量產生、腹脹、下痢、腹痛等消化器症狀(非專利文獻 9)。尤其，有如下報告：機能性消化不良症、術後性腸堵塞或慢性特發性偽性腸堵塞等於伴隨消化道機能異常之疾病，IMC 之發生降低或未發生(非專利文獻 13)，或於活體內之內因性腸動素之分泌量降低或腸動素作用之降低與消化道運動機能之異常、降低相關(非專利文獻 14)。過敏性腸症候群，係為即便不存在發炎或腫瘤等基礎的疾病，會有以大腸為中心之下部消化道機能異常造成腹痛、腹脹感等慢性腹部不快感、便秘、下痢等通便異狀的慢性腸障礙。過敏性腸症候群發病的患者當中，據報告：至少有一部分腸內細菌叢會變化，引起菌種變化或異常增殖等(非專利文獻 9)，據認為，IMC 之發生降低造成消化道內殘渣在腸管內堆積係腸內細菌叢變化等原因之一。

對應於此等伴隨消化道機能異常的疾病，現在的第一選擇藥物，為多巴胺受體拮抗藥、選擇性的血清素 5-HT₄ 作動藥、副交感神經刺激藥等消化道運動機能改善內服藥。但是，利用此等治療藥進行之治療，雖有呈現症狀暫時改善的症例，但是也有很多未認為有治療效果，現狀為，醫師及患者對於現在的消化道運動機能改善內服藥的滿足度低。因此，殷切希望提供基於新的作用機轉的治療藥，

期待藉由對於伴隨消化道機能異常之患者從外部投予腸動素受體作動藥，使消化道機能正常化，連結於症狀緩和或疾病治癒。

至今為止，從據報告紅黴素及其相關化合物作為腸動素作動藥具有活性以來，已有人以伴隨消化道機能異常之患者作為對象進行低分子腸動素作動藥之臨床試驗(非專利文獻 19、20)、以經口劑形式供臨床試驗者也存在多數(非專利文獻 21、22)。但是，此等的多數，會表現與作為腸動素作動藥之作用無關的副作用(HERG 抑制或精子形成缺陷、致癌性)、或由於反復投予導致藥效減弱等理由，因此作為醫藥品之開發受中斷，現在並沒有以消化道機能改善藥上市者。

有人對胜肽性化合物，以伴隨消化道機能異常之患者作為對象，實施使用天然型腸動素、或胜肽性腸動素作動藥之臨床試驗(非專利文獻 15、16)。但是，關於此等胜肽化合物的臨床試驗及動物實驗，現狀為投予路徑僅有靜脈內投予之報告，難以對於患者長期間反復投予，還沒確認治療效果。

例如類似腸動素的胜肽化合物，Baxter 公司已開發 Atilmotin(專利文獻 1)、三和化學已開發 SK-896(專利文獻 2)。前者係以提高活體內半衰期為目的所創製的化合物，利用據認為是腸動素之主要代謝臟器的腎臟(非專利文獻 17)的均質物上清，以代謝實驗已確認代謝安定性提高(專利文獻 1)、血漿中半衰期為約 10 分鐘，為腸動素的約 3

倍長(非專利文獻 18)。後者係以製造有效率化爲目的而設計的化合物。又，兩者均維持腸動素同等消化道運動亢進活性。但是，任一化合物，均與腸動素同樣，投予路徑限於靜脈內投予，有治療限於在醫療設施內，無法長期間使用的問題。因此，並非爲基於腸動素原本具有的利用將消化道內殘渣除去維持消化道機能爲正常的作用的藥物，現狀爲無法確認其治療效果。

又，有人開發將就腸動素的第 13 位胺基酸，即甲硫胺酸，爲了提高製造效率而取代爲白胺酸的胜肽(專利文獻 3)。但是，生物學上之活性與腸動素爲同等，投予路徑限定於靜脈內投予，因此未解決無法長期間使用的問題。

由以上，爲了開發基於腸動素原本的作用的新穎治療藥，希望將胜肽性腸動素作動藥以能使用長期間投予之非侵襲性投予路徑的醫藥品的形式提供。

[先前技術文獻]

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Brown J et al., Can J Biochem, 51, 533(1973)

[非專利文獻 2]Schubert H et al., Can J Biochem, 52, 7(1974)

[非專利文獻 3]De Clercq et al., Regul Pept, 55, 79(1995)

[非專利文獻 4]伊藤、日消誌 93, 517(1996)

[非專利文獻 5]Nakaya M et al., Peptides, 4, 439(1983)

[非專利文獻 6]Yogo K et al., Dig Dis Sci, 52, 3112(2007)

[非專利文獻 7]Haans J et al., Neurogastroenterol Motil, 18, 637(2006)

[非專利文獻 8]草野等、MB Gastro, 1, 47 (1991)

[非專利文獻 9]Pimentel M et al., Dig Dis Sci, 47, 2639 (2002)

[非專利文獻 10]Pardo A et al., Hepatology 31, 858 (2000)

[非專利文獻 11]Castiglione F et al., Aliment Pharmacol Ther. 18, 1107(2003)

[非專利文獻 12]Henry C. Lin, JAMA. 292, 852 (2004)

[非專利文獻 13]Labo G et al., Gastroenterology, 90, 20 (1986)

[非專利文獻 14]Kusano M et al., Am J Gastroenterol ,92, 481(1997)

[非專利文獻 15] Kamerling I et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 284, G776(2003)

[非專利文獻 16]Park M-I et al., Neurogastroenterol Motil, 18, 28(2006)

[非專利文獻 17]Jenssen TG et al., Scand J Gastroenterol, 19, 717(1984)

[非專利文獻 18]Peeters TL et al., Neurogastroenterol Motil, 18, 1(2006)

[非專利文獻 19]Janssens J et al., N Engl J Med, 322, 1028(1990)

[非專利文獻 20]Stacher G et al., Gut, 34, 166(1993)

[非專利文獻 21]Choi MG et al., J Pharmacol Exp Ther,

285, 37(1998)

[非專利文獻 22] Netzer P et al., Aliment Pharmacol Ther, 16, 1481 (2002)

[專利文獻]

[專利文獻 1] 日本特開平 7-70178

[專利文獻 2] 日本特公平 7-42319

[專利文獻 3] 日本特開昭 52-46068

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

[發明欲解決之課題]

本發明之目的在於，提供維持天然型腸動素之消化道運動刺激活性，且於經黏膜投予賦予高吸收性之類似腸動素的胜肽化合物。

[解決課題之方法]

本案發明人等，為了解決如此的課題，首先推測在非侵襲性經黏膜投予時腸動素是否受到分解，使用肺均質物上清進行腸動素之分解實驗。其結果，了解到腸動素受到分解，並藉由鑑定其分解物，假定就腸動素之分解路徑而言，C末端由於二羧基肽酶而分解。

基於此等結果，本案發明人等，藉由將21位之甘胺酸取代為脯胺酸，而抑制C末端受二羧基肽酶分解，可得到於經黏膜投予時呈高吸收性之類似腸動素的胜肽化合物，乃完成本發明。又，由於明白N末端之苯丙胺酸受分解，因此，顯示N末端之第1位胺基酸與第2位胺基酸之間的

醯胺鍵改爲後述非胜肽鍵結 $-\psi[\text{CH}_2\text{NH}]$ - 鍵結，貢獻於代謝安定性更加提高。

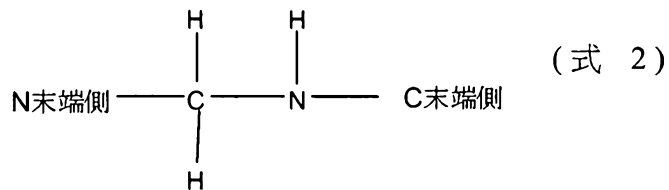
(i) 了解到本發明具體而言，藉由製作以 21 位之胺基酸取代爲脯胺酸爲特徵之含有以下式 (1)：

X1 Val X2 Ile Phe Thr Tyr Gly X3 Leu Gln Arg X4 Gln Glu
Lys Glu Arg X5 Lys Pro Gln (式 1)(SEQ ID NO: 2)

[式中，各胺基酸間之鍵結除了 X1-Val 間之鍵結以外全部爲醯胺鍵；

X1 爲芳香族胺基酸或雜芳香族胺基酸；

X1-Val 間之鍵結爲醯胺鍵或以下式 2



表示之鍵結；

X2 爲脯胺酸或肌胺酸；

X3 爲麩胺酸或天冬氨酸；

X4 爲甲硫胺酸或白胺酸；

X5 爲天冬醯胺或脯胺酸]

表示之序列之化合物、或其藥學上可容許之鹽，且具有與天然型腸動素同等之消化道運動刺激活性及於經黏膜投予之高吸收性的胜肽化合物，能解決上述課題。

又，本發明也包含以下發明。

(ii) 如 (i) 之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中，(式 1) 之 X1 爲苯丙胺酸 (Phe)、酪胺酸 (Tyr)、及色胺酸 (Trp) 等 α -

胺基酸，此外，為 β -高苯甘胺酸 (Phg(C#CH₂))、乙醯基萘基丙胺酸 (Ac-Nal)。

(iii) 如 (ii) 之化合物或其藥學上可容許之鹽，其中 (式 1) 之 X1 為苯丙胺酸或 β -高苯甘胺酸。

(iv) 一種以選自由 SEQ ID NO: 3~15 構成之群組之序列表示之化合物或其藥學上可容許之鹽。

(v) 一種以 SEQ ID NO: 4 表示之化合物或其藥學上可容許之鹽。

(vi) 一種以 SEQ ID NO: 6 表示之化合物或其藥學上可容許之鹽。

(vii) 一種以 SEQ ID NO: 8 表示之化合物或其藥學上可容許之鹽。

(viii) 一種醫藥組成物，用於治療伴隨消化道機能異常之疾病，包含 (i)~(vii) 中任一項之胜肽化合物或其藥學上可容許之鹽。

(ix) 如 (viii) 之醫藥組成物，其中伴隨消化道機能異常之疾病，係伴隨消化道運動活性之基礎水平降低者。

(x) 如 (viii) 之醫藥組成物，其中伴隨消化道機能異常之疾病，係機能性消化不良症、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、小腸內細菌過剩增殖症、結腸偽性堵塞症、麻痺性腸堵塞、慢性特發性偽性腸堵塞或術後性腸堵塞。

(xi) 如 (viii)~(x) 中任一項之醫藥組成物，其中醫藥組成物為經黏膜投予用。

(xii) 如(xi)之醫藥組成物，其中經黏膜投予為經肺投予或經鼻投予。

(xiii) 如(xii)之醫藥組成物，其中經黏膜投予係經鼻投予。

(xiv) 一種以機能性消化不良症、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、小腸內細菌過剩增殖症、結腸偽性堵塞症、麻痺性腸堵塞、慢性特發性偽性腸堵塞、及術後性腸堵塞等消化道運動活性之基礎水平降低為特徵之症狀之治療方法，包含對於個體投予(viii)記載之醫藥組成物。

[發明之效果]

本發明之新穎之類似腸動素的胜肽化合物，具有類似腸動素之消化道運動刺激活性，且於經黏膜投予呈高吸收效率。因此，本發明之化合物可使用在治療伴隨消化道機能異常之疾病(例如，以消化道機能運動活性之基礎水平降低為特徵之症狀)。伴隨消化道機能異常之疾病，例如：機能性消化不良症、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、小腸內細菌過剩增殖症、結腸偽性堵塞症、麻痺性腸堵塞、慢性特發性偽性腸堵塞、及術後性腸堵塞等症狀。又，於經黏膜投予的吸收效率比起天然型腸動素較高，治療患者時能以較低投予量達成有效的血漿中濃度。

【實施方式】

[實施發明之形態]

天然型腸動素，已知 N 末端部分為表現活性所必要，

且天然型腸動素從 6 位蘇胺酸附近到 C 末端側在溶液中形成 α 螺旋構造 [Andersson A. & Mäler L., *J. Biomol. NMR*, 24, 103-112(2002)]，但於活性中心外於 α 螺旋構造導入變異的衍生物，受體活化能力降低 [Miller P et al., *Peptides*, 16, 11-18 (1995)]。基於此等文獻得到的見解，本案發明人等推測 α 螺旋構造貢獻於 N 末端之活性中心之安定化。亦即，認為由於存在 α 螺旋構造，使 N 末端之活性中心構造受保護。

因此，當進行如遮斷腸動素之分解路徑的構造改變時，選擇對於伴隨 α 螺旋構造之不安定化之活性降低無影響之部位。

腸動素之 N 末端 1 位之胺基酸(稱為 X1)，由於為受體活化所必要，希望防止其分解。為了賦予對於分解酵素之耐性，據認為延長從 N 末端胺基至 X1-Val 間之胜肽鍵結之距離，或將 X1-Val 間之胜肽鍵結取代為非醯胺鍵，對於分解耐性之獲得為有用。

又，X2 於天然型腸動素為脯胺酸，限制了化合物之立體構造，因此，據認為藉由提高自由度能控制受體活化能力。X3 於天然型腸動素為麩胺酸，與 6 位蘇胺酸在側鏈間形成氫鍵，據認為貢獻於形成從 6 位至 C 末端側的 α 螺旋構造 [Andersson A. & Mäler L., *J. Biomol. NMR*, 24, 103-112(2002)]。X3 取代為丙胺酸或 D 型麩胺酸時，已知受體活化能力會大幅降低 [Miller P. et al., *Peptides*, 16, 11-18 (1995)；Peeters T.L., et al., *Peptides*, 13, 1103-1107

(1992)]，因此，X3 希望從 L 型酸性胺基酸中選擇。關於 X4，於天然型腸動素為甲硫胺酸，由於側鏈氧化，受體活化能力會降低。因此，希望取代為與甲硫胺酸在側鏈之大小大致同等的白胺酸。

腸動素從 C 末端側由於二羧基胺酶受分解。據認為，天然型腸動素之 C 末端側之胺基酸取代為脯胺酸，會固定胜肽鍵結之二面角，且由於配位於二羧基胺酶之基質結合部位或活性中心時之立體構造障礙而獲得分解耐性。

另一方面，由於腸動素之 α 螺旋構造對於受體活化能力為重要，據認為取代為形成 α 螺旋構造為困難之脯胺酸的取代部位有所限定。由以上觀點，料想 X5 及、或 21 位之脯胺酸取代。

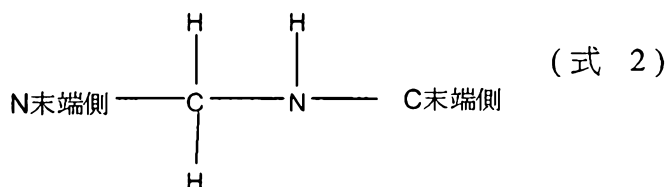
由如此的觀點，本案發明人等設計、合成衍生物，使用肺均質物上清進行分解實驗、及使用摘出腸管進行收縮實驗。且，天然型腸動素之 21 位之甘胺酸取代為脯胺酸的一系列本發明之類似腸動素的胜肽化合物，利用體內經黏膜投予實驗，確認比起天然型腸動素呈現更高吸收性，且維持與天然型腸動素同樣之 IMC 誘發活性，乃完成本發明。

本發明之胜肽化合物，係特徵為 21 位之胺基酸為脯胺酸取代之以含有下列通式(1)：

X1 Val X2 Ile Phe Thr Tyr Gly X3 Leu Gln Arg X4 Gln Glu
Lys Glu Arg X5 Lys Pro Gln (式 1)(SEQ ID NO: 2)

[式中，各胺基酸間之鍵結除了 X1-Val 間之鍵結以外，全部為醯胺鍵；

X1-Val 間之鍵結為醯胺鍵或以下式 2



表示之鍵結；

X1 為芳香族胺基酸或雜芳香族胺基酸；

X2 為脯胺酸或肌胺酸；

X3 為麩胺酸或天冬氨酸；

X4 為甲硫胺酸或白胺酸；

X5 為天冬醯胺或脯胺酸]

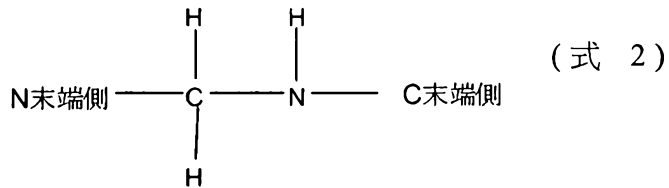
表示之序列之化合物、或其藥學上可容許之鹽，兼有以下特徵：與天然型腸動素具有同樣的消化道運動刺激活性及於經黏膜投予呈高吸收性。

上述式 1 中，X1 為芳香族胺基酸或雜芳香族胺基酸。此等芳香族胺基酸或雜芳香族胺基酸，係指內部含有芳香環之胺基酸的任一者，例如：苯丙胺酸 (Phe)、酪胺酸 (Tyr)、及色胺酸 (Trp) 等 α -胺基酸，此外，包含 β -高苯甘胺酸 (Phg(C#CH₂))、乙醯基萘基丙胺酸 (Ac-Nal) 等。本發明中，苯丙胺酸、 β -高苯甘胺酸 (Phg(C#CH₂))、乙醯基萘基丙胺酸 (Ac-Nal)，為較佳之 X1 位胺基酸之例。

上述式 1 中，X1 可使用 L 型胺基酸也可使用 D 型胺基酸。習知技術中至今為止已製作出關於腸動素之第 1 位胺基酸，將 L 型胺基酸取代為 D 型胺基酸之變異體 (Miller P. et al., Peptides, 16, 11-18 (1995))，且顯示其活性可維持。

上述式 1 中，X2 為脯胺酸 (Pro) 或肌胺酸 (也稱為 Sar、N-甲基甘胺酸、MeGly)；X3 為麩胺酸 (Glu) 或天冬氨酸 (Asp)；X4 為甲硫胺酸 (Met) 或白胺酸 (Leu)；且，X5 為天冬醯胺 (Asn) 或脯胺酸 (Pro)。此等以 X1~X5 表示的胺基酸，可使用任何的組合。

上述式 1 之胜肽化合物中，第 1 位胺基酸 (X1) 與第 2 位胺基酸 (Val) 之間的鍵結，為醯胺鍵或以下式 2



之鍵結。式 2 之鍵結也稱為 $-\text{psi}[\text{CH}_2\text{NH}]$ -鍵結之鍵結。X1-Val 間之鍵結，不論構成 X1 之胺基酸種類，可為醯胺鍵或 $-\text{psi}[\text{CH}_2\text{NH}]$ -鍵結任一鍵結。

本發明之上述式 1 之化合物，包含例如以下序列表表示之化合物、或其醫藥上可容許之鹽：

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met
Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln (SEQ ID NO: 3)；

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu
Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln (SEQ ID NO: 4)；

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Asp Leu Gln Arg Leu
Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln (SEQ ID NO: 5)；

Phg(C#CH₂) Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg
Leu Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln (SEQ ID NO: 6)；

Phg(C#CH₂) Val Sar Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg
Leu Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 7);

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met
Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 8);

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu
Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 9);

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met
Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 10);

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu
Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 11);

Phg(C#CH₂) Val Sar Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg
Met Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 12);

Ac-Nal Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg
Met Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 13);

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Asp Leu Gln Arg Leu
Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 14);

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Asp Leu Gln Arg Met
Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 15)。

本發明之化合物可依照常法得到。例如，可藉由化學合成、僅為 L 型天然胺基酸所構成之胜肽時，可利用重組 DNA 技術、或此等組合以製造。

胜肽之化學合成法，已確立各種方法，本發明之化合物也可利用公知之方法輕易製造。例如，可使用古典的胜肽合成法或固相法。具體而言，將附有保護基的胺基酸以

液相法及 / 或固相法縮合，使胜肽鏈延長，視需要將 N 末端保護基以哌咩等鹼切斷後，以酸將所有保護基、樹脂除去，並將得到之粗生成物使用凝膠過濾、超過濾、透析、SDS-PAGE、各種層析等分離精製方法精製，也可得到本發明之胜肽。例如，可依照「生化學實驗講座 1 蛋白質之化學」第 4 卷第 2 章、第 3 章(東京化學同人)、或「續醫藥品之開發 14 胜肽合成」(廣川書店)等成書記載的方法製造。

本發明之化合物當中，具有關於胺基酸間之鍵結為以(式 2)表示之 $-\text{psi}[\text{CH}_2\text{NH}]$ -鍵結的化合物，也可利用化學合成得到。例如合成(式 1)中，X1-Val 間之鍵結為 $-\text{psi}[\text{CH}_2\text{NH}]$ -鍵結之化合物時，從 C 末端至 2 位胺基酸(式 1 中為 Val)，以上述方法使胜肽鏈伸長後，將 2 位胺基酸之 α 胺基之保護基以化學性切斷後，將 Boc 或 Fmoc-胺基酸醛利用氰基三氫硼酸鈉 / 1% 乙酸之還原烷基化反應導入，並與上述同樣以酸進行脫樹脂、保護，得到粗生成物，並使用凝膠過濾、超過濾、透析、SDS-PAGE、各種層析等分離精製方法精製，藉此可得到目的之胜肽類似物。

僅由 L 型天然胺基酸構成之胜肽，可利用重組 DNA 技術製造。具體而言，培養經過具有編碼為本發明之胜肽序列之 DNA 的表現載體轉形的寄主細胞，由該培養物可採取目的之胜肽。

插入基因的載體，例如大腸菌之載體 (pBR322、pUC18、pUC19 等)、枯草菌之載體 (pUB110、pTP5、pC194

等)、酵母之載體(YEp型、YRp型、YIp型)、或動物細胞之載體(反轉錄病毒、牛痘病毒等)等,即使為其他者,只要能在寄主細胞內安定地保持目的基因都可即便為使用。將該載體導入適當的寄主細胞。就將目的基因插入質體之方法或導入寄主細胞之方法,例如可利用 Molecular Cloning (Sambrook et al., 1989)記載之方法。

上述質體中,為了表現目的之胜肽基因,係將啓動子連接在該基因之上游使能作用。本發明中,可使用的啓動子,只要是能對應於目的基因表現使用之寄主細胞的適當啓動子即可。例如,轉形之寄主細胞為大腸桿菌(*Escherichia*)屬時,可使用 lac 啓動子、trp 啓動子、lpp 啓動子、 λ PL 啓動子、recA 啓動子等;芽孢桿菌(*Bacillus*)屬時,可使用 SPO1 啓動子、SPO2 啓動子、penP 啓動子等;酵母時,可使用 GAP 啓動子、PHO5 啓動子、ADH 啓動子等;動物細胞時,可使用 SV40 啓動子、CMV 啓動子、反轉錄病毒來源的啓動子等。

使用含有如上述方式得到之目的基因的載體將寄主細胞轉形時,寄主細胞可使用細菌(例如,大腸桿菌(*Escherichia*)屬、芽孢桿菌(*Bacillus*)屬等)、酵母(糖化酵母(*Saccharomyces*)屬、畢赤酵母(*Pichia*)屬、念珠菌酵母(*Candida*)屬等)、動物細胞(CHO細胞、COS細胞等)等。培養時之培養基,以液體培養基為適當,該培養基中尤佳為含有培養之轉形細胞生長需要的碳源、氮源等。視所望,也可添加維生素類、成長促進因子、血清等。在此,從含

有本發明之胜肽衍生物之培養液精製本發明之化合物時，可使用與利用化學合成取得胜肽化合物時為同樣的分離精製方法。

本發明之化合物，可使用於治療伴隨消化道機能異常之疾病(例如，特徵為消化道運動活性之基礎水平降低的症狀)。所謂消化道機能異常，係無關儘管於內視鏡或血液檢查等不認為有發炎或潰瘍等明顯的器質異常，係為表示消化道之不快症狀的狀態，依照國際診斷基準 ROMEIII 基準 (Gastroenterology 130 : 1377-1556, 2006)總稱為機能性消化道障礙之疾病群，依其症狀而細微分類、定義。伴隨消化道機能異常之疾病，例如：機能性消化不良症、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、小腸內細菌過剩增殖症、結腸偽性堵塞症、麻痺性腸堵塞、慢性特發性偽性腸堵塞、及術後性腸堵塞等症狀。

又，消化道機能異常除了腹痛、噁心、嘔吐、下痢、便秘、胸熱、腹脹感、食慾不振等自覺症狀以外，可利用消化道內壓測定、胃液檢查、胃內 pH 監控、胃排出能力檢查、消化道 X 線檢查、內視鏡檢查等進行診斷。

本發明之化合物或其藥學上可容許之鹽，可於對於賦予目的消化道運動刺激活性為充分之量中，直接使用或與熟知之藥學上可容許之擔體、賦形劑、增量劑等混合而對於包含人在內的動物使用。

本發明中，藥學上可容許之鹽，例如與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽、與無機酸之鹽、與有機酸之鹽、與鹼性或

酸性胺基酸之鹽等，但只要是一般可使用之鹽即可，不限於上述者。

本發明之胜肽化合物，也可使用皮下注射、肌肉內注射、靜脈注射等注射的投予路徑。又，本發明之胜肽化合物，由於在經黏膜投予可賦予高吸收量，故投予路徑，可使用經黏膜之投予路徑，亦即經口、經鼻、經肺、經口腔黏膜、經陰道、點眼等非注射之路徑。希望為經口、經鼻及經肺投予，最希望為經肺及經鼻投予。

上述疾病之治療使用本化合物時，投予量視患者之狀態、目的之治療效果之程度、投予路徑、投予次數等而異，對於人之投予量，可從 $0.01\mu\text{g}/\text{kg}$ 之低用量起變化。較佳之投予量，為 $0.01\sim 500\mu\text{g}/\text{kg}$ ，更佳為 $0.05\sim 100\mu\text{g}/\text{kg}$ 。其量希望為 1 日投予 1~3 次。

本發明之胜肽化合物或其在藥學上可容許之鹽，可與藥學上可容許之擔體組合使用。藥學上可容許之擔體，可使用就製劑素材而言慣用之各種有機或無機擔體物質，固體製劑中可配合賦形劑、潤滑劑、黏結劑、崩散劑；液狀製劑中可配合溶劑、溶解輔助劑、懸浮化劑、等張化劑、緩衝劑、防腐劑、抗氧化劑等。賦形劑之代表例有乳糖，潤滑劑之代表例有滑石、膠體矽土。溶劑之代表例，有注射用水、丙二醇、麻油、玉米油，懸浮化劑有硬脂基三乙醇胺、月桂基硫酸鈉、月桂基胺基丙酸、卵磷脂、單硬脂酸甘油等界面活性劑，但只要是一般可用之製劑素材，此等以外也可使用。

[實施例]

以下利用實施例、比較例等具體說明本發明，但本發明不限於此等實施例。

本實施例中，主要簡寫的含意如下。

Phg(C#CH₂)：L-β-高苯甘胺酸

Ac-Nal：乙醯基萘基丙胺酸

Sar：L-肌胺酸

CH₂-NH：-psi[CH₂NH]-鍵結(也稱為假鍵結)

Fmoc：苜基甲氧基羰基

Boc：第三丁氧基羰基

TFA：三氟乙酸

Trt：三苯甲基

HBTU：N-氧化 N-[(1H-苯并三唑-1-基(二甲胺基)亞甲基)-N-甲基甲烷銨六氟磷酸酯

HOBt：1-羥基苯并三唑

DCC：N,N'-二環己基羰二亞胺

TIPS：三異丙基矽烷。

化合物之合成

考量腸動素之以分解酵素之分解路徑、13位甲硫胺酸之安定性，及腸動素生理活性之維持等，合成以下所示類似腸動素的胜肽化合物。又，就比較對象而言，也實施天然型腸動素之合成。比較化合物1及2、化合物1~13之胺基酸序列如下。

天然型腸動素：Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu

Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Gly Gln(SEQ ID NO: 1) ;

比較化合物 1(¹³Leu-腸動素) : Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Gly Gln(SEQ ID NO: 16) ;

比較化合物 2(MT139): Phe*Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Gly Gln(SEQ ID NO: 17) ;

化合物 1(MT095) : Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 3) ;

化合物 2(MT114) : Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 4) ;

化合物 3(MT116) : Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Asp Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 5) ;

化合物 4(MT124) : Phg(C#CH₂) Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 6) ;

化合物 5(MT126) : Phg(C#CH₂) Val Sar Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 7) ;

化合物 6(MT140) : Phe*Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu

Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 8) ;

化合物 7(MT141): Phe*Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 9) ;

化合物 8(MT107): Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 10) ;

化合物 9(MT115): Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 11) ;

化合物 10(MT125): Phg(C#CH₂) Val Sar Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 12) ;

化合物 11(MT128): Ac-Nal Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Asn Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 13) ;

化合物 12(MT154): Phe*Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Asp Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 14) ;

化合物 13(MT155): Phe*Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Asp Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys Glu Arg Pro Lys Pro Gln(SEQ ID NO: 15) 。

此等化合物之中，第 1 位胺基酸 (亦即相當於 X1) 與 Val

之間之鍵結，於使用 $-\text{psi}[\text{CH}_2\text{NH}]$ -鍵結時，其鍵結以「*」表示。

胜肽鏈之延長，主要使用胜肽合成機(433A、Applied Biosystems 公司製)，以 Fmoc 法構建保護胜肽衍生物-樹脂，最後於 N 末端導入 Boc-胺基酸。得到之保護胜肽樹脂，以三氟乙酸(TFA)、或各種的含有清除劑的稀釋 TFA 脫保護，將游離的胜肽供精製。以使用 C18 管柱逆相 HPLC 精製並且確認純度，以質量分析確認構造。

本發明之胜肽化合物，可以通常之胜肽合成法合成，代表的合成例、化合物 1(MT095)及化合物 6(MT140)之合成例如下。

實施例 1：化合物 1(MT095)之合成

本實施例，以化學合成化合物 1(MT095、SEQ ID NO: 3)為目的進行。

Fmoc-Gln(Trt)-Alko 樹脂(渡邊化學公司製、47.6 mg、0.03 mmol)以 20%哌啶處理 20 分鐘後，從 SEQ ID NO: 3 之 C 末端側起，依序反復以 HBTU/HOBt 導入 Fmoc-胺基酸導入及以哌啶脫 Fmoc，構建 Fmoc-胜肽-樹脂。最後，以 DCC/HOBt 導入 Boc-Phe-OH 後，將得到的保護胜肽樹脂加入 90%三氟乙酸、其他含苯酚、水、TIPS 之脫保護試藥(5.0 mL)，於室溫攪拌 2 小時。將樹脂濾去，並濃縮濾液後，於殘渣加入醚進行沉澱。濾取沉澱並乾燥，得到粗胜肽約 30 mg。

將本品溶解於 1.0 mL 之 1 N 乙酸，添加於 Inertsil PREP

ODS 管柱 ($\phi 20 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ 、GL Sciences 公司製)，於 0.1% 三氟乙酸中，以乙腈 0%~50% 之直線梯度 (流速：10 mL/min) 洗提 50 分鐘。以 UV(220 nm) 監控，分取目的片段後冷凍乾燥，得到約 5.0 mg 之目的物。

將得到的目的物，添加於 Inertsil PREP ODS 管柱 ($\phi 4.6 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$ 、GL Sciences 公司製)，於 0.1% 三氟乙酸中，以乙腈 5%~65% 之直線梯度 (流速：1.5 mL/min) 洗提 30 分鐘，以 UV(220 nm) 監控，藉此測定目的物之純度。

將得到的目的物以 MALDI TOF-MS (Daltonics BIFLEX III、Bruker 公司製) 確認分子量，且利用胺基酸分析 (於 6 N-HCl 中於 110°C 處理 24 小時，水解成胺基酸，並以 HPLC 定量各胺基酸) 確認胜肽含量。MALDI-TOF MS 測定值：2738.718 (理論值 2739.2)、分析 HPLC 純度 96.0%、利用胺基酸分析得到之胜肽含量：643 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。

實施例 2：化合物 6(MT140) 之合成

本實施例係以化學合成化合物 6(MT140、SEQ ID NO: 8) 為目的進行。

將 Fmoc-Gln(Trt)-Alko 樹脂 (渡邊化學公司製、47.6 mg、0.03 mmol) 以 20% 哌啶處理 20 分鐘之後，從 SEQ ID NO: 8 之 C 末端側起依序反復以 HBTU/HOBt 進行 Fmoc-胺基酸導入及以哌啶脫 Fmoc，構建 Fmoc-胜肽-樹脂。最後以氰基三氫硼酸鈉/1% 乙酸導入 Boc-Phe 醛後，將得到之保護胜肽樹脂加入 90% 三氟乙酸、其他含有苯酚、水、TIPS 之脫保護試藥 (5.0 mL)，於室溫攪拌 2 小時。將樹脂濾去，濃縮

濾液後，於殘渣中加入醚使沉澱。濾取沉澱，乾燥得到粗胜肽約 30 mg。

將本品溶解於 1.0 mL 之 1 N 乙酸，添加於 Inertsil PREP ODS 管柱 (ϕ 20 mm \times 250 mm、GL Sciences 公司製)，於 0.1% 三氟乙酸中，以乙腈 0%~50% 之直線梯度 (流速：10 mL/min) 洗提 50 分鐘。以 UV(220 nm) 監控，分取目的區後冷凍乾燥，得到約 5.0 mg 之目的物。

將得到的目的物添加到 Inertsil PREP ODS 管柱 (ϕ 4.6 mm \times 250 mm、GL Sciences 公司製)，於 0.1% 三氟乙酸中，以乙腈 5%~65% 之直線梯度 (流速：1.5 mL/min) 洗提 30 分鐘，以 UV(220 nm) 監控，藉此測定目的物純度。

得到之目的物，以 MALDI TOF-MS (Daltonics BIFLEX III、Bruker 公司製) 確認分子量。MALDI-TOF MS 測定值：2725.040 (理論值 2725.2)、分析 HPLC 純度 98.7%、以胺基酸分析得到之胜肽含量：707 μ g/mg。

以下以同樣手法，製造天然型腸動素、及化合物 1~13 (各為 SEQ ID NO: 3~15)，及比較化合物 1 及 2 (各為 SEQ ID NO: 16 及 17)。此等之 MS 值及以胺基酸分析得到之胜肽含量，各整理在表 1。

表 1：化合物之 MS 值及胜肽含量

化合物名	構造	胜肽含量(%) (胺基酸分析)	MS 測定值 (理論值)
天然型 腸動素	FVPIFTYGELQRMQEKERKNGQ (SEQ ID NO: 1)	88.6	2698.382 (2699.1)
比較化合物 1 (¹³ Leu-腸動素)	FVPIFTYGELQRLQEKERKNGQ (SEQ ID NO: 16)	73.1	2680.432 (2681.0)
比較化合物 2 (MT139)	F*VPIFTYGELQRMQEKERKNGQ (SEQ ID NO: 17)	71.8	2683.998 (2685.1)
化合物 1 (MT095)	FVPIFTYGELQRMQEKERKPKQ (SEQ ID NO: 3)	64.3	2738.718 (2739.2)
化合物 2 (MT114)	FVPIFTYGELQRLQEKERKPKQ (SEQ ID NO: 4)	75.8	2720.544 (2721.1)
化合物 3 (MT116)	FVPIFTYGDLQRLQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 5)	76.8	2689.574 (2690.1)
化合物 4 (MT124)	Phg(C#CH ₂)-VPIFTYGELQRLQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 6)	75.7	2703.920 (2704.1)
化合物 5 (MT126)	Phg(C#CH ₂)-V-Sar-IFTYGELQRLQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 7)	58.3	2677.60 (2677.0)
化合物 6 (MT140)	F*VPIFTYGELQRMQEKERKPKQ (SEQ ID NO: 8)	70.7	2725.040 (2725.2)
化合物 7 (MT141)	F*VPIFTYGELQRLQEKERKPKQ (SEQ ID NO: 9)	70.3	2706.980 (2707.1)
化合物 8 (MT107)	FVPIFTYGELQRMQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 10)	-	2721.272 (2722.2)
化合物 9 (MT115)	FVPIFTYGELQRLQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 11)	-	2703.463 (2704.1)
化合物 10 (MT125)	Phg(C#CH ₂)-V-Sar-IFTYGELQRMQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 12)	-	2695.845 (2695.1)
化合物 11 (MT128)	Ac-Nal-VPIFTYGELQRMQEKERKPKQ (SEQ ID NO: 13)	-	2830.62 (2831.2)
化合物 12 (MT154)	F*VPIFTYGDLQRLQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 14)	-	2676.598 (2676.1)
化合物 13 (MT155)	F*VPIFTYGDLQRMQEKERPKPQ (SEQ ID NO: 15)	-	2693.923 (2694.2)

註：關於化合物 8~13，不測定胺基酸含量。又，比較化合物 2、化合物 6、7、12 及 13 中，「*」表示胺基酸間之鍵結為 $-\text{psi}[\text{CH}_2\text{NH}]$ -鍵結。

實施例 3：空腹期 IMC 誘發活性之測定

本實施例，係使用實施例 1 及 2 記載之方法製作的化合物，以測定犬體內於空腹期之肛側傳播性強收縮帶 (IMC) 誘發活性為目的進行。

化合物之空腹期 IMC 誘發活性，係依照 ITOH 等人之方法 (Zen Itoh et al, Gastroenterologia Japonica 12; 275-283, 1977)，將力轉換器縫在犬的消化道，於清醒下測定消化道收縮運動以實施。亦即，於麻醉下在犬的胃前庭部、十二指腸、空腸、回腸的漿膜面沿輪狀肌，施加縫住力轉換器之手術後，將轉換器之變形借助於放大器對於記錄計輸出。

於清醒下，於空腹期自然發生之 IMC 結束約 10 分鐘後 (胃之強收縮 10 分鐘後)，急速地對於靜脈投予天然型腸動素或腸動素衍生物化合物 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，觀察消化道收縮運動。由於受測物質投予誘發胃之強收縮且此等傳播直到十二指腸者定義為 IMC，將於 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 誘發 IMC 之化合物判定為有 IMC 誘發活性。

第 1 圖各顯示將 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 之天然型腸動素、化合物 4 (MT124) 及化合物 6 (MT140) 進行靜脈內投予時關於空腹期 IMC 誘發活性之圖，表 2 顯示天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之空腹期 IMC 誘發活性之有無。第 1 圖中，箭

號表示天然型腸動素、化合物 4 及 6 之投予時期。於第 1 圖所示，投予天然型腸動素時(圖中，以「↑」表示之時點)，於胃前底部開始收縮，且其收縮持續約 10 分鐘。胃前底部之收縮開始後緊接著其收縮傳播到十二指腸，與胃前底部之情形同樣地其收縮持續約 10 分鐘。化合物 4(MT124)及化合物 6(MT140)進行靜脈內投予之情形，亦為可見到與投予如上述天然型腸動素之收縮樣式同樣的收縮樣式。又，如第 1 圖及表 2 所示，不僅是天然型腸動素、化合物 4(MT124)及化合物 6(MT140)，任一腸動素衍生物化合物也與自然發生之 IMC 誘發同樣的空腹期 IMC，其強度與天然型腸動素大致為同程度。

表 2：對犬靜脈內投予天然型腸動素及腸動素衍生物時
之空腹期 IMC 誘發活性

化合物名	投予量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	IMC 誘發活性
天然型 腸動素	0.1	有活性
比較化合物 1 (^{13}Leu -腸動素)	0.1	有活性
比較化合物 2 (MT139)	0.1	有活性
化合物 1 (MT095)	0.1	有活性
化合物 2 (MT114)	0.1	有活性
化合物 3 (MT116)	0.1	有活性
化合物 4 (MT124)	0.1	有活性
化合物 5 (MT126)	0.1	有活性
化合物 6 (MT140)	0.1	有活性
化合物 7 (MT141)	0.1	有活性
化合物 8 (MT107)	0.1	有活性
化合物 9 (MT115)	0.1	有活性
化合物 10 (MT125)	0.1	有活性

由此等結果可知：於實施例 1 及 2 製作之所有化合物，具有與天然型腸動素同樣的空腹期 IMC 誘發活性。

比較例 1：使用大鼠進行靜脈內投予之天然型腸動素之藥物動態實驗

將天然型腸動素對大鼠進行靜脈內投予，測定血漿中濃度。

靜脈內投予，使用預先在大腿動脈插入聚乙烯管 (PE-50、Clay Adams 公司製) 之大鼠實施。就試驗系而言，係於 7 週齡之雄性 SD 系大鼠 (日本 Charles river 公司製) 1 群取 3 隻供實驗。將天然型腸動素溶解於 5% 甘露醇溶液，製備 100 µg/mL 之溶液，將此溶液以 1 mL/kg 之投予容量從尾靜脈使用注射筒及 26G 之注射針 (均為 Terumo 公司製) 投予。投予前、及投予後 1、3、5、10、20、30 及 60 分鐘後，從插入在大腿動脈的聚乙烯管採取血液。

對於採取之血液立即添加 1/100 容量之 10% EDTA · 2Na · 2H₂O 溶液後，離心以將血漿分離。於血漿中立即添加 1/10 容量之 5,000 IU/mL 抑肽酶溶液並混合，保管在 -80°C 直到供測定為止。

天然型腸動素之血漿中濃度測定，係依照使用抗腸動素抗體之放射免疫分析 (RIA) 法實施。亦即，於血漿試樣中加入抗腸動素抗體後，加入 [¹²⁵I-Tyr⁷] 腸動素使競合反應。於其中加入二次抗體，使結合於抗腸動素抗體之腸動素沉澱，分離上清後，以 γ-計數器 (PerkinElmer 公司製) 測定沉澱片段中之放射能。

得到之血漿中之天然型腸動素濃度變遷如第 2 圖所示。又，從得到之血漿中天然型腸動素濃度之變遷，計算於時間 0 時，血漿中濃度 (C0) 及血漿中濃度曲線下面積 (AUC) 作為藥物速度論的參數而言。C0 使用外插法，AUC 以梯形法求取。其結果，天然型腸動素以 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 之用量進行靜脈內投予時之 C0，經計算為 $1797\text{ ng}/\text{mL}$ 、AUC 經計算為 $3598\text{ ng}\cdot\text{分}/\text{mL}$ 。

實施例 4：使用大鼠進行經肺投予時之天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之藥物動態實驗

本實施例中，目的為將天然型腸動素及腸動素衍生物化合物對於大鼠進行經肺投予，並使用 RIA 法測定之後之血漿中濃度之變化。又，使用 RIA 法時，可檢測出全部呈現抗腸動素抗體與抗原抗體反應之物質，因此，有可能也檢測到未變化體以外與抗體反應之代謝物。故，將天然型腸動素及腸動素衍生物化合物對於大鼠進行經肺投予，將得到之血漿進行 HPLC 區分，測定各片段中之免疫活性，藉此了解與抗體反應之物質為未變化體，確認 RIA 法為適於測定血漿中濃度之變化的方法。

亦即，於 7 週齡之雄性 SD 系大鼠 (日本 Charles river 公司製) 之氣管插入聚乙烯管 (PE-240、Clay Adams 公司製)，將天然型腸動素或化合物 2 (MT114) 溶解於 0.1 N 乙酸水溶液製備為 $1\text{ mg}/\text{mL}$ 之溶液，將此溶液 $25\mu\text{L}$ 使用氣管內液體噴霧裝置 (MicroSprayer: Penn Century 公司製)，對於氣管之聚乙烯管內投予。投予 5 分鐘後，從腹大動脈採

取血液，將採取的血液與比較例 1 同樣地處理，將血漿分離。將採取的血漿使用 Sep-Pak C18 卡匣 (Waters 公司製) 進行前處理，其次，將試樣注入裝有 Cosmosil 5C18 管柱 (Nacalai 公司製) 的 HPLC (LC-10A, 島津製作所製)，實施區分。對於各試樣，從剛注入試樣起到 40 分鐘為止，每 1 分鐘採取洗提液，以 RIA 法測定各區分中之免疫活性。其結果，於任一血漿試樣中均僅在與投予之化合物 (未變化體) 對應的洗提位置檢測到免疫活性峰部，未觀察到其他峰部。由以上結果，經肺投予後之血漿中檢測到的化合物為未變化體之化合物，暗示存在代謝物的可能性非常小，故顯示 RIA 法適於作為本實施例之測定法。

試樣之經肺投予也與上述同樣，使用預先在大腿動脈插入聚乙烯管之大鼠實施。試驗系，就 7~10 週齡之雄性 SD 系大鼠 (日本 Charles river 公司製) 1 群以 3 隻供實驗。將天然型腸動素或腸動素衍生物化合物溶解於 0.1 N 乙酸水溶液，製備 1 mg/mL 之溶液，並將此溶液 25 μ L 使用氣管內液體噴霧裝置 (MicroSprayer: Penn Century 公司製) 投予到氣管之聚乙烯管內。投予前、及投予後 5、10、20、30 及 60 分鐘後從插入在大腿動脈的聚乙烯管採取血液。將採取之血液與比較例 1 以同樣處理，將血漿分離，以 RIA 法測定血漿中天然型腸動素及腸動素衍生物化合物濃度。又，測定時，將各衍生物作為標準物質製作檢量線，求出血漿中濃度。

第 3 圖顯示將天然型腸動素、化合物 2 (MT114) 及化合

物 6(MT140)經肺投予後，此等化合物於血漿中之濃度變遷。如第 3 圖所示，與將天然型腸動素對於大鼠經肺投予後，於血漿中腸動素濃度之變遷比較，化合物 2(MT114)及化合物 6(MT140)對於大鼠經肺投予後之血漿中化合物濃度，以投予後之峰部血漿中濃度較高，係比起天然型腸動素，顯示能更長時間於活體內維持高濃度。

從依照此等試驗得到之血漿中之天然型腸動素或腸動素衍生物化合物濃度變遷，計算最高血漿中濃度(C_{max})及血漿中濃度曲線下面積(AUC)作為藥物速度論的參數。C_{max}取實測值，AUC以梯形法求出。使用此等值，以下列數式計算生物學的利用率(生體利用率：BA)(%)。

$$BA(\%) = [(AUC/Dose)/(AUC(motilin_{iv})/Dose(motilin_{iv}))] \times 100$$

AUC：經肺投予後之 AUC(ng·分/mL)

Dose：經肺投予之投予量(μg/kg)

AUC(motilin_{iv})：天然型腸動素靜脈內投予後之 AUC(ng·分/mL)

Dose(motilin_{iv})：天然型腸動素靜脈內投予之投予量(μg/kg)。

又，天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之藥物速度論的參數表示於以下之表 3。

表 3：對於大鼠經肺投予天然型腸動素及腸動素衍生物化合物時之藥物速度論的參數

化合物名	投予量		Cmax (ng/mL)	AUC (ng·分/mL)	BA (%)
	($\mu\text{g}/\text{rat}$)	($\mu\text{g}/\text{kg}$)			
天然型 腸動素	25	80.7 \pm 2.6	7.84 \pm 0.98	94.9 \pm 5.7	3.3 \pm 0.1
比較化合物 1 (^{13}Leu -腸動素)	25	62.5 \pm 0.0	4.53 \pm 2.86	63.3 \pm 36.6	2.8 \pm 1.6
比較化合物 2 (MT139)	25	81.6 \pm 3.0	9.30 \pm 3.09	118.6 \pm 41.0	4.1 \pm 1.6
化合物 1 (MT095)	25	62.6 \pm 2.6	9.09 \pm 0.53	119.3 \pm 15.0	5.3 \pm 0.6
化合物 2 (MT114)	25	92.7 \pm 3.4	26.60 \pm 11.30	350.4 \pm 146.6	10.4 \pm 4.3
化合物 3 (MT116)	25	82.4 \pm 1.6	24.60 \pm 5.80	281.8 \pm 24.0	9.5 \pm 0.9
化合物 4 (MT124)	25	70.4 \pm 9.9	14.61 \pm 8.23	281.3 \pm 201.7	11.0 \pm 7.2
化合物 5 (MT126)	25	86.2 \pm 0.0	14.81 \pm 7.78	175.3 \pm 90.7	5.7 \pm 2.9
化合物 6 (MT140)	25	92.7 \pm 3.4	34.22 \pm 19.97	380.4 \pm 191.5	11.5 \pm 6.1
化合物 7 (MT141)	25	83.5 \pm 4.7	17.20 \pm 7.18	194.3 \pm 47.9	6.4 \pm 1.3
化合物 9 (MT115)	25	56.4 \pm 1.5	8.99 \pm 5.99	115.5 \pm 64.2	5.7 \pm 3.1
化合物 10 (MT125)	25	89.3 \pm 0.0	6.10 \pm 1.50	189.5 \pm 25.5	5.9 \pm 0.8
化合物 12 (MT154)	25	83.6 \pm 5.6	30.09 \pm 15.79	565.3 \pm 341.1	18.7 \pm 10.7
化合物 13 (MT155)	25	91.5 \pm 1.9	18.42 \pm 10.40	185.4 \pm 48.5	5.6 \pm 1.5

如表 3 中所示之結果，化合物 1 (天然型腸動素之 21 位胺基酸甘胺酸取代為脯胺酸。²¹Pro-腸動素、SEQ ID NO: 3)對於大鼠經肺投予時之生物學的利用率(以下簡稱為 BA)為 5.3%，與天然型腸動素經肺投予時之生物學的利用率(3.3%)相比為較高。又，將化合物 2(天然型腸動素之 13 位胺基酸甲硫胺酸取代為白胺酸，又，21 位胺基酸取代為脯胺酸。¹³Leu-、²¹Pro-腸動素、SEQ ID NO: 4)對於大鼠經肺投予時之 BA 為 10.4%，比起比較化合物 1(¹³Leu-腸動素、SEQ ID NO: 16)(2.8%)，BA 顯著提高。又，將化合物 6(-psi[CH₂NH]-鍵結、²¹Pro-腸動素、SEQ ID NO: 8)經肺投予時之 BA 為 11.5%，比起比較化合物 2(-psi[CH₂NH]-腸動素、SEQ ID NO: 17)(4.1%)，BA 顯著提高。如此，21 位取代為脯胺酸之腸動素衍生物化合物 1~13，於大鼠經肺投予時之 BA 為 5.3 ~ 18.7%，比起天然型腸動素之 BA(3.3%)，均較為提高。從此結果，認為藉由將天然型腸動素或類似腸動素的胜肽化合物之 21 位取代為脯胺酸，經肺投予時之吸收性提高。

如以上，將 21 位取代為脯胺酸之腸動素衍生物化合物 1~13 對於大鼠經肺投予時，由黏膜吸收到活體內之吸收效率顯著提高(參照表 3)，其結果，比起天然型腸動素，顯示經吸收之化合物於活體內之濃度更長時間維持為高。

比較例 2：使用猴進行靜脈內投予之天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之藥物動態實驗

本比較例中，將天然型腸動素及腸動素衍生物化合物

對於猴進行靜脈內投予，測定血漿中濃度。

試驗系，將 8~9 歲之雄性食蟹猴 (N=各 1~2) 供實驗。將天然型腸動素及化合物 2 溶解於 5% 甘露醇溶液，製備 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之溶液，並將此溶液以 0.1 mL/kg 之投予容量，從右橈側皮靜脈使用注射筒及注射針 (均為 Terumo 公司製) 投予。投予前、及投予後 5、10、15、20、30 及 60 分鐘後，從左橈側皮靜脈採取血液。

將採取的血液立即添加 1/100 容量之 10% EDTA · 2Na · 2H₂O 溶液後，離心將血漿分離。將血漿立即添加 1/10 容量之 5,000 IU/mL 抑肽酶溶液並混合，保管於 -80°C 直到供測定為止。

天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之血漿中濃度測定，依照使用抗腸動素抗體之放射免疫分析 (RIA) 法實施。亦即，於血漿試樣中加入抗腸動素抗體之後，加入 [¹²⁵I-Tyr7] 腸動素使競爭反應。於其中加入二次抗體，使結合於抗腸動素抗體之腸動素沉澱，將上清分離後，以 γ -計數器 (PerkinElmer 公司製) 測定沉澱片段中之放射能。

得到之血漿中天然型腸動素濃度變遷如第 4 圖。又，從得到之天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之血漿中濃度變遷，計算於時間 0 之血漿中濃度 (C₀) 及血漿中濃度曲線下面積 (AUC) 作為藥物速度論的參數。C₀ 以外插法求取，AUC 以梯形法求取。其結果，天然型腸動素及化合物 2 以 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 之用量進行靜脈內投予時，計算得 C₀ 為 233 及 273 ng/mL，AUC 為 786 及 926 ng · 分 / mL。

實施例 5：使用猴進行經鼻投予之天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之藥物動態實驗

本實施例中，目的為將天然型腸動素及腸動素衍生物化合物對猴進行經鼻投予，以 RIA 法測定之後之血漿中濃度之變化。

實驗使用 10~11 歲之雄性食蟹猴。將天然型腸動素或化合物 2 與結晶纖維素以 1:40 的比例混合，製備經鼻製劑，將 20 mg 充填於明膠膠囊。將 1 個膠囊以經鼻投予用裝置(日立 automotive 公司製)投予到食蟹猴的右鼻腔內。投予前、及投予後 5、10、15、20、30、60、120 及 180 分鐘後，從橈側皮靜脈採取血液。將採取的血液與比較例 2 同樣處理，將血漿分離，以 RIA 法測定血漿中天然型腸動素及腸動素衍生物化合物濃度。又，測定時，使用各衍生物作為標準物質製作檢量線，求取血漿中濃度。

將天然型腸動素及化合物 2(MT114)對猴經鼻投予後，此等化合物之血漿中濃度變遷如第 5 圖所示。如第 5 圖所示，與將天然型腸動素對猴經鼻投予後之血漿中腸動素濃度之變遷比較，將化合物 2(MT114)對猴經鼻投予後之血漿中化合物濃度於投予後之峰部血漿中濃度較高，顯示比起天然型腸動素，能於活體內維持更長時間為高濃度。

由依照此等試驗得到之血漿中之天然型腸動素或腸動素衍生物化合物濃度變遷，計算最高血漿中濃度(C_{max})及血漿中濃度曲線下面積(AUC)作為藥物速度論的參數。 C_{max} 由實測值求取，AUC以梯形法求取。使用此等值，以

下列數式計算生物學的利用率(生體利用率：BA)(%)。

$$BA(\%) = [(AUC/Dose)/(AUC(iv)/Dose(iv))] \times 100$$

AUC：經鼻投予後之 AUC(ng·分/mL)

Dose：經鼻投予之投予量(μg/kg)

AUC(iv)：各化合物進行靜脈內投予後之 AUC(ng·分/mL)

Dose(iv)：各化合物進行靜脈內投予時之投予量(μg/kg)。

又，以下表 4 顯示天然型腸動素及腸動素衍生物化合物之藥物速度論的參數。

表 4：對猴經鼻投予天然型腸動素及腸動素衍生物化合物時之藥物速度論的參數(N=1~2 之平均值)

化合物名	投予量		Cmax (ng/mL)	AUC (ng·分/mL)	BA (%)
	(μg/monkey)	(μg/kg)			
天然型 腸動素	523	85.0	13.6	241	3.6
化合物 2 (MT114)	540	80.6	23.5	361	5.1

如表 4 中所示之結果，將化合物 2 對猴經鼻投予時之生物學的利用率(以下簡稱 BA)為 5.1%，比起天然型腸動素經鼻投予時之生物學的利用率(3.6%)為較高。如以上，將 21 位取代為脯胺酸之腸動素衍生物化合物 2 對猴經鼻投予時，由黏膜吸收到活體內之吸收效率提高，其結果顯示，比起天然型腸動素，經吸收之化合物於活體內之濃度維持較長時間為高。

[產業利用性]

本發明係關於新穎的類似腸動素的胜肽化合物。本發明之類似腸動素的胜肽化合物或其藥學上可容許之鹽，由於具有有效的消化道運動刺激活性及經黏膜投予之高吸收性，故能夠治療起因於消化道機能異常之疾病(例如，特徵為消化道運動活性之基礎水平降低的症狀)。起因於消化道機能異常之疾病，例如：機能性消化不良症、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、小腸內細菌過剩增殖症、結腸偽性堵塞症、麻痺性腸堵塞、慢性特發性偽性腸堵塞、及術後性腸堵塞等症狀。包含天然型腸動素在內之習知之胜肽性腸動素作動藥係僅對靜脈內直接注射，但是藉由提供本發明之化合物，能進行經黏膜投予在內的靜脈內投予以外的投予，由大幅減輕患者負擔之觀點，於產業上很有利用性。

【圖式之簡單說明】

第 1 圖顯示天然型腸動素、化合物 4 及化合物 6 進行靜脈內投予時之空腹期 IMC 誘發活性圖。

第 2 圖顯示對大鼠將天然型腸動素進行靜脈內投予後之血漿中濃度變遷圖。

第 3 圖顯示天然型腸動素、化合物 2(MT114)及化合物 6(MT140)經肺投予後之血漿中濃度變遷圖。

第 4 圖顯示將天然型腸動素及化合物 2(MT114)對猴進行靜脈內投予後之血漿中濃度變遷圖。

第 5 圖顯示將天然型腸動素及化合物 2(MT114)對猴經

鼻投予後之血漿中濃度變遷圖

【主要元件符號說明】

無。

【序列表自由文】

- SEQ ID NO: 1 爲人腸動素之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 2 爲腸動素類似體之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 3 爲化合物 1(MT095)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 4 爲化合物 2(MT114)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 5 爲化合物 3(MT116)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 6 爲化合物 4(MT124)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 7 爲化合物 5(MT126)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 8 爲化合物 6(MT140)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 9 爲化合物 7(MT141)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 10 爲化合物 8(MT107)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 11 爲化合物 9(MT115)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 12 爲化合物 10(MT125)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 13 爲化合物 11(MT128)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 14 爲化合物 12(MT154)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 15 爲化合物 13(MT155)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 16 爲比較化合物 1(¹³Leu-腸動素)之胺基酸序列。
- SEQ ID NO: 17 爲比較化合物 2(MT139)之胺基酸序列。

【序列表】

SEQUENCE LISTING

- <110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.
- <120> Peptide Compounds Homologous to Motilin.
- <130> 10070
- <150> JP 2009-177107
- <151> 2009-07-29
- <160> 17
- <170> PatentIn version 3.1
- <210> 1
- <211> 22
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

<400> 1

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys
 1 5 10 15

Glu Arg Asn Lys Gly Gln
 20

<210> 2

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Amino acid sequence of Motilin homologues.

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> an aromatic amino acid or a heterocyclic aromatic amino acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> proline or sarcosine (Sar; or N-methylglycine, MeGly)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> aspartic acid or glutamic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<220>

<223> Amino acid sequence of Compound 4 (MT124).

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)

<223> beta-homophenylglycine (Phg(C#CH2))

<400> 6

Xaa Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys

1 5 10 15

Glu Arg Pro Lys Pro Gln

20

<210> 7

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Amino acid sequence of Compound 5 (MT126).

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)

<223> beta-homophenylglycine (Phg(C#CH2))

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3).. (3)

<223> sarcosine (Sar; or N-methylglycine, MeGly)

Glu Arg Pro Lys Pro Gln
20

<210> 12

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Amino acid sequence of Compound 10 (MT125).

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> beta-homophenylglycine (Phg(C#CH2))

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> sarcosine (Sar; or N-methylglycine, MeGly)

<400> 12

Xaa Val Xaa Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys
1 5 10 15

Glu Arg Pro Lys Pro Gln
20

<210> 13

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Amino acid sequence of Compound 11 (MT128).

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> acetylnaphthylalanine (Ac-Nal)

<400> 13

Xaa Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys
1 5 10 15

Glu Arg Asn Lys Pro Gln
 20

<210> 14

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Amino acid sequence of Compound 12 (MT154).

<400> 14

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Asp Leu Gln Arg Leu Gln Glu Lys
1 5 10 15

Glu Arg Pro Lys Pro Gln
 20

<210> 15

201106964

<220>

<223> Amino acid sequence of Reference Compound 2 (MT139).

<400> 17

Phe Val Pro Ile Phe Thr Tyr Gly Glu Leu Gln Arg Met Gln Glu Lys
1 5 10 15

Glu Arg Asn Lys Gly Gln
 20

發明專利說明書

PD1106787(7)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99125019

A61k 38/16 (2006.01)

※申請日：99.7.29

※IPC 分類：

C07k 14/575 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 1/00 (2006.01)

賦予經黏膜吸收性之類似腸動素的胜肽化合物

A MOTILIN-LIKE PEPTIDE COMPOUND OFFERING

ABSORPTIVITY VIA MUCOUS ADMINISTRATION

二、中文發明摘要：

本發明之目的在於提供維持腸動素之消化道運動刺激活性，且於經黏膜投予賦予高吸收性之類似腸動素的胜肽化合物。本案發明人等，考慮腸動素於經黏膜吸收部位之分解路徑及腸動素之生理活性之維持，進行衍生物之設計及合成，確認特徵為將天然型腸動素之 21 位胺基酸取代的化合物，於經黏膜投予顯示高吸收性，且維持腸動素同樣的活性，乃完成本發明。

三、英文發明摘要：

The object of this invention is to provide a motilin-like peptide compound that maintains the digestion tube motion stimulation activity of motilin and enables high absorptivity via mucous administration. The inventors of this invention considers the degradation routes of motilin in the absorption location via mucous membrane and maintenance of the physiological activity of motilin, designs and synthesizes the derivatives, and confirms that the compound characterized by substituting the 21th position amino acid of the natural form motilin shows high absorptivity via mucous administration and maintains equal activity as motilin, so as to accomplish this invention.

七、申請專利範圍：

1. 一種以下通式 1 之序列表示之化合物、或其藥學上可容許之鹽：

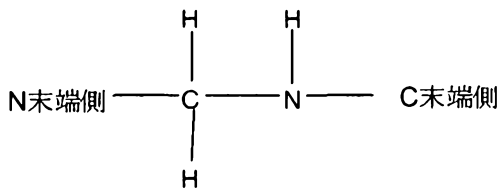
通式 1：

X1 Val X2 Ile Phe Thr Tyr Gly X3 Leu Gln Arg X4 Gln Glu Lys Glu Arg X5 Lys Pro Gln

(式 1)

[式中，各胺基酸間之鍵結除了 X1-Val 間之鍵結以外均為醯胺鍵；

X1-Val 間之鍵結為醯胺鍵或以下式 2



表示之鍵結；

X1 為芳香族胺基酸或雜芳香族胺基酸；

X2 為脯胺酸或肌胺酸；

X3 為麩胺酸或天冬氨酸；

X4 為甲硫胺酸或白胺酸；

X5 為天冬醯胺或脯胺酸]。

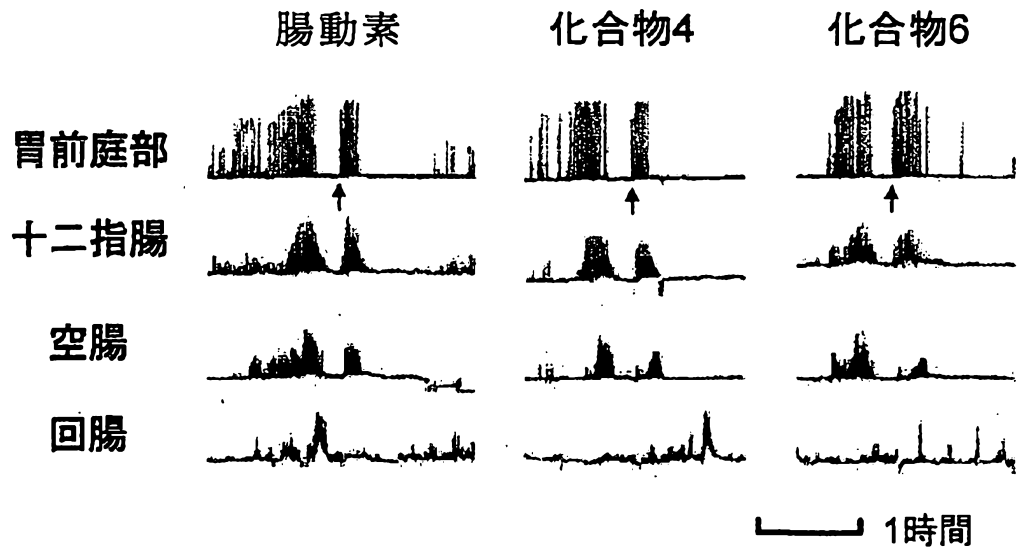
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物、或其藥學上可容許之鹽，其中 X1 為苯丙胺酸或 β-高苯甘胺酸。
3. 一種以選自由 SEQ ID NO:3 至 15 構成之群組之序列表示之化合物、或其藥學上可容許之鹽。
4. 一種醫藥組成物，用於治療伴隨消化道機能異常之疾病，包含如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物、

或其藥學上可容許之鹽。

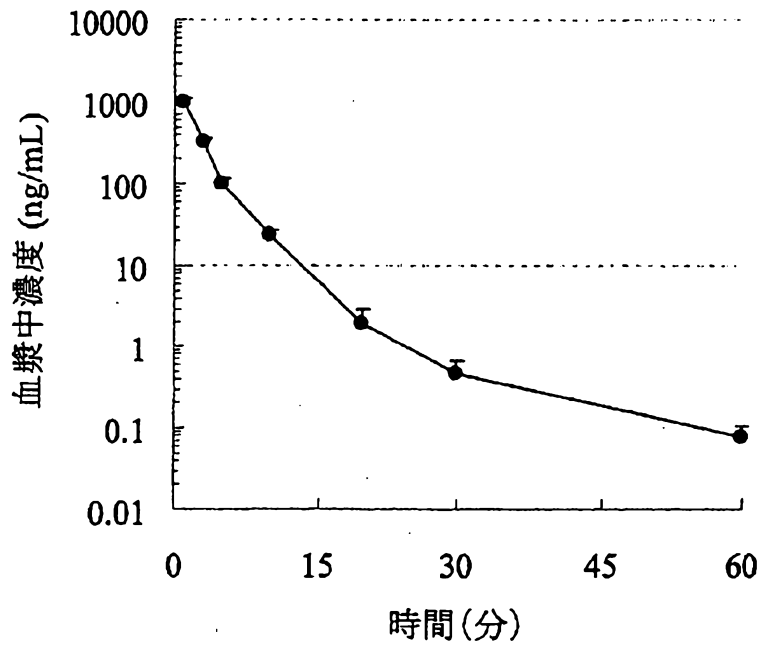
- 5.如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中伴隨消化道機能異常之疾病，選自由機能性消化不良症、糖尿病性胃不全麻痺、胃食道逆流症、過敏性腸症候群、小腸內細菌過剩增殖症、結腸偽性堵塞症、麻痺性腸堵塞、慢性特發性偽性腸堵塞、及術後性腸堵塞構成之群組。
- 6.如申請專利範圍第 4 或 5 項之醫藥組成物，其中醫藥組成物為經黏膜投予用醫藥組成物。
- 7.如申請專利範圍第 6 項之醫藥組成物，其中經黏膜投予為經肺或經鼻。

八、圖式：

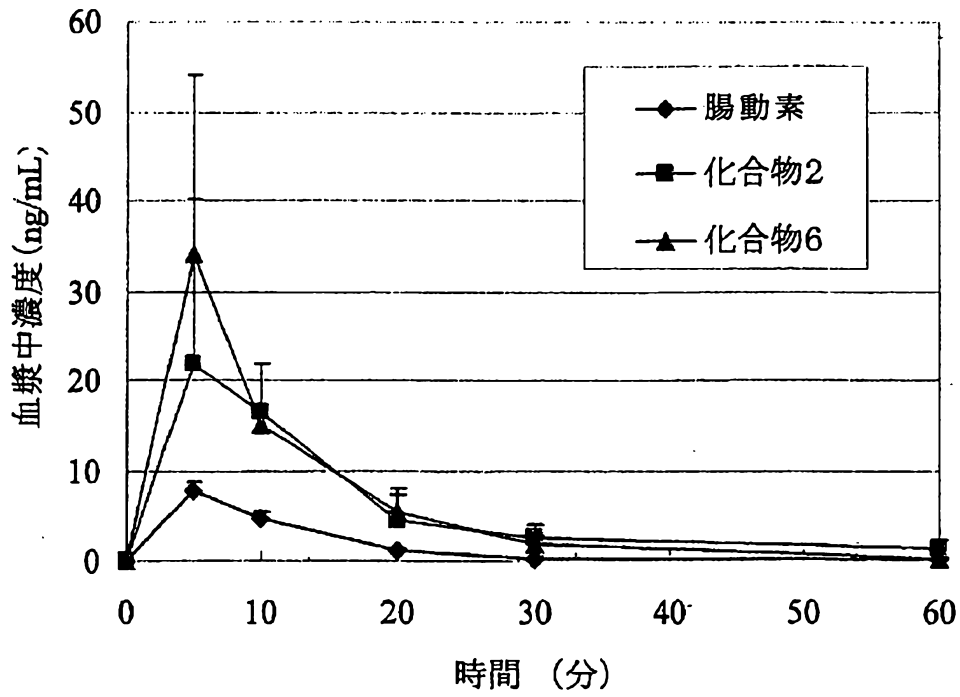
第 1 圖



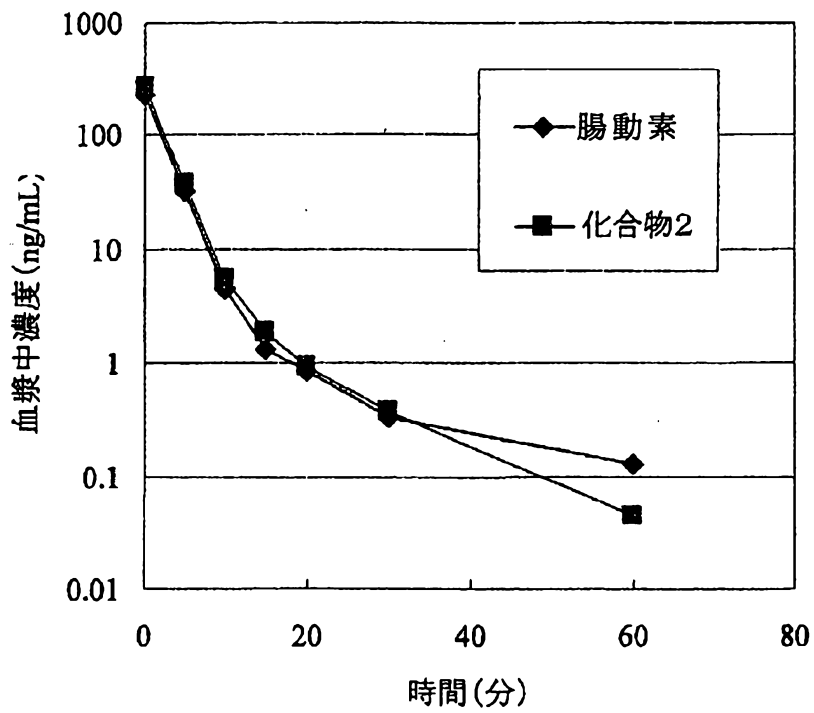
第 2 圖



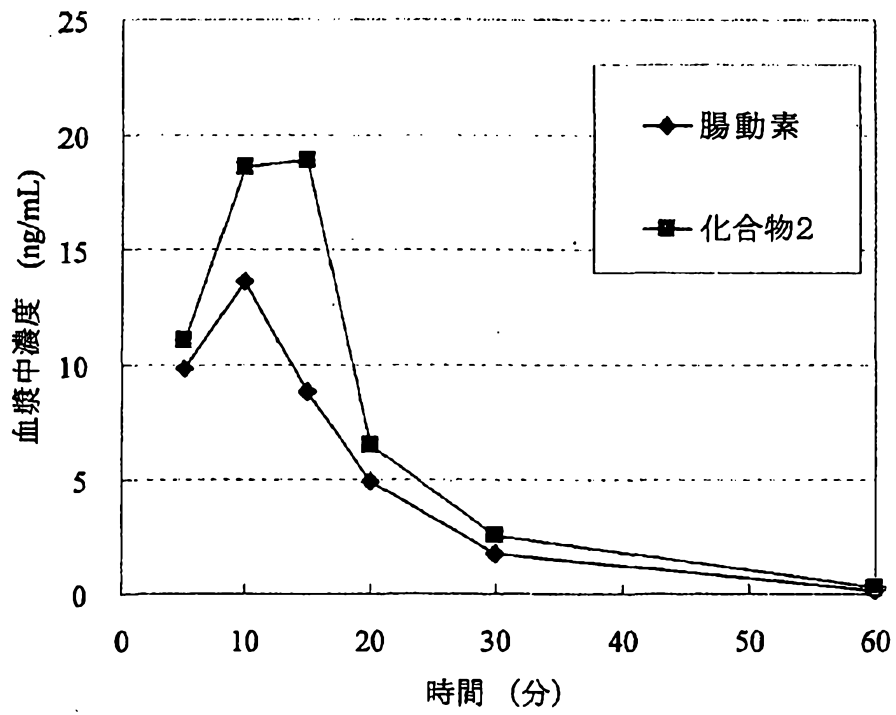
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。