



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I791539 B

(45) 公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21) 申請案號：107120806 (22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 15 日

(51) Int. Cl. : *A61K38/26 (2006.01)* *A61P1/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/06/16 英國 1709643.9
 2017/09/05 英國 1714203.5
 2018/01/19 英國 1800873.0

(71) 申請人：丹麥商西蘭製藥公司 (丹麥) ZEALAND PHARMA A/S (DK)
 丹麥

(72) 發明人：索尼 金 SONNE, KIM (DK)；毛瑞特森 優瑞克 MOURITZEN, ULRIK (DK)；
 吉洛普 彼得 GLERUP, PETER (DK)；杰普森 帕里 B. JEPPESEN, PALLE
 BEKKER (DK)

(74) 代理人：劉法正；尹重君

(56) 參考文獻：
 CN 101331224A WO 2006/117565A2

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：36 項 圖式數：0 共 96 頁

(54) 名稱

用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案

(57) 摘要

用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案其等及其醫療用途被揭露，例如用在胃與腸相關病症的治療及/或預防上以及用於改善化學療法和放射療法的副作用。用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案以供誘導腸道的縱向生長被描述，例如用於患有短腸症候群(SBS)的病患之治療。用於調整被提供給接受使用 GLP-2 類似物之治療的個體之腸胃外支持(PS)的容積以回應該治療以及用於測定 PS 容積變化的演算法之醫療用途亦被描述。

Dosage regimes for the administration of glucagon-like-peptide-2(GLP-2) analogues and their medical use are disclosed, for example in the treatment and/or prevention of stomach and bowel-related disorders and for ameliorating side effects of chemotherapy and radiation therapy. Dosage regimes for the administration of glucagon-like-peptide-2(GLP-2) analogues for inducing longitudinal growth of the intestines are described, for example for the treatment of patients with short bowel syndrome (SBS). Medical uses for adjusting the volume of parenteral support (PS) provided to subjects receiving treatment with GLP-2 analogues in response to the treatment and to algorithms for determining PS volume changes are also described.



I791539

【發明摘要】**【中文發明名稱】**

用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案

【英文發明名稱】

DOSAGE REGIMES FOR THE ADMINISTRATION OF GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-2(GLP-2) ANALOGUES

【中文】

用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案其等及其醫療用途被揭露，例如用在胃與腸相關病症的治療及/或預防上以及用於改善化學療法和放射療法的副作用。用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案以供誘導腸道的縱向生長被描述，例如用於患有短腸症候群(SBS)的病患之治療。用於調整被提供給接受使用GLP-2類似物之治療的個體之腸胃外支持(PS)的容積以回應該治療以及用於測定PS容積變化的演算法之醫療用途亦被描述。

【英文】

Dosage regimes for the administration of glucagon-like-peptide-2(GLP-2) analogues and their medical use are disclosed, for example in the treatment and/or prevention of stomach and bowel-related disorders and for ameliorating side effects of chemotherapy and radiation therapy. Dosage regimes for the administration of glucagon-like-peptide-2(GLP-2) analogues for inducing longitudinal growth of the intestines are described, for example for the treatment of patients with short bowel syndrome (SBS). Medical uses for adjusting the volume of parenteral support (PS) provided to subjects receiving treatment with GLP-2 analogues in response to the treatment and to algorithms for determining PS volume changes are also described.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案

【英文發明名稱】

DOSAGE REGIMES FOR THE ADMINISTRATION
OF GLUCAGON-LIKE- PEPTIDE-2(GLP-2)
ANALOGUES

【技術領域】

【0001】本發明係有關於用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案及其等之醫療用途 (medical use)，例如用在胃與腸相關病症的治療及/或預防上以及用於改善化學療法和放射療法的副作用。本發明進一步係有關於用於投予類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的給藥方案以供誘導腸道的縱向生長(longitudinal growth)，例如用於患有短腸症候群(SBS)的病患之治療。本發明進一步係有關於用於調整被提供給接受採用GLP-2類似物之治療的個體之腸胃外支持(parenteral support, PS)的容積(volume)以回應該治療以及用於測定PS容積變化的演算法(algorithms)之醫療用途。

【先前技術】

【0002】人類GLP-2是一具有下列序列的33個胺基酸的胜肽：
Hy-His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH。其係從升糖素原在腸道的腸內分泌L細胞內以

及在腦幹的特定區域內之特定的後轉譯加工 (post-translational processing) 衍生而來。GLP-2 結合至一個屬於第 II 類升糖素胰泌素家族 (class II glucagon secretin family) 的單一 G 蛋白偶聯受體。

【0003】GLP-2 已被報導會經由隱窩 (crypts) 中的幹細胞增殖 (stem cell proliferation) 之刺激 (stimulation) 以及藉由絨毛 (villi) 的細胞凋亡 (apoptosis) 之抑制 (inhibition) 來誘導小腸的黏膜上皮 (small intestinal mucosal epithelium) 之顯著生長 (Drucker *et al.*, 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 7911-7916)。GLP-2 對於結腸 (colon) 亦具有生長效用 (growth effects)。再者，GLP-2 抑制 (inhibits) 胃排空 (gastric emptying) 與胃酸分泌 (gastric acid secretion) (Wojdemann *et al.*, 1999, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 2513-2517)，增進 (enhances) 腸道的障壁功能 (intestinal barrier function) (Benjamin *et al.*, 2000, *Gut* 47: 112-119)，經由葡萄糖運輸蛋白 (glucose transporters) 的向上調節 (upregulation) 來刺激 (stimulates) 腸道的己糖運輸 (intestinal hexose transport) (Cheeseman, 1997, *Am. J. Physiol.* R1965-71)，以及增加腸道的血液流動 (Guan *et al.*, 2003, *Gastroenterology*, 125: 136-147)。GLP-2 與其性質 (properties) 之一回顧 (review) 可從 <http://jn.nutrition.org/content/131/3/709.full> 取得。

【0004】本領域已經認可：類升糖素胜肽-2 受體類似物對於腸道疾病的治療具有治療潛力。但是，天然的

hGLP-2，一種33個胺基酸的胃腸胜肽，由於其在人體內非常短的半衰期，對於全長的GLP-2 [1-33]而言大約為7分鐘，以及對於截斷的(truncated) GLP-2 [3-33]而言大約為27分鐘，其在臨床情境(clinical setting)中沒有用。大部分而言，該短半衰期係因為酵素二肽基肽酶IV (DPP-IV)降解之故。因此，本領域中曾有嘗試要發展具有較佳的藥物動力學特徵之GLP-2受體促效劑，特別是要改善GLP-2的半衰期。作為實施例，具有取代(substitutions)的GLP-2類似物已被建議，諸如，例如在位置2處含有Gly取代的GLP-2類似物([hGly2] GLP-2，替度魯肽(teduglutide))，其將半衰期從7分鐘(天然的GLP-2)增加至大約2小時。帶有脂肪酸鏈的胜肽藥物之醯化亦已經證實對於延長全身性循環還有增加酵素安定性而不破壞生物效價而言是有益的。但是，雖然這些嘗試已改善了GLP-2類似物的藥物動力學，而且其等在本領域中有時候被描述為是「長效的(long acting)」，須予以牢記在心的是：這是要來跟具有半衰期為幾個小時而非幾分鐘的等級之天然hGLP-2相比較。這因此意謂著GLP-2類似物仍然需要每天被投藥給病患一或多次。

【0005】對於病患與健康照護提供者(healthcare providers)而言，在低成本、長效的、「易於使用的(user-friendly)」治療性胜肽之發展上存在有相當的興趣。但是，伴隨這樣的治療性胜肽之遞送的主要困難是其等之短的血漿半衰期，主要是由於快速的血清清除率以及經由

血漿蛋白酶作用的蛋白分解之降解(protolytic degradation)之故，而需要頻繁的、通常為每天的注射。病患不喜歡注射，這導致降低的順從性以及降低的藥效。

【0006】 WO 2006/117565 (Zealand Pharma A/S)描述GLP-2類似物，其等相較於[hGly2]GLP-2包含有一或多個取代而且其等改善活體內生物活性及/或改善化學安定性，例如就像在活體外安定性分析中予以評估的。特別地，GLP-2類似物被描述，其等在野生型GLP-2序列的位置8、16、24及/或28之中的一者或多者處具有取代，選擇性地組合以位在位置2以及位置3、5、7、10與11之中的一者或多者的進一步取代，及/或胺基酸31至33的一者或多者之一刪除。這些取代亦可被組合以一個N端或C端安定化胜肽序列(stabilizing peptide sequence)的加入。這些GLP-2類似物之每天的或每天兩次的投藥亦被描述。在被描述於WO 2006/117565之內的分子當中，杰帕魯肽(glepaglutide) (ZP1848)已被設計成在液體配方中是安定的，並且典型地係藉由使用注射筆每天給藥來被投藥。

【發明內容】

【0007】 發明概要

廣義地，本發明係根據令人驚訝的發現：GLP-2類似物(例如被揭示於WO 2006/117565和WO 2008/056155之內的類型)的藥物動力學(PK)及/或藥效學(PD)的性質，使比迄今曾被建議的頻率更低的投藥成為可能。先前的實驗曾教示：GLP-2類似物，諸如ZP1848，具有一為大約17小時

的半衰期，這個半衰期雖然明顯地要比GLP-2或其他的GLP-2類似物更長，但教示了每天投藥應該被使用於病患的治療。然而，一個使用該GLP-2類似物ZP1848的第二期人體臨床研究(clinical study)現在已發現到：該分子的終期血漿半衰期事實上係介於5和17天之間。終期血漿半衰期為在達到偽平衡之後將血漿濃度除以二所需要的時間。這接而令人驚訝地教示：本發明的GLP-2類似物之明顯頻率更低的給藥會是有效的，包含每週的以及每週兩次的給藥。為了所有的目的，WO 2006/117565和WO 2008/056155的內容以其等的整體被明確地併入，而且特別是有關於被揭示於這些文件中的GLP-2類似物。

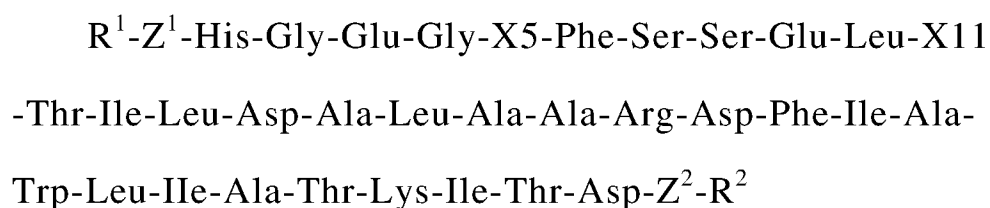
【0008】來自進一步的研究結果亦已確認：ZP1848的兩個代謝物，亦即ZP2711和ZP2469，在其活體內投藥之後出現並且是有，具有相當於ZP1848的活體外效力。ZP2711的血漿位準係落在相同於那個為ZP1848所具的範圍之內，而ZP2469的血漿位準比起那個為ZP1848所具者要高出數倍。於是，這兩個代謝物在評估全身性曝露量(systemic exposure)之時可被包含，因為其等兩個有助於活體內功效(efficacy)。由於ZP2469的高血漿位準之故，這個化合物具有高於生物分析偵測極限(對於ZP2469而言為50 pM，對於ZP1848和ZP2711而言為25 pM)的血漿位準，因此有可能來測定化合物ZP2469的半衰期。如實施例中所顯示的，一介於5和17天之間的終期血漿半衰期教示了ZP1848的每週一次或兩次給藥會是有效的。

【0009】這接而能夠實現根據本發明的GLP-2類似物之投藥，例如每週一次或兩次投藥。任擇地或額外地，本發明的GLP-2類似物之給藥方案可包括以2天、2.5天、3天、3.5天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天或12天的時間來予以分開的數個劑量或一個療程的劑量(a plurality or course of doses)。在一個較佳具體例中，該等劑量係以3天、3.5天、4天、5天、6天、7天或8天的時間來予以分開。在一個較佳具體例中，該等劑量係以3天、3.5天、4天或7天的時間來予以分開。如將會於本領域中被理解到的，介於劑量之間的時間可被變化至某個程度而使得每一個劑量不是以完全相同的時間來予以分開的。這通常會是在醫師裁量下來給予指示。因此，劑量可以一臨床上可接受的時間範圍來予以分開，例如從大約2天至大約10天，或從大約3或4天至大約7或8天。支持這些結論的臨床試驗結果被包含在下列實施例中。

【0010】不為理論所束縛，目前咸信：GLP-2類似物之意想不到的長半衰期(這能夠實現每週一次或兩次給藥)可能由於一皮下緩釋劑型(depot)的形成以及代謝物的形成之組合而被獲得，該等代謝物係從該皮下緩釋劑型被緩慢地釋放出且其對於GLP-2受體也有促效性。本案發明人相信：該皮下緩釋劑型係在GLP-2類似物的投藥之時經由一介於該等類似物之間[亦即離胺酸末端(tail)]以及與皮下腔室(compartment)中的玻尿酸之反應而被形成。就具有一離胺酸末端的其他化合物[諸如具有一為2-4小時的半衰期之

利西森那肽(lixisenatide)]而言，這種類型的緩釋劑型之前不曾被看到過。

【0011】於是，在第一個方面，本發明提供一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物，其係用於一治療和/或預防在一人類病患中之一胃與腸相關病症的方法，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(C₁₋₄ alkyl)[例如甲基(methyl)]、乙醯基(acetyl)、甲醯基(formyl)、苄醯基(benzoyl)或三氟乙醯基(trifluoroacetyl)；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

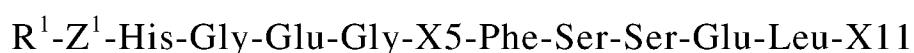
或其藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該GLP-2類似物。

【0012】在本發明的這個方面中，該類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物可被使用於治療及/或預防胃與腸相關病症，諸如潰瘍(ulcers)、消化障礙(digestion disorders)、吸

收不良症候群 (malabsorption syndromes)、短腸症候群 (short-gut syndrome)、盲管症候群 (cul-de-sac syndrome)、炎症性腸病 (inflammatory bowel disease)、乳糜瀉 (celiac sprue)[例如來自於麩質誘發的腸病變 (gluten induced enteropathy) 或腹瀉疾病 (celiac disease)]、熱帶口炎性腹瀉 (tropical sprue)、低伽瑪球蛋白血症口炎性腹瀉 (hypogammaglobulinemic sprue)、腸炎 (enteritis)、局部性腸炎 (regional enteritis)[克隆氏病 (Crohn's disease)]、潰瘍性結腸炎 (ulcerative colitis)、小腸損害 (small intestine damage) 或短腸症候群 (SBS)。任擇地或額外地，該類升糖素胜肽-2 (GLP-2) 類似物可被使用於治療及/或預防胃與腸相關病症，諸如放射性腸炎 (radiation enteritis)、傳染性或傳染後腸炎 (infectious or post-infectious enteritis) 或者肇因於毒劑 (toxic agents) 或其他的化學治療劑 (chemotherapeutic agents) 的小腸損害。在這個情況下，利用該 GLP-2 類似物的治療可選擇性地被組合以一或多種抗癌治療法 (anti-cancer therapies)，而因此可包括對該病患投藥一或多種化學治療劑或以放射療法來治療該病患。

【0013】 在又一個方面，本發明提供一種類升糖素胜肽-2 (GLP-2) 類似物，其係用於一治療及/或預防在一人類病患中之化學療法或放射治療 (radiation treatment) 之一副作用 (side effect) 的方法，其中該 GLP-2 類似物係以下列化學式來表示：



-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-
Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²

其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R2是NH₂或OH；以及

Z1和Z2獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該GLP-2類似物。

【0014】在又一個方面，本發明提供一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物，其係用於一增加一人類病患之腸道的縱向生長的方法，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：

R¹-Z¹-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11
-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-
Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²

其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

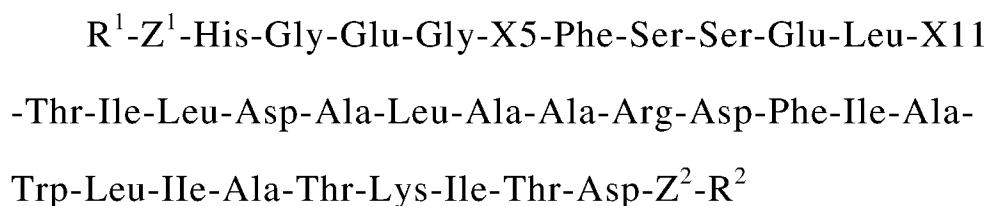
Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該GLP-2類似物。

【0015】在又一個方面，本發明提供一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物，其係用於一治療一接受腸胃外支持(PS)方案之人類個體(subject)的短腸症候群(SBS)的方法，該方法包括：

(i)對該個體投藥一種由下列化學式所示之GLP-2類似物：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z1和Z2獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

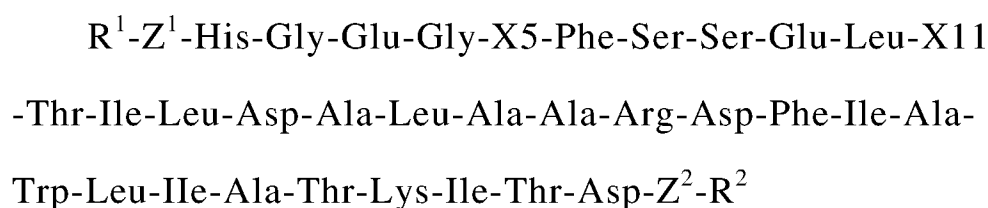
其中該GLP-2類似物係每週投藥一次或兩次歷經一段足以延長(lengthen)該個體的小腸以及改善小腸功能的時間；

(ii)在步驟(i)之後，因應被改善的小腸功能來降低該腸胃外支持(PS)方案之一頻率(frequency)或容積；以及

(iii)因應該個體由於小腸進一步縱向生長而顯示出之隨著時間改善的功能，來選擇性地重複步驟(i)和(ii)。

【0016】在又一個方面，本發明提供一種用於治療一接受腸胃外支持(PS)方案的人類個體之短腸症候群(SBS)的方法，該方法包括：

(i) 對該個體投藥一由下列化學式所示之GLP-2類似物：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R2是NH₂或OH；以及

Z1和Z2獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該GLP-2類似物被每週投藥一次或兩次歷經一段足以延長該個體的小腸以及改善小腸功能的時間；

(ii) 在步驟(i)之後，因應被改善的小腸功能來降低該腸胃外支持(PS)方案的頻率或容積；以及

(iii) 因應該個體顯示持續地被改善的小腸功能，來選擇性地重複步驟(i)和(ii)。

【0017】作為實施例，該GLP-2類似物被投藥給該個體的治療期間(treatment period)可為從18至150週，例如從18至100週，或者從18至52週。但是，在該SBS是一種慢性病況(chronic condition)的其他情況下，病患就他們的餘生而言可能都需要治療。

【0018】在本案的上下文中，術語「腸胃外支持」或「PS」包含對接受GLP-2療法的個體提供營養素(nutrients)及/或流體(fluids)以作為對該個體提供他們需要但是因為他們的病況而不能完全吸收的營養素及/或流體之一手段。要測定出提供給接受GLP-2療法之患有SBS的個體之PS的量或容積是一項挑戰，因為如果PS容積如果沒有以一及時而且適當的方式來做調整，病患可能經驗到流體超載(fluid overload)、處於脫水(dehydration)的風險之下，而且對該療法可能不能達到最理想的臨床反應。這是更加複

雜的，因為一個體所需要的PS容積，端視其對GLP-2療法的反應，典型地將會在該療法的療程期間當中變化。典型地，當GLP-2療法進展之時，該個體所需要的PS容積之量的評估係取決於該療法已持續了多久以及個別的病患對其的反應性(responsiveness)。有鑒於本發明，可以在GLP-2療法的最初數天之內來進行PS容積之一初始評估，並接而在第一個月的期間當中進行每週評估，在接下來的1-3個月內進行每個月評估，以及之後每3-6個月進行一次評估直到該治療被終結(concluded)。這是重要的，因為個體可能經驗到對GLP-2療法之一快速的初始反應，例如改善小腸的功能，甚至在腸道長度之任何增加被觀察到之前。這接而使得PS容積得以被縮減，因而避免了副作用(諸如流體超載)之風險。

【0019】於是，在上述方法中，步驟(ii)可包含下列之步驟：(a) 在治療中的那時間點測定該個體所需要的PS容積，(b)將其與一個在使用GLP-2類似物之療法的開始之時所測定的基線(baseline)PS體積進行比較，以及(c)在該個體顯示經改善的小腸功能時降低PS的頻率或容積。選擇性地，步驟(ii)中的腸胃外支持(PS)的頻率或容積之降低可使用下面所述的演算法來予以執行。

【0020】作為病患所需要的腸胃外支持之量以及腸道功能的改善程度之間的關係之例證，目前咸信：小腸長度增加40%將會導致小腸的功能或吸收能力(absorptive capacity)至少再10%的改善。一般而言，根據本發明的

GLP-2療法導致改善的小腸功能或吸收能力為至少10%，較佳為至少20%，更佳為至少30%，更佳為至少40%，以及最佳為至少50%。額外地或任擇地，腸胃外支持隨著GLP-2療法之療程的降低量為至少10%，更佳為至少20%，更佳為至少30%，更佳為至少40%，以及最佳為至少50%。在一個較佳具體例中，腸胃外支持的降低為至少20%。

【0021】在又一個相關的方面，本發明解決了當開始GLP-2療法之時病患和醫師所面臨的挑戰之一，亦即被提供給該病患之腸胃外支持(PS)的之適當而且個別化的調整(individualized adjustment)。這是重要的，因為如果該PS容積沒有以一及時而且適當的方式來予以調整，病患可能經驗到流體超載、脫水的風險，而且可能不能以該療法來達到最理想的臨床反應。

【0022】舉例而言，在一採用該GLP-2類似物替度魯肽的先前24-週治療第三期研究中，如果尿量(urine output)從基線增加至少10%，將腸胃外營養容積(parenteral nutrition volume)每個月降低10%的嘗試係在治療開始之後最早在第4週被完成。在這個研究之中有許多病患蒙受流體超載並且戒酒(stopped drinking)(Jeppesen et al. 2011, Gut 2011; 60:902-914)。在一個後續的第三期研究(follow-up phase 3 study)[一個SBS病患被給予皮下替度魯肽(subcutaneous teduglutide)的24-週研究](Jeppesen et

al. 2012, *Gastroenterology* 2012; 143:1473-1481)中，在兩週的治療之後，如果尿量從基線增加至少10%，操作指南(protocol)允許腸胃外支持容積之一降低至至少10%，但不高於30%。但是，在這個研究中，病患蒙受流體超載，特別是在該治療的開始之時。

【0023】於是，在這方面，本發明能夠實現改變的PS流體需要(altered fluid needs)之早期評估(early assessment)(例如，在開始GLP-2療法的數天之內)以及提供用於調整GLP-2療法之一療程當中的PS容積之演算法。那些熟習本領域技術者將會理解到：使用該演算法來調整PS容積的這個方法對於每個病患提供一種PS容積的個人化調整(personalised adjustment)。本發明的這個方面可應用於使用此處所揭示的GLP-2類似物或使用本領域其他地方已知的GLP-2類似物(諸如替度魯肽)之GLP-2療法。

【0024】於是，在又一個方面，本發明提供一種用以調整一人類個體之腸胃外支持(PS)容積的方法，該人類個體每週接受一量或容積的PS，該方法包括使用一個演算法來計算一個新的PS容積，其中供一週用的一PS容積係藉由從當前腸胃外支持的每週容積減去7倍的每日尿量(urine volume)相對於一基線容積(baseline volume)(亦即在GLP-2療法開始時的PS容積)的絕對增加量(absolute increase)來計算，以為該個體提供該新的PS容積。因此，供該個體用的該新的PS容積(每週)等於當前的PS容積(每週)減7×每日尿量相對於該基線容積的絕

對增加量。

【0025】 在又一個方面，本發明提供一種為一接受GLP-2療法的人類個體來測定一腸胃外支持(PS)容積的方法，該方法包括：

選擇性地在GLP-2療法開始之時測定一基線每日尿量(baseline daily urine volume)；

根據一個當前的PS容積(每週)以及一個每日尿量[例如來自一個門診(physician visit)]使用一演算法來為該個體計算供下一週用的一新的PS容積(每週)，其中供該個體用的該新的PS容積(每週)等於當前的PS容積(每週)-7×每日尿量相對於該基線容積的絕對增加量。

【0026】 在某些情況下，如果該每日尿量要比基線尿量(baseline urine volume)至少高10%，該計算步驟被進行。這個方法可包括用以測定供應用於使用該演算法來計算該新的PS容積(每週)的該當前的PS容積(每週)之額外步驟。

【0027】 將會被瞭解的是：該方法可進一步包括將PS容積投藥給該個體的步驟。再者，該方法可被重複，例如每週、每個月或在門診之時，使該PS容積能夠因應該個體顯示出持續改善的小腸功能而被降低。在一個具體例子中，該PS容積的調整導致一尿量為至少800 ml/天(24小時)，諸如至少1000 ml/天(24小時)或更多。這個方法之一特別的優點是：治療的效果及PS容積之後繼的調整可在該GLP-2療法中很早進行，例如在治療的最初數天之

內，這相較於先前技術方法明顯地要更快。舉例而言，根據本發明，個體可以進行一個0-4週的最佳化，繼之以一個2-4週的安定化階段(stabilization phase)。用於PS容積降低的演算法可以根據在48小時期間當中被測量的尿量之變化。

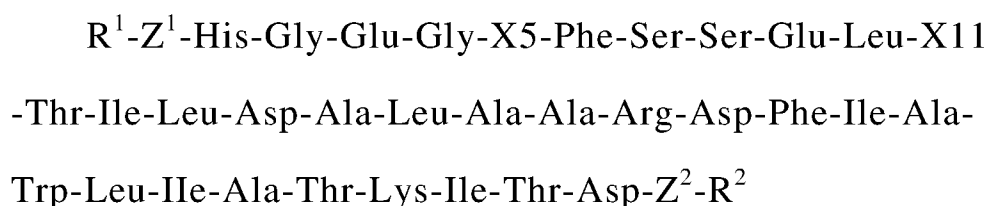
【0028】在本發明的這個方面之某些具體例中，該GLP-2療法可以包括投予一個由此處所揭露的化學式所示之GLP-2類似物，特別是使用這些GLP-2類似物的實施例。在一個較佳具體例中，該GLP-2類似物是ZP1848。

【0029】較佳地，該方法包括測定該基線容積及/或測定該每日尿量的初始步驟。該方法的某些或全部的步驟可在被該個體所接受的該GLP-2療法的療程期間當中被重複。較佳地，在PS容積調整中的第一次評估以及變化的測定係在該GLP-2療法的早期被完成，諸如在該GLP-2療法開始之後的數天，諸如在該GLP-2療法開始之後的第2、3、4、5、6、7天。較佳地，介於用以測定PS容積調節中之變化的重複試驗(repeat testing)之間的時間起初為每週的以及後來為大約1到3個月。舉例而言，在一個具體例中，該方法可在使用該GLP-2類似物的治療開始之後的第1、2、4、8以及12週被使用，因應治療的效果來調整該PS容積。每週被投藥的PS容積應在使用該GLP-2類似物(例如杰帕魯肽)的治療全程當中予以監測和調整俾以避免流體超載。一般而言，當腸道的吸收能力在使用該GLP-2類似物的治療後增高之時，典型地透過小腸的伸長(elongation)或

增厚(thickening)，該PS容積可被減少，以避免流體超載以及改善病患的治療需求(treatment needs)。

【0030】可使用本發明的GLP-2類似物來予以治療或者該等GLP-2類似物對其等而言可能在預防上(prophylactically)或治療上會是有用的其他病況包含：放射性腸炎、傳染性或傳染後腸炎以及肇因於毒劑或其他的化學治療劑的小腸損害。這可能需要一個化學療法或放射療法的療程之前、同時地(concurrently)或之後投藥該GLP-2類似物俾以降低化學療法的副作用，諸如腹瀉(diarrhoea)、腹部痙攣(abdominal cramping)和嘔吐(vomiting)，以及降低由該化學療法或放射療法所造成的腸道上皮之後續的結構和功能損害。較佳地，根據本發明的GLP-2類似物之投藥係在化學療法或放射循環(radiation cycle)的前1、2、3、4、5、6或7天被開始(initiated)。較佳地，根據本發明的GLP-2類似物之投藥係在使用化學療法或放射循環的治療開始之前或同一天被開始並且隨後每週一次或兩次。

【0031】在又一個方面，本發明提供一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物於製造一藥劑的用途，該藥劑係用於治療及/或預防在一人類病患中之一胃與腸相關病症，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R^1 是氫、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

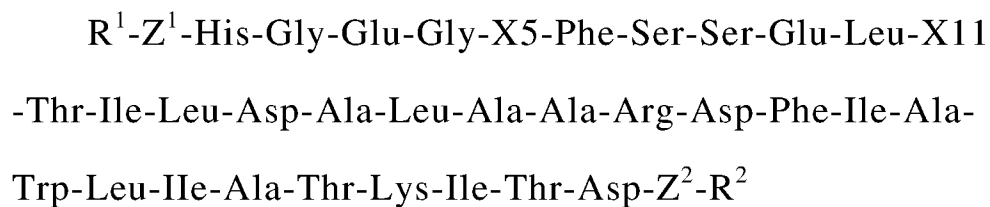
R^2 是 NH_2 或OH；以及

Z^1 和 Z^2 獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該GLP-2類似物。

【0032】在又一個方面，本發明提供一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物於製造一藥劑的用途，該藥劑係用於治療和/或預防在一人類病患中之化學療法或放射療法的一副作用，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R^1 是氫、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

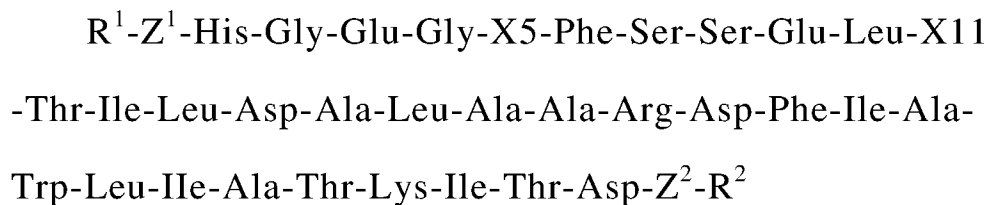
R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該GLP-2類似物。

【0033】 在又一個方面，本發明提供一種用於治療及/或預防一人類病患之一胃與腸相關病症的方法，該方法包括對該病患投予一治療有效量(therapeutically effective amount)之由下列化學式所示之類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

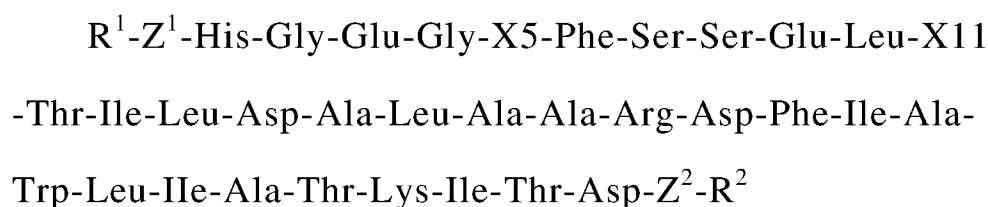
R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該 GLP-2 類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該 GLP-2 類似物。

【0034】 在又一個方面，本發明提供一種用於治療及/或預防化學療法或放射療法在一人類病患之一副作用的方法，該方法包括對該病患投予一治療有效量之由下列化學式所示之類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物：



其中：

R^1 是氫、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

$X5$ 是 Ser 或 Thr；

$X11$ 是 Ala 或 Ser；

R^2 是 NH_2 或 OH ；以及

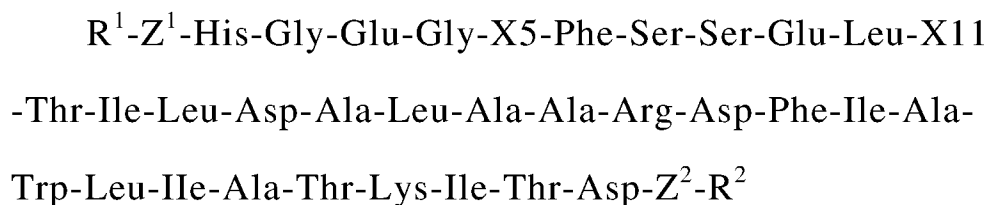
Z^1 和 Z^2 獨立地為不存在或為一具有 1-6 個 Lys 胺基酸單元的胜肽序列；

或該 GLP-2 類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該 GLP-2 類似物。

【0035】 在又一個方面，本發明提供一種類升糖素

胜肽-2(GLP-2)類似物於製造一藥劑的用途，該藥劑係用於增加一人類病患之腸道的縱向生長，其中該類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R^1 是氫、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

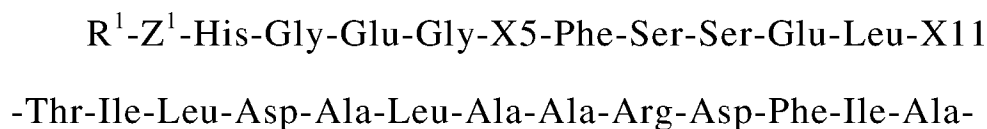
R^2 是 NH_2 或OH；以及

Z^1 和 Z^2 獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該GLP-2類似物。

【0036】在又一個方面，本發明提供一種用於增加一人類病患的腸道之縱向生長的方法，該方法包括對該病患投予一治療有效量之由下列化學式所示之類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物：



Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²

其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該GLP-2類似物。

【0037】 在本發明的所有方面，用於投予該類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的方法選擇性地包括對該病患投予數個劑量的該GLP-2類似物，其中該等劑量在時間上係以一週或半週來予以分開。在某些情況下，可能希望將一總劑量(total dose)分成數個(例如兩個或三個)分開的劑量(separate doses)，例如用於投藥在間隔分開的注射部位(spaced apart injection sites)，例如將該等注射部位間隔分開至少5 cm。

【0038】 較佳地，依據本發明被使用的該等GLP-2類似物的劑量係落在每位病患每週一次或兩次的0.5 mg和25 mg[包括這兩者在內(inclusive)]之間的範圍內，選擇性地落在

每位病患每週一次或兩次的1 mg和20 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的1 mg和10 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的2 mg和7 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的5 mg和7 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，或選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的2 mg和5 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內。在一個具體例中，依據本發明被使用的該等GLP-2類似物的劑量是每位病患每週一次或兩次的10 mg (包括在內)。在一個治療的療程中，該病患所服用的劑量可根據來自醫師的指示而為相同的或不相同的。

【0039】較佳地，該等類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物係藉由注射投予給病患，最典型地是藉由皮下注射(subcutaneous injection)或肌肉注射(intramuscular injection)。在某些較佳具體例中，該GLP-2類似物可使用一注射筆投予，這允許病患自我投予(self-administer)該類似物。在某些方面，該GLP-2類似物的投予導致一皮下緩釋劑型的形成，該GLP-2類似物或其代謝物從該皮下緩釋劑型被釋放。不希望被任何特定的解釋所束縛，該皮下緩釋劑型可經由依據本發明投予的該等GLP-2類似物[特別是當該等類似物包含有一個離胺酸末端(亦即一個Z1基團及/或一個Z2基團)]的相互作用、經由該等類似物與在皮下腔室中的玻尿酸之一反應而形成。

【0040】在本發明的某些具體例中，在上述化學式

之中，X5是Thr及/或X11是Ala。這些類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的實施例包含：

- ZP1848 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK
KKKKK-NH₂(序列辨識編號：1)
- ZP2949 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK
KK-OH (序列辨識編號：2)
- ZP2711 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK
K-OH (序列辨識編號：3)
- ZP2469 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-
OH (序列辨識編號：4)
- ZP1857 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-N
H₂(序列辨識編號：5)
- ZP2530 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-O
H (序列辨識編號：6)

【0041】在本發明的某些具體例中，在上述化學式之中，X5是Ser及/或X11是Ser。這些類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物的實施例包含：

- ZP1846 H-HGEGSFSELSTILDALAARDFIAWLIATKI
TDKKKKKK-NH₂(序列辨識編號：7)
- ZP1855 H-HGEGSFSELSTILDALAARDFIAWLIATKI
TD-NH₂(序列辨識編號：8)
- ZP2242 H-HGEGSFSELSTILDALAARDFIAWLIATKI
TDK-OH (序列辨識編號：9)

【0042】本發明的具體例現在將藉由實施例而非限制來予以詳述。但是，基於本案揭露內容，本發明的各種不同的其他方面以及具體例對於那些熟習本領域技術者而言將會是明顯可知的。

【0043】「及/或」當在此被使用之時係要被視為兩個

指定特徵或組件(specified features or components)的每一者在有或無另一者之下的特定揭露內容 (specific disclosure)。舉例而言，「A及/或B」係要被視為是(i) A、(ii) B以及(iii) A和B的每一者的特定揭露內容，就如同每一者為在此被個別地陳述。

【0044】除非上下文另有指定，被陳述於上面的特徵之描述和定義不受限於本發明的任何特定的方面或具體例，而且同樣適用於被描述於此的所有方面和具體例。

【0045】發明的詳細說明
定義

除非另有指定，下列定義係就被使用於上面的發明說明內容中的特定術語而予以提供的。

【0046】在整個發明的詳細說明與申請專利範圍中，用在天然胺基酸上的傳統單個字母代碼(one-letter code)與三個字母代碼(three-letter code)被使用。在本發明的胜肽中的所有胺基酸殘基較佳地為L-型(L-configuration)。但是，D-型(D-configuration)胺基酸可能也是存在的。

【0047】本發明的較佳化合物具有至少一種GLP-2生物活性，特別是在導致腸道的生長上。這可以藉由活體試驗(*in vivo* assays)來予以評估，例如就如同實施例中所描述的，其中在一試驗動物(test animal)已被處理以或被曝露於一種GLP-2類似物之後，測定腸道或其一部分之質量。

【0048】相較於天然的GLP-2以及如上面所界定的，本發明的GLP-2類似物具有一或多個胺基酸取代、刪除、倒置(inversions)或加入。這個定義亦包含同義術語(synonym terms) GLP-2模擬物(mimetics)及/或GLP-2促效劑。再者，本發明的類似物可在其胺基酸側基(side groups)、 α -碳原子、末端胺基基團或末端羧酸基團之一者或多者額外地具有化學修飾。一化學修飾可包含但不限於：加入化學部分(chemical moieties)、產生新鍵結以及移除化學部分。位在胺基酸側基處的修飾包含但不限於：離胺酸 ϵ -胺基基團的醯化，精胺酸、組胺酸或離胺酸的N-烷基化(N-alkylation)，麩胺酸或天冬胺酸羧酸基團的烷基化，以及麩醯胺或天冬醯胺的脫醯胺作用(deamidation)。末端胺基基團的修飾包含但不限於：去胺基(des-amino)、N-低級烷基(N-lower alkyl)、N-二-低級烷基(N-di-lower alkyl)和N-醯基(N-acyl)修飾。末端羧酸基團的修飾包含但不限於：醯胺(amide)、低級烷基醯胺(lower alkyl amide)、二烷基醯胺(dialkyl amide)和低級烷基酯(lower alkyl ester)修飾。較佳地在此低級烷基是C₁-C₄烷基。再者，一或多個側基或末端基團可為熟習本領域技術的胜肽化學家(peptide chemist)所知曉的保護基團(protective groups)所保護。一胺基酸的 α -碳可被單-或二-甲基化(mono- or di-methylated)。

【0049】須予以瞭解的是：本發明的胜肽亦可呈一鹽類或其他衍生物的形式而被提供。鹽類包含藥學上可接

受的鹽類，諸如酸加成鹽類(acid addition salts)以及鹼性鹽類(basic salts)。酸加成鹽類的實施例包含氫氯酸鹽(hydrochloride salts)、檸檬酸鹽(citrate salts)和醋酸鹽(acetate salts)。鹼性鹽類的實施例包含當中的陽離子是選自於下列的鹽類：鹼金屬，諸如鈉和鉀；鹼土金屬，諸如鈣；以及銨離子 $^+N(R^3)_3(R^4)$ ，其中 R^3 和 R^4 獨立地表示被選擇性地取代的 C_{1-6} 烷基、被選擇性地取代的 C_{2-6} 烯基、被選擇性地取代的芳基或被選擇性地取代的雜芳基。藥學上可接受的鹽類之其他實施例被描述於「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 17th edition. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985以及其更新版本還有「製藥技術百科全書(Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology)」之中。

【0050】本發明的GLP-2類似物之其他衍生物包含帶有金屬離子(諸如 Mn^{2+} 和 Zn^{2+})的配位錯合物(coordination complexes)、酯(esters)[諸如活體內可水解的酯(*in vivo* hydrolysable esters)]、自由酸或鹼(free acids or bases)、水合物(hydrates)、前驅藥(prodrugs)或脂質(lipids)。酯可以使用本技藝領域中已知的技術而被形成於化合物中所存在的羥基(hydroxyl)或羧酸基團以及一合適的羧酸或醇反應夥伴(reaction partner)之間。作為本案化合物之前驅藥的衍生物在活體內或活體外可轉化(convertible)成為本案化合物之中的一者。典型地，化合物的生物活性之至少一者在該化合物的前驅藥形式中將會被降低，並可藉由該前

驅藥的轉化(*conversion*)以釋放出該化合物或其一個代謝物而被活化。前驅藥的實施例包含保護基團的使用，該保護基團可就地(*in situ*)被移除而釋放出有活性的化合物或者用來抑制藥物在活體內的清除率。

【0051】 Z^1 和 Z^2 係獨立地存在及/或不存在，或為一個具有1-6個Lys胺基酸單元(亦即1、2、3、4、5或6個Lys殘基)的胜肽序列。該等Lys殘基可具有D-型或L-型，但具有一L-型。特別被偏好的序列Z為具有4、5或6個連續的(*consecutive*)離胺酸殘基(而且特別是6個連續的離胺酸殘基)的序列。示範性序列Z被顯示於WO 01/04156中。在某些情況下， Z^1 是不存在的。在某些情況下， Z^2 係存在的或不存在的。

藥學組成物與投藥

【0052】 本發明的GLP-2類似物，或其鹽類或衍生物，可被配製成為供儲存或投藥而被製備的藥學組成物，且該組成物包含有一治療有效量的本發明之一GLP-2類似物，或其鹽類或衍生物，位於一藥學上可接受的載體內。根據本發明的給藥方案，該等GLP-2類似物被投予給病患，例如一人類病患，每週一次或兩次。因此，根據本發明的投藥療程(*course*)可能需要對一病患投予一個療程的劑量，在時間上係以2天、2.5天、3天、3.5天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天來予以分開，而且較佳地係以3天、4天、5天、6天、7天或8天的時間來予以分開。在某些特別的情況下，本發明可能

需要對一病患投予一個固定劑量，例如10 mg，每週一次或兩次。

【0053】本發明之一化合物的治療有效量將會視投藥的途徑、正被治療的哺乳動物的類型以及在考量中的特定哺乳動物之身體特徵而定。這些因素以及其等用來測定這個量的關係是醫學領域中技術熟練的開業者所詳知的。這個量以及投藥的方法可被客製化以達到最理想的功效俾以將該胜肽遞送至大腸，但將會視那些熟習醫學領域技術之人士所詳知的諸如體重(weight)、飲食(diet)、同時使用的藥品(concurrent medication)的因素以及其他因素而定。

【0054】落在本發明之內的是要提供一種藥學組成物，其中該GLP-2類似物或其一鹽類係呈一能有效治療或預防胃與腸相關病症或誘導腸道的縱向生長之量而存在。

【0055】本發明化合物之具有一酸性部分(acidic moiety)的藥學上可接受的鹽類可以使用有機與無機鹼(organic and inorganic bases)來予以形成。利用鹼而被形成之合適的鹽類包含：金屬鹽類，諸如鹼金屬或鹼土金屬鹽類，例如鈉、鉀或鎂鹽；氨鹽以及有機胺鹽(organic amine salts)，諸如那些利用嗎啉(morpholine)、硫代嗎啉(thiomorpholine)、哌啶、吡咯啶(pyrrolidine)、一種單-、二-或三-低級烷基胺(mono-, di- or tri-lower alkylamine)[例如乙基-三級丁基-(ethyl-tert-butyl-)、二乙基-(diethyl-)、二異丙基-(diisopropyl-)、三乙基-(triethyl-)、三丁基(tributyl-)或二甲基丙基胺(dimethylpropylamine)]或一種單

-、二-或三-羥基低級烷基胺(mono-, di- or trihydroxy lower alkylamine)[例如單-、二-或三-乙醇胺(mono-, di- or triethanolamine)]而被形成者。內鹽(internal salts)亦可被形成。同樣地，當本發明之一化合物含有一鹼性部分(basic moiety)時，鹽類可使用有機與無機酸(organic and inorganic acids)來予以形成。舉例而言，鹽類可從下列之酸而被形成：醋酸(acetic acid)、丙酸(propanoic acid)、乳酸(lactic acid)、檸檬酸(citric acid)、酒石酸(tartaric acid)、琥珀酸(succinic acid)、反丁烯二酸(fumaric acid)、順丁烯二酸(maleic acid)、丙二酸(malonic acid)、苦杏仁酸(mandelic acid)、蘋果酸(malic acid)、酞酸(phthalic acid)、氫氯酸(hydrochloric acid)、氫溴酸(hydrobromic acid)、磷酸(phosphoric acid)、硝酸(nitric acid)、硫酸(sulfuric acid)、甲磺酸(methanesulfonic acid)、萘磺酸(naphthalenesulfonic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、對甲苯磺酸(toluenesulfonic acid)和樟腦磺酸(camphorsulfonic acid)還有其他已知的藥學上可接受的酸。亦可利用胺基酸[諸如離胺酸、甘胺酸(glycine)或苯丙胺酸(phenylalanine)]來形成胺基酸加成鹽(amino acid addition salts)。

【0056】對於一熟習醫學領域技術的人員明顯可知的是，本發明的胜肽或藥學組成物之一「治療有效量」將會視下列而定：年齡、體重與被治療的哺乳動物物種，所用的特定化合物，特定的投藥模式與所欲的效用，以及治療適應症(therapeutic indication)。因為這些因素以及其等用

來測定這個量的關係已被詳知於醫學領域中，治療有效劑量位準(therapeutically effective dosage levels)之測定、要達成預防及/或治療此處所述的腸與胃相關病症還有此處所揭示的其他醫療適應症(medical indications)之所欲結果而需要的量、要誘導腸道的縱向生長而需要的量，將會是落在熟習本領域技術之人士的範疇內。

【0057】如此處所使用的，「一治療有效量」是一個會降低一給定病況或病變(a given condition or pathology)之症狀(symptoms)的量，而且較佳地將一帶有該病況或病變的個體(individual)之生理反應(physiological responses)正常化(normalizes)。症狀的降低或生理反應的正常化(normalization)可使用本領域中的例行方法來予以測定而且可隨一可以使用本領域常規方法確定而變化。在一個方面，一或多種GLP-2類似物或含有該一或多種GLP-2類似物的藥學組成物之一治療有效量，係一個將一可測量的生理參數恢復至與在無該病況或病變之一個體中之該參數的數值基本上相同(較佳至在該數值的+30%之內，更佳至在該數值的+20%之內，以及又更佳至在該數值的10%之內)的量。

【0058】在本發明的一個具體例中，係在較低的劑量位準來開始本發明的化合物或藥學組成物之投予，隨後劑量位準被增高直到預防/治療相關的醫療適應症(諸如腸與胃相關病症或增加的腸道之縱向生長)之所欲效用被達成。這會定義一個治療有效量。不論是單獨或為一藥學組

成物的部分，根據本發明被使用的GLP-2類似物之劑量典型地係落在每位病患每週一次或兩次的0.5 mg和25 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的1 mg和20 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的1 mg和10 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的2 mg和7 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的5 mg和7 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，或選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的2 mg和5 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內。在一個具體例中，依據本發明使用的該等GLP-2類似物之一治療有效劑量是每位病患每週一次或兩次的大約10 mg。但是，如果一個根據此處的揭露內容之替代給藥方案被選擇的話，熟習本領域技術之人士將能夠這些劑量。

【0059】 在本發明有關於達成增加腸道之縱向生長的方面，較佳地使用本發明的GLP-2類似物之治療相較於對照組使腸道生長增加了至少30%，更佳為相較於對照組增加了至少40%，以及最佳為相較於對照組增加了至少50%。通常較佳的是：縱向生長的增加會伴隨著在某種程度上的吸收能力之增高，即使在治療已停止之後亦然。在需要得到經增加的腸道縱向生長的人類病患[諸如患有短腸症候群(SBS)的病患]之治療中，通常該治療會持續至少1至3年，而且可能選擇性地需要每週一次或兩次的治

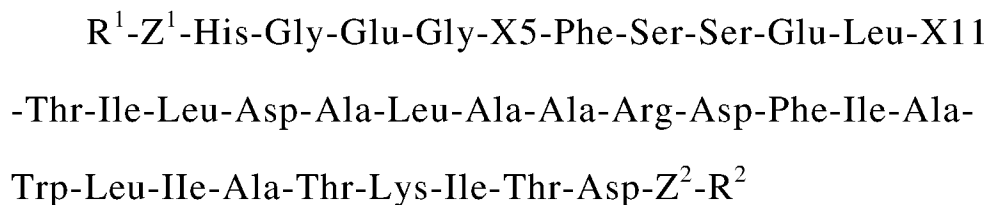
療或者根據此處所述的本發明之治療方案的另外一者。

【0060】患有SBS的人類病患之類別包含具有SBS-腸道衰竭(SBS-intestinal failure, SBS-IF)的病患以及位在具有SBS-腸功能不全(SBS-intestinal insufficiency, SBS-II)和SBS-腸道衰竭(SBS-IF)之間的界線上的病患。在某些情況下，具有SBS-腸道衰竭(SBS-IF)的病患當他們係取決於腸胃外支持之時亦被稱為SBS-PS，而具有SBS-腸功能不全(SBS-II)的病患如果他們不是取決於腸胃外支持之時亦被稱為SBS非-PS (SBS non-PS)。

【0061】患有SBS的病患類型之範圍被回顧於Jeppensen, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(1), 8S-13S, May 2014, doi: 10.1177/0148607114520994。SBS病患類型之進一步劃分可以根據被描述於Schwartz *et al.*, *Clinical and Translational Gastroenterology* (2016) 7, e142; doi:10.1038/ctg.2015.69中的方式來進行。這將SBS病患分成早期反應者(early responders)以及晚期/緩慢反應者(late/slow responders)。不為理論所束縛，本案發明人相信：早期反應者為在使用一種GLP-2類似物的治療上展現出，除了其他效果之外，一由小腸的寬度/直徑之一增加所造成之早期效果的病患，而晚期/緩慢反應者為大多數或首次而受益於使用一種GLP-2類似物的治療(造成小腸長度的增加)之病患。關於一個體為一早期或一晚期反應者之測定可被用來測定使用該GLP-2類似物的治療方案之期間、任何要降低腸胃外支持的臨床決定(clinical decision)之時機(timing)以及介

於要測定是否可以降低腸胃外支持的試驗之間的時間隔(interval)。於是，在一個具體例中，該病患是一晚期或緩慢反應者。小腸的長度可以藉由例如電腦斷層掃描(computed tomography scan, CT scan)、核磁共振造影(magnetic resonance imaging, MRI)、組織學(histology)、腹腔鏡(laparoscopic)或本技術領域中已知的其他測量或技術來予以測量。

【0062】在又一個方面中，本發明提供一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物，其係用於一治療及/或預防一具有SBS-腸功能不全(SBS-II)之病患的方法，其中該治療防止或延緩(delays) SBS-腸道衰竭(SBS-IF)的發展，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R^1 是氫、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

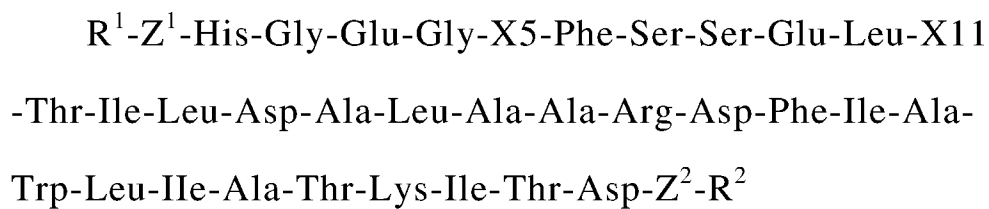
R^2 是 NH_2 或OH；以及

Z^1 和 Z^2 獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物。

【0063】在某些具體例中，該方法可包括對該病患每週投予該GLP-2類似物一次或兩次及/或根據此處所述的其他治療方案之任何一者。

【0064】在其他相關的方面中，本發明提供一種由下列化學式所示之GLP-2類似物於製造一藥劑的用途，該藥劑係用於治療及/或預防一具有SBS-腸功能不全(SBS-II)的病患，其中該治療防止或延緩SBS-腸道衰竭(SBS-IF)的發展：



其中：

R^1 是氫、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

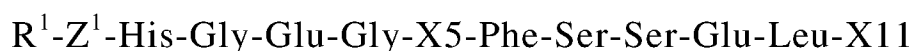
X11是Ala或Ser；

R^2 是 NH_2 或OH；以及

Z^1 和 Z^2 獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物。

【0065】在其他相關的方面中，本發明提供一種用於治療及/或預防一具有SBS-腸功能不全的病患之方法，其中該方法防止或延緩SBS-腸道衰竭的發展，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：



-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-
Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z²-R²

其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基(例如甲基)、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X₅是Ser或Thr；

X₁₁是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或該GLP-2類似物之一藥學上可接受的鹽類或衍生物。

【0066】為供治療應用，被選擇的GLP-2類似物係以一種藥學上可接受的而且適合於藉由所選擇的投藥途徑來遞送該胜肽的載體來予以配製。為了本發明之目的，週邊腸胃外途徑(peripheral parenteral routes)包含靜脈內(intravenous)、肌肉內(intramuscular)、皮下(subcutaneous)以及腹膜內(intraperitoneal)途徑的投藥。在一個具體例中，該投藥途徑是皮下途徑或皮下投藥。本發明的藥學組成物包含有本發明之一GLP-2類似物或其一藥學上可接受的鹽類或衍生物以及一藥學上可接受的載體。合適的藥學上可接受的載體為那些在傳統上與以胜肽為基礎的藥物(peptide-based drugs)來予以使用者，諸如稀釋劑(diluents)、賦形劑(excipients)以及類似之物。供治療應用之藥學上可接受的載體被詳知於製藥技藝中，而且被描述

於例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)中。舉例而言，處在略為酸性或生理pH值(slightly acidic or physiological pH)之下的無菌生理鹽水(sterile saline)和磷酸鹽緩衝生理鹽水(phosphate-buffered saline)可被使用。pH緩衝劑可為磷酸鹽、檸檬酸鹽、醋酸鹽、三(羥甲基)胺基甲烷[tris(hydroxymethyl)aminomethane, TRIS]、N-三(羥甲基)胺基-3-胺基丙烷磺酸(N-tris(hydroxymethyl)methyl-3-aminopropanesulphonic acid, TAPS)、碳酸氫銨(ammonium bicarbonate)、二乙醇胺(diethanolamine)、組胺酸(其是一較佳的緩衝劑)、精胺酸(arginine)、離胺酸或醋酸鹽，或此等的混合物(mixtures)。較佳的緩衝範圍(buffer ranges)是pH 4-8、pH 6.5-8，更佳為pH 7-7.5。防腐劑(preservatives) [諸如對-、間-和鄰-甲酚(para, meta, and ortho-cresol)，對羥苄酸甲酯和對羥苄酸丙酯(methyl- and propylparaben)，苯酚(phenol)，苄醇(benzyl alcohol)，苯甲酸鈉(sodium benzoate)，苯甲酸(benzoic acid)，苯甲酸苄酯(benzyl-benzoate)，山梨酸(sorbic acid)，丙酸(propanoic acid)，對羥基苯甲酸的酯類(esters of p-hydroxybenzoic acid)]可被提供於該藥學組成物內。防止氧化(oxidation)、脫醯胺(deamidation)、異構化(isomerisation)、消旋化(racemisation)、環化(cyclisation)、胜肽水解(peptide hydrolysis)的安定劑(stabilizers)，諸如例如抗壞血酸(ascorbic acid)、甲硫胺酸(methionine)、色胺酸

(tryptophane)、乙二胺四乙酸(EDTA)、天冬醯胺、離胺酸、精胺酸、麩醯胺和甘胺酸，可被提供於該藥學組成物內。防止聚集(aggregation)、纖維化(fibrillation)和沉澱(precipitation)的安定劑，諸如十二基硫酸鈉(sodium dodecyl sulphate)、聚乙二醇(polyethylene glycol)、羧甲基纖維素(carboxymethyl cellulose)、環糊精(cyclodextrine)，可被提供於該藥學組成物內。用於安定化(solubilization)或防止聚集的有機改質劑(organic modifiers)，諸如乙醇(ethanol)、醋酸(acetic acid)或醋酸鹽(acetate)或此等的鹽類，可被提供於該藥學組成物內。等滲壓生成劑(isotonicity makers)，諸如鹽類[例如氯化鈉(sodium chloride)]或最被偏好的碳水化合物(carbohydrates) [例如葡萄糖(dextrose)、甘露糖醇(mannitol)、乳糖(lactose)、海藻糖(trehalose)、蔗糖(sucrose)或此等的混合物]，可被提供於該藥學組成物內。

【0067】清潔劑(detergents)，諸如Tween 20、Tween 80、SDS、泊洛沙姆(poloxamers)(例如Pluronic F-68、Pluronic F-127)，可被提供於該藥學組成物內。染料(dyes)以及甚至調味劑(flavoring agents)可被提供於該藥學組成物內。在另一個具體例中，該GLP-2類似物之一藥學上可接受的酸加成鹽被提供。懸浮劑(suspending agents)可被使用。

【0068】有機改質劑[諸如乙醇、三級丁醇、2-丙醇(2-propanol)、乙醇、甘油(glycerol)、聚乙二醇]可被提供在

供一凍乾產物 (lyophilized product) 之冷凍乾燥 (lyophilization) 用的藥學配方 (pharmaceutical formulation) 中。增積劑 (bulking agents) 和等滲壓生成劑 [諸如鹽類 (例如氯化鈉)、碳水化合物 (例如葡萄糖、甘露糖醇、乳糖、海藻糖、蔗糖或此等的混合物)、胺基酸 (例如甘胺酸、麩胺酸鹽)]，或賦形劑 [諸如半胱胺酸 (cystein)、卵磷脂 (lecithin) 或人類血清白蛋白 (human serum albumin) 或此等的混合物]，可被提供在供冷凍乾燥用的藥學配方中。

【0069】 本發明的藥學組成物可如下配製和使用：供口服投藥 (oral administration) 用的錠劑 (tablets)、膠囊 (capsules) 或酏劑 (elixirs)；供直腸投藥 (rectal administration) 用的栓劑 (suppositories)；較佳為供可注射投藥 (injectable administration) 用的無菌溶液 (sterile solutions) 或無菌粉末 (sterile powder) 或懸浮液 (suspensions)；以及類似之物。投藥的劑量和方法可被客製化以達到最理想的功效，但將會視那些熟習醫學領域技術之人士所詳知的諸如體重、飲食、同時使用的藥品之因素以及其他因素而定。

【0070】 當投藥是腸胃外的，諸如靜脈內、皮下或肌肉內，可注射的藥學組成物可以呈傳統形式 (conventional forms) 來予以製備，可為水性溶液 (aqueous solutions) 或懸浮液；適合於在使用之前立即回溶 (reconstitution) 的凍乾固體形式 (lyophilized, solid forms)，或者在注射之前配於液體中的懸浮液，或者有如乳液 (emulsions)。

【0071】 供凍乾產物之回溶用的稀釋劑可為來自下

列表單之一合適的緩衝劑：水、生理鹽水、葡萄糖、甘露糖醇、乳糖、海藻糖、蔗糖、卵磷脂、白蛋白、麩胺酸鈉 (sodium glutamate)、半胱胺酸鹽酸鹽 (cysteine hydrochloride)；或注射用水(water for injection)添加有清潔劑[諸如Tween 20、Tween 80、泊洛沙姆(例如Pluronic F-68或Pluronic F-127)]、聚乙二醇及/或添加有防腐劑(諸如對-、間-和鄰-甲酚，對羥苄酸甲酯和對羥苄酸丙酯，苯酚，苄醇，苯甲酸鈉，苯甲酸，苯甲酸苄酯，山梨酸，丙酸，對羥基苯甲酸的酯類)及/或添加有一有機改質劑(諸如乙醇、醋酸、檸檬酸、乳酸或此等的鹽類)。

【0072】此外，若想要的話，該可注射的藥學組成物可含有少量(minor amounts)的無毒性輔助物質(non-toxic auxiliary substances)，諸如潤濕劑(wetting agents)或pH緩衝劑。吸收增強製劑(absorption enhancing preparations)[例如脂質體(liposomes)、清潔劑和有機酸]可被應用。

【0073】在本發明的一個具體例中，該等化合物被配製來供藉由輸注(infusion)的投藥，例如當被使用來供正在進行全部腸胃外營養療法(total parenteral nutrition therapy)的病患[例如，初生兒(neonatal)或罹患惡病體質(cachexia)或厭食(anorexia)的病患]用的液體營養補充品(liquid nutritional supplements)之時，或者藉由注射，例如皮下地、腹膜內的(intraperitoneal)或靜脈內地，而因此有如呈無菌且無熱原(pyrogen-free)的形式並且選擇性地被緩衝至生理上可接受的pH值(例如一略為酸性的或生理pH值)

之水性溶液而被應用。用於肌肉內投藥的配方可以配於植物油(plant oil)[例如芥花油(canola oil)、玉米油(corn oil)或大豆油(soy bean oil)]中的溶液或懸浮液為基礎。這些以油為基礎的配方(oil based formulations)可藉由抗氧化劑(antioxidants)[例如丁基羥基甲氧苯(butylated hydroxianisole, BHA)和二丁基羥基甲苯(butylated hydroxyl toluene, BHT)]而被安定化。

【0074】因此，本案的胜肽化合物可配於一媒液(vehicle)[諸如蒸餾水(distilled water)]內或配於生理鹽水、磷酸鹽緩衝生理鹽水、5%葡萄糖溶液或油內來投予。如果想要的話，該GLP-2類似物的溶解度(solubility)可藉由合併一溶解度增強劑(solubility enhancer)[諸如清潔劑和乳化劑(emulsifiers)]而被增強。

【0075】為供應用作為可注射劑(injectables)，水性載體或媒液可被補充以一個量的明膠(gelatin)用以在注射部位(site of injection)之處或附近來緩釋(depot)該GLP-2類似物，以供其緩慢釋放至所欲的作用部位(site of action)。替代的膠凝劑(gelling agents)，諸如玻尿酸，亦可當作緩釋劑(depot agents)來用。

【0076】在本發明的一個具體例中，該配方包含有：

- a. L-組胺酸，其被溶解於水中以獲得最終濃度係從0.5 mM至300 mM，較佳為從3至200 mM，最佳為從20至100 mM；

- b. 甘露糖醇，其被添加以獲得至多350 mM，較佳為從30至300 mM，最佳為從100 mM至230 mM；以及
- c. 醋酸，其被添加以獲得至多200 mM，較佳為從0.05至100 mM，最佳為從0.5至50 mM。

適當量的治療性化合物(therapeutic compound)被添加以獲得濃度係從1至100 mg/mL，較佳為從5至50 mg/mL，最佳為從10至30 mg/mL。pH值被調整至最終pH值係在4至8(較佳為從6.5至7.5，最佳為從6.7至7.3)之下。所形成的溶液被調整至目標重量、無菌過濾，以及分配成為適當的等分試樣(aliquots)至藥用小瓶(vials)中。該配方根據一液體產物或一凍乾產物而被進一步加工。

【0077】在本發明的另一個具體例中，該配方包含有：

- a. L-組胺酸，其被溶解於水中以獲得最終濃度係從0.5 mM至300 mM，較佳為從3至200 mM，最佳為從20至100 mM L-組胺酸；
- b. L-精胺酸，其被添加以獲得至多200 mM，較佳為從0.5至100 mM，最佳為從5 mM至50 mM；
- c. 甘露糖醇，其被添加以獲得至多350 mM，較佳為從30至300 mM，最佳為從100 mM至230 mM；以及
- d. 醋酸，其被添加以獲得至多200 mM，較佳為從0.05至100 mM，最佳為從0.5至50 mM。

適當量的治療性化合物被添加以獲得濃度係從1至100 mg/mL，較佳為從5至50 mg/mL，最佳為從10至30 mg/mL。

pH值被調整至最終pH值係在4至8（較佳為從6.5至7.5，最佳為從6.7至7.3)之下。所形成的溶液被調整至目標重量、無菌過濾，以及分配成為適當的等分試樣至藥用小瓶中。該配方根據一液體產物或一凍乾產物而被進一步加工。

【0078】在本發明的又另一個具體例中，該配方包含有：

- a. L-組胺酸，其被溶解於水中以獲得最終濃度為至多200 mM，較佳為從3至100 mM，最佳為從5至50 mM L-組胺酸；
- b. L-精胺酸，其被添加以獲得至多200 mM，較佳為從0.5至100 mM，最佳為從5 mM至50 mM；
- c. 甘露糖醇，其被添加以獲得至多350 mM，較佳為從30至300 mM，最佳為從100 mM至230 mM；以及
- d. 醋酸，其被添加以獲得至多200 mM，較佳為從0.05至100 mM，最佳為從0.5至50 mM。

適當量的治療性化合物被添加以獲得濃度係從1至100 mg/mL，較佳為從5至50 mg/mL，最佳為從10至30 mg/mL。pH值被調整至最終pH值係在4至8（較佳為從6.5至7.5，最佳為從6.7至7.3)之下。所形成的溶液被調整至目標重量、無菌過濾，以及分配成為適當的等分試樣至藥用小瓶中。該配方根據一液體產物或一凍乾產物而被進一步加工。

【0079】在本發明的又再另一個具體例中，該配方包含有：

- a. L-組胺酸，其被溶解於水中以獲得最終濃度為至多200

- mM，較佳為從0.5至100 mM，最佳為從5至50 mM L-組胺酸；以及
- b. 甘露糖醇，其被添加以獲得至多350 mM，較佳為從30至300 mM，最佳為從100 mM至230 mM。

適當量的治療性化合物被添加以獲得濃度係從1至100 mg/mL，較佳為從5至50 mg/mL，最佳為從10至30 mg/mL。pH值被調整至最終pH值係在4至8（較佳為從6.5至7.5，最佳為從6.7至7.3）之下。所形成的溶液被調整至目標重量、無菌過濾，以及分配成為適當的等分試樣至藥用小瓶中。該配方根據一液體產物或一凍乾產物而被進一步加工。

【0080】 本發明的GLP-2類似物亦可被配製成有如一緩慢釋放植入裝置(slow release implantation device)以供該GLP-2胜肽類似物之延長和持續的投藥(extended and sustained administration)。這樣的持續釋放配方(sustained release formulations)可呈一被置放在身體外部的貼劑(patch)之形式。持續釋放配方的實施例包含由生物相容性聚合物(biocompatible polymers)，諸如聚乳酸[poly(lactic acid)]、聚(乳酸-共-甘醇酸)[poly(lactic-co-glycolic acid)]、甲基纖維素(methylcellulose)、玻尿酸、唾液酸(sialic acid)、矽酸鹽(silicate)、膠原蛋白(collagen)、脂質體以及類似之物，所構成的複合物(composites)。當想要提供一局部高濃度的本發明之一GLP-2類似物之時，持續釋放配方可能是特別感興趣的。

【0081】 該GLP-2類似物可以呈一含有一腸道營養

量(intestintrophic amount)的該胜肽[呈單位劑量(unit dose)或多劑量(multi-dose)量]之無菌充填的小瓶或安瓿之形式而被使用。該小瓶或安瓿可含有該GLP-2類似物以及所欲的載體，作為一個立即投藥的配方(administration ready formulation)。任擇地，該小瓶或安瓿可含有呈一種形式的該GLP-2類似物，諸如一種適合於在一合適的載體(諸如無菌的水或磷酸鹽緩衝生理鹽水)內回溶的凍乾形式。

【0082】 本發的胜肽化合物可被單獨地使用，或組合以具有一抗發炎效用的化合物來使用。不為理論所束縛，被設想到的是：這樣的組合式治療(combination treatment)可執行(enforce)本案的胜肽類似物之有益的治療效用。

【0083】 最適合於病患治療的治療給藥與方案當然地會隨著要被治療的疾病或病況以及根據病患參數來變化。不希望被任何特定的理論所束縛，被預期的是：介於每位病患為0.1和25 mg之間的劑量以及治療之更短或更長的期間或頻率可以產生治療上有用的結果，諸如一統計上顯著的增加，特別是在小腸質量上。在某些情況下，治療方案可包含適合於防止在初始治療的中止(cessation)之後發生的組織退化(tissue regression)之維持劑量(maintenance doses)的投予。最適合於人類使用的劑量大小以及給藥方案可藉由本發明所得到的結果來予以指引，而且可在進一步的臨床試驗中予以確認。

【0084】一有效的劑量與治療操作指南(dosage and treatment protocol)可藉由傳統方式來予以測定，從實驗室動物之一低劑量開始並接而增加該劑量同時監測效果，而且有系統地變化該劑量方案。當為一給定個體(given subject)來測定一最理想的劑量之時，許多因素可被一臨床醫師(clinician)列入考量。這樣的考量是熟習本領域技術者所知曉的。

【0085】根據本發明之一GLP-2胜肽的一個人類劑量可以呈一介於大約0.01 mg/kg和100 mg/kg體重之間(諸如介於大約0.01 mg/kg和10 mg/kg體重之間，例如介於10-100 µg/kg體重之間)的劑量來予以使用。在進一步的具體例中，根據本發明之一GLP-2胜肽的一人類劑量(總劑量)可為從大約諸如每位病患介於且包括0.1 mg和25 mg、每位病患介於且包括0.5 mg和20 mg，諸如每位病患介於且包括1 mg和15 mg，諸如每位病患介於且包括1 mg和10 mg，每週一次或兩次，或是有如此處所界定的以2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天的時間來予以分開的數個劑量。在某些情況下，根據本發明的該GLP-2胜肽之一固定劑量可根據此處所揭示的一個給藥模式(dosing pattern)來予以使用，亦即無論患者體重如何，劑量相同，每週給藥一次或兩次。作為實施例，該固定劑量可為一個含有5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg或15 mg的劑量。在傳統上，一個含有10 mg的劑量可被使用。固定給藥的使用具

有增加順從性以及降低病患給藥錯誤(patient dosing errors)的風險[包含誤算(miscalculating)一要被投予之以體重為基礎的劑量(weight based dose)之風險]的優點。

醫療病況(medical conditions)

【0086】本發明的胜肽可以用作為一種藥劑(pharmaceutical agents)用於預防或治療一罹患包含食道(oesophagus)的上胃腸道(upper gastrointestinal tract)之胃腸病症(gastro-intestinal disorders)的個體，藉由投藥一有效量之如此處所述的一GLP-2類似物或其一鹽類。該等胃與腸相關病症包含：任何病因學的潰瘍(ulcers of any aetiology) [例如消化性潰瘍、藥物誘發的潰瘍、與感染或其他病原有關的潰瘍]、消化障礙、吸收不良症候群、短腸症候群、盲管症候群、炎症性腸病、乳糜瀉(例如來自於麩質誘發的腸病變或腹瀉疾病)、熱帶口炎性腹瀉、低伽瑪球蛋白血症口炎性腹瀉、腸炎、潰瘍性結腸炎、小腸損害以及化學療法誘發的腹瀉/黏膜炎(chemotherapy induced diarrhea/mucositis, CID)。

【0087】如上所述，一般而言，會從增加的小腸質量以及後繼的正常小腸粘膜結構和功能及/或正常小腸粘膜結構和功能的維持而獲益的個體為使用本案的GLP-2類似物來治療的候選者。可用GLP-2類似物予以治療的特殊病況包含各種不同形式的口炎性腹瀉，包含：乳糜瀉，其係由對來自小麥的 α -麥膠蛋白(alpha-gliadin)之一毒性反應所造成，而且可能是麩質誘發的腸病變或腹瀉疾病之

一結果，並且係以小腸絨毛的顯著喪失作為標記 (marked)；熱帶口炎性腹瀉，其係由感染所造成並且係以絨毛之部分平坦化(flattening)作為標記；低伽瑪球蛋白血症口炎性腹瀉，其通常係在患有常見變異性免疫不全症(common variable immunodeficiency)或低伽瑪球蛋白血症的病患被觀察到，並且係以絨毛高度(villus height)之顯著降低作為標記。該GLP-2類似物治療的治療功效可以藉由下列來做監測：腸道生檢(enteric biopsy)以檢查絨毛形態學、營養素吸收的生化評估、病患的增重或與這些病況有關聯的症狀之改善。

【0088】可用本發明的GLP-2類似物予以治療或該等GLP-2類似物在治療上及/或預防上(prophylactically)對之會是有用的另一種特殊病況為短腸症候群(short bowel syndrome, SBS)[亦被稱為短腸症候群(short gut syndrome)或簡稱短腸(short gut)]，其係由外科手術切除(surgical resection)、先天缺陷(congenital defect)或疾病相關的腸道吸收之喪失(disease-associated loss of absorption in the bowel)所造成，其中病患隨後在傳統飲食(conventional diet)上無法維持流體、電解質和營養素平衡(fluid, electrolyte, and nutrient balances)。儘管一調適(adaptation)通常會在切除後的兩年內發生，SBS病患具有降低的飲食攝取(reduced dietary uptake)以及流體喪失(fluid loss)。

【0089】可用本發明的GLP-2類似物予以治療或該等GLP-2類似物在預防上對之會是有用的其他病況包含，除

了上面提到的放射性腸炎之外，傳染性或傳染後腸炎以及肇因於癌症化學治療劑或毒劑的小腸損害。

【0090】該等 GLP-2 類似物亦可被使用於營養不良 (malnutrition)(例如惡病體質以及厭食)的治療。

【0091】本發明的一個特別的具體例是有關於使用本案胜肽來供腸道損害與功能不良 (intestinal damage and dysfunction) 的預防及/或治療。這樣的損害與功能不良是癌症化療治療 (cancer-chemotherapy treatment) 之一詳知的副作用。化療投藥 (chemotherapy administration) 經常關聯到跟胃腸系統有關的不良副作用 (unwanted side effects)，諸如黏膜炎、腹瀉、細菌位移 (bacterial translocation)、吸收不良、腹部痙攣、胃腸出血 (gastrointestinal bleeding) 和嘔吐。這些副作用是腸上皮 (intestinal epithelium) 的結構和功能損害 (structural and functional damage) 之臨床後果 (clinical consequences)，並且通常使得有需要來減低化學療法的劑量和頻率。本案 GLP-2 胜肽類似物的投藥可增強腸隱窩 (intestinal crypts) 中的滋養作用 (trophic effect) 並且快速地提供新細胞來替換化療之後受損的腸上皮。藉由投藥本案胜肽而被達成的最終目標是降低跟正在進行化學療法的病患之胃腸損害有關的發病率 (morbidity)，同時產生供癌症治療之用的最理想的化療方案。相伴的預防性或治療性治療 (concomitant prophylactic or therapeutic treatment) 可依據本發明來提供給正在或將要進行放射療法的病患。

【0092】小腸黏膜 (small intestinal mucosa) 的幹細胞

(stem cells) 因為其等的快速增殖速率 (rapid rate of proliferation) 之故而對於化學療法的細胞毒性作用 (cytotoxic effects) 是特別敏感的 (particularly susceptible) (Keefe *et al.*, *Gut* 2000; 47: 632-7)。針對小腸黏膜之化療誘發的損害 (chemotherapy-induced damage) 在臨床上經常被稱為胃腸黏膜炎 (gastrointestinal mucositis) 而且特徵在於小腸的吸收和障壁損傷 (absorptive and barrier impairments of the small intestine)。舉例而言，已被顯示的是：被廣泛使用的化學治療劑，5-氟尿嘧啶 (5-FU)、伊立替康 (irinotecan) 和胺甲喋呤 (methotrexate) 增加了細胞凋亡而造成嚙齒類 (rodents) 的小腸中的絨毛萎縮 (villus atrophy) 和隱窩發育不全 (crypt hypoplasia) (Keefe *et al.*, *Gut* 47: 632-7, 2000 ; Gibson *et al.*, *J Gastroenterol Hepatol. Sep*;18(9): 1095-1100, 2003 ; Tamaki *et al.*, *J Int Med Res.* 31(1): 6-16, 2003)。在人類，化學治療劑已被顯示於投藥後的24小時之時會增加腸隱窩中的細胞凋亡以及隨後在化學療法的三天之後減少絨毛區域、隱窩長度 (crypt length)、每個隱窩的有絲分裂計數 (mitotic count) 以及腸上皮細胞高度 (enterocyte height) (Keefe *et al.*, *Gut* 2000; 47: 632-7)。因此，小腸裡面的結構變化直接地造成腸功能不良 (intestinal dysfunction) 以及在某些情況下為腹瀉。

【0093】 在癌症化療之後的胃腸黏膜炎是一個日益嚴重的問題：胃腸黏膜炎一旦確立基本上是無法治癒的 (untreatable)，雖然其逐漸緩解 (gradually remits)。以常用

的抑制細胞的癌症藥物(cytostatic cancer drugs) 5-FU和伊立替康來予以進行的研究已經證實：使用這些藥物的有效化學療法壓倒性地影響小腸的結構完整性 (structural integrity)和功能，而結腸是敏感較低的(less sensitive)並且主要地以增高的黏液形成(increased mucus formation)來反應 (Gibson *et al.*, *J Gastroenterol Hepatol.* Sep;18(9):1095-1100, 2003；Tamaki *et al.*, *J Int Med Res.* 31(1):6-16, 2003)。

【0094】本發明之新穎的GLP-2類似物在胃腸損傷(gastrointestinal injury)與化學治療劑的副作用之預防及/或治療上是有用的。這個潛在重要的治療應用可施用於現今被使用的化學治療劑，諸如但不限於：5-FU、六甲基蜜胺(Altretamine)、博來黴素(Bleomycin)、硫酸布他卡因(Busulfan)、卡培他濱(Capecitabine)、卡鉑(Carboplatin)、卡莫斯汀(Carmustine)、氯芥苯丁酸(Chlorambucil)、順鉑(Cisplatin)、克拉屈濱(Cladribine)、可山沛斯(Crisantaspase)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷(Cytarabine)、達卡巴仁(Dacarbazine)、放線菌素(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)、阿黴素(Doxorubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、依託泊苷(Etoposide)、氟達拉濱(Fludarabine)、氟尿嘧啶(Fluorouracil)、吉西他濱(Gemcitabine)、羥基脲(Hydroxycarbamide)、艾達黴素(Idarubicin)、依弗醯胺

(Ifosfamide)、伊立替康、微脂體阿黴素(Liposomal doxorubicin)、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)、洛莫司汀(Lomustine)、黴法蘭(Melphalan)、巯嘌呤(Mercaptopurine)、美斯納(Mesna)、胺甲喋呤(Methotrexate)、絲裂黴素(Mitomycin)、雙羥蔥醌(Mitoxantrone)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、培美曲塞(Pemetrexed)、噴妥司汀(Pentostatin)、丙卡巴肼(Procarbazine)、雷替曲塞(Raltitrexed)、鏈尿佐菌素(Streptozocin)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫唑胺(Temozolomide)、噻替派(Thiotepa)、硫鳥嘌呤(Tioguanine/Thioguanine)、拓普替康(Topotecan)、蘇消安(Treosulfan)、長春花鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)、長春瑞平(Vinorelbine)、博來黴素(Bleomycin)、硫酸布他卡因(Busulfan)、卡培他濱(Capecitabine)、卡鉑(Carboplatin)、卡莫斯汀(Carmustine)、氯芥苯丁酸(Chlorambucil)、順鉑(Cisplatin)、克拉屈濱(Cladribine)、天冬醯胺酸酶(Crisantaspase)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、阿糖胞苷(Cytarabine)、達卡巴仁(Dacarbazine)、放線菌素(Dactinomycin)、道諾黴素(Daunorubicin)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)、阿黴素(Doxorubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、依託泊苷(Etoposide)、氟達拉濱(Fludarabine)、氟尿嘧啶(Fluorouracil)、吉西他濱

(Gemcitabine)、羥基脲(Hydroxycarbamide)、艾達黴素(Idarubicin)、依弗醯胺(Ifosfamide)、伊立替康、微脂體阿黴素(Liposomal doxorubicin)、甲醯四氫葉酸(Leucovorin)、洛莫司汀(Lomustine)、黴法蘭(Melphalan)、巯嘌呤(Mercaptopurine)、胺甲喋呤(Methotrexate)、絲裂黴素(Mitomycin)、雙羥蔥醌(Mitoxantrone)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、培美曲塞(Pemetrexed)、噴妥司汀(Pentostatin)、丙卡巴肼(Procarbazine)、雷替曲塞(Raltitrexed)、鏈尿佐菌素(Streptozocin)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫唑胺(Temozolomide)、噻替派(Thiotepa)、硫鳥嘌呤(Tioguanine/Thioguanine)、拓普替康(Topotecan)、蘇消安(Treosulfan)、長春花鹼(Vinblastine)、長春新鹼(Vincristine)、長春地辛(Vindesine)以及長春瑞平(Vinorelbine)。

【0095】本發明之一進一步的具體例是有關於使用本案胜肽以供增加一病患(例如一人類病患)的腸道之縱向生長。如下列實施例所顯示的，本發明的GLP-2類似物相較於對照組能夠增加腸道之縱向生長。不為理論所束縛，目前據信：較長的半衰期導致GLP-2受體之一更有效且更持久的刺激(a more potent and prolonged stimulation)，其相較於對照組所具者，造成一增加的縱向生長。亦有可能的是：相較於已知具有較短的半衰期之先前技術的其他GLP-2類似物，根據本發明使用的該等GLP-2類似物之較

長的終期血漿半衰期導致腸道的縱向生長之更有效的刺激。

【0096】 這個能力(capability)對患有SBS的病患是特別有價值的，因為這會導致增高的吸收能力，在治療被停止之後亦然。這樣的病患會予以治療歷時至少1至3年，諸如至少1至4年，諸如1至10年，諸如1至20年，諸如1至35年，以達到誘導腸道的縱向生長之目的。

【0097】 如已經被描述於此處的，位在介於腸功能不全(SBS-II)或SBS-PS病患以及腸道衰竭(SBS-IF)或SBS非-PS之間的界線上的病患因此可能從讓他們腸道隨著1至3年的治療療程被伸長而具有特別的價值，此後他們在腸道衰竭上的風險被減低，例如涉及到在治療的期間每週或每週兩次給藥。這涉及到對於中心導管需求(central catheter needs)的風險以及與其使用有關聯的敗血症(sepsis)之風險較小。

【0098】 此處所揭示的給藥方案可被施用於胃與腸相關病症(諸如SBS)的治療，其中治療的個體被提供以腸胃外支持(PS)，同時接受使用根據本發明的GLP-2類似物之治療。腸胃外支持涉及到對胃腸道受損或被入侵的(compromised)而且正在用GLP-2類似物予以治療之病患投予營養和液體。但是，病患和醫師在GLP-2療法的療程中面對的挑戰之一係有關於被提供給被治療的個體之PS的量或容積之測定以及被提供給該病患之PS的量或容積之適當以及個人化的調整(individualized adjustment)。特別

地，這是重要的，因為如果PS的量或容積不以一適當方式予以調整的話，被治療的個體可能經驗到流體超載、脫水的風險而且可能無法使用該療法來達到最理想的臨床反應。因此，本發明提供用於在一使用此處所揭示的GLP-2類似物之治療的療程期間當中來調整PS的量或容積之演算法。

【0099】於是，在一進一步的治療相關方面中，本發明提供一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物，其係用於一治療在一接受腸胃外支持(PS)方案之人類個體中的短腸症候群(SBS)的方法，該方法包括：

- (i) 對該個體投藥一種如此處所界定的GLP-2類似物，其中該GLP-2類似物被每週投藥一次或兩次歷經一段足以延長該個體的小腸以及改善小腸功能的時間；
- (ii) 在步驟(i)之後，因應被改善的小腸功能來降低該腸胃外支持(PS)方案之一頻率或量；以及
- (iii) 因應顯示出持續之改善的小腸功能的該個體來選擇性地重複步驟(i)和(ii)。

【0100】作為實施例，該GLP-2類似物在該方法的步驟(i)中被投藥的時間間隔(time interval)為從18至150週，從18至100週，或從18至52週。一般而言，小腸之改善的功能或吸收能力之量為至少10%，諸如至少20%，諸如至少30%，諸如至少40%，諸如至少50%。額外地或任擇地，腸胃外支持的降低之量為至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一個較佳具體例中，腸胃

外支持的降低為至少20%。

【0101】 為了幫助被提供給接受GLP-2療法的個體之PS的量或容積之測定，在一個進一步的方面中，本發明提供一種用於調整一人類個體之一腸胃外支持(PS)的方法，該人類個體每週接受一個量或容積的腸胃外支持，該方法包括：使用一演算法來計算PS之一個新的量或容積，其中一個供一週用的PS之量或容積係藉由從當前每週的腸胃外支持容積來減去7倍的每日尿量相對於一基線的絕對增加量來予以計算，俾以為該個體提供該新的PS量或容積。較佳地，該方法包含測定該基線容積及/或測定該每日尿量的初始步驟。該方法的某些或全部的步驟可在被該個體所接受的該GLP-2療法的療程期間當中被重複。較佳地，介於用以測定PS容積調節中之變化的重複試驗之間的時間為大約1到3個月。舉例而言，在一個具體例中，該方法可在使用該GLP-2類似物的治療開始之後的第1、2、4、8以及12週被使用，因應治療的效果來調整PS的量或容積。每週被投藥的PS量或容積應在使用該GLP-2類似物(例如杰帕魯肽)的治療全程當中予以監測和調整俾以避免流體超載。一般而言，當腸道的吸收能力在使用該GLP-2類似物的治療後增高之時，典型地透過小腸的伸長或增厚，PS的量或容積可被減小俾以避免流體超載以及改善病患的治療需求。

【實施方式】

實施例

【0102】 下列實施例為例證本發明之較佳方面而被提供，而不被意欲用來限制本發明的範圍。根據此處所描述的劑量方案而被投藥的GLP-2類似物可根據被描述於WO 2006/117565 (其內容以其整體被明確地併入本案作為參考)之中的方法[諸如固相胜肽合成法(solid phase peptide synthesis)]來予以製造。

實施例1. ZP1848代謝物的合成

【0103】 固相胜肽合成法係在一個CEM Liberty胜肽合成儀(CEM Liberty Peptide Synthesizer)上使用標準Fmoc化學法(standard Fmoc chemistry)來予以執行。TentaGel S Ram S樹脂(TentaGel S Ram S resin)(1,33 g ; 0.25 mmol/g)在使用之前於DMF (10 ml)內被膨脹並且使用DCM和DMF予以轉移至試管(tube)和反應容器(reaction vessel)之間。

偶合反應(Coupling)

【0104】 一配於DMF/DCM (2:1)之內的Fmoc-胺基酸(Fmoc-amino acid)(0.2 M ; 5 ml)連同COMU/DMF (0.5 M ; 2 ml)和DIPEA&DMF (2.0 M ; 1 ml)被添加至位於一個CEM Discover微波單元(CEM Discover microwave unit)中的樹脂。偶合混合物(coupling mixture)被加熱至75°C歷時5分鐘，同時將氮氣通入(bubbled through)至該混合物內。接而以DMF (4 x 10 ml)來清洗(washed)樹脂。Fmoc-Phe-Ser(Psi Me,Me,Pro)-OH偽脯胺酸(pseudoproline)被使用於胺基酸編號6和7。

去保護(Deprotection)

【0105】 哌啶/DMF (20% ; 10 ml)被添加至該樹脂以供初始的去保護(initial deprotection)，並藉由微波(30秒；40°C)來加熱該混合物。反應容器被洩流(drained)，而一個第二部分(second portion)的哌啶/DMF (20% ; 10 ml)被加入並予以再次加熱(75°C ; 3分鐘)。接而以DMF (6 x 10 ml)來清洗樹脂。

【0106】 該樹脂以EtOH (3 x 10 ml)和Et₂O (3 x 10 ml)予以清洗並於室溫(room temperature, r.t.)下予以乾燥至恆重(constant weight)。粗製的胜肽(crude peptide)藉由使用TFA/DODT (95/5, 60 ml ; 2小時 ; 室溫)的處理而從樹脂被切割出(cleaved)。大多數的TFA在減壓(reduced pressure)下被移除，而該粗製的胜肽被沉澱出，並且以二乙基醚(diethylether)予以清洗3次以及於室溫下予以乾燥至恆重。

粗製的胜肽之 HPLC 純化(HPLC purification)

【0107】 該粗製的胜肽首先藉由製備級逆相HPLC(preparative reverse phase HPLC)而被純化至45%，這使用一配備有一個Gemini NX 5 μ C-18 110A, 10x250 mm管柱(column)以及一個分餾收集器(fraction collector)並使用一由緩衝液A (0.1% TFA, aq.)和緩衝液B (0.1% TFA, 90% MeCN, aq.)所構成的梯度(gradient)在35 ml/min之下來予以操作(run)的PerSeptive Biosystems VISION Workstation。分餾物(fractions)藉由分析級HPLC和MS (analytical HPLC and MS)來予以分析，而相關的分餾物被匯集(pooled)與凍

乾。產物(143mg)係用一個C4 Jupiter 2, 12x25cm管柱來予以第二次純化而得到27 mg，當藉由HPLC和MS予以特性分析具有一純度(purity)為89%。計算的單一同位素(calculated monoisotopic) MW = 3377.61，發現值3377.57。

表 1：合成的化合物

化合物	序列
替度魯肽	H-HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD-OH
ZP1848	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH ₂
ZP2949	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKK-OH
ZP2711	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKK-OH
ZP2469	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH

實施例2. GLP-2R EC₅₀測量(EC₅₀ measurements)

表現人類 GLP-2 受體的細胞株之建立(*Generation of cell line expressing human GLP-2 receptors*)

【0108】hGLP2-R 係有如一個 Image clone: 5363415 (11924-I17)而從MRC-geneservice, Babraham, Cambridge購得。為了次選殖(subcloning)至一個哺乳動物表現載體(mammalian expression vector)之內，用於次選殖的引子(primers)係得自於DNA-Technology, Risskov, Denmark。被使用於PCR反應(PCR reaction)的5'和3'引子包含用於選殖的末端限制位址(terminal restriction sites)，而在不改變開放閱讀架構(ORF)所編碼(encoded)的產物之序列下，該5'引子的前後(context)被修改成一個Kozak共同序列(Kozak consensus)。一標準的PCR反應係使用配於一為50 µl的總容積(total vol.)內的Image clone: 5363415 (11924-I17)作為一模板(template)搭配上面所述的引子

以及聚合酶Herculase II 融合(Fusion)來予以進行。所產生的PCR產物係使用GFX PCR和凝膠帶純化套組(GFX PCR and Gel band purification kit)來予以純化，以限制酶(restriction enzymes)予以消化(digested)，以及使用快速DNA接合套組(Rapid DNA Ligation Kit)予以植入(cloned)至哺乳動物表現載體之中。接合反應被轉形至XL10 Gold超勝任細胞(Ultracompetent cells)之內，而菌落(colonies)係就DNA生成(DNA production)而使用無內毒素質體大量萃取套組(Endofree Plasmid maxi kit)來予以挑選出(picked)。隨後的序列分析(sequence analysis)係藉由MWG Eurofins, Germany來予以進行。純株(clone)被確認為hGLP-2受體，剪接變異體(splice variant) rs17681684。

【0109】 HEK293細胞係使用Lipofectamine PLUS轉染法(Lipofectamine PLUS transfection method)來予以轉染(transfected)。在轉染的前一天，HEK293細胞以一為 2×10^6 細胞/T75燒瓶(flask)的密度被播種(seeded)至兩個T75燒瓶中的無抗生素(antibiotics)的細胞培養基(cell culturing medium)內。在轉染的當天，以1x DPBS來清洗細胞，而培養基在Lipofectamine-質體複合物(Lipofectamine-plasmid complexes)的添加之前以Optimem予以更換成一為5 mL/T75燒瓶的容積，該Lipofectamine-質體複合物被溫和地且逐滴地至T75燒瓶中的細胞，並於3小時之後予以更換成生長培養基(growth medium)，以及在24小時之後再次予以更換成補

充有500 µg/mL G418的生長培養基。在4週的G418選擇(G418 selection)之後，純株(clones)被挑選出並且於一功能分析(functional assay)之中予以測試。有一個純株被選擇來供應用於化合物剖析(profiling)。

GLP-2 受體功效分析(GLP-2 receptor efficacy assay)

【0110】來自Perkin Elmer的cAMP AlphaScreen[®] assay 被使用以定量(quantitate)對於GLP-2受體的活化之cAMP反應。替度魯肽被使用以作為一用於GLP-2受體活化的參考化合物。來自激發(eliciting)cAMP的細胞內位準之一增高的試驗化合物之數據相對於正對照組(positive control)(替度魯肽)與負對照組(negative control)(媒液)而被標準化，俾以計算來自濃度反應曲線(concentration response curve)的EC₅₀以及最大反應。結果被條列於表2中。

表 2：GLP-2R EC₅₀ 測量

ZP 編號	EC ₅₀ _平均值(Avg)(nM)	EC ₅₀ _標準誤差(SD)(nM)
替度魯肽	0.03	0.019
ZP1848	0.3	0.14
ZP2949	0.11	0.013
ZP2711	0.072	0.0076
ZP2469	0.052	0.0057
ZP1846	0.26	

實施例3. GLP-2類似物的藥物動力學與藥效學剖析

【0111】一個第二期人體臨床研究被進行俾以特別測定ZP1848和代謝物在人類病患中的PK輪廓圖(PK profile)。

方法

【0112】在16位SBS病患中，此研究被設計為隨機

(randomized)、交叉(cross-over)與雙盲(double-blinded)，使用3種不同劑量的ZP1848 (10 mg、1 mg、0.1 mg)。

【0113】研究計劃書(study protocol)為丹麥醫療管理局(Danish Medical Agency)和丹麥衛生研究倫理委員會(Danish Committee on Health Research Ethics)所批准(approved)。

【0114】18位SBS病患(有16位病患完成該研究)被公平地以及呈一雙盲方式(double-blinded fashion)隨機分組至6個交叉劑量位準組合(cross-over dose level combinations)之中的每一者：10 mg/1 mg、10 mg/0.1 mg、1 mg/10 mg、1 mg/0.1 mg、0.1 mg/10 mg、0.1 mg/1 mg的ZP1848。該等病患每天一次(QD)被皮下注射以上述劑量的ZP1848。

【0115】用於PK分析的血液樣品(blood samples)係在整個研究期間的幾次研究門診(visits)之時被收集：該研究包括一個第一次基線平衡研究(1st baseline balance study)(4天)、一個第一次治療期間(1st treatment period)(21天)包含一個第一次治療平衡研究(1st treatment balance study)(第一次治療期間的最後4天)，繼而為一個洗除期間(wash-out period)(至少4週)；以及一個第二次基線平衡研究(4天)、一個第二次治療期間(21天)包含一個第二次治療平衡研究(第二次治療期間的最後4天)以及一個後續追蹤期間(follow-up period)(至少4週)。

【0116】PK採樣(PK sampling)係在第11次門診(第一次治療平衡研究)和第17次門診(第二次基線研究的第二天—在一洗除期間之後)之時被執行，並且再次於第25次門

診(visit 25)(第二次治療平衡研究)以及於第29次門診(visit 29)(後續追蹤期間的最後一天)之時被執行。

【0117】 在第11次門診和第25次門診當天，一呈穩定狀態(steady state)之完整的PK輪廓圖被研究。PK樣品係在ZP1848注射之前以及在試驗產物投藥之後的下述時間點(time points)(±10分鐘)被取得：1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時和24小時。每個PK樣品含有2 mL的血液，形成一總數為46 mL的抽出血液來供PK目的之用。PK樣品在採樣之後被立即地儲存在-80°C之下。

【0118】 血漿樣品在免疫親和力萃取(immunoaffinity extraction)繼之以液相層析質譜法(liquid chromatography mass spectrometry, LC-MS/MS)之後被分析。對於每位病患，血漿濃度係用於在Excel中使用非腔室方法(non-compartmental approach)計算藥物動力學參數。血漿終期排除半衰期(plasma terminal elimination half-life)($T_{1/2}$)被測定為 $\ln(2)/k_e$ ，其中 k_e 是在終期階段(terminal phase)的期間當中對數濃度(log concentration)對時間剖面(time profile)的對數線性迴歸(log linear regression)之斜率(slope)的大小(magnitude)。

結果

【0119】 當ZP1848被注射至皮下腔室之時，兩種有功能活性的代謝物被形成[ZP2469和ZP2711，這兩者是杰帕

魯肽 (ZP1848) 的 C-端截斷的類似物 (C-terminal truncated analogs)]。ZP1848 的整個 PK 輪廓圖因此包括 ZP1848 以及其兩個主要代謝物的效用。

【0120】如上面所顯示的，這兩個代謝物是有藥理活性的，具有可與 ZP1848 相比擬的活體外效力。ZP2711 的血漿位準係落在相同於那個為 ZP1848 所具的範圍之內，而 ZP2469 的血漿位準比起那個為 ZP1848 所具者要高出數倍。因此，當評估全身性曝露量之時有需要將這兩個代謝物包括在內，因為其等兩個有助於活體內功效。

【0121】由於 ZP2469 的高血漿位準之故，這個化合物具有高於生物分析偵測極限 (對於 ZP2469 而言為 50 pM，對於 ZP1848 和 ZP2711 而言為 25 pM) 的血漿位準，因此有可能來測定化合物 ZP2469 的半衰期。如表格中所顯示的，一介於 5 和 17 天之間的終期血漿半衰期教示了 ZP1848 的每週一次給藥會是有效的

表 3：來自第二期臨床試驗的 PK 結果

個體	化合物	天數	門診數目	濃度 pM	半衰期(天數)
1003	ZP2469	0	25	4490	7.2
1003	ZP2469	32	29	209	
1007	ZP2469	0	25	14700	7.2
1007	ZP2469	36	29	460	
1008	ZP2469	0	11	6770	9.5
1008	ZP2469	56	17	116	
1010	ZP2469	0	11	4340	11
1010	ZP2469	56	17	112	
1013	ZP2469	0	25	4940	9.6
1013	ZP2469	35	29	394	
1014	ZP2469	0	11	2220	5.2
1014	ZP2469	28	17	52.8	
1015	ZP2469	0	11	556	7.9
1015	ZP2469	28	17	56.4	
1015	ZP2469	0	25	3640	8.7
1015	ZP2469	32	29	288	
1016	ZP2469	0	11	4750	11

1016	ZP2469	49	17	236	
1018	ZP2469	0	25	4660	8.7
1018	ZP2469	40	29	195	
1020	ZP2469	0	11	1040	12
1020	ZP2469	35	17	133	
1013	ZP2711	0	11	131	14
1013	ZP2711	28	17	32.6	
1015	ZP2711	0	25	543	10
1015	ZP2711	32	29	61.4	

實施例4. 藉由皮下投藥ZP1848給米格魯犬(beagle dogs)歷時39週繼之以一個6週恢復期(6 week recovery period)的縱向生長

方法

【0122】 ZP1848 (0.25, 1或5 mg/kg/天)被皮下給予米格魯犬(22至24週)歷時39週。媒液被使用作為對照組。來自任何效用的恢復在一個6週恢復期之期間當中被評估。該研究係根據1986年英國動物(科學程序)法案，(該法案的)2012年修正條例[United Kingdom Animals (Scientific Procedures) Act 1986, Amendment Regulations 2012(the Act)]的適用條文(applicable sections)來予以進行的。

【0123】 在39週之後，該等犬被犧牲(sacrificed)，而所有的動物被施以一詳細的屍體剖檢(necropsy)。小腸和大腸的長度被分開測量並以公分(centimeters)來予以記錄。胃腸道的整個長度[始於十二指腸(duodenum)並止於直腸(rectum)]被移出並修剪(trimmed of)任何過量的腸系膜(mesentery)、結締或脂肪組織(connective or adipose tissue)，而關於小腸和大腸的測量係藉由將小腸和大腸置放在一個乾淨的表面上並以一捲尺(tape measure)測量而被

記錄。組織病理學(histopathology)所需要的節段(sections)被保持未打開並以水予以沖過(flushed through)。其餘者被打開，用水予以清潔，予以小心地吸乾(blotted)然後秤重(weighing)。在完成長度和重量測量之時，根據有關於這個物種的標準屍體剖檢實務(standard necropsy practice)，胃腸道被處理並固定(fixed)於10%中性福馬林固定液(Neutral Buffered Formalin)之內。

結果

【0124】 在所有劑量之下以及兩種性別之中，在39週的治療之後出現小腸長度之一增加，並以被給予5 mg/kg/天的雄性和雌性之增加幅度(extent of the increase)為最大，其中雄性和雌性分別有一為46%和37%的增加。此研究結果在該6週恢復期結束時已有部分回復，雄性和雌性相較於對照組分別有16%和19%的增加。在相同的研究中，在所有劑量之下以及兩種性別之中，在39週的治療之後出現小腸重量之一增加，並以被給予5 mg/kg/天的雄性和雌性之增加幅度為最大，其中雄性和雌性分別有一為103%和80%的增加。這個發現在該6週恢復期結束之時有部分地回復，雄性和雌性相較於對照組分別有78%和34%的增加。

實施例5. 一個用以評估杰帕魯肽(ZP1848)在健康人類個體之一單次靜脈內注射之後以及在多次皮下注射之後的藥物動力學輪廓圖之第一期開放標示、部分隨機的3-部分平行組試驗(Phase 1, open-label, partially randomized, 3-part, parallel group trial)

【0125】一個用以特徵鑑定 (characterize) 杰帕鲁肽 (ZP1848) 和其 主要活性代謝物 (primary active metabolites) 在健康個體之每週一次和每天一次的皮下 (SC) 注射之後以及在一單次靜脈內 (IV) 輸注之後的藥物動力學 (PK) 輪廓圖之第一期臨床試驗 (Phase 1 clinical trial) 被進行。這包含評估對於健康個體 的 SC 給藥之後的血漿瓜胺酸位準 (plasma citrulline levels) 的藥效學效用 (pharmacodynamic effects)。該試驗確認了給藥方案的可行性 (feasibility)，其中 GLP-2 類似物係以每週給藥方案而被投藥給病患並且比較每週給藥方案與每天給藥。

試驗設計 (Trial design) :

【0126】試驗設計為一個用以特徵鑑定健康個體藉由每天一次 SC 注射歷時 7 天 [第 1 部分 (Part 1)]、每週一次 SC 注射歷時 6 週 [第 2 部分 (Part 2)] 以及如同一個單次靜脈內 (IV) 輸注 [第 3 部分 (Part 3)] 而被投藥杰帕鲁肽的 PK 輪廓圖之單一中心 (single-center)、開放標示、部分隨機的 3-部分平行組試驗。

【0127】在第一部分中，合格的個體 (eligible subjects) 被 1 : 1 隨機分配至組別 A 或 B；在第二部分中，合格的個體被 1 : 1 隨機分配至組別 C 或 D；所有的個體在第三部分中 (組別 E) 被分派 (assigned) 至相同的劑量位準。

個體的數目 :

【0128】大約 75 位男性與女性個體被登記 (enrolled)，在 5 個劑量組別 (dose groups) 的每一組有 15 位個體，俾以確

保至少有12位個體完成每一組。

關於納入(inclusion)的診斷和主要標準(main criteria)：

【0129】健康的男性與與女性個體年齡係在18至60歲之間(包含這兩個歲數)，具一介於18.0和30.0 kg/m²之間(包含這兩個數值)的身體質量指數(body mass index, BMI)，而且較佳地個體具有一BMI ≤ 25.0 kg/m²。

投藥的試驗產物(test products)、劑量和模式：

【0130】杰帕魯肽係有如一個處在2與10 mg/mL的濃度下的水性溶液而被供應。

組別A：1 mg杰帕魯肽，每天一次，在第1至7天當日有如單次SC注射被給予。

組別B：5 mg杰帕魯肽，每天一次，在第1至7天當日有如單次SC注射被給予。

組別C：5 mg杰帕魯肽，每週一次，在第1、8、15、22、29和36天當日有如單次SC注射被給予。

組別D：10 mg杰帕魯肽，每週一次，在第1、8、15、22、29和36天當日有如單次SC注射被給予。

組別E：1 mg杰帕魯肽，在第1天當日有如一個IV輸注並以一為4 mg/h的速率被給予歷時15分鐘。

治療的持續時間(Duration of treatment)：

計畫的篩選持續時間(Planned Screening duration)：大約28天

總持續時間(Total Duration)(篩選至試驗的結束)：

組別A和B：71天

組別C和D：100天

組別E：51天

評估的標準(*Criteria for evaluation*)：

藥物動力學：

【0131】血液樣品被收集以供杰帕魯肽(ZP1848)以及其兩種主要活性代謝物 [ZP2469 (ZP1848₁₋₃₄)和 ZP2711 (ZP1848₁₋₃₅)]的血漿濃度之分析；樣品係使用經驗證的分析方法(validated analytical methods)來予以分析。下列PK參數評估(PK parameter estimates)係使用標準非腔室方法來予以計算：終期排除半衰期($t_{1/2}$)、藥物在IV投藥之後的全身清除率(total body clearance)[CL；IV劑量，只有原型藥(parent drug)]、表觀總清除率(apparent total clearance)(CL/F；SC劑量，只有原型藥)、在穩定狀態下的分布體積(volume of distribution at steady state)(V_{ss} ；IV劑量，只有原型藥)、在穩定狀態下的表觀分布體積(apparent volume of distribution at steady state)(V_{ss}/F ；SC劑量，只有原型藥)、分布體積(V_z ；IV劑量，只有原型藥)、表觀分布體積(V_z/F ；SC劑量，只有原型藥)、最高觀察血漿濃度(maximum observed plasma concentration， C_{max})、在一給藥間隔(dosing interval， AUC_{τ})位於血漿濃度-時間曲線之下的面積(area under the plasma concentration-time curve, AUC)、從時間零至無窮大的AUC (AUC_{inf})、從時間零至最後可測量的濃度之時間的AUC (AUC_{last})以及最高觀察血漿濃度的時間(t_{max})。關於各組的代謝物曝露(根據 C_{max} 、 AUC_{τ} 和 AUC_{inf})被測定為是該二主要活性代謝物 [ZP2469

(ZP1848₁₋₃₄)和ZP2711 (ZP1848₁₋₃₅)]相對於該杰帕魯肽原型藥之一比例。

藥效學：

【0132】血液樣品被收集以供血漿瓜胺酸的測量(僅用於SC劑量)。

統計方法(*Statistical methods*)：

藥物動力學：

【0133】關於杰帕魯肽、ZP2469 (ZP1848₁₋₃₄)和ZP2711 (ZP1848₁₋₃₅)的PK參數評估係使用標準敘述統計學(*standard descriptive statistics*)來予以條列和概述。該等主要的PK參數是用於杰帕魯肽、ZP2469 (ZP1848₁₋₃₄)和ZP2711 (ZP1848₁₋₃₅)的 $t_{1/2}$ ；以及用於杰帕魯肽的CL (IV劑量)、CL/F (SC劑量)、 V_{ss} (IV劑量)、 V_{ss}/F (SC劑量)、 V_z (IV劑量)和 V_z/F (SC劑量)。半衰期被計算為 $\text{LN}(2)/k_e$ ，其中 k_e 是從LN(濃度)對時間曲線 [LN(concentration) versus time curve]的末端部分(*terminal part*)之斜率(*slope*)估算，用使用具有非零濃度(*non-zero concentrations*)的最後3點、接著最後4點、最後5點等等的LN(濃度)數值 [LN(concentration) values]之重複迴歸(*repeats regressions*)。具有一濃度數值為零的點不予包含。在 C_{max} 之前的點不予使用。對於每個迴歸(*regression*)，一個調整後 $-R^2$ (*Adjusted-R²*)被計算(*computed*)：調整後 $-R^2 = 1 - [(1 - R^2) \times (n - 1)] / (n - 2)$ ；其中 n 是該迴歸中的數據點(*data points*)的數目，而 R^2 是相關係數(*correlation coefficient*)的平方(*square*)， k_e 使用具有最大調

整後 $-R^2$ 的迴歸，而且1)如果該調整後 $-R^2$ 未改善但是落在該最大調整後 $-R^2$ 的0.0001之內，具有更多點數的迴歸被使用；2) k_e 必須從至少3個數據點來予以計算；3)被估算的斜率必須為負值，而使得其負 k_e 是正值。以初步數據 (preliminary data) 予以進行的計算之結果被顯示於表4，而採用完整的最終數據組 (complete final data set) 之計算的結果被顯示於表5。

藥效學：

【0134】血漿瓜胺酸濃度以及相對於基線的變化係使用敘述統計學來予以條列和概述。

結果

【0135】對於被登記在組別A、B、C和D中的個體之一選擇的初步結果和分析發現：ZP2469具有一如下面表4中所示的以小時計的半衰期。使用每週一次給藥而被發現的半衰期支持本發明的GLP-2胜肽使用每週一次或每週兩次給藥之可行性。

表 4：半衰期初步結果(Half-life preliminary results)

		劑量的編號		
		1	6	7
組別	個體編號	半衰期 ZP2469 (小時)		
A 每天一次	101			20
	104			95
	105			76
	109			36
	110			33
	112			87
B 每天一次	102			94
	103			75
	106			108
	107			209
	108			59
	111			139
C 每週一次	201	38	11	
	203	100	17	
	204	17	16	
	208	38	32	
	209	48	40	
	212	20	22	
D 每週一次	202	56	60	
	205	52	55	
	206	38	74	
	207	43	34	
	211	34	58	

【0136】一旦該研究被完成，一最後的更為完整的數據組變成可利用的，而且亦被用來計算半衰期。關於代謝物ZP2469在從給藥後的72至168小時之特定時間期間內被計算的半衰期(不論調整後 $-R^2$ 數值與數據點的數目)被顯示於下列表5中。

表 5：半衰期最終結果(Half-life final results)

		劑量的編號		
		1	6	7
組別	個體	ZP2469 在給藥之後於 72 至 168 小時的間隔內之半衰期(小時)		
A 1 mg 每天一次	105			75
	112			87
	115			94
	119			80
	125			54
	126			57
B 5 mg 每天一次	102			42
	103			168
	106			77
	107			101
	108			53
	111			101
	114			34
	116			46
	122			100
	123			94
	127			40
	128			84
C 5 mg 每週一次	203	329	26	
	204	41	35	
	208	38	59	
	209	48	94	
	212	59	75	
	213	48	57	
	214	61	43	
	216	NA	52	
	219	217	107	
	221	45	33	
	222	39	68	
	225	NA	47	
	226	91	65	
	229	75	452	
D 10 mg 每週一次	202	66	60	
	205	54	55	
	206	120	74	
	207	36	58	
	210	46	NA	
	211	35	70	
	215	60	59	
	217	26	30	
	218	158	102	
	220	53	53	
	223	43	60	
	224	33	42	
	227	45	48	
	228	43	56	
230	38	17		

實施例6. 杰帕魯肽在大鼠慢性曝露之後的腸道營養效用

方法：

【0137】韋斯大鼠(Wistar rats)以每天為基礎被皮下(SC)給藥以媒液或1、3與10 mg/kg ZP1848歷時26週。在給藥期(dosing period)完成之後，對照組與高劑量動物(high-dose animals)之另外的次組(further sub-groups)被允許一個6週恢復期。對照組與高劑量動物之次組被允許一個6週恢復期。小腸與大腸的長度和重量在屍體剖檢之時被測量以作為腸道營養效用的指標(indicators)，而腸道被組織學評估。

結果：

【0138】ZP1848誘發出大鼠的小腸的長度和重量之劑量相關的顯著(dose-related significant)($p < 0.01$)增加(參見表6)。再者，大腸的長度和重量亦被些微地增加。ZP1848在十二指腸、空腸(jejunum)與迴腸(ileum)的黏膜增生(mucosal hyperplasia)上產生一劑量相關的增加。有趣地，在恢復期結束之時，顯著的營養效用仍然存在於高劑量群組中，雖然部分的回復被觀察到。

表 6：相較於對照組的增加百分比(%) (雄性/雌性)

	主要研究動物	回復動物
劑量(mg/kg)	10	10
SI 長度	38/47	39/45
SI 重量	190/238	85/101

SI=小腸

結論：

【0139】一顯著的劑量相關的營養效用在26週的

ZP1848曝露於大鼠之後被看到。一類似的效用在7天的給藥於大鼠之後亦被看到。在該26週研究中所有的劑量之下，增加的長度和重量還有顯微增厚 (macroscopic thickening)與絨毛肥厚(villous hypertrophy)在小腸的所有節段(segments)中被觀察到。這些發現在一個6週恢復期之後仍然存在，這顯示出杰帕魯肽之持久的營養效用 (prolonged intestinotrophic effects)。

實施例7. SBS-IF/SBS-II病患的絕對糞便濕重輸出的絕對變化 (Absolute changes in absolute fecal wet weight output in SBS-IF/SBS-II patients)

方法：

【0140】在16位SBS病患中，此研究被設計為隨機、交叉與雙盲，使用3種不同劑量的ZP1848 (10 mg、1 mg、0.1 mg)。研究計劃書為丹麥醫療管理局和丹麥衛生研究倫理委員會所批准。

【0141】18位SBS病患被公平地以及呈一雙盲方式隨機分組至6個交叉劑量位準組合之中的每一者：10 mg/1 mg、10 mg/0.1 mg、1 mg/10 mg、1 mg/0.1 mg、0.1 mg/10 mg、0.1 mg/1 mg的ZP1848。該SBS病患組別包括9位女性、9位男性；之中有13位SBS-IF病患以及5位SBS-II病患。平均年齡為62歲，平均短腸長度為110 cm，並有兩位SBS-IF病患具有>50%結腸連續性(colon in continuity)。該等病患每天一次被皮下注射以上述劑量的ZP1848。

【0142】這個研究的目的是要評估ZP1848在患有

SBS-II和SBS-IF的病患之糞便濕重輸出上的功效，而因此在糞便輸出的濕重上相較於基線的絕對變化係藉由在每個治療期之前以及在最後的3天之代謝平衡研究(metabolic balance studies)來予以測量。

結果：

【0143】在被隨機分配並以ZP1848予以治療的18位病患之中，有16位完成該試驗。絕對糞便濕重輸出的變化(g/天)之結果被顯示於下列表7中。在所有的病患組別(亦即SBS-II、SBS-IF以及具有結腸連續性的病患)中，改善的幅度相同。這證實ZP1848對於兩種類型的SBS病患之治療是有效的。再者，本案發明人相信這些結果支持：使用ZP1848的GLP-2類似物療法在防止或治療SBS-II病患變成SBS-IF上是有效的。

表 7：絕對糞便濕重輸出的變化，SBS-II 對 SBS-IF

絕對糞便濕重輸出的變化 (g/天)(平均值 [95% CI])	0.1 mg	1 mg	10 mg	1 mg + 10 mg
II+IF (n=16)	173 [-160, 506] p=0.274	-592 [-913, -272] p=0.002	-833 [-1152, -515] p=0.0002	-713 [-935, -490] p<0.0001
IF (n=11)	196 [-301, 693] p=0.3575	-587 [-1080, -95] p=0.0280	-894 [-1420, -368] p=0.0072	-741 [-1079, -402] p=0.0025
II (n=5)	-37 [-873, 800] p=0.9094	-303 [-1310, 704] p=0.4503	-837 [-1495, -178] p=0.0243	-570 [-1459, -45] p=0.0393

【0144】雖然本發明已結合上面所述的例示性具體例來予以描述，當本案揭露內容被給予之時，許多等效的修改和變化對於那些熟習本領域技術的人員而言將會是明顯可知的。因此，於此所述的本發明之例示性具體例被認為是說明性的而非限制性的。針對所描述的具體例之各種

不同的變化可在不逸脫出本發明的精神和範圍之下被做出來。於此所引述的所有文件被明確地併入本案以作為參考。

<223> 合成的胜肽序列

<400> 5

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp

<210> 6

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的胜肽序列

<400> 6

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp

<210> 7

<211> 39

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的胜肽序列

<400> 7

His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35

<210> 8
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的胜肽序列
 <400> 8

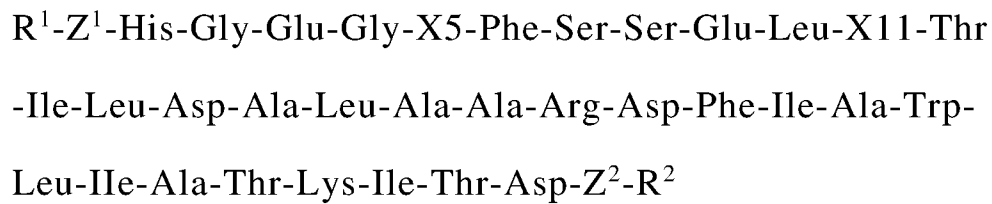
His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp

<210> 9
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的胜肽序列
 <400> 9

His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30
 Asp Lys

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物於製備藥物的用途，該藥物係用於治療和/或預防在一人類病患中之一胃與腸相關病症，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或其藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該GLP-2類似物係用於每週一次或兩次對該病患之投藥。

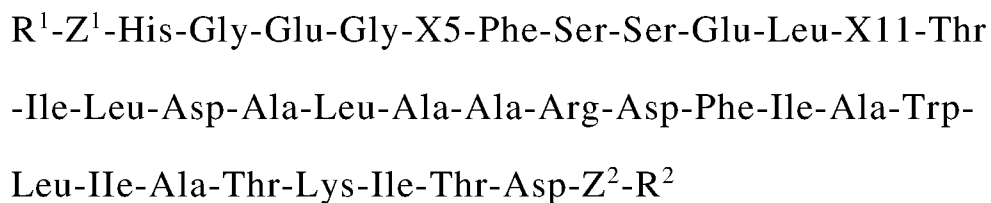
【第2項】 如請求項1之用途，其中該胃與腸相關病症是潰瘍、消化障礙、吸收不良症候群、短腸症候群(short-gut syndrome)、盲管症候群(cul-de-sac syndrome)、炎症性腸病(inflammatory bowel disease)、乳糜瀉(例如來自於麩質誘發的腸病變或腹瀉

疾病)、熱帶口炎性腹瀉、低伽瑪球蛋白血症口炎性腹瀉、腸炎、局部性腸炎(克隆氏病)、潰瘍性結腸炎、小腸損害或短腸症候群(short bowel syndrome, SBS)。

【第3項】 如請求項2之用途，其中該胃與腸相關病症是短腸症候群(short bowel syndrome)。

【第4項】 如請求項1之用途，其中該胃與腸相關病症是放射性腸炎、傳染性或傳染後腸炎、或者肇因於毒劑或其他的化學治療劑的小腸損害、或者化學療法或放射治療之一副作用。

【第5項】 一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物於製備藥物的用途，該藥物係用於治療及/或預防在一人類病患中的化學療法或放射治療之一副作用，其中該GLP-2類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或其藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及
其中該 GLP-2 類似物係用於每週一次或兩次對該病患之投藥。

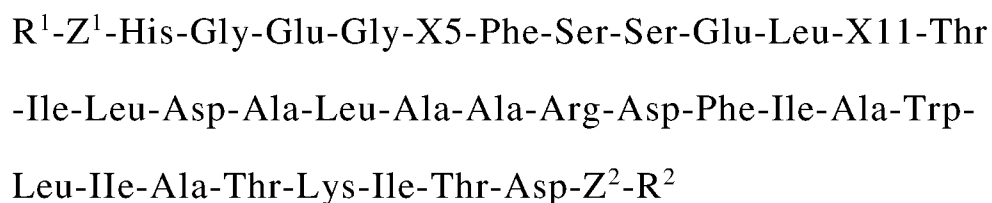
【第6項】 如請求項5之用途，其中化學療法的副作用是腹瀉、腹部痙攣、嘔吐或由化學療法所造成的腸道上皮之結構和功能損害。

【第7項】 如請求項5之用途，其中：

(a)該 GLP-2 類似物之投藥係在化學療法或放射治療開始的前1、2、3、4、5、6或7天被開始；或

(b)該 GLP-2 類似物之投藥係在化學療法或放射治療的開始之前或同一天被開始並且隨後每週一次或兩次。

【第8項】 一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物於製備藥物的用途，該藥物係用於增加在一人類病患中之腸道的縱向生長，其中該 GLP-2 類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或其藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該GLP-2類似物係用於每週一次或兩次對該病患之投藥。

【第9項】 如請求項8之用途，其中：

(a)相較於對照組，腸道被增加了至少30%；且/或

(b)吸收能力的增加在治療已停止後獲得；且/或

(c)該人類病患被治療每週一次或兩次歷時至少1至3年；且/或

(d)該人類病患是一具有SBS-腸道衰竭的病患；且/或

(e)該人類病患是一位在具有SBS-腸功能不全和SBS-腸道衰竭之間的界線上的病患。

【第10項】 如請求項1至9中任一項之用途，其中該GLP-2類似物係用於每週一次對該病患之投藥。

【第11項】 如請求項1至9中任一項之用途，其中該GLP-2類似物係用於每週兩次對該病患之投藥。

【第12項】 如請求項1至9中任一項之用途，其中數個劑量的該GLP-2類似物係用於對該病患之投藥，其中該等劑量在時間上係以一週來予以分開，選擇性地其中該等劑量被投藥給該病患歷時1至3年。

【第13項】 如請求項1至9中任一項之用途，其中該GLP-2類似物係用於呈一劑量之投藥，其中該劑量落在每位病患每週一次或兩次的0.5 mg和25 mg (包括這兩者在內)

之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的 1 mg 和 20 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的 1 mg 和 10 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的 2 mg 和 7 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的 5 mg 和 7 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內，或選擇性地落在每位病患每週一次或兩次的 2 mg 和 5 mg (包括這兩者在內)之間的範圍內。

【第14項】如請求項1至9中任一項之用途，其中該 GLP-2 類似物係用於每週一次或兩次呈一固定劑量之投藥，其中該固定劑量為 2 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、11 mg、12 mg、13 mg、14 mg 或 15 mg。

【第15項】如請求項1至9中任一項之用途，其中該 GLP-2 類似物係用於每週一次或兩次呈一固定劑量為 10 mg 的投藥。

【第16項】如請求項1至9中任一項之用途，其中該 GLP-2 類似物係用於每週一次或兩次呈一固定劑量為 2 mg 的投藥。

【第17項】如請求項1至9中任一項之用途，其中該 GLP-2 類似物係用於藉由注射來投藥。

【第18項】如請求項17之用途，其中：

(a) 該 GLP-2 類似物的劑量被分成兩個或三個劑量在

間隔分開的注射部位之處被投藥；且/或

(b)該 GLP-2 類似物係用於藉由靜脈內注射、皮下注射或肌肉內注射來投藥；且/或

(c)該 GLP-2 類似物的投藥導致一皮下緩釋劑型的形成，該 GLP-2 類似物或其代謝物從該皮下緩釋劑型被釋放出；且/或

(d)該 GLP-2 類似物係用於藉由使用一注射筆來投藥。

【第19項】如請求項1至9中任一項之用途，其中X5是Thr及/或X11是Ala。

【第20項】如請求項1至9中任一項之用途，其中該類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物是：

ZP1848 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKI
TDKDKKKKK-NH₂，

ZP2949 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKI
TDKDKK-OH，

ZP2711 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKI
TDKDK-OH

ZP2469 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKI
TDK-OH

ZP1857 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKI
TD-NH₂，或

ZP2530 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKI
TD-OH。

【第21項】如請求項20之用途，其中該類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物是：

ZP1848 H-HGEGTFSSSELATILDALAARDFIAWLIATKI

TDKDKKKKK-NH₂。

【第22項】如請求項1至9中任一項之用途，其中X5是Ser及/或X11是Ser。

【第23項】如請求項1至9中任一項之用途，其中該類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物是：

ZP1846 H-HGEGSFSELSTILDALAARDFIAWLIATKI
TDKDKKKKK-NH₂，

ZP1855 H-HGEGSFSELSTILDALAARDFIAWLIATKI
TD-NH₂，或

ZP2242 H-HGEGSFSELSTILDALAARDFIAWLIATKI
TDK-OH。

【第24項】如請求項23之用途，其中該類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物是：

ZP1846 H-HGEGTFSELATILDALAARDFIAWLIATKI
TDKDKKKKK-NH₂。

【第25項】一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物於製備藥物的用途，該藥物用於治療一接受腸胃外支持(PS)方案之人類個體的短腸症候群(SBS)，該用途包括：

(i) GLP-2類似物係用於對一個體之投藥，其中該GLP-2類似物由下列化學式所示：

$$\text{R}^1\text{-Z}^1\text{-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-} \\ \text{-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-} \\ \text{Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z}^2\text{-R}^2$$

其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或其藥學上可接受的鹽類或衍生物；以及

其中該GLP-2類似物係用於每週一次或兩次的投藥歷經一段足以延長該個體的小腸以及改善小腸功能的時間；

(ii) 在步驟(i)之後，因應被改善的小腸功能來降低該腸胃外支持(PS)方案之一頻率及/或容積；以及

(iii) 因應該個體由於小腸的進一步生長之結果而顯示出的隨著時間的改善功能來選擇性地重複步驟(i)和(ii)。

【第26項】如請求項25之用途，其中治療被投藥給該個體歷時18至150週、歷時18至100週或歷時18至52週。

【第27項】如請求項25或26之用途，其中該用途包括在GLP-2療法的最初數天之內來進行PS容積之一初始評估，接而在GLP-2療法的第一個月的期間當中進行每週評估，在GLP-2療法接下來的1-3個月內進行每個月評估，及/或每3-6個月進行一次評估直到GLP-2療法被終結。

【第28項】如請求項27之用途，其中供該個體用的減少的每週PS容積等於當前的每週PS容積減去7倍的每日尿量相對於該基線的絕對增加量。

【第29項】如請求項25之用途，其中在上述用途

中，步驟(ii)可包含下列之步驟：(a)測定該個體在治療中那個時間點所需要的PS容積，(b)將其與一個在使用GLP-2類似物之療法的開始之時所測定的基線PS體積進行比較，以及(c)在該個體顯示有改善的小腸功能之時降低PS的頻率或容積。

【第30項】一種GLP-2類似物於製備藥物的用途，該藥物用於治療一接受腸胃外支持(PS)方案之人類個體的短腸症候群(SBS)，其中該治療包括藉由以下步驟以每週調整腸胃外支持(PS)的量或容積：

(i)對該個體投藥一GLP-2類似物歷經一段足以生長及/或改善該個體的小腸功能的時間；

(ii)在步驟(i)之後，因應被改善的小腸功能來降低該腸胃外支持(PS)方案之一頻率或容積；以及

(iii)因應該個體由於小腸的進一步生長之結果而顯示出的隨著時間的改善功能來選擇性地重複步驟(i)和(ii)；

其中在上述方法中，步驟(ii)包含下列之步驟：

(a)測定該個體在治療中那個時間點所需要的當前PS容積；

(b)測量由該個體所產生的當前尿量以及將該當前尿量與一基線尿量進行比較以測定在每日尿液生成的絕對增加量；以及

(c)如在每日尿液生成的絕對增加量所示，在該個體顯示有改善的小腸功能之時降低PS的頻率或容積；

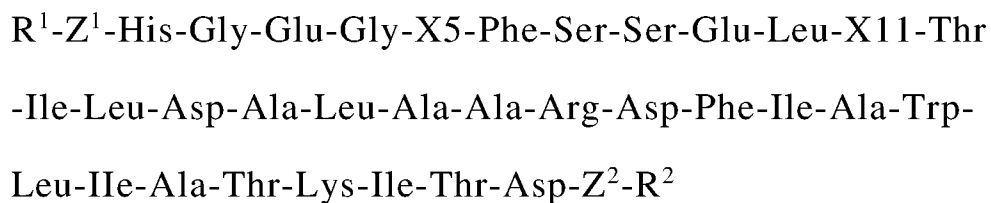
其中供該個體用的新減少的每週PS容積等於當前的

每週PS容積減去7倍的每日尿量相對於該基線的絕對增加量。

【第31項】如請求項30之用途，其中如果該每日尿量要比基線尿量至少高10%，該PS的頻率或容積被降低。

【第32項】如請求項30或31之用途，進一步包括用以測定供應用於使用該演算法來計算該新的PS容積的該當前每週PS容積之步驟。

【第33項】如請求項30或31之用途，其中該GLP-2療法包括對該個體投藥一由下列化學式所示之GLP-2類似物：



其中：

R¹是氫、C₁₋₄烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R²是NH₂或OH；以及

Z¹和Z²獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或其藥學上可接受的鹽類或衍生物。

【第34項】如請求項30或31之用途，其中：

(a) 該方法包括每週一次或兩次對該病患投予該 GLP-2 類似物；及/或

(b) 該方法包括對該個體投藥經計算的 PS 容積；及/或

(c) 該方法包括一用以測定該基線容積及/或測定該個體的每日尿量的初始步驟；及/或

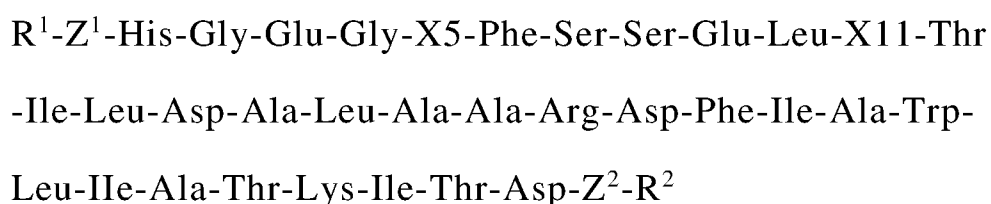
(d) 該方法包括在被該個體所接受的該 GLP-2 療法的療程期間當中，在一或多個時點使用該演算法來重複該計算步驟；及/或

(e) 該方法包括在 GLP-2 療法開始之時測定一基線每日尿量以及在該 GLP-2 療法開始之後的 2、3、4、5、6 或 7 天之內計算該新的 PS 容積；及/或

(f) 該方法包括在 GLP-2 療法開始之時測定一基線每日尿量以及在該 GLP-2 療法開始之後的第 1、2、3、4、5、6 或 7 週計算該新的 PS 容積；及/或

(g) 一高 PS 容積的有害作用之風險被降低，選擇性地其中該有害作用是流體超載。

【第35項】一種類升糖素胜肽-2(GLP-2)類似物於製備藥物的用途，該藥物係用於治療及/或預防一具有 SBS-腸功能不全(SBS-II)之病患，其中該治療防止或延緩 SBS-腸道衰竭(SBS-IF)的發展，其中該 GLP-2 類似物係以下列化學式來表示：



其中：

R^1 是氫、 C_{1-4} 烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2 是 NH_2 或OH；以及

Z^1 和 Z^2 獨立地為不存在或為一具有1-6個Lys胺基酸單元的胜肽序列；

或其藥學上可接受的鹽類或衍生物；

其中該用途包含每週一次或兩次對該病患的該GLP-2類似物之投藥。

【第36項】如請求項35之用途，其中該GLP-2類似物係用於每週一次或兩次對該病患的投藥。