



(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 201326194 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101140873

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07K14/00 (2006.01)

C07K19/00 (2006.01)

A61K38/16 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/03

美國

61/555,435

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

丹麥

(72)發明人：尼勒普 崔恩 史柯朗德 NEERUP, TRINE SKOVLUND (DK)；托伯格 捷克

林德 TOLBORG, JAKOB LIND (DK)；佛斯傑勞 凱爾德 FOSGERAU, KELD

(DK)；歐斯特朗德 托班 (DK)；歐姆厚特 朵詩 琳內 ALMHOLT, DORTHE

LENNERT (DK)；拉森 隆 LARSEN, LONE (DK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：8 共 95 頁

(54)名稱

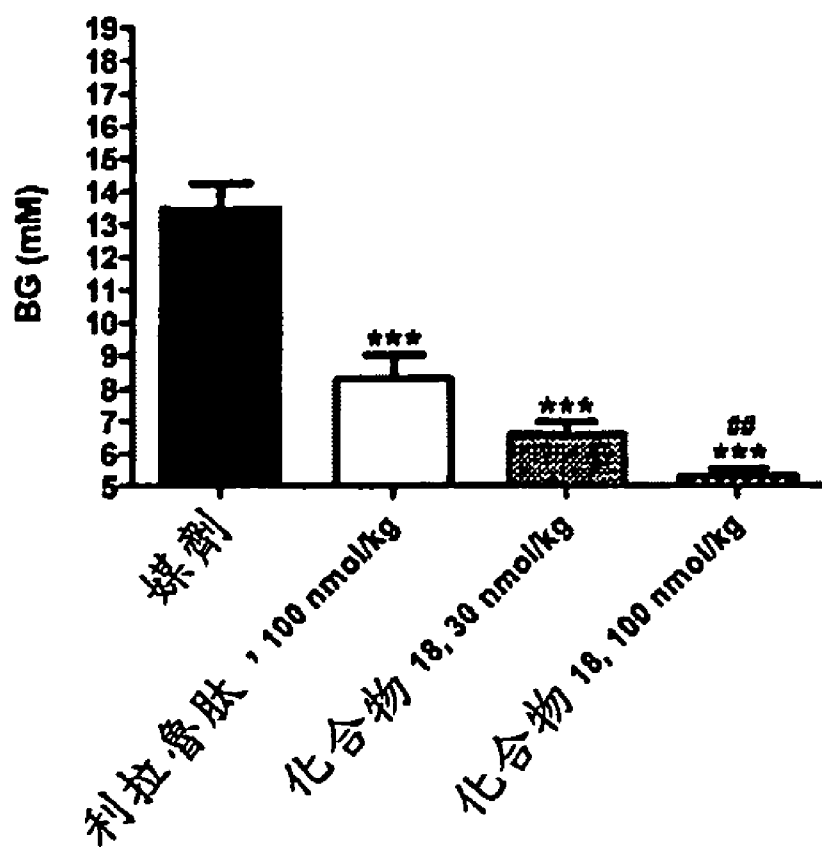
GLP-1 胃泌素受體促效劑肽結合物

GLP-1 GASTRIN RECEPTOR AGONIST PEPTIDE CONJUGATES

(57)摘要

本發明尤其關於某些肽結合物，及該等結合物用於治療多種疾病或病症(包括糖尿病(1 型及/或 2 型)及糖尿病相關疾病或病症)之用途。

處理3週後之空腹血糖含量





(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 201326194 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101140873

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 11 月 02 日

(51)Int. Cl.：

C07K14/00 (2006.01)

C07K19/00 (2006.01)

A61K38/16 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2011/11/03

美國

61/555,435

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

丹麥

(72)發明人：尼勒普 崔恩 史柯朗德 NEERUP, TRINE SKOVLUND (DK)；托伯格 捷克

林德 TOLBORG, JAKOB LIND (DK)；佛斯傑勞 凱爾德 FOSGERAU, KELD

(DK)；歐斯特朗德 托班 (DK)；歐姆厚特 朵詩 琳內 ALMHOLT, DORTHE

LENNERT (DK)；拉森 隆 LARSEN, LONE (DK)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：8 共 95 頁

(54)名稱

GLP-1 胃泌素受體促效劑肽結合物

GLP-1 GASTRIN RECEPTOR AGONIST PEPTIDE CONJUGATES

(57)摘要

本發明尤其關於某些肽結合物，及該等結合物用於治療多種疾病或病症(包括糖尿病(1 型及/或 2 型)及糖尿病相關疾病或病症)之用途。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101140873

※ 申請日：101.11.2

※IPC 分類：C07K 14/00 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

GLP-1胃泌素受體促效劑肽結合物

GLP-1 GASTRIN RECEPTOR AGONIST PEPTIDE CONJUGATES

二、中文發明摘要：

本發明尤其關於某些肽結合物，及該等結合物用於治療多種疾病或病症(包括糖尿病(1型及/或2型)及糖尿病相關疾病或病症)之用途。

三、英文發明摘要：

The present invention relates, *inter alia*, to certain peptide conjugates, and to the use of the conjugates in the treatment of a variety of diseases or disorders, including diabetes (type 1 and/or type 2) and diabetes-related diseases or disorders.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明尤其係關於某些肽結合物，及該等結合物用於治療及/或預防多種疾病或病症(包括糖尿病(1型及/或2型)及糖尿病相關疾病或病症)之用途。

【先前技術】

糖尿病(尤其是1型及2型糖尿病)連同肥胖症(咸信為2型糖尿病發展之主要致病因素)構成世界範圍內之主要且甚至是日益嚴重之健康問題。可能因糖尿病而發展之疾病或病症包括心血管及周邊血管疾病、微血管及大血管併發症、中風及可能某些形式之癌症。

糖尿病之特徵在於血糖含量之生理調節存在缺陷。可導致糖尿病之基礎條件為胰腺 β -細胞質量及功能之減少或損失、內源性胰島素產生伴隨減少或損失及/或胰島素抗性(對胰島素之敏感性降低)，亦即內源性胰島素對血糖含量之適當調節能力降低或損失。

許多降低血糖含量之激素響應腸內營養素之存在及吸收而由胃腸黏膜分泌。該等激素包括升糖素樣肽-1(GLP-1)、葡萄糖依賴性促胰島素肽(GIP)、胃泌素及胰泌素。

GLP-1[參見例如 Ørskov, *Diabetologia* 35: 701-711 (1992)]由前升糖素(一種180個胺基酸之肽)之組織加工而產生[參見例如 Drucker, *Diabetes* 47: 159-169 (1998)]。前升糖素之整個序列含有升糖素之29個胺基酸序列、GLP-1之36或37個胺基酸序列及升糖素樣肽-2(GLP-2；一種促腸

生長肽)之34個胺基酸序列。

所謂的腸促胰島素類似物(exendin)(構成另一組降低血糖含量之肽)與GLP-1 (7-36)有一定序列類似性(53%)[參見例如Goke等人, *J. Biol. Chem.* 268: 19650-19655 (1993)]。腸促胰島素類似物見於毒蜥科物種(珠蜥)之唾液中。腸促胰島素類似物-3存在於珠背毒蜥(*Heloderma horridum*)(墨西哥珠蜥(Mexican beaded lizard))之唾液中, 而腸促胰島素類似物-4存在於短尾毒蜥(*Heloderma suspectum*)(鈍尾毒蜥(*Gila monster*))之唾液中。腸促胰島素類似物-4之胺基酸序列(在位置2及3處不同於腸促胰島素類似物-3之胺基酸序列)為HGEFTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH₂。

已報導, 腸促胰島素類似物-4係一種對於經分離大鼠胰島素瘤細胞有效之GLP-1受體促效劑[Goke等人, loc. cit.]。WO 99/07404揭示全身投與之腸促胰島素類似物-4使得糖尿病db/db小鼠體內之血糖含量降低40%, 且亦已報導每日一次腹膜內注射腸促胰島素類似物-4對糖尿病ob/ob小鼠之持久血糖降低作用[Grieg等人, *Diabetologia* 42: 45-50 (1999)]。

US 5,424,286及WO 98/05351揭示腸促胰島素類似物-3、腸促胰島素類似物-4及腸促胰島素類似物促效劑可用於治療糖尿病、用於減少胃運動及延遲胃排空且用於預防高血糖症, 且WO 98/30231另外揭示其可用於減少食物攝取。

肽激素胃泌素係由胃黏膜內之細胞及十二指腸內之G細

胞分泌，且該激素對人類之主要生理學作用係刺激胃酸（亦即HCl）分泌且幫助胃運動。顯示胃泌素對小島新生發揮作用，亦即刺激胰島中分泌胰島素之 β -細胞生長[參見例如Korc, M., *J. Clin. Invest.*, 92: 1113-1114 (1993)；Rooman等人，*Diabetes* 51: 686-690 (2002)]，且因此有助於調節血糖。

胃泌素與另一胃腸肽激素膽囊收縮素(CCK)共有受體。受體CCK-A R及CCK-B R對胃泌素及CCK變異體具有不同親和力。CCK-A R(或CCK R1)主要用作硫酸化CCK之受體，而CCK-B R(或CCK R2)同等結合CCK與胃泌素。CCK-B R由於胃泌素在血漿中與CCK相比之較高含量而被認為係「胃泌素受體」[Foucaud等人，*Reg. Peptides* 145: 17-23 (2008)]。

CCK-B R一旦發生配位體結合即可起始若干細胞內路徑，此被認為係CCK具有不同生理作用的原因。CCK-B R之關鍵路徑下游為MAPK(致裂物質活化蛋白激酶)或ERK(細胞外調節激酶)路徑，其亦由若干種生長激酶活化。由於CCK-B R在胰腺中表現，因此胃泌素能夠促成此組織中之細胞增殖及小島再生。

在人類中，胃泌素主要以三種形式出現，即胃泌素34、胃泌素17及胃泌素14(參考所關注序列中之胺基酸總數)。亦已識別胃泌素6。最短形式由C端醯胺化胃泌素34之裂解產生；因此胃泌素17由胃泌素34之最後17個C端殘基組成(對應於前胃泌素(55-71))，胃泌素14由胃泌素34之最後14

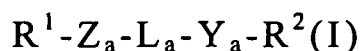
個C端殘基組成(對應於前胃泌素(58-71))且胃泌素6僅由胃泌素34之最後6個C端殘基組成(對應於前胃泌素(66-71))。在人類胃泌素17中，N端胺基酸殘基為焦麩胺酸(PyroGlu)殘基。經醃胺化之C端6胺基酸為胃泌素之關鍵受體結合殘基。

【發明內容】

現已發現，包含兩個共價偶合或連接之肽部分的某些結合物與所關注之兩種個別肽之組合的治療活性相比，在治療例如糖尿病(1型及/或2型糖尿病)或各種其他糖尿病相關疾病或病症時可展示出乎意料之高治療活性。

在一個廣泛態樣中，本發明提供一種GLP-1受體促效劑與胃泌素(詳言之為在胃泌素17之位置15處(對應於胃泌素6之位置4)具有選自Leu、Nle、Phe及Thr之取代的胃泌素)之肽結合物。更特定而言，本發明提供腸促胰島素類似物-4與胃泌素之肽結合物。

在一些實施例中，本發明因此提供一種具有式I之肽結合物



其中

R^1 為H、 C_{1-4} 烷基、乙醃基、甲醃基、苄醃基或三氟乙醃基；

R^2 為OH或 NH_2 ；且

Z_a 為具有式Ia之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser- Z_9 -Leu-Ser- Z_{12} - Z_{13} - Z_{14} -

Glu-Z16-Glu-Ala-Val-Z20-Leu-Phe-Ile-Z24-Z25-Leu-Z27-
Z28(Ia)

其中

Z9係選自 Asp及 Glu；

Z12係選自 Lys、Arg及 Orn；

Z13係選自 Gln及 Tyr；

Z14係選自 Met及 Leu；

Z16係選自 Glu、Cys、Arg、Orn及 Lys；

Z20係選自 Arg、Lys及 Orn；

Z24係選自 Lys、Arg、Orn及 Glu；

Z25係選自 Trp、Lys、Cys及 Phe；

Z27係選自 Lys、Arg及 Orn；且

Z28係選自 Asn及 Asp或不存在；

La為具有式 Ib之肽序列

L1-L2-L3-L4(Ib)

其中

L1係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及 Gln或不存在；

L2係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及 Gln或不存在；

L3係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及 Gln或不存在；且

L4係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及 Gln或不存在；且

Y_a為具有式 Ic之肽序列：

Y12-Y13-Y14-Y15-Asp-Y17(Ic)

其中

Y12係選自 Tyr及 Ala或不存在；

Y13係選自 Gly及 Ala或不存在；

Y14係選自 Trp、1Nal及 Phe；

Y15係選自 Met、Leu、Nle、Thr及 Phe；且

Y17係選自 Phe及 3-(3-吡啶基)-丙胺酸；

其中式 Ia及 Ib中之 Lys、Orn或 Cys中之至少一者進一步結合至親脂性及/或生物素基(biotinylic)取代基及/或經聚乙二醇化；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在其他實施例中，本發明提供一種式 I之肽結合物，其中

Z_a為具有式 IIa之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Z9-Leu-Ser-Lys-Z13-Z14-Glu-Z16-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Z25-Leu-Lys-Z28
(IIa)

其中

Z9係選自 Glu及 Asp；

Z13係選自 Gln及 Tyr；

Z14係選自 Met及 Leu；

Z16係選自 Glu、Cys及 Lys；

Z25係選自 Lys、Phe、Cys及 Trp；且

Z28係選自 Asn及 Asp或不存在；

L_a為如上所述具有式 Ib之肽序列；且

Y_a為具有式 IIc之肽序列

Tyr-Gly-Trp-Y15-Asp-Phe(IIc)

其中

Y15係選自Leu及Thr；且

其中式IIa之位置Z16及Z25中之Lys殘基中之至少一者進一步結合至親脂性及/或生物素基取代基及/或經聚乙二醇化；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在特定實施例中，本發明係關於一種具有下式之肽結合物：

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN-8Ado-K(十六鹽基-異Glu)-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物1)

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIE-K(十六鹽基-異Glu)-LKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物2)

H-HGEGTFTSDLSKQLE-K(十六鹽基-異Glu)-EAVRLFIEWLKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物3)

H-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKN-8Ado-C(生物素-Mal)-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物4)

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIE-C(生物素-Mal)-LKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物5)

H-HGEGTFTSDLSKQLE-C(生物素-Mal)-EAVRLFIEWLKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物6)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIE-K(十六鹽基-異Glu)-LK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物7)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIE-K(十六鹽基-異Glu)-LK-8Ado-QQYGWLDF-NH₂(化合物8)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在其他實施例中，本發明提供一種具有式III之肽結合物
 $R^1-Z_b-L_b-Y_b-R^2$ (III)

其中

R^1 為H、 C_{1-4} 烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；

R^2 為OH或 NH_2 ；且

Z_b 為具有式IIIa之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Lys-Tyr-Leu-
 Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Z25-Leu-Lys-Z28
 (IIIa)

其中

Z25係選自Phe及Trp；且

Z28係選自Asn及Asp或不存在；

L_b 為具有式IIIb之肽序列

L5-L6-L7-L8(IIIb)

其中

L5係選自8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；

L6係選自8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；

L7係選自8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；且

L8係選自8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；且

Y_b 為具有式IIIc之肽序列

Y10-Y11-Tyr-Gly-Trp-Y15-Asp-Phe(IIIc)

其中

Y10為Glu或不存在；

Y11為Ala或不存在；且

Y15係選自Leu及Thr；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

其限制條件為式III不為

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKYGWLDF-NH₂；及

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLK-8Ado-YGWLDF-NH₂。

在其他實施例中，本發明提供一種式III之肽結合物，其中

Z_b為具有式IVa之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Z25-Leu-Lys-Asn(IVa)

其中

Z25係選自Lys、Phe及Trp；且

L_b為如上所述具有式IIIb之肽序列；

Y_b為具有式IVc之肽序列

Tyr-Gly-Trp-Y15-Asp-Phe(IVc)

其中

Y15係選自Leu及Thr；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在特定實施例中，本發明係關於一種具有下式之肽結合物：

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKQQYGWLDF-NH₂

(化合物 9)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKQQEAYGWLDF-

NH₂(化合物 10)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-8Ado-QQYGWLDF-

NH₂(化合物 11)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKDYGWLDF-NH₂

(化合物 12)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKAAAYGWLDF-

NH₂(化合物 13)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKGGGYGWLDF-

NH₂(化合物 14)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-8Aoc-YGWLDF-

NH₂(化合物 15)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKNYGWLDF-NH₂

(化合物 16)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKAYGWLDF-NH₂

(化合物 17)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKN-8Ado-8Ado-

YGWLDF-NH₂(化合物 18)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKD-8Ado-8Ado-

YGWLDF-NH₂(化合物 19)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKNYGWTDf-NH₂
(化合物 20)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKDYGWTDf-NH₂
(化合物 21)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEWLKNYGWLDF-NH₂(化
合物 22)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEWLKDYGWLDF-NH₂(化
合物 23)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

在特定實施例中，本發明之肽結合物可藉由標準合成方法，藉由使用重組表現系統或藉由任何其他適合方法來製造。因此，結合物可由多種方式來合成，例如包括包含以下之方法：

(a)藉由標準固相或液相方法逐步或藉由片段組裝合成肽結合物，並分離及純化最終肽結合物產物；

(b)在宿主細胞中表現編碼肽結合物之核酸構築體且自宿主細胞培養物回收表現產物；或

(c)實現編碼肽結合物之核酸構築體的無細胞活體外表現，且回收表現產物；

或藉由方法(a)、(b)或(c)之任意組合獲得肽結合物之片段，隨後接合該等片段以獲得肽結合物，且回收肽結合物。

本發明之其他實施例為治療多種病狀、疾病或病症(包

括糖尿病(1型及2型)及各種糖尿病相關病狀、疾病或病症)之方法。該等實施例包含投與本發明之肽結合物(游離形式或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物形式)以及包含本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物。

在一些實施例中，本發明之肽結合物可適用作用於治療以下疾病之醫藥劑：胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病前期、代謝症候群、空腹葡萄糖含量升高、與血糖含量升高相關之疾病病況、高血糖症、1型及/或2型糖尿病、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變、腎衰竭、高血壓及/或血脂異常(或該等代謝與心血管風險因素之組合)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、大血管疾病、微血管疾病、冠心病、周邊動脈疾病及中風。其亦可適用於預防體重增加、促進體重減輕、減少過重體重及/或治療肥胖(例如藉由控制食慾、進食、食物攝取、熱量攝取及/或能量消耗)，包括病態肥胖以及相關疾病、病症及健康病狀，包括(但不限於)肥胖相關炎症、肥胖相關膽囊疾病及肥胖誘發之睡眠呼吸暫停。本發明之肽結合物對該等病狀之作用可經由對體重之作用而整體或部分調節，或可不依賴於其。

本發明之其他實施例為預防多種病狀、疾病或病症(包括糖尿病(1型及2型)及各種糖尿病相關病狀、疾病或病症)之方法。該等實施例包含投與本發明之肽結合物(游離形式或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物形式)以及包含本

發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組合物。

在一些實施例中，本發明之肽結合物可適用作用於預防以下疾病之醫藥劑：胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病前期、代謝症候群、空腹葡萄糖含量升高、與血糖含量升高相關之疾病病況、高血糖症、1型及/或2型糖尿病、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變、腎衰竭、高血壓及/或血脂異常(或該等代謝與心血管風險因素之組合)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、大血管疾病、微血管疾病、冠心病、周邊動脈疾病及中風。其亦可適用於預防體重增加、促進體重減輕、減少過重體重及/或治療肥胖(例如藉由控制食慾、進食、食物攝取、熱量攝取及/或能量消耗)，包括病態肥胖以及相關疾病、病症及健康病狀，包括(但不限於)肥胖相關炎症、肥胖相關膽囊疾病及肥胖誘發之睡眠呼吸暫停。本發明之肽結合物對該等病狀之作用可經由對體重之作用而整體或部分調節，或可不依賴於其。

本發明之其他態樣將由以下揭示內容知曉。

【實施方式】

如上文所示，本發明之一個態樣係關於一種具有下式之肽結合物：

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN-8Ado-K(十六鹼基-異Glu)-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物1)

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIE-K(十六鹼基-異Glu)-

LKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 2)

H-HGEGTFTSDLSKQLE-K(十六鹽基-異 Glu)-EAVRLFIEWLKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 3)

H-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKN-8Ado-C(生物素-Mal)-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 4)

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIE-C(生物素-Mal)-LKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 5)

H-HGEGTFTSDLSKQLE-C(生物素-Mal)-EAVRLFIEWLKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 6)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIE-K(十六鹽基-異 Glu)-LK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 7)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIE-K(十六鹽基-異 Glu)-LK-8Ado-QQYGWLDF-NH₂(化合物 8)。

此外，在另一態樣中，本發明係關於一種具有下式之肽結合物：

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKQQYGWLDF-NH₂
(化合物 9)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKQQEAYGWLDF-NH₂(化合物 10)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLK-8Ado-QQYGWLDF-NH₂(化合物 11)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKDYGWLDF-NH₂
(化合物 12)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKAAAYGWLDF-

NH₂(化合物 13)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKGGGYGWLDF-

NH₂(化合物 14)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLK-8Aoc-YGWLDF-

NH₂(化合物 15)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKNYGWLDF-NH₂

(化合物 16)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKAYGWLDF-NH₂(化

合物 17)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKN-8Ado-8Ado-

YGWLDF-NH₂(化合物 18)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKD-8Ado-8Ado-

YGWLDF-NH₂(化合物 19)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKNYGWTDNF-NH₂

(化合物 20)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKDYGWTDNF-NH₂

(化合物 21)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEWLKNYGWLDF-NH₂

(化合物 22)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEWLKDYGWLDF-NH₂

(化合物 23)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKEAYGWLDF-NH₂

(化合物 24)。

在又一態樣中，本發明係關於一種具有下式之肽結合

5

物：

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKN-K(十六醯基-異 Glu)-YGWLDF-NH₂(化合物 25)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKN-K(十六醯基-異 Glu)-WLDF-NH₂(化合物 26)

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六醯基-異 Glu)-EAVRLFIEFLKNYGWLDF-NH₂(化合物 27)

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六醯基-異 Glu)-EAVRLFIEFLKNWLDF-NH₂(化合物 28)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-K(十六醯基-異 Glu)-YGWLDF-NH₂(化合物 29)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-K(十六醯基-異 Glu)-WLDF-NH₂(化合物 30)

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六醯基-異 Glu)-EAVRLFIEFLKYGWLDF-NH₂(化合物 31)

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六醯基-異 Glu)-EAVRLFIEFLKWLDF-NH₂(化合物 32)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LK-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 33)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LKQQYGWLDF-NH₂(化合物 34)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LK-Orn-Orn-YGWLDF-NH₂(化合物 35)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-

LKNYGWLDF-NH₂(化合物 36)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIE-K(十六鹽基-異 Glu)-

LKDYGWLDF-NH₂(化合物 37)。

在另一態樣中，本發明係關於一種具有下式之肽結合物：

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEC(PEG5K)LKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 38)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEC(PEG10K)LK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 39)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEC(PEG20K)LK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 40)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEC(PEG40K)LK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂(化合物 41)

H-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNYGWTDF-OH
(化合物 42)

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKN-8Ado-8Ado-YGWTDF-NH₂(化合物 43)

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

縮寫 8Ado、8Aoc、十六鹽基、異 Glu、Orn 及生物素-Mal 分別表示以下非天然產生之胺基酸部分：

8Ado(或 Peg3)：-NH-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₂-C(O)- (衍生自 8-胺基-3,6-二氧雜辛酸)；

8Aoc：-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)- (衍生自 8-胺基辛酸)；

十六醯基： $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(\text{O})-$ ；

異 Glu： $-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ；

Orn：鳥胺酸；且

生物素-Mal：生物素-順丁烯二醯亞胺。

關於本發明肽結合物中連接子部分之定向，連接子部分-8Ado-8Ado-例如表示化學部分

$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ ，

位於所關注連接子部分末端之 $-\text{NH}-\dots$ 部分共價連接至所關注肽結合物之GLP-1促效劑(例如腸促胰島素類似物-4衍生)部分，且位於所關注連接子部分右側之 $\dots-\text{C}(\text{O})-$ 部分連接至所關注肽結合物之胃泌素衍生部分。

在上文所列之本發明肽結合物中，應瞭解，腸促胰島素類似物-4(1-28)肽序列部分衍生自短尾毒蛇腸促胰島素類似物-4序列之序列或為其類似物。

本發明上下文中之術語「腸促胰島素類似物-4類似物」被定義為衍生自原生腸促胰島素類似物-4序列之任何取代、截短、缺失、添加或結合之肽序列。此包括(但不限於)本發明之取代。

同樣，結合物中之[Leu4]胃泌素6部分以合成方式衍生自人類胃泌素。

亦同樣，結合物中之[Leu15]胃泌素17部分以合成方式衍生自人類胃泌素。

每一上述肽結合物1-41個別地(亦即化合物1或化合物2

或化合物3...等等，直至化合物41)或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物構成本發明之另一個別態樣。

在本發明上下文中，除非胺基酸以其全名提及(例如丙胺酸、精胺酸等)，否則其由其習知三個字母及/或單一字母縮寫表示(例如Ala或A表示丙胺酸、Arg或R表示精胺酸等)。

本發明上下文中之術語「肽結合物」係指第一肽部分直接或經由藉助於共價化學鍵結鍵聯(亦即橋接或間隔)化學部分而與第二肽部分連接(亦即偶合或鍵聯)的分子。

在本發明之肽結合物中，腸促胰島素類似物-4或Z(Z_a或Z_b)與原生短尾毒蜥腸促胰島素類似物-4可具有至少75%一致性，例如至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性。

在本發明之肽結合物中，胃泌素或Y(Y_a或Y_b)與原生人類胃泌素17及/或胃泌素6可具有至少70%一致性，例如當可能時至少75%、80%、83%、85%、90%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性。

在一些實施例中，本發明之多肽可包含以下編號化合物之任一者中所列之胺基酸序列：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40及41或可能時其與一或多個引用序列具有至少約80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或99.5%一致性之功能性片段或變異體。胺基酸

取代可為例如保守取代。

如本文所用之術語「保守取代」表示一或多個胺基酸由另一生物學類似殘基置換。實例包括具有類似特徵之胺基酸殘基的取代，例如小胺基酸、酸性胺基酸、極性胺基酸、鹼性胺基酸、疏水性胺基酸及芳族胺基酸。舉例而言，在本發明之一個較佳實施例中，Met殘基經正白胺酸(Nle)取代，Nle對於Met而言為生物電子等排物體，但與Met相反不易於氧化。以通常不見於內源性哺乳動物肽及蛋白質中之殘基進行的保守取代之另一實例為以例如鳥胺酸、刀豆胺酸、胺基乙基半胱胺酸或其他鹼性胺基酸保守取代Arg或Lys。關於肽及蛋白質中之表現型靜止取代的其他資訊參見例如 Bowie 等人，*Science* 247, 1306-1310, 1990。胺基酸之保守取代由物理化學性質來分組。I：中性、親水性，II：酸及鹼胺，III：鹼性，IV：疏水性，V：芳族、龐大胺基酸。

I	II	III	IV	V
A	N	H	M	F
S	D	R	L	Y
T	E	K	I	W
P	Q		V	
G			C	

在一些實施例中，本發明之多肽可包含其功能片段或變異體，其與一或多個所述序列相比具有至多20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸取代。本發明之多肽可另外具有或不具有信號序列。

在一些實施例中，本發明多肽之一或多個半胱胺酸可由

其他殘基(諸如絲胺酸)取代。

在一些實施例中，本發明之多肽與以下編號化合物中之任一者共有至少99%之胺基酸序列一致性：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40及41。

本發明中之術語「醫藥學上可接受之鹽」(本發明肽結合物之醫藥學上可接受之鹽)欲表示對所關注鹽投與之患者或個體無害之鹽。其可適合地為例如選自酸加成鹽及鹼鹽之鹽。酸加成鹽之實例包括氯化物鹽、檸檬酸鹽及乙酸鹽。鹼鹽之實例包括陽離子選自鹼金屬陽離子(諸如鈉或鉀離子)、鹼土金屬陽離子(諸如鈣或鎂離子)以及經取代銨離子(諸如 $N(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)^+$ 型離子，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 一般將獨立地表示氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{2-6} 烯基)之鹽。相關 C_{1-6} 烷基之實例包括甲基、乙基、1-丙基及2-丙基。可能相關之 C_{2-6} 烯基之實例包括乙烯基、1-丙烯基及2-丙烯基。醫藥學上可接受之鹽之其他實例述於「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第17版，Alfonso R. Gennaro(編)，Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985(及其最近版本)、「Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology」，第3版，James Swarbrick(編)，Informa Healthcare USA(Inc.), NY, USA, 2007及*J. Pharm. Sci.* 66: 2(1977)中。

本發明中之術語「溶劑合物」係指在溶質(在此情形下

為本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽)與溶劑之間形成的具有指定化學計量之複合物。此溶劑可為例如水、乙醇，或另一醫藥學上可接受之一般小分子的有機物質，諸如(但不限於)乙酸或乳酸。當所關注溶劑為水時，該溶劑合物通常稱為水合物。

本發明之一些實施例係關於本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽用作藥劑或用於製造或製備藥劑，或係關於肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽於治療或預防多種疾病或病狀之用途，該等疾病或病狀為例如：

1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性異常(IGT)、與血糖含量升高相關之疾病病況、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、冠心病、周邊動脈疾病、中風、微血管疾病、胃病、代謝症候群、癌症(例如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IBS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭。

可能與此相關之其他疾病或病症包括肥胖、病態肥胖、肥胖相關炎症、肥胖相關膽囊病及肥胖誘發之睡眠呼吸暫停。

在一些實施例中，本發明之藥劑為用於治療有此需要之個體的藥劑。

在其他實施例中，本發明之藥劑為用於在有此需要之個體體內誘發胰島新生(例如用於促進胰島中形成新 β -細胞)的藥劑。

在其他實施例中，本發明之藥劑為用於在有此需要之個體體內誘發胰島中之 β -細胞存活(例如用於預防胰島中之 β -細胞損失)的藥劑。

在其他實施例中，本發明之藥劑為用於在有此需要之個體體內誘發胰島中之 β -細胞增殖(例如用於促進胰島中之現有 β -細胞增殖)的藥劑。

在其他實施例中，本發明之藥劑為用於在有此需要之個體體內誘發以上提及過程之任意組合(亦即胰島新生、胰島中之 β -細胞存活及/或胰島中之 β -細胞增殖)的藥劑。

根據實施例技術方案39之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其中該藥劑係用於改善有此需要之個體體內之胰島 β -細胞的存活率。

在其他實施例中，本發明之藥劑為用於在有此需要之個體體內預防胰島中之 β -細胞凋亡及/或壞死(例如用於預防胰島中之 β -細胞損失)的藥劑。

在其他實施例中，本發明之藥劑為用於在有此需要之個體體內降低血液中之血紅素b1Ac(糖基化血紅素；HbA1c)含量之藥劑。

本發明之另一態樣係關於本發明之肽結合物在製造或製備用於在有此需要之個體中治療一或多種本文所揭示之病狀之藥劑中的用途。

本發明之肽結合物可進一步用於：

製造用於在有此需要之個體體內誘發胰島新生之藥劑；

製造用於在有此需要之個體體內預防胰島中之 β -細胞凋亡

之藥劑；

製造用於在有此需要之個體體內誘發胰島中之 β -細胞存活之藥劑；

製造用於在有此需要之個體體內誘發胰腺 β -細胞增殖之藥劑；

製造用於降低有此需要之個體的血液中之血紅素b1Ac(糖基化血紅素；HbA1c)含量之藥劑；

及/或其任何組合。

本發明之相關其他態樣為治療本文所揭示之病狀、疾病或病症之相應方法。因此，本發明之一個該種額外態樣係關於一種在有此需要之個體中治療一或多種本文所揭示之疾病、病症或病狀之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之其他實施例係關於一種用於在有此需要之個體體內誘發胰島新生之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之其他實施例係關於一種在有此需要之個體體內促進胰島中之 β -細胞存活之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之其他實施例係關於一種用於在有此需要之個體體內減少或預防胰島中之 β -細胞凋亡及/或壞死之方法，該

方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之其他實施例係關於一種用於在有此需要之個體體內誘發胰島中之 β -細胞增殖之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之其他實施例係關於一種用於在有此需要之個體體內誘發上文提及過程之任何組合(亦即胰島新生、胰島中之 β -細胞存活及/或胰島中之 β -細胞增殖)之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之其他實施例係關於一種用於降低有此需要之個體的血液中之血紅素b1Ac(糖基化血紅素；HbA1c)含量之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之其他實施例係關於以下：

一種在有此需要之個體中治療與血糖含量升高相關之疾病病況的方法；

一種在有此需要之個體中降低血糖含量之方法；

一種在有此需要之個體中刺激胰島素釋放之方法；

一種在有此需要之個體中調節胃排空之方法；及

一種在有此需要之個體中降低血漿脂質含量之方法；

一種降低有此需要之個體之血壓的方法；

一種減輕有此需要之個體之體重的方法。

在本發明之每一後續方法中，該方法包含向個體投與治療有效量之本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

如本發明之上述治療方法或其他治療性干預之情形下所採用之術語「治療有效量」係指例如由確定臨床終點或其他生物標記(確定生物標記或實驗生物標記)所量測的足以治癒、改善、緩解或部分阻止作為所關注治療或其他治療性干預之目標之特定疾病、病症或病狀之臨床表現的量。治療相關量可基於待治療或預防之適應症及治療相關量所投與之個體由熟習此項技術者憑經驗確定。舉例而言，熟練操作者可量測具有本文所述生物活性之一或多個臨床相關指示，例如血糖含量、胰島素釋放及血漿脂質含量。熟練操作者可經由活體外或活體內量測確定臨床相關量。其他例示性量度包括體重增加、體重減輕及血壓變化。

足夠達成任何或所有該等作用之量被定義為治療有效量。可調節投藥量及投藥方法來達成最佳功效。對於指定目的有效之量將尤其取決於作為特定治療或其他治療性干預之目標之疾病、病症或病狀之嚴重度、所關注個體之體重及一般狀況、飲食、可能併用之藥物及熟習醫學技術者熟知之其他因素。最適合向人類投與本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之適當劑量大小及給藥方案的確定可由本發明獲得之結果來指導，且可由適當設計之臨床試驗來證實。有效劑量及治療方案可由習知方式確定，在實驗室動物中由低劑量開始且隨後增加劑量，同

時監測效應，且亦系統地改變給藥方案。臨床醫師在確定用於指定個體之最佳劑量時可考慮許多因素。該等考慮因素為熟習此項技術者所熟知。

如本文明上下文所採用之術語「治療(treatment)」及語法變化形式(例如「治療(treated)」、「治療(treating)」、「治療(treat)」)係指一種獲得有益或所需臨床結果之方式。在本發明中，有益或所需臨床結果包括(但不限於)症狀緩解、疾病程度降低、疾病病況穩定(亦即不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病病況改善或緩和及緩解(部分或總體)，而無論可偵測抑或不可偵測。「治療」亦可意謂若未接受治療，則相對於預期存活時間延長存活。需要治療之個體(例如人類)因此可為已罹患所關注疾病或病症之個體。術語「治療」包括相對於不存在治療之情況抑制或減少病理狀況或症狀(例如體重增加或高血糖症)之嚴重度的增加，且不一定意謂表示相關疾病、病症或病狀之完全中止。

如本文明上下文所採用之術語「預防(preventing)」及其語法變化形式(例如「預防(prevented)」、「預防(preventing)」、「預防(prevent)」)係指一種預防病狀、疾病或病症發展或改變其病理狀況之方式。因此，「預防(prevention)」可指防止性或預防性措施。在本發明中，有益或所需臨床結果包括(但不限於)預防或減緩疾病之症狀、進程或發展，而無論可偵測抑或不可偵測。需要預防之個體(例如人類)因此可為尚未罹患所關注疾病或病症之

個體。術語「預防」因此包括相對於不存在治療之情況減緩疾病發作，且不一定意謂表示相關疾病、病症或病狀之永久預防。

如本文明上下文所採用之術語「促效劑」係指使所關注受體類型活化之物質(配位體)。

如本文明上下文所採用之術語「GLP-1受體促效劑」(有時在別處稱作「GLP-1促效劑」)係指使GLP-1受體(諸如人類GLP-1受體)活化之物質(配位體)。使人類GLP-1受體活化之物質包括原生GLP-1肽激素GLP-1(7-37)、GLP-1(7-36)醯胺、調酸素、腸促胰島素類似物-3、腸促胰島素類似物-4、升糖素、胃抑制多肽(GIP)及其功能性肽類似物及衍生物。

如本文明上下文所採用之術語「拮抗劑」係指阻斷、中和或抵消充當促效劑之另一物質(配位體)對所關注受體類型之作用的物質(配位體)。

在本發明之一些實施例中，聯繫上述本發明之各種態樣而提及之需要特定治療或其他治療性干預之個體為哺乳動物。在其他實施例中，該哺乳動物為人類。

本發明之其他實施例係關於包含本發明之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物連同醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑之醫藥組合物。

合成肽結合物

本發明之肽結合物可藉由標準合成方法，藉由使用重組表現系統或藉由任何其他適合方法來製造。因此，結合物

可由多種方式來合成，例如包括包含以下之方法：

(a)藉由標準固相或液相方法逐步或藉由片段組裝合成肽結合物，且分離並純化最終肽結合物產物；

(b)在宿主細胞中表現編碼肽結合物之核酸構築體且自宿主細胞培養物回收表現產物；或

(c)實現編碼肽結合物之核酸構築體的無細胞活體外表現，且回收表現產物；

或藉由方法(a)、(b)或(c)之任意組合獲得肽結合物之片段，隨後接合該等片段以獲得肽結合物，且回收肽結合物。

較佳藉由固相或液相肽合成來合成本發明之結合物。在本文中，可參考WO 98/11125或尤其參考Fields, G.B.等人，「Principles and Practice of Solid-Phase Peptide Synthesis」；*Synthetic Peptides*, Gregory A. Grant(編)，Oxford University Press(第2版，2002)及其中之合成實例。

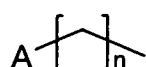
本發明化合物中之一或多個胺基酸側鏈可進一步結合至親脂性取代基。親脂性取代基可與胺基酸側鏈中之原子共價鍵結，或者可由間隔子結合至胺基酸側鏈。胺基酸可為肽Z之一部分或肽L之一部分。

不希望受理論束縛，認為親脂性取代基結合血流中之白蛋白，因此使本發明化合物免於酶降解，由此可延長化合物之半衰期。間隔子(存在時)可在化合物與親脂性取代基之間提供間隔。

親脂性取代基可經由酯、磺醯基酯、硫酯、醯胺或磺醯胺連接至胺基酸側鏈或間隔子。因此，應瞭解，在一些實施例中，親脂性取代基包括醯基、磺醯基、N原子、O原子或S原子，其形成酯、磺醯基酯、硫酯、醯胺或磺醯胺之部分。親脂性取代基中之醯基較佳形成具有胺基酸側鏈或間隔子之醯胺或酯之部分。

親脂性取代基可包括具有4至30個C原子、例如至少8或12個C原子且較佳24個或24個以下C原子或20個或20個以下C原子之烴鏈。該烴鏈可為直鏈或分支鏈且可為飽和或不飽和的。應瞭解，烴鏈較佳經形成與胺基酸側鏈或間隔子連接之部分的部分(例如醯基、磺醯基、N原子、O原子或S原子)取代。烴鏈最佳經醯基取代，且因此烴鏈可為烷醯基之部分，例如軟脂醯基、己醯基、月桂醯基、肉豆蔻醯基或硬脂醯基。

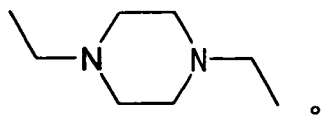
因此，親脂性取代基可具有下文所示之式：



A可為例如醯基、磺醯基、NH、N-烷基、O原子或S原子，較佳為醯基。n為3至29之整數。在一些實施例中，n為至少7或至少11。在一些實施例中，n為23或23以下。在一些實施例中，n為19或19以下。

烴鏈可經進一步取代。舉例而言，其可經至多三個選自NH₂、OH及COOH之取代基進一步取代。若烴鏈經進一步取代，則其較佳僅經一個取代基進一步取代。或者或另

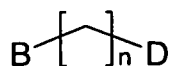
外，烴鏈可包括環烷烴或雜環烷烴，例如如下文所示：



在一些實施例中，環烷烴或雜環烷烴為六員環。在某些較佳實施例中，其為哌啶。

或者，親脂性取代基可基於環戊菲骨架，其可為部分或完全不飽和或飽和。骨架中之碳原子各自可經Me或OH取代。舉例而言，親脂性取代基可為膽酸基(cholyl)、去氧膽酸基或石膽酸基。

如上所示，親脂性取代基可由間隔子與胺基酸側鏈結合。存在時，間隔子連接至親脂性取代基且連接至胺基酸側鏈。間隔子可藉由酯、磺醯基酯、硫酯、醯胺或磺醯胺獨立地連接至親脂性取代基且連接至胺基酸側鏈。因此，其可包括兩個獨立地選自醯基、磺醯基、N原子、O原子或S原子之部分。間隔子可具有下式：



其中B與D各自獨立地選自醯基、磺醯基、NH、N-烷基、O原子或S原子，較佳選自醯基及NH。n較佳為1至10、例如1至5之整數。間隔子可視情況經一或多個選自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基胺、C₁₋₆烷基羥基及C₁₋₆烷基羧基之取代基進一步取代。

或者，間隔子可具有兩個或兩個以上上式之重複單元。對於每一重複單元而言，B、D及n各自獨立地選擇。相鄰

重複單元可經由其各自之B及D部分彼此共價連接。舉例而言，相鄰重複單元之B及D部分可一起形成酯、磺醯基酯、硫酯、醯胺或磺醯胺。每一間隔子末端處之自由B及D單元連接至如上所述之胺基酸側鏈及親脂性取代基。

間隔子較佳具有5個或5個以下、4個或4個以下或3個或3個以下重複單元。間隔子最佳具有兩個重複單元或為單一單元。

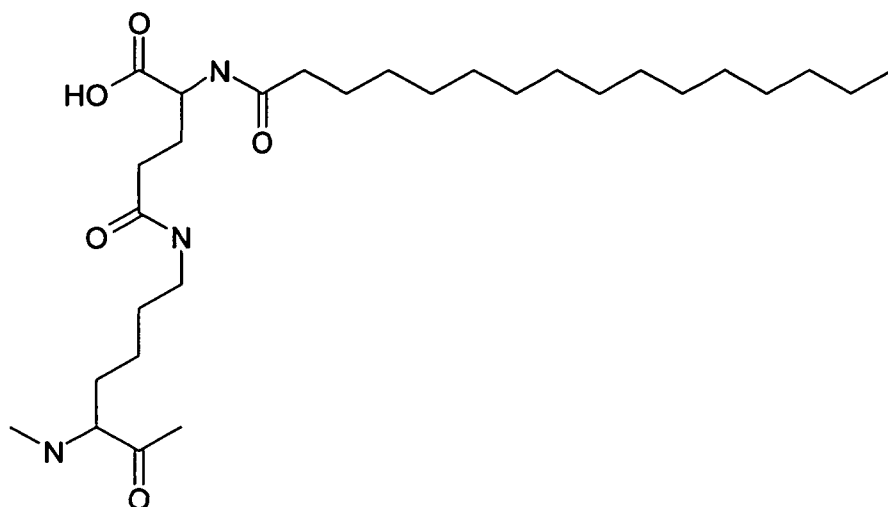
間隔子(或若間隔子具有重複單元，則為一或多個間隔子重複單元)可為例如天然或非天然胺基酸。應瞭解，對於具有官能化側鏈之胺基酸而言，B及/或D可為胺基酸側鏈內之部分。間隔子可為任何天然產生或非天然之胺基酸。舉例而言，間隔子(或若間隔子具有重複單元，則為一或多個間隔子重複單元)可為Gly、Pro、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Cys、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Gln、Asn、 α -Glu、 γ -Glu、Asp、Ser、Thr、Gaba、Aib、bAla、5-胺基戊醯基、6-胺基己醯基、7-胺基庚醯基、8-胺基辛醯基、9-胺基壬醯基或10-胺基癸醯基。

舉例而言，間隔子可為選自 γ -Glu、Gaba、b-Ala及 α -Gly之單一胺基酸。

親脂性取代基可結合至本發明化合物中之任何胺基酸側鏈。胺基酸側鏈較佳包括羧基、羥基、硫醇、醯胺或胺基，以供與間隔子或親脂性取代基形成酯、磺醯基酯、硫酯、醯胺或磺醯胺。舉例而言，親脂性取代基可結合至Asn、Asp、Glu、Gln、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Tyr、

Trp、Cys或Dbu、Dpr或Orn。親脂性取代基較佳結合至Lys或Cys。然而，如本文所提供之各式中以Lys表示之任何胺基酸在添加親脂性取代基時均可由Dbu、Dpr或Orn置換。

親脂性取代基及間隔子之實例在下式中展示：



此處，來自本發明化合物(例如來自X)之Lys經由鹽胺部分與 γ -Glu(間隔子)共價連接。軟脂鹽基經由鹽胺部分與 γ -Glu間隔子共價連接。

或者或另外，本發明化合物中之一或多個胺基酸側鏈可進一步結合至生物素基取代基。生物素基取代基可與胺基酸側鏈中之原子共價鍵結，或者可由間隔子結合至胺基酸側鏈。胺基酸可為肽Z之一部分或肽L之一部分。

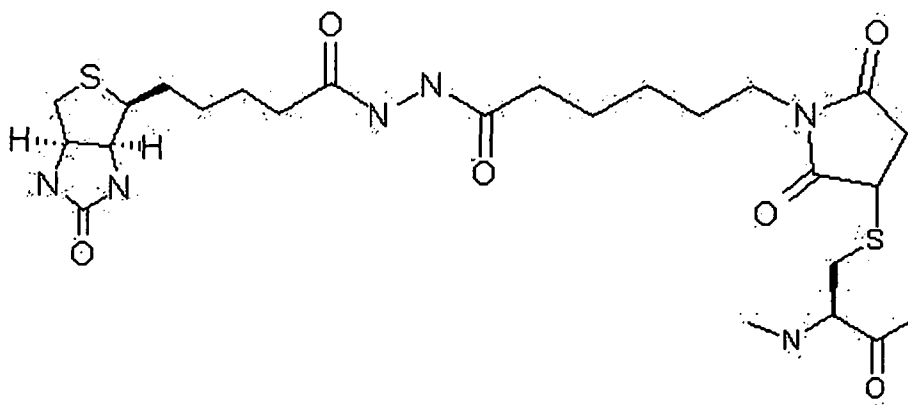
不希望受理論束縛，認為生物素基取代基結合血流中之白蛋白，因此使本發明化合物免於酶降解，由此可延長化合物之半衰期。間隔子(存在時)可用於在化合物與生物素基取代基之間提供間隔。

生物素基取代基可經由順丁烯二醯亞胺酯、磺醯基酯、
硫酯、醯胺或磺醯胺連接至胺基酸側鏈或連接至間隔子。

因此，應瞭解，生物素基取代基較佳包括順丁烯二醯亞胺基、醯基、磺醯基、N原子、O原子或S原子，其形成酯、磺醯基酯、硫酯、醯胺或磺醯胺之部分。

在較佳實施例中，生物素部分首先與間隔子偶合，之後間隔子與肽偶合。可購得多種具有使得能夠與離胺酸或半胱胺酸之側鏈偶合之間隔子官能基的生物素-間隔子結合物。在更佳實施例中，生物素-間隔子結合物含有可選擇性地與半胱胺酸側鏈上之硫氫基偶合之順丁烯二醯亞胺官能基。

根據本發明可用之生物素基取代基之實例包括：



a)

生物素被稱作維生素H或輔酶R且為水溶性B-複合維生素(維生素B7)。已表明其增加某些藥物之經口吸收。

或者或另外，本發明化合物中之一或多個胺基酸側鏈可結合至聚合部分例如以增加活體內(例如在血漿中)溶解度及/或半衰期及/或生物可用性。亦已知該修飾降低治療性蛋白質及肽之清除率(例如腎清除率)。

聚合部分較佳具水溶性(兩性或親水性)、無毒性且呈醫

藥學惰性。適合之聚合部分包括聚乙二醇(PEG)、PEG之均聚物或共聚物、PEG之單甲基取代聚合物(mPEG)或聚氧乙烯甘油(POG)。參見例如 *Int. J. Hematology* 68:1(1998)；*Bioconjugate Chem.* 6:150(1995)；及 *Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Sys.* 9:249(1992)。

其他適合之聚合部分包括聚胺基酸，諸如聚離胺酸、聚天冬胺酸及聚麩胺酸(參見例如 Gombotz 等人，(1995), *Bioconjugate Chem.*, 第 6 卷：332-351；Hudecz 等人，(1992)，*Bioconjugate Chem.*, 第 3 卷，49-57；Tsukada 等人，(1984), *J. Natl. Cancer Inst.*, 第 73 卷：721-729；及 Pratesi 等人，(1985), *Br. J. Cancer*, 第 52 卷：841-848)。

聚合部分可為直鏈或分支鏈。其可具有 500-40,000 Da，例如 500-10,000 Da、1000-5000 Da、10,000-20,000 Da 或 20,000-40,000 Da 之分子量。

本發明化合物可包含兩個或兩個以上該等部分，在此情形下所有該等部分之總分子量通常將在上文提供之範圍內。

聚合部分可與胺基酸側鏈之胺基、羧基或硫醇基團偶合(藉由共價鍵聯)。較佳實例為 Cys 殘基之硫醇基團及 Lys 殘基之 ϵ 胺基，且亦可使用 Asp 及 Glu 殘基之羧基。

熟練操作者將充分知曉可用於進行偶合反應之適合技術。舉例而言，帶有甲氧基之 PEG 部分可使用購自 Nektar Therapeutics AL 之試劑，藉由順丁烯二醯亞胺基鍵聯與 Cys 硫醇基團偶合。亦參見 WO 2008/101017 及上文關於適

合化學詳情引用之參考案。

在本發明之一些實施例中，經順丁烯二醯亞胺官能化之 PEG 結合至半胱胺酸之側鏈硫氫基。

功效

本發明之肽結合物具有腸促胰島素類似物-4之一或多種生物活性及胃泌素之一或多種生物活性。

在不存在胃泌素樣組分 $Y(Y_a, Y_b)$ 及任何連接子組分 $L(L_a, L_b)$ 下，肽 $Z(Z_a, Z_b)$ 具有腸促胰島素類似物-4之一或多種生物活性。亦即化合物 R^1-Z-R^2 將具有腸促胰島素類似物-4之該一或多種生物活性。

在不存在腸促胰島素類似物-4樣組分 $Z(Z_a, Z_b)$ 及任何連接子組分 $L(L_a, L_b)$ 下，肽 $Y(Y_a, Y_b)$ 具有胃泌素之一或多種生物活性。亦即化合物 R^1-Y-R^2 將具有胃泌素之該一或多種生物活性。

腸促胰島素類似物-4之生物活性可為對於 GLP-1 受體之促效劑活性。胃泌素之生物活性可為對於 CCK-B 受體之促效劑活性。

促效劑活性較佳係對於人類 GLP-1 受體及/或人類 CCK-B 受體。「促效劑活性」可包含對於結合至相關受體而誘發細胞內環狀 AMP(cAMP) 合成或 pERK 磷酸化之能力。

因此，相關化合物與 GLP-1 或 CCK-B 受體之結合可用作對促效劑活性之指示，但一般而言較佳使用量測由化合物與相關受體結合引起之細胞內信號傳導的生物分析。舉例而言，適合促效劑活化 GLP-1 受體將刺激細胞 cAMP 形成。

類似地，適合促效劑活化 CCK-B 受體將刺激細胞 pERK 磷酸化。因此，在表現該兩種受體之一者之適合細胞中 cAMP 之產生或 ERK(pERK)之磷酸化可用於監測相關受體活性。使用一對適合細胞類型(各自表現一種受體而不表現另一種受體)因此可用於確定對於兩種受體類型之促效劑活性。

熟習此項技術者將知曉適合之分析形式，且下文提供實例。分析可採用人類 GLP-1 受體 (NP_002053.3 GI: 166795283) 及 / 或人類 CCK-B 受體 (NM_176875.3 GI: 356995851)。當提及前驅體蛋白之序列時，當然應瞭解分析可利用缺少信號序列之成熟蛋白。

在一個較佳實施例中，本發明之多肽對於 GLP1-R 可具有低於 0.1 nM 之 EC_{50} 值。

在一些實施例中，本發明之多肽對於 CCKB-R 可具有低於 100 nM 之 EC_{50} 值。

在一個較佳實施例中，本發明之多肽對於 CCKB-R 可具有低於 50 nM 之 EC_{50} 值。

應如實例 4 中所述量測 EC_{50} 值。

治療用途

本發明之肽結合物之用途亦涵蓋其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途。

本發明之肽結合物可為代謝疾病或病症(包括糖尿病(尤其是 1 型及 / 或 2 型糖尿病)及肥胖)提供具吸引力之治療選擇。

糖尿病包含一組代謝疾病，其特徵為由胰島素分泌、胰島素作用或其兩者之缺陷所致的高血糖症。糖尿病之急性病征包括尿液產生過多、隨之發生代償性口渴及液體攝入增加、視力模糊、不明原因體重減輕、嗜睡及能量代謝變化。糖尿病之慢性高血糖症與大血管及微血管併發症有關，該等併發症可導致各種器官(尤其是眼睛(特別以糖尿病性視網膜病形式)、腎臟(以糖尿病性腎病變形式)、神經(以糖尿病性神經病形式)、心臟及血管)之長期損害、功能障礙且(在某些情況下)最終衰竭。糖尿病可基於病原特徵再分為三類，即1型糖尿病、2型糖尿病及妊娠期糖尿病。

1型糖尿病佔所有糖尿病病例之5-10%且由分泌胰島素之胰腺 β -細胞之自體免疫破壞引起。

2型糖尿病佔糖尿病病例之90-95%且為代謝病症複雜集合之結果。2型糖尿病係內源性胰島素產生及/或全身胰島素敏感性不足以將血漿葡萄糖含量維持在診斷臨限值以下之結果。

妊娠期糖尿病係指在懷孕期間識別之任何程度之葡萄糖耐受不良。

亦意識到稱作糖尿病前期之病狀。其包括例如空腹葡萄糖含量升高及葡萄糖耐受性異常，且通常係指在血糖含量升高但低於關於臨床診斷糖尿病所確立之含量時發生之彼等狀況。

大部分2型糖尿病及糖尿病前期個體由於其他代謝風險因素之高普遍性而存在增加之發病率及死亡率風險，該等

代謝風險因素包括腹部肥胖(腹部內部器官周圍存在過多脂肪組織)、致動脈粥樣硬化性血脂異常(血脂病症，包括高三酸甘油酯含量、低HDL膽固醇含量及/或高LDL膽固醇含量，其促進動脈壁中之斑塊積聚)、血壓升高(高血壓)、血栓前狀態(例如血液中之高血纖維蛋白原或纖維蛋白溶酶原活化因子抑制劑-1含量)及促發炎狀態(例如血液中之C-反應性蛋白含量升高)。

相反，肥胖使得發展例如糖尿病前期、2型糖尿病、某些類型之癌症、阻塞性睡眠呼吸暫停及膽囊疾病之風險增加。

血脂異常與心血管疾病風險增加有關。由於血漿高密度脂蛋白(HDL)濃度與動脈粥樣硬化疾病風險之間存在逆相關性，因此HDL具有臨床重要性。動脈粥樣硬化斑塊中儲存之大部分膽固醇源自低密度脂蛋白(LDL)，且因此LDL之濃度升高與動脈粥樣硬化密切相關。HDL/LDL比率係尤其用於評估動脈粥樣硬化及冠狀動脈粥樣硬化之臨床風險的參數。

不受任何特定理論限制，本發明之肽結合物似乎可出乎意料地以使得所觀測之活性可顯著大於在採用個別肽組分之相應附加(非結合)組合時所觀測之活性的方式組合GLP-1受體促效劑之生理學作用與胃泌素肽之生理學作用(參見上文)。因此，咸信本發明之肽結合物可尤其有益於治療糖尿病前期、糖尿病(尤其是1型及/或2型糖尿病)及糖尿病相關病狀、諸如上文論述之彼等疾病或病症，包括治療以

促進胰島 β -細胞形成(胰島新生)且藉此促進胰島素產生，就血糖濃度之調節而言其將為有利的。本發明之肽結合物因此可尤其用於限制或阻止1型及/或2型糖尿病中之疾病進展。

本發明之肽可進一步適用於促進胰島中之 β -細胞存活且抑制其細胞凋亡。GLP-1及胃泌素之作用包括對 β -細胞增殖及成熟之作用，並且防止 β -細胞凋亡及/或壞死且增強新生，因此本發明之肽之作用可包括該等作用及其對於改善胰島素及葡萄糖調節之作用。

本發明之肽結合物可因此適用作用於治療本文所述任何疾病、病症或病狀之醫藥劑。例示性疾病、病症或病狀包括胰島素抗性、葡萄糖耐受不良、糖尿病前期、與血糖含量升高相關之疾病病況(例如空腹血糖含量升高)、1型及/或2型糖尿病、高血糖症、胃病、代謝症候群、高血壓及/或血脂異常(或該等代謝風險因素之組合)、動脈粥樣硬化、動脈硬化、冠心病、微血管疾病、大血管疾病、周邊動脈疾病、中風、癌症(例如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IBS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭。

例示性治療作用包括預防體重增加、促進體重減輕、減少過重體重及/或治療肥胖(例如藉由控制食慾、進食、食物攝取、熱量攝取及/或能量消耗)，包括病態肥胖以及相關疾病、病症及健康病狀，包括(但不限於)肥胖相關炎症、肥胖相關膽囊疾病及肥胖誘發之睡眠呼吸暫停。本發

明之肽結合物對該等病狀之作用可經由對體重之作用而整體或部分調節，或可不依賴於其。

醫藥組合物

下文中，應瞭解，提及在醫藥組合物中包含一或多種本發明之肽結合物亦涵蓋包含本發明之肽結合物之醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

本發明之肽結合物可調配成適合經儲存或不經儲存而投藥且一般包含治療有效量之至少一種本發明之肽結合物以及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑的醫藥組合物。

術語「醫藥學上可接受之載劑」包括任何標準醫藥載劑。用於治療用途之醫藥學上可接受之載劑在醫藥技術中熟知且例如描述於「Remington's Pharmaceutical Sciences」，第17版，Alfonso R. Gennaro(編)，Mark Publishing Company, Easton, PA, USA, 1985中。舉例而言，可使用微酸性或生理學pH值下之無菌鹽水及磷酸鹽緩衝鹽水。適合之pH值緩衝劑可為例如磷酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、參(羥甲基)胺基甲烷(TRIS)、N-參(羥甲基)甲基-3-胺基丙烷磺酸(TAPS)、碳酸氫銨、二乙醇胺、組胺酸、精胺酸、離胺酸或乙酸鹽(例如乙酸鈉)或其混合物。該術語另外涵蓋US Pharmacopeia中列舉用於動物(包括人類)之任何載劑。

本發明之醫藥組合物可為單位劑型。以此形式，該組合物可分為含有適當量活性組分之單位劑量。單位劑型可呈現為封裝製劑，該封裝含有離散量之製劑，例如封裝於小

瓶或安瓿中之錠劑、膠囊或散劑。單位劑型亦可為例如其自身之膠囊、扁囊劑或錠劑，或其可為適當數量之任何該等封裝形式。單位劑型亦可以單一劑量可注射形式提供，例如以含有液相(一般含水)組合物之筆裝置形式。組合物可經調配用於任何適合投藥途徑及方式。醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑包括用於適合例如經口、玻璃體內、直腸、陰道、經鼻、局部、經腸或非經腸(包括皮下(SC)、肌肉內(IM)、靜脈內(IV)、皮內及經皮)投藥或吸入投藥之調配物中之彼等載劑或稀釋劑。調配物宜呈現為單位劑型且可由醫藥調配技術中熟知之任何方法來製備。

皮下或經皮投藥方式尤其可適用於本發明之肽結合物。

本發明之另一態樣係關於用於遞送本發明之醫藥調配物之裝置、劑型及封裝。因此，如此項技術中所熟知，呈本文所述之穩定或保藏調配物或溶液之至少一種肽結合物或特定部分或變異體可根據本發明經由多種遞送方法投與患者，該等遞送方法包括SC或IM注射；經皮、肺部、經黏膜、植入、滲透泵、筒、微量泵，或熟習此項技術者瞭解之其他方式。

本發明之又一態樣係關於經口調配物及投藥。用於經口投藥之調配物可依賴共投與佐劑(例如間苯二酚及非離子界面活性劑，諸如聚氧乙烯油基醚及正十六基聚乙醚)以人工增加腸壁之滲透性，以及共投與酶抑制劑(例如胰腺胰蛋白酶抑制劑、二異丙基氟磷酸酯(DFP)及抑肽酶)以抑制酶降解。用於經口投藥之固體劑型之活性成分化合物

可與至少一種添加劑混合，包括蔗糖、乳糖、纖維素、甘露糖醇、海藻糖、棉子糖、麥芽糖醇、聚葡萄糖、澱粉、瓊脂、精胺酸鹽(arginate)、甲殼素、聚葡萄糖胺糖、果膠、黃耆膠、阿拉伯膠(gum arabic)、明膠、膠原蛋白、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物及甘油酯。該等劑型亦可含有其他類型之添加劑，例如非活性稀釋劑、潤滑劑(諸如硬脂酸鎂、對羥基苯甲酸酯)、防腐劑(諸如山梨酸、抗壞血酸、 α -生育酚)、抗氧化劑(諸如半胱胺酸)、崩解劑、黏合劑、增稠劑、緩衝劑、pH調節劑、甜味劑、調味劑、香味劑等。

劑量

本發明中所用之本發明肽結合物之典型劑量可在每天每公斤體重約0.0001至約100 mg之範圍內，諸如每天每公斤體重約0.0005至約50 mg，諸如每天每公斤體重約0.001至約10 mg，例如每天每公斤體重約0.01至約1 mg，以一或多劑，諸如一至三劑投與。如上文所示至某種程度，所用正確劑量將尤其取決於：欲治療疾病或病症之性質及嚴重度；欲治療個體之性別、年齡、體重及一般狀況；正接受或欲接受治療之其他可能併發疾病或病症；以及將為熟習此項技術之醫學實踐者所知之其他因素。

本發明之肽結合物可視熟練實踐者為特定個體選擇之所需劑量及醫藥組合物而定連續投與(例如藉由靜脈內投藥或另一連續藥物投與方法)或以一定間隔(一般為規則時間間隔)投與個體。規則投藥給藥間隔包括例如每天一次、

每天兩次、每兩天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次或每六天一次，每週一或兩次、每月一或兩次及其類似間隔。本發明之該等規則肽結合物投藥方案在某些情況下(諸如在慢性長期投藥期間)宜中斷一定時間間隔以便於經藥物治療之個體減少服藥量或停止服藥，通常稱作採用「藥物假期(drug holiday)」。藥物假期適用於例如維持或重獲藥物敏感性(尤其是在長期慢性治療期間)或減少藥物長期慢性治療對個體之不利副作用。藥物假期之定時取決於規則給藥方案之定時及採用藥物假期之目的(例如為了重獲藥物敏感性及/或減少連續長期投藥之不利副作用)。在一些實施例中，藥物假期可為藥物減少(例如低於治療有效量維持一定時間間隔)。在其他實施例中，在再次開始投藥之前，在相同或不同給藥方案(例如以較低或較高劑量及/或投藥頻率)下停止投與藥物歷時一定時間間隔。本發明之藥物假期因此可選自廣泛範圍之時間及劑量方案。例示性藥物假期為兩天或兩天以上、一週或一週以上、一個月或一個月以上、至多約24個月之藥物假期。因此，舉例而言，本發明肽結合物之規則每日給藥方案可中斷一週、兩週或四週之藥物假期，此後恢復每日或每週給藥時程。預想適用於投與本發明之肽結合物的多種其他藥物假期方案。

組合療法

如上所述，應瞭解下文中提及本發明之肽結合物亦延伸至其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物以及包含一種以上不

同本發明肽結合物的組合物。

本發明之肽結合物可作為組合療法之部分連同另一活性劑一起投與用於治療所關注之疾病或病症，例如糖尿病、肥胖、代謝症候群、血脂異常或高血壓，且在該等情形下，兩種活性劑可一起或單獨給予，例如作為同一醫藥組合物或調配物中之組分或作為單獨調配物。

因此，本發明之肽結合物可與已知類型之抗糖尿病劑組合使用，包括(但不限於)二甲雙胍、磺醯脲、格列奈(glinide)、DPP-IV抑制劑、格列酮(glitazone)或胰島素或胰島素類似物。在一個較佳實施例中，本發明之肽結合物與胰島素或其類似物、DPP-IV抑制劑、磺醯脲或二甲雙胍組合，尤其與磺醯脲或二甲雙胍組合投與用於達成適當血糖控制。在一個更佳實施例中，肽結合物與胰島素或胰島素類似物組合投與用於達成適當血糖控制。適當胰島素類似物之實例包括(但不限於)Lantus™、Novorapid™、Humalog™、Novomix™、Actraphane™ HM、Levemir™ Degludec™及Apidra™。就此而言，其他相關抗糖尿病劑包括GLP-1受體促效劑，諸如艾塞那肽(exenatide)(Byetta™；腸促胰島素類似物-4)及Byetta LAR™、利西拉來(lixisenatide)(Lyxumia™)及利拉魯肽(liraglutide)(Victoza™)。

本發明之肽結合物亦可與已知類型之抗肥胖劑組合使用，包括(但不限於)肽YY或其類似物、神經肽Y(NPY)或其類似物、大麻受體(cannabinoid receptor) 1拮抗劑、脂

酶抑制劑、人類前胰島肽(HIP)、黑色素皮質素受體4促效劑、利拉魯肽、OrlistatTM及SibutramineTM或黑色素濃集激素受體1拮抗劑、CCK、澱粉素或瘦素及其類似物。

本發明之肽結合物可另外與已知類型之抗高血壓劑組合使用，包括(但不限於)血管收縮素-轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、 β -阻斷劑或鈣通道阻斷劑。

本發明之肽結合物可另外與已知類型之抗血脂異常劑組合使用，包括(但不限於)史他汀(statin)、纖維酸酯(fibrate)、菸鹼酸及/或膽固醇吸收抑制劑。

本發明之肽結合物亦可與已知類型之質子泵抑制劑(亦即具有作為抑制劑 H^+/K^+ -ATP酶之藥理活性的醫藥劑)組合使用，包括(但不限於)苯并咪唑衍生物類型之藥劑或咪唑并吡啶衍生物類型之藥劑，諸如 OmeprazoleTM、LansoprazoleTM、DexlansoprazoleTM、EsomeprazoleTM、PantoprazoleTM、RabeprazoleTM、ZolpidemTM、AlpidemTM、SaripidemTM或NecopidemTM。

此外，本發明之肽結合物可與已知類型之消炎劑組合使用，包括(但不限於)：

類固醇及皮質類固醇，諸如倍氯米松(beclomethasone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、倍他米松(betamethasone)、潑尼松(prednisone)、地塞米松(dexamethasone)及氫化可的松(hydrocortisone)；

非類固醇消炎劑(NSAID)，諸如丙酸衍生物(例如阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、布氯酸

(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、芬洛芬(fenoprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、咪洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、噁丙嗪(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及硫噁洛芬(tioxaprofen))；乙酸衍生物(例如吲哚美辛(indomethacin)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、環氯節酸(clidanac)、雙氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋羅芬酸(furofenac)、異丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、歐比那酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美汀(tolmetin)、齊多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac))；芬那酸(fenamic acid)衍生物(例如氟芬那酸(flufenamic acid)、甲氯滅酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟酸(niflumic acid)及托芬那酸(tolfenamic acid))；聯苯基羧酸衍生物(例如二氟尼柳(diflunisal)及氟苯柳(flufenisal))；昔康類(oxicams)(例如伊索昔康(isoxicam)、吡羅昔康(piroxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及替諾昔康(tenoxicam))；水楊酸酯類(例如乙醯基水楊酸及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine))；及二氫吡唑酮類(例如阿紫丙宗(apazone)、貝比派瑞(beziperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非布宗(mofebutazone)、羥布宗

(oxyphenbutazone)及保泰松(phenylbutazone))；

COX II抑制劑，諸如羅非昔布(rofecoxib)及塞內昔布(celecoxib)；干擾素 β 製劑(例如干擾素 β -1a或干擾素 β -1b)；

及某些其他化合物，諸如5-胺基水楊酸及其前藥及醫藥學上可接受之鹽。

亦已證明二甲雙胍具有消炎性質[參見Haffner等人，*Diabetes* 54: 1566-1572(2005)]且因此亦可適用於本發明之情形。

以下實例論證本發明之某些特定實施例。除非另外詳細描述，否則使用如此項技術熟知且常規之標準技術進行以下實例。應瞭解，該等實例僅出於說明性目的且不應意謂對本發明之條件或範疇的完全限定。因此，其決不應被視為限制本發明之範疇。

實例中採用之縮寫包括：

NMP：N-甲基吡咯啉酮

DCM：二氯甲烷

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

HATU：六氟磷酸2-(7-氮雜-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄

DIPEA：二異丙基乙胺

EtOH：乙醇

Et₂O：乙醚

8Ado：8-胺基-3,6-二氧雜辛醯基

8Aoc：8-胺基辛醯基

TFA：三氟乙酸

MeCN：乙腈

HPLC：高效液相層析

MS：質譜

IBMX：3-異丁基-1-甲基黃嘌呤

BSA：牛血清白蛋白

cAMP：環單磷酸腺苷

DMEM：達爾伯克改質之伊格爾培養基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium)

FCS：胎牛血清

HEPES：N-2-羥乙基哌嗪-N'-2-乙烷磺酸

p-ERK：磷酸化細胞外調節激酶

PBS：磷酸鹽緩衝鹽水

Boc：第三丁氧羰基

NEP：N-乙基吡咯啉酮

利拉魯肽：[Arg34, Lys26(十六醯基-異Glu)]GLP-1(7-37)

化合物合成

材料及方法

除非另外說明，否則下文採用之試劑及溶劑可以標準實驗室試劑或分析級別購得，且不經進一步純化即使用。

合成本發明之肽結合物之通用程序

使用標準Fmoc化學在CEM Liberty肽合成器上進行固相肽合成。使用之前將TentaGel™ S Ram樹脂(1 g；0.25

5

mmol/g)於NEP(10 ml)中膨脹且使用DCM及NEP在小管與反應容器之間轉移。適當時使用假脯胺酸(其為用於使得肽合成期間之凝集最小化之二肽，諸如Fmoc-Phe-Thr(ψ -Me,Me-Pro)-OH及Fmoc-Asp-Ser(ψ -Me,Me-Pro)-OH)，且採用非天然胺基酸(亦即Fmoc-8Ado-OH)而不對通用程序進行任何改變。

偶合：

將NEP/DMF/DCM(1:1:1；0.2 M；5 ml)中之Fmoc-胺基酸連同HATU/DMF(0.5 M；2 ml)及DIPEA/NEP(2.0 M；1 ml)一起添加至CEM Discover微波裝置中之樹脂中。將偶合混合物加熱至75℃並持續5 min，同時使氮氣鼓泡穿過混合物。隨後以NEP(4×10 ml)洗滌樹脂。

去保護：

向樹脂中添加哌啶/NEP(1/4(表示1份哌啶對4份NEP)；10 ml)用於初始去保護，且微波加熱混合物(40℃；30秒)。抽乾反應容器且添加第二份哌啶/NEP(1/4；10 ml)且再次加熱(75℃；3 min)。隨後以NEP(6×10 ml)洗滌樹脂。

裂解：

以EtOH(3×10 ml)及Et₂O(3×10 ml)洗滌樹脂且在室溫(r.t.)下乾燥至恆重。藉由以TFA/TIS/H₂O(90/5/5；40 ml；2 h；r.t.)處理使粗肽自樹脂裂解。在減壓下移除大部分TFA，且使粗肽沈澱並以Et₂O洗滌三次，且在室溫下乾燥至恆重。

純化及表徵：

使用裝配有適合管柱及溶離份收集器且以緩衝液A(0.1% TFA，水溶液)與緩衝液B(0.1% TFA，90% MeCN，水溶液)之梯度運作之PerSeptive Biosystems VISION Workstation，藉由製備型逆相HPLC將粗肽純化至大於90%之純度。藉由分析型HPLC及MS分析溶離份且將相關溶離份收集並凍乾。藉由HPLC及MS表徵最終產物。

實例 1：合成化合物 2[Leu14,Lys25(十六醯基-異 Glu)]腸促胰島素類似物-4(1-28)-8Ado-8Ado-[Leu4]胃泌素 6

在 CEM Liberty 肽合成器上使用如上所述之 TentaGel S Ram 樹脂(1.13 g；0.24 mmol/g)及 Fmoc 化學合成 [Leu14] 腸促胰島素類似物-4(1-28)-8Ado-8Ado-[Leu4] 胃泌素 6。在連接點處採用 Fmoc-8-胺基-3,6-二氧雜辛酸(Fmoc-8Ado-OH) 以及 Fmoc-Lys(Dde)-OH 以便於醯化。

以 NMP(3×2 min)洗滌樹脂結合之受保護線性肽。使用 DCM(4 ml)中之 Boc₂O(265 mg)及 DIPEA(47 μl)使固相連接肽之 N 端經 Boc 保護且以 NMP(5×2 min)洗滌。隨後使用水合肼/NEP(4/96；2×15 min)裂解 Dde 保護基團，且以 NMP(5×2 min)、DIEA/NMP(1/9；3×5 min)及 NMP(8×2 min)洗滌樹脂。如上所述使用 Fmoc-Glu-OtBu 及十六酸，在 CEM Liberty 肽合成器上完成合成。

如上所述自樹脂裂解肽，且在 Gemini-NX 管柱(5×25 cm；10 μm；C18)上以緩衝液 A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液 B(0.1% TFA；90% MeCN；水溶液)混合物之 35 ml/min 流進行純化。以 30% 至 65% 緩衝液 B 之線性梯度經 47

min溶離產物，且以溶離份收集器收集溶離份(9 ml)。藉由分析型HPLC及MS分析相關溶離份，收集且凍乾，產生白色粉末(39 mg)，其經分析型HPLC分析為81%純。如由MS所測定，質量為4655.53 Da (計算值4655.44 Da)。

實例2：合成化合物6[Cys16(生物素-Mal),Leu14]腸促胰島素類似物-4(1-28)-8Ado-8Ado-[Leu4]胃泌素6

如上所述使用2份TentaGel S Ram樹脂(1.12 g；0.25 mmol/g)及Fmoc化學，使用Fmoc-Phe-Thr(ψ -Me,Me-Pro)-OH及Fmoc-8-胺基-3,6-二氧雜辛酸(Fmoc-8Ado-OH)在CEM Liberty肽合成器上合成[Cys16,Leu14]腸促胰島素類似物-4(1-28)-8Ado-8Ado-[Leu4]胃泌素6。如上所述自樹脂(1號部分)裂解肽。

1號純化：在Gemini-NX管柱(5×25 cm；10 μ m；C18)上以緩衝液A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液B(0.1% TFA；90% MeCN；水溶液)混合物之35 ml/min流純化來自1號樹脂之粗肽。以30%至65%緩衝液B之線性梯度經47 min溶離產物，且以溶離份收集器收集溶離份(9 ml)。藉由分析型HPLC及MS分析相關溶離份，彙集且凍乾，產生白色粉末(90 mg)，其經分析型HPLC分析為68%純。

2號純化：在Gemini-NX管柱(10 mm×25 cm；5 μ m；C18)上以緩衝液A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液B(0.1% TFA；90% MeCN；水溶液)混合物之4 ml/min流純化來自1號純化之產物。以30%至60%緩衝液B之線性梯度經47 min溶離產物，且以溶離份收集器收集溶離份(2 ml)。藉由分

析型HPLC及MS分析相關溶離份，彙集且凍乾，產生白色粉末(25 mg)，其經分析型HPLC分析為91%純。

3號純化：在Gemini管柱(5×25 cm；10 μm；C18)上以緩衝液A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液B(0.1% TFA；90% MeCN；水溶液)混合物之35 ml/min流純化來自2號樹脂之粗肽。以30%至65%緩衝液B之線性梯度經47 min溶離產物，且以溶離份收集器收集溶離份(9 ml)。藉由分析型HPLC及MS分析相關溶離份，彙集且凍乾，產生白色粉末(129 mg)，其經分析型HPLC分析為74%純。

4號純化：在Gemini-NX管柱(10 mm×25 cm；5 μm；C18)上以緩衝液A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液B(0.1% TFA；90% MeCN；水溶液)混合物之4 ml/min流純化來自2號及3號純化之合併產物。以30%至55%緩衝液B之線性梯度經47 min溶離產物，且以溶離份收集器收集溶離份(2 ml)。藉由分析型HPLC及MS分析相關溶離份，彙集且凍乾，產生白色粉末(32 mg)(其經分析型HPLC分析為73%純)及另一白色粉末(100 mg)(其經分析型HPLC分析為62%純)。

5號純化：在Gemini-NX管柱(10 mm×25 cm；5 μm；C18)上以緩衝液A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液B(0.1% TFA；90% MeCN；水溶液)混合物之4 ml/min流純化來自4號純化之合併產物。以30%至55%緩衝液B之線性梯度經47 min溶離產物，且以溶離份收集器收集溶離份(2 ml)。藉由分析型HPLC及MS分析相關溶離份，彙集且凍乾，產生白

色粉末(30 mg)，其經分析型HPLC分析為90%純。如由MS所測定，質量為4320.24 Da(計算值為4320.12 Da)。

結合：將來自5號純化之產物溶解於PBS緩衝液(6 ml；pH 7.4)中，產生混濁溶液(pH 6.2)。將生物素-順丁烯二醯亞胺(10.7 mg)溶解於DMSO(1.1 ml)中且添加至肽溶液中。藉由分析型HPLC監測反應且在3小時後使用Gemini-NX管柱(10 mm×25 cm；5 μm；C18)以緩衝液A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液B60 55%緩衝液B之混合物之4 ml/min流經47 min純化，且以溶離份收集器收集溶離份(2 ml)。藉由分析型HPLC及MS分析相關溶離份，彙集且凍乾，產生白色粉末(18 mg)，其經分析型HPLC分析為84%純。如由MS所測定，質量為4771.35 Da(計算值為4771.31 Da)。

實例3：合成化合物9[Glu9,Leu14,Phe25,Tyr13]腸促胰島素類似物-4(1-27)-QQ-[Leu4]胃泌素6

如上所述使用TentaGel S Ram樹脂(1.10 g；0.25 mmol/g)及Fmoc化學，使用Fmoc-Phe-Thr(ψ-Me,Me-Pro)-OH在CEM Liberty肽合成器上合成肽。在Gemini-NX管柱(5×25 cm；10 μm；C18)上以緩衝液A(0.1% TFA；水溶液)與緩衝液B(0.1% TFA；90% MeCN；水溶液)混合物之35 ml/min流純化粗肽。以20%至50%緩衝液B之線性梯度經47 min溶離產物，且以溶離份收集器收集溶離份(9 ml)。藉由分析型HPLC及MS分析相關溶離份，彙集且凍乾，產生白色粉末(137 mg)，其經分析型HPLC分析為78%純。如由MS所測定，質量為4208.11 Da(計算值為4208.09 Da)。

實例 4：本發明之肽結合物對 GLP-1 受體及胃泌素 CCK-B 受體之活體外活化 (EC_{50})

材料及方法

人類 GLP-1 受體 (GLP-1 R) 功效分析：

藉由使用來自 Perkin-Elmer 之 FlashPlate™ cAMP 套組，在由 GLP-1(7-36)、腸促胰島素類似物-4(1-39)或本發明之結合物刺激受體後量測 cAMP 之誘發來評估本發明之肽結合物之活體外作用。簡言之，將表現人類 GLP-1 R(經由轉染 GLP-1 R 之 cDNA 且選擇穩定純系而產生之穩定細胞株)之 HEK293 細胞以每孔 40,000 個細胞接種於塗佈有 0.01% 聚 L-離胺酸之 96 孔微量滴定盤中，且在 100 μ l 生長介質 [DMEM、10% FCS、青黴素 (100 IU/ml)、鏈黴素 (100 μ g/ml)] 中之培養基中生長 1 天。分析當日，移除生長介質且以 200 μ l Tyrode 緩衝液 [Tyrode 鹽 (9.6 g/l)、10 mM HEPES、pH 7.4] 洗滌細胞一次。在 37°C 下，將細胞在含有濃度遞增之測試化合物、100 μ M IBMX 及 0.1% BSA 之 100 μ l Tyrode 緩衝液中培育 15 min。藉由添加 25 μ l 0.5 M HCl 中止反應且在冰上培育 60 min。關於其他方法詳情，參見 WO 2008/152403。

CCK-B 受體 (CCK-B R) 功效分析：

藉由在穩定表現人類 CCK-B R(高親和力胃泌素受體；經由轉染 CCK-B R 之 cDNA 且選擇穩定純系而產生之穩定細胞株)之 HEK293 細胞中量測 p-ERK(使用 AlphaScreen™ SureFire p-ERK 分析)來評估本發明之肽結合物及對照胃泌

素17類似物[Leu15]胃泌素17的活體內作用。如下進行胃泌素受體功效分析(AlphaScreen™ SureFire p-ERK分析)：在第1天，將CCK-B R表現細胞以每孔20,000個細胞接種於塗佈有聚D-離胺酸之96孔盤中的100 μ l生長介質[DMEM、10% FCS、青黴素(100 IU/ml)、鏈黴素(100 μ g/ml)]中。將細胞在培育箱(37°C，5% CO₂)中培育2天。隨後將生長介質更換為每孔80 μ l無血清介質[DMEM、青黴素(100 IU/ml)、鏈黴素(100 μ g/ml)]且繼續在培育箱中將細胞培育過夜。在分析當日，在20 μ l無血清介質中添加遞增濃度之化合物，且將細胞在室溫下培育5 min。藉由快速倒轉盤丟棄刺激介質，且每孔添加60 μ l 1×溶解緩衝液(來自SureFire分析套組)。關於其他詳情，參見WO 2011/134471。

以上述分析(亦即，人類GLP-1 R活化功效、人類CCK-B R活化功效)測試本發明之肽結合物。

在人類GLP-1受體(hGLP-1 R)活化分析中使用腸促胰島素類似物-4(1-39)作為陽性對照，且在人類CCK-B受體(hCCK-B R)活性分析中使用h[Leu15]胃泌素17作為陽性對照。

結果(EC₅₀值，以nM計)總結於下表1中。

表 1. 本發明化合物(肽結合物)在hGLP-1 R及hCCK-B R活化中之活體外活性(EC₅₀，nM)

化合物編號	hGLP-1 R EC ₅₀ (nM)	hCCK-B R EC ₅₀ (nM)
	0.017	
		2.89
1	0.048	30
2	0.094	7.4
3	0.058	38
4	0.14	10
5	0.024	5.0
6	0.038	5.8
7	0.88	29
8	0.80	21
9	0.093	18
10	0.069	13
11	0.098	59
12	0.13	23
13	0.29	75
14	0.11	28
15	0.17	30
16	0.11	45
17	0.19	85
18	0.062	18
19	0.045	13
21	0.052	94
22	0.085	31
23	0.094	18
38	0.037	61
40	0.37	133

結果

上表 1 中總結之結果表明，本發明之肽結合物為所關注兩種受體之有效促效劑，且其展示極其類似之活性水準。

實例 5：選定化合物在小鼠體內之藥物動力學(PK)

方法

對 C57Bl L/6J 小鼠給予 100 nmol/kg 單一皮下劑量之每種待測試肽。在 5 及 30 分鐘後及在 1、2、4、6、16 及 24 小時後獲取血液樣本。在每個時間點獲取來自兩隻小鼠之樣

本。血液採樣後立即藉由頸椎脫位法對小鼠施行安樂死。在固相萃取(SPE)之後，藉由液相層析質譜法(LC-MS/MS)分析血漿樣本。

表2. 對小鼠皮下投與100 nmol /kg後之 $T_{1/2}$

化合物	$T_{1/2}(h)$
7	6.2
12	5.0
18	4.1
19	2.4
22	8.2
23	6.7

實例6：三週活體內db/db小鼠研究

db/db小鼠模型先前已用於評估潛在治療候選物之 β -細胞保留作用[Rolin, B.等人, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283: E745-E752(2002)]。若干研究已證明胰腺胰島素含量與 β -細胞質量之間的相關性[Rolin, B.等人(在上述引文中)；Suarez-Pinzon, W.L.等人, *Diabetes* 54: 2596-2601(2005)；Suarez-Pinzon W.L.等人, *Diabetes* 57: 3281-3288(2008)]。

處理

將db/db小鼠根據HbA1c含量分為各種治療組。每天一次以皮下(SC)注射處理小鼠總共21天。注射體積為5 ml/kg。研究期間，每日記錄體重(BW)且用於投與體重相關劑量之肽。

OGTT

在第16天，對動物進行口服葡萄糖耐受性測試。在投與葡萄糖之前($t=0$ 時，基線)及投與葡萄糖長達2小時後量測

血糖。

結束

結束時，量測血糖含量，且分析血液樣本之HbA1c含量。

量測

藉由固定葡萄糖氧化酶方法(Elite Autoanalyser, Bayer, Denmark)測定完全血糖濃度(mM)。使用Cobas c111分析器(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)分析血液樣本之HbA1c。

結果

腸促胰島素類似物-胃泌素雙重促效劑化合物18與化合物23兩者在處理16天之後均使空腹血糖含量降低。化合物18使空腹血糖含量降低之程度大於化合物23。兩種化合物在處理3週後均使HbA1c之血漿含量降低，兩種化合物之間無顯著差異(非成對雙尾t測試)。

化合物18與化合物23兩者在第16天之口服葡萄糖挑戰(oral glucose challenge)後均使得葡萄糖濃度曲線下之面積(AUC)降低(表3)，其中化合物18使得葡萄糖濃度降低之程度大於化合物23。

最後，化合物18與化合物23兩者在3週研究過程期間均使得體重增益降低(表3)，其中化合物18使得體重增益降低之程度大於化合物23。

表 3. 三週活體內 db/db 研究結果

	Δ -HbA1c(%)	OGTT, AUC(nM*min)	Δ -BW(g)	空腹BG 含量(mM)
媒劑	-	-	-	-
化合物18	+++	+++	+++	+++
化合物23	+++	++	++	++

表 3 之圖例：

Δ -HbA1c：在對 db/db 小鼠處理 21 天後，SC 投與媒劑、化合物 18(100 nmol/kg) 及化合物 23(100 nmol/kg) 對 Δ -HbA1c(%) 含量 (研究開始時之 HbA1c 含量減去結束時之 HbA1c 含量) 之影響。數據以 SEM 平均值給出 (每組 n=11)。
 (-) 表示 Δ -HbA1c 含量大於 0.5%，(+) 表示 Δ -HbA1c 含量在 0.25% 與 0.5% 之間，(++) 表示 Δ -HbA1c 含量在 0% 與 0.25% 之間，(+++) 表示 Δ -HbA1c 含量低於 0%。

OGTT 曲線下之面積 (AUC)：在對 db/db 小鼠處理 16 天之後，由葡萄糖負載後的曲線下面積 (AUC) 所量測的 SC 投與媒劑、化合物 18(100 nmol/kg) 及化合物 23(100 nmol/kg) 對葡萄糖耐受性之影響。數據以 SEM 平均值給出 (每組 n=11)。
 (-) 表示 OGTT AUC 大於 3000 mM*min，(+) 表示 OGTT AUC 在 2000 與 3000 mM*min 之間，(++) 表示 OGTT AUC 在 1000 與 2000 M*min 之間，(+++) 表示 OGTT AUC 低於 1000 mM*min。

Δ -BW：在對 db/db 小鼠處理 21 天後，SC 投與媒劑、化合物 18(100 nmol/kg) 及化合物 23(100 nmol/kg) 對 Δ -BW(g) 含量 (研究開始時之 BW 減去結束時之 BW) 之影響。數據以 SEM 平均值給出 (每組 n=9-11)。
 (-) 表示 Δ BW 大於 8 g，(+)

表示 ΔBW 在 6 與 8 g 之間，(++) 表示 ΔBW 在 4 與 6 g 之間，(+++) 表示 ΔBW 低於 4 g。

空腹 BG：在對 db/db 小鼠處理 16 天後，SC 投與媒劑、化合物 18 (100 nmol/kg) 及化合物 23 (100 nmol/kg) 對空腹血糖 (mM) 含量之影響。數據以 SEM 平均值給出 (每組 $n=11$)。(-) 表示空腹 BG 大於 12 mM，(+) 表示空腹 BG 在 8 與 12 mM 之間，(++) 表示空腹 BG 在 6 與 8 mM 之間，(+++) 表示空腹 BG 低於 6 mM。

實例 7：活體內 db/db 小鼠研究：4 週處理後接著 2 週藥物假期

處理

將 db/db 小鼠根據 HbA1c 含量分為各種治療組。每天一次以皮下 (SC) 注射處理小鼠總計 4 週，此後對其以媒劑給藥歷時 2 週。注射體積為 5 ml/kg。研究期間，每日記錄體重 (BW) 且用於投與體重相關劑量之肽。

OGTT

在 3 週及 5 週後，對動物進行口服葡萄糖耐受性測試。在投與葡萄糖之前 ($t=0$ 時，基線) 及投與葡萄糖長達 2 小時後量測血糖。

量測

藉由固定葡萄糖氧化酶方法 (Elite Autoanalyser, Bayer, Denmark) 測定完全血糖濃度 (mM)。

結果

腸促胰島素類似物-胃泌素雙重促效劑化合物 18 與媒劑

相比在處理3週後使空腹血糖含量降低。化合物18使空腹血糖含量降低之程度大於等莫耳劑量之利拉魯肽，參見圖1。4週處理後接著1週藥物假期(媒劑給藥)之後，化合物18與媒劑相比使空腹血糖含量顯著降低。化合物18使空腹血糖含量降低之程度大於等莫耳劑量之利拉魯肽，參見圖2。

化合物18在處理3週後在口服葡萄糖挑戰後使得葡萄糖濃度曲線下之面積(AUC)降低，其中化合物18使得葡萄糖濃度曲線(AUC)降低之程度大於利拉魯肽，參見圖3。

4週處理後接著1週藥物假期(媒劑給藥)之後，在口服葡萄糖挑戰後，化合物18與媒劑相比使葡萄糖濃度曲線下之面積(AUC)顯著降低，參見圖4。化合物18使葡萄糖濃度曲線(AUC)降低之程度大於等莫耳劑量之利拉魯肽。

最後，化合物18在4週研究過程期間使得體重增益減少，其中化合物18使得體重降低之程度大於等莫耳劑量之利拉魯肽，參見圖5。

實例8：活體內ZDF大鼠研究：6週處理

處理

將ZDF大鼠根據HbA1c含量分為各種治療組。每天兩次以皮下(SC)注射處理大鼠總計6週。注射體積為5 ml/kg。研究期間，每日記錄體重(BW)且用於投與體重相關劑量之肽。

OGTT

5週後，對動物進行口服葡萄糖耐受性測試。在投與葡

葡萄糖之前($t=0$ 時，基線)及投與葡萄糖長達2小時後量測血糖。

結束

結束時，分析血液樣本之HbA1c含量。

量測

藉由固定葡萄糖氧化酶方法(Elite Autoanalyser, Bayer, Denmark)測定完全血糖濃度(mM)。

使用 Cobas c111 分析器(Roche Diagnostics, Mannheim, Germany)分析血液樣本之HbA1c。

結果

腸促胰島素類似物-胃泌素雙重促效劑化合物18與媒劑相比在處理5週後使空腹血糖含量降低。化合物18使空腹血糖含量降低之程度大於等莫耳劑量之利拉魯肽，參見圖6。

5週處理後，在口服葡萄糖挑戰後，化合物18使葡萄糖濃度曲線下之面積(AUC)降低，其中化合物18使葡萄糖濃度曲線(AUC)降低之程度大於利拉魯肽，參見圖7。

6週處理後，化合物18與媒劑相比使得HbA1c含量顯著降低。化合物18使得HbA1c含量降低之程度大於等莫耳劑量之利拉魯肽，參見圖8。

【圖式簡單說明】

圖1處理3週後之空腹血糖含量

對db/db小鼠處理3週後，每天一次皮下(SC)投與媒劑、利拉魯肽(每天100 nmol/kg)及化合物18(每天30及100

nmol/kg)對空腹血糖含量之影響。數據以SEM平均值給出。

統計學：藉由單因素ANOVA，繼而由Bonferroni's MC測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據：*** $p < 0.001$ 相對於媒劑，## $p < 0.01$ 相對於利拉魯肽。

圖2處理4週，繼而1週藥物假期後之空腹血糖含量
對db/db小鼠處理4週、繼而1週藥物假期(媒劑處理)後，每天一次皮下投與媒劑、利拉魯肽(每天100 nmol/kg)及化合物18(每天30及100 nmol/kg)對空腹血糖含量之影響。數據以SEM平均值給出。

統計學：藉由單因素ANOVA，繼而由Bonferroni's MC測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據：** $p < 0.01$ 相對於媒劑，# $p < 0.05$ 相對於利拉魯肽。

圖3處理3週後之OGTT，AUC

對db/db小鼠處理3週後，每天一次皮下投與媒劑、利拉魯肽(每天100 nmol/kg)及化合物18(每天30及100 nmol/kg)對葡萄糖耐受性之影響。數據表述為SEM曲線下面積(AUC)。

統計學：藉由單因素ANOVA，繼而由Bonferroni's MC測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據：*** $p < 0.001$ 相對於媒劑，### $p < 0.001$ 相對於利拉魯肽。

圖4處理4週+1週藥物假期後之OGTT，AUC

對db/db小鼠處理4週、繼而1週藥物假期(媒劑處理)後，每天一次皮下投與媒劑、利拉魯肽(每天100 nmol/kg)及化合

物18(每天30及100 nmol/kg)對葡萄糖耐受性之影響。數據表述為SEM曲線下面積(AUC)。

統計學：藉由單因素ANOVA，繼而由Bonferroni's MC測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據： $*p<0.05$ 、 $***p<0.001$ 相對於媒劑， $###p<0.001$ 相對於利拉魯肽。

圖5處理4週後之 Δ 體重

對db/db小鼠處理4週後，每天一次皮下投與媒劑、利拉魯肽(每天100 nmol/kg)及化合物18(每天30及100 nmol/kg)對 Δ (結束-開始)體重之影響。數據以SEM平均值給出。

統計學：藉由單因素ANOVA，繼而由Bonferroni's MC測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據： $***p<0.001$ 相對於媒劑， $##p<0.01$ 相對於利拉魯肽。

圖6處理5週後之空腹血糖含量

對ZDF大鼠處理5週後，每天兩次皮下投與媒劑、利拉魯肽(每天 2×40 nmol/kg)及化合物18(每天 2×10 及 2×40 nmol/kg)對空腹血糖含量之影響。數據以SEM平均值給出。

統計學：藉由單因素ANOVA，繼而由Bonferroni's MC測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據： $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 相對於媒劑， $###p<0.001$ 相對於利拉魯肽。

圖7處理5週後之OGTT，AUC

對db/db小鼠處理5週後，每天一次皮下投與媒劑、利拉魯

肽 (每天 2×40 nmol/kg) 及化合物 18 (每天 2×10 及 2×40 nmol/kg) 對葡萄糖耐受性之影響。數據表述為 SEM 曲線下面積 (AUC)。

統計學：藉由單因素 ANOVA，繼而由 Bonferroni's MC 測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據：*** $p < 0.001$ 相對於媒劑，### $p < 0.001$ 相對於利拉魯肽。

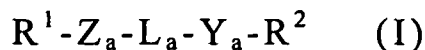
圖 8 處理 6 週後之 HbA1c 含量

對 ZDF 大鼠處理 6 週後，每天兩次皮下投與媒劑、利拉魯肽 (每天 2×40 nmol/kg) 及化合物 18 (每天 2×10 及 2×40 nmol/kg) 對 HbA1c 含量之影響。數據以 SEM 平均值給出。

統計學：藉由單因素 ANOVA，繼而由 Bonferroni's MC 測試，相對於媒劑或相對於利拉魯肽來比較數據：*** $p < 0.001$ 相對於媒劑，# $p < 0.05$ 相對於利拉魯肽。

七、申請專利範圍：

1. 一種具有式I之肽結合物：



其中

R^1 為H、 C_{1-4} 烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙醯基；及

R^2 為OH或 NH_2 ；

Z_a 為具有式Ia之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Z9-Leu-Ser-Z12-Z13-Z14-Glu-Z16-Glu-Ala-Val-Z20-Leu-Phe-Ile-Z24-Z25-Leu-Z27-Z28 (Ia)

其中

Z9係選自Asp及Glu；

Z12係選自Lys、Arg及Orn；

Z13係選自Gln及Tyr；

Z14係選自Met及Leu；

Z16係選自Glu、Arg、Orn、Cys及Lys；

Z20係選自Arg、Lys及Orn；

Z24係選自Arg、Orn、Lys及Glu；

Z25係選自Trp、Lys、Cys及Phe；

Z27係選自Lys、Arg及Orn；及

Z28係選自Asn及Asp或不存在；

L_a 為具有式Ib之肽序列

L1-L2-L3-L4 (Ib)

其中

L1係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及Gln或不存在；

L2係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及Gln或不存在；

L3係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及Gln或不存在；及

L4係選自 Orn、8Ado、Cys、Lys及Gln或不存在；

Y_a 為具有式Ic之肽序列

Y12-Y13-Y14-Y15-Asp-Y17 (Ic)；

其中

Y12係選自 Tyr及Ala或不存在；

Y13係選自 Gly及Ala或不存在；

Y14係選自 Trp、1Nal及Phe；

Y15係選自 Met、Leu、Nle、Thr及Phe；及

Y17係選自 Phe及3-(3-吡啶基)-丙胺酸；

其中在式Ia及Ib中Lys、Orn或Cys中之至少一者進一步結合至親脂性及/或生物素基取代基及/或經聚乙二醇化；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

2. 如請求項1之肽結合物，其中

Z_a 為具有式IIa之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Z9-Leu-Ser-Lys-Z13-Z14-Glu-Z16-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Z25-Leu-Lys-Z28 (IIa)

其中

Z9係選自 Glu及Asp；

Z13係選自 Gln及 Tyr；

Z14係選自 Met及 Leu；

Z16係選自 Glu、Cys及 Lys；

Z25係選自 Lys、Phe、Cys及 Trp；及

Z28係選自 Asn及 Asp或不存在；

L_a為具有式 Ib之肽序列；

Y_a為具有式 IIc之肽序列

Tyr-Gly-Trp-Y15-Asp-Phe (IIc)

其中

Y15係選自 Leu及 Thr；及

其中在式 IIa或式 IIb之位置 Z16或 Z25 中 Lys或 Cys中之至少一者進一步結合至親脂性及/或生物素基取代基及/或經聚乙二醇化；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

3. 如請求項 1或請求項 2之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該式 I之肽序列係選自

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN-8Ado-K(十六醯基-異 Glu)-8Ado-YGWLDF-NH₂

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂

H-HGEGTFTSDLSKQLE-K(十六醯基-異 Glu)-EAVRLFIEWLKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂

H-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKN-8Ado-C(生物素-Mal)-8Ado-YGWLDF-NH₂

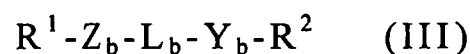
H-HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIE-C(生物素-Mal)-L
KN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂

H-HGEGTFTSDLSKQLE-C(生物素-Mal)-EAVRLFIEWL
KN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異
Glu)-LK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂及

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異
Glu)-LK-8Ado-QQYGWLDF-NH₂。

4. 一種具有式III之肽結合物



其中

R¹為H、C₁₋₄烷基、乙醯基、甲醯基、苄醯基或三氟乙
醯基；

R²為OH或NH₂；

Z_b為具有式IIIa之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Lys-Tyr-
Leu-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Z25-Leu-
Lys-Z28 (IIIa)

其中

Z25係選自Phe及Trp；及

Z28係選自Asn及Asp或不存在；

L_b為具有式IIIb之肽序列

L5-L6-L7-L8 (IIIb)

其中

L5係選自 8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；

L6係選自 8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；

L7係選自 8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；及

L8係選自 8Ado、8Aoc、Ala、Gly及Gln或不存在；

Y_b 為具有式IIIc之肽序列

Y10-Y11-Tyr-Gly-Trp-Y15-Asp-Phe (IIIc)

其中

Y10為Glu或不存在；

Y11為Ala或不存在；及

Y15係選自Leu及Thr；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物；

限制條件為式III不為

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKYGWLDF-NH₂；及

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-8Ado-YGWLDF-NH₂。

5. 如請求項4之肽結合物，其中

Z_b 為具有式IVa之肽序列

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Glu-Leu-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Z25-Leu-Lys-Asn (IVa)

其中

Z25係選自 Phe及 Trp；及

L_b為具有式 IIIb之肽序列；

Y_b為具有式 IVc之肽序列

Tyr-Gly-Trp-Y15-Asp-Phe (IVc)

其中

Y15係選自 Leu及 Thr；

或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

6. 如請求項4或請求項5之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該式 III之肽序列係選自

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKQQYGWLDF-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKQQEAYGWLD F-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-8Ado-QQYGWLDF-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKDYGWLDF-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKAAAYGWLD F-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKGGGYGWLD F-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-8Aoc-YGWLDF-NH₂；

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKNYGWLDF-

NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKAYGWLDF-

NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKN-8Ado-8Ado-
YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKD-8Ado-8Ado-
YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKNYGWTDNF-
NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKDYGWTDNF-
NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEWLKNYGWLDF-
NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEWLKDYGWLDF-
NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKEAYGWLDF-
NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKN-K(十六鹽基-
異 Glu)-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLKN-K(十六鹽基-
異 Glu)-WLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六鹽基-異 Glu)-EAVRLFIEFLKNYGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六鹽基-異 Glu)-EAVRLFIE

EFLKNWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-K(十六醯基-異 Glu)-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEFLK-K(十六醯基-異 Glu)-WLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六醯基-異 Glu)-EAVRLFIEFLKYGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLE-K(十六醯基-異 Glu)-EAVRLFIEFLKWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LK-8Ado-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LKQQYGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LK-Orn-Orn-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LKNYGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIE-K(十六醯基-異 Glu)-LKDYGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSDLSKQLEEEEAVRLFIEC(PEG5K)LKN-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEC(PEG10K)LK-8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEEAVRLFIEC(PEG20K)LK-

8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEC(PEG40K)LK-
8Ado-8Ado-YGWLDF-NH₂ ;

H-HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNYGWTDFOH ; 及

H-HGEGTFTSELSKYLEEEAVRLFIEFLKN-8Ado-8Ado-YGWTDFOH-NH₂ 。

7. 如請求項1至6中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中Z_a或Z_b與原生吉拉毒蜥(*Heloderma suspectum*)腸促胰島素類似物-4(exendin-4)具有至少75%、80%、85%、90%或95%一致性。
8. 如請求項1至6中任一項之肽結合物，其中Y_a或Y_b與原生人類胃泌素17及/或胃泌素6具有至少70%、80%、83%、85%、90%、94%或95%一致性。
9. 如請求項1至8中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作藥劑。
10. 如請求項9之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作用於治療選自以下之疾病或病症的藥劑：

1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性減低(IGT)、與血糖量升高相關之疾病病況、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、冠心病、周邊動脈疾病、中風、微血管疾病、胃病、代謝症候群、癌症(例

如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IBS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭。

11. 如請求項9之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作誘發有需要之個體內胰腺 β 細胞及/或小島新生之藥劑。
12. 如請求項9之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作誘發有需要之個體內胰島 β -細胞存活之藥劑。
13. 如請求項9之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作預防有需要之個體內胰島中 β -細胞凋亡及/或壞死的藥劑。
14. 如請求項9之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作誘發有需要之個體內胰島中 β -細胞增殖的藥劑。
15. 如請求項9之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用作用於有需要之個體內胰島中誘發 β -細胞新生、小島新生、 β -細胞存活、 β -細胞增殖及/或預防 β -細胞凋亡及/或壞死之任何組合的藥劑。
16. 如請求項9至15中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該個體為人類。
17. 一種用於治療有需要之個體選自由以下組成之群之疾病或病症的方法：

1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性症

候群、葡萄糖耐受性減低(IGT)、與血糖量升高相關之疾病病況、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、冠心病、周邊動脈疾病、中風、微血管疾病、胃病、代謝症候群、癌症(例如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IBS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭，

該方法包含向該有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

18. 一種用於預防有需要之個體選自由以下組成之群之疾病或病症的方法：

1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性減低(IGT)、與血糖量升高相關之疾病病況、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、冠心病、周邊動脈疾病、中風、微血管疾病、胃病、代謝症候群、癌症(例如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IBS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭，

該方法包含向該有需要之個體投與治療有效量之如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

19. 如請求項18之方法，其中該個體為人類。

20. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。
21. 如請求項20之醫藥組合物，其係用於治療1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性減低(IGT)、與血糖量升高相關之疾病病況、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、冠心病、周邊動脈疾病、中風、微血管疾病、胃病、代謝症候群、癌症(例如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IBS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭。
22. 如請求項20之醫藥組合物，其係用於預防1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性減低(IGT)、與血糖量升高相關之疾病病況、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、冠心病、周邊動脈疾病、中風、微血管疾病、胃病、代謝症候群、癌症(例如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IBS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭。
23. 如請求項20之醫藥組合物，其係用於預防體重增加或促進體重減輕。
24. 如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接

受之鹽或溶劑合物，其係用於選自改善循環葡萄糖含量、改善葡萄糖耐受性及/或改善循環膽固醇含量、降低循環LDL含量、提高HDL/LDL比率及其組合之方法。

25. 如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於治療或預防過重體重所引起或為特徵之病狀的方法。
26. 一種如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物用於有需要之個體預防體重增加或促進體重減輕的用途。
27. 一種如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物在有需要之個體中改善循環葡萄糖含量、葡萄糖耐受性及/或循環膽固醇含量、降低循環LDL含量及/或提高HDL/LDL比率之方法中的用途。
28. 如請求項1至27中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、用途或方法，其中投與該化合物作為與質子泵抑制劑或用於治療或預防糖尿病、肥胖、血脂異常或高血壓之藥劑之組合療法的一部分。
29. 如請求項28之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、用途或方法，其中該用於治療或預防糖尿病之藥劑為二甲雙胍(metformin)、磺醯脲、格列奈(glinide)、DPP-IV抑制劑、格列酮(glitazone)、胰島素或胰島素類似物。
30. 如請求項28之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、用途或方法，其中該用於治療或預防肥胖之藥劑

為升糖素樣肽受體1促效劑、肽YY或其類似物、大麻受體(cannabinoid receptor) 1拮抗劑、脂酶抑制劑、黑色素皮質素受體4促效劑或黑色素濃集激素受體1拮抗劑。

31. 如請求項28之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、用途或方法，其中該用於治療或預防高血壓之藥劑為血管收縮素-轉化酶抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑、利尿劑、 β -阻斷劑或鈣通道阻斷劑。
32. 如請求項28之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、用途或方法，其中該用於治療或預防血脂異常之藥劑為史他汀(statin)、纖維酸酯(fibrate)、菸鹼酸及/或膽固醇吸收抑制劑。
33. 如請求項28之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物、用途或方法，其中該已知類型之質子泵抑制劑(亦即具有作為抑制劑 H^+/K^+ -ATP酶之藥理活性的藥劑)包括(但不限於)苯并咪唑衍生物類型之藥劑或咪唑并吡啶衍生物類型之藥劑。
34. 一種合成製造如請求項1至16中任一項之肽結合物的方法。
35. 一種重組製造如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物結合物的方法。
36. 一種如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用於有需要之個體選自改善循環葡萄糖含量、改善葡萄糖耐受性及/或改善循環膽固醇含量、降低循環LDL含量、提高HDL/LDL比

率及其組合之方法中，其中使用藥物假期給藥方案。

37. 一種製造如前述請求項中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的方法。
38. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，合併一或多種如請求項1至16之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物連同醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或媒劑。
39. 一種裝置，其包含至少一種如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其係用於遞送該肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物於個體。
40. 一種套組，其包含至少一種如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物及封裝或使用說明。
41. 一種如請求項1至16中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其係用於製備藥劑。
42. 一種如請求項9之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物的用途，其中該藥劑係用於治療或預防有需要之個體選自以下之疾病或病症：

1型糖尿病、2型糖尿病、糖尿病前期、胰島素抗性症候群、葡萄糖耐受性減低(IGT)、與血糖量升高相關之疾病病況、高血糖症、高血壓、致動脈粥樣硬化性血脂異常、動脈硬化(例如動脈粥樣硬化)、大血管疾病、冠心

病、周邊動脈疾病、中風、微血管疾病、胃病、代謝症候群、癌症(例如結腸癌)、發炎性腸病(IBD)、大腸急躁症(IRS)、糖尿病性神經病、糖尿病性視網膜病、糖尿病性腎病變及腎衰竭。

43. 如請求項41之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其中該藥劑係用於誘發有需要之個體內胰腺 β 細胞及/或小島新生。
44. 如請求項41之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其中該藥劑係用於改善有需要之個體內胰腺 β -細胞之存活率。
45. 如請求項41之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其中該藥劑係用於預防有需要之個體內胰腺中 β -細胞凋亡及/或壞死。
46. 如請求項41之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其中該藥劑係用於誘發有需要之個體內胰腺 β -細胞之增殖。
47. 如請求項41至46中任一項之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之用途，其中該個體為人類。
48. 如請求項25之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物，其中該過重體重所引起或為特徵之病狀係選自肥胖、病態肥胖、肥胖相關發炎、肥胖相關膽囊疾病、肥胖誘發之睡眠呼吸暫停、代謝症候群、糖尿病前期，該方法包含向該個體投與治療有效量之如請求項23之肽結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

八、圖式：

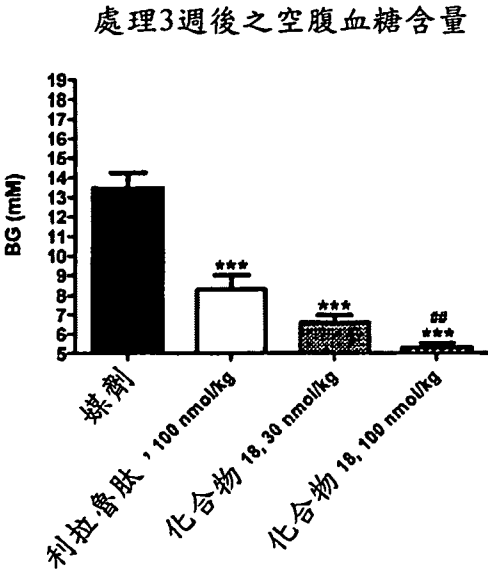


圖1

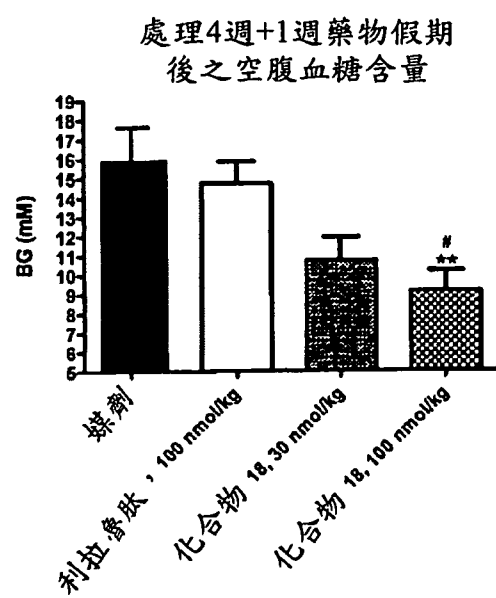


圖2

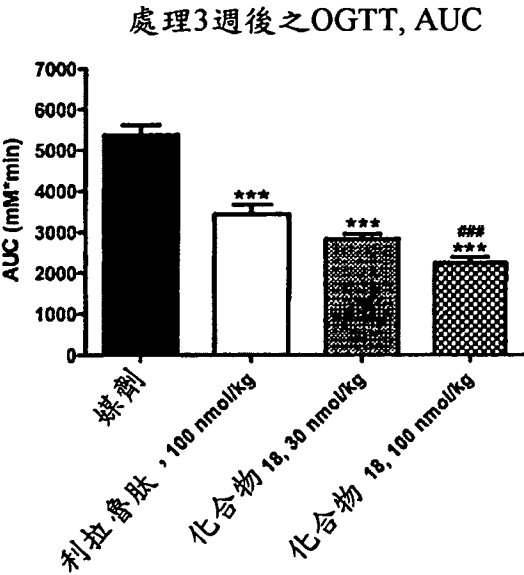


圖3

處理4週+1週藥物假期後之OGTT, AUC

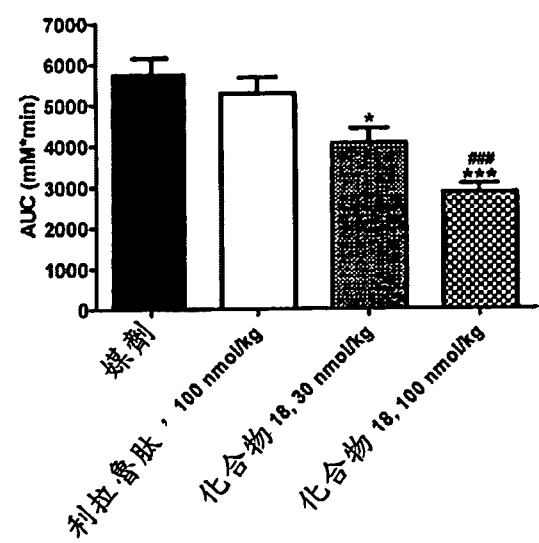


圖4

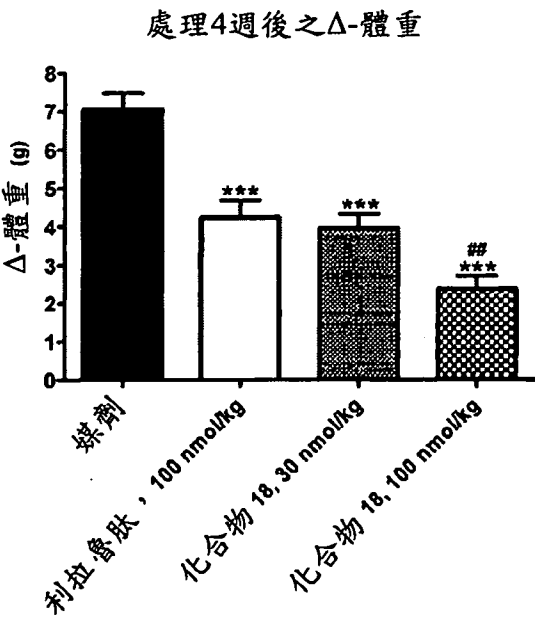


圖5

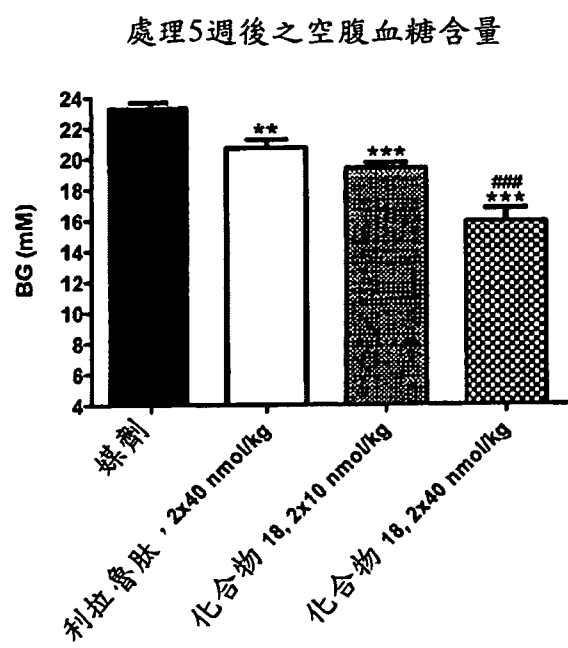


圖6

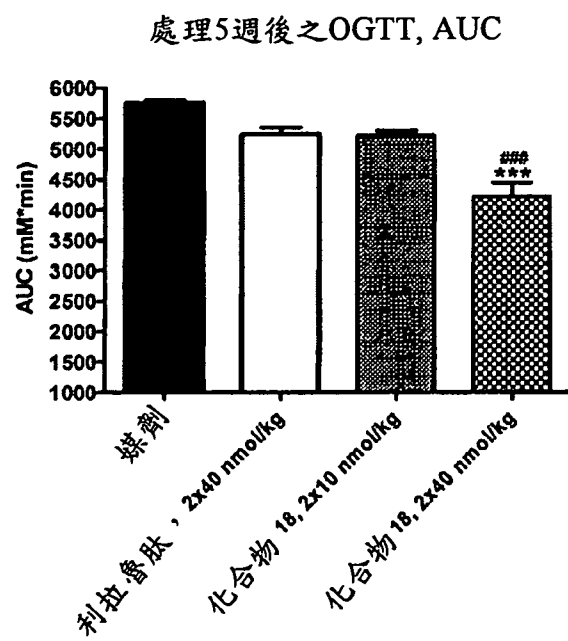


圖7

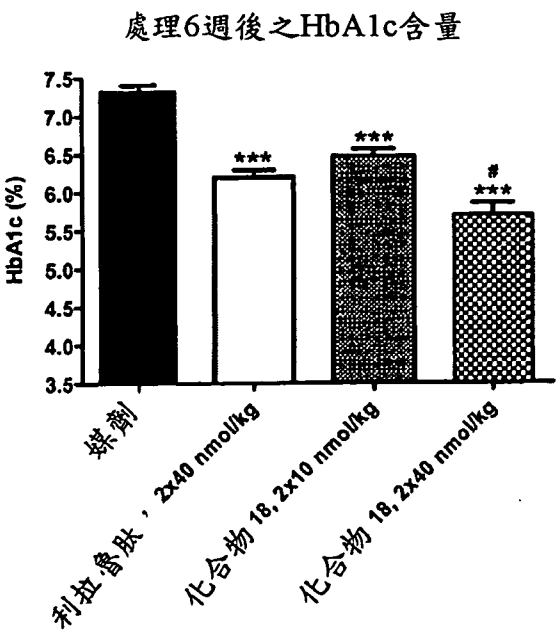


圖8