(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111032072 A
(43)申请公布日 2020.04.17

(21)申请号 201880053014.6

(22)申请日 2018.06.15

(30)优先权数据
1709643.9 2017.06.16 GB
1714203.5 2017.09.05 GB
1800873.0 2018.01.19 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/065951 2018.06.15

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/229252 EN 2018.12.20

(71)申请人 西兰制药公司
地址 丹麦索堡尔格

(72)发明人 基姆·桑尼 乌尔里克·莫里岑
彼得·格莱鲁普
帕勒·贝克尔·杰普森

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 郑斌 顾晋伟

(51)Int.Cl.
A61K 38/26(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)

权利要求书11页 说明书29页
序列表4页

(54)发明名称

用于施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物的剂量方案

(57)摘要

公开了用于施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物的剂量方案及其医学用途,例如用于治疗和/或预防胃和肠相关病症以及用于改善化学治疗和放射治疗的副作用。描述了用于施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物以用于诱导肠的纵向生长的给药方案,其例如用于治疗患有短肠综合征(SBS)的患者。还描述了用于响应于治疗以及响应于确定肠胃外支持(PS)体积变化的算法,进而对提供给接受用GLP-2类似物治疗的对象的PS的体积进行调整的医学用途。

CN 111032072 A

1.用于在人患者中治疗和/或预防胃和肠相关病症的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述GLP-2类似物由下式表示:

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中:

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

X5是Ser或Thr;

X11是Ala或Ser;

R^2是NH_2或OH;以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

或者其可药用盐或衍生物;以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

2.根据权利要求1所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述胃和肠相关病症是溃疡、消化障碍、吸收不良综合征、短肠综合征、盲管综合征、炎性肠病、腹型斯泼卢腹泻(例如由麸质诱发的肠病或者乳糜泻引起的)、热带型斯泼卢腹泻、低丙种球蛋白血症型斯泼卢腹泻、肠炎、局部肠炎(克罗恩病)、溃疡性结肠炎、小肠损伤或短肠综合征(SBS)。

3.根据权利要求2所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述胃和肠相关病症是短肠综合征。

4.根据权利要求1所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述胃和肠相关病症是放射性肠炎、感染性或感染后肠炎,或者由于毒剂或其他化学治疗剂引起的小肠损伤。

5.根据权利要求4所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中将用所述GLP-2类似物的治疗与一种或更多种抗癌治疗组合。

6.根据权利要求5所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述抗癌治疗的治疗包括向所述患者施用一种或更多种化学治疗剂或用放射治疗来治疗所述患者。

7.用于在人患者中治疗和/或预防化学治疗或放射治疗的副作用的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述GLP-2类似物由下式表示:

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中:

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

X5是Ser或Thr;

X11是Ala或Ser;

R^2是NH_2或OH;以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

或者其可药用盐或衍生物;以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

8.根据权利要求7所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述化学治疗的副作用是腹泻、腹部痉挛、呕吐或由化学治疗治疗造成的肠上皮的结构和功能损伤。

9.根据权利要求4至8中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述GLP-2类似物的施用在所述化学治疗或放射治疗开始之前1、2、3、4、5、6或7天开始。

10.根据权利要求4至8中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述GLP-2类似物的施用在化学治疗或放射治疗开始之前的一天或同一天开始,并且此后每周一次或两次。

11.用于在人患者中提高肠的纵向生长的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述GLP-2类似物由下式表示:

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中:

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

X5是Ser或Thr;

X11是Ala或Ser;

R^2是NH_2或OH;以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

或者其可药用盐或衍生物;以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

12.根据权利要求11所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中与对照相比所述肠增长了至少30%。

13.根据权利要求11或权利要求12所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中获得在治疗停止之后吸收能力的提高。

14.根据权利要求11至13中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中每周一次或两次治疗所述人患者,持续至少1至3年。

15.根据权利要求11至14中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述人患者是患有SBS肠衰竭的患者。

16.根据权利要求11至14中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述人患者是处于患有SBS肠功能不全与SBS肠衰竭的患者之间的界线上的患者。

17.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括向所述患者每周一次施用所述GLP-2类似物。

18.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括向所述患者每周两次施用所述GLP-2类似物。

19.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括向所述患者施用多个剂量的所述GLP-2类似物,其中所述剂量在时间上相隔一周,任选地其中将所述剂量向所述患者施用持续1至3年。

20.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括以以下范围内的剂量施用所述GLP-2类似物:每名患者每周一次或两次的0.5mg至25mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的1mg至20mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的1mg至10mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的2mg至7mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的5mg至7mg且包含端值,或任选地每名患者每周一次或两次的2mg至5mg且包含端值。

21.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括以5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg或15mg的固定剂量施用所述GLP-2类似物,每周一次或两次。

22.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括以10mg的固定剂量施用所述GLP-2类似物,每周一次或两次。

23.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括通过注射施用所述GLP-2类似物。

24.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中将所述GLP-2类似物的剂量分为在空间上分开的注射部位处施用的两个或三个剂量。

25.根据权利要求23或权利要求24所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括通过静脉内注射、皮下注射或肌内注射施用所述GLP-2类似物。

26.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中施用所述GLP-2类似物引起皮下储库的形成,所述GLP-2类似物或其代谢产物从所述皮下储库释放。

27.根据权利要求23至26中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述方法包括使用注射笔施用所述GLP-2类似物。

28.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中X5是Thr。

29.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中X11是Ala。

30.根据前述权利要求中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其是:

ZP1848	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2,
ZP2949	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKK-OH,
ZP2711	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKK-OH,
ZP2469	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH,
ZP1857	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-NH_2, 或
ZP2530	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-OH 。

31.根据权利要求30所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其是:1848 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2。

32.根据权利要求1至27中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)

类似物，其中X5是Ser。

33.根据权利要求1至27或32中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物，其中X11是Ser。

34.根据权利要求1至27、32或33中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物，其是：

ZP1846 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2，

ZP1855 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITD-NH_2，或

ZP2242 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH。

35.根据权利要求34所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物，其是：

1846 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2。

36.胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物在制备用于在人患者中治疗和/或预防胃和肠相关病症的药物中的用途，其中所述GLP-2类似物由下式表示：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物；以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

37.在人患者中治疗和/或预防胃和肠相关病症的方法，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的由下式表示的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物；以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

38.根据权利要求36或权利要求37所述的用途或方法，其中所述胃和肠相关病症是溃疡、消化障碍、吸收不良综合征、短肠综合征、盲管综合征、炎性肠病、腹型斯泼卢腹泻(例如由麸质诱发的肠病或者乳糜泻引起的)、热带型斯泼卢腹泻、低丙种球蛋白血症型斯泼卢腹泻、肠炎、局部肠炎(克罗恩病)、溃疡性结肠炎、小肠损伤或短肠综合征。

39.根据权利要求38所述的用途或方法，其中所述胃和肠相关病症是短肠综合征。

40.根据权利要求37或权利要求38所述的用途或方法，其中所述胃和肠相关病症是放射性肠炎、感染性或感染后肠炎，或者由于毒剂或其他化学治疗剂引起的小肠损伤。

41.根据权利要求40所述的用途或方法，其中将用所述GLP-2类似物的治疗与一种或更多种抗癌治疗组合。

42.根据权利要求41所述的用途或方法，其中所述抗癌治疗的治疗包括向所述患者施用一种或更多种化学治疗剂或用放射治疗来治疗所述患者。

43.胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物在制备用于在人患者中治疗和/或预防化学治疗或放射治疗的副作用的药物中的用途，其中所述GLP-2类似物由下式表示：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物；以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

44.在人患者中治疗和/或预防化学治疗或放射治疗的副作用的方法，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的由下式表示的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物；以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

45.根据权利要求43或权利要求44所述的用途或方法，其中所述化学治疗的副作用是腹泻、腹部痉挛、呕吐或由化学治疗治疗造成的肠上皮的结构和功能损伤。

46.根据权利要求43至45中任一项所述的用途或方法，其中所述GLP-2类似物的每周一次或两次施用在所述化学治疗或放射治疗开始之前1、2、3、4、5、6或7天开始。

47.根据权利要求43或权利要求46所述的用途或方法，其中所述GLP-2类似物的施用在化学治疗或放射治疗开始之前的一天或同一天开始，并且此后每周一次或两次。

48.胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物在制备用于在人患者中提高肠的纵向生长的药物中的用途，其中所述胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物由下式表示：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物；以及

其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

49.用于在人患者中提高肠的纵向生长的方法，所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的由下式表示的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物；以及

其中所述用途或方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

50.根据权利要求48或权利要求49所述的用途或方法，其中与对照相比所述肠增长了至少30％。

51.根据权利要求45至50中任一项所述的用途或方法，其中获得在治疗停止之后吸收能力的提高。

52.根据权利要求48至51中任一项所述的用途或方法，其中每周一次或两次治疗所述人患者持续至少1至3年。

53.根据权利要求48至52中任一项所述的用途或方法，其中所述人患者是患有SBS肠衰竭的患者。

54.根据权利要求48至53中任一项所述的用途或方法，其中所述人患者是处于患有SBS肠功能不全与SBS肠衰竭的患者之间的界线上的患者。

55.根据权利要求36至54中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括向所述患者每周一次施用所述GLP-2类似物。

56.根据权利要求36至54中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括向所述患者每周两次施用所述GLP-2类似物。

57.根据权利要求36至54中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括向所述患者施用多个剂量的所述GLP-2类似物，其中所述剂量在时间上相隔一周。

58.根据权利要求36至57中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括以以下范围内的剂量施用所述GLP-2类似物：每名患者每周一次或两次的0.5mg至25mg且包含端

值，任选地每名患者每周一次或两次的1mg至20mg且包含端值，任选地每名患者每周一次或两次的1mg至10mg且包含端值，任选地每名患者每周一次或两次的2mg至7mg且包含端值，任选地每名患者每周一次或两次的5mg至7mg且包含端值，或任选地每名患者每周一次或两次的2mg至5mg且包含端值。

59.根据权利要求36至58中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括以5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg或15mg的固定剂量施用所述GLP-2类似物，每周一次或两次。

60.根据权利要求36至59中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括以10mg的固定剂量施用所述GLP-2类似物，每周一次或两次。

61.根据权利要求38至60中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括通过注射施用所述GLP-2类似物。

62.根据权利要求38至61中任一项所述的用途或方法，其中将所述GLP-2类似物的剂量分为在空间上分开的注射部位处施用的两个或三个剂量。

63.根据权利要求61或权利要求62所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括通过静脉内注射、皮下注射或肌内注射施用所述GLP-2类似物。

64.根据权利要求38至63中任一项所述的用途或方法，其中施用所述GLP-2类似物引起皮下储库的形成，所述GLP-2类似物或其代谢产物从所述皮下储库释放。

65.根据权利要求61至64中任一项所述的用途或方法，其中所述用途或方法包括使用注射笔施用所述GLP-2类似物。

66.根据权利要求38至65中任一项所述的用途或方法，其中X5是Thr。

67.根据权利要求38至66中任一项所述的用途或方法，其中X11是Ala。

68.根据权利要求38至67中任一项所述的用途或方法，其是：

ZP1848	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2,
ZP2949	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKK-OH,
ZP2711	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKK-OH,
ZP2469	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH,
ZP1857	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-NH_2, 或
ZP2530	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-OH 。

69.根据权利要求68所述的用途或方法，其是：

ZP1848 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2。

70.根据权利要求38至65中任一项所述的用途或方法，其中X5是Ser。

71.根据权利要求38至65或70中任一项所述的用途或方法，其中X11是Ser。

72.根据权利要求38至65、70或71中任一项所述的用途或方法，其是：

ZP1846 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2，

ZP1855 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITD-NH_2，或

ZP2242 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH。

73.根据权利要求72所述的用途或方法，其是：

ZP1846 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2。

74.用于在接受肠胃外支持(PS)方案的人对象中治疗短肠综合征(SBS)的方法中的胰

高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,所述方法包括:

(i)向所述对象施用由下式表示的GLP-2类似物:

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中:

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

X5是Ser或Thr;

X11是Ala或Ser;

R^2是NH_2或OH;以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

或者其可药用盐或衍生物;以及

其中每周一次或两次施用所述GLP-2类似物,持续足以延长所述对象的小肠并改善所述对象的小肠的功能的时间;

(ii)在步骤(i)之后,响应于改善的小肠功能而降低所述肠胃外支持(PS)方案的频率或体积;以及

(iii)响应于所述对象由于小肠的进一步纵向生长而表现出随时间改善的功能,任选地重复步骤(i)和(ii)。

75.用于在接受肠胃外支持(PS)方案的人对象中治疗短肠综合征(SBS)的方法,所述方法包括:

(i)向所述对象施用由下式表示的GLP-2类似物:

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中:

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

X5是Ser或Thr;

X11是Ala或Ser;

R^2是NH_2或OH;以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

或者其可药用盐或衍生物;以及

其中每周一次或两次施用所述GLP-2类似物,持续足以延长所述对象的小肠并进一步改善所述对象的小肠的功能的时间;

(ii)在步骤(i)之后,响应于改善的小肠功能而降低所述肠胃外支持(PS)方案的频率或体积;以及

(iii)响应于所述对象表现出持续改善的小肠功能,任选地重复步骤(i)和(ii)。

76.根据权利要求74或权利要求75所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物或方法,其中向所述对象施用治疗,持续18至150周、持续18至100周或持续18至52周。

77.根据权利要求74至76中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物或方法,其中所述方法包括在GLP-2治疗之前的几天之内评估初始PS体积,随后在

GLP-2治疗的第一个月期间每周评估，在GLP-2治疗的接下来1至3个月期间每月评估，和/或每3至6个月评估，直到所述GLP-2治疗结束为止。

78.根据权利要求74至77中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物或方法，其中在上述方法中，步骤(ii)包括以下步骤：(a)确定所述对象在所述治疗中的该时间点时所需要的PS体积，(b)将其与在GLP-2治疗开始时确定的基线PS体积进行比较，以及(c)在所述对象表现出改善的小肠功能时降低所述PS的频率或体积。

79.用于在每周接受一定量或体积的肠胃外支持的人对象中调整肠胃外支持(PS)体积的方法，所述方法包括使用算法来计算新PS体积，在所述算法中通过从当前每周的肠胃外支持体积中减去七倍的每日尿量相对于基线体积的绝对提高，即相对于GLP-2治疗开始时的PS体积的绝对提高来计算一周的PS体积，以为所述对象提供所述新PS体积，因此，用于所述对象的新PS体积(每周)等于所述当前PS体积(每周)减7×每日尿量相对于所述基线体积的绝对提高。

80.用于确定接受GLP-2治疗的人对象的肠胃外支持(PS)体积的方法，所述方法包括：

在GLP-2治疗开始时任选地确定基线每日尿量；

使用算法，基于当前PS体积(每周)和每日尿量(例如，来自医生访视)为所述对象计算下一周的新PS体积(每周)，在所述算法中，用于所述对象的新PS体积(每周)等于所述当前PS体积(每周)-7×每日尿量相对于所述基线体积的绝对提高。

81.权利要求80所述的方法，其中如果所述每日尿量比基线尿量高至少10％，则进行所述计算步骤。

82.权利要求80或权利要求81所述的方法，其还包括以下步骤：确定所述当前PS体积(每周)以用于使用所述算法计算所述新PS体积。

83.根据权利要求79至82中任一项所述的方法，其中所述GLP-2治疗包括向所述对象施用由下式表示的GLP-2类似物：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物。

84.根据权利要求79至83中任一项所述的方法，其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

85.根据权利要求79至权利要求84中任一项所述的方法，其中所述方法包括向所述对象施用计算出的PS体积。

86.根据权利要求79至85中任一项所述的方法，其中所述方法包括确定所述基线体积和/或确定所述对象的每日尿量的初始步骤。

87.根据权利要求79至86中任一项所述的方法，其中所述方法包括在由所述对象接受

的GLP-2治疗的过程期间在一个或更多个时间点时使用所述算法重复所述计算步骤。

88.根据权利要求79至87中任一项所述的方法，其中所述方法包括在GLP-2治疗开始时确定基线每日尿量，并在所述GLP-2治疗开始之后2、3、4、5、6或7天之内计算所述新PS体积。

89.根据权利要求79至88中任一项所述的方法，其中所述方法包括在GLP-2治疗开始时确定基线每日尿量，并在所述GLP-2治疗开始之后1、2、3、4、5、6或7周计算所述新PS体积。

90.根据权利要求79至89中任一项所述的方法，其中降低了对高PS体积的不良效果的风险。

91.根据权利要求90所述的方法，其中所述不良效果是流体过载。

92.用于治疗和/或预防患有SBS肠功能不全(SBS-II)的患者的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物，其中所述治疗阻止或延迟SBS肠衰竭(SBS-IF)的发展，其中所述GLP-2类似物由下式表示：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物，

向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物和/或根据本文中所述的任何其他治疗方案施用所述GLP-2类似物。

93.由下式表示的GLP-2类似物或者其可药用盐或衍生物用于制备治疗和/或预防患有SBS肠功能不全(SBS-II)的患者的药物的用途：

R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

其中所述治疗阻止或延迟SBS肠衰竭(SBS-IF)的发展。

94.用于治疗和/或预防患有SBS肠功能不全的患者的方法，其中所述方法阻止或延迟SBS肠衰竭的发展，其中所述GLP-2类似物由下式表示：

R^1-Z^1-His-GIy-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-Z^2-R^2

其中：

R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

X5是Ser或Thr；

X11是Ala或Ser；

R^2是NH_2或OH；以及

Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

或者其可药用盐或衍生物。

95.根据权利要求90至权利要求92中任一项所述的用于治疗方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物、方法或用途，其中所述方法包括向所述患者每周一次或两次施用所述GLP-2类似物。

用于施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物的剂量方案

技术领域

[0001] 本发明涉及用于施用胰高血糖素样肽2(glucagon-like peptide 2，GLP-2)类似物的剂量方案及其例如在治疗和/或预防胃和肠相关病症中以及用于改善化学治疗和放射治疗的副作用的医学用途。本发明还涉及用于施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物以诱导肠的纵向生长，例如用于治疗患有短肠综合征(short bowel syndrome，SBS)的患者的给药方案。本发明还涉及响应于治疗以及响应于确定PS体积变化的算法而调整提供给接受用GLP-2类似物治疗的对象的肠胃外支持(parenteral support，PS) 的体积的医学用途。

背景技术

[0002] 人GLP-2是具有以下序列的33个氨基酸的肽：

[0003] 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-GIn-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH

[0004] 。其来源于肠的肠内分泌L细胞中和脑干的特定区域中胰高血糖素原的特异性翻译后加工。GLP-2与属于II类胰高血糖素分泌素家族的单G蛋白偶联受体结合。

[0005] 已经报道了GLP-2通过刺激隐窝中干细胞增殖和通过抑制绒毛中的凋亡来诱导小肠黏膜上皮的显著生长(Drucker et a1.，1996，Proc.Natl.Acad. Sci.USA 93:7911-7916)。GLP-2对结肠也具有生长作用。此外，GLP-2 抑制胃排空和胃酸分泌(Wojdemann et al.，1999，J.Clin.Endocrinol.Metab. 84:2513-2517)、增强肠屏障功能(Benjamin et al.，2000，Gut 47:112-119)、通过上调葡萄糖转运蛋白刺激肠己糖转运(Cheeseman，1997，Am.J. Physiol.R1965-71)，以及提高肠血流量(Guan etal.，2003，Gastroenterology，125:136-147)。GLP-2及其特性的综述可在以下网址获得：http://jn.nutrition.org/content/131/3/709.full。

[0006] 在本领域中已经认识到胰高血糖素样肽-2受体类似物具有用于治疗肠疾病的治疗潜能。然而，天然的hGLP-2是具有33个氨基酸的胃肠肽，由于其在人内的半衰期非常短(全长GLP-2[1-33]为约7分钟并且截短的 GLP-2[3-33]为27分钟)，因此不可用于临床环境中。很大程度上，半衰期短是由于通过酶二肽基肽酶IV(dipeptidylpeptidase IV，DPP-IV)的降解。因此，在本领域中已经尝试开发具有更好的药动学特性的GLP-2受体激动剂，特别是改善GLP-2分子的半衰期。举例来说，已经提出了具有替换的 GLP-2类似物，例如如，在2位处包含Gly替换的GLP-2类似物([hGly2] GLP-2，替度鲁肽(teduglutide))，其将半衰期从7分钟(天然GLP-2)提高至约2小时。还证明用脂肪酸链来酰化肽药物对于延长全身循环以及提高酶稳定性而不破坏生物效价(biological potency)是有益的。然而，尽管这些尝试已经改善了GLP-2类似物的药动学，并且其有时在本领域中被描述为“长效的(long acting)”，但必须记住，这与天然hGLP-2相比，半衰期为约数小时而不是数分钟。反过来，这意味着仍需要向患者每天一次或更多次施用GLP-2类似物。

[0007] 部分患者和医疗保健提供者对开发低成本、长效、“用户友好”的治疗性肽存在相当大的兴趣。然而，递送这样的治疗性肽的主要困难是其血浆半衰期短，这主要由于快速血

清清除和经由血浆蛋白酶的作用的蛋白水解降解,因此需要频繁的、经常每天的注射。患者不喜欢注射,其导致依从性降低并且药物效力降低。

[0008] WO 2006/117565(Zealand Pharma A/S)描述了GLP-2类似物,其与 [hGly2]GLP-2相比包含多个替换之一,并且例如如在体外稳定性测定中评估的,其改善了体内生物活性和/或改善了化学稳定性。特别是,描述了 GLP-2类似物,其在野生型GLP-2序列的8、16、24和/或28位中的一处或更多处具有替换,任选地与在2位处以及在3、5、7、10和11位中的一处或更多处的另外的替换和/或31至33位氨基酸中的一个或更多个的缺失组合。这些替换也可与添加N端或C端稳定肽序列组合。还描述了每天或每天两次施用这些GLP-2类似物。在WO 2006/117565中公开的分子中,glepaglutide(ZP1848)已经被设计为在液体制剂中稳定,并且通常通过使用注射笔每天给药来施用。

发明内容

[0009] 广义地,本发明是基于出乎意料的发现,GLP-2类似物(例如在WO 2006/117565和WO 2008/056155中公开的类型)的药动学 (pharmacokinetic,PK)和/或药效学(pharmacodynamic,PD)特性,其能够使施用频率比迄今已被建议的频率更低。先前的实验已表明,GLP-2 类似物(例如ZP1848)的半衰期为约17小时,所述半衰期虽然比GLP-2 或其他的GLP-2类似物显著更长,但表明了应使用每天施用治疗患者。然而,使用所述GLP-2类似物ZP1848的人中的2期临床研究现在已经发现,所述分子的终末血浆半衰期事实上是5至17天。终末血浆半衰期是在达到伪平衡之后将血浆浓度除以二所需要的时间。这进而出乎意料地表明,本发明的GLP-2类似物的显著更低频率的给药将是有效的,其包含每周以及每周两次给药。将WO 2006/117565和WO 2008/056155的内容出于所有目的以其整体,而且特别是关于在这些文件中公开的GLP-2类似物而明确并入。

[0010] 来自进一步研究的结果也已经确定,ZP1848的两个代谢产物,即 ZP2711和ZP2469,在其在体内施用之后出现并且是有药理学活性的,具有相当于ZP1848的体外效价。ZP2711的血浆水平与ZP1848的血浆水平在同一范围内,而ZP2469的血浆水平则比ZP1848的血浆水平高数倍。因此,这两个代谢产物在评价全身性暴露时均可被包含,因为其二者均有助于体内效力。由于ZP2469的高血浆水平,该化合物具有高于生物分析检出限(对于ZP2469为50pM,对于ZP1848和ZP2711为25pM)的血浆水平,因此有可能确定化合物ZP2469的半衰期。如实施例中所示,5 至17天的终末血浆半衰期表明ZP1848的每周一次或两次给药将是有效的。

[0011] 这进而能够施用根据本发明的GLP-2类似物,例如每周一次或两次施用。替代地或另外地,本发明的GLP-2类似物的给药方案可包含在时间上相隔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天的数个剂量或一个过程的剂量。在一个优选实施方案中,剂量在时间上相隔3天、3.5天、4天、5天、6天、7天或8天。在一个优选实施方案中,剂量在时间上相隔3天、3.5天、4天或7天。如本领域中将理解的,剂量之间的时间可能在某种程度上有所不同,使得每一个剂量不相隔精确相同的时间。这通常将会在医师的判断下进行指导。因此,剂量可在时间上相隔临床上可接受的时间范围,例如约2天至约 10天,或约3或4天至约7或8天。支持这些结论的临床试验的结果被包含在以下实施例中。

[0012] 不受理论束缚,目前认为,GLP-2类似物的意想不到的长半衰期(其使得能够每周

一次或两次给药)可由于皮下储库的形成与代谢产物的形成的组合而获得,所述代谢产物从皮下储库缓慢释放并且其对GLP-2受体也有激动性。本发明人认为,所述皮下储库在施用GLP-2类似物时通过类似物之间(即赖氨酸末端)以及类似物与皮下腔室中的透明质酸的反应而形成。对于具有赖氨酸末端的其他化合物(例如具有2至4小时半衰期的利西那肽(lixisenatide)),之前从未见过该类型的储库。

[0013] 因此,在第一个方面中,本发明提供了用于在人患者中治疗和/或预防胃和肠相关病症的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述GLP-2类似物由下式表示:

[0014] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0015] 其中:

[0016] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0017] X5是Ser或Thr;

[0018] X11是Ala或Ser;

[0019] R^2是NH_2或OH;以及

[0020] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0021] 或者其可药用盐或衍生物;以及

[0022] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0023] 在本发明的该方面中,胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物可用于治疗和/或预防胃和肠相关病症,例如溃疡、消化障碍、吸收不良综合征、短肠综合征(short-gut syndrome)、盲管综合征(cul-de-sac syndrome)、炎性肠病、腹型斯泼卢腹泻(celiac sprue)(例如由麸质诱发的肠病或者乳糜泻(celiac disease)引起的)、热带型斯泼卢腹泻(tropical sprue)、低丙种球蛋白血症型斯泼卢腹泻(hypogammaglobulinemic sprue)、肠炎、局部肠炎(克罗恩病(Crohn's disease))、溃疡性结肠炎、小肠损伤或短肠综合征(short bowel syndrome,SBS)。替代地或另外地,胰高血糖素样肽2 (GLP-2)类似物可用于治疗和/或预防胃和肠相关病症,例如放射性肠炎、感染性或感染后肠炎,或者由于毒剂或其他化学治疗剂引起的小肠损伤。在该情况下,用GLP-2类似物的治疗可任选地与一种或更多种抗癌治疗剂组合,并因此可包括向患者施用一种或更多种化学治疗剂或用放射治疗来治疗患者。

[0024] 在另一个方面中,本发明提供了用于在人患者中治疗和/或预防化学治疗或放射治疗的副作用的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,其中所述GLP-2类似物由下式表示:

[0025] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0026] 其中:

[0027] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0028] X5是Ser或Thr;

[0029] X11是Ala或Ser;

[0030] R^2是NH_2或OH;以及

[0031] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0032] 或者其可药用盐或衍生物;以及

[0033] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0034] 在另一个方面中，本发明提供了用于在人患者中提高肠的纵向生长的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物，其中所述GLP-2类似物由下式表示：

[0035] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0036] 其中：

[0037] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

[0038] X5是Ser或Thr；

[0039] X11是Ala或Ser；

[0040] R^2是NH_2或OH；以及

[0041] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

[0042] 或者其可药用盐或衍生物；以及

[0043] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0044] 在另一个方面中，本发明提供了用于在接受肠胃外支持(PS)方案的人对象中治疗短肠综合征(SBS)的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2) 类似物，所述方法包括：

[0045] (i)向所述对象施用由下式表示的GLP-2类似物：

[0046] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0047] 其中：

[0048] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

[0049] X5是Ser或Thr；

[0050] X11是Ala或Ser；

[0051] R^2是NH_2或OH；以及

[0052] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

[0053] 或者其可药用盐或衍生物；以及

[0054] 其中每周一次或两次施用GLP-2类似物，持续足以延长对象的小肠并改善对象的小肠的功能的时间；

[0055] (ii)在步骤(i)之后，响应于改善的小肠功能而降低肠胃外支持(PS) 方案的频率或体积；以及

[0056] (iii)响应于对象由于小肠的进一步纵向生长而表现出随时间改善的功能，任选地重复步骤(i)和(ii)。

[0057] 在另一个方面中，本发明提供了用于在接受肠胃外支持(PS)方案的人对象中治疗短肠综合征(SBS)的方法，所述方法包括：

[0058] (i)向所述对象施用由下式表示的GLP-2类似物：

[0059] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0060] 其中：

[0061] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

[0062] X5是Ser或Thr；

[0063] X11是Ala或Ser;

[0064] R^2是NH_2或OH;以及

[0065] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0066] 或者其可药用盐或衍生物;以及

[0067] 其中每周一次或两次施用GLP-2类似物,持续足以延长对象的小肠并进一步改善对象的小肠的功能的时间;

[0068] (ii)在步骤(i)之后,响应于改善的小肠功能而降低肠胃外支持(PS) 方案的频率或体积;以及

[0069] (iii)响应于对象表现出持续改善的小肠功能,任选地重复步骤(i)和(ii)。

[0070] 举例来说,向对象施用GLP-2类似物的治疗时期可为18至150周,例如18至100周,或18至52周。但是,在SBS是慢性病症的其他情况下,患者可能需要终生治疗。

[0071] 在本发明上下文中,术语"肠胃外支持"或"PS"包含向接受GLP-2 治疗的对象提供营养素和/或流体以作为向对象提供其需要但是由于其病症而不能完全吸收的营养素和/流体的手段。确定要提供给接受GLP-2治疗的患有SBS的对象的正确的PS的量或体积是一项挑战,因为如果PS 体积没有以及时且适当的方式进行调整,患者可能经历流体过载、处于脱水的风险中并且针对治疗可能不能实现最佳的临床响应。由于对象所需要的PS体积通常将在GLP-2治疗的过程期间取决于其对治疗的响应而变化,因此这是更复杂的。通常来说,随着GLP-2治疗进展对对象所需要的 PS体积的量的评估是取决于治疗已经持续了多久以及个体患者对其的响应性。鉴于该差异,可在GLP-2治疗之前的几天之内进行PS体积的初始评估,并且通常随后在第一个月期间每周评估,在接下来的1至3个月期间每月评估,以及此后每3至6个月评估直到治疗结束为止。这是重要的,因为对象可能经历对GLP-2治疗的快速初始响应,改善小肠的功能,例如甚至在观察到肠的长度的任何提高之前。这进而能够降低PS体积,从而避免副作用(例如流体过载)的风险。

[0072] 因此,在上述方法中,步骤(ii)可包括以下步骤:(a)确定对象在治疗中的该时间点时所需要的PS体积,(b)将其与在用GLP-2类似物治疗开始时确定的基线PS体积进行比较,以及(c)在对象表现出改善的小肠功能时降低PS的频率或体积。任选地,步骤(ii)中的肠胃外支持(PS) 的频率或体积的降低可使用下述的算法来进行。

[0073] 通过举例说明患者所需要的肠胃外支持的量与肠功能的改善程度之间的关系,目前认为,小肠长度提高40%将导致小肠功能或吸收能力至少进一步改善10%。通常来说,根据本发明的GLP-2治疗导致小肠功能或吸收能力改善至少10%、更优选至少20%、更优选至少30%、更优选至少40%并且更优选至少50%。另外地或替代的,在GLP-2治疗过程期间,肠胃外支持的降低量为至少10%、更优选至少20%、更优选至少30%、更优选至少40%并且更优选至少50%。在一个优选的实施方案中,肠胃外支持的降低为至少20%。

[0074] 在另一个相关方面中,本发明解决了当开始GLP-2治疗时患者和医师所面临的挑战之一,即提供给患者的肠胃外支持(PS)的体积的适当且个体化的调整。这是重要的,因为如果PS体积没有以及时且适当的方式进行调整,患者可能经历流体过载、脱水的风险并且可能不能用治疗实现最佳的临床响应。

[0075] 例如,在之前用GLP-2类似物替度鲁肽的24周治疗3期研究中,如果尿排出量相对于基线提高至少10%,则将肠胃外营养体积每个月降低 10%的尝试最早在治疗开始之后

第4周时完成。在该研究中的许多患者患有流体过载并且戒酒(Jeppesen et al.2011,Gut 2011;60:902-914)。在随后的3期研究(被皮下给予替度鲁肽的SBS患者的24周研究)(Jeppesen et al.2012,Gastroenterology 2012;143:1473-1481)中,如果尿排出量相对于基线提高至少10%,则方案允许在2周的治疗之后肠胃外支持体积降低至至少10%,但不大于30%。但是,在该研究中,患者还患有流体过载,特别是在治疗开始时。

[0076] 因此,在该方面中,本发明使得能够进行改变的PS流体需要的早期评估(例如,在开始GLP-2治疗的数天之内)以及提供用于调整在GLP-2 治疗的过程期间的PS体积的算法。那些本领域技术人员将理解,使用算法来调整PS体积的该方法为每名患者提供了PS体积的个体化调整。本发明的该方面可应用于使用本文中公开的GLP-2类似物或使用本领域中其他地方已知的GLP-2类似物(例如替度鲁肽)的GLP-2治疗。

[0077] 因此,在另一个方面中,本发明提供了用于在每周接受一定量和体积的肠胃外支持的人对象中调整肠胃外支持(PS)体积的方法,所述方法包括使用以下算法来计算新PS体积,在所述算法中通过从当前每周肠胃外支持的体积中减去七倍的每日尿量相对于基线体积(即GLP-2治疗开始时的PS体积)的绝对提高来计算一周的PS体积,以为所述对象提供新PS 体积。因此,用于所述对象的新PS体积(每周)等于当前PS体积(每周) 减7×每日尿量相对于基线体积的绝对提高。

[0078] 在另一个方面中,本发明提供了用于针对接受GLP-2治疗的人对象确定肠胃外支持(PS)体积的方法,所述方法包括:

[0079] 在GLP-2治疗开始时任选地确定基线每日尿量;

[0080] 使用算法,基于当前PS体积(每周)和每日尿量(例如,来自医生访视) 为对象计算用于下一周的新PS体积(每周),在所述算法中,用于对象的新PS体积(每周)等于当前PS体积(每周)-7×每日尿量相对于基线体积的绝对提高。

[0081] 在一些情况下,如果每日尿量比基线尿量高至少10%,则进行计算步骤。该方法还包括以下另外的步骤:确定当前PS体积(每周)以用于使用算法计算新PS体积。

[0082] 将理解,方法还可包括向对象施用PS体积的步骤。此外,可例如每周、每个月或在医师访视时重复该方法,使PS体积能够响应于对象表现出持续改善的小肠功能而降低。在一个实施方案中,PS体积的调整导致尿量为至少800ml/天(24小时),例如至少1000ml/天(24小时)或更多。该方法的一个特别的优点是,在GLP-2治疗中,可很早进行治疗的作用和随后PS体积的调节,例如在治疗之前的几天中,其与现有技术方法相比显著更快。例如,根据本发明,对象可经历0至4周的优化,随后是2至 4周的稳定期。用于PS体积降低的算法可基于在48小时期间测量的尿量的变化。

[0083] 在本发明的该方面的一些实施方案中,GLP-2治疗可包括施用由本文中公开的式表示的GLP-2类似物,特别是使用这些GLP-2类似物的实施例。在一个优选实施方案中,GLP-2类似物是ZP1848。

[0084] 优选地,该方法包括确定基线体积和/或确定每日尿量的初始步骤。方法的一些或全部步骤可在对象接受的GLP-2治疗的过程期间重复。优选地,在GLP-2治疗的早期,例如在GLP-2治疗开始之后的几天,例如在GLP-2治疗开始之后的2、3、4、5、6、7天完成PS体积调整中的第一次评估和变化的确定。优选地,用于确定PS体积调整的变化的重复测试之间的时间最初是每周,以及之后为每约1至3个月。例如,在一个实施方案中,方法可在开始用GLP-2

类似物治疗之后的第1、2、4、8和12周时使用，响应于治疗作用而调整PS体积。在用GLP-2类似物(例如 glepaglutide)治疗的全程，应监测和调整每周施用的PS体积，以避免流体过载。通常来说，随着用GLP-2类似物治疗之后肠的吸收能力提高，通常通过小肠的伸长或增厚，可降低PS体积以避免流体过载并改善患者的治疗需求。

[0085] 可用本发明的GLP-2类似物治疗的或者GLP-2类似物对其在预防上或治疗上可用的另一些病症包含：放射性肠炎、感染性或感染后肠炎，和由于毒剂或其他化学治疗剂引起的小肠损伤。这可能需要在化学治疗或放射治疗的过程之前、与其同时或在其之后施用GLP-2类似物以降低化学治疗的副作用，例如腹泻、腹部痉挛和呕吐，以及降低随后的由化学治疗或放射治疗造成的肠上皮的结构和功能损伤。优选地，在化学治疗或放射循环开始之前1、2、3、4、5、6或7天开始施用根据本发明的GLP-2类似物。优选地，在用化学治疗或放射循环的治疗开始之前一天或同一天开始施用根据本发明的GLP-2类似物并且此后每周一次或两次。

[0086] 在另一个方面中，本发明提供了胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物在制备用于在人患者中治疗和/或预防胃和肠相关病症的药物中的用途，其中所述GLP-2类似物由下式表示：

[0087] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0088] 其中：

[0089] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

[0090] X5是Ser或Thr；

[0091] X11是Ala或Ser；

[0092] R^2是NH_2或OH；以及

[0093] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

[0094] 或者其可药用盐或衍生物；以及

[0095] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0096] 在另一个方面中，本发明提供了胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物在制备用于在人患者中治疗和/或预防化学治疗或放射治疗的副作用的药物中的用途，其中所述GLP-2类似物由下式表示：

[0097] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0098] 其中：

[0099] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

[0100] X5是Ser或Thr；

[0101] X11是Ala或Ser；

[0102] R^2是NH_2或OH；以及

[0103] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列；

[0104] 或者其可药用盐或衍生物；以及

[0105] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0106] 在另一个方面中，本发明提供了在人患者中治疗和/或预防胃和肠相关病症的方

法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的由下式表示的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物:

[0107] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0108] 其中:

[0109] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0110] X5是Ser或Thr;

[0111] X11是Ala或Ser;

[0112] R^2是NH_2或OH;以及

[0113] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0114] 或者其可药用盐或衍生物;以及

[0115] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0116] 在另一个方面中,本发明提供了在人患者中治疗和/或预防化学治疗或放射治疗的副作用的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的由下式表示的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物:

[0117] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0118] 其中:

[0119] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0120] X5是Ser或Thr;

[0121] X11是Ala或Ser;

[0122] R^2是NH_2或OH;以及

[0123] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个LVs氨基酸单元的肽序列;

[0124] 或者其可药用盐或衍生物;以及

[0125] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0126] 在另一个方面中,本发明提供了胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物在制备用于在人患者中提高肠的纵向生长的药物中的用途,其中所述胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物由下式表示:

[0127] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0128] 其中:

[0129] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0130] X5是Ser或Thr;

[0131] X11是Ala或Ser;

[0132] R^2是NH_2或OH;以及

[0133] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0134] 或者其可药用盐或衍生物;以及

[0135] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0136] 在另一个方面中,本发明提供了用于在人患者中提高肠的纵向生长的方法,所述

方法包括向患者施用治疗有效量的由下式表示的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物：

[0137] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0138] 其中：

[0139] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基；

[0140] X5是Ser或Thr；

[0141] X11是Ala或Ser；

[0142] R^2是NH_2或OH;以及

[0143] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个LVs氨基酸单元的肽序列；

[0144] 或者其可药用盐或衍生物;以及

[0145] 其中所述方法包括向患者每周一次或两次施用GLP-2类似物。

[0146] 在本发明的所有方面中,施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物的方法任选地包括向患者施用多个剂量的GLP-2类似物,其中所述剂量在时间上相隔一周或半周。在一些情况下,可期望将总剂量分成多个(例如两个或三个)分开的剂量,例如用于在间隔开的注射部位处施用,例如将注射部位间隔开至少5cm。

[0147] 优选地,根据本发明使用的GLP-2类似物的剂量为每名患者每周一次或两次的0.5mg至25mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的1mg至20mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的1mg 至10mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的2mg至7mg且包含端值,任选地每名患者每周一次或两次的5mg至7mg且包含端值,或任选地每名患者每周一次或两次的2mg至5mg且包含端值。在一个实施方案中,根据本发明使用的GLP-2类似物的剂量为每名患者每周一次或两次的10mg且包含端值。在治疗的过程中,根据来自医师的指示,患者服用的剂量可以是相同的或不同的。

[0148] 优选地,通过注射,最典型地通过皮下注射或肌内注射向患者施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物。在一些优选的实施方案中,可使用注射笔施用GLP-2类似物,其允许患者自施用类似物。在一些方面中,施用 GLP-2类似物引起皮下储库的形成,GLP-2类似物或其代谢产物从该皮下储库释放。不希望受任何特定解释的束缚,皮下储库可通过根据本发明施用的GLP-2类似物(特别是在类似物包含赖氨酸末端(即Z^1基团和/或Z^2基团)的情况下)的相互作用、通过类似物与皮下腔室中的透明质酸的反应而形成。

[0149] 在本发明的一些实施方案中,在上式中,X5是Thr和/或X11是Ala。这些胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物的一些实例包含：

[0150] ZP1848 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2(SEQ ID NO:1)

[0151] ZP2949 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKK-OH(SEQ ID NO:2)

[0152] ZP2711 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKK-OH(SEQ ID NO:3)

[0153] ZP2469 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH(SEQ 1D NO:4)

[0154] ZP1857 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-NH_2(SEQ 1D NO:5)

[0155] ZP2530 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITD-OH(SEQ ID NO:6)。

[0156] 在本发明的一些实施方案中,在上式中,X5是Ser和/或X11是Ser。这些胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物的一些实例包含：

[0157] ZP1846 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2(SEQ ID NO:7)

[0158] ZP1855 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITD-NH_2(SEQ ID NO:8)

[0159] ZP2242 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH(SEQ ID NO:9)。

[0160] 现在将通过示例而非限制的方式描述本发明的实施方案。然而,鉴于本公开内容,本发明的多个其他方面和实施方案对于本领域技术人员而言将是明显的。

[0161] 本文中使用的“和/或”被认为是对两种特定特征或组分在有或没有另一种的情况下的每一种的特定公开。例如,“A和/或B”应被视为具体公开了(i)A、(ii)B以及(iii)A和B中的每一种,就像每个在本文中单独列出一样。

[0162] 除非上下文中另外指示,否则对上述特征的描述和限定不限于本发明的任何特定方面或实施方案,并且同等地适用于所描述的所有方面和实施方案。

[0163] 发明详述

[0164] 定义

[0165] 除非另有说明,否则为在上文书面描述中使用的具体术语提供以下定义。

[0166] 在说明书和权利要求书通篇,使用了用于天然氨基酸的常规单字母和三字母代码。本发明的肽中的所有氨基酸残基优选是L-构型的,但是,也可存在D-构型氨基酸。

[0167] 本发明的优选化合物具有至少一种GLP-2生物活性,特别是在引起肠道的生长方面。这可在体内测定中评估,例如如实施例中所述,其中在已对受试动物进行治疗或者使其暴露于GLP-2类似物之后确定肠或其部分的质量。

[0168] 与天然GLP-2相比并且如上所限定的,本发明的GLP-2类似物具有一个或更多个氨基酸替换、缺失、倒位或添加。该定义还包括同义术语 GLP-2模拟物和/或GLP-2激动剂。此外,本发明的类似物可另外地具有其氨基酸侧基、α-碳原子、末端氨基基团或末端羧酸基团中的一个或更多个的化学修饰。化学修饰包括但不限于,添加化学部分、产生新的键和去除化学部分。氨基酸侧基处的修饰包括但不限于:赖氨酸ε-氨基基团的酰化;精氨酸、组氨酸或赖氨酸的N-烷基化;谷氨酸或天冬氨酸羧酸基团的烷基化;以及谷氨酰胺或天冬酰胺的脱酰胺化。末端氨基的修饰包括但不限于,脱氨基、N-低级烷基、N-二-低级烷基和N-酰基修饰。末端羧基基团的修饰包括但不限于,酰胺、低级烷基酰胺、二烷基酰胺和低级烷基酯修饰。优选地在本文中的低级烷基是C_1-C_4烷基。此外,一个或更多个侧基或端基可被普通技术的肽化学家已知的保护基保护。氨基酸的α-碳可被单甲基化或二甲基化。

[0169] 应当理解,本发明的肽也可以盐或其他衍生物的形式提供。盐包括可药用盐,例如酸加成盐(acid addition salt)和碱式盐(basic salt)。酸加成盐的一些实例包含盐酸盐、柠檬酸盐和乙酸盐。碱式盐的一些实例包含其中阳离子是选自以下的盐:碱金属(例如钠和钾);碱土金属(例如钙);和铵离子$^+N(R^3)_3(R^4)$,其中R^3和R^4独立地表示任选地经取代的C_{1-6}烷基、任选地经取代的C_{2-6}烯基、任选地经取代的芳基或任选地经取代的杂芳基。可药用盐的其他实例在“Remington’sPharmaceutical Sciences”,17th edition. Ed.AlfonsoR.Gennaro(Ed.),Mark Publishing Company,Easton,PA,U.S.A.,1985及更新版本,和在Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology中描述。

[0170] 本发明的GLP-2类似物的其他衍生物包含具有金属离子(例如Mn^{2+}和Zn^{2+})的配位络合物、酯(例如在体内可水解的酯)、游离酸或碱、水合物、前药或脂质。使用本领域中公知的技术,可在化合物中存在的羟基或羧酸基团与适当的羧酸或醇反应伙伴(reaction partner)之间形成酯。作为化合物的前药的衍生物可在体内或体外转化为母体化合物之

一。通常来说，化合物的至少一种生物活性在化合物的前药形式中将被降低，并且可通过前药的转化以释放化合物或其代谢产物而活化。前药的一些实例包括使用保护基，所述保护基可在原位被去除而释放活性化合物或用于抑制体内药物的清除。

[0171] Z^1和Z^2独立地/不存在，或是具有1至6个Lys氨基酸单元(即1、2、3、4、5或6个Lys残基)的肽序列。Lys残基可具有D-构型或L-构型，但具有L-构型。特别优选的序列Z为具有4、5或6个连续的赖氨酸残基，并且特别是6个连续的赖氨酸残基的序列。示例性序列Z示于WO 01/04156中。在某些实施方案中，Z^1不存在。在这样的情况下，Z^2可以是存在的或不存在的。

[0172] 药物组合物和施用

[0173] 本发明的GLP-2类似物或者其盐或衍生物可配制成为了储存或施用而制备的药物组合物，并且其在可药用载体中包含治疗有效量的本发明的 GLP-2肽或者其盐或衍生物。根据本发明的给药方案，向患者(例如人患者)施用GLP-2类似物，每周一次或两次。因此，根据本发明的施用过程可需要向患者施用以下的剂量过程：所述剂量在时间上相隔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，并且更优选在时间上相隔3天、4天、5天、6天、7天或 8天。在一些特定情况下，本发明可需要向患者每周一次或两次施用固定剂量(例如10mg)。

[0174] 本发明化合物的治疗有效量将取决于施用途径、待治疗哺乳动物的类型和所考虑的特定哺乳动物的身体特征。这些因素及其与确定该量的关系是医学领域技术人员公知的。可对该施用的量和方法进行调节以实现最佳效力，以便将肽递送至大肠，但是将取决于医学领域技术人员公知的例如体重、饮食、并用药物的因素和其他因素。

[0175] 提供药物组合物落入本发明之内，其中GLP-2类似物或其盐以有效治疗或预防胃和肠相关病症或诱导肠的纵向生长的量存在。

[0176] 可使用有机和无机碱形成具有酸性部分的本发明化合物的可药用盐。与碱形成的合适的盐包含：金属盐，例如碱金属盐或碱土金属盐(例如钠盐、钾盐或镁盐)；铵盐和有机胺盐，例如与以下形成的那些盐：吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷、单低级烷基胺、二低级烷基胺或三低级烷基胺 (例如，乙基叔丁基胺、二乙基胺、二异丙基胺、三乙基胺、三丁基胺或二甲基丙基胺)、或单羟基低级烷基胺、二羟基低级烷基胺或三羟基低级烷基胺(例如，单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺)。还可形成内盐。类似地，当本发明的化合物包含碱性部分时，可使用有机酸和无机酸形成盐。例如，可由以下酸形成盐：乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、苦杏仁酸、苹果酸、邻苯二甲酸、氢氯酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸和樟脑磺酸以及其他已知的可药用酸。还可与氨基酸(例如赖氨酸、甘氨酸或苯丙氨酸)形成氨基酸加成盐。

[0177] 对医学领域技术人员明显的是，本发明的肽或药物组合物的“治疗有效量”将根据以下而变化：年龄、体重和所治疗的哺乳动物种类、所使用的特定化合物、特定的施用方式和期望的效果以及治疗适应证。因为这些因素及其与确定该量的关系在医学领域中是公知的，所以治疗有效剂量水平的确定、实现预防和/或治疗本文中所述的肠和胃相关疾病以及本文中公开的其他医学适应证的期望结果所必需的量、诱导肠的纵向生长所必需的量将在技术人员的范围之内。

[0178] 本文中的“治疗有效量”是减轻给定病症或病理学的症状的量，并且优选地其使患有该病症或具有病理学的个体中的生理响应正常化。症状的减轻或生理响应的正常化可使

用本领域中常规的方法来确定，并且可随给定的病症或病理学而变化。在一个方面中，一种或更多种GLP-2类似物或包含一种或更多种GLP-2类似物的药物组合物的治疗有效量是将可测量的生理参数恢复至未患病症或不具有病理学的个体中参数的基本相同的值(优选在该值的+30％以内，更优选在该值的+20％以内，并且仍更优选在该值的+10％以内)。

[0179] 在本发明的一个实施方案中，本发明化合物或药物组合物的施用以较低剂量水平开始，提高剂量水平直至实现预防/治疗相关医学适应证(例如肠和胃相关疾病)或提高的肠的纵向生长的期望效果。这将限定治疗有效量。无论是单独的还是作为药物组合物的部分，根据本发明使用的 GLP-2类似物的剂量通常为：每名患者每周一次或两次的0.5mg至25mg 且包含端值，任选地每名患者每周一次或两次的1mg至20mg且包含端值，任选地每名患者每周一次或两次的1mg至10mg且包含端值，任选地每名患者每周一次或两次的2mg至7mg且包含端值，任选地每名患者每周一次或两次的5mg至7mg且包含端值，或任选地每名患者每周一次或两次的2mg至5mg且包含端值。在一个实施方案中，根据本发明使用的GLP-2类似物的治疗有效量为每名患者每周一次或两次的约10mg。然而，在选择了根据本文中的公开内容的替代给药方案的情况下，技术人员将能够调整这些剂量。

[0180] 在本发明与实现提高肠的纵向生长有关的方面中，优选地用本发明的 GLP-2类似物的治疗与对照相比使肠生长提高至少30％、更优选与对照相比提高至少40％、以及最优选与对照相比提高至少50％。通常优选的是，纵向生长的提高伴随着在治疗期间和某种程度上甚至在治疗停止之后的吸收能力的提高。在需要获得提高的肠的纵向生长的人患者(例如患有短肠综合征(SBS)的患者)的治疗中，通常治疗将持续至少1至3年，并且可任选地需要每周一次或两次的治疗或者根据本文中所述的本发明的另一种治疗方案。

[0181] 患有SBS的人患者的类别包含患有SBS肠衰竭(SBS-intestinal failure，SBS-IF)的患者以及处于SBS肠功能不全(SBS-intestinal insufficiency，SBS-II)与SBS肠衰竭(SBS-IF)之间的界线上的患者。在一些情况下，患有SBS肠衰竭(SBS-IF)的患者当其依赖于肠胃外支持时也被称为 SBS-PS，并且患有SBS肠功能不全(SBS-II)的患者如果其不依赖于肠胃外支持则也被称为SBS非PS。

[0182] 患有SBS的患者类型的范围在Jeppensen，Journal of Parenteral and Enteral Nutrition，38(1)，8S-13S，May 2014，doi:10.1177/0148607114520994 中进行回顾。SBS患者类型的进一步划分可沿用Schwartz et al.，Clinical and Translational Gastroenterology(2016)7，e142；doi:10.1038/ctg.2015.69中描述的方式来进行。这将SBS患者分为早期响应者和晚期/缓慢响应者。不受理论束缚，本发明人认为：早期响应者是除了其他作用之外对用 GLP-2类似物的治疗(其引起小肠的宽度/直径的提高)展现出早期作用的患者，而晚期或缓慢响应者是主要地或首次受益于用GLP-2类似物的治疗(其引起小肠长度的提高)的患者。关于对象是早期还是晚期响应者的确定可用于确定用GLP-2类似物的治疗方案的持续时间、降低肠胃外支持的任何临床决定的时机以及用于确定是否可以降低肠胃外支持的测试之间的间隔。因此，在一个实施方案中，患者是晚期或缓慢响应者。小肠的长度可例如通过CT扫描(计算机断层成像扫描)、MRI(磁共振成像)、组织学、腹腔镜或本领域已知的其他测量或技术来测量。

[0183] 在另一个方面中，本发明提供了用于治疗和/或预防患有SBS肠功能不全(SBS-II)的患者的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物，其中所述治疗阻止或延迟SBS肠衰竭

(SBS-IF)的发展,其中所述GLP-2 类似物由下式表示:

[0184] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0185] 其中:

[0186] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;并且

[0187] X5是Ser或Thr;

[0188] X11是Ala或Ser;

[0189] R^2是NH_2或OH;以及

[0190] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0191] 或者其可药用盐或衍生物。

[0192] 在一些实施方案中,方法可包括向患者每周一次或两次施用GLP-2 类似物和/或根据本文中所述的任何其他治疗方案施用GLP-2类似物。

[0193] 在另一些相关方面中,本发明提供了由下式表示的GLP-2类似物或者其可药用盐或衍生物用于制备治疗和/或预防患有SBS肠功能不全 (SBS-II)的患者的药物的用途:

[0194] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0195] 其中:

[0196] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0197] X5是Ser或Thr;

[0198] X11是Ala或Ser;

[0199] R^2是NH_2或OH;以及

[0200] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0201] 其中所述治疗阻止或延迟SBS肠衰竭(SBS-IF)的发展。

[0202] 在另一些相关方面中,本发明提供了用于治疗和/或预防患有SBS肠功能不全的患者的方法,其中所述方法阻止或延迟SBS肠衰竭的发展,其中所述GLP-2类似物由下式表示:

[0203] R^1-Z^1-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-Z^2-R^2

[0204] 其中:

[0205] R^1是氢、C_{1-4}烷基(例如甲基)、乙酰基、甲酰基、苯甲酰基或三氟乙酰基;

[0206] X5是Ser或Thr;

[0207] X11是Ala或Ser;

[0208] R^2是NH_2或OH;以及

[0209] Z^1和Z^2独立地不存在或是具有1至6个Lys氨基酸单元的肽序列;

[0210] 或者其可药用盐或衍生物。

[0211] 对于治疗用途,将选择的GLP-2类似物与可药用并且适于通过选择的施用途径递送肽的载体一起配制。为了本发明的目的,外周肠胃外途径包含静脉内、肌内、皮下和腹膜内施用途径。在一个实施方案中,施用途径是皮下途径或皮下施用。本发明的药物组合物包含本发明的GLP-2类似物或者其盐或衍生物以及可药用载体。合适的可药用载体是那些通常与基于肽的药物一起使用的载体,例如稀释剂、赋形剂等。用于治疗用途的可药用载体在

制药领域中是公知的，并且描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences，Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro edit.1985)中。例如，可使用微酸性或生理pH的无菌盐水和磷酸盐缓冲盐水。pH缓冲剂可以是磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)、N-三(羟甲基)甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)、碳酸氢铵、二乙醇胺、组氨酸(其是优选的缓冲剂)、精氨酸、赖氨酸或乙酸盐，或其混合物。优选的缓冲剂范围是pH 4至8、pH 6.5至8、更优选pH 7至7.5。可在药物组合物中提供防腐剂，例如对甲酚、间甲酚和邻甲酚；对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯；苯酚；苯甲醇；苯甲酸钠；苯甲酸；苯甲酸苄酯；山梨酸；丙酸；对羟基苯甲酸的酯。可在药物组合物中提供防止氧化、脱酰胺、异构化、外消旋化、环化、肽水解的稳定剂，例如如抗坏血酸、甲硫氨酸、色氨酸、EDTA、天冬酰胺、赖氨酸、精氨酸、谷氨酰胺和甘氨酸。可在药物组合物中提供防止聚集、原纤化和沉淀的稳定剂，例如十二烷基硫酸钠、聚乙二醇、羧甲基纤维素、环糊精。可在药物组合物中提供用于增溶或防止聚集的有机改性剂，例如乙醇、乙酸或乙酸盐及其盐。可在药物组合物中提供等张生成剂，例如盐(例如氯化钠)或最优选的碳水化合物(例如右旋糖、甘露糖醇、乳糖、海藻糖、蔗糖，或其混合物)。

[0212] 可在药物组合物中提供洗涤剂，例如吐温20、吐温80、SDS、泊洛沙姆(Poloxamer)(例如Pluronic F-68、Pluronic F-127)。可在药物组合物中提供染料以及甚至矫味剂。在另一个实施方案中，提供GLP-2肽类似物的可药用酸加成盐。可使用助悬剂。

[0213] 可在用于冷冻干燥经冷冻干燥的产物的药物制剂中提供有机改性剂，例如乙醇、叔丁醇、2-丙醇、乙醇、甘油、聚乙二醇。可在用于冷冻干燥的药物组合物中提供填充剂和等张生成剂(例如盐(例如氯化钠)、碳水化合物(例如右旋糖、甘露糖醇、乳糖、海藻糖、蔗糖，或其混合物)、氨基酸(例如甘氨酸、谷氨酸盐))，或赋形剂(例如半胱氨酸、卵磷脂或人血清白蛋白，或其混合物)。

[0214] 本发明的药物组合物可配制为以下并如下使用：用于经口施用的片剂、胶囊剂或酏剂；用于直肠施用的栓剂；优选用于注射施用的无菌溶液剂或无菌散剂或混悬剂；等。可对施用的剂量和方法进行调节以实现最佳效力，但是将取决于医学领域技术人员将认识到的例如体重、饮食、并用药物的因素和其他因素。

[0215] 当要肠胃外施用时，例如可静脉内、皮下或肌内注射的药物组合物可以以下形式制备：制备为水性溶液剂或混悬剂的常规形式；适合用于在使用之前立即重构的经冷冻干燥的固体形式；或在注射之前在液体中的混悬剂；或制备为乳液。

[0216] 用于重构经冷冻干燥的产物的稀释剂可以是来自以下列表的合适的缓冲剂：水、盐水、右旋糖、甘露糖醇、乳糖、海藻糖、蔗糖、卵磷脂、白蛋白、谷氨酸钠、半胱氨酸盐酸盐；或注射用水，其添加有洗涤剂(例如吐温20、吐温80、泊洛沙姆(例如pluronic F-68或pluronic F-127)、聚乙二醇)，和/或添加有防腐剂(例如对甲酚、间甲酚和邻甲酚；对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯；苯酚；苯甲醇；苯甲酸钠；苯甲酸；苯甲酸苄酯；山梨酸；丙酸；对羟基苯甲酸的酯)，和/或添加有有机改性剂 (例如乙醇、乙酸、柠檬酸、乳酸，或其盐)。

[0217] 另外，如果期望的话，可注射的药物组合物可包含少量的无毒辅助物质，例如润湿剂或pH缓冲剂。可使用吸收增强制剂(例如脂质体、洗涤剂和有机酸)。

[0218] 在本发明的一个实施方案中，将化合物配制成用于通过输注施用，例如当用作接受全肠胃外营养治疗的患者(例如新生儿或患有恶病质 (cachexia)或厌食的患者)的液体

营养补充剂时;或通过注射施用,例如皮下、腹膜内或静脉内地,并因此用作无菌和无热原形式并任选地缓冲至生理上可耐受的pH(例如微酸性或生理pH)的水性溶液剂。用于肌内施用的制剂可基于植物油(例如芥花籽油、玉米油或大豆油)中的溶液或混悬剂。这些基于油的制剂可通过抗氧化剂例如BHA(丁基化羟基茴香醚,butylated hydroxianisole)和BHT(丁基化羟基甲苯,butylated hydroxytoluene)而稳定。

[0219] 因此,本发明的肽化合物可在载剂(例如蒸馏水)中或在盐水、磷酸盐缓冲盐水、5%右旋糖溶液或油中施用。如果期望的话,可通过并入溶解性增强剂(例如洗涤剂和乳化剂)来增强GLP-2类似物的溶解性。

[0220] 为了用作可注射物,水性载体或载剂可补充有一定量的明胶,其用于将GLP-2类似物储存在注射部位处或附近,以使所述GLP-2类似物缓慢释放至期望的作用部位。替代的胶凝剂(例如透明质酸)也可用作储库剂。

[0221] 在本发明的一个实施方案中,制剂包含将以下添加至溶液中:

[0222] a.L-组氨酸,将其溶解在水中以获得0.5mM至300mM,优选3至200mM,最优选20至100mM的终浓度;

[0223] b.甘露糖醇,以获得至多350mM,优选30mM至300mM,最优选100 mM至230mM;和

[0224] c.乙酸,以获得至多200mM,优选0.05mM至100mM,最优选0.5mM 至50mM。

[0225] 添加适当量的治疗性化合物以获得1至100mg/mL,优选5至50mg/mL,最优选10至30mg/mL的浓度。

[0226] 将pH调整至4至8,优选6.5至7.5,最优选6.7至7.3的最终pH。将所得溶液调整至目标重量,无菌过滤并分配成小瓶中的适当的等分试样用于药物用途。根据液体产物或经冷冻干燥的产物进一步加工制剂。

[0227] 在本发明的另一个实施方案中,制剂包含将以下添加至溶液中:

[0228] a.L-组氨酸,将其溶解在水中以获得终浓度为0.5mM至300mM,优选3 至200mM,最优选20至100mM的L-组氨酸;

[0229] b.L-精氨酸,以获得至多200mM,优选0.5mM至100mM,最优选5mM 至50mM;

[0230] c.甘露糖醇,以获得至多350mM,优选30mM至300mM,最优选100mM 至230mM;和

[0231] d.乙酸,以获得至多200mM,优选0.05mM至100mM,最优选0.5mM 至50mM。

[0232] 添加适当量的治疗性化合物以获得1至100mg/mL,优选5至50mg/mL,最优选10至30mg/mL的浓度。

[0233] 将pH调整至4至8,优选6.5至7.5,最优选6.7至7.3的最终pH。将所得溶液调整至目标重量,无菌过滤并分配成小瓶中的适当的等分试样用于药物用途。根据液体产物或经冷冻干燥的产物进一步加工制剂。

[0234] 在本发明的另一个实施方案中,制剂包含将以下添加至溶液中:

[0235] a.L-组氨酸,将其溶解在水中以获得终浓度为至多200mM,优选3至100 mM,最优选5至50mM的L-组氨酸;

[0236] b.L-精氨酸,以获得至多200mM,优选0.5mM至100mM,最优选5mM 至50mM;

[0237] c.甘露糖醇,以获得至多350mM,优选30mM至300mM,最优选100mM 至230mM;和

[0238] d.乙酸,以获得至多200mM,优选0.05mM至100mM,最优选0.5mM 至50mM。

[0239] 添加适当量的治疗性化合物以获得1至100mg/mL,优选5至50mg/mL,最优选10至

30mg/mL的浓度。

[0240] 将pH调整至4至8，优选6.5至7.5，最优选6.7至7.3的最终pH。将所得溶液调整至目标重量，无菌过滤并分配成小瓶中的适当的等分试样用于药物用途。根据液体产物或经冷冻干燥的产物进一步加工制剂。

[0241] 在本发明的另一个实施方案中，制剂包含：

[0242] a.N-乙酸盐，将其溶解在水中以获得终浓度为至多200mM，优选0.5至 100mM，最优选5至50mM的L-组氨酸；

[0243] b.甘露糖醇，以获得至多350mM，优选30mM至300mM，最优选100 mM至230mM。

[0244] 添加适当量的治疗性化合物以获得1至100mg/mL，优选5至50mg/mL，最优选10至30mg/mL的浓度。

[0245] 将pH调整至4至8，优选6.5至7.5，最优选6.7至7.3的终pH。将所得溶液调整至目标重量，无菌过滤并分配成在小瓶中的适当的等分试样用于药物用途。根据液体产物或经冷冻干燥的产物进一步加工制剂。

[0246] 还可将本发明的GLP-2类似物配制为用于延长和持续施用GLP-2肽类似物的缓慢释放植入装置。这样的持续释放制剂可以是位于体外的贴剂形式。持续释放制剂的一些实例包含生物相容性聚合物的复合物，所述生物相容性聚合物例如聚(乳酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)、甲基纤维素、透明质酸、唾液酸、硅酸盐、胶原蛋白、脂质体等。当期望提供高局部浓度的本发明的GLP-2类似物时，持续释放制剂可以是特别感兴趣的。

[0247] GLP-2类似物可以包含单位剂量或多剂量量的肠营养量的肽的无菌填充的小瓶或安瓿的形式使用。小瓶或安瓿可包含GLP-2类似物和期望的载体，作为易于施用的制剂。替代地，小瓶或安瓿可包含适合用于在合适的载体(例如无菌水或磷酸盐缓冲盐水)中重构的形式(例如经冷冻干燥的形式)的GLP-2肽。

[0248] 本发明的肽化合物可单独使用，或与具有抗炎作用的化合物组合使用。不受理论束缚，可以设想，这样的组合治疗可执行本发明肽类似物的有益的治疗作用。

[0249] 最适合于患者治疗的治疗剂量和方案当然将随待治疗的疾病或病症并且根据患者参数而变化。不希望受到任何特定理论的束缚，预期在0.1 至25mg/患者之间的剂量以及更短或更长的治疗持续时间或频率可产生治疗上有用的结果，例如特别是小肠质量的统计学上显著性的提高。在一些情况下，治疗方案可包括施用适合于预防在初始治疗停止之后发生的组织退化的维持剂量。可由通过本发明获得的结果来指导最适合人使用的剂量大小和给药方案，并且可在进一步的临床试验中确认。

[0250] 可通过常规手段确定有效剂量和治疗方案，在实验室动物中以低剂量开始，然后在提高剂量的同时监测作用，并且同样系统地改变给药方案。当确定用于给定对象的最优剂量时，临床医师可能考虑若干因素。这样的考虑是本领域技术人员已知的。

[0251] 根据本发明的GLP-2肽的人剂量可以约0.01mg/kg至100mg/kg体重的剂量使用，例如以约0.01mg/kg至10mg/kg体重、例如10至100μg/kg 体重的剂量使用。在另一些实施方案中，根据本发明的GLP-2肽的人剂量 (总剂量)可以是大约例如每名患者0.1mg至25mg且包含端值，每名患者0.5mg至20mg且包含端值，例如每名患者1mg至15mg且包含端值，例如每名患者1mg至10mg且包含端值，每周一次或两次或者以如本文中限定的在时间上相隔2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或14天的多个剂量。在一些情况下，可根据本文中公开的给药模

式使用根据本发明的GLP-2肽的固定剂量(即在无论患者的体重如何的情况下都相同的剂量),每周给予一次或两次。举例来说,固定剂量可以是5mg、 6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg或15mg 的剂量。方便地,可使用10mg的固定剂量。固定剂量的使用具有提高顺应性并降低患者剂量错误的风险(包括错误计算待施用的基于体重的剂量的风险)的优点。

[0252] 医学病症

[0253] 通过施用有效量的如本文中所述的GLP-2类似物或其盐,本发明的肽可用作用于预防或治疗患有胃肠病症(包括食道的上胃肠道)的个体的药剂。胃和肠相关病症包含:任何病因学的溃疡(例如消化性溃疡(peptid ulcer)、药物诱导性溃疡、与感染或其他病原体相关的溃疡)、消化障碍、吸收不良综合征、短肠综合征、盲管综合征、炎性肠病、腹型斯泼卢腹泻 (例如由麸质诱发的肠病或者乳糜泻引起的)、热带型斯泼卢腹泻、低丙种球蛋白血症型斯泼卢腹泻、肠炎、溃疡性结肠炎、小肠损伤和化学治疗诱导的腹泻/黏膜炎(CID)

[0254] 如上所述,通常来说,将从提高的小肠质量和随后的正常小肠黏膜结构和功能以及/或正常小肠黏膜结构和功能的维持而获益的个体是用本发明的GLP-2类似物进行治疗的候选者。可用GLP-2类似物治疗的特定病症包含多种形式的斯泼卢腹泻,所述斯泼卢腹泻包含:腹型斯泼卢腹泻,其是由对来自小麦的α-麦醇溶蛋白(alpha-gliadin)的毒性反应导致的,并且可以是麸质诱发的肠病或者乳糜泻的结果,并且通过小肠绒毛的显著丧失来标记;热带型斯泼卢腹泻,其是由感染导致的并且通过绒毛的部分平坦化来标记;低丙种球蛋白血症型斯泼卢腹泻,其通常在患有常见变异型免疫缺陷或低丙种球蛋白血症的患者中观察到并且通过绒毛高度的显著降低来标记。GLP-2类似物治疗的治疗效力可通过检测绒毛形态学的肠活检、通过对营养素吸收的生物化学评估、通过患者体重增长或通过与这些病症相关的症状的改善来监测。

[0255] 可用本发明的GLP-2类似物治疗或者GLP-2类似物对其可在治疗上和/或预防上是有用的另一种特殊病症是短肠综合征(SBS),也被称为短肠综合征(short gut syndrome)或简称为短肠(short gut)),其是由外科手术切除、先天性缺陷或与疾病相关的肠吸收的丧失导致的,其中患者随后不能够在常规饮食上维持流体、电解质和营养素平衡。尽管在切除之后的两年中通常会发生适应,但SBS患者的饮食摄取和液体丧失降低。

[0256] 可用本发明的GLP-2类似物治疗或者GLP-2类似物对其可在预防上是有用的另一些病症包含,除了上述放射性肠炎之外,感染性或感染后肠炎,和由于癌症化学治疗剂或毒剂引起的小肠损伤。

[0257] GLP-2类似物也可用于营养不良(例如恶病质和厌食)的治疗。

[0258] 本发明的一个具体实施方案是关于使用本发明的肽来预防和/或治疗肠损伤和功能障碍。这样的损伤和功能障碍是癌症化学治疗治疗公知的副作用。化学治疗施用经常与和胃肠系统有关的不良副作用(例如黏膜炎、腹泻、细菌移位、吸收不良、腹部痉挛、胃肠出血和呕吐)相关。这些副作用是肠上皮的结构和功能损伤的临床后果,并且经常使其需要降低化学治疗的剂量和频率。施用本发明的GLP-2肽类似物可增强肠隐窝中的营养作用,并快速提供新的细胞来替换化学治疗之后受损的肠上皮。通过施用本发明的肽而实现的最终目的是降低与正在进行化学治疗治疗的患者的胃肠损伤相关的发病率,同时产生用于治疗癌症的最佳化学治疗方案。可根据本发明向正在经历或即将经历放射治疗的患者提供预防性

或治疗性伴随治疗。

[0259] 小肠黏膜的干细胞由于其快速增殖速率而特别容易受到化学治疗的细胞毒性作用(Keefe et al.,Gut 2000;47:632-7)。针对小肠黏膜的化学治疗诱导的损伤在临床上通常被称为胃肠黏膜炎,并且其特征在于小肠的吸收性损伤和屏障损伤。例如,已经显示,在啮齿动物的小肠中,广泛使用的化学治疗剂5-FU、伊立替康(irinotecan)和甲氨蝶呤提高了凋亡,导致绒毛萎缩和隐窝发育不全(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)。在人中已显示化学治疗剂在施用之后24小时时提高肠隐窝中的凋亡,并随后在化学治疗之后三天降低绒毛区域、隐窝长度、每个隐窝的有丝分裂计数和肠上皮细胞高度(Keefe et al.,Gut 2000;47: 632-7)。因此,小肠内的结构变化直接导致肠功能障碍,并在一些情况下导致腹泻。

[0260] 癌症化学治疗之后的胃肠黏膜炎是一个日益严重的问题,一旦建立就基本上无法治愈,尽管其逐渐缓解。用常用的抑制细胞的癌症药物5-FU 和伊立替康进行的研究表明,用这些药物进行有效的化学治疗主要影响小肠的结构完整性和功能,而结肠敏感性较低并且主要以提高的黏液形成来响应(Gibson et al.,J Gastroenterol Hepatol.Sep;18(9):1095-1100,2003; Tamaki et al.,J Int Med Res.31(1):6-16,2003)。

[0261] 本发明的新的GLP-2类似物可用于预防和/或治疗胃肠损伤和化学治疗剂的副作用。该潜在重要的治疗应用可适用于当前使用的化学治疗剂,例如但不限于:5-FU、六甲蜜胺(Altretamine)、博来霉素(Bleomycin)、白消安(Busulfan)、卡培他滨(Capecitabine)、卡铂、卡莫司汀(Carmustine)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、顺铂、克拉屈滨(Cladribine)、门冬酰胺酶 (Crisantaspase)、环磷酰胺、阿糖胞苷(Cytarabine)、达卡巴嗪(Dacarbazine)、放线菌素D(Dactinomycin)、柔红霉素(Daunorubicin)、多西他赛(Docetaxel)、多柔比星(Doxorubicin)、表柔比星(Epirubicin)、依托泊苷(Etoposide)、氟达拉滨(Fludarabine)、氟尿嘧啶、吉西他滨 (Gemcitabine)、羟基脲(Hydroxycarbamide)、伊达比星(Idarubicin)、异环磷酰胺(Ifosfamide)、伊立替康(Irinotecan)、脂质体多柔比星、亚叶酸、洛莫司汀(Lomustine)、美法仑(Melphalan)、巯基嘌呤、美司钠 (Mesna)、甲氨蝶呤、丝裂霉素(Mitomycin)、米托蒽醌(Mitoxantrone)、奥沙利铂(Oxaliplatin)、紫杉醇(Paclitaxel)、培美曲塞(Pemetrexed)、喷司他丁(Pentostatin)、丙卡巴肼(Procarbazine)、雷替曲塞(Raltitrexed)、链脲霉素(Streptozocin)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫唑胺 (Temozolomide)、噻替哌(Thiotepa)、硫鸟嘌呤(Tioguanine/Thioguanine)、拓扑替康(Thiotepa)、苏消安(Treosulfan)、长春花碱(Vinblastine)、长春新碱(Vincristine)、长春地辛(Vindesine)、长春瑞滨(Vinorelbine)、博来霉素、白消安、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、多西他赛、多柔比星、表柔比星、依托泊苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、脂质体多柔比星、亚叶酸、洛莫司汀、美法仑、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、喷司他丁、丙卡巴肼、雷替曲塞、链脲霉素、替加氟-尿嘧啶、替莫唑胺、噻替哌、硫鸟嘌呤、拓扑替康、苏消安、长春花碱、长春新碱、长春地辛,和长春瑞滨。

[0262] 本发明的另一个实施方案是关于使用本发明的肽来提高患者中(例如人患者中)肠的纵向生长。如以下实施例中所示,本发明的GLP-2类似物相对于对照能够提高肠的纵向生长。不受理论束缚,目前认为较长的半衰期导致对GLP-2受体的更有效和更持久的刺激,其导致相对于对照的提高的纵向生长。还有可能的是,与已知具有相对较短的半衰期的先前技术的其他GLP-2类似物相比,根据本发明使用的GLP-2类似物的较长的终末血浆半衰期导致更有效地刺激肠的纵向生长。

[0263] 该能力在患有SBS的患者中具有特殊价值,因为这将在治疗停止之后同样导致提高的吸收能力。这样的患者将治疗至少1至3年,例如至少 1至4年,例如1至10年,例如1至20年,例如1至35年,目的是诱导肠的纵向生长。

[0264] 如已经在本文中描述的,处于肠功能不全(SBS-II)或SBS-PS患者与肠衰竭(SBS-IF)或SBS非PS之间的界线上的SBS患者从使其肠在1 至3年的治疗过程期间延长来看因此可具有特殊的价值,此后其的肠衰竭的风险降低,例如涉及到在治疗期期间每周或每周两次给药。这涉及对于中心导管需求的风险以及与其使用相关的败血症的风险较小。

[0265] 本文中公开的剂量方案可适用于胃和肠相关病症(例如SBS)的治疗,其中向治疗的对象提供肠胃外支持(PS),同时接受用根据本发明的GLP-2 类似物的治疗。肠胃外支持涉及向胃肠道受损或损伤同时正在用GLP-2 类似物治疗的患者施用营养和液体。然而,在GLP-2治疗过程中,患者和医生所面临的挑战之一涉及确定提供给待治疗对象的PS的量或体积,以及提供给患者的PS的量或体积的适当和个体化的调整。特别地,这是重要的,因为如果PS的量或体积没有以适当的方式进行调整,经治疗的对象可能经历流体过载、脱水的风险,并且可能不能用治疗实现最佳的临床响应。因此,本发明提供了用于在使用本文中公开的GLP-2类似物的治疗过程期间调整PS的量或体积的算法。

[0266] 因此,在另一个治疗有关方面中,本发明提供了用于在接受肠胃外支持(PS)方案的人对象中治疗短肠综合征(SBS)的方法中的胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物,所述方法包括:

[0267] (i)向对象施用如本文中所限定的GLP-2类似物,其中每周一次或两次施用GLP-2类似物,持续足以延长对象的小肠和改善对象的小肠的功能的时间段;以及

[0268] (ii)在步骤(i)之后,响应于改善的小肠功能而降低肠胃外支持(PS) 方案的频率或量。

[0269] (iii)响应于对象表现出持续改善的小肠功能,任选地重复步骤(i)和(ii)。

[0270] 举例来说,在方法的步骤(i)中施用GLP-2类似物的时间间隔为18 至150周、18至100周、或18至52周。通常来说,改善的小肠功能或吸收能力的量为至少10%、例如至少20%、例如至少30%、例如至少40%、例如至少50%。另外地或替代地,肠胃外支持的降低的量为至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一个优选的实施方案中,肠胃外支持的降低为至少20%。

[0271] 为了帮助确定提供给接受GLP-2治疗的对象的PS的量或体积,在另一个方面中,本发明提供了用于在每周接受一定量和体积的肠胃外支持的人对象中调整肠胃外支持(PS)的方法,所述方法包括使用以下算法来计算新PS的量或体积,其中通过从当前每周的肠胃外支持的体积中减去七倍的每日尿量相对于基线的绝对提高来计算一周的PS的量或体积,以为对象提供新PS的量或体积。优选地,该方法包括确定基线体积和/或确定每日尿量的初

始步骤。方法的一些或全部步骤可在对象接受的GLP-2治疗的过程期间重复。优选地，重复测试以确定PS体积调整的变化之间的时间为约1至3个月。例如，在一个实施方案中，方法可在开始用GLP-2 类似物治疗之后的第1、2、4、8和12周时使用，响应于治疗作用而调整 PS的量或体积。在用GLP-2类似物(例如glepaglutide)治疗的全程，应监测和调整每周施用的PS的量或体积，以避免流体过载。通常来说，随着用GLP-2类似物治疗之后肠的吸收能力提高，通常通过小肠的伸长或增厚，可降低PS的量或体积以避免流体过载并改善患者的治疗需求。

实施例

[0272] 提供以下实施例来举例说明本发明的一些优选方面，并且不旨在限制本发明的范围。根据本文中所述的剂量方案施用的GLP-2类似物可根据例如在WO 2006/117565中描述的固相肽合成的方法来制备，其内容通过引用整体明确地并入。

[0273] 实施例1.ZP1848代谢产物的合成

[0274] 使用标准Fmoc化学在CEM Liberty肽合成仪上进行固相肽合成。将 TentaGel S Ram S树脂(1.33g;0.25mmol/g)在使用之前在DMF(10ml) 中溶胀并使用DCM和DMF在管和反应容器之间转移。

[0275] 偶联

[0276] 将DMF/DCM(2:1;0.2M;5ml)中的Fmoc-氨基酸连同COMU/DMF (0.5M;2ml)和DIPEA/DMF(2.0M;1ml)添加至CEM Discover微波单元中的树脂。将偶联混合物加热至75℃持续5分钟，同时使氮气鼓泡通过混合物。然后用DMF(4×10ml)洗涤树脂。使用Fmoc-Phe-Ser(PsiMe,Me,Pro)-OH伪脯氨酸用于氨基酸编号六和七。

[0277] 去保护

[0278] 将哌啶/DMF(20％;10ml)添加至树脂用于初始去保护并且将混合物通过微波加热(30秒;40℃)。排空反应容器，添加第二部分的哌啶/DMF (20％;10ml)并且再次加热(75℃;3分钟)。然后用DMF(6×10ml) 洗涤树脂。

[0279] 将树脂用EtOH(3×10ml)和Et2O(3×10ml)洗涤，并在室温(r.t) 下干燥至恒重。通过用TFA/DODT(95/5;60ml，2小时;r.t)处理来从树脂中分离粗制肽。在减压下除去大部分TFA，使粗制肽沉淀并用乙醚洗涤三次，在室温下干燥至恒重。

[0280] 粗制肽的HPLC纯化

[0281] 首先通过制备型反相HPLC将粗制肽纯化至45％，所述HPLC使用配备有Gemini NX 5μC-18110A，10×250mm柱和级分收集器，并用缓冲剂 A(0.1％TFA，水性)与缓冲剂B(0.1％TFA，90％MeCN，水性)的梯度在35ml/分钟下运行的PerSeptive Biosystems VISION Workstation。通过分析型HPLC和MS对级分进行分析，合并相关级分并冷冻干燥。将产物(143mg)用C4 Jupiter 2，12×25cm柱进行第二次纯化，得到27mg，如通过HPLC和MS表征的纯度为89％。计算的单一同位素MW＝3377.61，实测值3377.57。

[0282] 表1:合成的化合物

[0283]

化合物	序列
替度鲁肽	H-HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD-OH
ZP1848	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH_2

ZP2949	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKK-OH
ZP2711	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKK-OH
ZP2469	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH

[0284] 实施例2.GLP-2R EC50测量

[0285] 产生表达人GLP-2受体的细胞系

[0286] hGLP2-R作为图像克隆:5363415(11924-I17)购自MRC-geneservice, Babraham, Cambridge。为了亚克隆到哺乳动物表达载体中,从 DNA-Technology,Risskov,Denmark获得用于亚克隆的引物。用于PCR反应的5'和3'引物包含用于克隆的末端限制性位点,并且5'引物的背景被修饰为科扎克共有序列(Kozak consensus)而不改变由ORF编码的产物的序列。使用图像克隆5363415(11924-117)作为模板,用上述引物和聚合酶Herculase II融合,以50μl的总体积运行标准PCR反应。产生的PCR 产物使用GFX PCR和凝胶条带纯化试剂盒进行纯化,用限制酶消化并使用快速DNA连接试剂盒克隆到哺乳动物表达载体中。将连接反应物转化至XL10 Gold超感受态细胞,并使用Endofree质粒maxi试剂盒挑选菌落用于DNA产生。随后的序列分析由MWG Eurofins,Germany进行。确定了该克隆是hGLP-2受体剪接变体rs17681684。

[0287] 使用Lipofectamine PLUS转染方法转染HEK293细胞。在转染之前一天,将HEK293细胞以2×10^6个细胞/T75烧瓶的密度接种到两个T75烧瓶中的不含抗生素的细胞培养基中。在转染当天,用1×DPBS洗涤细胞,并用Optimem替换培养基至5mL/T75烧瓶的体积,然后将Lipofectamine- 质粒复合物的添加轻轻且逐滴添加至T75烧瓶中的细胞,并在3小时之后用生长培养基替换,并在24小时之后再次替换为补充有500μg/mL G418 的生长培养基。在4周的G418选择之后,挑选克隆并在功能测定中进行测试。选择一个克隆用于化合物分析(compound profiling)。

[0288] GLP-2受体效力测定

[0289] 来自Perkin Elmer的cAMP AlphaScreen®测定法用于对响应于GLP2 受体的激活的cAMP进行定量。替度鲁肽用作用于GLP2受体激活的参照化合物。将来自引起cAMP胞内水平提高的受试化合物的数据相对于阳性对照(替度鲁肽)和阴性对照(载剂)进行归一化以从浓度响应曲线计算 EC50和最大响应。结果列于表2中。

[0290] 表2:GLP-2R EC50测量

[0291]

ZP 编号	EC50_平均 (nM)	EC50_SD (nM)
替度鲁肽	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	

[0292] 实施例3:GLP-2类似物的药动学和药效学分析

[0293] 进行2期临床试验以特别确定人SBS患者中ZP1848和代谢产物的 PK谱。

[0294] 方法

[0295] 在16名SBS患者中,该研究被设计为随机、交叉和双盲,使用三种不同剂量的ZP1848(10mg、1mg、0.1mg)。

[0296] 该研究方案已获得丹麦医学机构(Danish Medical Agency)和丹麦健康研究伦理委员会(Danish Committee on Health Research Ethics)的批准。

[0297] 将18名SBS患者(16名患者完成研究)均匀地并且以双盲方式随机化至六个交叉剂量水平组合中的每一个:10mg/1mg、10mg/0.1mg、1 mg/10mg、1mg/0.1mg、0.1mg/10mg、0.1mg/1mg的ZP1848。向患者每天一次(QD)皮下注射上述剂量的ZP1848。

[0298] 在整个研究期的数次研究访视中收集了用于PK分析的血液样品:该研究包括第1次基线平衡研究(4天)、包含第1次治疗平衡研究(第1 次治疗期的最后4天)的第1次治疗期(21天)、随后是清除期(至少4 周);以及第2次基线平衡研究(4天)、包含第2次治疗平衡研究(第2 治疗期的最后4天)的第2次治疗期(21天),以及随访期(至少4周)。

[0299] PK采样在第11次访视(第1次治疗,平衡研究)和第17次访视(第 2次基线研究的第二天-清除期之后)时进行,并且再次在第25次访视(第 2次治疗平衡研究)和第29次访视(随访期的最后一天)时进行。

[0300] 在第11次访视和第25次访视当天,研究了稳态下的完整的PK谱。在注射ZP1848之前以及试验产物施用之后的以下时间点(+/-10分钟) 时采集PK样品:1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12 小时和24小时。每个PK样品均包含2mL血液,因此总共抽取了46mL血液用于PK目的。采样之后立即将血浆样品储存在-80℃下。

[0301] 在免疫亲和萃取随后是液相色谱质谱(LC-MS/MS)之后分析血浆样品。对于每名患者,在Excel中使用非房室法(non-compartmental approach) 使用血浆浓度计算药动学参数。血浆终末消除半衰期(plasma terminal elimination half-life,T1/2)被确定为ln(2)/ke,其中ke是终末期期间log浓度相对于时间谱的log线性回归的斜率的大小。

[0302] 结果

[0303] 当将ZP1848注射到SC(subcutaneous,皮下)腔室中时,形成两种功能活性代谢产物(ZP2469和ZP2711,二者均是glepaglutide(zp1848) 的C端截短的类似物)。因此,ZP1848

的整个PK谱包含ZP1848及其两个主要代谢产物的作用。

[0304] 如上所示，两种代谢产物均是有药理学活性的，具有可与ZP1848相比较的体外效价。ZP2711的血浆水平与ZP1848的血浆水平在同一范围内，而ZP2469的血浆水平则比ZP1848的血浆水平高数倍。因此，有必要在评价全身性暴露时包含两种代谢产物，因为其二者均有助于体内效力。

[0305] 由于ZP2469的高血浆水平，该化合物具有高于生物分析检出限(对于ZP2469为50pM，对于ZP1848和ZP2711为25pM)的血浆水平，因此有可能确定化合物ZP2469的半衰期。如表中所示，5至17天的终末血浆半衰期表明ZP1848的每周一次或两次给药将是有效的。

[0306] 表3:来自2期临床试验的PK结果

[0307]

对象	化合物	天数	访视数目	浓度 pM	半衰期（天）
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	

[0308] 实施例4:向比格犬皮下施用ZP1848持续39周随后6周恢复期的纵向生长

[0309] 方法

[0310] 向比格犬(22至24周)皮下给予ZP1848(0.25、1或5mg/kg/天) 持续39周。载剂用作对照。在6周恢复期期间评价来自任何作用的恢复。研究是根据1986年英国动物(科学程序)法案,2012年修正条例(该法) 的适用章节进行的。

[0311] 在39周之后,处死犬并对所有动物进行详细的尸体剖检。分别测量小肠和大肠的长度,并以厘米记录。去除胃肠道的整个长度(从十二指肠开始,到直肠结束),并修剪掉任何过多的肠系膜、结缔组织或脂肪组织,并通过将小肠和大肠置于干净的表面上并用卷尺测量来记录针对小肠和大肠的测量。将组织病理学需要的切片保持未打开并通过用水冲洗。将其余的打开,用水清洗,在称重之前小心吸干。在完成长度和重量测量时,按照针对该物种的标准尸体剖检实践,对胃肠道进行处理并固定在10%中性缓冲福尔马林中。

[0312] 结果

[0313] 在所有剂量下和在两种性别中,在39周的治疗之后小肠长度提高,给予5mg/kg/天的雄性和雌性中的提高幅度最大,其中雄性和雌性分别提高46%和37%。在六周恢复期结束时,该发现已部分恢复,在雄性和雌性中分别具有相对于对照的16%和19%的提高。在相同的研究中,在所有剂量下和在两种性别中,在39周的治疗之后小肠重量提高,给予5mg/kg/ 天的雄性和雌性中的提高幅度最大,其中雄性和雌性分别提高103%和 80%。在六周恢复期结束时,该发现已部分恢复,在雄性和雌性中分别具有相对于对照的78%和34%的提高。

[0314] 实施例5:用于在健康人对象中评价在单次静脉内注射之后和在多次皮下注射之后的glepaglutide(ZP1848)的药动学谱的1期、开放标记、部分随机的3部分平行组试验

[0315] 进行1期临床试验,以表征glepaglutide(ZP1848)及其主要活性代谢产物在健康对象中在每周一次和每天一次皮下(SC)注射之后以及在单次的静脉内(IV)输注之后的药动学(PK)谱。这包含评价对健康对象中SC给药之后的血浆瓜氨酸水平的药效学作用。试验确定了剂量方案的可行性,其中将GLP-2类似物以每周剂量方案向患者施用,并将每周剂量方案与每日给药进行比较。

[0316] 试验设计:

[0317] 试验设计是单中心、开放标记、部分随机的3部分平行组试验,以在健康对象中表征通过每天一次SC注射持续7天(第1部分)、每周一次 SC注射持续6周(第2部分)以及作为单次IV输注(第3部分)施用的 glepaglutide的PK谱。

[0318] 在第1部分中,将符合条件的对象1:1随机分配到A组或B组;在第 2部分中,将符合条件的对象1:1随机分配到C组或D组;将第3部分(E 组)中的所有对象分配为相同的剂量水平。

[0319] 对象的数目:

[0320] 登记了约75名男性和女性对象,在5个剂量组中的每一组中有15名对象,以确保至少有12名对象完成每一组。

[0321] 关于纳入的诊断和主要标准:

[0322] 年龄为18至60岁且包含端值,体重指数(body mass index,BMI) 为18.0至30.0kg/m^2且包含端值的健康的男性和女性对象,并且优选对象的BMI为≤25.0kg/m^2。

[0323] 受试产物、剂量和施用方式：

[0324] 将Glepaglutide以浓度为2至10mg/mL的水性溶液提供。

[0325] A组：每天一次1mg glepaglutide，在第1至7天以单次SC注射给予。

[0326] B组：每天一次5mg glepaglutide，在第1至7天以单次SC注射给予。

[0327] C组：每天一次5mg glepaglutide，在第1、8、15、22、29和36天以单次SC注射给予。

[0328] D组：每天一次10mg glepaglutide，在第1、8、15、22、29和36天以单次SC注射给予。

[0329] E组：1mg glepaglutide，在第1天以4mg/h的速率以IV输注给予，持续15分钟。

[0330] 治疗的持续时间

[0331] 计划的筛选持续时间：约28天

[0332] 总持续时间(筛选至试验的结束)：

[0333] A组和B组：71天

[0334] C组和D组：100天

[0335] E组：51天

[0336] 评价标准：

[0337] 药动学：

[0338] 收集血液样品用于分析glepaglutide及其主要活性代谢产物(ZP2469(ZP1848$_{1-34}$)和ZP2711(ZP1848$_{1-35}$))的血浆浓度；使用经验证的分析方法测定样品。以下PK参数评估是使用标准的非房室法计算的：终末消除半衰期($t_{1/2}$)、IV施用之后药物的总体清除率(CL；IV剂量，仅母体药物)、表观总清除率(CL/F；SC剂量，仅母体药物)、稳态下的分布体积(V_{ss}；IV剂量，仅母体药物)、稳态下的表观分布体积(V_{ss}/F；SC剂量，仅母体药物)、分布体积(V_z；IV剂量，仅母体药物)、表观分布体积(V_z/F；SC剂量，仅母体药物)、最大观察到的血浆浓度(C_{max})、给药间隔(dosing interval，AUC_T)期间血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)、从时间零到无穷的AUC(AUC_{inf})、从时间零到最后一个可测量浓度的时间的AUC(AUC_{last})以及最大观察到的血浆浓度的时间(t_{max})。每组的代谢产物暴露(基于C_{max}、AUC_T和AUC_{inf})被确定为两种主要活性代谢产物ZP2469(ZP1848$_{1-34}$)和ZP2711(ZP1848$_{1-35}$)相对于glepaglutide母体药物的比。

[0339] 药效学：

[0340] 收集血液样品用于测量血浆瓜氨酸(仅用于SC剂量)。

[0341] 统计方法：

[0342] 药动学：

[0343] 使用标准描述性统计学列出并总结了glepaglutide、ZP2469 (ZP1848$_{1-34}$)和ZP2711(ZP1848$_{1-35}$)的PK参数评估。主要PK参数是 glepaglutide、ZP2469(ZP1848$_{1-34}$)和ZP2711(ZP1848$_{1-35}$)的$t_{1/2}$；以及 glepaglutide的CL(IV剂量)、CL/F(SC剂量)、V_{ss}(IV剂量)、V_{ss}/F(SC 剂量)、V_z(IV剂量)和V_z/F(SC剂量)。半衰期计算为LN(2)/k_e，其中÷k_e是从LN(浓度)对时间曲线的末端部分的斜率估算的，使用具有非零浓度的最后三个点、然后最后四个点、最后五个点等的LN(浓度)值的重复回归。不包含浓度值为零的点。不使用C_{max}之前的点。对于每个回归，计算经调整的R^2：经调整的R^2＝1-((1-R^2)×(n-1))/(n-2)；其中n是回归中的数据点的数目，并且R^2是相关系数的平方，k_e使用具有最大经调整的R^2的回归，并且，1)如果经调整的R^2没有改善，但在最大经调整的R^2值的0.0001之内，则使用具有更大点数目的回

归。2)k_e必须从至少三个数据点来计算。3)评估的斜率必须为负，使得其负k_e为正。表4中示出了用初步数据进行的计算的结果，表5中示出了用完整的最终数据集的计算的结果。

[0344] 药效学：

[0345] 使用描述性统计学列出并总结了血浆瓜氨酸浓度以及相对于基线的变化。

[0346] 结果：

[0347] 针对登记在A、B、C和D组中的对象的选择的初步结果和分析发现，ZP2469具有如下表4中所示的以小时计的半衰期。使用每周一次的给药发现的半衰期支持使用每周一次或每周两次本发明的GLP-2肽的给药的可行性。

[0348] 表4:半衰期初步结果

[0349]

		剂量编号		
		1	6	7
组	对象编号	半衰期 ZP2469（小时）		
A	101			20
每天一次	104			95
	105			76
	109			36
	110			33
	112			87
B	102			94
每天一次	103			75
	106			108
	107			209
	108			59
	111			139
C	201	38	11	
每周一次	203	100	17	
	204	17	16	
	208	38	32	
	209	48	40	
	212	20	22	
D	202	56	60	
每周一次	205	52	55	
	206	38	74	
	207	43	34	
	211	34	58	

[0350] 一旦研究完成，最终可获得更完整的数据集，并且该数据集也用于计算半衰期。下表5中示出了在代谢产物ZP2469给药之后72至168小时的特定时间段内计算的半衰期(与经调整的R^2值和数据点的数目无关)。

[0351] 表5:半衰期最终结果

[0352]

组	对象	剂量的编号		
		1	6	7
		在给药之后72至168小时的间隔内ZP2469的半衰期（小时）		
A	105			75
1 mg	112			87
每天一次	115			94
	119			80
	125			54
	126			57
B	102			42
5 mg	103			168
每天一次	106			77
	107			101
	108			53
	111			101
	114			34
	116			46
	122			100
	123			94
	127			40
	128			84
	129			50

[0353]

C	203	329	26	
5 mg	204	41	35	
每周一次	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	202	66	60	
10 mg	205	54	55	
每周一次	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	

[0354] 实施例6:glepaglutide在大鼠中慢性暴露之后的肠营养作用

[0355] 方法：

[0356] 每天向Wistar大鼠皮下(SC)给药载剂,1、3和10mg/kg的ZP1848,持续26周。给药期完成之后,允许对照和高剂量动物的另外的子组有6 周的恢复期。给药期完成之后,允许对照和高剂量动物的子组有6周的恢复期。尸体剖检时测量小肠和大肠的长度和重量,作为肠营养作用的指标,并对肠道进行组织学评价。

[0357] 结果:

[0358] ZP1848诱导了大鼠中的小肠长度和重量的剂量相关的显著(p＜0.01) 提高(参见表5)。此外,大肠的长度和重量也轻微地提高。ZP1848在十二指肠、空肠和回肠的黏膜增生中产生剂量相关的提高。有趣的是,在恢复期结束时,尽管看到了部分恢复,但在高剂量组中仍然存在显著的肠营养作用。

[0359] 表6:相对于对照组的百分比(%)提高(雄性/雌性)

[0360]

	主要研究动物	恢复动物
剂量(mg/kg)	10	10
SI长度	38/47	39/45
SI重量	190/238	85/101

[0361] SI＝小肠

[0362] 结论:

[0363] ZP1848在大鼠中暴露26周之后看到显著的剂量相关的肠营养作用。在大鼠中给药7天之后也看到类似的作用。在26周研究中的所有剂量下,在小肠的所有部分中都注意到长度和重量的提高,以及肉眼可见的增厚和绒毛肥大。在6周的恢复期之后,这些发现仍然存在,指示了glepaglutide 的延长的肠营养作用。

[0364] 实施例7:SBS-IF/SBS-II患者中的绝对粪便湿重输出的绝对变化

[0365] 方法

[0366] 在16名SBS患者中,该研究被设计为随机、交叉和双盲,使用三种不同剂量的ZP1848(10mg、1mg、0.1mg)。该研究方案已获得丹麦医学机构和丹麦健康研究伦理委员会的批准。

[0367] 将18名SBS患者均匀地并且以双盲方式随机化至六个交叉剂量水平组合中的每一个:10mg/1mg、10mg/0.1mg、1mg/10mg、1mg/0.1mg、 0.1mg/10mg、0.1mg/1mg的ZP1848。SBS患者组包含9名女性、9名男性;其中有13名SBS-IF患者和5名SBS-II患者。平均年龄为62岁,平均短肠长度为110cm,并且两名SBS-IF患者的结肠连续性＞50%。向患者每天一次皮下注射上述剂量的ZP1848。

[0368] 该研究的目的是评价ZP1848对患有SBS-II和SBS-IF的患者中的粪便湿重输出的效力,并因此评价如通过在每个治疗期之前以及在每个治疗期的最后三天的代谢平衡研究所测量的粪便输出的湿重相对于基线的绝对变化。

[0369] 结果:

[0370] 在随机化并用ZP1848进行治疗的18名患者中,有16名完成了试验。下表7中示出了绝对粪便湿重输出的变化(g/天)的结果。在所有患者组中,即SBS-II、SBS-IF和具有结肠连续性的患者中,改善具有相同的程度。这表明ZP1848对两种类型的SBS患者的治疗均是有效的。此外,本发明人认为,这些结果支持使用ZP1848的GLP-2类似物治疗在预防或治疗SBS-II患者变成SBS-IF中是有效的。

[0371] 表7:绝对粪便湿重输出的变化,SBS-II对SBS-IF

[0372]

绝对粪便湿重输出的变化（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

[0373] ***

[0374] 尽管已经结合上述示例性实施方案描述了本发明,但是当考虑本公开时,许多等同的修改和变化对于本领域技术人员将变得明显。因此,所阐述的本发明的一些示例性实施方案被认为是举例说明性的而非限制性的。在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可对所描述的实施方案进行多种改变。本文中引用的所有文献均明确地通过引用并入。

序列表

<110> ZEALAND PHARMA A/S
<120> 用于施用胰高血糖素样肽2(GLP-2)类似物的剂量方案
<130> SJK/FP7369903
<150> GB 1709643.9
<151> 2017-06-16
<150> GB 1714203.5
<151> 2017-09-05
<150> GB 1800873.0
<151> 2018-01-19
<160> 9
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的肽序列
<400> 1

```
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 Lys Lys Lys Lys Lys Lys
        35
```

<210> 2
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的肽序列
<400> 2

```
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 Lys Lys Lys
        35
```

<210> 3
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的肽序列
<400> 3
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 Lys Lys
35
<210> 4
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的肽序列
<400> 4
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 Lys
<210> 5
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的肽序列
<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