



(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 202002996 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：108110719

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl.：

A61K35/17 (2015.01)

C07K14/47 (2006.01)

A61K38/10 (2006.01)

A61K47/18 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K9/19 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P1/16 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/27 美國

62/648,746

(71)申請人：美商寇峇有限公司 (美國) COHBAR, INC. (US)

美國

(72)發明人：康帝 肯尼 CUNDY, KENNETH (US)；官史黛夫 肯特 K GRINDSTAFF, KENT

K. (US)；梅根 雷米 MAGNAN, REMI (FR)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：0 共 83 頁

(54)名稱

含肽調配物

(57)摘要

提供一種調配物，其包括麩胺酸或其鹽，及有效量之肽。本發明亦提供一種製備所述調配物之方法、使用所述調配物治療病狀之方法及一種含有所述調配物之組分的套組。本發明進一步提供一種藥物物質之持續釋放調配物，所述持續釋放調配物包括麩胺酸或其鹽，及一定量之肽。

A formulation comprising glutamic acid, or a salt thereof, and an effective amount of a peptide is provided. The invention also provides a method of preparing the formulation, methods of treating a condition using the formulation, and a kit containing components of the formulation. The invention further provides a sustained release formulation for drug substances comprising glutamic acid, or a salt thereof, and an amount of a peptide.

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含肽調配物

【英文發明名稱】 PEPTIDE-CONTAINING FORMULATIONS

相關申請之交叉參考

【0001】 本申請案主張2018年3月27日申請之美國臨時申請案第62/648,746號的優先權，所述申請案以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中，如同完全在本文中闡述一樣。

以引用之方式併入以電子方式提交之材料

【0002】 以全文引用之方式併入與此同時提交之電腦可讀的核苷酸/胺基酸序列，且其如下標識：ASCII正文檔案之名稱：52074A_Seqlisting.txt，創建日期：2019年3月25日，檔案大小：6,312位元組。

【技術領域】

【0003】

【先前技術】

【0004】 在2011-2014年期間，美國20歲或以上的成人中，超過三分之一的人肥胖（Ogden等人，《成人及青年中肥胖症之患病率：美國，2011-2014年（Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014）》），《國家衛生統計中心資料簡報（NCHS Data Brief）》，第219期（2015年11

月)。在此時間範圍，美國兒童(2至19歲)中肥胖症之患病率為17%。(Ogden, 2015, 前述)。肥胖症係產生許多健康問題之風險因素，包含代謝症候群、胰島素抗性、第2型糖尿病、脂肪肝病、心血管疾病、阻塞性睡眠呼吸中止症、中風、高血壓、骨關節炎、生殖問題及癌症(國家心臟、肺及血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute)文章：<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/obe/risks>)。

【0005】 糖尿病係一種肥胖症相關病狀，係2010年美國第7大致死原因。在2012年，9.3%的美國人口(或2910萬人)患有糖尿病，且估計美國有大約208,000名兒童患有確診糖尿病。每年，美國有140萬人診斷患有糖尿病。糖尿病與數種併發症及共病病狀相關聯，包含低血糖症、高血壓、血脂異常、心血管疾病、中風、失明、糖尿病性視網膜病變、腎病及截肢。根據美國糖尿病協會(American Diabetes Association)，2012年美國診斷糖尿病之估計總成本為2450億美元(《糖尿病護理(Diabetes Care)》36: 1033-1046(2013年4月))。此成本凸顯了糖尿病給美國社會帶來的沉重負擔。

【0006】 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)係肝臟中三酸甘油酯形式之過量脂肪累積(脂肪變性)的病狀。NAFLD係美國最常見形式之慢性肝病，影響多達8000萬人，尤其40多歲及50多歲的人。除肝臟相關之罹病率及死亡率以外，愈來愈多的證據表明NAFLD係一種多系統疾病，伴隨第2型糖尿病、心血管疾病及心臟病、癌症以及慢性腎病之風險增加。雖然NAFLD患者中大多數死亡可歸因於心血管疾病，但美國多達1500萬人亦患有肝細胞損傷及炎症，此種病狀稱作NASH(非酒精性脂肪變性肝炎)。NASH最常發生在中年人及超重或肥胖的人中，列為美國肝硬化之主要原因之一，且預計截至2030年將成為最常見的肝移植指征。目前尚無批准用於治療NASH之藥物。

【發明內容】

【0007】 提供一種調配物，其包括麩胺酸或其鹽，及有效量之肽。本發明亦提供製備所述調配物之方法，使用所述調配物治療病狀之方法，及含有所述調配物之組分的套組。本發明進一步提供藥物物質之持續釋放調配物，所述持續釋放調配物包括麩胺酸或其鹽，及一定量之肽。

【0008】 已在本文中描述為方法之本發明之態樣亦可描述為「用途」，且所有此類用途均預期為本發明之態樣。同樣地，本文中描述為具有「用途」之組合物可替代地描述為使用過程或方法，其預期為本發明之態樣。

【0009】 同樣地，本文中相對於特定方法、用途、組合物或其他產品描述之本發明之細節應被理解為適用於本發明之其他態樣或實施例，包含出於檢查或其他目的，視為不同發明類別之態樣或實施例。

【0010】 作為另外的態樣，本發明包含本發明之所有實施例，其範疇以任何方式與由上文具體段落所界定的變化形式相比較窄。舉例而言，在描述為屬或組之本發明之某些態樣的情況下，應理解，屬或組之每一成員分別地係本發明之一態樣。同樣地，每一個別亞組意欲作為本發明之一態樣。藉助於實例，若本發明之一態樣描述為選自由以下組成之群的成員：1、2、3及4，則每一個別亞群（例如，選自{1,2,3}或{1,2,4}或{2,3,4}或{1,2}或{1,3}或{1,4}或{2,3}或{2,4}或{3,4}之成員及每一個別物種{1}或{2}或{3}或{4}預期為本發明之一態樣或變化形式。同樣地，若本發明之一態樣之特徵在於範圍，諸如溫度範圍或濃度範圍，則整數子範圍預期為本發明之態樣或變化形式。對於定義為兩個端點「之間」的範圍，範圍意欲包含端點。

【0011】 本文中之標題係為了方便讀者，且並不意欲為限制性的。根據實施方式及/或申請專利範圍，本發明之另外態樣、實施例及變化形式將為顯而易見的。

【0012】 儘管申請人創造本文所述之本發明的全部範疇，但申請人並不意欲主張其他人的現有技術作品中所述的主題。因此，在申請專利範圍範疇內之法定先前技術藉由專利局或其他實體或個人引起本申請人關注的情況下，本申請人保留在適用專利法下行使修正權以重新定義此類申請專利範圍之主題以自此類申請專利範圍之範疇特定排除此類法定先前技術或法定先前技術之明顯變化形式的權利。由此類修正申請專利範圍界定之本發明之變化形式亦預期作為本發明之態樣。

【實施方式】

【0013】 本發明係關於麩胺酸，或其鹽之鑑別，其作為用於防止肽溶液膠凝之試劑。

【0014】 被稱作MOTS-c之線粒體衍生肽衍生自12S rRNA-c之開放閱讀框架，且其一些特性描述於Lee等人，《細胞代謝（Cell Metabolism）》，21(3):443-54（2015年3月3日）及美國專利公開案第2017/0049853號中，肽描述為MOTS3，兩者以全文引用之方式且出於其對MOTS-c結構及活性之具體教示併入本文中。人類MOTS-c具有胺基酸序列MRWQEMGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 1）。在一些變化形式中，本發明係關於MOTS-c肽，包含人類MOTS-c肽之調配物。舉例而言，本發明包含肽之麩胺酸調配物，其包括以下或由以下組成：SEQ ID NO: 1中所列舉之胺基酸序列。

【0015】 在例示性實施例中，本發明係關於含有高濃度肽之調配物。本發明亦提供含有高濃度MOTS-c類似物肽之調配物。適於根據本發明之調配物的例示性MOTS-c類似物肽包含在2018年_____公開為WO 2018/____，在2017年9月27日申請之國際專利申請案第PCT/US2017/053597號中描述的肽，其以全文引用之方式且特定言之出於其對肽及肽特性之教示併入本文中。

【0016】 在另外的實施例中，本發明包含與至少一種異質部分共軛之肽的調配物，例如，如PCT/US2017/053597中所描述，其以引用之方式併入本文。舉例而言，肽可經脂化（例如，豆蔻醯化、棕櫚醯化、鍵聯至C7-C20脂質部分）、糖基化、醯胺化、羧化、磷酸化、酯化、醯化、乙醯化、環化、聚乙二醇化、二聚、聚合、連接至靶向部分，或以其他方式共軛。

【0017】 在例示性實施例中，本發明係關於一種肽調配物，其在室溫下在最少三天內穩定。在例示性實施例中，本發明係關於一種調配物，其在室溫下在最少三天內為澄清液體或不含凝膠。

【0018】 在例示性實施例中，本發明係關於一種肽調配物，吾人可經由標準規格針向患者投予所述調配物。舉例而言，標準規格針為約27號規格。

【0019】 在例示性實施例，本發明係關於一種肽調配物，其可經凍乾，以形成用於在投予之前重組的固體調配物。

【0020】 本文所述之凍乾形式的調配物係本發明之實施例。凍乾形式在低溫下穩定，例如-70°C及以上，以及室溫。已確認在室溫下凍乾調配物之穩定性比在溶液中使用相同調配物可實現的時段更長。

【0021】 在例示性實施例中，本發明係關於一種調配物，其包括麩胺酸或其鹽作為增溶劑。

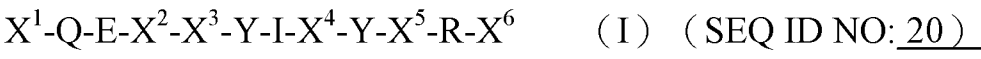
【0022】 在例示性實施例中，所述麩胺酸於以在約15 mM與約100 mM之間、較佳在約25 mM與約50 mM之間，且甚至更佳約50 mM的濃度存在於醫藥調配物之含水形式中。

【0023】 在例示性實施例中，本發明係關於一種調配物，其選自包括約25 mg/mL之肽濃度及約25 mM之L-麩胺酸濃度；約50 mg/mL之肽濃度及約50 mM之L-麩胺酸濃度；或約75 mg/mL之肽濃度及約75 mM之L-麩胺酸濃度的調配物。

【0024】 在例示性實施例中，所採用之麩胺酸可以係L-型。在本發明中，麩胺酸亦包含其各種麩胺酸鹽形式。麩胺酸鹽包含，例如，麩胺酸鈉。可使用其他鹽，例如麩胺酸之鉀鹽、銨鹽、鈣鹽或鎂鹽，以及此項技術中已知的其他鹽。調配物組分，例如麩胺酸之高度純化形式係指醫藥級純度級，其對於向人類投予足夠純淨，使得其不含污染物，從而安全且無毒性。L-麩胺酸可以純化形式商購，且可自美國北卡羅來納州（NC, USA）Ajinomoto AminoScience LLC或自J.T. Baker獲得。

【0025】 在例示性實施例中，所述藥物調配物之含水形式的pH在3與7之間，較佳在4與7之間，更佳約4。

【0026】 在例示性實施例中，本發明之肽包括式I之胺基酸序列：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中X¹不存在，或若存在，則為X⁷-RW-，其中X⁷不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸；X²及X³各自獨立地為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸；X⁴及X⁵各自獨立地為具有非極性側鏈之胺基酸；X⁶不存在，或若存在，則為-KL-X⁸或-X⁹-LR，其中X⁸不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈之胺基酸，且X⁹為具有非極性側鏈之胺基酸；其限制條件為所述肽不為以下中之一者：MRWQEMGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 1）；MRWQEMGYIFYFRKLR（SEQ ID NO: 2）；MGWQEMGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 3）；及/或MGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 4）。

【0027】 在例示性實施例中，肽包括式I之胺基酸序列，其中X¹不存在，或若存在，則為X⁷-RW-，其中X⁷不存在，或若存在，則選自D、(dD)、E、(dE)、K、(dK)、R、(dR)、H、(dH)、N、(dN)、Q、(dQ)、S、(dS)、T、(dT)、Y、(dY)、C、(dC)、G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、

W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；X²及X³各自獨立地選自D、(dD)、E、(dE)、K、(dK)、R、(dR)、H、(dH)、N、(dN)、Q、(dQ)、S、(dS)、T、(dT)、Y、(dY)、C、(dC)、G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；X⁴及X⁵各自獨立地選自G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；X⁶不存在，或若存在，則為-KL-X⁸或-X⁹-LR，其中X⁸不存在，或若存在，則選自G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)且X⁹選自G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0028】 在例示性實施例中，肽包括式I之胺基酸序列，其中X¹不存在，或若存在，則為X⁷-RW-，其中X⁷不存在，或若存在，則為M或E；X²為M、A或E；X³為G、N或Q；X⁴為F或A；X⁵為P或A；X⁶不存在，或若存在，則為-KL-X⁸或-X⁹-LR，其中X⁸不存在，或若存在，則為R或A且X⁹選自K、A、(dA)、N及Q；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 在例示性實施例中，肽包括選自由以下組成之群的胺基酸序列：MRWQEAGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 5)；MRWQEMGYIFYPR(dA)LR (SEQ ID NO: 6)；MRWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 7)；MRWQEMGYIFYPRNLR (SEQ ID NO: 8)；MRWQEMQYIFYPRALR (SEQ ID NO: 9)；RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10)；MRWQEMGYIFYPRALR (SEQ ID NO: 11)；MRWQEMGYIFYPRKLA (SEQ ID NO: 12)；MRWQEMGYIFYARKLR (SEQ ID NO: 13)；RWQEMGYIFYPRQLR (SEQ ID NO: 14)；MRWQEEGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 15)；MRWQEMGYIFYPRKL (SEQ ID NO: 16)；ERWQEAGYIAYPR (SEQ ID NO: 17)；RWQEMQYIFYPR (SEQ ID NO: 18)；及MRWQEMGYIFYPAKLR

(SEQ ID NO: 19)；及其醫藥學上可接受之鹽。

【0030】 在例示性實施例中，肽包括胺基酸序列RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10)；及其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 如本文所使用，術語「高溫」將係指高於0°C的儲存溫度。較佳地，所述高溫高於選自由以下組成之群的溫度：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或40°C。

【0032】 如本文所使用，術語「長期儲存」將係指包括醫藥調配物之組合物儲存1天或更長時間，較佳2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23天或更長時間，或甚至1個月或更長時間。

【0033】 對於凍乾調配物，初始實驗在展示在-70°C、5°C及25°C之溫度下之穩定性持續至少12週。預期凍乾調配物保持穩定持續至少4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52週、104週或更長時間。特別預期在1至104週或其整數子範圍內穩定之凍乾調配物。

【0034】 在例示性實施例中，所述醫藥調配物之含水形式係在針對實際用途設計之條件下（亦即，在適於投予之溫度下）在超過1天內穩定的溶液。

【0035】 如本文所使用，術語「調配物」係指包括至少一種活性成分與一或多種其他成分之組合之物質的組合物，所述一或多種其他成分用於一或多種特定用途，諸如儲存、進一步加工、銷售及/或向個體投予，諸如（例如）藉由特定途徑以特定量向個體投予特定藥劑，以治療特定疾病。在一些實施例中，「調配物」係指生物藥劑與醫藥學上可接受之介質的組合物或摻合物，所述醫藥學上可接受之介質與可以向人類或動物投予之生物藥劑相容。

【0036】 如本文所使用，當參考治療性肽使用時，術語「有效量」欲意

調足以改善或減輕與靶向疾病或生理狀況相關聯之至少一種症狀之治療性分子的量。

【0037】 肽膠凝由長期儲存及/或在高溫下儲存誘導。本文所述之調配物材料及方法減少、減緩、延遲膠凝的起始及/或消除膠凝。

【0038】 在例示性實施例中，肽與賦形劑一起調配以提供醫藥組合物，所述組合物可用於治療患者疾病或另一醫學病狀。

【0039】 如本文所使用，術語「賦形劑」欲意謂無治療活性之物質。賦形劑可包含於調配物中用於廣泛多種目的，包含例如用作稀釋劑、媒劑、緩衝劑、穩定劑、張力劑、增積劑、界面活性劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、抗氧化劑、金屬離子源、螯合劑及/或防腐劑。賦形劑包含例如多元醇，諸如山梨糖醇或甘露糖醇；糖類，諸如蔗糖、乳糖或右旋糖；聚合物，諸如聚乙二醇；鹽，諸如NaCl、KCl或磷酸鈣，胺基酸，例如脯胺酸、甘胺酸或甲硫胺酸，界面活性劑，金屬離子，緩衝鹽，諸如麩胺酸鹽、乙酸鹽或天冬胺酸鹽，防腐劑及多肽，諸如人血清白蛋白，以及鹽水及水。賦形劑可包括糖類，例如糖醇、還原糖、非還原糖及糖酸。賦形劑為此項技術中所熟知，且可發現描述於例如Wang W., 《國際藥劑學雜誌 (Int. J. Pharm.)》185:129-88 (1999)及Wang W., 《國際藥劑學雜誌》203:1-60 (2000)中。

【0040】 在各種實施例中，所述調配物可包含一或多種賦形劑。所包含之賦形劑的一個潛在作用係提供生物藥劑抵抗在製造、裝運及儲存期間可能出現之應力的穩定性。為實現此，至少一種賦形劑可用作緩衝劑、穩定劑、張力劑、增積劑、界面活性劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、抗氧化劑、金屬離子源、螯合劑及/或防腐劑。另外，至少一種賦形劑可用作稀釋劑及/或媒劑，或用於降低高濃度調配物之黏度，以便使其能夠遞送及/或增強患者便利性。

【0041】 可用於液體或凍乾調配物之各種賦形劑包括岩藻糖、纖維二

糖、麥芽三糖、蜜二糖、辛酮糖（octulose）、核糖、木糖醇、精胺酸、組胺酸、甘胺酸、丙胺酸、甲硫胺酸、麩胺酸、離胺酸、咪唑、甘胺醯甘胺酸、甘露糖基甘油酸、Triton X-100、Pluoronic F-127、纖維素、環糊精、聚葡萄糖（10、40及/或70 kD）、聚右旋糖、麥芽糊精、聚蔗糖、明膠、羥丙基甲基、磷酸鈉、磷酸鉀、 $ZnCl_2$ 、鋅、氧化鋅、檸檬酸鈉、檸檬酸三鈉、緩血酸胺、銅、纖維結合蛋白、肝素、人血清白蛋白、魚精蛋白、甘油、丙三醇、EDTA、間甲酚、苯甲醇及苯酚。此項技術中已知的各種賦形劑描述於例如Wang W., 《國際藥劑學雜誌》185:129-88 (1999)及Wang W., 《國際藥劑學雜誌》203:1-60 (2000)中。

【0042】 如本文所使用，「防腐劑」係指可添加至調配物中，以藉由例如減少細菌、真菌或其他非所需有機生長之影響來幫助維持肽隨時間推移之穩定性的化合物。添加防腐劑亦可促進多次使用（多劑量）調配物之生產。潛在防腐劑之實例包含但不限於氯化十八烷基二甲基苄基銨、氯化六羥季銨、氯化苄烷銨（烷基苄基二甲基氯化銨之混合物，其中烷基為長鏈化合物）及氯化苯索銨。其他類型之防腐劑包含芳族醇（諸如（例如）苯酚）、丁醇及苄醇、對羥基苯甲酸烷基酯（諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯）、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚。

【0043】 需要高濃度調配物以便經由任何非經腸途徑有效使用治療性肽，例如經由皮下注射或靜脈注射用於治療各種病症。所揭示之調配物亦意欲用於治療全身性病症，其治療可能需要經由皮下注射或靜脈注射重複投予。在高濃度調配物不可用之情況下，經由皮下注射進行全身投予可能係不可能或不實際的。

【0044】 不含小粒子之具有低黏度的穩定溶液較不可能形成聚集體。此類溶液一般視為良好調配物之結果。此類溶液特性對於較高濃度（且尤其超過

25 mg/mL之濃度)之肽調配物而言係至關重要的。

【0045】 如本文所使用，「黏度」係指「運動黏度」或「絕對黏度」。

「運動黏度」係在重力影響下抵抗流體流動之量度。絕對黏度=運動黏度×密度。黏度取決於濃度。數種先前描述之調配物認為可得到的最高肽濃度係溶液黏度達至20 cP時的濃度。使用本文所述之材料及方法，本文所述之調配物的黏度在10至100 mg/mL之肽濃度下達至20 cP。治療性肽之調配物典型地在通常小於100 mg/mL，例如在約25至約75 mg/mL之範圍的濃度下內達至20 cP的黏度。

【0046】 簡言之，糖醇，亦被稱作多元醇 (polyols、polyhydric alcohols 或polyalcohol)，係具有還原為一級或二級羥基之羰基之碳水化合物的氫化形式。多元醇可用作液體及凍乾調配物中之穩定賦形劑及/或等滲劑。多元醇可保護生物藥劑免受物理降解路徑及化學降解路徑兩者之影響。糖醇之實例可包含山梨糖醇、丙三醇、甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇及蘇糖醇。

【0047】 還原糖可包括例如具有酮或醛基之糖，且含有反應性半縮醛基，其允許糖充當還原劑。還原糖之具體實例包含果糖、葡萄糖、甘油醛、乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖及麥芽糖。非還原糖可包括變旋異構碳，其為縮醛且實質上不與胺基酸或多肽發生起始梅納反應 (Maillard reaction) 的反應。非還原糖之具體實例包含蔗糖、海藻糖、山梨糖、蔗糖素、松三糖及棉子糖。糖酸包含例如葡萄糖二酸、葡糖酸鹽及其他多羥基糖及其鹽。

【0048】 緩衝劑或緩衝劑與賦形劑之組合可在整個產品儲存壽命內維持液體調配物之pH，且例如在凍乾過程期間及重組時維持凍乾調配物之pH。

【0049】 液體調配物中所包含之張力劑及/或穩定劑可用於例如向調配物提供等滲性、低滲性 or 高滲性，使得其適於投予。此類賦形劑亦可用於促進肽

結構之維持及/或使靜電、溶液蛋白質-蛋白質相互作用降至最少。張力劑及/或穩定劑之實例可包含多元醇、鹽及/或胺基酸。

【0050】 抗氧化劑適用於液體調配物中以控制蛋白質氧化，且亦可用於凍乾調配物中以延緩氧化反應。

【0051】 金屬離子可包含於液體調配物中，例如作為輔因子，且二價陽離子，諸如鋅及鎂可用於懸浮液調配物中。包含於液體調配物中之螯合劑可用於例如抑制金屬離子催化反應。關於凍乾調配物，亦可包含金屬離子，例如作為輔因子。儘管螯合劑一般自凍乾調配物中省略，但其亦可按需要包含在內，以在凍乾過程期間及重組時減少催化反應。

【0052】 調配物之穩定性係指調配物內生物藥劑之結構及/或功能及/或生物活性的保持。結構及/或功能及/或生物活性的保持不需要為100%。調配物穩定性之量測可為比較量測。因此，若據稱一種調配物比另一調配物更穩定或具有更高穩定性，則具有更高穩定性之調配物比另一調配物保留更大百分比的所需特徵，除非所考慮之特徵係負面特徵。若特徵係負面特徵，則具有更大穩定性之調配物將具有更少的特徵。舉例而言，若在儲存期間調配物A具有比調配物B更低的形成凝膠之傾向，則調配物A比調配物B更穩定。

【0053】 在各種實施例中，肽在調配物中的穩定性可包括保持物理及/或化學穩定性。生物藥劑穩定性可藉由例如確定生物藥劑是否已經經歷物理降解及/或化學降解路徑（包含其結構之化學修飾）來評定。穩定性的保持亦可例如在不同溫度下儲存之後或在多次凍融循環之後，根據膠凝程度量測。此等量測可反映肽聚集之量。

【0054】 肽調配物之穩定性可藉由本文所述的多個標準評估。在一些變化形式中，穩定性由純度表明。一個純度標誌係主要形式及次要形式之定量，例如，使用層析分析（諸如RP-HPLC或離子交換HPLC）。在一些變化形式

中，如藉由主要層析峰與次要層析峰之面積評估，純度為至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。特別預期90-99.5%範圍內之純度，包含其整數及半整數子範圍。在一些變化形式中，穩定性由肽在溶液中之特性表明，包含穩定pH、濁度極小或不存在（例如，當在400-700 nm下評估時）、粒子極少或不存在，及/或變色極少或不存在。在一些變化形式中，穩定性由例如在基於細胞之測定或動物模型中保持生物活性表明。在一些變化形式中，純度由複數個此等標準表明。

【0055】 液體調配物中之防腐劑可用於例如防止微生物生長，且在多劑量調配物中特別有益。在凍乾調配物中，防腐劑通常包含於重組稀釋劑中。乙二醇係適用於本發明調配物之防腐劑的具體實例。

【0056】 如本文所使用，術語「界面活性劑」欲意謂一種物質，其用於減少溶解其之液體的表面張力。界面活性劑可包含在調配物中用於多種目的，包含例如防止或控制液體調配物中之聚集、顆粒形成及/或表面吸附，或在凍乾調配物中，在凍乾及/或重組過程期間防止或控制此等現象。界面活性劑包含例如兩親媒性有機化合物，其在有機溶劑及水溶液中均展現部分溶解性。界面活性劑之一般特徵包含其降低水之表面張力、降低油與水之間的界面張力以及形成膠束的能力。界面活性劑可包含非離子界面活性劑及離子界面活性劑。界面活性劑係此項技術中已知的，且可發現描述於例如Randolph T. W.及Jones L. S., 《界面活性劑-蛋白質相互作用（Surfactant-protein interactions）》《醫藥生物技術（Pharm Biotechnol.）》13:159-75 (2002)中。

【0057】 非離子界面活性劑可包含例如烷基聚(環氧乙烷)、烷基多葡萄糖苷（諸如辛基葡萄糖苷及癸基麥芽糖苷）、脂肪醇（諸如鯨蠟醇及油醇）、椰油醯胺MEA、椰油醯胺DEA及椰油醯胺TEA。非離子界面活性劑的具體實例包含聚山梨醇酯，包含例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯28、聚山梨醇酯40、聚山梨

醇酯60、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯81、聚山梨醇酯85及類似物；泊洛沙姆（poloxamer），包含例如泊洛沙姆188（亦被稱作聚羥亞烴（poloxalkol）或聚(環氧乙烷)-聚(環氧丙烷)）、泊洛沙姆407或聚乙烯-聚丙二醇及類似物；及聚乙二醇（PEG）。聚山梨醇酯20與TWEEN 20、去水山梨糖醇單月桂酸酯及聚氧乙烯去水山梨糖醇單月桂酸酯同義。

【0058】 離子界面活性劑可含例如陰離子、陽離子及兩性離子界面活性劑。陰離子界面活性劑包含例如基於磺酸鹽或基於羧酸鹽之界面活性劑，如皂、脂肪酸鹽、十二烷基硫酸鈉（SDS）、十二烷基硫酸銨及其他烷基硫酸鹽。陽離子界面活性劑包含例如基於四級銨之界面活性劑，諸如溴化十六烷基三甲基銨（CTAB）、其他烷基三甲基銨鹽、氯化十六烷基吡啶、聚乙氧基化牛脂胺（POEA）及氯化苯索銨。兩性離子或兩性界面活性劑包含例如十二烷基甜菜鹼，十二烷基二甲胺氧化物、椰油醯胺丙基甜菜鹼及椰油兩性羧基甘胺酸鹽。

【0059】 在各種實施例中，調配物亦包含藥物物質。

【0060】 在各種實施例中，調配物形成活體內持續釋放基質。

【0061】 在各種實施例中，調配物在皮下注射或肌肉內注射後形成持續釋放基質。

【0062】 在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約四小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約八小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約十二小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約二十四小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放係長於七7天之時段。在各種實施例中，來自所述藥物物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約四小時。在各種實施例中，來自所述藥物物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約八小時。在各種實施例中，來自所述藥物

物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約十二小時。在各種實施例中，來自所述藥物物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約二十四小時。

【0063】 「持續釋放劑型」或「持續釋放基質」意謂設計成藉由在最小副作用之情況下在特定時段內保持恆定藥物量，以預定速率釋放藥物之形式。持續釋放藥物遞送系統之基本原理使藥物之生物醫藥、藥物動力學及藥效學特性最佳化，使得其效用最大化、副作用降低且更佳地實現疾病的治癒及/或治療。

【0064】 術語「藥物物質」、「活性醫藥成分」（「API」）、「藥理活性劑」、「藥物」及「藥劑」在本文中可互換使用以指代具有有益生物效應，一般而言疾病或異常生理狀況治療中之治療效果的任何化合物、錯合物或組合物。此等術語亦涵蓋本文具體提及之彼等藥物物質之醫藥學上可接受的藥理學活性衍生物，包含但不限於鹽、酯、醯胺、前藥、活性代謝物、異構體、片段、類似物、配位化合物及錯合物，以及類似物。當使用術語「藥物物質」、「活性醫藥成分」（「API」）、「藥理活性劑」、「藥物」及「藥劑」時，或當特定活性劑被特別鑑別出時，應理解申請人意欲包含活性劑本身以及醫藥學上可接受之藥理學活性鹽、酯、醯胺、前藥、活性代謝物、異構體、片段、類似物、配位化合物及錯合物，以及類似物。

【0065】 可使用本發明之醫藥調配物投予之藥物物質不受限制，因為本發明使得能夠有效遞送廣泛多種藥物物質。因此，所投予之藥物物質可選自各種類別的此類藥物物質中之任一種，包含但不限於鎮痛劑、麻醉劑、抗心絞痛劑、抗關節炎劑、抗心律不整劑、抗哮喘劑、抗菌劑、抗BPH劑、抗癌劑、抗膽鹼劑、抗凝血劑、抗驚厥劑、抗抑鬱劑、抗糖尿病劑、止瀉藥、抗癲癇劑、抗真菌劑、抗痛風劑、抗蠕蟲劑、抗組織胺、抗高血壓劑、抗炎劑、抗瘡劑、抗偏頭痛劑、抗毒蕈鹼劑、止嘔心藥、抗腫瘤劑、抗肥胖症劑、抗骨質疏鬆

劑、抗帕金森氏症劑、抗原蟲劑、止癢劑、抗精神病劑、退熱劑、鎮痙劑、抗甲狀腺劑、抗結核劑、抗潰瘍劑、抗尿失禁劑、抗病毒劑、抗焦慮劑、食慾抑制劑、注意力不足症（ADD）及注意力不足過動症（ADHD）藥物、鈣離子通道阻斷劑、心肌收縮劑、 β 阻斷劑、中樞神經系統刺激劑、認知增強劑、皮質類固醇、COX-2抑制劑、去充血劑、利尿劑、胃腸道劑、遺傳物質、組織胺受體拮抗劑、激素分解藥、安眠藥、降血糖劑、免疫抑制劑、角質溶解劑、白三烯抑制劑、脂質調節劑、巨環內酯、有絲分裂抑制劑、肌肉鬆弛劑、麻醉拮抗劑、類藥劑營養品、精神安定劑、菸鹼、營養油、副交感神經阻斷劑、鎮靜劑、性激素、擬交感神經劑、安神劑、血管擴張劑、維生素及其組合。如本領域普通技術人員將瞭解，且可以自以下討論推導出的一些藥劑由前述群組中之兩個或更多個涵蓋。

【0066】 藥物物質可以係疏水性、兩親媒性或親水性的。本文中被稱作「疏水性」之彼等藥物物質的固有水溶性，亦即呈電子中性、非離子化形式之藥物物質的水溶性一般小於1重量%，且典型地小於0.1重量%或0.01重量%。本文中之親水性及兩親媒性藥物物質（除非另外指示，否則其在本文中被統稱為「親水性」藥物物質）具有至少0.1重量%，且典型地至少1重量%的表觀水溶性。疏水性藥物物質及親水性藥物物質均可選自（但不限於）本文中所列舉之藥物物質類別中之任一者。在對此類試劑之溶解度進行分類的另一方法中，選擇用於調配成本發明調配物之試劑可具有高溶解度；中等溶解度；低溶解度；低至中等溶解度；或中等至高溶解度。同樣地，此等溶解度類別內之藥物物質可選自（但不限於）本文中所列舉之藥物物質類別中之任一者。舉例而言，當選擇兩種或更多種藥物用於本發明調配物時，每一此類藥物物質可以來自不同溶解度類別。

【0067】 在上文參考的各種藥物物質處方及/或非處方類別中，提供以下

非限制性實例：抗炎藥物物質及類鴉片鎮痛劑，包含例如且不限於阿洛普令（aloxiprin）、金諾芬（auranofin）、阿紫丙酮（azapropazone）、硫唑嘌呤（azathioprine）、貝諾酯（benorylate）、布托啡諾（butorphenol）、辣椒素、塞內昔布（celecoxib）、雙氯芬酸（diclofenac）、二氟尼柳（diflunisal）、艾那莫德（esonarimod）、依託度酸（etodolac）、芬布芬（fenbufen）、非諾洛芬鈣（fenoprofen calcium）、氟比洛芬（flurbiprofen）、布洛芬（ibuprofen）、吲哚美辛（indomethacin）、酮洛芬（ketoprofen）、酮洛酸（ketorolac）、來氟米特（leflunomide）、甲氯芬那酸（meclofenamic acid）、甲芬那酸（mefenamic acid）、萘丁美酮（nabumetone）、萘普生（naproxen）、諾凡特龍（novantrone）、奧沙普嗪（oxaprozin）、羥布宗（oxyphenbutazone）、帕瑞考昔（parecoxib）、苯基丁氮酮（phenylbutazone）、吡拉米司特（piclamilast）、吡羅昔康（piroxicam）、羅非考昔（rofecoxib）、羅比卡因（ropivacaine）、舒林酸（sulindac）、四氫大麻酚（tetrahydrocannabinol）、曲馬多（tramadol）、緩血酸胺（tromethamine）、伐地考昔（valdecoxib）及齊考諾肽（ziconotide），以及尿鎮痛劑非那吡啶（phenazopyridine）及托特羅定（tolterodine）；抗心絞痛藥物物質、包含例如且不限於米貝地爾（mibefradil）、來匹盧定（refludan）、納美芬（nahnafene）、卡維地洛（carvedilol）、克羅嗎啡班（cromafiban）、拉米非班（lamifiban）、法舒地爾（fasudil）、雷諾嗪（ranolazine）、替地沙米（tedisamil）、尼索地平（nisoldipine）及替紫尼定（tizanidine）；抗蠕蟲藥包含例如且不限於阿苯達唑（albendazole）、羥基萘甲酸酚乙銨、坎苯達唑（cambendazole）、二氯酚、艾弗麥克素（ivermectin）、甲苯達唑（mebendazole）、奧沙尼喹（oxamniquine）、奧芬達唑（oxfendazole）、恩波酸奧克太爾（oxantel embonate）、吡喹酮（praziquantel）、恩波酸噻嘧啶

(pyrantel embonate) 及噻苯達唑 (thiabendazole)；抗心律不整劑，諸如胺碘酮 (amiodarone)、丙吡胺 (disopyramide)、乙酸氟卡尼 (flecainide acetate) 及硫酸奎尼丁 (quinidine sulfate)；抗哮喘藥物物質，包含例如且不限於齊留通 (zileuton)、紮魯司特 (zafirlukast)、硫酸特布他林 (terbutaline sulfate)、孟魯司特 (montelukast) 及沙丁胺醇 (albuterol)；抗菌藥物藥物物質，包含例如且不限於阿拉曲沙星 (alatrofloxacin)、阿奇黴素 (azithromycin)、巴氯芬 (baclofen)、苯明青黴素 (benethamine penicillin)、西諾沙星 (cinoxacin)、環丙沙星 (ciprofloxacin)、克拉黴素 (clarithromycin)、氯法齊明 (clofazimine)、氯唑西林 (cloxacillin)、地美環素 (demeclocycline)、地紅黴素 (dirithromycin)、多西環素 (doxycycline)、紅黴素 (erythromycin)、乙硫異菸胺 (ethionamide)、呋喃唑酮 (furazolidone)、格帕沙星 (grepafloxacin)、亞胺培南 (imipenem)、左氧氟沙星 (levofloxacin)、洛氟沙星 (lorefloxacin)、莫西沙星 (moxifloxacin)、萘啶酸 (nalidixic acid)、呋喃妥因 (nitrofurantoin)、諾氟沙星 (norfloxacin)、氧氟沙星 (ofloxacin)、立複黴素 (rifampicin)、利福布丁 (rifabutine)、利福噴丁 (rifapentine)、司帕沙星 (sparfloxacin)、螺旋黴素 (spiramycin)、磺胺苯醯 (sulphabenzamide)、磺胺多辛 (sulphadoxine)、磺胺甲噁啉 (sulphamerazine)、磺胺醋醯 (sulphacetamide)、磺胺嘧啶 (sulphadiazine)、磺胺異噁唑 (sulphafurazole)、磺胺甲噁唑 (sulphamethoxazole)、磺胺吡啶 (sulphapyridine)、四環素 (tetracycline)、甲氧苄啶 (trimethoprim)、曲伐沙星 (trovafloxacin) 及萬古黴素 (vancomycin)；抗癌藥物物質及免疫抑制劑，包含例如且不限於亞利崔托寧 (alitretinoin)、胺麩精 (aminogluthimide)、安吡啶 (amsacrine)、阿那曲唑 (anastrozole)、硫唑

嘌呤、貝沙羅汀 (bexarotene)、比卡魯胺 (bicalutamide)、比立考達 (biricodar)、比山群 (bisantrene)、白消安 (busulfan)、喜樹鹼 (camptothecin)、坎沙曲 (candoxatril)、卡培他濱 (capecitabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、氯芥苯丁酸 (chlorambucil)、環孢素 (cyclosporin)、達卡巴嗪 (dacarbazine)、地西他濱 (decitabine)、玫瑰樹鹼 (ellipticine)、雌莫司汀 (estramustine)、依託泊苷 (etoposide)、吉西他濱 (gemcitabine)、伊立替康 (irinotecan)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、來曲唑 (letrozole)、洛莫司汀 (lomustine)、美法侖 (melphalan)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、甲胺喋呤 (methotrexate)、絲裂黴素 (mitomycin)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、嗎乙 (mofetil)、黴酚酸酯 (mycophenolate)、奈必洛爾 (nebivolol)、尼魯米特 (nilutamide)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、帕洛諾司瓊 (palonosetron)、丙卡巴肼 (procarbazine)、雷米普利 (ramipril)、盧比替康 (rubitecan)、西羅莫司 (sirolimus)、他克莫司 (tacrolimus)、他莫昔芬 (tamoxifen)、替尼泊甙 (teniposide)、睪內酯 (testolactone)、沙立度胺 (thalidomide)、替拉紫明 (tirapazamine)、拓朴替康 (topotecan)、檸檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate)、維生素A、維生素A衍生物及紫考必利 (zacopride)；用於預防及治療中風之抗凝血劑及其他藥物物質，包含例如且不限於西洛他唑 (cilostazol)、胞磷膽鹼 (citicoline)、氯吡格雷 (clopidogrel)、克羅嗎啡班、地塞比諾 (dexanabinol)、雙香豆素 (dicumarol)、二吡待摩 (dipyridamole)、醋硝香豆素 (nicoumalone)、奧普瑞介白素 (oprelvekin)、培哚普利特丁胺 (perindopril erbumine)、苯茛二酮 (phenindione)、雷米普利 (ramipril)、瑞吡諾坦 (repinotan)、噻氯匹定 (ticlopidine)、替羅非班 (tirofiban) 及肝素，包含與有機鹼或無機鹼形成之肝素鹽，及低分子量肝素，亦即一般具有在約1000至約10,000 D範圍內重均分

子量之肝素片段，且例如依諾肝素（enoxaparin）、達肝素（dalteparin）、達那肝素（danaproid）、加馬肝素（gammaparin）、那屈肝素（nadroparin）、阿地肝素（ardeparin）、亭紮肝素（tinzaparin）、舍托肝素（certoparin）及瑞肝素（reviparin）；抗糖尿病藥物物質，包含例如且不限於醋磺環己脲（acetohexamide）、氯磺丙脲（chlorpropamide）、環格列酮（ciglitazone）、法格立他紮（farglitazar）、格列本脲（glibenclamide）、格列齊特（gliclazide）、格列吡嗪（glipizide）、升糖素、格列瑞得（glyburide）、格列美脲（glymepiride）、米格列醇（miglitol）、那格列奈（nateglinide）、匹馬吉定（pimagedine）、吡格列酮（pioglitazone）、瑞格列奈（repaglinide）、羅格列酮（rosiglitazone）、甲磺吡庚脲（tolazamide）、甲苯磺丁脲（tolbutamide）、氨苯喋啶（triampterine）、曲格列酮（troglitazone）及伏格列波糖（voglibose）；抗癲癇藥，包含例如且不限於苧氯丙醯胺（beclamide）、卡馬西平（carbamazepine）、氯硝西洋（clonazepam）、乙妥英（ethotoin）、非爾胺酯（felbamate）、磷苯妥英（fosphenytoin）、拉莫三嗪（lamotrigine）、甲妥英（methoin）、甲琥胺（methsuximide）、甲基苯巴比妥（methylphenobarbitone）、奧卡西平（oxcarbazepine）、甲乙雙酮（paramethadione）、苯乙醯脲（phenacemide）、苯巴比妥（phenobarbitone）、苯妥英（phenytoin）、苯琥胺（phensuximide）、普里米酮（primidone）、蘇太明（sulthiame）、硫加賓（tiagabine）、托吡酯（topiramate）、丙戊酸（valproic acid）及喜保寧（vigabatrin）；抗真菌藥物物質，包含例如且不限於兩性黴素（amphotericin）、布替萘芬（butenafine）、硝酸布康唑（butoconazole nitrate）、克黴唑（clotrimazole）、硝酸益康唑（econazole nitrate）、氟康唑（fluconazole）、氟胞嘧啶（flucytosine）、灰黃黴素（griseofulvin）、伊曲康唑（itraconazole）、酮康唑

(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、遊黴素(natamycin)、制黴菌素(nystatin)、硝酸硫康唑(sulconazole nitrate)、奧昔康唑(oxiconazole)、特比萘芬(terbinafine)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)及十一碳烯酸；抗痛風藥物物質，包含例如且不限於別嘌呤醇(allopurinol)、丙磺舒(probenecid)及磺吡酮(sulphin-pyrazone)；抗組織胺及過敏藥劑，包含例如且不限於阿伐斯丁(acrivastine)、阿司咪唑(astemizole)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、桂利嗪(cinnarizine)、西替利嗪(cetirizine)、氯馬斯汀(clemastine)、賽克利嗪(cyclizine)、賽庚啉(cyproheptadine)、地氯雷他定(desloratadine)、右氯菲安明(dexchlorpheniramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、依匹斯汀(epinastine)、菲索芬那定(fexofenadine)、氟桂利嗪(flunarizine)、洛拉他定(loratadine)、美克利嗪(meclizine)、咪唑斯汀(mizolastine)、奧沙米特(oxatomide)及特非那定(terfenadine)；抗高血壓藥物物質，包含例如且不限於胺氯地平(amlodipine)、貝那普利(benazepril)、貝尼地平(benidipine)、坎地沙坦(candesartan)、卡托普利(captopril)、卡維地洛(carvedilol)、達羅地平(darodipine)、地爾硫卓(diltazem)、二氫嗪(diazoxide)、多沙唑嗪(doxazosin)、依那普利(enalapril)、依普利酮(eplerenone)、依普沙坦(epsartan)、非洛地平(felodipine)、非諾多泮(fenoldopam)、福辛普利(fosinopril)、胍那苳(guanabenz)、伊洛前列素(iloprost)、依貝沙坦(irbesartan)、伊拉地平(isradipine)、樂卡地平(lercardinipine)、賴諾普利(lisinopril)、洛沙坦(losartan)、敏樂定(minoxidil)、奈必洛爾(nebivolol)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、奧馬曲拉(omapatrilat)、苯氧苳胺(phenoxybenzamine)、哌唑嗪(prazosin)、喹那

普利（quinapril）、蛇根素鹼（reserpine）、司莫地爾（semotiadil）、西他生坦（sitaxsentan）、特拉唑嗪（terazosin）、替米沙坦（telmisartan）、巹沙坦（valsartan）；抗瘧疾藥，包含例如且不限於阿莫地喹（amodiaquine）、氯喹（chloroquine）、氯丙胍（chlorproguanil）、鹵泛曲林（halofantrine）、甲氟喹（mefloquine）、氯胍（proguanil）、乙胺嘧啶（pyrimethamine）及硫酸奎寧（quinine sulfate）；用於治療頭痛之藥物物質，包含例如且不限於阿莫曲普坦（almotriptan）、布托啡諾、二氫麥角胺（dihydroergotamine）、甲磺酸二氫麥角胺、依來曲普坦（eletriptan）、麥角胺、夫羅曲普坦（frovatriptan）、二甲麥角新鹼（methysergide）、那拉曲普坦（naratriptan）、苯噻啶（pizotyline）、利紮曲普坦（rizatriptan）、舒馬曲普坦（sumatriptan）、托那博沙（tonaberstat）及佐米曲普坦（zolmitriptan）；抗毒蕈鹼藥物物質，包含例如且不限於阿托品（atropine）、苯海索（benzhexol）、比哌立登（biperiden）、普羅吩胺（ethopropazine）、莨菪鹼（hyoscyamine）、溴化甲基吡啶酯、羥苯環啞（oxyphencyclimine）、東莨菪鹼（scopolamine）及托品醯胺（tropicamide）；抗原生動物藥物物質，包含例如且不限於阿托喹酮（atovaquone）、苜硝唑（benznidazole）、碘氯羥喹（clioquinol）、地可喹酯（decoquinate）、二碘羥基喹啉（diiodohydroxyquinoline）、糠酸二氯尼特（diloxanide furoate）、呋喃唑酮（furazolidone）、甲硝噻唑（metronidazole）、尼莫唑（nimorazole）、呋喃西林（nitrofurazone）、奧硝唑（ornidazole）及磺甲硝咪唑（tinidazole）；抗甲狀腺藥物物質，包含例如且不限於甲亢平（carbimazole）、帕立骨化醇（paricalcitol）及丙硫氧嘧啶（propylthiouracil）；止咳藥，包含例如且不限於苯佐那酯（benzonatate）；抗病毒藥物物質，包含例如且不限於抗疱疹劑阿昔洛韋（acyclovir）、泛昔洛韋（famciclovir）、麟甲酸（foscarnet）、更昔洛韋（ganciclovir）、碘昔

(idoxuridine)、索利夫定(sorivudine)、曲氟尿苷(trifluridine)、發昔洛韋(valacyclovir)及阿糖腺苷(vidarabine)，及其他抗病毒劑，諸如阿巴卡韋(abacavir)、金剛胺(amanatadine)、安普那韋(amprenavir)、地拉韋啉(delviridine)、去羥肌苷(didanosine)、依法韋侖(efavirenz)、茆地那韋(indinavir)、干擾素 α 、拉米夫定(lamivudine)、奈非那韋(nelfinavir)、奈韋拉平(nevirapine)、利巴韋林(ribavirin)、金剛乙胺(rimantadine)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、司他夫定(stavudine)、替拉那韋(tipranavir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、紮西他濱(zalcitabine)及齊多夫定(zalcitabine)；及其他抗病毒藥物，諸如阿巴卡韋、茆地那韋、干擾素 α 、奈非那韋、利巴韋林、金剛乙胺、替拉那韋、熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)及纈更昔洛韋；抗焦慮劑、鎮靜劑及安眠藥，包含例如且不限於阿普唑侖(alprazolam)、異戊巴比妥(amylobarbitone)、巴比妥(barbitone)、苯他西洋(benzazepam)、溴西洋(bromazepam)、溴哌利多(bromperidol)、溴替唑侖(brotizolam)、丁巴比妥(butobarbitone)、阿達林(carbromal)、氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯甲噻唑(chlormethiazole)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氯硝西洋(clonazepam)、氯巴占(clobazam)、氯噻西洋(clotiazepam)、氯氮平(clozapine)、德克莫西特(d-蘇-哌甲酯)安定、氟哌啉(droperidol)、炔己蟻胺(ethinamate)、氟阿尼酮(flunanisone)、氟硝西洋(flunitrazepam)、三氟普馬嗪(triflupromazine)、癸酸三氟噻噸(flupenthixol decanoate)、氟奮乃靜(fluphenazine)、弗拉西洋(flurazepam)、加巴噴丁(gabapentin)、加波沙朵(gaboxadol)、 γ -羥丁酸鹽、氟哌啉醇(haloperidol)、拉莫三嗪(lamotrigine)、勞拉西洋(lorazepam)、氯甲西洋(lormetazepam)、美達西洋(medazepam)、安寧

(meprobamate)、美索唑嗪 (mesoridazine)、甲喹酮 (methaqualone)、哌甲酯 (methylphenidate)、咪達唑侖 (midazolam)、莫達非尼 (modafinil)、嗎茛酮 (molindone)、硝西洋 (nitrazepam)、奧氮平 (olanzapine)、奧沙西洋 (oxazepam)、戊巴比妥 (pentobarbitone)、奮乃靜哌迷清 (perphenazine pimozide)、普瑞巴林 (pregabalin)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、偽麻黃素 (pseudoephedrine)、喹硫平 (quetiapine)、利培酮 (rispiridone)、舍吲哚 (sertindole)、司勞美辛 (siramesine)、舒必利 (sulpiride)、舒奈吡瓊 (sunepitron)、替馬西洋 (temazepam)、硫利達嗪 (thioridazine)、三唑侖 (triazolam)、紮來普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (Zolpidem) 及佐匹克隆 (zopiclone)；食慾抑制劑、抗肥胖症藥物物質及用於治療進食障礙之藥物物質，包含例如且不限於安非他明 (amphetamine)、溴麥角環肽 (bromocriptine)、右旋安非他明 (dextroamphetamine)、安非拉酮 (diethylpropion)、林替曲特 (lontitript)、氯苯咪吲哚 (mazindol)、甲基安非他明 (methamphetamine)、羅氏鮮 (orlistat)、苯丁胺 (phentermine) 及托吡酯 (topiramate)；心血管藥物物質，包含例如且不限於血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑，諸如依那普利、雷米普利、培哚普利特丁胺、1-羧甲基-3-1-羧基-3-苯基-(1S)-丙胺基-2,3,4,5-四氫-1H-(3S)-1-苯并氮呋-2-酮、3-(5-胺基-1-羧基-1S-戊基)胺基-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-3S-1H-1-苯并氮呋-乙酸或3-(1-乙氧羰基-3-苯基-(1S)-丙胺基)-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-(3S)-苯并氮雜酸單鹽酸鹽；強心苷及促進心肌收縮劑、如氨利酮 (amrinone)、地高辛 (digoxin)、洋地黃毒苷 (digitoxin)、依諾昔酮 (enoximone)、毛花甙C (lanatoside C)、甲基地高辛 (medigoxin) 及米利酮 (milrinone)；鈣離子通道阻斷劑，諸如維拉帕米 (verapamil)、硝苯地平、尼卡地平、非洛地平、伊拉地平、尼莫地平、氨氯地平及地爾硫卓； β 阻斷劑，諸如醋丁洛爾 (acebutolol)、阿普洛爾

(alprenolol)、阿替洛爾 (atenolol)、拉貝洛爾 (labetalol)、美托洛爾 (metoprolol)、納多洛爾 (nadolol)、氧烯洛爾 (oxyprenolol)、品多洛爾 (pindolol)、普羅帕酮 (propafenone)、普萘洛爾 (propranolol)、艾司洛爾 (esmolol)、索他洛爾 (sotalol)、噻嗎洛爾 (timolol) 及醋丁洛爾 (acebutolol)；抗心律不整藥，諸如莫雷西嗪 (moricizine)、多非利特 (dofetilide)、伊布利特 (ibutilide)、奈西立肽 (nesiritide)、普魯卡因胺 (procainamide)、奎尼丁 (quinidine)、丙吡胺 (disopyramide)、利多卡因 (lidocaine)、苯妥英、妥卡尼 (tocainide)、美西律 (mexiletine)、氟卡尼 (flecainide)、恩卡尼 (encainide)、溴苄乙胺 (bretylum) 及胺碘酮；心臟保護劑，諸如右雷佐生 (dexrazoxane) 及甲醯四氫葉酸 (leucovorin)；血管擴張劑，諸如硝化甘油；利尿劑，諸如乙醯唑胺 (acetazolamide)、氨基吡脒 (amiloride)、苧氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、布美他尼 (bumetanide)、氯噻嗪 (chlorothiazide)、氯噻酮 (chlorthalidone)、依他尼酸 (ethacrynic)、呋喃苯胺酸 (furosemide)、氫氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、美托拉宗 (metolazone)、奈西立肽、螺內酯 (spironolactone) 及氨苯喋啶 (triamterine)；及雜項心血管系藥，諸如孟替普酶 (monteplase) 及非諾多泮 (corlopam)；皮質類固醇，包含例如且不限於倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、布地奈德 (budesonide)、可體松 (cortisone)、去氧米松 (desoxymethasone)、地塞米松 (dexamethasone)、氟氫可體松 (fludrocortisone)、氟尼縮松 (flunisolide)、氟可龍 (fluocortolone)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、氫化可體松 (hydrocortisone)、甲基普賴蘇稷 (methylprednisolone)、普賴蘇稷 (prednisolone)、普賴松 (prednisone) 及曲安西龍 (triamcinolone)；勃起功能障礙藥物物質，包含例如且不限於阿撲

嗎啡 (pomorphone)、酚妥拉明 (phentolamine) 及伐地那非 (vardenafil)；胃腸道藥物物質，包含例如且不限於阿洛司瓊 (alosetron)、比沙可啶 (bisacodyl)、西蘭司瓊 (cilansetron)、西咪替丁 (cimetidine)、西沙必利 (cisapride)、苯乙哌啶 (diphenoxylate)、多潘立酮 (domperidone)、埃索美拉唑 (esomeprazole)、法莫替丁 (famotidine)、格拉司瓊 (granisetron)、蘭索拉唑 (lansoprazole)、洛哌丁胺 (loperamide)、美沙拉嗪 (mesalazine)、尼沙替丁 (nizatidine)、奧美拉唑 (omeprazole)、昂丹司瓊 (ondansetron)、泮托拉唑 (prantoprazole)、雷貝拉唑鈉 (rabeprazole sodium)、雷尼替丁 (ranitidine)、利培酮、柳氮磺胺吡啶 (sulphasalazine) 及替加色羅 (tegaserod)；遺傳物質，包含例如且不限於核酸、RNA、DNA、重組RNA、重組DNA、反股RNA、反股DNA、核酶、核糖寡核苷酸、去氧核糖核苷酸、反股核糖核苷酸及反股脫氧核糖核苷酸。代表性基因包含編碼以下之基因：血管內皮生長因子、纖維母細胞生長因子、Bcl-2、囊腫性纖維化跨膜調節因子、神經生長因子、人類生長因子、紅血球生成素、腫瘤壞死因子及介白素-2，以及組織相容基因，諸如HLA-B7；角質溶解劑，包含例如且不限於阿昔曲丁 (acetrelin)、鈣泊三醇 (calcipotriene)、骨化二醇 (calcifediol)、骨化三醇 (calcitriol)、膽鈣化醇 (cholecalciferol)、麥角鈣化醇 (ergocalciferol)、依曲替酯 (etretinate)、類視黃素 (retinoids)、塔格瑞汀 (targretin) 及他紫羅汀 (tazarotene)；一般被分類為疏水性之脂質調節藥物物質，包含HMG CoA還原酶抑制劑，包含例如且不限於阿托伐他汀 (atorvastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、羅素他汀 (rosuvastatin) 及匹伐他汀 (pitavastatin)，以及其他降脂 (「抗高血脂」) 藥物物質，諸如1-甲基菸鹼胺氯化物 (1-MNA) HCl、苯紫貝特

(bezafibrate)、苧氯貝特 (beclobrate)、比尼貝特 (binifibrate)、環丙貝特 (ciprofibrate)、克利貝特 (clinofibrate)、氯貝特 (clofibrate)、氯貝酸 (clofibric acid)、依澤替米貝 (ezetimibe)、依託貝特 (etofibrate)、非諾貝特 (fenofibrate)、非諾貝酸 (fenofibric acid)、吉非貝齊 (gemfibrozil)、菸酸、尼可貝特 (nicofibrate)、吡貝特 (pirifibrate)、普羅布可 (probucol)、氯菸貝特 (ronifibrate)、雙貝特 (simfibrate) 及益多酯 (theofibrate)；肌肉鬆弛劑，包含例如且不限於環苯紮平 (cyclobenzaprine)、丹曲洛林鈉 (dantrolene sodium) 及替紮尼定；用於治療神經退化性疾病之藥劑，包含用於治療阿茲海默症之活性藥物物質，包含例如且不限於美金剛胺 (akatinol)、多奈哌齊 (donezepil)、鹽酸多奈哌齊、屈大麻酚 (dronabinol)、加蘭他敏 (galantamine)、普立寧鉀 (neotrofin)、雷沙吉蘭 (rasagiline)、毒扁豆鹼 (physostigmine)、柳酸毒扁豆鹼、丙戊茶鹼 (propentofylline)、喹硫平 (quetiapine)、卡雷斯替明 (rivastigmine)、他可林 (tacrine)、鹽酸他克林、沙立度胺及紮利羅登 (xaliproden)；用於治療亨廷頓氏病之藥物物質，包含例如且不限於氟西汀 (fluoxetine) 及卡馬西平；適用之抗帕金森氏症藥物，諸如但不限於金剛胺、阿撲嗎啡、溴麥角環肽、恩他卡朋 (entacapone)、左旋多巴 (levodopa) (尤其左旋多巴/卡比多巴 (carbidopa) 組合)、麥角乙脲 (lysuride)、培高利特 (pergolide)、普拉克索 (pramipexole)、雷沙吉蘭 (rasagiline)、利魯唑 (riluzole)、羅匹尼洛 (ropinirole)、司來吉蘭 (selegiline)、舒馬尼羅 (sumanirole)、托卡朋 (tolcapone)、三己苯尼迪 (trihexyphenidyl) 及鹽酸三己苯尼迪；用於治療ALS之藥物物質，諸如但不限於抗痙攣劑巴氯芬、二氫雜胺及替紮尼定；硝酸酯及其他抗心絞痛藥物物質，包含例如且不限於硝酸戊酯、三硝酸甘油酯、二硝酸異山梨酯、單硝酸異山梨酯及四硝酸季戊四醇酯；抗精神病藥物物質，包含例如抗抑鬱藥、抗躁狂藥及

抗精神病劑，其中抗抑鬱藥包含但不限於：（a）三環類抗抑鬱劑，諸如阿莫沙平（amoxapine）、阿米曲替林（amitriptyline）、氯米帕明（clomipramine）、地昔帕明（desipramine）、多塞平（doxepin）、丙咪嗪（imipramine）、麥普替林（maprotiline）、去甲替林（nortriptyline）、普羅替林（protriptyline）及曲米帕明（trimipramine），（b）血清素再吸收抑制劑，諸如西它普蘭（citalopram）、氟西汀、氟伏沙明（fluvoxamine）、帕羅西汀（paroxetine）、舍曲林（sertraline）及文拉法辛（venlafaxine），（c）單胺氧化酶抑制劑，諸如苯乙肼、反苯環丙胺及(-)-司來吉蘭，及（d）其他抗抑鬱劑，諸如阿瑞匹坦（aprepitant）、安非他酮（bupropion）、度洛西汀（duloxetine）、吉哌隆（gepirone）、伊格美新（igmesine）、拉莫三嗪（lamotrigine）、麥普替林（maprotiline）、米安色林（mianserin）、米氮平（mirtazapine）、奈法唑酮（nefazodone）、羅巴佐坦（ralbazotan）、舒奈吡瓊（sunepitron）、曲唑酮（trazodone）及文拉法辛，且其中抗躁狂及抗精神病劑包含例如且不限於：（a）吩噻嗪，諸如乙醯奮乃靜（acetophenazine）、順丁烯二酸乙醯奮乃靜、氯丙嗪、鹽酸氯丙嗪、氟奮乃靜、鹽酸氟奮乃靜、庚酸氟奮乃靜、癸酸氟奮乃靜、美索達嗪、苯磺酸美索達嗪、奮乃靜、疏利達嗪、鹽酸疏利達嗪、三氟吡啦嗪（trifluoperazine）及鹽酸三氟拉嗪，（b）噻噸，諸如氯丙硫荊、胺硯噻噸（thiothixene）及鹽酸胺硯噻噸，及（c）其他雜環藥物，諸如卡馬西平、氯氮平、氟哌啶、氟哌啶醇、癸酸氟哌啶醇酯、丁二酸洛沙平、嗎茛酮、鹽酸嗎茛酮、奧氮平、哌迷清、喹硫平、利培酮及舍吡哌；營養劑，包含例如且不限於骨化三醇、胡蘿蔔素、二氫速留醇（dihydrotachysterol）、必需脂肪酸、非必需脂肪酸、植物甲萜醌（phytonadiol）、維生素A、維生素B2、維生素D、維生素E及維生素K；類鴉片鎮痛劑，包含例如且不限於阿芬太尼（alfentanil）、阿撲嗎啡、丁基原啡因

(buprenorphine)、布托啡諾、可待因(codeine)、右旋丙氧吩(dextropropoxyphene)、二醋嗎啡(diamorphine)、二氫可待因(dihydrocodeine)、芬太尼(fentanyl)、氫可酮(hydrocodone)、氫嗎啡酮(hydromorphone)、左啡烷(levorphanol)、嘜啉(meperidine)、美普他酚(meptazinol)、美沙酮(methadone)、嗎啡、納布啡(nalbuphine)、經考酮(oxycodone)、氧嗎啡酮(oxymorphone)、戊唑星(pentazocine)、丙氧吩(propoxyphene)、舒芬太尼(sufentanil)及曲馬多(tramadol)；肽基藥物物質包含治療性肽及蛋白質本身，無論天然存在、化學合成、以重組方式產生，及/或藉由較大分子之生物化學(例如，酶促)片段化產生，且可含有天然序列或其活性片段。具體肽基藥物包含例如且不限於，肽基激素活化素、澱粉素、血管收縮素、心房利鈉肽(ANP)、降鈣素、降鈣素基因相關之肽、降鈣素N端側接肽、睫狀神經營養因子(CNTF)、促皮質素(促腎上腺皮質激素，ACTH)、促皮質素釋放因子(CRF或CRH)、表皮生長因子(EGF)、卵泡刺激素(FSH)、胃泌素、胃泌素抑制肽(GIP)、胃泌素釋放肽、促性腺激素釋放因子(GnRF或GNRH)、生長激素釋放因子(GRF、GRH)、人絨毛膜促性腺激素(hCH)、抑制素A、抑制素B、胰島素、促黃體素(LH)、促黃體素釋放激素(LHRH)、 α -黑素細胞刺激激素、 β -黑素細胞刺激激素、 γ -黑素細胞刺激激素、褪黑激素、蠕動素、催產素(oxytocin/pitocin)、胰多肽、副甲狀腺激素(PTH)、胎盤催乳素，催乳素(PRL)、催乳素釋放抑制因子(PIF)、催乳素釋放因子(PRF)、腸泌素、促生長素(生長激素，GH)、生長抑素(SIF，生長激素釋放抑制因子，GIF)、促甲狀腺激素(甲狀腺刺激激素，TSH)、促甲狀腺激素釋放因子(TRH或TRF)、甲狀腺素、血管活性腸肽(VIP)及後葉加壓素。其他肽基藥物物質係細胞介素，例如群落刺激因子4、肝素結合神經營養因子(HBNF)、干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、

干擾素 α -n3、干擾素 β 等，介白素-1、介白素-2、介白素-3、介白素-4、介白素-5、介白素-6等，腫瘤壞死因子、腫瘤壞死因子- α 、顆粒球群落刺激因子（G-CSF）、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子（GM-CSF）、巨噬細胞群落刺激因子、中期因子（MD）及胸腺生長素。其他肽基藥物物質包含內啡肽（例如，皮啡肽（dermorphin）、強啡肽（dynorphin）、 α -內啡肽、 β -內啡肽、 γ -內啡肽、 σ -內啡肽，[Leu.sup.5]腦啡肽、[Met.sup.5]腦啡肽、P物質）、激肽（例如，緩激肽、增效劑B、緩激肽增效劑C、胰激肽（kallidin））、LHRH類似物（例如，布舍瑞林（buserelin）、德舍瑞林（deslorelin）、夫替瑞林（fertirelin）、戈舍瑞林（goserelin）、組胺瑞林（histrelin）、亮丙瑞林（leuprolide）、黃體瑞林（lutrelin）、那法瑞林（nafarelin）、曲普瑞林（tryptorelin））及凝血因子，諸如 α_1 -抗胰蛋白酶、 α_2 -巨球蛋白、抗凝血酶III、因子I（血纖維蛋白原）、因子II（凝血酶原）、因子III（組織凝血酶原）、因子V（促凝血球蛋白原）、因子VII（前轉化素）、因子VIII（抗血友病球蛋白或AHG）、因子IX（克氏因子（Christmas factor））、血漿凝血活酶組分或PTC）、因子X（司徒-鮑華因子（Stuart-Power factor））、因子XI（血漿凝血活酶前驅物或PTA）、因子XII（哈格曼因子（Hageman factor））、肝素輔因子II、激肽釋放酶、纖維蛋白溶酶、纖維蛋白溶酶原、前激肽釋放酶、蛋白C、蛋白S及凝血調節蛋白；性激素包含例如且不限於，孕激素（助孕素）、雌激素及其組合。孕激素包含乙醯氧基妊烯醇酮、烯丙雌醇、乙酸阿那孕酮、乙酸氯地孕酮、環丙孕酮、乙酸環丙孕酮、去氧孕烯、二氫孕酮、地美炔酮、炔孕酮（17- α -乙炔甾酮）、二乙酸炔諾醇酯、乙酸氟孕酮、孕二烯酮、羥孕酮、乙酸羥孕酮、己酸羥孕酮、羥甲基孕酮、乙酸羥甲基孕酮、3-酮基去氧孕烯、左炔諾孕酮、利奈孕酮（lynestrenol）、美屈孕酮（medrogestone）、乙酸甲羥孕酮、甲地孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸美侖孕酮、炔諾酮、乙酸炔諾酮、

炔諾酮、乙酸炔諾酮、炔諾酮、乙酸炔諾酮、炔炔諾酮、諾孕酯、炔諾孕酮、諾孕烯酮、甲諾酮、孕酮及曲美孕酮。此一般類別中亦包含雌激素，例如：雌二醇（亦即，1,3,5-雌三烯-3,17-β-二醇或「17-β-雌二醇」）及其酯，包含雌二醇苯甲酸酯、戊酸酯、環戊丙酸酯、庚酸酯、癸酸酯、乙酸酯及二乙酸酯；17α-雌二醇；炔雌醇（亦即，17α-乙炔雌二醇）及其酯及醚，包含3-乙酸炔雌醇酯及3-苯甲酸炔雌醇酯；雌三醇及丁二酸雌三醇酯；磷酸聚雌醇酯；雌酮及其酯及衍生物，包含乙酸雌酮、硫酸雌酮及硫酸哌嗪雌酮；炔雌醚；雌醇甲醚；及共軛馬雌激素。在許多情況下，例如在女性避孕及激素替代療法（HRT）中，使用孕酮與雌激素之組合，例如黃體酮與17β-雌二醇。對於HRT，亦可有利地包含雄激素劑。用於此目的之雄激素劑包含例如去氫表雄固酮（DHEA；亦被稱為「普拉雄酮」）、去氫表雄固酮鈉、4-二氫睪固酮（DHT；亦被稱為「雄諾龍」）及睪固酮，以及醫藥學上可接受之睪固酮及4-二氫睪固酮之酯，典型地由存在於C-17位置之羥基形成的酯，包含但不限於庚酸酯、丙酸酯、環戊丙酸酯、苯乙酸酯、乙酸酯、異丁酸酯、丁環甲酸酯、庚酸酯、癸酸酯、十一烷酸酯、癸酸酯及異癸酸酯；雄激素藥物物質亦可投予用於此項技術中熟知的其他目的。除以上列舉之雄激素劑以外，其他雄激素劑包含但不限於雄固酮、乙酸雄固酮、丙酸雄固酮、苯甲酸雄固酮、雄固烯二醇、雄固烯二醇-3-乙酸酯、雄固烯二醇-17-乙酸酯、雄固烯二醇-3,17-雄二乙酸酯、雄固烯二醇-17-苯甲酸酯、雄固烯二醇-3-乙酸酯-17-苯甲酸酯、雄烯二酮、乙雌烯醇、氧雄龍、苯丙酸諾龍、癸酸諾龍、呋喃丙酸諾龍、環己烷丙酸諾龍、苯甲酸諾龍、環己甲酸諾龍、康力龍、屈他雄酮及丙酸屈他雄酮；刺激劑，包含用於治療發作性睡病之活性藥物物質，發作性睡病包含注意力不足症（ADD）及注意力不足過動症（ADHD），活性藥物物質包含例如且不限於安非他明、右旋安非他明、右芬氟拉明、氯苯咪叻啉、哌甲酯（包含d-蘇-哌甲酯

或「德克莫西特」、莫達非尼、匹莫林及諾美婷。

【0068】 考慮溶解性，例示性疏水性活性劑包含但不限於阿昔曲丁、乙醯基輔酶Q、阿苯達唑、沙丁胺醇、胺麩精、胺碘酮、氨氯地平、安非他明、兩性黴素B、阿托伐他汀、阿托喹酮、阿奇黴素、巴氯芬、倍氯米松、貝那普利、苯佐那酯、倍他米松、比卡魯胺、布地奈德、安非他酮、白消安、布替萘芬、骨化二醇、鈣泊三醇、鈣泊三醇、喜樹鹼、坎地沙坦、辣椒素、卡馬西平、胡蘿蔔素、塞內昔布、西立伐他汀、西替利嗪、氯芬尼拉明、膽鈣化醇、西洛他唑、西咪替丁、辛那伶、環丙沙星、西沙必利、克拉黴素、氯馬斯汀、氯米芬、氯米帕明、氯吡格雷、可待因、輔酶Q10、環苯紮平、環孢素、達那唑、丹曲洛林、右氯菲安明、雙氯芬酸、雙香豆素、地高辛、去氫表雄固酮、二氫麥角胺、二氫速留醇、地紅黴素、安定、依法韋侖、依普沙坦、麥角鈣化醇、麥角胺、必需脂肪酸來源、雌二醇、依託度酸、依託泊苷、法莫替丁、非諾貝特、芬太尼、非索非那定、非那雄胺、氟康唑、氟比洛芬、氟伐他汀、磷苯妥英、夫羅曲普坦、呋喃唑酮、加巴噴丁、吉非羅齊、格列本脲、格列吡嗪、格列瑞得、格列美脲、灰黃黴素、鹵泛曲林、布洛芬、依貝沙坦、伊立替康、二硝酸異山梨酯、異維A酸、伊曲康唑、艾弗麥克素、酮康唑、酮洛酸、拉莫三嗪、蘭索拉唑、來氟米特、賴諾普利、洛哌丁胺、洛拉他定、洛伐他汀、L-甲狀腺素、葉黃素、番茄紅素、甲羥孕酮、米非司酮、甲氟喹、乙酸甲地孕酮、美沙酮、甲氧沙林、甲硝噻唑、咪康唑、咪達唑侖、米格列酮、敏樂定、米托蒽醌、孟魯司特、萘丁美酮、納布啡、那拉曲普坦、奈非那韋、硝苯地平、尼索地平、尼魯地平、呋喃妥因、尼沙替丁、奧美拉唑、奧普瑞介白素、奧沙普嗪、太平洋紫杉醇、帕立骨化醇、帕羅西汀、戊唑星、吡格列酮、匹珠素、普伐他汀、普賴蘇穠、普羅布可、孕酮、偽麻黃素、吡啶斯的明、雷貝拉唑、雷洛昔芬、瑞格列奈、利福布丁、利福噴丁、利美索龍、利他諾韋、

利紮曲普坦、羅非考昔、羅格列酮、沙奎那韋、舍曲林、諾美婷、檸檬酸西地那非、辛伐他汀、西羅莫司、螺內酯、舒馬曲普坦、他可林、他克莫司、他莫昔芬、他蘇洛辛、塔格瑞汀、他紮羅汀、替米沙坦、替尼泊甙、特比萘芬、特拉唑嗪、四氫大麻酚、硫加賓、噻氯匹定、替羅非班、替紮尼定、托吡酯、拓朴替康、托瑞米芬、曲馬多、維甲酸、曲格列酮、曲伐沙星、泛癸利酮、緬沙坦、文拉法辛、維替泊芬、喜保寧、維生素A、維生素D、維生素E、維生素K、紮魯司特、齊留通、佐米曲普坦、唑吡坦、佐匹克隆及其組合。

【0069】 例示性親水活性劑包含但不限於阿卡波糖、阿昔洛韋、乙醯基半胱胺酸、乙醯膽鹼氯化物、阿拉曲沙星、阿侖麟酸鹽、阿糖苷酶、鹽酸金剛胺、阿伯農、阿米福汀、鹽酸氨氯吡脒、胺基己酸、兩性黴素B、抗血友病因子（人類）、抗血友病因子（豬）、抗血友病因子（重組）、抑肽酶、天冬醯胺酶、阿替洛爾、苯磺酸阿曲庫胺、阿托品、阿奇黴素、安曲南、BCG疫苗、桿菌肽、貝卡普明、顛茄、鹽酸苻普地爾、硫酸博來黴素、人降鈣素、鮭魚降鈣素、卡鉑、卡培他濱、硫酸卷曲黴素、頭孢孟多酯鈉、頭孢唑林鈉、鹽酸頭孢吡肟、頭孢克肟、頭孢尼西鈉、頭孢哌酮、頭孢替坦二鈉、頭孢噻肟、頭孢西丁鈉、頭孢唑肟、頭孢曲松、頭孢呋辛酯乙氧、頭孢力新、吡硫頭孢菌素鈉、霍亂疫苗、絨毛膜促性腺激素、西多福韋、順鉑、克拉屈濱、克立溴胺、克林達黴素及克林達黴素衍生物、環丙沙星、氯屈麟酸鹽、甲磺酸黏菌素鈉、硫酸可利斯汀、促皮質素、替可克肽、色甘酸鈉、阿糖胞苷、達肝素鈉、達那肝素、去鐵胺、地尼介白素、去胺加壓素、泛影酸葡甲胺及泛影酸鈉、雙環維林、去羥肌苷、地紅黴素、鹽酸多巴胺、鏈道酶 α 、氯化多沙氯胺、小紅莓、依替麟酸二鈉、依那普利拉、腦啡肽、依諾肝素、依諾肝素鈉、麻黃素、腎上腺素、依伯汀 α 、紅黴素、鹽酸艾司洛爾、因子IX、泛昔洛韋、氟達拉濱、氟西汀、膦甲酸鈉、更昔洛韋、顆粒球群落刺激因子、顆粒球-巨噬細胞刺激因

子、重組人類生長激素、牛生長激素、健大黴素、升糖素、格隆溴銨、促性腺激素釋放激素及其合成類似物、高那瑞林、格帕沙星、嗜血桿菌B結合型疫苗、不活化A型肝炎病毒疫苗、不活化B型肝炎病毒疫苗、肝素鈉、硫酸茆地那韋、流感病毒疫苗、介白素-2、介白素-3、人胰島素、賴脯胰島素、豬胰島素、胰島素NPH、門冬胰島素、甘精胰島素、地特胰島素、干擾素 α 、干擾素 β 、異丙托溴銨、異環磷醯胺、日本腦炎病毒疫苗、拉米夫定、甲醯四氫葉酸鈣、亮丙立德乙酸酯、左氧氟沙星、林可黴素及林可黴素衍生物、洛布卡韋、洛美沙星、氯碳頭孢、甘露糖醇、麻疹病毒疫苗、腦膜炎球菌疫苗、促生育素、溴化甲基吡啶酯、美塞拉明、烏洛托品、甲胺喋呤、甲基東莨菪鹼、鹽酸二甲雙胍、美托洛爾、美洛西林鈉、氯化美維庫銨、腮腺炎病毒疫苗、奈多羅米鈉、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、雷若尼汀、諾氟沙星、乙酸奧曲肽、氧氟沙星、奧帕膦酸鹽、催產素、帕米膦酸二鈉、溴化巴夫龍、帕羅西汀、培氟沙星、羥乙磺酸潘他米丁、噴司他丁、己酮可可鹼、噴昔洛韋、五肽胃泌素、甲磺酸酚妥拉明、苯丙胺酸、柳酸毒扁豆鹼鹽、鼠疫疫苗、哌拉西林鈉、血小板衍生長因子、多價肺炎球菌疫苗、脊髓灰白質炎病毒疫苗（不活化）、脊髓灰白質炎病毒活疫苗（OPV）、硫酸多黏菌素B、氯化磷定、普蘭林肽、普瑞巴林、普羅帕酮、溴化丙胺太林、溴化吡啶斯的明、狂犬病疫苗、利塞膦酸鹽、利巴韋林、鹽酸金剛乙胺、輪狀病毒疫苗、羥萘甲酸鹽沙美特羅、辛卡利特、天花疫苗、索他洛爾、生長抑素、司帕沙星、觀黴素、司他夫定、鏈激酶、鏈脲菌素、氯化丁二醯膽鹼、鹽酸他可林、硫酸特布他林、賽派塔、替卡西林、替魯膦酸鹽、噻嗎洛爾、組織型纖維蛋白溶酶原活化劑、TNFR:Fc、TNK-tPA、群多普利、葡糖酸曲美沙特、丙大觀黴素、曲伐沙星、氯化管箭毒素、腫瘤壞死因子、傷寒活疫苗、尿素、尿激酶、萬古黴素、發昔洛韋、纈沙坦、水痘病毒活疫苗、後葉加壓素及後葉加壓素衍生物、溴化維庫

溴鉍、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、維生素B12、華法林鈉、黃熱病疫苗、紮西他濱、紮那米韋、左侖膦酸鹽、齊多夫定及其組合。

【0070】 當然，表示為疏水性之某些活性劑可以容易地轉化為親水性形式且可以親水性形式商購，例如藉由電離非離子化活性劑以形成醫藥學上可接受之藥理學活性鹽。相反，表示為親水性之某些活性劑可以容易地轉化為疏水性形式且可以疏水性形式商購，例如藉由中和、酯化或類似方法進行。因此，應理解，上文將某些活性劑分類為親水性或疏水性並不意欲為限制性的。

【0071】 前述活性劑中之任一者亦可使用本發明調配物組合投予。組合投予之活性劑可來自相同治療類別（例如，脂質調節劑或抗凝血劑）或來自不同的治療類別（例如，脂質調節劑及抗凝血劑）。藥物物質組合產品之非限制性實例包含但不限於：含有孕激素及雌激素兩者之雌性避孕組合物；含有孕激素、雌激素及雄激素之雌性HRT組合物；脂質調節劑之組合，例如，（a）貝特類與斯他汀，諸如非諾貝特與阿托伐他汀、非諾貝特與辛伐他汀、非諾貝特與洛伐他汀或非諾貝特與普伐他汀；（b）貝特類與菸鹼酸，諸如非諾貝特與菸酸；及（c）斯他汀與菸鹼酸，諸如洛伐他汀與菸酸；脂質調節劑與抗病毒劑之組合，例如貝特類與蛋白酶抑制劑，諸如非諾貝特與利托那韋；脂質調節劑與抗凝血劑之組合，例如，（a）貝特類與柳酸鹽，諸如非諾貝特與阿司匹林，（b）貝特類與另一種抗凝血劑，諸如非諾貝特與氯吡格雷，（c）斯他汀與柳酸鹽，諸如辛伐他汀與阿司匹林，及（d）斯他汀藥物與另一種抗凝血劑，諸如普伐他汀與氯吡格雷；脂質調節劑與抗糖尿病劑之組合，包含（a）貝特類與胰島素敏化劑（諸如噻唑啉二酮），例如非諾貝特與吡格列酮，或非諾貝特與羅格列酮，（b）貝特類與胰島素刺激劑（諸如磺醯脲），例如非諾貝特與格列美脲，或非諾貝特與格列吡嗪，斯他汀與胰島素敏化劑（諸如噻唑啉二酮），例如洛伐他汀與吡格列酮、辛伐他汀與羅格列酮、普伐他汀與吡格

列酮或類似者；脂質調節劑與心血管系藥之組合，例如（a）貝特類與鈣離子通道阻斷劑，諸如非諾貝特與氨氯地平，或非諾貝特與依貝沙坦，或（b）斯他汀與鈣離子通道阻斷劑，諸如福辛普利與普伐他汀；抗凝血劑之組合，例如，（a）柳酸鹽與血小板受體結合抑制劑，諸如阿司匹林與氯吡格雷，（b）柳酸鹽與低分子量肝素，諸如阿司匹林與達肝素，及（c）血小板受體結合抑制劑與低分子量肝素，諸如氯吡格雷與依諾肝素；抗糖尿病藥之組合，例如，（a）胰島素敏化劑與胰島素刺激劑，諸如（i）噻唑烷二酮（諸如格列酮或吡格列酮）與磺醯脲（諸如格列美脲），及（ii）雙胍（諸如二甲雙胍）與格列奈類（諸如瑞格列奈），（b）胰島素敏化劑與 α -葡萄糖苷酶抑制劑，諸如二甲雙胍與阿卡波糖，（c）胰島素刺激劑與 α -葡萄糖苷酶抑制劑，諸如（i）磺醯脲（諸如格列瑞得）與阿卡波糖之組合，（ii）阿卡波糖與格列奈類（諸如瑞格列奈），（iii）米格列醇與磺醯脲（諸如格列吡嗪），（iv）阿卡波糖與噻唑啉二酮（諸如吡格列酮），或（v）二甲雙胍與吡格列酮；心血管系藥之組合，諸如ACE抑制劑之組合，例如賴諾普利與坎地沙坦；ACE抑制劑與利尿劑之組合，諸如洛沙坦與氫氯噻嗪；鈣離子通道阻斷劑與 β -阻斷劑之組合，諸如硝苯地平及阿替洛爾；及鈣離子通道阻斷劑與ACE抑制劑之組合，諸如非洛地平與雷米普利；抗高血壓劑與抗糖尿病劑之組合，諸如ACE抑制劑與磺醯脲，例如依貝沙坦與格列吡嗪；抗組織胺與平喘劑之組合，例如抗組織胺與白三烯受體拮抗劑，諸如氯雷他定與紮魯司特、地氯雷他定與紮魯司特及西替拉嗪與孟魯司特；抗炎劑與鎮痛劑之組合，例如COX-2抑制劑與非類固醇抗炎劑（NSAID），諸如羅非考昔與萘普生，或COX-2抑制劑與柳酸鹽，諸如塞內昔布與阿司匹林；抗肥胖症藥物與抗糖尿病劑之組合，例如，脂肪酶抑制劑（諸如羅氏鮮）與二甲雙胍之組合；脂質調節劑與用於治療冠狀動脈疾病之藥物的組合，例如非諾貝特與依澤替米貝，或洛伐他汀與依澤替米貝；及其他組合，

諸如多西他賽與順鉑、替拉紫明與順鉑、甲氧氯普胺與萘普生鈉、類鴉片鎮痛劑（諸如經考酮）與抗炎劑、用於治療勃起功能障礙的藥劑（諸如前列地爾）與抗高血壓劑/血管擴張劑（諸如哌唑嗪）。

【0072】 因此，熟習此項技術者應瞭解，給予本文提供之揭示內容，根據治療技術中熟知之方法調整劑量及給藥方案。亦即，可容易確定最大可耐受劑量，且亦可確定向個體提供可偵測治療益處之有效量，亦可確定投予各藥劑以向個體提供可偵測的治療益處的暫時需要。因此，儘管本文中例示某些劑量及投藥方案，但此等實例決不限制在實踐本發明時可向個體提供之劑量及投藥方案。

【0073】 應注意，劑量值可隨待緩解之病狀的類型及嚴重程度而變化，且可包含單次或多次劑量。應進一步理解，對任何特定個體而言，特定給藥方案應根據個體需要及投予組合物或監督組合物之投予的人員的專業判斷而隨時調整，且本文所闡述之劑量範圍僅為例示性的，而不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。此外，具有本發明之組合物的給藥方案可基於多種因素，包含疾病類型、年齡、體重、性別、個體之醫學病狀、病狀之嚴重程度、投予途徑及所採用之特定肽。因此，給藥方案可廣泛變化，但可使用標準方法常規確定。例如，可以基於藥物動力學或藥效學參數來調整劑量，所述參數可包含臨床效果，諸如毒性效應及/或實驗值。因此，本發明涵蓋如熟習此項技術者所確定之個體內劑量遞增。確定適當劑量及方案在相關技術中為熟知的且一旦提供本文所揭示之教示，則熟習此項技術者應理解其涵蓋在內。

【0074】 本發明之肽的劑量亦將由可能伴隨投予本發明之特定肽的任何不利副作用的存在、性質及程度來確定。典型地，主治醫師考慮多種因素，諸如年齡、體重、一般健康、飲食、性別、待投予之本發明的肽、投予途徑及所治療病狀之嚴重程度，將決定用於治療每一個別患者之本發明之肽的劑量。藉

助於實例且不意欲為限制性的，本發明之肽的劑量可為約0.0001至約100毫克/經治療個體之公斤體重/天、約0.001至約10毫克/公斤體重/天，或約0.01至約1毫克/公斤體重/天。肽可以一或多次劑量投予，諸如每天1至3次劑量。

【0075】 在各種實施例中，取決於個體所需且耐受之劑量及頻率投予醫藥組合物的單次或多次投藥。在任何情況下，組合物應提供足夠量的至少一種本文中所揭示之肽以有效治療個體。劑量可投予一次，但可定期施用，直至實現治療結果或直至副作用中止療法。

【0076】 投予肽醫藥組合物之給藥頻率取決於療法性質及所治療之特定疾病。肽之投予可以係每天一次、兩次、三次或四次。用治療有效量之肽治療個體可包含單一治療，或較佳地，可包含一系列治療。在較佳實例中，個體每天經肽治療，每週一次或每兩週一次。

【0077】 肽可如在美國臨時申請案第62/401123號及在2018年_____公開為WO 2018/____，在2017年9月27日申請之國際專利申請案第PCT/US2017/053597號中所描述製備，所述專利以引用之方式併入本文中。

【0078】 舉例而言，除超重或肥胖以外，個體或患者可進一步患有超重或肥胖相關之共病，亦即與超重或肥胖相關、因其加劇或由其促進之疾病及其他不利健康病狀。本文預期本發明之所揭示之肽調配物，其與至少一種其他藥劑組合單獨投予，先前已展示所述其他藥劑治療此等超重或肥胖相關病狀。

【0079】 舉例而言，第II型糖尿病與肥胖相關聯。第II型糖尿病之某些併發症，例如失能及過早死亡可藉由持續之體重減輕預防、改善或消除（Astrup, 《公共衛生營養（A. Pub Health Nutr）》(2001) 4:499-5 15）。經投予以治療第II型糖尿病之藥劑包含磺醯脲（例如，氯磺丙脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲）；格列奈類（例如，瑞格列奈及那格列奈）；雙胍（例如，二甲雙胍）；噻唑啉二酮（羅格列酮、曲格列酮及吡格列酮）；二肽基肽酶-4抑制劑

（例如，西他列汀、維格列汀及沙格列汀）；升糖素樣肽-1模擬物（例如艾塞那肽及利拉魯肽）；及 α -葡萄糖苷酶抑制劑（例如，阿卡波糖及米格列醇）。

【0080】 心臟病症及病狀與超重或肥胖相關聯，例如高血壓、血脂異常、缺血性心臟病、心肌病、心肌梗塞、中風、靜脈血栓栓塞疾病及肺性高血壓。舉例而言，高血壓與肥胖有關，此係由於過量脂肪組織分泌受到腎臟作用之物質，從而導致高血壓。另外，在肥胖症之情況下，一般存在較高量之所產生胰島素（歸因於過量脂肪組織），且此過量胰島素亦升高血壓。高血壓之主要治療選項為體重減輕。經投予以治療高血壓之藥劑包含氯噻酮；氫氯噻嗪；吲達帕胺，美托拉宗；環利尿劑（例如，布美他尼、依他尼酸、呋喃苯胺酸、呋塞米、托西邁）；保鉀劑（例如，鹽酸氨氯吡啶、苯紮明、螺內酯及胺苯喋啶）；外周劑（如蛇根素鹼）；中心 α -促效劑（例如，鹽酸可樂定、乙酸胍那苳、鹽酸胍法新及甲基多巴）； α -阻斷劑（例如甲磺酸多沙唑啉、鹽酸哌唑啉及鹽酸特拉唑啉）； β -阻斷劑（例如，醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、反丁烯二酸比索洛爾、鹽酸卡替洛爾、酒石酸美托洛爾、丁二酸美托洛爾、納多洛爾、硫酸噴布洛爾、品多洛爾、鹽酸普萘洛爾及順丁烯二酸噻嗎洛爾）；組合 α 及 β 阻斷劑（例如，卡維地洛及鹽酸拉貝洛爾）；直接血管擴張劑（例如，鹽酸聯胺肼及敏樂定）；鈣拮抗劑（例如，鹽酸地爾硫卓及鹽酸維拉帕米）；二氫吡啶（例如，苯磺酸氨氯地平、非洛地平、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平及尼索地平）；ACE抑制劑（鹽酸貝那普利、卡托普利、順丁烯二酸依那普利、福辛普利鈉、賴諾普利、莫西普利、鹽酸喹那普利、雷米普利、群多普利）；血管收縮素II受體阻斷劑（例如，洛沙坦鉀、缬沙坦及依貝沙坦）；腎素抑制劑（例如，阿力克倫）；及其組合。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0081】 Carr等人（《臨床內分泌學及代謝期刊（The Journal of Clinical

Endocrinology & Metabolism) 》(2004) 第89卷, 第6期2601-2607) 論述了超重或肥胖與血脂異常之間的聯繫。血脂異常典型地用斯他汀治療。斯他汀, HMG-CoA還原酶抑制劑, 減緩個體中之膽固醇之產生及/或自動脈移除膽固醇積聚。斯他汀包含美伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、韋羅他汀、二氫康百汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、達伐他汀、卡瓦他汀、克伐他汀、柏伐他汀、西立伐他汀、羅素他汀、匹伐他汀及格倫伐地汀。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。Eckel (《循環 (Circulation) 》(1997) 96:3248-3250) 論述了超重或肥胖與缺血性心臟病之間的聯繫。經投予以治療缺血性心臟病之藥劑包含斯他汀、硝酸酯 (例如, 二硝酸異山梨酯及單硝酸異山梨酯)、 β -阻斷劑及鈣離子通道拮抗劑。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0082】 Wong等人 (《自然臨床實踐心血管醫藥 (Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine) 》(2007) 4:436-443) 論述了超重或肥胖與心肌病之間的聯繫。用於治療心肌病的藥劑包含心肌收縮劑 (例如, 地高辛)、利尿劑 (例如, 呋喃苯胺酸)、ACE抑制劑、鈣拮抗劑、抗心律不整劑 (例如, 甲磺胺心定、胺碘酮及丙吡胺) 及 β -阻斷劑。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。Yusef等人 (《柳葉刀 (Lancet) 》(2005) 366(9497): 1640-1649) 論述了超重或肥胖與心肌梗塞之間的聯繫。經投予以治療心肌梗塞之藥劑包含ACE抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑、直接血管擴張劑、 β 阻斷劑、抗心律不整劑及溶栓劑 (例如, 阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶、阿尼普酶及尿激酶)。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0083】 Suk等人 (《中風 (Stroke) 》(2003) 34: 1586- 1592) 論述了超重或肥胖與中風之間的聯繫。經投予以治療中風之藥劑包含抗血小板劑 (例如, 阿司匹林、氯吡格雷、雙嘧達莫及噻氯匹定)、抗凝血劑 (例如, 肝素)

及溶栓劑。Stein等人（《美國醫學雜誌（The American Journal of Medicine）》（2005）18(9):978-980）論述了超重或肥胖與靜脈血栓栓塞疾病之間的聯繫。經投予以治療靜脈血栓栓塞疾病之藥劑包含抗血小板劑、抗凝血劑及溶栓劑。Sztrymf等人（《臨床肺病評論（Rev Pneumol Clin）》（2002）58(2): 104-110）論述了超重或肥胖與肺性高血壓之間的聯繫。經投予以治療肺性高血壓之藥劑包含心肌收縮劑、抗凝血劑、利尿劑、鉀（例如，K-dur）、血管擴張劑（例如，硝苯地平及地爾硫卓）、波生坦、依前列醇及西地那非。呼吸病症及病狀，諸如肥胖-換氣不足症候群、哮喘及阻塞性睡眠呼吸中止與超重或肥胖有關。Elamin（《胸腔（Chest）》（2004）125: 1972-1974）論述了超重或肥胖與哮喘之間的聯繫。經投予以治療哮喘之藥劑包含支氣管擴張劑、抗炎劑、白三烯阻斷劑及抗IgE劑。特定哮喘劑包含紮魯司特、氟尼縮松、曲安西龍、倍氯米松、特布他林、氟替卡松、福莫特羅、倍氯米松、沙美特羅、茶鹼及左旋沙丁胺醇。

【0084】 Kessler等人（《歐洲呼吸雜誌（Eur Respir J）》（1996）9:787-794）論述了超重或肥胖與阻塞性睡眠呼吸中止之間的聯繫。經投予以治療睡眠呼吸中止之藥劑包含莫達非尼及安非他明。

【0085】 肝功能病症及病狀，諸如非酒精性脂肪肝病，與超重或肥胖有關。Tolman等人（治療學與臨床風險管理《（Ther Clin Risk Manag）》（2007）6: 1153- 1163）論述了超重或肥胖與非酒精性脂肪肝病之間的聯繫。經投予以治療非酒精性脂肪肝病之藥劑包含抗氧化劑（例如，維生素E及維生素C）、胰島素敏化劑（二甲雙胍、吡格列酮、羅格列酮及甜菜鹼）、保肝藥及脂質降低劑。

【0086】 骨骼病症及病狀，諸如背痛及負重關節之骨關節炎，與超重或肥胖有關，van Saase（《風濕病學雜誌（J Rheumatol）》（1988）15(7): 1152-

1158) 論述了超重或肥胖與或負重關節之骨關節炎之間的聯繫。經投予以治療負重關節之骨關節炎之藥劑包含乙醯胺苯酚、非類固醇抗炎劑(例如, 布洛芬、依託度酸、奧沙普嗪、萘普生、雙氯芬酸及萘丁美酮)、COX-2抑制劑(例如塞內昔布)、類固醇, 補充劑(例如, 葡糖胺及硫酸軟骨素)及人工關節液。

【0087】 代謝紊亂及病症, 例如, 普拉德-威利症候群(Prader-Willi Syndrome)及多囊性卵巢症候群, 與超重或肥胖有關。Cassidy(《醫學遺傳學雜誌(Journal of Medical Genetics)》(1997) 34:917-923)論述了超重或肥胖與普拉德-威利症候群之間的聯繫。用於治療普拉德-威利症候群的藥劑包含人類生長激素(HGH)、促生長激素及體重減輕劑(例如, 羅氏鮮、諾美婷、甲基安非他明、酚特明、苯丁胺、安非他酮、安非拉酮、苯二甲嗎啉、苯齊非他明及妥泰)。

【0088】 Hoeger(《北美臨床婦產科(Obstetrics and Gynecology Clinics of North America)》(2001) 28(1):85-97)論述了超重或肥胖與多囊性卵巢症候群之間的聯繫。經投予以治療多囊性卵巢症候群之藥劑包含胰島素敏化劑、合成雌激素與孕酮之組合、螺內酯、依氟鳥胺酸及克羅米芬。生殖病症及病狀, 諸如性功能障礙、勃起功能障礙、不孕症、產科併發症及胚胎異常, 與超重或肥胖有關。Larsen等人(《國際肥胖症雜誌(倫敦)(Int J Obes (Lond))》(2007) 8: 1189-1198)論述了超重或肥胖與性功能障礙之間的聯繫。Chung等人(《歐洲泌尿學(Eur Urol)》(1999) 36(1):68-70)論述了超重或肥胖與勃起功能障礙之間的聯繫。經投予以治療勃起功能障礙之藥劑包含磷酸二酯酶抑制劑(例如, 他達拉非、檸檬酸西地那非及伐地那非)、前列腺素E類似物(例如, 前列地爾)、生物鹼(例如, 育亨賓)及睪固酮。Pasquali等人(《人類生殖(Hum Reprod)》(1997) 1:82-87)論述了超重或肥胖與不孕症之間的聯繫。

經投予以治療不孕症之藥劑包含克羅米酚、檸檬酸克羅米酚、溴麥角環肽、促性腺激素釋放激素（GnRH）、GnRH促效劑、GnRH拮抗劑、他莫昔芬/諾瓦得士、促性腺激素、人絨毛膜促性腺激素（HCG）、人絕經促性腺激素（HmG）、孕酮、重組濾泡刺激激素（FSH）、尿促卵泡素、肝素、促濾泡素 α 及促濾泡素 β 。

【0089】 Weiss等人（《美國婦產科雜誌（American Journal of Obstetrics and Gynecology）》（2004）190(4): 1091-1097）論述了超重或肥胖與產科併發症之間的聯繫。經投予以治療產科併發症之藥劑包含鹽酸布比卡因、地諾前列酮PGE2、嘜啞HC1、鐵-葉酸-500/益補力-葉酸-500、嘜啞、順丁烯二酸甲基麥角新鹼、羅比卡因HC1、納布啡HC1、氧嗎啡酮HC1、催產素、地諾前列酮、利托君、氫溴酸東莨菪鹼、檸檬酸舒芬太尼及催產劑。

【0090】 精神病症及病狀，例如體重相關抑鬱及焦慮，與超重或肥胖有關。Dixson等人（《內科學文獻集（Arch Intern Med）》（2003）163:2058-2065）論述了超重或肥胖與抑鬱之間的聯繫。經投予以治療抑鬱之藥劑包含血清素再吸收抑制劑（例如，氟西汀、草酸依西普蘭、西它普蘭、帕羅西汀、舍曲林及文拉法辛）；三環抗抑鬱劑（例如，阿米曲替林、阿莫沙平、氯米帕明、地昔帕明、鹽酸度硫平、多塞平、丙咪嗪、伊普叻啉、洛夫帕明、去甲替林、奧匹哌醇、普羅替林及曲米帕明）；單胺氧化酶抑制劑（例如，異卡波肼、嗎氯貝胺、苯乙肼、反苯環丙胺、司來吉蘭、雷沙吉蘭、尼阿拉米、異丙菸肼、異丙氯肼、托洛沙酮、利奈唑胺、二氧烯醇酯卡瓦吡喃酮去甲氧基羊高寧及右旋安非他明）；精神興奮劑（例如，安非他明、甲基安非他明、哌醋甲酯及檳榔鹼）；抗精神病劑（例如，丁醯苯、吩噻嗪、噻噸、氯氮平、奧氮平、利培酮、喹硫平、齊拉西酮、胺磺必利、帕潘立酮、氟西汀、四苯納嗪及大麻二酚）；及情緒穩定劑（例如，碳酸鋰、丙戊酸、雙丙戊酸鈉、丙戊酸

鈉、拉莫三嗪、卡馬西平、加巴噴丁、奧卡西平及托吡酯)。

【0091】 Simon等人(《普通精神病學文獻集(Archives of General Psychiatry)》(2006) 63(7):824-830)論述了超重或肥胖與焦慮之間的聯繫。經投予以治療焦慮之藥劑包含血清素再吸收抑制劑、情緒穩定劑、苯并二氮呋(例如阿普唑侖、氯硝西泮、安定及勞拉西泮)、三環抗抑鬱劑、單胺氧化酶抑制劑及 β -阻斷劑。

【0092】 本發明之另一實施例提供促進且維持個體體重減輕之方法，其涉及向個體投予一定量之可有效使個體體重減輕之所揭示之肽調配物；及投予治療有效量之不同體重減輕劑，以維持個體體重減輕。體重減輕劑包含血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑；去甲腎上腺素再吸收抑制劑；選擇性血清素再吸收抑制劑；及腸道脂肪酶抑制劑。特定之體重減輕劑包含羅氏鮮、諾美婷、甲基安非他明、酚特明、苯丁胺、安非他酮、安非拉酮、苯二甲嗎啉、苯齊非他明、溴麥角環肽、氯卡色林、托吡酯，或起作用以藉由以下方式調節食物攝入之藥劑：阻斷胃內激素作用、抑制二酰甘油酰基轉移酶1 (DGAT1)活性、抑制硬脂酰基CoA去飽和酶1 (SCD1)活性、抑制神經肽Y受體1功能、活化神經肽Y受體2或4功能或抑制鈉-葡萄糖共轉運體1或2之活性。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0093】 在本文及/或以引用之方式併入本文中之在2018年_____公開為WO 2018/_____, 在2017年9月27日申請之國際專利申請案第PCT/US2017/053597號中所呈現的資料展現本發明所揭示之肽降低脂肪細胞中自由脂肪酸含量的能力，且支持使用此類肽用於降低有需要之哺乳動物的體重、血糖含量及/或脂肪量。所呈現之資料亦展現此類肽在血漿中的穩定性，且支持其作為適於投予哺乳動物之治療性肽的用途。因此，本發明提供治療與體重、血糖含量及脂肪量相關疾病，例如代謝疾病，包含肥胖症、脂肪肝病及糖

尿病之方法。

【0094】 不受特定理論的束縛，用肽處理脂肪細胞後，細胞培養基中之自由脂肪酸（FFA）指示調節涉及脂質或脂肪酸含量之細胞調節的路徑。培養基中脂肪酸含量之降低可內由數個過程引起，包含但不限於抑制信號傳導路徑、細胞脂肪生成減少、脂肪分解減少或脂肪酸氧化增加。對自由脂肪酸淨濃度有影響之肽具有治療代謝障礙的潛在效用。本發明因此提供調節有需要個體之脂肪酸代謝的方法，包括向個體投予呈可有效調節脂肪酸代謝之量的本發明肽調配物。在例示性實施例中，所述方法係在有需要之個體中增加脂肪酸代謝的方法。本發明亦提供調節細胞中脂肪酸代謝之方法，包括使細胞與呈可有效調節脂肪酸代謝之量的如本文所述調配之肽接觸。在例示性實施例中，所述方法係增加細胞中脂肪酸代謝之方法。

【0095】 脂質營養不良係特徵在於脂肪組織（體脂肪）自各種身體區選擇性喪失及/或其他區域中過量脂肪累積之病症的通用名。脂肪自一個區域，諸如面部局部損失被稱作脂萎縮。脂肪損失之程度可在身體一部分上之極小區域至幾乎完全沒有來自整個身體的脂肪組織範圍內。此外，患者可能患有嚴重代謝併發症或僅具有美容問題。與嚴重脂肪損失相關聯之脂質營養不良可能促成與胰島素抗性相關的代謝併發症，諸如糖尿病、高含量之血清三酸甘油酯及脂肪肝（肝脂肪變性）。脂質營養不良可以係先天性（例如家族性部分脂質營養不良或貝-賽症候群（Berardinelli-Seip syndrome））或獲得性的（例如與各種類型之疾病或藥物相關）。獲得性脂質營養不良係由藥物、自體免疫機制引起，或可以係特發性的。獲得性脂質營養不良包含可由高活性抗反轉錄病毒療法（HAART）誘導之HIV感染患者之脂質營養不良（LD-HIV）、獲得性全身性脂質營養不良（AGL）、獲得性部分脂質營養不良（APL）及局部脂質營養不良。獲得性脂質營養不良不具有直接遺傳基礎。根據一些實施例，本發明提供

用於減少、改善或預防脂質營養不良之方法。

【0096】 肽調配物適用於治療由葡萄糖、反應性含氧物種（ROS）及/或自由脂肪酸（FFA）之異常血液含量表明之不平衡代謝狀態相關聯的病狀。有利代謝狀態定義為平衡能量恆定，其特徵在於葡萄糖、ROS及FFA之血液含量等效於健康個體之彼等（在健康人群之平均含量的範圍內）。因此，如本文所使用之不利代謝狀態係指葡萄糖、ROS及/或FFA之血液含量異常，亦即與健康對照個體體內各別含量相比顯著改變（例如，如由醫師或熟習此項技術者評估）。在一些實施例中，術語不利代謝狀態係指葡萄糖、ROS及/或FFA之血液含量與健康對照個體體內各別含量相比顯著提高（例如，如由醫師或熟習此項技術者評估）。不利代謝狀態可能由異常代謝引起，其可能涉及葡萄糖（碳水化合物）及/或脂肪酸氧化路徑。當涉及脂肪酸氧化路徑畸變時，不利代謝狀態典型地由與健康對照個體相比顯著提高之ROS血液含量，及/或異常FFA血液含量表明。此等畸變亦可由氧化低密度脂蛋白（LDL）之血液含量升高表明。當涉及葡萄糖代謝畸變時，與健康對照個體相比，葡萄糖血液含量典型地顯著提高。如本文所使用，若血糖含量顯著提高伴有異常血液ROS及/或FFA值，則具有不超過不平衡血糖控制閾值之所述血糖含量顯著提高的患者將被定義為具有不利代謝狀態，如本文所述。如此項技術中已知，藉由考慮能量攝入及各種能量消耗及利用參數，所述醫師或熟習此項技術者亦可評估不平衡代謝狀態。例如（但不限於）可評估細胞層次之參數，諸如細胞（例如血小板）ATP產生及細胞氧化，及全身層次之參數，諸如呼吸商（RQ），以確定個體之代謝狀態。舉例而言，藉由比較健康及患病患者之間的此類參數的相對比率，熟習此項技術者可評估與健康對照相比之個體的代謝狀態。在罹患慢性代謝及/或炎性病症之患者中可發現不利代謝狀態，所述慢性代謝及/或炎性病症未經適合治療方案充分治療或平衡。

【0097】 本發明因此提供治療有需要個體之代謝疾病的方法，其包括向個體投予呈可有效治療代謝疾病之量的本發明肽調配物。

【0098】 術語「代謝疾病」或「代謝病症」係指一組已鑑別之病症，其中存在代謝錯誤、代謝不平衡或次佳代謝，其可涉及葡萄糖（碳水化合物）、脂肪酸及/或蛋白質氧化路徑。因此，當不平衡時，此等病症典型地由不利代謝狀態表明，不利代謝狀態之特徵在於與健康對照個體之各別含量相比，葡萄糖、ROS及/或FFA之血液含量異常，如本文所述。此類病症包含但不限於糖尿病及與營養或內分泌不平衡相關聯之病症。

【0099】 不利代謝狀態，亦可作為如慢性炎性病症之結果出現，其中非消滅、不平衡炎性過程伴有由與健康對照個體之各別含量相比，葡萄糖、ROS及/或FFA之異常血液含量表明的次級代謝併發症。此類病症之非限制性實例係敗血症及自體免疫疾病。

【0100】 X症候群（或代謝症候群）表示一組與腹部脂肪累積相關聯之體徵及症狀。此形式之脂肪分佈在中年男性中很常見，且通常以壺形腹或大肚子形式可見。X症候群之特徵在於數種病症，包含痛風、葡萄糖代謝受損（對糖尿病之易感性增加）、血壓升高及血液膽固醇含量升高。X症候群患者患心臟病之風險很高。美國臨床內分泌學家協會（American Association of Clinical Endocrinologists）將X症候群定義為血清或血漿胰島素/葡萄糖含量比率、脂質、尿酸含量、血管生理學及凝血因子不平衡之代謝異常的群集。因此，如本文所使用之術語「症候群X」係指特徵在於至少兩種以下陽性診斷之病狀：非胰島素依賴性糖尿病、血壓超過視為正常之水準、胰島素含量超過視為正常之含量、血脂異常及肥胖症。

【0101】 本發明之肽調配物可適用於以下代謝疾病：

（a）預防及/或治療所有形式之糖尿病，諸如高血糖症、第2型糖尿病、葡

葡萄糖耐量異常、第1型糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、MODY（年輕起病成人型糖尿病）、妊娠期糖尿病及/或減少HbA1c；

（b）延緩或預防糖尿病疾病進展，諸如第2型糖尿病之進展、延緩葡萄糖耐受性異常（IGT）進展為需要胰島素之第2型糖尿病、延緩或預防胰島素抗性及/或延緩不需要胰島素之2型糖尿病進展為需要胰島素之2型糖尿病；

（c）改善 β -細胞功能，諸如減少 β -細胞凋亡、增加 β -細胞功能及/或 β -細胞塊及/或恢復對 β -細胞之葡萄糖敏感性；

（d）預防及/或治療認知病症及/或神經退化性病症，諸如阿茲海默症、帕金森氏病及/或多發性硬化症；

（e）預防及/或治療飲食障礙（諸如肥胖症），例如藉由減少食物攝入、減輕體重、抑制食慾、誘發飽腹感；治療或預防由投予抗精神病藥或類固醇誘發之暴食症、神經性貪食症及/或肥胖症；減少胃運動；延緩胃排空；增加軀體移動；及/或預防及/或治療肥胖症之共病，諸如骨關節炎及/或尿失禁；

（f）預防及/或治療糖尿病併發症，諸如血管病；神經病變，包含周邊神經病變；腎病；及/或視網膜病變；

（g）改良脂質參數，諸如預防及/或治療血脂異常、降低總血清脂質；增加HDL；降低低密度LDL；降低VLDL；降低三酸甘油酯；降低膽固醇；降低人體中之脂蛋白a（Lp(a））之血漿含量；抑制試管內及/或活體內載脂蛋白a（apo(a））之產生；

（h）預防及/或治療心血管疾病，諸如症候群X、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、冠心病、再灌注損傷、中風、低氧症、大腦缺血、早期心肌或早期心血管疾病、左心室肥大、冠狀動脈疾病、高血壓、原發性高血壓、急性高血壓急症、心肌病、心功能不全、運動不耐、急性及/或慢性心臟衰竭、心律不整、心律失常、暈厥、心絞痛、心臟旁路及/或血管內支架再閉塞、間歇性跛行（閉塞

性動脈粥樣硬化)、舒張功能障礙及/或收縮功能障礙;及/或血壓降低,諸如收縮壓降低;

(i) 預防及/或治療胃腸疾病,諸如發炎性腸病、短腸症候群或克羅恩氏病(Crohn's disease)或結腸炎;消化不良及/或胃潰瘍;及/或炎症,諸如牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎及/或全身性紅斑狼瘡;

(j) 預防及/或治療危重病,諸如治療危重病患者、危重病多發性腎病(CIPNP)患者及/或潛在CIPNP患者;預防罹患危重病或CIPNP;預防、治療及/或治癒患者之全身炎症反應症候群(SIRS);預防或減小患者在住院治療期間罹患菌血症、敗血症及/或敗血性休克之或然性;及/或使患有急性病之重症監護病房患者之血糖、胰島素平衡及視情況存在之代謝穩定化;

(k) 預防及/或治療多囊性卵巢症候群(PCOS);

(l) 預防及/或治療腦部疾病,諸如大腦缺血、大腦出血及/或創傷性腦損傷;

(m) 預防及/或治療睡眠呼吸中止;

(n) 預防及/或治療濫用,諸如酒精濫用及/或藥物濫用;

(o) 預防或治療脂肪肝病狀,包含但不限於脂肪肝病(FLD)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH);

(p) 治療胞內反應性含氧物種(ROS)之產生;及/或

(q) 治療與胰島素抗性相關之病症。

【0102】 在其他實施例中,本文提供藉由向需要治療之患者投予有效量之肽調配物用於治療糖尿病及/或糖尿病相關併發症的方法。有利地,用於根據本文所提供之方法治療糖尿病及/或相關併發症的肽具有針對胰腺 β 細胞之抗細胞凋亡活性及/或刺激胰腺 β 細胞增生,使得投予肽增加產生胰島素之 β 細胞的數目及由患者產生之胰島素的含量。

【0103】 本發明亦提供治療有需要個體之肝病的方法，包括向個體投予呈可有效治療肝病之量的本發明肽調配物。

【0104】 在一些實施例中，疾病或醫學病狀係非酒精性脂肪肝病（NAFLD）。NAFLD係指在單純性脂肪肝（脂肪變性）至非酒精性脂肪變性肝炎（NASH）至肝硬化（肝臟不可逆、晚期癥痕形成）範圍內之廣泛的肝病。NAFLD之所有階段共同具有肝臟細胞（肝細胞）之脂肪累積（脂肪浸潤）。單純性脂肪肝係肝細胞中某一類型脂肪，三酸甘油酯之異常累積，未伴有炎症或癥痕形成。在NASH中，脂肪累積與肝臟不同程度之炎症（肝炎）及癥痕形成（纖維化）有關。炎性細胞會破壞肝細胞（肝細胞壞死）。在術語「脂肪變性肝炎」及「脂肪壞死」中，脂肪係指脂肪浸潤，肝炎係指肝臟中之炎症，且壞死係指受破壞之肝細胞。NASH最終可導致肝臟癥痕形成（纖維化），且隨後導致不可逆、晚期癥痕形成（肝硬化）。由NASH引起之肝硬化係NAFLD系列中最後且最嚴重之階段。（Mendler, Michel, 「脂肪肝：非酒精性脂肪肝病（NAFLD）及非酒精性脂肪變性肝炎（NASH）（Fatty Liver: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)」 Schoenfield, Leslie J.編, MedicineNet.com, 2005年8月29日）。

【0105】 酒精性肝病或酒誘導之肝病涵蓋與過量飲酒相關或由其引起之三種病理學上相異的肝病：脂肪肝（脂肪變性）、慢性或急性肝炎及肝硬化。酒精性肝炎可在以下範圍內：輕度肝炎，其中異常實驗室測試係疾病之唯一指征，至嚴重肝功能障礙，其伴有併發症，諸如黃疸（由膽紅素瀦留引起之黃皮膚）、肝性腦病（由肝功能衰竭引起之神經功能障礙）、腹水（腹部流體積聚）、食管靜脈曲張出血（食道中之靜脈曲張）、血液凝固異常及昏迷。組織學上，酒精性肝炎具有肝細胞腫脹變性之特徵外觀、嗜中性球及有時馬洛里小體（Mallory bodies）炎症（細胞中間絲蛋白之異常聚集）。肝硬化之解剖學特

徵係肝臟中分佈廣泛的結節以及纖維化。（Worman, Howard J., 「酒精性肝病（Alcoholic Liver Disease）」，哥倫比亞大學醫學中心（Columbia University Medical Center）網站）。

【0106】 不受任何特定理論束縛，本文所述之肽適用於治療酒精性肝病、NAFLD或其任何階段，包含例如脂肪變性、脂肪變性肝炎、肝炎、肝性炎症、NASH、肝硬化或其併發症。因此，本發明提供預防或治療個體之酒精性肝病、NAFLD或其任何階段的方法，其包括向個體提供呈可有效預防或治療酒精性肝病、NAFLD或其階段之量的本文所述的肽調配物。此等治療方法包含減少以下中之一個、兩個、三個或更多個：肝臟脂肪含量；肝硬化之發病或進展；肝細胞癌之發病；炎症徵象，例如肝酶含量異常（例如，天冬胺酸轉胺酶AST及/或丙胺酸轉胺酶ALT，或LDH）；血清鐵蛋白升高；血清膽紅素升高及/或纖維化徵象，例如TGF- β 含量升高。在例示性實施例中，肽調配物用於治療已進展超過單純性脂肪肝（脂肪變性）且展現炎症或肝炎徵象之患者。此類方法可引起例如AST及/或ALT含量降低。

【0107】 在一些實施例中，肽具有抗癌活性。舉例而言，在一些實施例中，肽具有針對癌細胞，諸如（但不限於）前列腺癌細胞及/或乳腺癌細胞之促細胞凋亡活性。在其他實施例中，肽具有針對癌細胞，諸如（但不限於）前列腺癌細胞及/或乳腺癌細胞之抗增生活性。

【0108】 本發明亦提供治療有需要個體之癌症的方法，包括向個體投予呈可有效治療癌症之量的本發明肽調配物。本發明亦包含治療癌症之方法，包括向需要治療之個體投予有效量之肽調配物。本文所提供之肽發揮多種抗癌作用，且可用於治療廣泛範圍之癌症及其他增生性病變。本文所提供之肽可具有多種抗癌活性，諸如（且不限於）誘導癌細胞之細胞凋亡、抑制腫瘤血管生成、抑制腫瘤轉移、調節細胞循環、抑制癌細胞增生、促進癌細胞分化、抑制

反應性含氧物種產生及/或保護免受反應性含氧物種影響，及增強抗逆性。「癌症」一般係指特徵為不可控異常細胞生長及增生之疾病。「腫瘤」或「贅瘤」係由過度、不可控及進行性細胞分裂產生之異常組織塊。本文所述之方法適用於治療任何類型之癌症及增生性病征，包含但不限于癌、肉瘤、軟組織肉瘤、淋巴瘤、血液癌症、白血病、生殖細胞腫瘤及無實體腫瘤之癌症（例如，造血系統癌症）。在各種實施例中，肽可用於治療源自及/或影響任何組織之癌症及/或腫瘤，包含但不限于肺、乳、上皮、大腸、直腸、睪丸、膀胱、甲狀腺、膽囊、膽管、膽道、攝護腺、結腸、胃、食道、胰腺、肝臟、腎臟、子宮、子宮頸、卵巢及腦組織。可用肽治療之特定癌症的非限制性實例包含但不限于急性淋巴母細胞白血病、急性類骨髓球性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、腎上腺皮質癌、AIDS相關淋巴瘤、肛門癌、星形細胞瘤、腦基底細胞癌、膽管癌、肝外膀胱癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤/惡性纖維組織細胞瘤、腦幹神經膠瘤、腦腫瘤、腦幹神經膠瘤、腦星形細胞瘤/惡性神經膠瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、幕上原始神經外胚層瘤、視覺路徑及下丘腦神經膠瘤、乳癌、男性支氣管腺瘤/類癌、勃奇氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、類癌、胃腸道原發灶不明癌中樞神經系統淋巴瘤、宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生病、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、蕁樣黴菌病及塞紮萊症候群（sezary syndrome）、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤因氏家族腫瘤（Ewing's family tumors）、生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、眼內黑素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌（gastric (stomach) cancer）、胃腸道類癌、卵巢妊娠、滋養細胞腫瘤、神經膠瘤、下丘腦皮膚癌（黑素瘤）、皮膚癌（非黑素瘤）、皮膚癌瘤、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、隱匿性原發性鱗狀頸癌、轉移性胃癌、胃癌、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂移行細胞癌、輸尿管滋養細胞

腫瘤、移行細胞癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、下丘腦神經膠瘤、外陰癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）、威耳姆士瘤（Wilms' tumor）、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞（肝臟）癌、霍奇金氏淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）、下咽癌、胰島細胞癌（內分泌胰腺）、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、腎臟（腎細胞）癌、腎癌、喉癌、毛狀細胞唇及口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞淋巴瘤、勃奇氏淋巴瘤、皮膚T細胞、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏骨/骨肉瘤神經管胚細胞瘤之惡性纖維組織細胞瘤、眼內（眼）梅克爾細胞癌、間皮瘤、惡性間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌伴隱匿性原發性多發性內分泌腫瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生疾病、骨髓性白血病、多發性骨髓增生病、慢性鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、胸膜肺母細胞瘤、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、松果體母細胞瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，癌症係攝護腺癌。

【0109】 在一些實施例中，根據本文所提供之方法投予肽調配物增強已建立之癌症療法的功效。在其他實施例中，根據本文所提供之方法投予肽調配物增強另一癌症療法（諸如放射或化學療法）之抗癌活性。在一些實施例中，本文提供用於誘導癌細胞及/或腫瘤細胞之細胞死亡的方法，所述方法包括以足以誘導癌細胞死亡及/或腫瘤細胞死亡之量投予本文所述之肽調配物。

【0110】 在一些實施例中，肽具有一或多種細胞保護性活性或細胞保護活性。舉例而言，在一些實施例中，所述肽能夠防止細胞損傷、改善細胞存活及/或增強對環境脅迫之抗性，諸如（但不限於）熱休克、去除血清、化學療法及/或放射。

【0111】 在一些實施例中，根據本文所提供之方法投予肽調配物降低已

建立之癌症療法的不利影響。

【0112】 更佳醫學用途包含治療或預防退化性病變，尤其神經退化病變，諸如阿茲海默症、帕金森氏病、亨廷頓氏病、失調（例如脊髓小腦失調）、甘乃迪病（Kennedy disease）、肌緊張性營養障礙、路易體失智症、多系統性萎縮、肌肉萎縮性側索硬化、原發性側索硬化、脊髓性肌萎縮、朊病毒相關疾病（例如庫-賈氏病（Creutzfeldt-Jacob disease））、多發性硬化、毛細管擴張、貝敦氏病（Batten disease）、皮質基底核退化症、皮質基底核退化症、脊髓亞急性聯合變性、脊髓癆、泰-薩克斯病（Tay-Sachs disease）、中毒性腦病、嬰幼兒雷夫蘇姆病（Refsum disease）、雷夫蘇姆病、神經性棘紅細胞增多症、尼曼-匹克二氏病（Niemann-Pick disease）、萊姆病（Lyme disease）、馬查多-約瑟夫二氏病（Machado-Joseph disease）、山多夫氏病（Sandhoff disease）、夏伊-德爾格二氏症候群（Shy-Drager syndrome）、顫抖刺蝟症候群、蛋白病、腦 β -類澱粉蛋白血管病、青光眼中視網膜神經節細胞變性、突觸核蛋白病、tau蛋白病、額顳葉變性（FTLD）、失智症、cadasil症候群、遺傳性腦出血伴類澱粉變性、亞歷山大病（Alexander disease）、脂肪病、家族性類澱粉變性神經病、老年系統性類澱粉變性、絲胺酸蛋白酶抑制蛋白病、AL（輕鏈）類澱粉變性（原發性系統性類澱粉變性）、AH（重鏈）類澱粉變性、AA（繼發性）類澱粉變性、主動脈內側類澱粉變性、ApoAI類澱粉變性、ApoAII類澱粉變性、ApoAIV類澱粉變性、芬蘭型家族性類澱粉變性（FAF）、溶菌酶類澱粉變性、血纖維蛋白原類澱粉變性、透析類澱粉變性、包涵體肌炎/肌病、白內障、伴有視紫紅質突變之視網膜色素變性、甲狀腺髓樣癌、心房類澱粉變性、垂體泌乳素瘤、遺傳性格子狀角膜變性、皮膚苔蘚類澱粉變性、馬洛里小體、角膜乳鐵傳遞蛋白類澱粉變性、肺泡蛋白沈積症、牙源性（賓德博格（Pindborg））腫瘤類澱粉蛋白、囊性纖維化、鐮狀細胞病或危

重病肌病（CIM）。不受特定理論限制，咸信本文所提供之肽具有一或多種能夠修復及/或防止神經細胞及/或其他細胞類型之神經變性損傷的活性。可根據本文所提供之方法治療的「神經退化性疾病」係例如由於神經元細胞死亡（細胞凋亡）導致神經元退化及/或損失之進行性疾病。神經退化性疾病之實例包含（但不限於）腦退化性疾病（例如，阿茲海默症（AD）、帕金森氏病、進行性核上麻痹，及亨廷頓氏病（HD）），及脊髓退化疾病/運動神經元退化疾病（例如，肌肉萎縮性側索硬化（ALS）、（SMA：韋-霍二氏病（Werdnig-Hoffmann disease）或庫-韋二氏症候群（Kugelberg-Welander syndrome））、脊髓小腦失調、延髓肌肉萎縮（BSMA；肯-奧-宋三氏症候群（Kennedy-Alter-Sung syndrome）））。「運動神經元退化疾病」係一種神經退化性疾病，其特徵在於控制體內運動之上下運動神經元的進行性逆行病症。在其他實施例中，肽及其組合物亦有效改善由運動神經元退化疾病引起之病狀，諸如肌肉萎縮、肌肉無力、延髓麻痹（面部、咽部及舌之肌肉萎縮或無力，以及由此引起之失語或吞咽困難）、肌肉束化及呼吸道病症。

【0113】 其他用途包含預防及治療與線粒體功能障礙相關聯之疾病或病狀。線粒體對於代謝過程而言至關重要，其涉及能量產生、程式性細胞死亡，及反應性含氧物種（ROS）的產生。傳統上，線粒體被視為「終端功能」細胞器，接收且處理大量細胞信號以調節能量產生及細胞死亡。肽及其醫藥調配物可用於治療具有許多代謝影響之各種年齡相關疾病。其亦具有影響，亦在試管內及活體內以各種方式測試以影響線粒體呼吸、葡萄糖運輸、葡萄糖利用、糖酵解、胰島素調節及細胞增殖/存活。線粒體功能障礙與以下相關聯但不限於以下：代謝障礙、神經退化性疾病、慢性炎性疾病及老化疾病。一些粒線體疾病係歸因於粒線體基因組中之突變或缺失。線粒體以比其宿主細胞更快之周轉率分裂及增殖，且其複製受核基因組之控制。若細胞中臨限值比例之粒線體有缺

陷，且若在組織內臨限值比例之此類細胞具有有缺陷之粒線體，則可產生組織或器官功能障礙之症狀。實際上任何組織均可受影響，且視不同組織所涉及之程度而定，可能存在各種各樣之症狀。除涉及遺傳缺陷粒線體之先天性病症之外，後天粒線體功能障礙引起疾病，尤其與老化相關聯之神經退化病症，如帕金森氏病、阿茲海默症及亨廷頓氏病。粒線體DNA中體細胞突變之發病率隨年齡按指數律成比例上升；呼吸鏈減弱普遍發現於老年人中。線粒體功能障礙亦涉及諸如與癲癇發作或缺血相關聯之激發毒性神經元損傷。與線粒體功能障礙相關聯之其他病症包含慢性炎性病症及代謝障礙。

【0114】 此外，調配物可用於與胰島素受體調節相關之病症，包含低血糖症、高胰島素血症、精神分裂症、額顳葉型癡呆症、格-巴二氏症候群（Guillain-Barré syndrome）、夏馬杜三氏症候群（Charcot-Marie-Tooth syndrome）、胰島素受體損傷、庫欣氏病（Cushing's disease）、矮妖精貌症候群、血色病、HIV感染、高血糖症、血液中脂肪酸或丙三醇含量升高、高三酸甘油酯血症、頭痛、胰高血糖素瘤、氣道分泌障礙、骨質疏鬆症、再狹窄、腎衰竭、充血性心力衰竭、肺水腫、大腸急躁症、急性冠狀動脈症候群、術後分解代謝變化、冬眠心肌、尿鈉排泄不足、尿鉀濃度過高、呼吸窘迫、腹瀉、術後傾倒症候群、危重病多發性神經病變（CIPN）、缺血後血流再灌注引起之器官組織損傷，及冠心病風險因素（CHDRF）症候群、周邊血管疾病、糖尿病神經病變、絲球體腎炎、腎絲球硬化症、腎病症候群、高血壓性腎硬化、膽石、膽囊炎、膽汁鬱積、骨癒合或再生、眼疾及糖尿病足潰瘍。

【0115】 可以根據一個實施例將本發明肽調配物作為套組之一部分提供。因此，在一些實施例中，提供用於向有需要之患者投予肽的套組，其中所述套組包括如本文所述之肽調配物。

【0116】 在一個實施例中，所述套組具備用於向患者投予組合物之裝

置，例如注射器針、筆裝置、噴射注射器或另一種無針注射器。套組可替代地或另外包含一或多個容器，例如，小瓶、管、瓶、輸液袋、單室或多室預填充注射器、藥筒、輸液泵（外部或可植入）、噴射注射器、預填充筆裝置及類似物，視情況含有凍乾形式之肽或水溶液中之肽。在一些實施例中，套組包括使用說明書。根據一個實施例，套組之裝置為氣霧劑分配裝置，其中組合物預先包裝在氣霧劑裝置內。在另一實施例中，套組包括注射器及針，且在一個實施例中，無菌組合物預先包裝在注射器內。

【0117】 在例示性實施例中，預裝填注射器或筆裝置可含有凍乾形式之調配物（其在投予之前必需例如用注射用水溶解）或含水形式之調配物。所述注射器或筆裝置通常係僅供單次使用之拋棄式物品，且可具有在0.1與20 ml之間的容積。然而，注射器或筆裝置亦可為多次使用或多劑量注射器或筆。所述小瓶亦可含有凍乾形式或含水形式之調配物，且可充當單次或多次使用裝置。作為多次使用裝置，所述小瓶可具有更大的容積。所述輸液袋通常含有含水形式之調配物，且可具有20與5000 ml之間的容積。

【0118】 醫藥調配物典型地適於非經腸投予。如本文所使用，醫藥組合物之「非經腸投予」包含以物理突破個體之組織及醫藥組合物經由突破所述組織投予為特徵，從而一般直接投予血流、肌肉或內部器官中的任何投藥途徑。非經腸投予因此包含但不限於藉由注射組合物、藉由經由手術切口施用組合物、藉由經由組織穿透性非手術傷口施用組合物及類似方式來投予醫藥組合物。特定言之，預期非經腸投予包含但不限於皮下注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射、靜脈注射、動脈內注射、鞘內注射、室內注射、尿道內注射、顱內注射、滑膜內注射或輸注；或腎臟透析輸注技術。

【0119】 在各種實施例中，所述肽的醫藥組合物可按以下方式向個體全身投予：經口或經由靜脈注射、肌肉內注射、皮下注射、腹腔內注射、眼內注

射、玻璃體內注射（例如，注射至玻璃體液中）、經皮注射、動脈內注射、胸骨內注射、鞘內注射、室內注射、尿道內注射、顱內注射、滑膜內注射或經由輸注。在各種實施例中，醫藥組合物可經由以下向個體全身投予：肌肉內注射、皮下注射、經皮注射、胸骨內注射、尿道內注射、顱內注射或滑膜內注射。醫藥組合物較佳含有至少一種自然界中未發現之組分。

【0120】 此類調配物可以適於以快速注射投予或連續投予之形式製備、包裝或銷售。可注射調配物可以單位劑型製備、包裝或銷售，諸如在安瓿中或含有防腐劑之多劑量容器中。用於非經腸投予的調配物包含但不限於於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液、乳液、糊劑及其類似物。此類調配物可進一步包括一或多種另外的成分，包含但不限於懸浮劑、穩定劑或分散劑。在用於非經腸投予之調配物的一個實施例中，活性成分以乾燥（亦即粉末或顆粒狀）形式提供，用於在非經腸投予重組組合物之前用適合媒劑（例如無菌無熱原水）重組。例示性非經腸投予形式包含無菌水溶液，例如丙二醇或右旋糖水溶液中之溶液或懸浮液。必要時，此類劑型可經適當緩衝。適用之其他可非經腸投予之調配物包含包括微晶形式或脂質體製備物中之活性成分的彼等物。用於非經腸投予之調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放型。調節釋放調配物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。

【0121】 本發明包含用於經皮或局部遞送，以在施用點局部起作用，或一旦進入身體之血液循環，則全身起作用之組合物及方法。在此等系統中，可藉由諸如直接局部施用呈軟膏或類似物形式物質或藥物的技術來實現遞送，或藉由貼劑與容納藥物（或其他物質）之儲庫或類似物之黏著，且以時間控制之方式將其釋放至皮膚來實現遞送。調配物可包含無菌水性或非水性溶液、懸浮液及乳液，其在某些實施例中可與個體之血液等張。非水溶劑之實例係聚丙二醇、聚乙二醇、植物油（諸如橄欖油、芝麻油、椰子油、花生油（arachis

oil/peanut oil))、礦物油、有機酯（諸如油酸乙酯），或不揮發性油（包含合成單酸甘油酯或二酸甘油酯）。含水溶劑包含水、醇/水溶液、乳液或懸浮液，包含鹽水及緩衝介質。非經腸媒劑包含氯化鈉溶液、1,3-丁二醇、林格氏右旋糖（Ringer's dextrose），右旋糖及氯化鈉、乳酸化林格氏液或不揮發性油。靜脈內媒劑包含流體及營養補充劑、電解質補充劑（諸如基於林格氏右旋糖之彼等電解質補充劑）及其類似物。亦可存在防腐劑及其他添加劑，諸如（例如）抗菌劑、抗氧化劑、螯合劑及惰性氣體及其類似物。

【0122】 舉例而言，在一個實施例中，無菌可注射溶液可藉由視需要將所需量之肽與以上所列舉之成分中之一者或組合併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。一般而言，分散液藉由將活性肽併入含有鹼性分散介質及來自以上所列舉之成分的所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，諸如真空乾燥及冷凍乾燥之製備方法自其先前經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任何其他所需成分之散劑。溶液之適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包含延遲吸收劑（例如單硬脂酸鹽及明膠）來達成。在各種實施例中，可注射組合物將使用市售拋棄式可注射裝置投予。

【0123】 非經腸調配物可存在於單位劑量或多劑量密封容器（例如安瓿及小瓶）中，且可在冷凍乾燥（凍乾）條件下儲存，僅需要在即將使用之前添加用於注射之無菌液體賦形劑，例如水。可自此項技術中已知種類之無菌散劑、顆粒劑及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。可注射調配物係根據本發明。對於可注射組合物之有效藥物賦形劑的需求為本領域中一般熟習此項技術者所熟知（參見例如《製藥學及藥劑學實踐 (Pharmaceutics and Pharmacy Practice) 》, J. B. Lippincott Company, 賓夕法尼亞州費城 (Philadelphia, Pa.) ,

Banker及Chalmers編, 第238-250頁(1982), 及《ASHP可注射藥物手冊 (ASHP Handbook on Injectable Drugs) 》, Toissel, 第4版, 第622-630頁(1986))。

【0124】 另外，本發明之肽調配物可藉由與各種基質（諸如乳化基質或水溶性基質）混合而製成用於直腸投予之栓劑。適用於經陰道投予之調配物可以子宮托、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物形式呈現，除了含有活性成分以外，亦含有此項技術中已知為適當之此類載劑。

【0125】 以下實例僅為說明本發明而給出，且不得以任何方式限制其範疇。在詳細描述實驗及其結果之前，提及所述實驗係用醫藥調配物進行，其中活性成分為MOTS-c類似物肽。由於共有概念之肽的結構相似性，熟習此項技術者應理解，本文中所獲得之結果可直接轉移至包括類似肽之醫藥調配物。

實例

實例1-溶解度篩選

【0126】 肽，RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）、乙酸鹽用標準調配物及濃度之混合物評估。藉由自40 mg/mL連續稀釋製備具有12.5 mg/mL肽濃度之調配物。組分描述於表1中。

表 1			
編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
1	N/A	N/A	10%聚山梨醇酯80
2	N/A	N/A	0.75%異白胺酸
3	N/A	N/A	1 mM MgCl ₂
4	N/A	N/A	2.5% 2-羥丙基-β-環糊精
5	100 mM乙酸鹽	N/A	N/A
6	10 mM乙酸鹽	10%山梨醇	N/A
7	N/A	N/A	30%乙醇
8	N/A	N/A	60% PEG
9	N/A	N/A	0.1% SDS
10	N/A	N/A	2%精胺酸

【0127】 測試標準調配物及濃度之混合物在各種肽濃度及儲存溫度下的穩定性。結果包含於表2中。帶星號之結果表明樣品在狀態檢查前培育超過16小時。所有調配物在24小時內沈澱或膠凝，尤其在較高濃度下。但是，選擇了

五個選項用於進一步測試。

表 2

編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
1	12.5	25°C	4.5小時後略混濁，膠凝≤24小時
	40		2.3小時後膠凝
	60		3小時後膠凝
	12.5	40°C	50分鐘時混濁，膠凝≤24小時
	40		20分鐘後膠凝
	60		20分鐘後膠凝
2	12.5	25°C	膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	60		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	膠凝≤20分鐘
	40		膠凝≤20分鐘
	60		膠凝≤20分鐘
3	12.5	25°C	混濁，1.5小時後膠凝
	40		混濁，黏稠，1.5小時後膠凝
	12.5	40°C	1.5小時後膠凝
	40		1.5小時後膠凝
4	12.5	25°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	60		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	60		*膠凝≤24小時
5	12.5	25°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
6	12.5	25°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
7	40	25°C	立即膠凝
	40	40°C	立即膠凝
8	40	25°C	立即膠凝
	40	40°C	立即膠凝
9	40	25°C	沈澱
	40	40°C	沈澱
10	40	25°C	沈澱
	40	40°C	沈澱

實例2

【0128】 選擇組分1、2、4、5及6用於進一步測試。假設在較高肽濃度下之凝膠形成產生潛在成核位點，其在稀釋至較低濃度期間持續存在且在較低濃度調配物中誘導凝膠形成。為了降低凝膠形成之或然性，分別製備第2篩之不同調配物濃度（5 mg/ml、12.5 mg/ml及20 mg/ml）（並非藉由連續稀釋進行）。調配物描述於表3中，且結果提供於表4中。

表 3

編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
1	N/A	N/A	10%聚山梨醇酯80
2	N/A	N/A	0.75%異白胺酸
4	N/A	N/A	2.5% 2-羥丙基-β環糊精
5	100 mM乙酸鹽	N/A	N/A
6	10 mM乙酸鹽	10%山梨醇	N/A

表 4

編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
1	5	5°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5	25°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為混濁液體
	20		混濁白色凝膠≤21小時
	5	40°C	6天時為混濁液體
	12.5		半膠凝≤6天
	20		混濁白色凝膠≤1小時
2	5	5°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5	25°C	混濁白色凝膠≤21小時
	12.5		混濁白色凝膠≤1.5小時
	20		澄清凝膠≤1.5小時
	5	40°C	半膠凝≤6天
	12.5		混濁白色凝膠≤1小時
	20		混濁白色凝膠≤30分鐘
4	5	5°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5	25°C	混濁白色凝膠≤5天
	12.5		混濁白色凝膠≤21小時
	20		澄清凝膠≤2小時
	5	40°C	半膠凝≤6天

5	12.5	5°C	具有纖維之混濁白色凝膠≤21小時
	20		混濁白色凝膠≤1小時
	5		6天時為澄清液體
	12.5	25°C	6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5		6天時為澄清液體
	12.5	40°C	混濁白色凝膠≤5天
	20		混濁白色凝膠≤21小時
	5		半膠凝≤48小時； 6天時為澄清液體
6	12.5	5°C	混濁白色凝膠≤21小時
	20		混濁白色凝膠≤4小時
	5		6天時為澄清液體
	12.5	25°C	6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5		6天時為澄清液體
	12.5	40°C	6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5		6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		46小時時為澄清凝膠

實例3

【0129】 如表5中所描述來製備其他調配物。分別製備肽濃度（RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）乙酸鹽，12.5及25 mg/ml）（並非藉由連續稀釋進行）。結果報告於表6中。

表 5

編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
11	100 mM L-甘胺酸	N/A	N/A
12	N/A	N/A	10%丙三醇
13	N/A	N/A	10% PEG

表 6

編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
11	12.5	25°C	膠凝≤90分鐘
	25		膠凝≤90分鐘
12	12.5	25°C	膠凝≤90分鐘
	25		膠凝≤90分鐘
13	12.5	25°C	膠凝≤90分鐘
	25		膠凝≤90分鐘

實例4

【0130】 如表7如中所描述來製備含麩胺酸之調配物。分別製備肽濃度（RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）乙酸鹽，12.5及25 mg/ml）（並非藉由連續稀釋進行）。結果報告於表8中。50 mM麩胺酸係肽之有效增溶劑。所有其他液體調配物在室溫下在24小時內沈澱或膠凝，尤其在較高濃度（40 mg/mL）下。50 mM麩胺酸中之50 mg/mL肽在室溫下保持穩定6天。將此增溶劑凍乾以評估高濃度（≥50 mg/mL）可行性。

表 7			
編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
14	N/A	N/A	50 mM麩胺酸
15	10 mM組胺酸	N/A	50 mM麩胺酸

表 8			
編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
14	5	5°C	澄清液體
	50		混濁液體≤6天
	5	25°C	澄清液體≤6天
	50		混濁液體≤4天；黏稠液體≥4天；混濁凝膠≤6天
	5	40°C	澄清液體≤6天
	50		黏稠液體<24小時；混濁黏稠液體≥24小時；混濁凝膠≤4天
15	5	5°C	澄清液體≤6天
	5	25°C	澄清液體≤6天
	5	40°C	澄清液體≤6天

實例5

【0131】 如表9中所描述測試含麩胺酸之調配物RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）乙酸鹽。在水中用渦旋及37°C下加熱製備50 mM（pH=3）之麩胺酸溶液。分別製備肽濃度（12.5及25 mg/ml）。在15 ml錐形管中製備約1 ml（取決於實際肽量）調配物，隨後轉移900 μL至1.7 ml微量離心管。在約50 mM L-麩胺酸中含有25 mg/ml之調配物的pH為4；在約50 mM L-麩胺酸中含有12.5 mg/ml肽之調配物的pH為3.5。74小時後，兩個樣品仍然澄清，黏度沒有變化，

看起來正常。

表 9

賦形劑	肽濃度	初始外觀	觀測結果
L-麩胺酸約50mM	25 mg/ml	澄清	6天：仍然澄清/正常
	12.5 mg/ml	澄清	6天：仍然澄清/正常

實例6

【0132】 如表10至表11中所描述測試其他含麩胺酸之調配物 RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10) 乙酸鹽。在水中製備約50 mM之麩胺酸溶液，且用渦旋及37°C下加熱稀釋至約25 mM及約10 mM。所有三種溶液之pH均為3。分別製備肽濃度（10、50及100 mg/ml）。在15 ml錐形管中製備約1 ml（取決於實際肽量）調配物，隨後轉移900 µL至1.7 ml微量離心管。在約10 mM L-麩胺酸下形成的凝膠比25 mM L-麩胺酸更不透明，其比50 mM L-麩胺酸更混濁。*約10 mM麩胺酸中之100 mg/ml肽在20分鐘時極混濁但看起來不均勻。在1小時時，樣品再次澄清，沒有黏度增加之跡象。

表 10

賦形劑	肽濃度	初始外觀	觀測結果
L-麩胺酸約 50 mM	100 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清但極其黏稠，幾乎為固體凝膠 22小時：凝膠/澄清
	50 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 72小時：澄清但黏度可能略有增加
	25 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 72小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 25mM	100 mg/ml	澄清	19.5小時：透明但極黏稠，略好於50 mM L-GA 22小時：極其黏稠，幾乎為固體凝膠/澄清 26小時：極黏稠/澄清，仍然不為固體凝膠 44小時：凝膠，看起來不均勻
	50 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 48小時：澄清/正常 72小時：澄清但黏度可能略有增加
	25 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 72小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 10 mM	100 mg/ml	澄清	20分鐘：極混濁但不均勻 2.5小時：混濁，均勻 19.5小時：凝膠
	50 mg/ml	澄清	2.5小時：略微混濁但不均勻19.5小時：凝膠
	25 mg/ml	澄清	19.5小時：極其黏稠，幾乎為固體凝膠/混濁 22小時：凝膠

表 11

賦形劑	肽mg/ml	初始	註解
L-麩胺酸約 50 mM	100	澄清	22小時：凝膠/澄清
	50	澄清	48小時：澄清/正常 92小時：澄清但黏度略有增加
	25	澄清	74小時：澄清/正常 92小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 25 mM	100	澄清	>26小時（44小時）：凝膠，看起來不均勻
	50	澄清	48小時：澄清/正常 74小時：輕微混濁度且黏度增加，超過50 mM 92小時：黏稠//混濁
	25	澄清	74小時：澄清/正常 92小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 10 mM	100	澄清	20分鐘：極混濁，不均勻 19.5小時：凝膠
	50	澄清	2.5小時：略微混濁 19.5小時：凝膠
	25	澄清	22小時：凝膠

實例7

【0133】 製備溶液調配物，其包括水中之50 mg/mL之SEQ ID NO: 10的肽，以及50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇，或不含張力改質劑。將溶液調配物混合溶解，經由0.2 μ m膜濾膜過濾滅菌，以0.75 mL體積填充至3 cc滅菌玻璃瓶中，所述滅菌玻璃瓶經塞住、封蓋、標記且在受控條件下（-70°C/環境相對濕度、-20°C/環境相對濕度、5°C/環境相對濕度、25°C/60%相對濕度或40°C/75%相對濕度）儲存或在封蓋及在相同條件下儲存之前凍乾。

【0134】 在零時間測試液體及凍乾（在水中重組）調配物的樣品，且在12週內每隔一段時間自儲存移出另外的樣品且評定穩定性。初始特性及儲存後之穩定性均藉由包括以下之方法組合評定：外觀、pH、藉由UV吸光度測定之濃度、藉由HPLC測定之純度、藉由300 nM與700 nM之間的光密度測定之濁度，以及由FlowCAM粒子成像系統使用之顆粒含量。溶液調配物（根據分析需要解凍）在25°C/60%相對濕度下展示至少1週之良好穩定性，且在-70°C/環境相對濕度及-20°C/環境相對濕度下展示至少12週之良好穩定性。在此等時間點處測試之所有樣品均為不含可見粒子之無色溶液，濃度處於或接近其目標值。在12週時，在-70°C/環境相對濕度及-20°C/環境相對濕度下儲存之液體調配物就純度而言係穩定的，展示主要HPLC峰百分比範圍為97.9%-98.0%，與初始值（97.0%-97.9%）相當。

【0135】 凍乾調配物在5°C/環境相對濕度及25°C/60%相對濕度下展示良好穩定性至少12週。在12週時，凍乾調配物係無色的，且在重組後不含可見粒子。在所有條件下儲存之凍乾調配物就純度而言係穩定的，藉由HPLC展示主要HPLC峰百分比範圍為96.9%-98.1%，與初始值（97.7%-97.9%）相當。

實例8

調配物之生物暴露檢定

【0136】 製備溶液調配物，其包括水中之50 mg/mL之SEQ ID NO: 10的肽，以及50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇，或不含張力改質劑。將調配物冷凍儲存，直至藉由皮下注射以25 mg/kg SEQ ID NO: 10之肽的單次劑量形式投予雄性食蟹猴（每個治療組3隻動物）。另一組3隻雄性食蟹猴接受單次皮下25 mg/kg劑量之SEQ ID NO: 10的肽水溶液（50 mg/mL），其在即將給藥之前製備且在膠凝出現前投予。在12小時內每隔一段時間自所有動物收集全血樣品，且藉由添加含有乙腈/甲醇（3:1）及0.1% Triton X-100之溶液猝滅。將猝滅血液樣品冷凍且儲存在-70°C下直至分析。

【0137】 使用靈敏且特異性的LC/MS-MS方法分析猝滅血液樣品中SEQ ID NO: 10之肽的濃度。對於不含L-麩胺酸之水溶液調配物，全血中肽之最大濃度（C_{max}）為10.8 ng/mL，對於含有50 mM L-麩胺酸之溶液調配物，最大濃度為12.0 ng/mL，且對於含有50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇之溶液調配物，最大濃度為32.1 ng/mL。因此，向肽調配物中添加穩定劑L-麩胺酸不會妨礙皮下投予後肽之吸收。

實例9

製備溶液調配物，其包括水中之50 mg/mL之SEQ ID NO: 10的肽，以及50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇或不含張力改質劑。將溶液調配物混合溶解。添加藥物物質且混合溶解。將所得溶液經由0.2 μm膜濾膜過濾。將溶液凍乾或作為溶液儲存。在皮下注射溶液後，相對於單獨投予藥物物質，藥物物質之釋放在一段延長的時間內持續。

【0138】 本文中所揭示及主張之所有製品及方法均可根據本發明製備及執行，無需過多實驗。雖然已根據較佳實施例描述本發明之製品及方法，但熟習此項技術者將顯而易見，在不脫離本發明的精神及範疇的情況下，可將變化應用於製品及方法。對於本領域中熟習此項技術者顯而易見的所有此類變化及

等同物，無論係目前存在的還係以後開發的，均認為係在由所附申請專利範圍界定之本發明的精神及範疇內。舉例而言，本文中描述為使用方法之所有態樣及/或實施例亦預期為如所描述之供使用之組成物，或供用於特定用途之藥劑中之使用的組合物。說明書中所提及之所有專利、專利申請案及公開案指示本發明涉及之領域中一般熟習此項技術者之水準。本文例示性描述之揭示內容適當地可在無本文未具體揭示之任何要素的情況下實踐。因此，例如，在本文中之各情況下，術語「包括」、「基本上由.....組成」及「由.....組成」中之任一者可由另外兩個術語中之任一者置換。已採用之術語及表達用作描述而非限制之術語，且在使用所述術語及表達中不意欲排除所顯示及描述之任何等效特徵或其部分，但應認識到在本發明主張範疇內，各種改良為可能的。因此，應瞭解，儘管本發明已由較佳實施例及視情況選用之特徵特定揭示，但本領域中熟習此項技術者可採取本文所揭示之概念的修改及變化形式，且此類修改及變化形式應視為屬於隨附申請專利範圍所界定之本發明之範疇。

【0139】 本文所引用之所有參考（包含公開案、專利申請案及專利）均以全文引用之方式併入本文中，且引用程度等同於各參考單獨地且特定地指示為以引用之方式併入且在本文中闡述全文（在法律允許之最大程度上）。所有標題及子標題僅為方便起見在本文中使用且不應理解為以任何方式為限制性的。除非另外主張，否則本文所提供之任一及所有實例或例示性語言（例如，「諸如」）之使用僅意欲更好地闡明本發明，且並不對本發明之範疇形成限制。本說明書中之任何語言均不應解釋為指示實踐本發明所必需之任何未主張要素。本文中專利文件之引用及併入僅為方便起見而進行，且不反映此類專利文件之有效性、專利性及/或執行性之任何觀點。

【0140】 本發明包含如適用法律允許之在此隨附之態樣中所述之標的物的所有修改及等效物。

【序列表】

<110> 美商寇峇有限公司

<120> 含肽調配物

<130> 32701/52074A

<150> US 62/648,746

<151> 2018-03-27

<160> 20

<170> Patent In版本3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

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

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 2

Met Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Phe Arg Lys Leu Arg
1 5 10 15

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 3

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

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 4

Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Lys Leu Arg
1 5 10

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 5

Met Arg Trp Gln Glu Ala Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Lys Leu Arg
1 5 10 15

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> D-Ala

<400> 6

Met Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Ala Leu Arg
1 5 10 15

<210> 7

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 7

Met Arg Trp Gln Glu Met Asn Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg
1 5 10

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 8

Met Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Asn Leu Arg
1 5 10 15

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 9

Met Arg Trp Gln Glu Met Gln Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Ala Leu Arg
1 5 10 15

<210> 10

<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 10

Arg Trp Gln Glu Met Asn Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg
1 5 10

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 11

Met Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Ala Leu Arg
1 5 10 15

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 12

Met Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Lys Leu Ala
1 5 10 15

<210> 13
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 13

Met Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Ala Arg Lys Leu Arg
1 5 10 15

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 14

Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg Gln Leu Arg
1 5 10 15

<210> 15
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 15

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

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 16

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

<210> 17
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 17

Glu Arg Trp Gln Glu Ala Gly Tyr Ile Ala Tyr Pro Arg
1 5 10

<210> 18

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 18

Arg Trp Gln Glu Met Gln Tyr Ile Phe Tyr Pro Arg
1 5 10

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 19

Met Arg Trp Gln Glu Met Gly Tyr Ile Phe Tyr Pro Ala Lys Leu Arg
1 5 10 15

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa爲具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸或不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> 當1位Xaa不存在時，Arg可以不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> 當2位Xaa不存在時，Trp不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa爲具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa爲具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa爲具有非極性側鏈之胺基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa爲具有非極性側鏈之胺基酸

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa爲Lys或具有非極性側鏈之胺基酸或不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> 當14位Xaa不存在時，Leu不存在

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa爲Arg或具有非極性側鏈之胺基酸，或當14位Xaa不存在時，不存在

<400> 20

Xaa Arg Trp Gln Glu Xaa Xaa Tyr Ile Xaa Tyr Xaa Arg Xaa Leu Xaa

1 5 10 15



202002996

【發明摘要】

【中文發明名稱】 含肽調配物

【英文發明名稱】 PEPTIDE-CONTAINING FORMULATIONS

【中文】

提供一種調配物，其包括麩胺酸或其鹽，及有效量之肽。本發明亦提供一種製備所述調配物之方法、使用所述調配物治療病狀之方法及一種含有所述調配物之組分的套組。本發明進一步提供一種藥物物質之持續釋放調配物，所述持續釋放調配物包括麩胺酸或其鹽，及一定量之肽。

【英文】

A formulation comprising glutamic acid, or a salt thereof, and an effective amount of a peptide is provided. The invention also provides a method of preparing the formulation, methods of treating a condition using the formulation, and a kit containing components of the formulation. The invention further provides a sustained release formulation for drug substances comprising glutamic acid, or a salt thereof, and an amount of a peptide.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種調配物，其包括MOTS-c類似物肽，及麩胺酸或其鹽。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其中所述調配物係呈液體形式。

【第3項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其中所述麩胺酸濃度係在約25 mM至約100 mM範圍內。

【第4項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其中所述麩胺酸濃度係約25 mM。

【第5項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之調配物，其中所述MOTS-c類似物肽濃度係在約5 mg/ml至約100 mg/ml範圍內。

【第6項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之調配物，其中所述MOTS-c類似物肽濃度係在約10 mg/ml至約50 mg/ml範圍內。

【第7項】如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述之調配物，其中所述MOTS-c類似物肽濃度係約25 mg/ml。

【第8項】如申請專利範圍第1項至第7項中任一項所述之調配物，其中所述肽具有式I：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中X¹不存在，或若存在，則為X⁷-RW-，其中X⁷不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸；X²及X³各自獨立地為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸；X⁴及X⁵各自獨立地為具有非極性側鏈之胺基酸；X⁶不存在，或若存在，則為-KL-X⁸或-X⁹-LR，其中X⁸不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈之胺基酸，且X⁹為具有非極性側鏈之胺基酸；其限制條件為所述肽不為以下中之一者：MRWQEMGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 1)；

MRWQEMGYIFYFRKLR (SEQ ID NO: 2) ; MGWQEMGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 3) ; 及/或MGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 4) 。

【第9項】如申請專利範圍第1項至第7項中任一項所述之調配物，其中所述肽係RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10) 。

【第10項】如申請專利範圍第1項至第7項中任一項所述之調配物，其中所述肽鹽係RWQEMNYIFYPR乙酸鹽 (SEQ ID NO: 10) 。

【第11項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其選自包括以下之調配物：約25 mg/mL之肽濃度及約25 mM之L-麩胺酸濃度；約50 mg/mL之肽濃度及約50 mM之L-麩胺酸濃度；或約75 mg/mL之肽濃度及約75 mM之L-麩胺酸濃度。

【第12項】如申請專利範圍第1項至第11項中任一項所述之調配物，其進一步包括山梨糖醇。

【第13項】如申請專利範圍第1項至第12項中任一項所述之調配物，其由水溶液構成。

【第14項】一種穩定液體醫藥調配物，其包括MOTS-c類似物肽與麩胺酸之混合物，其中所述調配物係呈液體形式。

【第15項】如申請專利範圍第14項所述之穩定液體醫藥調配物，其包括麩胺酸；或麩胺酸與組胺酸之組合。

【第16項】一種含水醫藥組合物，其包括MOTS-c類似物肽，及用於抑制所述MOTS-c類似物肽之膠凝的穩定劑，其中所述穩定劑包括麩胺酸鹽。

【第17項】如申請專利範圍第16項所述之組合物，其進一步包括山梨糖醇。

【第18項】一種含水醫藥組合物，其包括約5 mg/mL至約20 mg/mL之MOTS-c類似物肽濃度範圍；約10 mM之乙酸鹽緩衝劑；及山梨糖醇；以抑制

所述MOTS-c類似物肽之膠凝。

【第19項】如申請專利範圍第11項至第18項中任一項所述之調配物，其中所述調配物不膠凝持續至少6天。

【第20項】如申請專利範圍第11項至第19項中任一項所述之調配物，其中所述溶液在約25°C下不沈澱持續至少約48小時。

【第21項】如申請專利範圍第11項至第20項中任一項所述之調配物或組合物，其中所述調配物中之所述肽保留至少95%純度及/或至少95%生物活性至少3天。

【第22項】一種治療有需要個體之代謝疾病的方法，其包括向所述個體投予呈可有效治療所述代謝疾病之量的如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物。

【第23項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物的用途，其用於治療代謝疾病。

【第24項】如申請專利範圍第22項或第23項所述之方法或用途，其中所述代謝疾病係選自由以下組成之群：肥胖症、糖尿病（例如，第2型糖尿病）、認知病症及/或神經退化病症、心血管疾病、脂肪肝病及胃腸疾病。

【第25項】一種治療有需要個體之癌症的方法，其包括向所述個體投予呈可有效治療所述癌症之量的如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物。

【第26項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物的用途，其用於治療癌症。

【第27項】如申請專利範圍第25項或第26項所述之方法或用途，其中所述癌症係肺癌、胰臟癌、乳癌、攝護腺癌、卵巢癌或肝細胞癌。

【第28項】一種治療有需要個體之肝病的方法，其包括向所述個體投予呈

可有效治療所述肝病之量的如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物。

【第29項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物的用途，其用於治療肝病。

【第30項】如申請專利範圍第28項或第29項所述之方法或用途，其中所述肝病係脂肪肝病。

【第31項】如申請專利範圍第30項所述之方法或用途，其中所述脂肪肝病係NAFLD或NASH。

【第32項】一種調節有需要個體之脂肪酸代謝的方法，其包括向所述個體投予呈可有效調節脂肪酸代謝之量的如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物。

【第33項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物的用途，其用於調節個體之脂肪酸代謝。

【第34項】如申請專利範圍第32項或第33項所述之方法或用途，其中在向所述個體投予所述調配物後，所述個體之脂肪酸代謝增加。

【第35項】一種在有需要個體中減輕體重的方法，其包括向所述個體投予呈可有效減輕所述個體之體重之量的如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物或組合物。

【第36項】一種如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物的用途，其用於減輕體重。

【第37項】一種預填充注射器或筆、小瓶或輸液袋，所述注射器或筆、小瓶或輸液袋包括如申請專利範圍第11項至第21項中任一項所述之調配物。

【第38項】如申請專利範圍第1項至第21項中任一項所述之調配物，其已經冷凍乾燥。

【第39項】如申請專利範圍第38項所述之調配物，其中所述冷凍乾燥調配物中之所述肽保留至少95%純度及/或至少95%生物活性至少4週。

【第40項】一種小瓶，其含有如申請專利範圍第1項至第21項及第38項至第39項中任一項所述之調配物。

【第41項】一種調配MOTS-c類似物肽之方法，所述方法包括將所述肽與麩胺酸或其鹽之水溶液以一定量混合，所述量可有效產生包括濃度為5 mg/ml至100 mg/ml之所述肽及濃度為25 mM至100 mM之所述麩胺酸或其鹽的調配物。

【第42項】如申請專利範圍第41項所述之方法，其進一步包括凍乾所述調配物。

【第43項】如申請專利範圍第1項至第21項及第38項至第39項中任一項所述之調配物，其進一步包括藥物物質。

【第44項】如申請專利範圍第43項所述之調配物，其中所述調配物在活體內形成持續釋放基質。

【第45項】如申請專利範圍第44項所述之調配物，其中所述調配物在皮下注射或肌肉內注射後形成持續釋放基質。

【第46項】如申請專利範圍第44項所述之調配物，其中所述藥物物質之釋放歷經約一週之時段。

【第47項】如申請專利範圍第44項所述之調配物，其中所述藥物物質之釋放歷經約四週之時段。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 含肽調配物

【英文發明名稱】 PEPTIDE-CONTAINING FORMULATIONS

相關申請之交叉參考

【0001】 本申請案主張2018年3月27日申請之美國臨時申請案第62/648,746號的優先權，所述申請案以全文引用之方式且出於所有目的併入本文中，如同完全在本文中闡述一樣。

以引用之方式併入以電子方式提交之材料

【0002】 以全文引用之方式併入與此同時提交之電腦可讀的核苷酸/胺基酸序列，且其如下標識：ASCII正文檔案之名稱：52074A_Seqlisting.txt，創建日期：2019年3月25日，檔案大小：6,312位元組。

【技術領域】

【0003】 本發明係關於包含MOTS-c類似物肽之調配物或組合物。本發明亦提供製備所述調配物或組合物的方法、所述調配物或組合物之用途、使用所述調配物或組合物治療病狀之方法以及包含所述調配物或組合物之注射器、筆、小瓶或輸液袋。

【先前技術】

【0004】 在2011-2014年期間，美國20歲或以上的成人中，超過三分之一的人肥胖（Ogden等人，《成人及青年中肥胖症之患病率：美國，2011-2014年（Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014）》），《國家衛生統計中心資料簡報（NCHS Data Brief）》，第219期（2015年11

月)。在此時間範圍，美國兒童(2至19歲)中肥胖症之患病率為17%。(Ogden, 2015, 前述)。肥胖症係產生許多健康問題之風險因素，包含代謝症候群、胰島素抗性、第2型糖尿病、脂肪肝病、心血管疾病、阻塞性睡眠呼吸中止症、中風、高血壓、骨關節炎、生殖問題及癌症(國家心臟、肺及血液研究所(National Heart, Lung, and Blood Institute)文章：<http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/obe/risks>)。

【0005】 糖尿病係一種肥胖症相關病狀，係2010年美國第7大致死原因。在2012年，9.3%的美國人口(或2910萬人)患有糖尿病，且估計美國有大約208,000名兒童患有確診糖尿病。每年，美國有140萬人診斷患有糖尿病。糖尿病與數種併發症及共病病狀相關聯，包含低血糖症、高血壓、血脂異常、心血管疾病、中風、失明、糖尿病性視網膜病變、腎病及截肢。根據美國糖尿病協會(American Diabetes Association)，2012年美國診斷糖尿病之估計總成本為2450億美元(《糖尿病護理(Diabetes Care)》36: 1033-1046(2013年4月))。此成本凸顯了糖尿病給美國社會帶來的沉重負擔。

【0006】 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)係肝臟中三酸甘油酯形式之過量脂肪累積(脂肪變性)的病狀。NAFLD係美國最常見形式之慢性肝病，影響多達8000萬人，尤其40多歲及50多歲的人。除肝臟相關之罹病率及死亡率以外，愈來愈多的證據表明NAFLD係一種多系統疾病，伴隨第2型糖尿病、心血管疾病及心臟病、癌症以及慢性腎病之風險增加。雖然NAFLD患者中大多數死亡可歸因於心血管疾病，但美國多達1500萬人亦患有肝細胞損傷及炎症，此種病狀稱作NASH(非酒精性脂肪變性肝炎)。NASH最常發生在中年人及超重或肥胖的人中，列為美國肝硬化之主要原因之一，且預計截至2030年將成為最常見的肝移植指征。目前尚無批准用於治療NASH之藥物。

【發明內容】

【0007】 提供一種調配物，其包括麩胺酸或其鹽，及有效量之肽。本發明亦提供製備所述調配物之方法，使用所述調配物治療病狀之方法，及含有所述調配物之組分的套組。本發明進一步提供藥物物質之持續釋放調配物，所述持續釋放調配物包括麩胺酸或其鹽，及一定量之肽。

【0008】 已在本文中描述為方法之本發明之態樣亦可描述為「用途」，且所有此類用途均預期為本發明之態樣。同樣地，本文中描述為具有「用途」之組合物可替代地描述為使用過程或方法，其預期為本發明之態樣。

【0009】 同樣地，本文中相對於特定方法、用途、組合物或其他產品描述之本發明之細節應被理解為適用於本發明之其他態樣或實施例，包含出於檢查或其他目的，視為不同發明類別之態樣或實施例。

【0010】 作為另外的態樣，本發明包含本發明之所有實施例，其範疇以任何方式與由上文具體段落所界定的變化形式相比較窄。舉例而言，在描述為屬或組之本發明之某些態樣的情況下，應理解，屬或組之每一成員分別地係本發明之一態樣。同樣地，每一個別亞組意欲作為本發明之一態樣。藉助於實例，若本發明之一態樣描述為選自由以下組成之群的成員：1、2、3及4，則每一個別亞群（例如，選自{1,2,3}或{1,2,4}或{2,3,4}或{1,2}或{1,3}或{1,4}或{2,3}或{2,4}或{3,4}之成員及每一個別物種{1}或{2}或{3}或{4}預期為本發明之一態樣或變化形式。同樣地，若本發明之一態樣之特徵在於範圍，諸如溫度範圍或濃度範圍，則整數子範圍預期為本發明之態樣或變化形式。對於定義為兩個端點「之間」的範圍，範圍意欲包含端點。

【0011】 本文中之標題係為了方便讀者，且並不意欲為限制性的。根據實施方式及/或申請專利範圍，本發明之另外態樣、實施例及變化形式將為顯而易見的。

【0012】 儘管申請人創造本文所述之本發明的全部範疇，但申請人並不意欲主張其他人的現有技術作品中所述的主題。因此，在申請專利範圍範疇內之法定先前技術藉由專利局或其他實體或個人引起本申請人關注的情況下，本申請人保留在適用專利法下行使修正權以重新定義此類申請專利範圍之主題以自此類申請專利範圍之範疇特定排除此類法定先前技術或法定先前技術之明顯變化形式的權利。由此類修正申請專利範圍界定之本發明之變化形式亦預期作為本發明之態樣。

【實施方式】

【0013】 本發明係關於麩胺酸，或其鹽之鑑別，其作為用於防止肽溶液膠凝之試劑。

【0014】 被稱作MOTS-c之線粒體衍生肽衍生自12S rRNA-c之開放閱讀框架，且其一些特性描述於Lee等人，《細胞代謝（Cell Metabolism）》，21(3):443-54（2015年3月3日）及美國專利公開案第2017/0049853號中，肽描述為MOTS3，兩者以全文引用之方式且出於其對MOTS-c結構及活性之具體教示併入本文中。人類MOTS-c具有胺基酸序列MRWQEMGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 1）。在一些變化形式中，本發明係關於MOTS-c肽，包含人類MOTS-c肽之調配物。舉例而言，本發明包含肽之麩胺酸調配物，其包括以下或由以下組成：SEQ ID NO: 1中所列舉之胺基酸序列。

【0015】 在例示性實施例中，本發明係關於含有高濃度肽之調配物。本發明亦提供含有高濃度MOTS-c類似物肽之調配物。適於根據本發明之調配物的例示性MOTS-c類似物肽包含在2018年_____公開為WO 2018/____，在2017年9月27日申請之國際專利申請案第PCT/US2017/053597號中描述的肽，其以全文引用之方式且特定言之出於其對肽及肽特性之教示併入本文中。

【0016】 在另外的實施例中，本發明包含與至少一種異質部分共軛之肽的調配物，例如，如PCT/US2017/053597中所描述，其以引用之方式併入本文。舉例而言，肽可經脂化（例如，豆蔻醯化、棕櫚醯化、鍵聯至C7-C20脂質部分）、糖基化、醯胺化、羧化、磷酸化、酯化、醯化、乙醯化、環化、聚乙二醇化、二聚、聚合、連接至靶向部分，或以其他方式共軛。

【0017】 在例示性實施例中，本發明係關於一種肽調配物，其在室溫下在最少三天內穩定。在例示性實施例中，本發明係關於一種調配物，其在室溫下在最少三天內為澄清液體或不含凝膠。

【0018】 在例示性實施例中，本發明係關於一種肽調配物，吾人可經由標準規格針向患者投予所述調配物。舉例而言，標準規格針為約27號規格。

【0019】 在例示性實施例，本發明係關於一種肽調配物，其可經凍乾，以形成用於在投予之前重組的固體調配物。

【0020】 本文所述之凍乾形式的調配物係本發明之實施例。凍乾形式在低溫下穩定，例如-70°C及以上，以及室溫。已確認在室溫下凍乾調配物之穩定性比在溶液中使用相同調配物可實現的時段更長。

【0021】 在例示性實施例中，本發明係關於一種調配物，其包括麩胺酸或其鹽作為增溶劑。

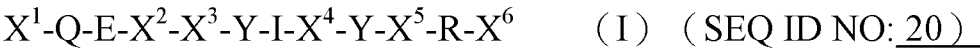
【0022】 在例示性實施例中，所述麩胺酸於以在約15 mM與約100 mM之間、較佳在約25 mM與約50 mM之間，且甚至更佳約50 mM的濃度存在於醫藥調配物之含水形式中。

【0023】 在例示性實施例中，本發明係關於一種調配物，其選自包括約25 mg/mL之肽濃度及約25 mM之L-麩胺酸濃度；約50 mg/mL之肽濃度及約50 mM之L-麩胺酸濃度；或約75 mg/mL之肽濃度及約75 mM之L-麩胺酸濃度的調配物。

【0024】 在例示性實施例中，所採用之麩胺酸可以係L-型。在本發明中，麩胺酸亦包含其各種麩胺酸鹽形式。麩胺酸鹽包含，例如，麩胺酸鈉。可使用其他鹽，例如麩胺酸之鉀鹽、銨鹽、鈣鹽或鎂鹽，以及此項技術中已知的其他鹽。調配物組分，例如麩胺酸之高度純化形式係指醫藥級純度級，其對於向人類投予足夠純淨，使得其不含污染物，從而安全且無毒性。L-麩胺酸可以純化形式商購，且可自美國北卡羅來納州（NC, USA）Ajinomoto AminoScience LLC或自J.T. Baker獲得。

【0025】 在例示性實施例中，所述藥物調配物之含水形式的pH在3與7之間，較佳在4與7之間，更佳約4。

【0026】 在例示性實施例中，本發明之肽包括式I之胺基酸序列：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中X¹不存在，或若存在，則為X⁷-RW-，其中X⁷不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸；X²及X³各自獨立地為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸；X⁴及X⁵各自獨立地為具有非極性側鏈之胺基酸；X⁶不存在，或若存在，則為-KL-X⁸或-X⁹-LR，其中X⁸不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈之胺基酸，且X⁹為具有非極性側鏈之胺基酸；其限制條件為所述肽不為以下中之一者：MRWQEMGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 1）；MRWQEMGYIFYFRKLR（SEQ ID NO: 2）；MGWQEMGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 3）；及/或MGYIFYPRKLR（SEQ ID NO: 4）。

【0027】 在例示性實施例中，肽包括式I之胺基酸序列，其中X¹不存在，或若存在，則為X⁷-RW-，其中X⁷不存在，或若存在，則選自D、(dD)、E、(dE)、K、(dK)、R、(dR)、H、(dH)、N、(dN)、Q、(dQ)、S、(dS)、T、(dT)、Y、(dY)、C、(dC)、G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、

W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；X²及X³各自獨立地選自D、(dD)、E、(dE)、K、(dK)、R、(dR)、H、(dH)、N、(dN)、Q、(dQ)、S、(dS)、T、(dT)、Y、(dY)、C、(dC)、G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；X⁴及X⁵各自獨立地選自G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；X⁶不存在，或若存在，則為-KL-X⁸或-X⁹-LR，其中X⁸不存在，或若存在，則選自G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)且X⁹選自G、A、(dA)、V、(dV)、L、(dL)、I、(dI)、F、(dF)、W、(dW)、P (dP)、M及(dM)；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0028】 在例示性實施例中，肽包括式I之胺基酸序列，其中X¹不存在，或若存在，則為X⁷-RW-，其中X⁷不存在，或若存在，則為M或E；X²為M、A或E；X³為G、N或Q；X⁴為F或A；X⁵為P或A；X⁶不存在，或若存在，則為-KL-X⁸或-X⁹-LR，其中X⁸不存在，或若存在，則為R或A且X⁹選自K、A、(dA)、N及Q；或其醫藥學上可接受之鹽。

【0029】 在例示性實施例中，肽包括選自由以下組成之群的胺基酸序列：MRWQEAGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 5)；MRWQEMGYIFYPR(dA)LR (SEQ ID NO: 6)；MRWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 7)；MRWQEMGYIFYPRNLR (SEQ ID NO: 8)；MRWQEMQYIFYPRALR (SEQ ID NO: 9)；RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10)；MRWQEMGYIFYPRALR (SEQ ID NO: 11)；MRWQEMGYIFYPRKLA (SEQ ID NO: 12)；MRWQEMGYIFYARKLR (SEQ ID NO: 13)；RWQEMGYIFYPRQLR (SEQ ID NO: 14)；MRWQEEGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 15)；MRWQEMGYIFYPRKL (SEQ ID NO: 16)；ERWQEAGYIAYPR (SEQ ID NO: 17)；RWQEMQYIFYPR (SEQ ID NO: 18)；及MRWQEMGYIFYPAKLR

(SEQ ID NO: 19)；及其醫藥學上可接受之鹽。

【0030】 在例示性實施例中，肽包括胺基酸序列RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10)；及其醫藥學上可接受之鹽。

【0031】 如本文所使用，術語「高溫」將係指高於0°C的儲存溫度。較佳地，所述高溫高於選自由以下組成之群的溫度：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或40°C。

【0032】 如本文所使用，術語「長期儲存」將係指包括醫藥調配物之組合物儲存1天或更長時間，較佳2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23天或更長時間，或甚至1個月或更長時間。

【0033】 對於凍乾調配物，初始實驗在展示在-70°C、5°C及25°C之溫度下之穩定性持續至少12週。預期凍乾調配物保持穩定持續至少4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52週、104週或更長時間。特別預期在1至104週或其整數子範圍內穩定之凍乾調配物。

【0034】 在例示性實施例中，所述醫藥調配物之含水形式係在針對實際用途設計之條件下（亦即，在適於投予之溫度下）在超過1天內穩定的溶液。

【0035】 如本文所使用，術語「調配物」係指包括至少一種活性成分與一或多種其他成分之組合之物質的組合物，所述一或多種其他成分用於一或多種特定用途，諸如儲存、進一步加工、銷售及/或向個體投予，諸如（例如）藉由特定途徑以特定量向個體投予特定藥劑，以治療特定疾病。在一些實施例中，「調配物」係指生物藥劑與醫藥學上可接受之介質的組合物或摻合物，所述醫藥學上可接受之介質與可以向人類或動物投予之生物藥劑相容。

【0036】 如本文所使用，當參考治療性肽使用時，術語「有效量」欲意

調足以改善或減輕與靶向疾病或生理狀況相關聯之至少一種症狀之治療性分子的量。

【0037】 肽膠凝由長期儲存及/或在高溫下儲存誘導。本文所述之調配物材料及方法減少、減緩、延遲膠凝的起始及/或消除膠凝。

【0038】 在例示性實施例中，肽與賦形劑一起調配以提供醫藥組合物，所述組合物可用於治療患者疾病或另一醫學病狀。

【0039】 如本文所使用，術語「賦形劑」欲意謂無治療活性之物質。賦形劑可包含於調配物中用於廣泛多種目的，包含例如用作稀釋劑、媒劑、緩衝劑、穩定劑、張力劑、增積劑、界面活性劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、抗氧化劑、金屬離子源、螯合劑及/或防腐劑。賦形劑包含例如多元醇，諸如山梨糖醇或甘露糖醇；糖類，諸如蔗糖、乳糖或右旋糖；聚合物，諸如聚乙二醇；鹽，諸如NaCl、KCl或磷酸鈣，胺基酸，例如脯胺酸、甘胺酸或甲硫胺酸，界面活性劑，金屬離子，緩衝鹽，諸如麩胺酸鹽、乙酸鹽或天冬胺酸鹽，防腐劑及多肽，諸如人血清白蛋白，以及鹽水及水。賦形劑可包括糖類，例如糖醇、還原糖、非還原糖及糖酸。賦形劑為此項技術中所熟知，且可發現描述於例如Wang W., 《國際藥劑學雜誌 (Int. J. Pharm.)》185:129-88 (1999)及Wang W., 《國際藥劑學雜誌》203:1-60 (2000)中。

【0040】 在各種實施例中，所述調配物可包含一或多種賦形劑。所包含之賦形劑的一個潛在作用係提供生物藥劑抵抗在製造、裝運及儲存期間可能出現之應力的穩定性。為實現此，至少一種賦形劑可用作緩衝劑、穩定劑、張力劑、增積劑、界面活性劑、低溫保護劑、凍乾保護劑、抗氧化劑、金屬離子源、螯合劑及/或防腐劑。另外，至少一種賦形劑可用作稀釋劑及/或媒劑，或用於降低高濃度調配物之黏度，以便使其能夠遞送及/或增強患者便利性。

【0041】 可用於液體或凍乾調配物之各種賦形劑包括岩藻糖、纖維二

糖、麥芽三糖、蜜二糖、辛酮糖 (octulose)、核糖、木糖醇、精胺酸、組胺酸、甘胺酸、丙胺酸、甲硫胺酸、麩胺酸、離胺酸、咪唑、甘胺醯甘胺酸、甘露糖基甘油酸、Triton X-100、Pluoronic F-127、纖維素、環糊精、聚葡萄糖 (10、40及/或70 kD)、聚右旋糖、麥芽糊精、聚蔗糖、明膠、羥丙基甲基、磷酸鈉、磷酸鉀、 ZnCl_2 、鋅、氧化鋅、檸檬酸鈉、檸檬酸三鈉、緩血酸胺、銅、纖維結合蛋白、肝素、人血清白蛋白、魚精蛋白、甘油、丙三醇、EDTA、間甲酚、苯甲醇及苯酚。此項技術中已知的各種賦形劑描述於例如 Wang W., 《國際藥劑學雜誌》185:129-88 (1999)及Wang W., 《國際藥劑學雜誌》203:1-60 (2000)中。

【0042】 如本文所使用，「防腐劑」係指可添加至調配物中，以藉由例如減少細菌、真菌或其他非所需有機生長之影響來幫助維持肽隨時間推移之穩定性的化合物。添加防腐劑亦可促進多次使用（多劑量）調配物之生產。潛在防腐劑之實例包含但不限於氯化十八烷基二甲基苄基銨、氯化六羥季銨、氯化苄烷銨（烷基苄基二甲基氯化銨之混合物，其中烷基為長鏈化合物）及氯化苯索銨。其他類型之防腐劑包含芳族醇（諸如（例如）苯酚）、丁醇及苄醇、對羥基苯甲酸烷基酯（諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯）、兒茶酚、間苯二酚、環己醇、3-戊醇及間甲酚。

【0043】 需要高濃度調配物以便經由任何非經腸途徑有效使用治療性肽，例如經由皮下注射或靜脈注射用於治療各種病症。所揭示之調配物亦意欲用於治療全身性病症，其治療可能需要經由皮下注射或靜脈注射重複投予。在高濃度調配物不可用之情況下，經由皮下注射進行全身投予可能係不可能或不實際的。

【0044】 不含小粒子之具有低黏度的穩定溶液較不可能形成聚集體。此類溶液一般視為良好調配物之結果。此類溶液特性對於較高濃度（且尤其超過

25 mg/mL之濃度)之肽調配物而言係至關重要的。

【0045】 如本文所使用，「黏度」係指「運動黏度」或「絕對黏度」。「運動黏度」係在重力影響下抵抗流體流動之量度。絕對黏度=運動黏度×密度。黏度取決於濃度。數種先前描述之調配物認為可得到的最高肽濃度係溶液黏度達至20 cP時的濃度。使用本文所述之材料及方法，本文所述之調配物的黏度在10至100 mg/mL之肽濃度下達至20 cP。治療性肽之調配物典型地在通常小於100 mg/mL，例如在約25至約75 mg/mL之範圍的濃度下內達至20 cP的黏度。

【0046】 簡言之，糖醇，亦被稱作多元醇 (polyols、polyhydric alcohols 或polyalcohol)，係具有還原為一級或二級羥基之羰基之碳水化合物的氫化形式。多元醇可用作液體及凍乾調配物中之穩定賦形劑及/或等滲劑。多元醇可保護生物藥劑免受物理降解路徑及化學降解路徑兩者之影響。糖醇之實例可包含山梨糖醇、丙三醇、甘露糖醇、木糖醇、麥芽糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇及蘇糖醇。

【0047】 還原糖可包括例如具有酮或醛基之糖，且含有反應性半縮醛基，其允許糖充當還原劑。還原糖之具體實例包含果糖、葡萄糖、甘油醛、乳糖、阿拉伯糖、甘露糖、木糖、核糖、鼠李糖、半乳糖及麥芽糖。非還原糖可包括變旋異構碳，其為縮醛且實質上不與胺基酸或多肽發生起始梅納反應 (Maillard reaction) 的反應。非還原糖之具體實例包含蔗糖、海藻糖、山梨糖、蔗糖素、松三糖及棉子糖。糖酸包含例如葡萄糖二酸、葡糖酸鹽及其他多羥基糖及其鹽。

【0048】 緩衝劑或緩衝劑與賦形劑之組合可在整個產品儲存壽命內維持液體調配物之pH，且例如在凍乾過程期間及重組時維持凍乾調配物之pH。

【0049】 液體調配物中所包含之張力劑及/或穩定劑可用於例如向調配物提供等滲性、低滲性或高滲性，使得其適於投予。此類賦形劑亦可用於促進肽

結構之維持及/或使靜電、溶液蛋白質-蛋白質相互作用降至最少。張力劑及/或穩定劑之實例可包含多元醇、鹽及/或胺基酸。

【0050】 抗氧化劑適用於液體調配物中以控制蛋白質氧化，且亦可用於凍乾調配物中以延緩氧化反應。

【0051】 金屬離子可包含於液體調配物中，例如作為輔因子，且二價陽離子，諸如鋅及鎂可用於懸浮液調配物中。包含於液體調配物中之螯合劑可用於例如抑制金屬離子催化反應。關於凍乾調配物，亦可包含金屬離子，例如作為輔因子。儘管螯合劑一般自凍乾調配物中省略，但其亦可按需要包含在內，以在凍乾過程期間及重組時減少催化反應。

【0052】 調配物之穩定性係指調配物內生物藥劑之結構及/或功能及/或生物活性的保持。結構及/或功能及/或生物活性的保持不需要為100%。調配物穩定性之量測可為比較量測。因此，若據稱一種調配物比另一調配物更穩定或具有更高穩定性，則具有更高穩定性之調配物比另一調配物保留更大百分比的所需特徵，除非所考慮之特徵係負面特徵。若特徵係負面特徵，則具有更大穩定性之調配物將具有更少的特徵。舉例而言，若在儲存期間調配物A具有比調配物B更低的形成凝膠之傾向，則調配物A比調配物B更穩定。

【0053】 在各種實施例中，肽在調配物中的穩定性可包括保持物理及/或化學穩定性。生物藥劑穩定性可藉由例如確定生物藥劑是否已經經歷物理降解及/或化學降解路徑（包含其結構之化學修飾）來評定。穩定性的保持亦可例如在不同溫度下儲存之後或在多次凍融循環之後，根據膠凝程度量測。此等量測可反映肽聚集之量。

【0054】 肽調配物之穩定性可藉由本文所述的多個標準評估。在一些變化形式中，穩定性由純度表明。一個純度標誌係主要形式及次要形式之定量，例如，使用層析分析（諸如RP-HPLC或離子交換HPLC）。在一些變化形式

中，如藉由主要層析峰與次要層析峰之面積評估，純度為至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。特別預期90-99.5%範圍內之純度，包含其整數及半整數子範圍。在一些變化形式中，穩定性由肽在溶液中之特性表明，包含穩定pH、濁度極小或不存在（例如，當在400-700 nm下評估時）、粒子極少或不存在，及/或變色極少或不存在。在一些變化形式中，穩定性由例如在基於細胞之測定或動物模型中保持生物活性表明。在一些變化形式中，純度由複數個此等標準表明。

【0055】 液體調配物中之防腐劑可用於例如防止微生物生長，且在多劑量調配物中特別有益。在凍乾調配物中，防腐劑通常包含於重組稀釋劑中。乙二醇係適用於本發明調配物之防腐劑的具體實例。

【0056】 如本文所使用，術語「界面活性劑」欲意謂一種物質，其用於減少溶解其之液體的表面張力。界面活性劑可包含在調配物中用於多種目的，包含例如防止或控制液體調配物中之聚集、顆粒形成及/或表面吸附，或在凍乾調配物中，在凍乾及/或重組過程期間防止或控制此等現象。界面活性劑包含例如兩親媒性有機化合物，其在有機溶劑及水溶液中均展現部分溶解性。界面活性劑之一般特徵包含其降低水之表面張力、降低油與水之間的界面張力以及形成膠束的能力。界面活性劑可包含非離子界面活性劑及離子界面活性劑。界面活性劑係此項技術中已知的，且可發現描述於例如Randolph T. W.及Jones L. S., 《界面活性劑-蛋白質相互作用（Surfactant-protein interactions）》《醫藥生物技術（Pharm Biotechnol.）》13:159-75 (2002)中。

【0057】 非離子界面活性劑可包含例如烷基聚(環氧乙烷)、烷基多葡萄糖苷（諸如辛基葡萄糖苷及癸基麥芽糖苷）、脂肪醇（諸如鯨蠟醇及油醇）、椰油醯胺MEA、椰油醯胺DEA及椰油醯胺TEA。非離子界面活性劑的具體實例包含聚山梨醇酯，包含例如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯28、聚山梨醇酯40、聚山梨

醇酯60、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯81、聚山梨醇酯85及類似物；泊洛沙姆（poloxamer），包含例如泊洛沙姆188（亦被稱作聚羥亞羥（poloxalkol）或聚(環氧乙烷)-聚(環氧丙烷)）、泊洛沙姆407或聚乙烯-聚丙二醇及類似物；及聚乙二醇（PEG）。聚山梨醇酯20與TWEEN 20、去水山梨糖醇單月桂酸酯及聚氧乙烯去水山梨糖醇單月桂酸酯同義。

【0058】 離子界面活性劑可含例如陰離子、陽離子及兩性離子界面活性劑。陰離子界面活性劑包含例如基於磺酸鹽或基於羧酸鹽之界面活性劑，如皂、脂肪酸鹽、十二烷基硫酸鈉（SDS）、十二烷基硫酸銨及其他烷基硫酸鹽。陽離子界面活性劑包含例如基於四級銨之界面活性劑，諸如溴化十六烷基三甲基銨（CTAB）、其他烷基三甲基銨鹽、氯化十六烷基吡啶、聚乙氧基化牛脂胺（POEA）及氯化苯索銨。兩性離子或兩性界面活性劑包含例如十二烷基甜菜鹼，十二烷基二甲胺氧化物、椰油醯胺丙基甜菜鹼及椰油兩性羧基甘胺酸鹽。

【0059】 在各種實施例中，調配物亦包含藥物物質。

【0060】 在各種實施例中，調配物形成活體內持續釋放基質。

【0061】 在各種實施例中，調配物在皮下注射或肌肉內注射後形成持續釋放基質。

【0062】 在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約四小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約八小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約十二小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放經大於約二十四小時之時段。在各種實施例中，所述藥物物質之釋放係長於七7天之時段。在各種實施例中，來自所述藥物物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約四小時。在各種實施例中，來自所述藥物物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約八小時。在各種實施例中，來自所述藥物

物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約十二小時。在各種實施例中，來自所述藥物物質中之至少一者的藥理學效果持續至少約二十四小時。

【0063】 「持續釋放劑型」或「持續釋放基質」意謂設計成藉由在最小副作用之情況下在特定時段內保持恆定藥物量，以預定速率釋放藥物之形式。持續釋放藥物遞送系統之基本原理使藥物之生物醫藥、藥物動力學及藥效學特性最佳化，使得其效用最大化、副作用降低且更佳地實現疾病的治癒及/或治療。

【0064】 術語「藥物物質」、「活性醫藥成分」（「API」）、「藥理活性劑」、「藥物」及「藥劑」在本文中可互換使用以指代具有有益生物效應，一般而言疾病或異常生理狀況治療中之治療效果的任何化合物、錯合物或組合物。此等術語亦涵蓋本文具體提及之彼等藥物物質之醫藥學上可接受的藥理學活性衍生物，包含但不限於鹽、酯、醯胺、前藥、活性代謝物、異構體、片段、類似物、配位化合物及錯合物，以及類似物。當使用術語「藥物物質」、「活性醫藥成分」（「API」）、「藥理活性劑」、「藥物」及「藥劑」時，或當特定活性劑被特別鑑別出時，應理解申請人意欲包含活性劑本身以及醫藥學上可接受之藥理學活性鹽、酯、醯胺、前藥、活性代謝物、異構體、片段、類似物、配位化合物及錯合物，以及類似物。

【0065】 可使用本發明之醫藥調配物投予之藥物物質不受限制，因為本發明使得能夠有效遞送廣泛多種藥物物質。因此，所投予之藥物物質可選自各種類別的此類藥物物質中之任一種，包含但不限於鎮痛劑、麻醉劑、抗心絞痛劑、抗關節炎劑、抗心律不整劑、抗哮喘劑、抗菌劑、抗BPH劑、抗癌劑、抗膽鹼劑、抗凝血劑、抗驚厥劑、抗抑鬱劑、抗糖尿病劑、止瀉藥、抗癲癇劑、抗真菌劑、抗痛風劑、抗蠕蟲劑、抗組織胺、抗高血壓劑、抗炎劑、抗瘡劑、抗偏頭痛劑、抗毒蕈鹼劑、止嘔心藥、抗腫瘤劑、抗肥胖症劑、抗骨質疏鬆

劑、抗帕金森氏症劑、抗原蟲劑、止癢劑、抗精神病劑、退熱劑、鎮痙劑、抗甲狀腺劑、抗結核劑、抗潰瘍劑、抗尿失禁劑、抗病毒劑、抗焦慮劑、食慾抑制劑、注意力不足症（ADD）及注意力不足過動症（ADHD）藥物、鈣離子通道阻斷劑、心肌收縮劑、 β 阻斷劑、中樞神經系統刺激劑、認知增強劑、皮質類固醇、COX-2抑制劑、去充血劑、利尿劑、胃腸道劑、遺傳物質、組織胺受體拮抗劑、激素分解藥、安眠藥、降血糖劑、免疫抑制劑、角質溶解劑、白三烯抑制劑、脂質調節劑、巨環內酯、有絲分裂抑制劑、肌肉鬆弛劑、麻醉拮抗劑、類藥劑營養品、精神安定劑、菸鹼、營養油、副交感神經阻斷劑、鎮靜劑、性激素、擬交感神經劑、安神劑、血管擴張劑、維生素及其組合。如本領域普通技術人員將瞭解，且可以自以下討論推導出的一些藥劑由前述群組中之兩個或更多個涵蓋。

【0066】 藥物物質可以係疏水性、兩親媒性或親水性的。本文中被稱作「疏水性」之彼等藥物物質的固有水溶性，亦即呈電子中性、非離子化形式之藥物物質的水溶性一般小於1重量%，且典型地小於0.1重量%或0.01重量%。本文中之親水性及兩親媒性藥物物質（除非另外指示，否則其在本文中被統稱為「親水性」藥物物質）具有至少0.1重量%，且典型地至少1重量%的表觀水溶性。疏水性藥物物質及親水性藥物物質均可選自（但不限於）本文中所列舉之藥物物質類別中之任一者。在對此類試劑之溶解度進行分類的另一方法中，選擇用於調配成本發明調配物之試劑可具有高溶解度；中等溶解度；低溶解度；低至中等溶解度；或中等至高溶解度。同樣地，此等溶解度類別內之藥物物質可選自（但不限於）本文中所列舉之藥物物質類別中之任一者。舉例而言，當選擇兩種或更多種藥物用於本發明調配物時，每一此類藥物物質可以來自不同溶解度類別。

【0067】 在上文參考的各種藥物物質處方及/或非處方類別中，提供以下

非限制性實例：抗炎藥物物質及類鴉片鎮痛劑，包含例如且不限於阿洛普令（aloxiprin）、金諾芬（auranofin）、阿紫丙酮（azapropazone）、硫唑嘌呤（azathioprine）、貝諾酯（benorylate）、布托啡諾（butorphenol）、辣椒素、塞內昔布（celecoxib）、雙氯芬酸（diclofenac）、二氟尼柳（diflunisal）、艾那莫德（esonarimod）、依託度酸（etodolac）、芬布芬（fenbufen）、非諾洛芬鈣（fenoprofen calcium）、氟比洛芬（flurbiprofen）、布洛芬（ibuprofen）、吲哚美辛（indomethacin）、酮洛芬（ketoprofen）、酮洛酸（ketorolac）、來氟米特（leflunomide）、甲氯芬那酸（meclofenamic acid）、甲芬那酸（mefenamic acid）、萘丁美酮（nabumetone）、萘普生（naproxen）、諾凡特龍（novantrone）、奧沙普嗪（oxaprozin）、羥布宗（oxyphenbutazone）、帕瑞考昔（parecoxib）、苯基丁氮酮（phenylbutazone）、吡拉米司特（piclamilast）、吡羅昔康（piroxicam）、羅非考昔（rofecoxib）、羅比卡因（ropivacaine）、舒林酸（sulindac）、四氫大麻酚（tetrahydrocannabinol）、曲馬多（tramadol）、緩血酸胺（tromethamine）、伐地考昔（valdecoxib）及齊考諾肽（ziconotide），以及尿鎮痛劑非那吡啶（phenazopyridine）及托特羅定（tolterodine）；抗心絞痛藥物物質、包含例如且不限於米貝地爾（mibefradil）、來匹盧定（refludan）、納美芬（nabefene）、卡維地洛（carvedilol）、克羅嗎啡班（cromafiban）、拉米非班（lamifiban）、法舒地爾（fasudil）、雷諾嗪（ranolazine）、替地沙米（tedisamil）、尼索地平（nisoldipine）及替紫尼定（tizanidine）；抗蠕蟲藥包含例如且不限於阿苯達唑（albendazole）、羥基萘甲酸酚乙銨、坎苯達唑（cambendazole）、二氯酚、艾弗麥克素（ivermectin）、甲苯達唑（mebendazole）、奧沙尼喹（oxamniquine）、奧芬達唑（oxfendazole）、恩波酸奧克太爾（oxantel embonate）、吡喹酮（praziquantel）、恩波酸噻嘧啶

(pyrantel embonate) 及噻苯達唑 (thiabendazole)；抗心律不整劑，諸如胺碘酮 (amiodarone)、丙吡胺 (disopyramide)、乙酸氟卡尼 (flecainide acetate) 及硫酸奎尼丁 (quinidine sulfate)；抗哮喘藥物物質，包含例如且不限於齊留通 (zileuton)、紮魯司特 (zafirlukast)、硫酸特布他林 (terbutaline sulfate)、孟魯司特 (montelukast) 及沙丁胺醇 (albuterol)；抗菌藥物藥物物質，包含例如且不限於阿拉曲沙星 (alatrofloxacin)、阿奇黴素 (azithromycin)、巴氯芬 (baclofen)、苯明青黴素 (benethamine penicillin)、西諾沙星 (cinoxacin)、環丙沙星 (ciprofloxacin)、克拉黴素 (clarithromycin)、氯法齊明 (clofazimine)、氯唑西林 (cloxacillin)、地美環素 (demeclocycline)、地紅黴素 (dirithromycin)、多西環素 (doxycycline)、紅黴素 (erythromycin)、乙硫異菸胺 (ethionamide)、呋喃唑酮 (furazolidone)、格帕沙星 (grepafloxacin)、亞胺培南 (imipenem)、左氧氟沙星 (levofloxacin)、洛氟沙星 (lorefloxacin)、莫西沙星 (moxifloxacin)、萘啶酸 (nalidixic acid)、呋喃妥因 (nitrofurantoin)、諾氟沙星 (norfloxacin)、氧氟沙星 (ofloxacin)、立複黴素 (rifampicin)、利福布丁 (rifabutine)、利福噴丁 (rifapentine)、司帕沙星 (sparfloxacin)、螺旋黴素 (spiramycin)、磺胺苯醯 (sulphabenzamide)、磺胺多辛 (sulphadoxine)、磺胺甲噁啉 (sulphamerazine)、磺胺醋醯 (sulphacetamide)、磺胺嘧啶 (sulphadiazine)、磺胺異噁唑 (sulphafurazole)、磺胺甲噁唑 (sulphamethoxazole)、磺胺吡啶 (sulphapyridine)、四環素 (tetracycline)、甲氧苄啶 (trimethoprim)、曲伐沙星 (trovafloxacin) 及萬古黴素 (vancomycin)；抗癌藥物物質及免疫抑制劑，包含例如且不限於亞利崔托寧 (alitretinoin)、胺麩精 (aminogluthethimide)、安吡啶 (amsacrine)、阿那曲唑 (anastrozole)、硫唑

嘌呤、貝沙羅汀 (bexarotene)、比卡魯胺 (bicalutamide)、比立考達 (biricodar)、比山群 (bisantrene)、白消安 (busulfan)、喜樹鹼 (camptothecin)、坎沙曲 (candoxatril)、卡培他濱 (capecitabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、氯芥苯丁酸 (chlorambucil)、環孢素 (cyclosporin)、達卡巴嗪 (dacarbazine)、地西他濱 (decitabine)、玫瑰樹鹼 (ellipticine)、雌莫司汀 (estramustine)、依託泊苷 (etoposide)、吉西他濱 (gemcitabine)、伊立替康 (irinotecan)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、來曲唑 (letrozole)、洛莫司汀 (lomustine)、美法侖 (melphalan)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、甲胺喋呤 (methotrexate)、絲裂黴素 (mitomycin)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、嗎乙 (mofetil)、黴酚酸酯 (mycophenolate)、奈必洛爾 (nebivolol)、尼魯米特 (nilutamide)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、帕洛諾司瓊 (palonosetron)、丙卡巴肼 (procarbazine)、雷米普利 (ramipril)、盧比替康 (rubitecan)、西羅莫司 (sirolimus)、他克莫司 (tacrolimus)、他莫昔芬 (tamoxifen)、替尼泊甙 (teniposide)、睪內酯 (testolactone)、沙立度胺 (thalidomide)、替拉紫明 (tirapazamine)、拓朴替康 (topotecan)、檸檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate)、維生素A、維生素A衍生物及紫考必利 (zacopride)；用於預防及治療中風之抗凝血劑及其他藥物物質，包含例如且不限於西洛他唑 (cilostazol)、胞磷膽鹼 (citicoline)、氯吡格雷 (clopidogrel)、克羅嗎啡班、地塞比諾 (dexanabinol)、雙香豆素 (dicumarol)、二吡待摩 (dipyridamole)、醋硝香豆素 (nicoumalone)、奧普瑞介白素 (oprelvekin)、培哚普利特丁胺 (perindopril erbumine)、苯茛二酮 (phenindione)、雷米普利 (ramipril)、瑞吡諾坦 (repinotan)、噻氯匹定 (ticlopidine)、替羅非班 (tirofiban) 及肝素，包含與有機鹼或無機鹼形成之肝素鹽，及低分子量肝素，亦即一般具有在約1000至約10,000 D範圍內重均分

子量之肝素片段，且例如依諾肝素（enoxaparin）、達肝素（dalteparin）、達那肝素（danaproid）、加馬肝素（gammaparin）、那屈肝素（nadroparin）、阿地肝素（ardeparin）、亭紮肝素（tinzaparin）、舍托肝素（certoparin）及瑞肝素（reviparin）；抗糖尿病藥物物質，包含例如且不限於醋磺環己脲（acetohexamide）、氯磺丙脲（chlorpropamide）、環格列酮（ciglitazone）、法格立他紮（farglitazar）、格列本脲（glibenclamide）、格列齊特（gliclazide）、格列吡嗪（glipizide）、升糖素、格列瑞得（glyburide）、格列美脲（glymepiride）、米格列醇（miglitol）、那格列奈（nateglinide）、匹馬吉定（pimagedine）、吡格列酮（pioglitazone）、瑞格列奈（repaglinide）、羅格列酮（rosiglitazone）、甲磺吡庚脲（tolazamide）、甲苯磺丁脲（tolbutamide）、氨苯喋啶（triampterine）、曲格列酮（troglitazone）及伏格列波糖（voglibose）；抗癲癇藥，包含例如且不限於苧氯丙醯胺（beclamide）、卡馬西平（carbamazepine）、氯硝西洋（clonazepam）、乙妥英（ethotoin）、非爾胺酯（felbamate）、磷苯妥英（fosphenytoin）、拉莫三嗪（lamotrigine）、甲妥英（methoin）、甲琥胺（methsuximide）、甲基苯巴比妥（methylphenobarbitone）、奧卡西平（oxcarbazepine）、甲乙雙酮（paramethadione）、苯乙醯脲（phenacemide）、苯巴比妥（phenobarbitone）、苯妥英（phenytoin）、苯琥胺（phensuximide）、普里米酮（primidone）、蘇太明（sulthiame）、硫加賓（tiagabine）、托吡酯（topiramate）、丙戊酸（valproic acid）及喜保寧（vigabatrin）；抗真菌藥物物質，包含例如且不限於兩性黴素（amphotericin）、布替萘芬（butenafine）、硝酸布康唑（butoconazole nitrate）、克黴唑（clotrimazole）、硝酸益康唑（econazole nitrate）、氟康唑（fluconazole）、氟胞嘧啶（flucytosine）、灰黃黴素（griseofulvin）、伊曲康唑（itraconazole）、酮康唑

(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、遊黴素(natamycin)、制黴菌素(nystatin)、硝酸硫康唑(sulconazole nitrate)、奧昔康唑(oxiconazole)、特比萘芬(terbinafine)、特康唑(terconazole)、噻康唑(tioconazole)及十一碳烯酸；抗痛風藥物物質，包含例如且不限於別嘌呤醇(allopurinol)、丙磺舒(probenecid)及磺吡酮(sulphin-pyrazone)；抗組織胺及過敏藥劑，包含例如且不限於阿伐斯丁(acrivastine)、阿司咪唑(astemizole)、氯芬尼拉明(chlorpheniramine)、桂利嗪(cinnarizine)、西替利嗪(cetirizine)、氯馬斯汀(clemastine)、賽克利嗪(cyclizine)、賽庚啉(cyproheptadine)、地氯雷他定(desloratadine)、右氯菲安明(dexchlorpheniramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、苯海拉明(diphenhydramine)、依匹斯汀(epinastine)、菲索芬那定(fexofenadine)、氟桂利嗪(flunarizine)、洛拉他定(loratadine)、美克利嗪(meclizine)、咪唑斯汀(mizolastine)、奧沙米特(oxatomide)及特非那定(terfenadine)；抗高血壓藥物物質，包含例如且不限於胺氯地平(amlodipine)、貝那普利(benazepril)、貝尼地平(benidipine)、坎地沙坦(candesartan)、卡托普利(captopril)、卡維地洛(carvedilol)、達羅地平(darodipine)、地爾硫卓(diltazem)、二氮嗪(diazoxide)、多沙唑嗪(doxazosin)、依那普利(enalapril)、依普利酮(epleronone)、依普沙坦(epsartan)、非洛地平(felodipine)、非諾多泮(fenoldopam)、福辛普利(fosinopril)、胍那苳(guanabenz)、伊洛前列素(iloprost)、依貝沙坦(irbesartan)、伊拉地平(isradipine)、樂卡地平(lercardinipine)、賴諾普利(lisinopril)、洛沙坦(losartan)、敏樂定(minoxidil)、奈必洛爾(nebivolol)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、尼索地平(nisoldipine)、奧馬曲拉(omapatrilat)、苯氧苳胺(phenoxybenzamine)、哌唑嗪(prazosin)、喹那

普利（quinapril）、蛇根素鹼（reserpine）、司莫地爾（semotiadil）、西他生坦（sitaxsentan）、特拉唑嗪（terazosin）、替米沙坦（telmisartan）、巹沙坦（valsartan）；抗瘧疾藥，包含例如且不限於阿莫地喹（amodiaquine）、氯喹（chloroquine）、氯丙胍（chlorproguanil）、鹵泛曲林（halofantrine）、甲氟喹（mefloquine）、氯胍（proguanil）、乙胺嘧啶（pyrimethamine）及硫酸奎寧（quinine sulfate）；用於治療頭痛之藥物物質，包含例如且不限於阿莫曲普坦（almotriptan）、布托啡諾、二氫麥角胺（dihydroergotamine）、甲磺酸二氫麥角胺、依來曲普坦（eletriptan）、麥角胺、夫羅曲普坦（frovatriptan）、二甲麥角新鹼（methysergide）、那拉曲普坦（naratriptan）、苯噻啶（pizotyline）、利紮曲普坦（rizatriptan）、舒馬曲普坦（sumatriptan）、托那博沙（tonabersat）及佐米曲普坦（zolmitriptan）；抗毒蕈鹼藥物物質，包含例如且不限於阿托品（atropine）、苯海索（benzhexol）、比哌立登（biperiden）、普羅吩胺（ethopropazine）、莨菪鹼（hyoscyamine）、溴化甲基吡啶酯、羥苯環嘧（oxyphencyclimine）、東莨菪鹼（scopolamine）及托品醯胺（tropicamide）；抗原生動物藥物物質，包含例如且不限於阿托喹酮（atovaquone）、苜硝唑（benznidazole）、碘氯羥喹（clioquinol）、地可喹酯（decoquinate）、二碘羥基喹啉（diiodohydroxyquinoline）、糠酸二氯尼特（diloxanide furoate）、呋喃唑酮（furazolidone）、甲硝噻唑（metronidazole）、尼莫唑（nimorazole）、呋喃西林（nitrofurazone）、奧硝唑（ornidazole）及磺甲硝咪唑（tinidazole）；抗甲狀腺藥物物質，包含例如且不限於甲亢平（carbimazole）、帕立骨化醇（paricalcitol）及丙硫氧嘧啶（propylthiouracil）；止咳藥，包含例如且不限於苯佐那酯（benzonatate）；抗病毒藥物物質，包含例如且不限於抗疱疹劑阿昔洛韋（acyclovir）、泛昔洛韋（famciclovir）、麟甲酸（foscarnet）、更昔洛韋（ganciclovir）、碘昔

(idoxuridine)、索利夫定(sorivudine)、曲氟尿苷(trifluridine)、發昔洛韋(valacyclovir)及阿糖腺苷(vidarabine)，及其他抗病毒劑，諸如阿巴卡韋(abacavir)、金剛胺(amanatadine)、安普那韋(amprenavir)、地拉韋啉(delviridine)、去羥肌苷(didanosine)、依法韋侖(efavirenz)、茆地那韋(indinavir)、干擾素 α 、拉米夫定(lamivudine)、奈非那韋(nelfinavir)、奈韋拉平(nevirapine)、利巴韋林(ribavirin)、金剛乙胺(rimantadine)、利托那韋(ritonavir)、沙奎那韋(saquinavir)、司他夫定(stavudine)、替拉那韋(tipranavir)、纈更昔洛韋(valganciclovir)、紮西他濱(zalcitabine)及齊多夫定(zalcitabine)；及其他抗病毒藥物，諸如阿巴卡韋、茆地那韋、干擾素 α 、奈非那韋、利巴韋林、金剛乙胺、替拉那韋、熊去氧膽酸(ursodeoxycholic acid)及纈更昔洛韋；抗焦慮劑、鎮靜劑及安眠藥，包含例如且不限於阿普唑侖(alprazolam)、異戊巴比妥(amylobarbitone)、巴比妥(barbitone)、苯他西洋(benzazepam)、溴西洋(bromazepam)、溴哌利多(bromperidol)、溴替唑侖(brotizolam)、丁巴比妥(butobarbitone)、阿達林(carbromal)、氯二氮環氧化物(chlordiazepoxide)、氯甲噻唑(chlormethiazole)、氯丙嗪(chlorpromazine)、氯丙硫蒽(chlorprothixene)、氯硝西洋(clonazepam)、氯巴占(clobazam)、氯噻西洋(clotiazepam)、氯氮平(clozapine)、德克莫西特(d-蘇-哌甲酯)安定、氟哌啉(droperidol)、炔己蟻胺(ethinamate)、氟阿尼酮(flunanisone)、氟硝西洋(flunitrazepam)、三氟普馬嗪(triflupromazine)、癸酸三氟噻噸(flupenthixol decanoate)、氟奮乃靜(fluphenazine)、弗拉西洋(flurazepam)、加巴噴丁(gabapentin)、加波沙朵(gaboxadol)、 γ -羥丁酸鹽、氟哌啉醇(haloperidol)、拉莫三嗪(lamotrigine)、勞拉西洋(lorazepam)、氯甲西洋(lormetazepam)、美達西洋(medazepam)、安寧

(meprobamate)、美索唑嗪 (mesoridazine)、甲喹酮 (methaqualone)、哌甲酯 (methylphenidate)、咪達唑侖 (midazolam)、莫達非尼 (modafinil)、嗎茛酮 (molindone)、硝西洋 (nitrazepam)、奧氮平 (olanzapine)、奧沙西洋 (oxazepam)、戊巴比妥 (pentobarbitone)、奮乃靜哌迷清 (perphenazine pimozide)、普瑞巴林 (pregabalin)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、偽麻黃素 (pseudoephedrine)、喹硫平 (quetiapine)、利培酮 (rispiridone)、舍吲哚 (sertindole)、司勞美辛 (siramesine)、舒必利 (sulpiride)、舒奈吡瓊 (sunepitron)、替馬西洋 (temazepam)、硫利達嗪 (thioridazine)、三唑侖 (triazolam)、紮來普隆 (zaleplon)、唑吡坦 (Zolpidem) 及佐匹克隆 (zopiclone)；食慾抑制劑、抗肥胖症藥物物質及用於治療進食障礙之藥物物質，包含例如且不限於安非他明 (amphetamine)、溴麥角環肽 (bromocriptine)、右旋安非他明 (dextroamphetamine)、安非拉酮 (diethylpropion)、林替曲特 (linitript)、氯苯咪吲哚 (mazindol)、甲基安非他明 (methamphetamine)、羅氏鮮 (orlistat)、苯丁胺 (phentermine) 及托吡酯 (topiramate)；心血管藥物物質，包含例如且不限於血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑，諸如依那普利、雷米普利、培哚普利特丁胺、1-羧甲基-3-1-羧基-3-苯基-(1S)-丙胺基-2,3,4,5-四氫-1H-(3S)-1-苯并氮呋-2-酮、3-(5-胺基-1-羧基-1S-戊基)胺基-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-3S-1H-1-苯并氮呋-乙酸或3-(1-乙氧羰基-3-苯基-(1S)-丙胺基)-2,3,4,5-四氫-2-側氧基-(-3S)-苯并氮雜酸單鹽酸鹽；強心苷及促進心肌收縮劑、如氨利酮 (amrinone)、地高辛 (digoxin)、洋地黃毒苷 (digitoxin)、依諾昔酮 (enoximone)、毛花甙C (lanatoside C)、甲基地高辛 (medigoxin) 及米利酮 (milrinone)；鈣離子通道阻斷劑，諸如維拉帕米 (verapamil)、硝苯地平、尼卡地平、非洛地平、伊拉地平、尼莫地平、氨氯地平及地爾硫卓；β阻斷劑，諸如醋丁洛爾 (acebutolol)、阿普洛爾

(alprenolol)、阿替洛爾 (atenolol)、拉貝洛爾 (labetalol)、美托洛爾 (metoprolol)、納多洛爾 (nadolol)、氧烯洛爾 (oxyprenolol)、品多洛爾 (pindolol)、普羅帕酮 (propafenone)、普萘洛爾 (propranolol)、艾司洛爾 (esmolol)、索他洛爾 (sotalol)、噻嗎洛爾 (timolol) 及醋丁洛爾 (acebutolol)；抗心律不整藥，諸如莫雷西嗪 (moricizine)、多非利特 (dofetilide)、伊布利特 (ibutilide)、奈西立肽 (nesiritide)、普魯卡因胺 (procainamide)、奎尼丁 (quinidine)、丙吡胺 (disopyramide)、利多卡因 (lidocaine)、苯妥英、妥卡尼 (tocainide)、美西律 (mexiletine)、氟卡尼 (flecainide)、恩卡尼 (encainide)、溴苄乙胺 (bretylum) 及胺碘酮；心臟保護劑，諸如右雷佐生 (dexrazoxane) 及甲醯四氫葉酸 (leucovorin)；血管擴張劑，諸如硝化甘油；利尿劑，諸如乙醯唑胺 (azetazolamide)、氨基吡脒 (amiloride)、苧氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、布美他尼 (bumetanide)、氯噻嗪 (chlorothiazide)、氯噻酮 (chlorthalidone)、依他尼酸 (ethacrynic)、呋喃苯胺酸 (furosemide)、氫氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、美托拉宗 (metolazone)、奈西立肽、螺內酯 (spironolactone) 及氨苯喋啶 (triamterine)；及雜項心血管系藥，諸如孟替普酶 (monteplase) 及非諾多泮 (corlopam)；皮質類固醇，包含例如且不限於倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、布地奈德 (budesonide)、可體松 (cortisone)、去氧米松 (desoxymethasone)、地塞米松 (dexamethasone)、氟氫可體松 (fludrocortisone)、氟尼縮松 (flunisolide)、氟可龍 (fluocortolone)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、氫化可體松 (hydrocortisone)、甲基普賴蘇稷 (methylprednisolone)、普賴蘇稷 (prednisolone)、普賴松 (prednisone) 及曲安西龍 (triamcinolone)；勃起功能障礙藥物物質，包含例如且不限於阿撲

嗎啡 (pomorphone)、酚妥拉明 (phentolamine) 及伐地那非 (vardenafil)；胃腸道藥物物質，包含例如且不限於阿洛司瓊 (alosetron)、比沙可啶 (bisacodyl)、西蘭司瓊 (cilansetron)、西咪替丁 (cimetidine)、西沙必利 (cisapride)、苯乙哌啶 (diphenoxylate)、多潘立酮 (domperidone)、埃索美拉唑 (esomeprazole)、法莫替丁 (famotidine)、格拉司瓊 (granisetron)、蘭索拉唑 (lansoprazole)、洛哌丁胺 (loperamide)、美沙拉嗪 (mesalazine)、尼沙替丁 (nizatidine)、奧美拉唑 (omeprazole)、昂丹司瓊 (ondansetron)、泮托拉唑 (prantoprazole)、雷貝拉唑鈉 (rabeprazole sodium)、雷尼替丁 (ranitidine)、利培酮、柳氮磺胺吡啶 (sulphasalazine) 及替加色羅 (tegaserod)；遺傳物質，包含例如且不限於核酸、RNA、DNA、重組RNA、重組DNA、反股RNA、反股DNA、核酶、核糖寡核苷酸、去氧核糖核苷酸、反股核糖核苷酸及反股脫氧核糖核苷酸。代表性基因包含編碼以下之基因：血管內皮生長因子、纖維母細胞生長因子、Bcl-2、囊腫性纖維化跨膜調節因子、神經生長因子、人類生長因子、紅血球生成素、腫瘤壞死因子及介白素-2，以及組織相容基因，諸如HLA-B7；角質溶解劑，包含例如且不限於阿昔曲丁 (acetrelin)、鈣泊三醇 (calcipotriene)、骨化二醇 (calcifediol)、骨化三醇 (calcitriol)、膽鈣化醇 (cholecalciferol)、麥角鈣化醇 (ergocalciferol)、依曲替酯 (etretinate)、類視黃素 (retinoids)、塔格瑞汀 (targretin) 及他紫羅汀 (tazarotene)；一般被分類為疏水性之脂質調節藥物物質，包含HMG CoA還原酶抑制劑，包含例如且不限於阿托伐他汀 (atorvastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、羅素他汀 (rosuvastatin) 及匹伐他汀 (pitavastatin)，以及其他降脂（「抗高血脂」）藥物物質，諸如1-甲基菸鹼胺氯化物 (1-MNA) HCl、苯紫貝特

(bezafibrate)、苧氯貝特 (beclobrate)、比尼貝特 (binifibrate)、環丙貝特 (ciprofibrate)、克利貝特 (clinofibrate)、氯貝特 (clofibrate)、氯貝酸 (clofibric acid)、依澤替米貝 (ezetimibe)、依託貝特 (etofibrate)、非諾貝特 (fenofibrate)、非諾貝酸 (fenofibric acid)、吉非貝齊 (gemfibrozil)、菸酸、尼可貝特 (nicofibrate)、吡貝特 (pirifibrate)、普羅布可 (probucol)、氯菸貝特 (ronifibrate)、雙貝特 (simfibrate) 及益多酯 (thefibrate)；肌肉鬆弛劑，包含例如且不限於環苯紮平 (cyclobenzaprine)、丹曲洛林鈉 (dantrolene sodium) 及替紮尼定；用於治療神經退化性疾病之藥劑，包含用於治療阿茲海默症之活性藥物物質，包含例如且不限於美金剛胺 (akatinol)、多奈哌齊 (donezepil)、鹽酸多奈哌齊、屈大麻酚 (dronabinol)、加蘭他敏 (galantamine)、普立寧鉀 (neotrofin)、雷沙吉蘭 (rasagiline)、毒扁豆鹼 (physostigmine)、柳酸毒扁豆鹼、丙戊茶鹼 (propentofylline)、喹硫平 (quetiapine)、卡雷斯替明 (rivastigmine)、他可林 (tacrine)、鹽酸他克林、沙立度胺及紮利羅登 (xaliproden)；用於治療亨廷頓氏病之藥物物質，包含例如且不限於氟西汀 (fluoxetine) 及卡馬西平；適用之抗帕金森氏症藥物，諸如但不限於金剛胺、阿撲嗎啡、溴麥角環肽、恩他卡朋 (entacapone)、左旋多巴 (levodopa) (尤其左旋多巴/卡比多巴 (carbidopa) 組合)、麥角乙脲 (lysuride)、培高利特 (pergolide)、普拉克索 (pramipexole)、雷沙吉蘭 (rasagiline)、利魯唑 (riluzole)、羅匹尼洛 (ropinirole)、司來吉蘭 (selegiline)、舒馬尼羅 (sumanirole)、托卡朋 (tolcapone)、三己苯尼迪 (trihexyphenidyl) 及鹽酸三己苯尼迪；用於治療ALS之藥物物質，諸如但不限於抗痙攣劑巴氯芬、二氫雜胺及替紮尼定；硝酸酯及其他抗心絞痛藥物物質，包含例如且不限於硝酸戊酯、三硝酸甘油酯、二硝酸異山梨酯、單硝酸異山梨酯及四硝酸季戊四醇酯；抗精神病藥物物質，包含例如抗抑鬱藥、抗躁狂藥及

抗精神病劑，其中抗抑鬱藥包含但不限於：(a) 三環類抗抑鬱劑，諸如阿莫沙平 (amoxapine)、阿米曲替林 (amitriptyline)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多塞平 (doxepin)、丙咪嗪 (imipramine)、麥普替林 (maprotiline)、去甲替林 (nortriptyline)、普羅替林 (protriptyline) 及曲米帕明 (trimipramine)，(b) 血清素再吸收抑制劑，諸如西它普蘭 (citalopram)、氟西汀、氟伏沙明 (fluvoxamine)、帕羅西汀 (paroxetine)、舍曲林 (sertraline) 及文拉法辛 (venlafaxine)，(c) 單胺氧化酶抑制劑，諸如苯乙肼、反苯環丙胺及(-)-司來吉蘭，及(d) 其他抗抑鬱劑，諸如阿瑞匹坦 (aprepitant)、安非他酮 (bupropion)、度洛西汀 (duloxetine)、吉哌隆 (gepirone)、伊格美新 (igmesine)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、麥普替林 (maprotiline)、米安色林 (mianserin)、米氮平 (mirtazapine)、奈法唑酮 (nefazodone)、羅巴佐坦 (ralazotan)、舒奈吡瓊 (sunepitron)、曲唑酮 (trazodone) 及文拉法辛，且其中抗躁狂及抗精神病劑包含例如且不限於：(a) 吩噻嗪，諸如乙醯奮乃靜 (acetophenazine)、順丁烯二酸乙醯奮乃靜、氯丙嗪、鹽酸氯丙嗪、氟奮乃靜、鹽酸氟奮乃靜、庚酸氟奮乃靜、癸酸氟奮乃靜、美索達嗪、苯磺酸美索達嗪、奮乃靜、疏利達嗪、鹽酸疏利達嗪、三氟吡啦嗪 (trifluoperazine) 及鹽酸三氟拉嗪，(b) 噻噸，諸如氯丙硫荊、胺噻噸 (thiothixene) 及鹽酸胺噻噸，及(c) 其他雜環藥物，諸如卡馬西平、氯氮平、氟哌啶、氟哌啶醇、癸酸氟哌啶醇酯、丁二酸洛沙平、嗎茛酮、鹽酸嗎茛酮、奧氮平、哌迷清、喹硫平、利培酮及舍吡哌；營養劑，包含例如且不限於骨化三醇、胡蘿蔔素、二氫速留醇 (dihydrotachysterol)、必需脂肪酸、非必需脂肪酸、植物甲萜醌 (phytonadiol)、維生素A、維生素B2、維生素D、維生素E及維生素K；類鴉片鎮痛劑，包含例如且不限於阿芬太尼 (alfentanil)、阿撲嗎啡、丁基原啡因

(buprenorphine)、布托啡諾、可待因 (codeine)、右旋丙氧吩 (dextropropoxyphene)、二醋嗎啡 (diamorphine)、二氫可待因 (dihydrocodeine)、芬太尼 (fentanyl)、氫可酮 (hydrocodone)、氫嗎啡酮 (hydromorphone)、左啡烷 (levorphanol)、嘜啉 (meperidine)、美普他酚 (meptazinol)、美沙酮 (methadone)、嗎啡、納布啡 (nalbuphine)、經考酮 (oxycodone)、氧嗎啡酮 (oxymorphone)、戊唑星 (pentazocine)、丙氧吩 (propoxyphene)、舒芬太尼 (sufentanil) 及曲馬多 (tramadol)；肽基藥物物質包含治療性肽及蛋白質本身，無論天然存在、化學合成、以重組方式產生，及/或藉由較大分子之生物化學（例如，酶促）片段化產生，且可含有天然序列或其活性片段。具體肽基藥物包含例如且不限於，肽基激素活化素、澱粉素、血管收縮素、心房利鈉肽 (ANP)、降鈣素、降鈣素基因相關之肽、降鈣素N端側接肽、睫狀神經營養因子 (CNTF)、促皮質素（促腎上腺皮質激素，ACTH）、促皮質素釋放因子 (CRF或CRH)、表皮生長因子 (EGF)、卵泡刺激素 (FSH)、胃泌素、胃泌素抑制肽 (GIP)、胃泌素釋放肽、促性腺激素釋放因子 (GnRF或GNRH)、生長激素釋放因子 (GRF、GRH)、人絨毛膜促性腺激素 (hCH)、抑制素A、抑制素B、胰島素、促黃體素 (LH)、促黃體素釋放激素 (LHRH)、 α -黑素細胞刺激激素、 β -黑素細胞刺激激素、 γ -黑素細胞刺激激素、褪黑激素、蠕動素、催產素 (oxytocin/pitocin)、胰多肽、副甲狀腺激素 (PTH)、胎盤催乳素，催乳素 (PRL)、催乳素釋放抑制因子 (PIF)、催乳素釋放因子 (PRF)、腸泌素、促生長素（生長激素，GH）、生長抑素 (SIF，生長激素釋放抑制因子，GIF)、促甲狀腺激素（甲狀腺刺激激素，TSH）、促甲狀腺激素釋放因子 (TRH或TRF)、甲狀腺素、血管活性腸肽 (VIP) 及後葉加壓素。其他肽基藥物物質係細胞介素，例如群落刺激因子4、肝素結合神經營養因子 (HBNF)、干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、

干擾素 α -n3、干擾素 β 等，介白素-1、介白素-2、介白素-3、介白素-4、介白素-5、介白素-6等，腫瘤壞死因子、腫瘤壞死因子- α 、顆粒球群落刺激因子（G-CSF）、顆粒球-巨噬細胞群落刺激因子（GM-CSF）、巨噬細胞群落刺激因子、中期因子（MD）及胸腺生長素。其他肽基藥物物質包含內啡肽（例如，皮啡肽（dermorphin）、強啡肽（dynorphin）、 α -內啡肽、 β -內啡肽、 γ -內啡肽、 σ -內啡肽，[Leu.sup.5]腦啡肽、[Met.sup.5]腦啡肽、P物質）、激肽（例如，緩激肽、增效劑B、緩激肽增效劑C、胰激肽（kallidin））、LHRH類似物（例如，布舍瑞林（buserelin）、德舍瑞林（deslorelin）、夫替瑞林（fertirelin）、戈舍瑞林（goserelin）、組胺瑞林（histrelin）、亮丙瑞林（leuprolide）、黃體瑞林（lutrelin）、那法瑞林（nafarelin）、曲普瑞林（tryptorelin））及凝血因子，諸如 α_1 -抗胰蛋白酶、 α_2 -巨球蛋白、抗凝血酶III、因子I（血纖維蛋白原）、因子II（凝血酶原）、因子III（組織凝血酶原）、因子V（促凝血球蛋白原）、因子VII（前轉化素）、因子VIII（抗血友病球蛋白或AHG）、因子IX（克氏因子（Christmas factor））、血漿凝血活酶組分或PTC）、因子X（司徒-鮑華因子（Stuart-Power factor））、因子XI（血漿凝血活酶前驅物或PTA）、因子XII（哈格曼因子（Hageman factor））、肝素輔因子II、激肽釋放酶、纖維蛋白溶酶、纖維蛋白溶酶原、前激肽釋放酶、蛋白C、蛋白S及凝血調節蛋白；性激素包含例如且不限於，孕激素（助孕素）、雌激素及其組合。孕激素包含乙醯氧基妊烯醇酮、烯丙雌醇、乙酸阿那孕酮、乙酸氯地孕酮、環丙孕酮、乙酸環丙孕酮、去氧孕烯、二氫孕酮、地美炔酮、炔孕酮（17- α -乙炔甾酮）、二乙酸炔諾醇酯、乙酸氟孕酮、孕二烯酮、羥孕酮、乙酸羥孕酮、己酸羥孕酮、羥甲基孕酮、乙酸羥甲基孕酮、3-酮基去氧孕烯、左炔諾孕酮、利奈孕酮（lynestrenol）、美屈孕酮（medrogestone）、乙酸甲羥孕酮、甲地孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸美侖孕酮、炔諾酮、乙酸炔諾酮、

炔諾酮、乙酸炔諾酮、炔諾酮、乙酸炔諾酮、炔炔諾酮、諾孕酯、炔諾孕酮、諾孕烯酮、甲諾酮、孕酮及曲美孕酮。此一般類別中亦包含雌激素，例如：雌二醇（亦即，1,3,5-雌三烯-3,17- β -二醇或「17- β -雌二醇」）及其酯，包含雌二醇苯甲酸酯、戊酸酯、環戊丙酸酯、庚酸酯、癸酸酯、乙酸酯及二乙酸酯；17 α -雌二醇；炔雌醇（亦即，17 α -乙炔雌二醇）及其酯及醚，包含3-乙酸炔雌醇酯及3-苯甲酸炔雌醇酯；雌三醇及丁二酸雌三醇酯；磷酸聚雌醇酯；雌酮及其酯及衍生物，包含乙酸雌酮、硫酸雌酮及硫酸哌嗪雌酮；炔雌醚；雌醇甲醚；及共軛馬雌激素。在許多情況下，例如在女性避孕及激素替代療法（HRT）中，使用孕酮與雌激素之組合，例如黃體酮與17 β -雌二醇。對於HRT，亦可有利地包含雄激素劑。用於此目的之雄激素劑包含例如去氫表雄固酮（DHEA；亦被稱為「普拉雄酮」）、去氫表雄固酮鈉、4-二氫睪固酮（DHT；亦被稱為「雄諾龍」）及睪固酮，以及醫藥學上可接受之睪固酮及4-二氫睪固酮之酯，典型地由存在於C-17位置之羥基形成的酯，包含但不限於庚酸酯、丙酸酯、環戊丙酸酯、苯乙酸酯、乙酸酯、異丁酸酯、丁環甲酸酯、庚酸酯、癸酸酯、十一烷酸酯、癸酸酯及異癸酸酯；雄激素藥物物質亦可投予用於此項技術中熟知的其他目的。除以上列舉之雄激素劑以外，其他雄激素劑包含但不限於雄固酮、乙酸雄固酮、丙酸雄固酮、苯甲酸雄固酮、雄固烯二醇、雄固烯二醇-3-乙酸酯、雄固烯二醇-17-乙酸酯、雄固烯二醇-3,17-雄二乙酸酯、雄固烯二醇-17-苯甲酸酯、雄固烯二醇-3-乙酸酯-17-苯甲酸酯、雄烯二酮、乙雌烯醇、氧雄龍、苯丙酸諾龍、癸酸諾龍、呋喃丙酸諾龍、環己烷丙酸諾龍、苯甲酸諾龍、環己甲酸諾龍、康力龍、屈他雄酮及丙酸屈他雄酮；刺激劑，包含用於治療發作性睡病之活性藥物物質，發作性睡病包含注意力不足症（ADD）及注意力不足過動症（ADHD），活性藥物物質包含例如且不限於安非他明、右旋安非他明、右芬氟拉明、氯苯咪叻啉、哌甲酯（包含d-蘇-哌甲酯

或「德克莫西特」、莫達非尼、匹莫林及諾美婷。

【0068】 考慮溶解性，例示性疏水性活性劑包含但不限於阿昔曲丁、乙醯基輔酶Q、阿苯達唑、沙丁胺醇、胺麩精、胺碘酮、氨氯地平、安非他明、兩性黴素B、阿托伐他汀、阿托喹酮、阿奇黴素、巴氯芬、倍氯米松、貝那普利、苯佐那酯、倍他米松、比卡魯胺、布地奈德、安非他酮、白消安、布替萘芬、骨化二醇、鈣泊三醇、鈣泊三醇、喜樹鹼、坎地沙坦、辣椒素、卡馬西平、胡蘿蔔素、塞內昔布、西立伐他汀、西替利嗪、氯芬尼拉明、膽鈣化醇、西洛他唑、西咪替丁、辛那伶、環丙沙星、西沙必利、克拉黴素、氯馬斯汀、氯米芬、氯米帕明、氯吡格雷、可待因、輔酶Q10、環苯紮平、環孢素、達那唑、丹曲洛林、右氯菲安明、雙氯芬酸、雙香豆素、地高辛、去氫表雄固酮、二氫麥角胺、二氫速留醇、地紅黴素、安定、依法韋侖、依普沙坦、麥角鈣化醇、麥角胺、必需脂肪酸來源、雌二醇、依託度酸、依託泊苷、法莫替丁、非諾貝特、芬太尼、非索非那定、非那雄胺、氟康唑、氟比洛芬、氟伐他汀、磷苯妥英、夫羅曲普坦、呋喃唑酮、加巴噴丁、吉非羅齊、格列本脲、格列吡嗪、格列瑞得、格列美脲、灰黃黴素、鹵泛曲林、布洛芬、依貝沙坦、伊立替康、二硝酸異山梨酯、異維A酸、伊曲康唑、艾弗麥克素、酮康唑、酮洛酸、拉莫三嗪、蘭索拉唑、來氟米特、賴諾普利、洛哌丁胺、洛拉他定、洛伐他汀、L-甲狀腺素、葉黃素、番茄紅素、甲羥孕酮、米非司酮、甲氟喹、乙酸甲地孕酮、美沙酮、甲氧沙林、甲硝噻唑、咪康唑、咪達唑侖、米格列酮、敏樂定、米托蒽醌、孟魯司特、萘丁美酮、納布啡、那拉曲普坦、奈非那韋、硝苯地平、尼索地平、尼魯地平、呋喃妥因、尼沙替丁、奧美拉唑、奧普瑞介白素、奧沙普嗪、太平洋紫杉醇、帕立骨化醇、帕羅西汀、戊唑星、吡格列酮、匹珠素、普伐他汀、普賴蘇穠、普羅布可、孕酮、偽麻黃素、吡啶斯的明、雷貝拉唑、雷洛昔芬、瑞格列奈、利福布汀、利福噴丁、利美索龍、利他諾韋、

利紮曲普坦、羅非考昔、羅格列酮、沙奎那韋、舍曲林、諾美婷、檸檬酸西地那非、辛伐他汀、西羅莫司、螺內酯、舒馬曲普坦、他可林、他克莫司、他莫昔芬、他蘇洛辛、塔格瑞汀、他紮羅汀、替米沙坦、替尼泊甙、特比萘芬、特拉唑嗪、四氫大麻酚、硫加賓、噻氯匹定、替羅非班、替紮尼定、托吡酯、拓朴替康、托瑞米芬、曲馬多、維甲酸、曲格列酮、曲伐沙星、泛癸利酮、緬沙坦、文拉法辛、維替泊芬、喜保寧、維生素A、維生素D、維生素E、維生素K、紮魯司特、齊留通、佐米曲普坦、唑吡坦、佐匹克隆及其組合。

【0069】 例示性親水活性劑包含但不限於阿卡波糖、阿昔洛韋、乙醯基半胱胺酸、乙醯膽鹼氯化物、阿拉曲沙星、阿侖膦酸鹽、阿糖苷酶、鹽酸金剛胺、阿伯農、阿米福汀、鹽酸氨氯吡啶、胺基己酸、兩性黴素B、抗血友病因子（人類）、抗血友病因子（豬）、抗血友病因子（重組）、抑肽酶、天冬醯胺酶、阿替洛爾、苯磺酸阿曲庫胺、阿托品、阿奇黴素、安曲南、BCG疫苗、桿菌肽、貝卡普明、顛茄、鹽酸苜蓿地爾、硫酸博來黴素、人降鈣素、鮭魚降鈣素、卡鉑、卡培他濱、硫酸卷曲黴素、頭孢孟多酯鈉、頭孢唑林鈉、鹽酸頭孢吡肟、頭孢克肟、頭孢尼西鈉、頭孢哌酮、頭孢替坦二鈉、頭孢噻肟、頭孢西丁鈉、頭孢唑肟、頭孢曲松、頭孢呋辛酯乙氧、頭孢力新、吡硫頭孢菌素鈉、霍亂疫苗、絨毛膜促性腺激素、西多福韋、順鉑、克拉屈濱、克立溴胺、克林達黴素及克林達黴素衍生物、環丙沙星、氯屈膦酸鹽、甲磺酸黏菌素鈉、硫酸可利斯汀、促皮質素、替可克肽、色甘酸鈉、阿糖胞苷、達肝素鈉、達那肝素、去鐵胺、地尼介白素、去胺加壓素、泛影酸葡甲胺及泛影酸鈉、雙環維林、去羥肌苷、地紅黴素、鹽酸多巴胺、鏈道酶 α 、氯化多沙氯胺、小紅莓、依替膦酸二鈉、依那普利拉、腦啡肽、依諾肝素、依諾肝素鈉、麻黃素、腎上腺素、依伯汀 α 、紅黴素、鹽酸艾司洛爾、因子IX、泛昔洛韋、氟達拉濱、氟西汀、膦甲酸鈉、更昔洛韋、顆粒球群落刺激因子、顆粒球-巨噬細胞刺激因

子、重組人類生長激素、牛生長激素、健大黴素、升糖素、格隆溴銨、促性腺激素釋放激素及其合成類似物、高那瑞林、格帕沙星、嗜血桿菌B結合型疫苗、不活化A型肝炎病毒疫苗、不活化B型肝炎病毒疫苗、肝素鈉、硫酸茚地那韋、流感病毒疫苗、介白素-2、介白素-3、人胰島素、賴脯胰島素、豬胰島素、胰島素NPH、門冬胰島素、甘精胰島素、地特胰島素、干擾素 α 、干擾素 β 、異丙托溴銨、異環磷醯胺、日本腦炎病毒疫苗、拉米夫定、甲醯四氫葉酸鈣、亮丙立德乙酸酯、左氧氟沙星、林可黴素及林可黴素衍生物、洛布卡韋、洛美沙星、氯碳頭孢、甘露糖醇、麻疹病毒疫苗、腦膜炎球菌疫苗、促生育素、溴化甲基吡啶酯、美塞拉明、烏洛托品、甲胺喋呤、甲基東莨菪鹼、鹽酸二甲雙胍、美托洛爾、美洛西林鈉、氯化美維庫銨、腮腺炎病毒疫苗、奈多羅米鈉、溴化新斯的明、甲基硫酸新斯的明、雷若尼汀、諾氟沙星、乙酸奧曲肽、氧氟沙星、奧帕膦酸鹽、催產素、帕米膦酸二鈉、溴化巴夫龍、帕羅西汀、培氟沙星、羥乙磺酸潘他米丁、噴司他丁、己酮可可鹼、噴昔洛韋、五肽胃泌素、甲磺酸酚妥拉明、苯丙胺酸、柳酸毒扁豆鹼鹽、鼠疫疫苗、哌拉西林鈉、血小板衍生長因子、多價肺炎球菌疫苗、脊髓灰白質炎病毒疫苗（不活化）、脊髓灰白質炎病毒活疫苗（OPV）、硫酸多黏菌素B、氯化磷定、普蘭林肽、普瑞巴林、普羅帕酮、溴化丙胺太林、溴化吡啶斯的明、狂犬病疫苗、利塞膦酸鹽、利巴韋林、鹽酸金剛乙胺、輪狀病毒疫苗、羥萘甲酸鹽沙美特羅、辛卡利特、天花疫苗、索他洛爾、生長抑素、司帕沙星、觀黴素、司他夫定、鏈激酶、鏈脲菌素、氯化丁二醯膽鹼、鹽酸他可林、硫酸特布他林、賽派塔、替卡西林、替魯膦酸鹽、噻嗎洛爾、組織型纖維蛋白溶酶原活化劑、TNFR:Fc、TNK-tPA、群多普利、葡糖酸曲美沙特、丙大觀黴素、曲伐沙星、氯化管箭毒素、腫瘤壞死因子、傷寒活疫苗、尿素、尿激酶、萬古黴素、發昔洛韋、纈沙坦、水痘病毒活疫苗、後葉加壓素及後葉加壓素衍生物、溴化維庫

溴鉍、長春鹼、長春新鹼、長春瑞濱、維生素B12、華法林鈉、黃熱病疫苗、紮西他濱、紮那米韋、左侖膦酸鹽、齊多夫定及其組合。

【0070】 當然，表示為疏水性之某些活性劑可以容易地轉化為親水性形式且可以親水性形式商購，例如藉由電離非離子化活性劑以形成醫藥學上可接受之藥理學活性鹽。相反，表示為親水性之某些活性劑可以容易地轉化為疏水性形式且可以疏水性形式商購，例如藉由中和、酯化或類似方法進行。因此，應理解，上文將某些活性劑分類為親水性或疏水性並不意欲為限制性的。

【0071】 前述活性劑中之任一者亦可使用本發明調配物組合投予。組合投予之活性劑可來自相同治療類別（例如，脂質調節劑或抗凝血劑）或來自不同的治療類別（例如，脂質調節劑及抗凝血劑）。藥物物質組合產品之非限制性實例包含但不限於：含有孕激素及雌激素兩者之雌性避孕組合物；含有孕激素、雌激素及雄激素之雌性HRT組合物；脂質調節劑之組合，例如，（a）貝特類與斯他汀，諸如非諾貝特與阿托伐他汀、非諾貝特與辛伐他汀、非諾貝特與洛伐他汀或非諾貝特與普伐他汀；（b）貝特類與菸鹼酸，諸如非諾貝特與菸酸；及（c）斯他汀與菸鹼酸，諸如洛伐他汀與菸酸；脂質調節劑與抗病毒劑之組合，例如貝特類與蛋白酶抑制劑，諸如非諾貝特與利托那韋；脂質調節劑與抗凝血劑之組合，例如，（a）貝特類與柳酸鹽，諸如非諾貝特與阿司匹林，（b）貝特類與另一種抗凝血劑，諸如非諾貝特與氯吡格雷，（c）斯他汀與柳酸鹽，諸如辛伐他汀與阿司匹林，及（d）斯他汀藥物與另一種抗凝血劑，諸如普伐他汀與氯吡格雷；脂質調節劑與抗糖尿病劑之組合，包含（a）貝特類與胰島素敏化劑（諸如噻唑啉二酮），例如非諾貝特與吡格列酮，或非諾貝特與羅格列酮，（b）貝特類與胰島素刺激劑（諸如磺醯脲），例如非諾貝特與格列美脲，或非諾貝特與格列吡嗪，斯他汀與胰島素敏化劑（諸如噻唑啉二酮），例如洛伐他汀與吡格列酮、辛伐他汀與羅格列酮、普伐他汀與吡格

列酮或類似者；脂質調節劑與心血管系藥之組合，例如（a）貝特類與鈣離子通道阻斷劑，諸如非諾貝特與氨氯地平，或非諾貝特與依貝沙坦，或（b）斯他汀與鈣離子通道阻斷劑，諸如福辛普利與普伐他汀；抗凝血劑之組合，例如，（a）柳酸鹽與血小板受體結合抑制劑，諸如阿司匹林與氯吡格雷，（b）柳酸鹽與低分子量肝素，諸如阿司匹林與達肝素，及（c）血小板受體結合抑制劑與低分子量肝素，諸如氯吡格雷與依諾肝素；抗糖尿病藥之組合，例如，（a）胰島素敏化劑與胰島素刺激劑，諸如（i）噻唑烷二酮（諸如格列酮或吡格列酮）與磺醯脲（諸如格列美脲），及（ii）雙胍（諸如二甲雙胍）與格列奈類（諸如瑞格列奈），（b）胰島素敏化劑與 α -葡萄糖苷酶抑制劑，諸如二甲雙胍與阿卡波糖，（c）胰島素刺激劑與 α -葡萄糖苷酶抑制劑，諸如（i）磺醯脲（諸如格列瑞得）與阿卡波糖之組合，（ii）阿卡波糖與格列奈類（諸如瑞格列奈），（iii）米格列醇與磺醯脲（諸如格列吡嗪），（iv）阿卡波糖與噻唑啉二酮（諸如吡格列酮），或（v）二甲雙胍與吡格列酮；心血管系藥之組合，諸如ACE抑制劑之組合，例如賴諾普利與坎地沙坦；ACE抑制劑與利尿劑之組合，諸如洛沙坦與氫氯噻嗪；鈣離子通道阻斷劑與 β -阻斷劑之組合，諸如硝苯地平及阿替洛爾；及鈣離子通道阻斷劑與ACE抑制劑之組合，諸如非洛地平與雷米普利；抗高血壓劑與抗糖尿病劑之組合，諸如ACE抑制劑與磺醯脲，例如依貝沙坦與格列吡嗪；抗組織胺與平喘劑之組合，例如抗組織胺與白三烯受體拮抗劑，諸如氯雷他定與紮魯司特、地氯雷他定與紮魯司特及西替拉嗪與孟魯司特；抗炎劑與鎮痛劑之組合，例如COX-2抑制劑與非類固醇抗炎劑（NSAID），諸如羅非考昔與萘普生，或COX-2抑制劑與柳酸鹽，諸如塞內昔布與阿司匹林；抗肥胖症藥物與抗糖尿病劑之組合，例如，脂肪酶抑制劑（諸如羅氏鮮）與二甲雙胍之組合；脂質調節劑與用於治療冠狀動脈疾病之藥物的組合，例如非諾貝特與依澤替米貝，或洛伐他汀與依澤替米貝；及其他組合，

諸如多西他賽與順鉑、替拉紫明與順鉑、甲氧氯普胺與萘普生鈉、類鴉片鎮痛劑（諸如經考酮）與抗炎劑、用於治療勃起功能障礙的藥劑（諸如前列地爾）與抗高血壓劑/血管擴張劑（諸如哌唑嗪）。

【0072】 因此，熟習此項技術者應瞭解，給予本文提供之揭示內容，根據治療技術中熟知之方法調整劑量及給藥方案。亦即，可容易確定最大可耐受劑量，且亦可確定向個體提供可偵測治療益處之有效量，亦可確定投予各藥劑以向個體提供可偵測的治療益處的暫時需要。因此，儘管本文中例示某些劑量及投藥方案，但此等實例決不限制在實踐本發明時可向個體提供之劑量及投藥方案。

【0073】 應注意，劑量值可隨待緩解之病狀的類型及嚴重程度而變化，且可包含單次或多次劑量。應進一步理解，對任何特定個體而言，特定給藥方案應根據個體需要及投予組合物或監督組合物之投予的人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之劑量範圍僅為例示性的，而不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。此外，具有本發明之組合物的給藥方案可基於多種因素，包含疾病類型、年齡、體重、性別、個體之醫學病狀、病狀之嚴重程度、投予途徑及所採用之特定肽。因此，給藥方案可廣泛變化，但可使用標準方法常規確定。例如，可以基於藥物動力學或藥效學參數來調整劑量，所述參數可包含臨床效果，諸如毒性效應及/或實驗值。因此，本發明涵蓋如熟習此項技術者所確定之個體內劑量遞增。確定適當劑量及方案在相關技術中為熟知的且一旦提供本文所揭示之教示，則熟習此項技術者應理解其涵蓋在內。

【0074】 本發明之肽的劑量亦將由可能伴隨投予本發明之特定肽的任何不利副作用的存在、性質及程度來確定。典型地，主治醫師考慮多種因素，諸如年齡、體重、一般健康、飲食、性別、待投予之本發明的肽、投予途徑及所治療病狀之嚴重程度，將決定用於治療每一個別患者之本發明之肽的劑量。藉

助於實例且不意欲為限制性的，本發明之肽的劑量可為約0.0001至約100毫克/經治療個體之公斤體重/天、約0.001至約10毫克/公斤體重/天，或約0.01至約1毫克/公斤體重/天。肽可以一或多次劑量投予，諸如每天1至3次劑量。

【0075】 在各種實施例中，取決於個體所需且耐受之劑量及頻率投予醫藥組合物的單次或多次投藥。在任何情況下，組合物應提供足夠量的至少一種本文中所揭示之肽以有效治療個體。劑量可投予一次，但可定期施用，直至實現治療結果或直至副作用中止療法。

【0076】 投予肽醫藥組合物之給藥頻率取決於療法性質及所治療之特定疾病。肽之投予可以係每天一次、兩次、三次或四次。用治療有效量之肽治療個體可包含單一治療，或較佳地，可包含一系列治療。在較佳實例中，個體每天經肽治療，每週一次或每兩週一次。

【0077】 肽可如在美國臨時申請案第62/401123號及在2018年_____公開為WO 2018/____，在2017年9月27日申請之國際專利申請案第PCT/US2017/053597號中所描述製備，所述專利以引用之方式併入本文中。

【0078】 舉例而言，除超重或肥胖以外，個體或患者可進一步患有超重或肥胖相關之共病，亦即與超重或肥胖相關、因其加劇或由其促進之疾病及其他不利健康病狀。本文預期本發明之所揭示之肽調配物，其與至少一種其他藥劑組合單獨投予，先前已展示所述其他藥劑治療此等超重或肥胖相關病狀。

【0079】 舉例而言，第II型糖尿病與肥胖相關聯。第II型糖尿病之某些併發症，例如失能及過早死亡可藉由持續之體重減輕預防、改善或消除（Astrup, 《公共衛生營養（A. Pub Health Nutr）》(2001) 4:499-5 15）。經投予以治療第II型糖尿病之藥劑包含磺醯脲（例如，氯磺丙脲、格列吡嗪、格列本脲、格列美脲）；格列奈類（例如，瑞格列奈及那格列奈）；雙胍（例如，二甲雙胍）；噻唑啉二酮（羅格列酮、曲格列酮及吡格列酮）；二肽基肽酶-4抑制劑

（例如，西他列汀、維格列汀及沙格列汀）；升糖素樣肽-1模擬物（例如艾塞那肽及利拉魯肽）；及 α -葡萄糖苷酶抑制劑（例如，阿卡波糖及米格列醇。

【0080】 心臟病症及病狀與超重或肥胖相關聯，例如高血壓、血脂異常、缺血性心臟病、心肌病、心肌梗塞、中風、靜脈血栓栓塞疾病及肺性高血壓。舉例而言，高血壓與肥胖有關，此係由於過量脂肪組織分泌受到腎臟作用之物質，從而導致高血壓。另外，在肥胖症之情況下，一般存在較高量之所產生胰島素（歸因於過量脂肪組織），且此過量胰島素亦升高血壓。高血壓之主要治療選項為體重減輕。經投予以治療高血壓之藥劑包含氯噻酮；氫氯噻嗪；吲達帕胺，美托拉宗；環利尿劑（例如，布美他尼、依他尼酸、呋喃苯胺酸、呋塞米、托西邁）；保鉀劑（例如，鹽酸氨氯吡啶、苯紮明、螺內酯及胺苯喋啶）；外周劑（如蛇根素鹼）；中心 α -促效劑（例如，鹽酸可樂定、乙酸胍那苄、鹽酸胍法新及甲基多巴）； α -阻斷劑（例如甲磺酸多沙唑啉、鹽酸哌唑啉及鹽酸特拉唑啉）； β -阻斷劑（例如，醋丁洛爾、阿替洛爾、倍他洛爾、反丁烯二酸比索洛爾、鹽酸卡替洛爾、酒石酸美托洛爾、丁二酸美托洛爾、納多洛爾、硫酸噴布洛爾、品多洛爾、鹽酸普萘洛爾及順丁烯二酸噻嗎洛爾）；組合 α 及 β 阻斷劑（例如，卡維地洛及鹽酸拉貝洛爾）；直接血管擴張劑（例如，鹽酸聯胺肼及敏樂定）；鈣拮抗劑（例如，鹽酸地爾硫卓及鹽酸維拉帕米）；二氫吡啶（例如，苯磺酸胺氯地平、非洛地平、伊拉地平、尼卡地平、硝苯地平及尼索地平）；ACE抑制劑（鹽酸貝那普利、卡托普利、順丁烯二酸依那普利、福辛普利鈉、賴諾普利、莫西普利、鹽酸喹那普利、雷米普利、群多普利）；血管收縮素II受體阻斷劑（例如，洛沙坦鉀、缬沙坦及依貝沙坦）；腎素抑制劑（例如，阿力克倫）；及其組合。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0081】 Carr等人（《臨床內分泌學及代謝期刊（The Journal of Clinical

Endocrinology & Metabolism) 》(2004) 第89卷, 第6期2601-2607) 論述了超重或肥胖與血脂異常之間的聯繫。血脂異常典型地用斯他汀治療。斯他汀, HMG-CoA還原酶抑制劑, 減緩個體中之膽固醇之產生及/或自動脈移除膽固醇積聚。斯他汀包含美伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、韋羅他汀、二氫康百汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、達伐他汀、卡瓦他汀、克伐他汀、柏伐他汀、西立伐他汀、羅素他汀、匹伐他汀及格倫伐地汀。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。Eckel (《循環 (Circulation) 》(1997) 96:3248-3250) 論述了超重或肥胖與缺血性心臟病之間的聯繫。經投予以治療缺血性心臟病之藥劑包含斯他汀、硝酸酯 (例如, 二硝酸異山梨酯及單硝酸異山梨酯)、 β -阻斷劑及鈣離子通道拮抗劑。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0082】 Wong等人 (《自然臨床實踐心血管醫藥 (Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine) 》(2007) 4:436-443) 論述了超重或肥胖與心肌病之間的聯繫。用於治療心肌病的藥劑包含心肌收縮劑 (例如, 地高辛)、利尿劑 (例如, 呋喃苯胺酸)、ACE抑制劑、鈣拮抗劑、抗心律不整劑 (例如, 甲磺胺心定、胺碘酮及丙吡胺) 及 β -阻斷劑。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。Yusef等人 (《柳葉刀 (Lancet) 》(2005) 366(9497): 1640-1649) 論述了超重或肥胖與心肌梗塞之間的聯繫。經投予以治療心肌梗塞之藥劑包含ACE抑制劑、血管收縮素II受體阻斷劑、直接血管擴張劑、 β 阻斷劑、抗心律不整劑及溶栓劑 (例如, 阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶、阿尼普酶及尿激酶)。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0083】 Suk等人 (《中風 (Stroke) 》(2003) 34: 1586- 1592) 論述了超重或肥胖與中風之間的聯繫。經投予以治療中風之藥劑包含抗血小板劑 (例如, 阿司匹林、氯吡格雷、雙嘧達莫及噻氯匹定)、抗凝血劑 (例如, 肝素)

及溶栓劑。Stein等人（《美國醫學雜誌（The American Journal of Medicine）》（2005）18(9):978-980）論述了超重或肥胖與靜脈血栓栓塞疾病之間的聯繫。經投予以治療靜脈血栓栓塞疾病之藥劑包含抗血小板劑、抗凝血劑及溶栓劑。Sztrymf等人（《臨床肺病評論（Rev Pneumol Clin）》（2002）58(2): 104-10）論述了超重或肥胖與肺性高血壓之間的聯繫。經投予以治療肺性高血壓之藥劑包含心肌收縮劑、抗凝血劑、利尿劑、鉀（例如，K-dur）、血管擴張劑（例如，硝苯地平及地爾硫卓）、波生坦、依前列醇及西地那非。呼吸病症及病狀，諸如肥胖-換氣不足症候群、哮喘及阻塞性睡眠呼吸中止與超重或肥胖有關。Elamin（《胸腔（Chest）》（2004）125: 1972-1974）論述了超重或肥胖與哮喘之間的聯繫。經投予以治療哮喘之藥劑包含支氣管擴張劑、抗炎劑、白三烯阻斷劑及抗IgE劑。特定哮喘劑包含紮魯司特、氟尼縮松、曲安西龍、倍氯米松、特布他林、氟替卡松、福莫特羅、倍氯米松、沙美特羅、茶鹼及左旋沙丁胺醇。

【0084】 Kessler等人（《歐洲呼吸雜誌（Eur Respir J）》（1996）9:787-794）論述了超重或肥胖與阻塞性睡眠呼吸中止之間的聯繫。經投予以治療睡眠呼吸中止之藥劑包含莫達非尼及安非他明。

【0085】 肝功能病症及病狀，諸如非酒精性脂肪肝病，與超重或肥胖有關。Tolman等人（治療學與臨床風險管理《（Ther Clin Risk Manag）》（2007）6: 1153- 1163）論述了超重或肥胖與非酒精性脂肪肝病之間的聯繫。經投予以治療非酒精性脂肪肝病之藥劑包含抗氧化劑（例如，維生素E及維生素C）、胰島素敏化劑（二甲雙胍、吡格列酮、羅格列酮及甜菜鹼）、保肝藥及脂質降低劑。

【0086】 骨骼病症及病狀，諸如背痛及負重關節之骨關節炎，與超重或肥胖有關，van Saase（《風濕病學雜誌（J Rheumatol）》（1988）15(7): 1152-

1158) 論述了超重或肥胖與或負重關節之骨關節炎之間的聯繫。經投予以治療負重關節之骨關節炎之藥劑包含乙醯胺苯酚、非類固醇抗炎劑(例如, 布洛芬、依託度酸、奧沙普嗪、萘普生、雙氯芬酸及萘丁美酮)、COX-2抑制劑(例如塞內昔布)、類固醇, 補充劑(例如, 葡萄糖胺及硫酸軟骨素)及人工關節液。

【0087】 代謝紊亂及病症, 例如, 普拉德-威利症候群(Prader-Willi Syndrome)及多囊性卵巢症候群, 與超重或肥胖有關。Cassidy(《醫學遺傳學雜誌(Journal of Medical Genetics)》(1997) 34:917-923)論述了超重或肥胖與普拉德-威利症候群之間的聯繫。用於治療普拉德-威利症候群的藥劑包含人類生長激素(HGH)、促生長激素及體重減輕劑(例如, 羅氏鮮、諾美婷、甲基安非他明、酚特明、苯丁胺、安非他酮、安非拉酮、苯二甲嗎啉、苯齊非他明及妥泰)。

【0088】 Hoeger(《北美臨床婦產科(Obstetrics and Gynecology Clinics of North America)》(2001) 28(1):85-97)論述了超重或肥胖與多囊性卵巢症候群之間的聯繫。經投予以治療多囊性卵巢症候群之藥劑包含胰島素敏化劑、合成雌激素與孕酮之組合、螺內酯、依氟鳥胺酸及克羅米芬。生殖病症及病狀, 諸如性功能障礙、勃起功能障礙、不孕症、產科併發症及胚胎異常, 與超重或肥胖有關。Larsen等人(《國際肥胖症雜誌(倫敦)(Int J Obes (Lond))》(2007) 8: 1189-1198)論述了超重或肥胖與性功能障礙之間的聯繫。Chung等人(《歐洲泌尿學(Eur Urol)》(1999) 36(1):68-70)論述了超重或肥胖與勃起功能障礙之間的聯繫。經投予以治療勃起功能障礙之藥劑包含磷酸二酯酶抑制劑(例如, 他達拉非、檸檬酸西地那非及伐地那非)、前列腺素E類似物(例如, 前列地爾)、生物鹼(例如, 育亨賓)及睪固酮。Pasquali等人(《人類生殖(Hum Reprod)》(1997) 1:82-87)論述了超重或肥胖與不孕症之間的聯繫。

經投予以治療不孕症之藥劑包含克羅米酚、檸檬酸克羅米酚、溴麥角環肽、促性腺激素釋放激素（GnRH）、GnRH促效劑、GnRH拮抗劑、他莫昔芬/諾瓦得士、促性腺激素、人絨毛膜促性腺激素（HCG）、人絕經促性腺激素（HmG）、孕酮、重組濾泡刺激激素（FSH）、尿促卵泡素、肝素、促濾泡素 α 及促濾泡素 β 。

【0089】 Weiss等人（《美國婦產科雜誌（American Journal of Obstetrics and Gynecology）》（2004）190(4): 1091-1097）論述了超重或肥胖與產科併發症之間的聯繫。經投予以治療產科併發症之藥劑包含鹽酸布比卡因、地諾前列酮PGE2、嘜啞HC1、鐵-葉酸-500/益補力-葉酸-500、嘜啞、順丁烯二酸甲基麥角新鹼、羅比卡因HC1、納布啡HC1、氧嗎啡酮HC1、催產素、地諾前列酮、利托君、氫溴酸東莨菪鹼、檸檬酸舒芬太尼及催產劑。

【0090】 精神病症及病狀，例如體重相關抑鬱及焦慮，與超重或肥胖有關。Dixson等人（《內科學文獻集（Arch Intern Med）》（2003）163:2058-2065）論述了超重或肥胖與抑鬱之間的聯繫。經投予以治療抑鬱之藥劑包含血清素再吸收抑制劑（例如，氟西汀、草酸依西普蘭、西它普蘭、帕羅西汀、舍曲林及文拉法辛）；三環抗抑鬱劑（例如，阿米曲替林、阿莫沙平、氯米帕明、地昔帕明、鹽酸度硫平、多塞平、丙咪嗪、伊普叻啉、洛夫帕明、去甲替林、奧匹哌醇、普羅替林及曲米帕明）；單胺氧化酶抑制劑（例如，異卡波肼、嗎氯貝胺、苯乙肼、反苯環丙胺、司來吉蘭、雷沙吉蘭、尼阿拉米、異丙菸肼、異丙氯肼、托洛沙酮、利奈唑胺、二氧烯醇酯卡瓦吡喃酮去甲氧基羊高寧及右旋安非他明）；精神興奮劑（例如，安非他明、甲基安非他明、哌醋甲酯及檳榔鹼）；抗精神病劑（例如，丁醯苯、吩噻嗪、噻噸、氯氮平、奧氮平、利培酮、喹硫平、齊拉西酮、胺磺必利、帕潘立酮、氟西汀、四苯納嗪及大麻二酚）；及情緒穩定劑（例如，碳酸鋰、丙戊酸、雙丙戊酸鈉、丙戊酸

鈉、拉莫三嗪、卡馬西平、加巴噴丁、奧卡西平及托吡酯)。

【0091】 Simon等人(《普通精神病學文獻集(Archives of General Psychiatry)》(2006) 63(7):824-830)論述了超重或肥胖與焦慮之間的聯繫。經投予以治療焦慮之藥劑包含血清素再吸收抑制劑、情緒穩定劑、苯并二氮呋(例如阿普唑侖、氯硝西泮、安定及勞拉西泮)、三環抗抑鬱劑、單胺氧化酶抑制劑及 β -阻斷劑。

【0092】 本發明之另一實施例提供促進且維持個體體重減輕之方法，其涉及向個體投予一定量之可有效使個體體重減輕之所揭示之肽調配物；及投予治療有效量之不同體重減輕劑，以維持個體體重減輕。體重減輕劑包含血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑；去甲腎上腺素再吸收抑制劑；選擇性血清素再吸收抑制劑；及腸道脂肪酶抑制劑。特定之體重減輕劑包含羅氏鮮、諾美婷、甲基安非他明、酚特明、苯丁胺、安非他酮、安非拉酮、苯二甲嗎啉、苯齊非他明、溴麥角環肽、氯卡色林、托吡酯，或起作用以藉由以下方式調節食物攝入之藥劑：阻斷胃內激素作用、抑制二酰甘油酰基轉移酶1 (DGAT1)活性、抑制硬脂酰基CoA去飽和酶1 (SCD1)活性、抑制神經肽Y受體1功能、活化神經肽Y受體2或4功能或抑制鈉-葡萄糖共轉運體1或2之活性。此等化合物以此項技術中已知之方案及劑量投予。

【0093】 在本文及/或以引用之方式併入本文中之在2018年_____公開為WO 2018/_____, 在2017年9月27日申請之國際專利申請案第PCT/US2017/053597號中所呈現的資料展現本發明所揭示之肽降低脂肪細胞中自由脂肪酸含量的能力，且支持使用此類肽用於降低有需要之哺乳動物的體重、血糖含量及/或脂肪量。所呈現之資料亦展現此類肽在血漿中的穩定性，且支持其作為適於投予哺乳動物之治療性肽的用途。因此，本發明提供治療與體重、血糖含量及脂肪量相關疾病，例如代謝疾病，包含肥胖症、脂肪肝病及糖

尿病之方法。

【0094】 不受特定理論的束縛，用肽處理脂肪細胞後，細胞培養基中之自由脂肪酸（FFA）指示調節涉及脂質或脂肪酸含量之細胞調節的路徑。培養基中脂肪酸含量之降低可內由數個過程引起，包含但不限於抑制信號傳導路徑、細胞脂肪生成減少、脂肪分解減少或脂肪酸氧化增加。對自由脂肪酸淨濃度有影響之肽具有治療代謝障礙的潛在效用。本發明因此提供調節有需要個體之脂肪酸代謝的方法，包括向個體投予呈可有效調節脂肪酸代謝之量的本發明肽調配物。在例示性實施例中，所述方法係在有需要之個體中增加脂肪酸代謝的方法。本發明亦提供調節細胞中脂肪酸代謝之方法，包括使細胞與呈可有效調節脂肪酸代謝之量的如本文所述調配之肽接觸。在例示性實施例中，所述方法係增加細胞中脂肪酸代謝之方法。

【0095】 脂質營養不良係特徵在於脂肪組織（體脂肪）自各種身體區選擇性喪失及/或其他區域中過量脂肪累積之病症的通用名。脂肪自一個區域，諸如面部局部損失被稱作脂萎縮。脂肪損失之程度可在身體一部分上之極小區域至幾乎完全沒有來自整個身體的脂肪組織範圍內。此外，患者可能患有嚴重代謝併發症或僅具有美容問題。與嚴重脂肪損失相關聯之脂質營養不良可能促成與胰島素抗性相關的代謝併發症，諸如糖尿病、高含量之血清三酸甘油酯及脂肪肝（肝脂肪變性）。脂質營養不良可以係先天性（例如家族性部分脂質營養不良或貝-賽症候群（Berardinelli-Seip syndrome））或獲得性的（例如與各種類型之疾病或藥物相關）。獲得性脂質營養不良係由藥物、自體免疫機制引起，或可以係特發性的。獲得性脂質營養不良包含可由高活性抗反轉錄病毒療法（HAART）誘導之HIV感染患者之脂質營養不良（LD-HIV）、獲得性全身性脂質營養不良（AGL）、獲得性部分脂質營養不良（APL）及局部脂質營養不良。獲得性脂質營養不良不具有直接遺傳基礎。根據一些實施例，本發明提供

用於減少、改善或預防脂質營養不良之方法。

【0096】 肽調配物適用於治療由葡萄糖、反應性含氧物種（ROS）及/或自由脂肪酸（FFA）之異常血液含量表明之不平衡代謝狀態相關聯的病狀。有利代謝狀態定義為平衡能量恆定，其特徵在於葡萄糖、ROS及FFA之血液含量等效於健康個體之彼等（在健康人群之平均含量的範圍內）。因此，如本文所使用之不利代謝狀態係指葡萄糖、ROS及/或FFA之血液含量異常，亦即與健康對照個體體內各別含量相比顯著改變（例如，如由醫師或熟習此項技術者評估）。在一些實施例中，術語不利代謝狀態係指葡萄糖、ROS及/或FFA之血液含量與健康對照個體體內各別含量相比顯著提高（例如，如由醫師或熟習此項技術者評估）。不利代謝狀態可能由異常代謝引起，其可能涉及葡萄糖（碳水化合物）及/或脂肪酸氧化路徑。當涉及脂肪酸氧化路徑畸變時，不利代謝狀態典型地由與健康對照個體相比顯著提高之ROS血液含量，及/或異常FFA血液含量表明。此等畸變亦可由氧化低密度脂蛋白（LDL）之血液含量升高表明。當涉及葡萄糖代謝畸變時，與健康對照個體相比，葡萄糖血液含量典型地顯著提高。如本文所使用，若血糖含量顯著提高伴有異常血液ROS及/或FFA值，則具有不超過不平衡血糖控制閾值之所述血糖含量顯著提高的患者將被定義為具有不利代謝狀態，如本文所述。如此項技術中已知，藉由考慮能量攝入及各種能量消耗及利用參數，所述醫師或熟習此項技術者亦可評估不平衡代謝狀態。例如（但不限於）可評估細胞層次之參數，諸如細胞（例如血小板）ATP產生及細胞氧化，及全身層次之參數，諸如呼吸商（RQ），以確定個體之代謝狀態。舉例而言，藉由比較健康及患病患者之間的此類參數的相對比率，熟習此項技術者可評估與健康對照相比之個體的代謝狀態。在罹患慢性代謝及/或炎性病症之患者中可發現不利代謝狀態，所述慢性代謝及/或炎性病症未經適合治療方案充分治療或平衡。

【0097】 本發明因此提供治療有需要個體之代謝疾病的方法，其包括向個體投予呈可有效治療代謝疾病之量的本發明肽調配物。

【0098】 術語「代謝疾病」或「代謝病症」係指一組已鑑別之病症，其中存在代謝錯誤、代謝不平衡或次佳代謝，其可涉及葡萄糖（碳水化合物）、脂肪酸及/或蛋白質氧化路徑。因此，當不平衡時，此等病症典型地由不利代謝狀態表明，不利代謝狀態之特徵在於與健康對照個體之各別含量相比，葡萄糖、ROS及/或FFA之血液含量異常，如本文所述。此類病症包含但不限於糖尿病及與營養或內分泌不平衡相關聯之病症。

【0099】 不利代謝狀態，亦可作為如慢性炎性病症之結果出現，其中非消滅、不平衡炎性過程伴有由與健康對照個體之各別含量相比，葡萄糖、ROS及/或FFA之異常血液含量表明的次級代謝併發症。此類病症之非限制性實例係敗血症及自體免疫疾病。

【0100】 X症候群（或代謝症候群）表示一組與腹部脂肪累積相關聯之體徵及症狀。此形式之脂肪分佈在中年男性中很常見，且通常以壺形腹或大肚子形式可見。X症候群之特徵在於數種病症，包含痛風、葡萄糖代謝受損（對糖尿病之易感性增加）、血壓升高及血液膽固醇含量升高。X症候群患者患心臟病之風險很高。美國臨床內分泌學家協會（American Association of Clinical Endocrinologists）將X症候群定義為血清或血漿胰島素/葡萄糖含量比率、脂質、尿酸含量、血管生理學及凝血因子不平衡之代謝異常的群集。因此，如本文所使用之術語「症候群X」係指特徵在於至少兩種以下陽性診斷之病狀：非胰島素依賴性糖尿病、血壓超過視為正常之水準、胰島素含量超過視為正常之含量、血脂異常及肥胖症。

【0101】 本發明之肽調配物可適用於以下代謝疾病：

（a）預防及/或治療所有形式之糖尿病，諸如高血糖症、第2型糖尿病、葡

葡萄糖耐量異常、第1型糖尿病、非胰島素依賴型糖尿病、MODY（年輕起病成人型糖尿病）、妊娠期糖尿病及/或減少HbA1c；

（b）延緩或預防糖尿病疾病進展，諸如第2型糖尿病之進展、延緩葡萄糖耐受性異常（IGT）進展為需要胰島素之第2型糖尿病、延緩或預防胰島素抗性及/或延緩不需要胰島素之2型糖尿病進展為需要胰島素之2型糖尿病；

（c）改善 β -細胞功能，諸如減少 β -細胞凋亡、增加 β -細胞功能及/或 β -細胞塊及/或恢復對 β -細胞之葡萄糖敏感性；

（d）預防及/或治療認知病症及/或神經退化性病症，諸如阿茲海默症、帕金森氏病及/或多發性硬化症；

（e）預防及/或治療飲食障礙（諸如肥胖症），例如藉由減少食物攝入、減輕體重、抑制食慾、誘發飽腹感；治療或預防由投予抗精神病藥或類固醇誘發之暴食症、神經性貪食症及/或肥胖症；減少胃運動；延緩胃排空；增加軀體移動；及/或預防及/或治療肥胖症之共病，諸如骨關節炎及/或尿失禁；

（f）預防及/或治療糖尿病併發症，諸如血管病；神經病變，包含周邊神經病變；腎病；及/或視網膜病變；

（g）改良脂質參數，諸如預防及/或治療血脂異常、降低總血清脂質；增加HDL；降低低密度LDL；降低VLDL；降低三酸甘油酯；降低膽固醇；降低人體中之脂蛋白a（Lp(a））之血漿含量；抑制試管內及/或活體內載脂蛋白a（apo(a））之產生；

（h）預防及/或治療心血管疾病，諸如症候群X、動脈粥樣硬化、心肌梗塞、冠心病、再灌注損傷、中風、低氧症、大腦缺血、早期心肌或早期心血管疾病、左心室肥大、冠狀動脈疾病、高血壓、原發性高血壓、急性高血壓急症、心肌病、心功能不全、運動不耐、急性及/或慢性心臟衰竭、心律不整、心律失常、暈厥、心絞痛、心臟旁路及/或血管內支架再閉塞、間歇性跛行（閉塞

性動脈粥樣硬化)、舒張功能障礙及/或收縮功能障礙;及/或血壓降低,諸如收縮壓降低;

(i) 預防及/或治療胃腸疾病,諸如發炎性腸病、短腸症候群或克羅恩氏病(Crohn's disease)或結腸炎;消化不良及/或胃潰瘍;及/或炎症,諸如牛皮癬、牛皮癬性關節炎、類風濕性關節炎及/或全身性紅斑狼瘡;

(j) 預防及/或治療危重病,諸如治療危重病患者、危重病多發性腎病(CIPNP)患者及/或潛在CIPNP患者;預防罹患危重病或CIPNP;預防、治療及/或治癒患者之全身炎症反應症候群(SIRS);預防或減小患者在住院治療期間罹患菌血症、敗血症及/或敗血性休克之或然性;及/或使患有急性病之重症監護病房患者之血糖、胰島素平衡及視情況存在之代謝穩定化;

(k) 預防及/或治療多囊性卵巢症候群(PCOS);

(l) 預防及/或治療腦部疾病,諸如大腦缺血、大腦出血及/或創傷性腦損傷;

(m) 預防及/或治療睡眠呼吸中止;

(n) 預防及/或治療濫用,諸如酒精濫用及/或藥物濫用;

(o) 預防或治療脂肪肝病狀,包含但不限於脂肪肝病(FLD)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)及非酒精性脂肪變性肝炎(NASH);

(p) 治療胞內反應性含氧物種(ROS)之產生;及/或

(q) 治療與胰島素抗性相關之病症。

【0102】 在其他實施例中,本文提供藉由向需要治療之患者投予有效量之肽調配物用於治療糖尿病及/或糖尿病相關併發症的方法。有利地,用於根據本文所提供之方法治療糖尿病及/或相關併發症的肽具有針對胰腺 β 細胞之抗細胞凋亡活性及/或刺激胰腺 β 細胞增生,使得投予肽增加產生胰島素之 β 細胞的數目及由患者產生之胰島素的含量。

【0103】 本發明亦提供治療有需要個體之肝病的方法，包括向個體投予呈可有效治療肝病之量的本發明肽調配物。

【0104】 在一些實施例中，疾病或醫學病狀係非酒精性脂肪肝病（NAFLD）。NAFLD係指在單純性脂肪肝（脂肪變性）至非酒精性脂肪變性肝炎（NASH）至肝硬化（肝臟不可逆、晚期癥痕形成）範圍內之廣泛的肝病。NAFLD之所有階段共同具有肝臟細胞（肝細胞）之脂肪累積（脂肪浸潤）。單純性脂肪肝係肝細胞中某一類型脂肪，三酸甘油酯之異常累積，未伴有炎症或癥痕形成。在NASH中，脂肪累積與肝臟不同程度之炎症（肝炎）及癥痕形成（纖維化）有關。炎性細胞會破壞肝細胞（肝細胞壞死）。在術語「脂肪變性肝炎」及「脂肪壞死」中，脂肪係指脂肪浸潤，肝炎係指肝臟中之炎症，且壞死係指受破壞之肝細胞。NASH最終可導致肝臟癥痕形成（纖維化），且隨後導致不可逆、晚期癥痕形成（肝硬化）。由NASH引起之肝硬化係NAFLD系列中最後且最嚴重之階段。（Mendler, Michel, 「脂肪肝：非酒精性脂肪肝病（NAFLD）及非酒精性脂肪變性肝炎（NASH）（Fatty Liver: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)」 Schoenfield, Leslie J.編, MedicineNet.com, 2005年8月29日）。

【0105】 酒精性肝病或酒誘導之肝病涵蓋與過量飲酒相關或由其引起之三種病理學上相異的肝病：脂肪肝（脂肪變性）、慢性或急性肝炎及肝硬化。酒精性肝炎可在以下範圍內：輕度肝炎，其中異常實驗室測試係疾病之唯一指征，至嚴重肝功能障礙，其伴有併發症，諸如黃疸（由膽紅素瀦留引起之黃皮膚）、肝性腦病（由肝功能衰竭引起之神經功能障礙）、腹水（腹部流體積聚）、食管靜脈曲張出血（食道中之靜脈曲張）、血液凝固異常及昏迷。組織學上，酒精性肝炎具有肝細胞腫脹變性之特徵外觀、嗜中性球及有時馬洛里小體（Mallory bodies）炎症（細胞中間絲蛋白之異常聚集）。肝硬化之解剖學特

徵係肝臟中分佈廣泛的結節以及纖維化。（Worman, Howard J., 「酒精性肝病（Alcoholic Liver Disease）」，哥倫比亞大學醫學中心（Columbia University Medical Center）網站）。

【0106】 不受任何特定理論束縛，本文所述之肽適用於治療酒精性肝病、NAFLD或其任何階段，包含例如脂肪變性、脂肪變性肝炎、肝炎、肝性炎症、NASH、肝硬化或其併發症。因此，本發明提供預防或治療個體之酒精性肝病、NAFLD或其任何階段的方法，其包括向個體提供呈可有效預防或治療酒精性肝病、NAFLD或其階段之量的本文所述的肽調配物。此等治療方法包含減少以下中之一個、兩個、三個或更多個：肝臟脂肪含量；肝硬化之發病或進展；肝細胞癌之發病；炎症徵象，例如肝酶含量異常（例如，天冬胺酸轉胺酶AST及/或丙胺酸轉胺酶ALT，或LDH）；血清鐵蛋白升高；血清膽紅素升高及/或纖維化徵象，例如TGF- β 含量升高。在例示性實施例中，肽調配物用於治療已進展超過單純性脂肪肝（脂肪變性）且展現炎症或肝炎徵象之患者。此類方法可引起例如AST及/或ALT含量降低。

【0107】 在一些實施例中，肽具有抗癌活性。舉例而言，在一些實施例中，肽具有針對癌細胞，諸如（但不限於）前列腺癌細胞及/或乳腺癌細胞之促細胞凋亡活性。在其他實施例中，肽具有針對癌細胞，諸如（但不限於）前列腺癌細胞及/或乳腺癌細胞之抗增生活性。

【0108】 本發明亦提供治療有需要個體之癌症的方法，包括向個體投予呈可有效治療癌症之量的本發明肽調配物。本發明亦包含治療癌症之方法，包括向需要治療之個體投予有效量之肽調配物。本文所提供之肽發揮多種抗癌作用，且可用於治療廣泛範圍之癌症及其他增生性病變。本文所提供之肽可具有多種抗癌活性，諸如（且不限於）誘導癌細胞之細胞凋亡、抑制腫瘤血管生成、抑制腫瘤轉移、調節細胞循環、抑制癌細胞增生、促進癌細胞分化、抑制

反應性含氧物種產生及/或保護免受反應性含氧物種影響，及增強抗逆性。「癌症」一般係指特徵為不可控異常細胞生長及增生之疾病。「腫瘤」或「贅瘤」係由過度、不可控及進行性細胞分裂產生之異常組織塊。本文所述之方法適用於治療任何類型之癌症及增生性病變，包含但不限於癌、肉瘤、軟組織肉瘤、淋巴瘤、血液癌症、白血病、生殖細胞腫瘤及無實體腫瘤之癌症（例如，造血系統癌症）。在各種實施例中，肽可用於治療源自及/或影響任何組織之癌症及/或腫瘤，包含但不限於肺、乳、上皮、大腸、直腸、睪丸、膀胱、甲狀腺、膽囊、膽管、膽道、攝護腺、結腸、胃、食道、胰腺、肝臟、腎臟、子宮、子宮頸、卵巢及腦組織。可用肽治療之特定癌症的非限制性實例包含但不限於急性淋巴母細胞白血病、急性類骨髓球性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、腎上腺皮質癌、AIDS相關淋巴瘤、肛門癌、星形細胞瘤、腦基底細胞癌、膽管癌、肝外膀胱癌、膀胱癌、骨癌、骨肉瘤/惡性纖維組織細胞瘤、腦幹神經膠瘤、腦腫瘤、腦幹神經膠瘤、腦星形細胞瘤/惡性神經膠瘤、室管膜瘤、神經管胚細胞瘤、幕上原始神經外胚層瘤、視覺路徑及下丘腦神經膠瘤、乳癌、男性支氣管腺瘤/類癌、勃奇氏淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、類癌、胃腸道原發灶不明癌中樞神經系統淋巴瘤、宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生病、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、蕁樣黴菌病及塞紮萊症候群（sezary syndrome）、子宮內膜癌、室管膜瘤、食管癌、尤因氏家族腫瘤（Ewing's family tumors）、生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、眼內黑素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌（gastric (stomach) cancer）、胃腸道類癌、卵巢妊娠、滋養細胞腫瘤、神經膠瘤、下丘腦皮膚癌（黑素瘤）、皮膚癌（非黑素瘤）、皮膚癌瘤、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、隱匿性原發性鱗狀頸癌、轉移性胃癌、胃癌、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、胸腺瘤、胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂移行細胞癌、輸尿管滋養細胞

腫瘤、移行細胞癌、尿道癌、子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、下丘腦神經膠瘤、外陰癌、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症（Waldenstrom's macroglobulinemia）、威耳姆士瘤（Wilms' tumor）、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞（肝臟）癌、霍奇金氏淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）、下咽癌、胰島細胞癌（內分泌胰腺）、卡波西氏肉瘤（Kaposi's sarcoma）、腎臟（腎細胞）癌、腎癌、喉癌、毛狀細胞唇及口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞淋巴瘤、勃奇氏淋巴瘤、皮膚T細胞、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏骨/骨肉瘤神經管胚細胞瘤之惡性纖維組織細胞瘤、眼內（眼）梅克爾細胞癌、間皮瘤、惡性間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌伴隱匿性原發性多發性內分泌腫瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞腫瘤、蕈樣真菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生疾病、骨髓性白血病、多發性骨髓增生病、慢性鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、胸膜肺母細胞瘤、骨肉瘤/骨惡性纖維組織細胞瘤、嗜鉻細胞瘤、松果體母細胞瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，癌症係攝護腺癌。

【0109】 在一些實施例中，根據本文所提供之方法投予肽調配物增強已建立之癌症療法的功效。在其他實施例中，根據本文所提供之方法投予肽調配物增強另一癌症療法（諸如放射或化學療法）之抗癌活性。在一些實施例中，本文提供用於誘導癌細胞及/或腫瘤細胞之細胞死亡的方法，所述方法包括以足以誘導癌細胞死亡及/或腫瘤細胞死亡之量投予本文所述之肽調配物。

【0110】 在一些實施例中，肽具有一或多種細胞保護性活性或細胞保護活性。舉例而言，在一些實施例中，所述肽能夠防止細胞損傷、改善細胞存活及/或增強對環境脅迫之抗性，諸如（但不限於）熱休克、去除血清、化學療法及/或放射。

【0111】 在一些實施例中，根據本文所提供之方法投予肽調配物降低已

建立之癌症療法的不利影響。

【0112】 更佳醫學用途包含治療或預防退化性病變，尤其神經退化病變，諸如阿茲海默症、帕金森氏病、亨廷頓氏病、失調（例如脊髓小腦失調）、甘乃迪病（Kennedy disease）、肌緊張性營養障礙、路易體失智症、多系統性萎縮、肌肉萎縮性側索硬化、原發性側索硬化、脊髓性肌萎縮、朊病毒相關疾病（例如庫-賈氏病（Creutzfeldt-Jacob disease））、多發性硬化、毛細管擴張、貝敦氏病（Batten disease）、皮質基底核退化症、皮質基底核退化症、脊髓亞急性聯合變性、脊髓癆、泰-薩克斯病（Tay-Sachs disease）、中毒性腦病、嬰幼兒雷夫蘇姆病（Refsum disease）、雷夫蘇姆病、神經性棘紅細胞增多症、尼曼-匹克二氏病（Niemann-Pick disease）、萊姆病（Lyme disease）、馬查多-約瑟夫二氏病（Machado-Joseph disease）、山多夫氏病（Sandhoff disease）、夏伊-德爾格二氏症候群（Shy-Drager syndrome）、顫抖刺蝟症候群、蛋白病、腦 β -類澱粉蛋白血管病、青光眼中視網膜神經節細胞變性、突觸核蛋白病、tau蛋白病、額顳葉變性（FTLD）、失智症、cadasil症候群、遺傳性腦出血伴類澱粉變性、亞歷山大病（Alexander disease）、脂肪病、家族性類澱粉變性神經病、老年系統性類澱粉變性、絲胺酸蛋白酶抑制蛋白病、AL（輕鏈）類澱粉變性（原發性系統性類澱粉變性）、AH（重鏈）類澱粉變性、AA（繼發性）類澱粉變性、主動脈內側類澱粉變性、ApoAI類澱粉變性、ApoAII類澱粉變性、ApoAIV類澱粉變性、芬蘭型家族性類澱粉變性（FAF）、溶菌酶類澱粉變性、血纖維蛋白原類澱粉變性、透析類澱粉變性、包涵體肌炎/肌病、白內障、伴有視紫紅質突變之視網膜色素變性、甲狀腺髓樣癌、心房類澱粉變性、垂體泌乳素瘤、遺傳性格子狀角膜變性、皮膚苔蘚類澱粉變性、馬洛里小體、角膜乳鐵傳遞蛋白類澱粉變性、肺泡蛋白沈積症、牙源性（賓德博格（Pindborg））腫瘤類澱粉蛋白、囊性纖維化、鐮狀細胞病或危

重病肌病（CIM）。不受特定理論限制，咸信本文所提供之肽具有一或多種能夠修復及/或防止神經細胞及/或其他細胞類型之神經變性損傷的活性。可根據本文所提供之方法治療的「神經退化性疾病」係例如由於神經元細胞死亡（細胞凋亡）導致神經元退化及/或損失之進行性疾病。神經退化性疾病之實例包含（但不限於）腦退化性疾病（例如，阿茲海默症（AD）、帕金森氏病、進行性核上麻痹，及亨廷頓氏病（HD）），及脊髓退化疾病/運動神經元退化疾病（例如，肌肉萎縮性側索硬化（ALS）、（SMA：韋-霍二氏病（Werdnig-Hoffmann disease）或庫-韋二氏症候群（Kugelberg-Welander syndrome））、脊髓小腦失調、延髓肌肉萎縮（BSMA；肯-奧-宋三氏症候群（Kennedy-Alter-Sung syndrome）））。「運動神經元退化疾病」係一種神經退化性疾病，其特徵在於控制體內運動之上下運動神經元的進行性逆行病症。在其他實施例中，肽及其組合物亦有效改善由運動神經元退化疾病引起之病狀，諸如肌肉萎縮、肌肉無力、延髓麻痹（面部、咽部及舌之肌肉萎縮或無力，以及由此引起之失語或吞咽困難）、肌肉束化及呼吸道病症。

【0113】 其他用途包含預防及治療與線粒體功能障礙相關聯之疾病或病狀。線粒體對於代謝過程而言至關重要，其涉及能量產生、程式性細胞死亡，及反應性含氧物種（ROS）的產生。傳統上，線粒體被視為「終端功能」細胞器，接收且處理大量細胞信號以調節能量產生及細胞死亡。肽及其醫藥調配物可用於治療具有許多代謝影響之各種年齡相關疾病。其亦具有影響，亦在試管內及活體內以各種方式測試以影響線粒體呼吸、葡萄糖運輸、葡萄糖利用、糖酵解、胰島素調節及細胞增殖/存活。線粒體功能障礙與以下相關聯但不限於以下：代謝障礙、神經退化性疾病、慢性炎性疾病及老化疾病。一些粒線體疾病係歸因於粒線體基因組中之突變或缺失。線粒體以比其宿主細胞更快之周轉率分裂及增殖，且其複製受核基因組之控制。若細胞中臨限值比例之粒線體有缺

陷，且若在組織內臨限值比例之此類細胞具有有缺陷之粒線體，則可產生組織或器官功能障礙之症狀。實際上任何組織均可受影響，且視不同組織所涉及之程度而定，可能存在各種各樣之症狀。除涉及遺傳缺陷粒線體之先天性病症之外，後天粒線體功能障礙引起疾病，尤其與老化相關聯之神經退化病症，如帕金森氏病、阿茲海默症及亨廷頓氏病。粒線體DNA中體細胞突變之發病率隨年齡按指數律成比例上升；呼吸鏈減弱普遍發現於老年人中。線粒體功能障礙亦涉及諸如與癲癇發作或缺血相關聯之激發毒性神經元損傷。與線粒體功能障礙相關聯之其他病症包含慢性炎性病症及代謝障礙。

【0114】 此外，調配物可用於與胰島素受體調節相關之病症，包含低血糖症、高胰島素血症、精神分裂症、額顳葉型癡呆症、格-巴二氏症候群（Guillain-Barré syndrome）、夏馬杜三氏症候群（Charcot-Marie-Tooth syndrome）、胰島素受體損傷、庫欣氏病（Cushing's disease）、矮妖精貌症候群、血色病、HIV感染、高血糖症、血液中脂肪酸或丙三醇含量升高、高三酸甘油酯血症、頭痛、胰高血糖素瘤、氣道分泌障礙、骨質疏鬆症、再狹窄、腎衰竭、充血性心力衰竭、肺水腫、大腸急躁症、急性冠狀動脈症候群、術後分解代謝變化、冬眠心肌、尿鈉排泄不足、尿鉀濃度過高、呼吸窘迫、腹瀉、術後傾倒症候群、危重病多發性神經病變（CIPN）、缺血後血流再灌注引起之器官組織損傷，及冠心病風險因素（CHDRF）症候群、周邊血管疾病、糖尿病神經病變、絲球體腎炎、腎絲球硬化症、腎病症候群、高血壓性腎硬化、膽石、膽囊炎、膽汁鬱積、骨癒合或再生、眼疾及糖尿病足潰瘍。

【0115】 可以根據一個實施例將本發明肽調配物作為套組之一部分提供。因此，在一些實施例中，提供用於向有需要之患者投予肽的套組，其中所述套組包括如本文所述之肽調配物。

【0116】 在一個實施例中，所述套組具備用於向患者投予組合物之裝

置，例如注射器針、筆裝置、噴射注射器或另一種無針注射器。套組可替代地或另外包含一或多個容器，例如，小瓶、管、瓶、輸液袋、單室或多室預填充注射器、藥筒、輸液泵（外部或可植入）、噴射注射器、預填充筆裝置及類似物，視情況含有凍乾形式之肽或水溶液中之肽。在一些實施例中，套組包括使用說明書。根據一個實施例，套組之裝置為氣霧劑分配裝置，其中組合物預先包裝在氣霧劑裝置內。在另一實施例中，套組包括注射器及針，且在一個實施例中，無菌組合物預先包裝在注射器內。

【0117】 在例示性實施例中，預裝填注射器或筆裝置可含有凍乾形式之調配物（其在投予之前必需例如用注射用水溶解）或含水形式之調配物。所述注射器或筆裝置通常係僅供單次使用之拋棄式物品，且可具有在0.1與20 ml之間的容積。然而，注射器或筆裝置亦可為多次使用或多劑量注射器或筆。所述小瓶亦可含有凍乾形式或含水形式之調配物，且可充當單次或多次使用裝置。作為多次使用裝置，所述小瓶可具有更大的容積。所述輸液袋通常含有含水形式之調配物，且可具有20與5000 ml之間的容積。

【0118】 醫藥調配物典型地適於非經腸投予。如本文所使用，醫藥組合物之「非經腸投予」包含以物理突破個體之組織及醫藥組合物經由突破所述組織投予為特徵，從而一般直接投予血流、肌肉或內部器官中的任何投藥途徑。非經腸投予因此包含但不限於藉由注射組合物、藉由經由手術切口施用組合物、藉由經由組織穿透性非手術傷口施用組合物及類似方式來投予醫藥組合物。特定言之，預期非經腸投予包含但不限於皮下注射、腹膜內注射、肌肉內注射、胸骨內注射、靜脈注射、動脈內注射、鞘內注射、室內注射、尿道內注射、顱內注射、滑膜內注射或輸注；或腎臟透析輸注技術。

【0119】 在各種實施例中，所述肽的醫藥組合物可按以下方式向個體全身投予：經口或經由靜脈注射、肌肉內注射、皮下注射、腹腔內注射、眼內注

射、玻璃體內注射（例如，注射至玻璃體液中）、經皮注射、動脈內注射、胸骨內注射、鞘內注射、室內注射、尿道內注射、顱內注射、滑膜內注射或經由輸注。在各種實施例中，醫藥組合物可經由以下向個體全身投予：肌肉內注射、皮下注射、經皮注射、胸骨內注射、尿道內注射、顱內注射或滑膜內注射。醫藥組合物較佳含有至少一種自然界中未發現之組分。

【0120】 此類調配物可以適於以快速注射投予或連續投予之形式製備、包裝或銷售。可注射調配物可以單位劑型製備、包裝或銷售，諸如在安瓿中或含有防腐劑之多劑量容器中。用於非經腸投予的調配物包含但不限於於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液、乳液、糊劑及其類似物。此類調配物可進一步包括一或多種另外的成分，包含但不限於懸浮劑、穩定劑或分散劑。在用於非經腸投予之調配物的一個實施例中，活性成分以乾燥（亦即粉末或顆粒狀）形式提供，用於在非經腸投予重組組合物之前用適合媒劑（例如無菌無熱原水）重組。例示性非經腸投予形式包含無菌水溶液，例如丙二醇或右旋糖水溶液中之溶液或懸浮液。必要時，此類劑型可經適當緩衝。適用之其他可非經腸投予之調配物包含包括微晶形式或脂質體製備物中之活性成分的彼等物。用於非經腸投予之調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放型。調節釋放調配物包含延遲釋放型、持續釋放型、脈衝釋放型、受控釋放型、靶向釋放型及程控釋放型。

【0121】 本發明包含用於經皮或局部遞送，以在施用點局部起作用，或一旦進入身體之血液循環，則全身起作用之組合物及方法。在此等系統中，可藉由諸如直接局部施用呈軟膏或類似物形式物質或藥物的技術來實現遞送，或藉由貼劑與容納藥物（或其他物質）之儲庫或類似物之黏著，且以時間控制之方式將其釋放至皮膚來實現遞送。調配物可包含無菌水性或非水性溶液、懸浮液及乳液，其在某些實施例中可與個體之血液等張。非水溶劑之實例係聚丙二醇、聚乙二醇、植物油（諸如橄欖油、芝麻油、椰子油、花生油（arachis

oil/peanut oil))、礦物油、有機酯（諸如油酸乙酯），或不揮發性油（包含合成單酸甘油酯或二酸甘油酯）。含水溶劑包含水、醇/水溶液、乳液或懸浮液，包含鹽水及緩衝介質。非經腸媒劑包含氯化鈉溶液、1,3-丁二醇、林格氏右旋糖（Ringer's dextrose），右旋糖及氯化鈉、乳酸化林格氏液或不揮發性油。靜脈內媒劑包含流體及營養補充劑、電解質補充劑（諸如基於林格氏右旋糖之彼等電解質補充劑）及其類似物。亦可存在防腐劑及其他添加劑，諸如（例如）抗菌劑、抗氧化劑、螯合劑及惰性氣體及其類似物。

【0122】 舉例而言，在一個實施例中，無菌可注射溶液可藉由視需要將所需量之肽與以上所列舉之成分中之一者或組合併入適當溶劑中，隨後過濾滅菌來製備。一般而言，分散液藉由將活性肽併入含有鹼性分散介質及來自以上所列舉之成分的所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，諸如真空乾燥及冷凍乾燥之製備方法自其先前經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任何其他所需成分之散劑。溶液之適當流動性可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包含延遲吸收劑（例如單硬脂酸鹽及明膠）來達成。在各種實施例中，可注射組合物將使用市售拋棄式可注射裝置投予。

【0123】 非經腸調配物可存在於單位劑量或多劑量密封容器（例如安瓿及小瓶）中，且可在冷凍乾燥（凍乾）條件下儲存，僅需要在即將使用之前添加用於注射之無菌液體賦形劑，例如水。可自此項技術中已知種類之無菌散劑、顆粒劑及錠劑製備即用型注射溶液及懸浮液。可注射調配物係根據本發明。對於可注射組合物之有效藥物賦形劑的需求為本領域中一般熟習此項技術者所熟知（參見例如《製藥學及藥劑學實踐》（*Pharmaceutics and Pharmacy Practice*）》，J. B. Lippincott Company, 賓夕法尼亞州費城（Philadelphia, Pa.），

Banker及Chalmers編, 第238-250頁(1982), 及《ASHP可注射藥物手冊 (ASHP Handbook on Injectable Drugs) 》, Toissel, 第4版, 第622-630頁(1986))。

【0124】 另外，本發明之肽調配物可藉由與各種基質（諸如乳化基質或水溶性基質）混合而製成用於直腸投予之栓劑。適用於經陰道投予之調配物可以子宮托、棉塞、乳霜、凝膠、糊劑、泡沫或噴霧調配物形式呈現，除了含有活性成分以外，亦含有此項技術中已知為適當之此類載劑。

【0125】 以下實例僅為說明本發明而給出，且不得以任何方式限制其範疇。在詳細描述實驗及其結果之前，提及所述實驗係用醫藥調配物進行，其中活性成分為MOTS-c類似物肽。由於共有概念之肽的結構相似性，熟習此項技術者應理解，本文中所獲得之結果可直接轉移至包括類似肽之醫藥調配物。

實例

實例1-溶解度篩選

【0126】 肽，RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）、乙酸鹽用標準調配物及濃度之混合物評估。藉由自40 mg/mL連續稀釋製備具有12.5 mg/mL肽濃度之調配物。組分描述於表1中。

表 1			
編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
1	N/A	N/A	10%聚山梨醇酯80
2	N/A	N/A	0.75%異白胺酸
3	N/A	N/A	1 mM MgCl ₂
4	N/A	N/A	2.5% 2-羥丙基-β-環糊精
5	100 mM乙酸鹽	N/A	N/A
6	10 mM乙酸鹽	10%山梨醇	N/A
7	N/A	N/A	30%乙醇
8	N/A	N/A	60% PEG
9	N/A	N/A	0.1% SDS
10	N/A	N/A	2%精胺酸

【0127】 測試標準調配物及濃度之混合物在各種肽濃度及儲存溫度下的穩定性。結果包含於表2中。帶星號之結果表明樣品在狀態檢查前培育超過16小時。所有調配物在24小時內沈澱或膠凝，尤其在較高濃度下。但是，選擇了

五個選項用於進一步測試。

表 2

編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
1	12.5	25°C	4.5小時後略混濁，膠凝≤24小時
	40		2.3小時後膠凝
	60		3小時後膠凝
	12.5	40°C	50分鐘時混濁，膠凝≤24小時
	40		20分鐘後膠凝
	60		20分鐘後膠凝
2	12.5	25°C	膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	60		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	膠凝≤20分鐘
	40		膠凝≤20分鐘
	60		膠凝≤20分鐘
3	12.5	25°C	混濁，1.5小時後膠凝
	40		混濁，黏稠，1.5小時後膠凝
	12.5	40°C	1.5小時後膠凝
	40		1.5小時後膠凝
4	12.5	25°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	60		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	60		*膠凝≤24小時
5	12.5	25°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
6	12.5	25°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
	12.5	40°C	*膠凝≤24小時
	40		*膠凝≤24小時
7	40	25°C	立即膠凝
	40	40°C	立即膠凝
8	40	25°C	立即膠凝
	40	40°C	立即膠凝
9	40	25°C	沈澱
	40	40°C	沈澱
10	40	25°C	沈澱
	40	40°C	沈澱

實例2

【0128】 選擇組分1、2、4、5及6用於進一步測試。假設在較高肽濃度下之凝膠形成產生潛在成核位點，其在稀釋至較低濃度期間持續存在且在較低濃度調配物中誘導凝膠形成。為了降低凝膠形成之或然性，分別製備第2篩之不同調配物濃度（5 mg/ml、12.5 mg/ml及20 mg/ml）（並非藉由連續稀釋進行）。調配物描述於表3中，且結果提供於表4中。

表 3

編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
1	N/A	N/A	10%聚山梨醇酯80
2	N/A	N/A	0.75%異白胺酸
4	N/A	N/A	2.5% 2-羥丙基-β環糊精
5	100 mM乙酸鹽	N/A	N/A
6	10 mM乙酸鹽	10%山梨醇	N/A

表 4

編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
1	5	5°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5	25°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為混濁液體
	20		混濁白色凝膠≤21小時
	5	40°C	6天時為混濁液體
	12.5		半膠凝≤6天
	20		混濁白色凝膠≤1小時
2	5	5°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5	25°C	混濁白色凝膠≤21小時
	12.5		混濁白色凝膠≤1.5小時
	20		澄清凝膠≤1.5小時
	5	40°C	半膠凝≤6天
	12.5		混濁白色凝膠≤1小時
	20		混濁白色凝膠≤30分鐘
4	5	5°C	6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5	25°C	混濁白色凝膠≤5天
	12.5		混濁白色凝膠≤21小時
	20		澄清凝膠≤2小時
	5	40°C	半膠凝≤6天

5	12.5	5°C	具有纖維之混濁白色凝膠≤21小時
	20		混濁白色凝膠≤1小時
	5		6天時為澄清液體
	12.5	25°C	6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5		6天時為澄清液體
	12.5	40°C	混濁白色凝膠≤5天
	20		混濁白色凝膠≤21小時
	5		半膠凝≤48小時； 6天時為澄清液體
6	12.5	5°C	混濁白色凝膠≤21小時
	20		混濁白色凝膠≤4小時
	5		6天時為澄清液體
	12.5	25°C	6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5		6天時為澄清液體
	12.5	40°C	6天時為澄清液體
	20		6天時為澄清液體
	5		6天時為澄清液體
	12.5		6天時為澄清液體
	20		46小時時為澄清凝膠

實例3

【0129】 如表5中所描述來製備其他調配物。分別製備肽濃度（RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）乙酸鹽，12.5及25 mg/ml）（並非藉由連續稀釋進行）。結果報告於表6中。

表 5

編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
11	100 mM L-甘胺酸	N/A	N/A
12	N/A	N/A	10%丙三醇
13	N/A	N/A	10% PEG

表 6

編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
11	12.5	25°C	膠凝≤90分鐘
	25		膠凝≤90分鐘
12	12.5	25°C	膠凝≤90分鐘
	25		膠凝≤90分鐘
13	12.5	25°C	膠凝≤90分鐘
	25		膠凝≤90分鐘

實例4

【0130】 如表7如中所描述來製備含麩胺酸之調配物。分別製備肽濃度（RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）乙酸鹽，12.5及25 mg/ml）（並非藉由連續稀釋進行）。結果報告於表8中。50 mM麩胺酸係肽之有效增溶劑。所有其他液體調配物在室溫下在24小時內沈澱或膠凝，尤其在較高濃度（40 mg/mL）下。50 mM麩胺酸中之50 mg/mL肽在室溫下保持穩定6天。將此增溶劑凍乾以評估高濃度（≥50 mg/mL）可行性。

表 7			
編號	緩衝劑	張力改質劑	溶劑
14	N/A	N/A	50 mM麩胺酸
15	10 mM組胺酸	N/A	50 mM麩胺酸

表 8			
編號	肽濃度 mg/mL	儲存溫度	觀測結果
14	5	5°C	澄清液體
	50		混濁液體≤6天
	5	25°C	澄清液體≤6天
	50		混濁液體≤4天；黏稠液體≥4天；混濁凝膠≤6天
	5	40°C	澄清液體≤6天
	50		黏稠液體<24小時；混濁黏稠液體≥24小時；混濁凝膠≤4天
15	5	5°C	澄清液體≤6天
	5	25°C	澄清液體≤6天
	5	40°C	澄清液體≤6天

實例5

【0131】 如表9中所描述測試含麩胺酸之調配物RWQEMNYIFYPR（SEQ ID NO: 10）乙酸鹽。在水中用渦旋及37°C下加熱製備50 mM（pH=3）之麩胺酸溶液。分別製備肽濃度（12.5及25 mg/ml）。在15 ml錐形管中製備約1 ml（取決於實際肽量）調配物，隨後轉移900 μL至1.7 ml微量離心管。在約50 mM L-麩胺酸中含有25 mg/ml之調配物的pH為4；在約50 mM L-麩胺酸中含有12.5 mg/ml肽之調配物的pH為3.5。74小時後，兩個樣品仍然澄清，黏度沒有變化，

看起來正常。

表 9

賦形劑	肽濃度	初始外觀	觀測結果
L-麩胺酸約50mM	25 mg/ml	澄清	6天：仍然澄清/正常
	12.5 mg/ml	澄清	6天：仍然澄清/正常

實例6

【0132】 如表10至表11中所描述測試其他含麩胺酸之調配物 RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10) 乙酸鹽。在水中製備約50 mM之麩胺酸溶液，且用渦旋及37°C下加熱稀釋至約25 mM及約10 mM。所有三種溶液之pH均為3。分別製備肽濃度（10、50及100 mg/ml）。在15 ml錐形管中製備約1 ml（取決於實際肽量）調配物，隨後轉移900µL至1.7 ml微量離心管。在約10 mM L-麩胺酸下形成的凝膠比25 mM L-麩胺酸更不透明，其比50 mM L-麩胺酸更混濁。*約10 mM麩胺酸中之100 mg/ml肽在20分鐘時極混濁但看起來不均勻。在1小時時，樣品再次澄清，沒有黏度增加之跡象。

表 10

賦形劑	肽濃度	初始外觀	觀測結果
L-麩胺酸約 50 mM	100 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清但極其黏稠，幾乎為固體凝膠 22小時：凝膠/澄清
	50 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 72小時：澄清但黏度可能略有增加
	25 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 72小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 25mM	100 mg/ml	澄清	19.5小時：透明但極黏稠，略好於50 mM L-GA 22小時：極其黏稠，幾乎為固體凝膠/澄清 26小時：極黏稠/澄清，仍然不為固體凝膠 44小時：凝膠，看起來不均勻
	50 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 48小時：澄清/正常 72小時：澄清但黏度可能略有增加
	25 mg/ml	澄清	19.5小時：澄清/正常 72小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 10 mM	100 mg/ml	澄清	20分鐘：極混濁但不均勻 2.5小時：混濁，均勻 19.5小時：凝膠
	50 mg/ml	澄清	2.5小時：略微混濁但不均勻19.5小時：凝膠
	25 mg/ml	澄清	19.5小時：極其黏稠，幾乎為固體凝膠/混濁 22小時：凝膠

表 11

賦形劑	肽mg/ml	初始	註解
L-麩胺酸約 50 mM	100	澄清	22小時：凝膠/澄清
	50	澄清	48小時：澄清/正常 92小時：澄清但黏度略有增加
	25	澄清	74小時：澄清/正常 92小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 25 mM	100	澄清	>26小時（44小時）：凝膠，看起來不均勻
	50	澄清	48小時：澄清/正常 74小時：輕微混濁度且黏度增加，超過50 mM 92小時：黏稠//混濁
	25	澄清	74小時：澄清/正常 92小時：澄清/正常
L-麩胺酸約 10 mM	100	澄清	20分鐘：極混濁，不均勻 19.5小時：凝膠
	50	澄清	2.5小時：略微混濁 19.5小時：凝膠
	25	澄清	22小時：凝膠

實例7

【0133】 製備溶液調配物，其包括水中之50 mg/mL之SEQ ID NO: 10的肽，以及50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇，或不含張力改質劑。將溶液調配物混合溶解，經由0.2 μ m膜濾膜過濾滅菌，以0.75 mL體積填充至3 cc滅菌玻璃瓶中，所述滅菌玻璃瓶經塞住、封蓋、標記且在受控條件下（-70°C/環境相對濕度、-20°C/環境相對濕度、5°C/環境相對濕度、25°C/60%相對濕度或40°C/75%相對濕度）儲存或在封蓋及在相同條件下儲存之前凍乾。

【0134】 在零時間測試液體及凍乾（在水中重組）調配物的樣品，且在12週內每隔一段時間自儲存移出另外的樣品且評定穩定性。初始特性及儲存後之穩定性均藉由包括以下之方法組合評定：外觀、pH、藉由UV吸光度測定之濃度、藉由HPLC測定之純度、藉由300 nM與700 nM之間的光密度測定之濁度，以及由FlowCAM粒子成像系統使用之顆粒含量。溶液調配物（根據分析需要解凍）在25°C/60%相對濕度下展示至少1週之良好穩定性，且在-70°C/環境相對濕度及-20°C/環境相對濕度下展示至少12週之良好穩定性。在此等時間點處測試之所有樣品均為不含可見粒子之無色溶液，濃度處於或接近其目標值。在12週時，在-70°C/環境相對濕度及-20°C/環境相對濕度下儲存之液體調配物就純度而言係穩定的，展示主要HPLC峰百分比範圍為97.9%-98.0%，與初始值（97.0%-97.9%）相當。

【0135】 凍乾調配物在5°C/環境相對濕度及25°C/60%相對濕度下展示良好穩定性至少12週。在12週時，凍乾調配物係無色的，且在重組後不含可見粒子。在所有條件下儲存之凍乾調配物就純度而言係穩定的，藉由HPLC展示主要HPLC峰百分比範圍為96.9%-98.1%，與初始值（97.7%-97.9%）相當。

實例8

調配物之生物暴露檢定

【0136】 製備溶液調配物，其包括水中之50 mg/mL之SEQ ID NO: 10的肽，以及50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇，或不含張力改質劑。將調配物冷凍儲存，直至藉由皮下注射以25 mg/kg SEQ ID NO: 10之肽的單次劑量形式投予雄性食蟹猴（每個治療組3隻動物）。另一組3隻雄性食蟹猴接受單次皮下25 mg/kg劑量之SEQ ID NO: 10的肽水溶液（50 mg/mL），其在即將給藥之前製備且在膠凝出現前投予。在12小時內每隔一段時間自所有動物收集全血樣品，且藉由添加含有乙腈/甲醇（3:1）及0.1% Triton X-100之溶液猝滅。將猝滅血液樣品冷凍且儲存在-70°C下直至分析。

【0137】 使用靈敏且特異性的LC/MS-MS方法分析猝滅血液樣品中SEQ ID NO: 10之肽的濃度。對於不含L-麩胺酸之水溶液調配物，全血中肽之最大濃度（C_{max}）為10.8 ng/mL，對於含有50 mM L-麩胺酸之溶液調配物，最大濃度為12.0 ng/mL，且對於含有50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇之溶液調配物，最大濃度為32.1 ng/mL。因此，向肽調配物中添加穩定劑L-麩胺酸不會妨礙皮下投予後肽之吸收。

實例9

製備溶液調配物，其包括水中之50 mg/mL之SEQ ID NO: 10的肽，以及50 mM L-麩胺酸及2.5%山梨糖醇或不含張力改質劑。將溶液調配物混合溶解。添加藥物物質且混合溶解。將所得溶液經由0.2 μm膜濾膜過濾。將溶液凍乾或作為溶液儲存。在皮下注射溶液後，相對於單獨投予藥物物質，藥物物質之釋放在一段延長的時間內持續。

【0138】 本文中所揭示及主張之所有製品及方法均可根據本發明製備及執行，無需過多實驗。雖然已根據較佳實施例描述本發明之製品及方法，但熟習此項技術者將顯而易見，在不脫離本發明的精神及範疇的情況下，可將變化應用於製品及方法。對於本領域中熟習此項技術者顯而易見的所有此類變化及

等同物，無論係目前存在的還係以後開發的，均認為係在由所附申請專利範圍界定之本發明的精神及範疇內。舉例而言，本文中描述為使用方法之所有態樣及/或實施例亦預期為如所描述之供使用之組成物，或供用於特定用途之藥劑中之使用的組合物。說明書中所提及之所有專利、專利申請案及公開案指示本發明涉及之領域中一般熟習此項技術者之水準。本文例示性描述之揭示內容適當地可在無本文未具體揭示之任何要素的情況下實踐。因此，例如，在本文中之各情況下，術語「包括」、「基本上由.....組成」及「由.....組成」中之任一者可由另外兩個術語中之任一者置換。已採用之術語及表達用作描述而非限制之術語，且在使用所述術語及表達中不意欲排除所顯示及描述之任何等效特徵或其部分，但應認識到在本發明主張範疇內，各種改良為可能的。因此，應瞭解，儘管本發明已由較佳實施例及視情況選用之特徵特定揭示，但本領域中熟習此項技術者可採取本文所揭示之概念的修改及變化形式，且此類修改及變化形式應視為屬於隨附申請專利範圍所界定之本發明之範疇。

【0139】 本文所引用之所有參考（包含公開案、專利申請案及專利）均以全文引用之方式併入本文中，且引用程度等同於各參考單獨地且特定地指示為以引用之方式併入且在本文中闡述全文（在法律允許之最大程度上）。所有標題及子標題僅為方便起見在本文中使用且不應理解為以任何方式為限制性的。除非另外主張，否則本文所提供之任一及所有實例或例示性語言（例如，「諸如」）之使用僅意欲更好地闡明本發明，且並不對本發明之範疇形成限制。本說明書中之任何語言均不應解釋為指示實踐本發明所必需之任何未主張要素。本文中專利文件之引用及併入僅為方便起見而進行，且不反映此類專利文件之有效性、專利性及/或執行性之任何觀點。

【0140】 本發明包含如適用法律允許之在此隨附之態樣中所述之標的物的所有修改及等效物。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種調配物，其包括MOTS-c類似物肽，及麩胺酸或其鹽。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其中所述調配物係呈液體形式。

【第3項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其中所述麩胺酸濃度係在約25 mM至約100 mM範圍內。

【第4項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其中所述麩胺酸濃度係約25 mM。

【第5項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其中所述MOTS-c類似物肽濃度係在約5 mg/ml至約100 mg/ml範圍內。

【第6項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其中所述MOTS-c類似物肽濃度係在約10 mg/ml至約50 mg/ml範圍內。

【第7項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其中所述MOTS-c類似物肽濃度係約25 mg/ml。

【第8項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其中所述肽具有式I：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中 X^1 不存在，或若存在，則為 $X^7\text{-RW-}$ ，其中 X^7 不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸； X^2 及 X^3 各自獨立地為具有非極性側鏈或極性側鏈之胺基酸； X^4 及 X^5 各自獨立地為具有非極性側鏈之胺基酸； X^6 不存在，或若存在，則為 -KL-X^8 或 $\text{-X}^9\text{-LR}$ ，其中 X^8 不存在，或若存在，則為具有非極性側鏈之胺基酸，且 X^9 為具有非極性側鏈之胺基酸；其限制條件為所述肽不為以下中之一者：MRWQEMGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 1)；MRWQEMGYIFYFRKLR (SEQ ID NO: 2)；MGWQEMGYIFYPRKLR (SEQ

ID NO: 3) ; 及/或MGYIFYPRKLR (SEQ ID NO: 4) 。

【第9項】如申請專利範圍第8項所述之調配物，其中所述肽係RWQEMNYIFYPR (SEQ ID NO: 10) 。

【第10項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其中所述肽鹽係RWQEMNYIFYPR乙酸鹽 (SEQ ID NO: 10) 。

【第11項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其選自包括以下之調配物：約25 mg/mL之肽濃度及約25 mM之L-麩胺酸濃度；約50 mg/mL之肽濃度及約50 mM之L-麩胺酸濃度；或約75 mg/mL之肽濃度及約75 mM之L-麩胺酸濃度。

【第12項】如申請專利範圍第11項所述之調配物，其進一步包括山梨糖醇。

【第13項】如申請專利範圍第1項或第2項所述之調配物，其由水溶液構成。

【第14項】一種穩定液體醫藥調配物，其包括MOTS-c類似物肽與麩胺酸之混合物，其中所述調配物係呈液體形式。

【第15項】如申請專利範圍第14項所述之穩定液體醫藥調配物，其包括麩胺酸；或麩胺酸與組胺酸之組合。

【第16項】一種含水醫藥組合物，其包括MOTS-c類似物肽，及用於抑制所述MOTS-c類似物肽之膠凝的穩定劑，其中所述穩定劑包括麩胺酸鹽。

【第17項】如申請專利範圍第16項所述之組合物，其進一步包括山梨糖醇。

【第18項】一種含水醫藥組合物，其包括約5 mg/mL至約20 mg/mL之MOTS-c類似物肽濃度範圍；約10 mM之乙酸鹽緩衝劑；及山梨糖醇；以抑制所述MOTS-c類似物肽之膠凝。

【第19項】如申請專利範圍第11項所述之調配物，其中所述調配物不膠凝持續至少6天。

【第20項】如申請專利範圍第11項所述之調配物，其中所述溶液在約25℃下不沈澱持續至少約48小時。

【第21項】如申請專利範圍第11項所述之調配物，其中所述調配物中之所述肽保留至少95%純度及/或至少95%生物活性至少3天。

【第22項】一種如申請專利範圍第1項至第15項及第19項至第21項中任一項所述之調配物之用途，其係用於製造治療有需要的個體中之代謝疾病的醫藥品。

【第23項】一種如申請專利範圍第16項至第18項中任一項所述之組合物之用途，其係用於製造治療有需要的個體中之代謝疾病的醫藥品。

【第24項】如申請專利範圍第22項或第23項所述之用途，其中所述代謝疾病係選自由以下組成之群：肥胖症、糖尿病（例如，第2型糖尿病）、認知病症及/或神經退化病症、心血管疾病、脂肪肝病及胃腸疾病。

【第25項】一種如申請專利範圍第1項至第15項及第19項至第21項中任一項所述之調配物之用途，其係用於製造治療有需要的個體中之癌症的醫藥品。

【第26項】一種如申請專利範圍第16項至第18項中任一項所述之組合物之用途，其係用於製造治療有需要的個體中之癌症的醫藥品。

【第27項】如申請專利範圍第25項或第26項所述之用途，其中所述癌症係肺癌、胰臟癌、乳癌、攝護腺癌、卵巢癌或肝細胞癌。

【第28項】一種如申請專利範圍第1項至第15項及第19項至第21項中任一項所述之調配物之用途，其係用於製造治療有需要的個體中之肝病的醫藥品。

【第29項】一種如申請專利範圍第16項至第18項中任一項所述之組合物之用途，其係用於製造治療有需要的個體中之肝病的醫藥品。

【第30項】如申請專利範圍第28項或第29項所述之用途，其中所述肝病係脂肪肝病。

【第31項】如申請專利範圍第30項所述之用途，其中所述脂肪肝病係NAFLD或NASH。

【第32項】一種如申請專利範圍第1項至第15項及第19項至第21項中任一項所述之調配物之用途，其係用於製造調節有需要的個體中之脂肪酸代謝的醫藥品。

【第33項】一種如申請專利範圍第16項至第18項中任一項所述之組合物之用途，其係用於製造調節有需要的個體中之脂肪酸代謝的醫藥品。

【第34項】如申請專利範圍第32項或第33項所述之用途，其中在向所述個體投予所述醫藥品後，所述個體之脂肪酸代謝增加。

【第35項】一種如申請專利範圍第1項至第15項及第19項至第21項中任一項所述之調配物之用途，其係用於製造在有需要的個體中減輕體重的醫藥品。

【第36項】一種如申請專利範圍第16項至第18項中任一項所述之組合物之用途，其係用於製造在有需要的個體中減輕體重的醫藥品。

【第37項】一種預填充注射器或筆、小瓶或輸液袋，所述注射器或筆、小瓶或輸液袋包括如申請專利範圍第11項至第21項中任一項所述之調配物或組合物。

【第38項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其已經冷凍乾燥。

【第39項】如申請專利範圍第38項所述之調配物，其中所述冷凍乾燥調配物中之所述肽保留至少95%純度及/或至少95%生物活性至少4週。

【第40項】一種小瓶，其含有如申請專利範圍第1項至第21項及第38項至第39項中任一項所述之調配物或組合物。

【第41項】一種調配MOTS-c類似物肽之方法，所述方法包括將所述肽與

麩胺酸或其鹽之水溶液以一定量混合，所述量可有效產生包括濃度為5 mg/ml至100 mg/ml之所述肽及濃度為25 mM至100 mM之所述麩胺酸或其鹽的調配物。

【第42項】如申請專利範圍第41項所述之方法，其進一步包括凍乾所述調配物。

【第43項】如申請專利範圍第1項所述之調配物，其進一步包括藥物物質。

【第44項】如申請專利範圍第43項所述之調配物，其中所述調配物在活體內形成持續釋放基質。

【第45項】如申請專利範圍第44項所述之調配物，其中所述調配物在皮下注射或肌肉內注射後形成持續釋放基質。

【第46項】如申請專利範圍第44項所述之調配物，其中所述藥物物質之釋放歷經約一週之時段。

【第47項】如申請專利範圍第44項所述之調配物，其中所述藥物物質之釋放歷經約四週之時段。