



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102883735 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 16

(21) 申请号 201180015779. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 03. 23

A61K 38/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/12 (2006. 01)

2010/0174 2010. 03. 25 IE

A61K 9/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 09. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IE2011/000019 2011. 03. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/117851 EN 2011. 09. 29

(71) 申请人 益普生制造爱尔兰有限公司

地址 爱尔兰都柏林

申请人 在都柏林附近的神圣而不可分割的
三位一体的伊丽莎白女王学院的教
务长, 研究员和学者

(72) 发明人 P·B·迪西 T·C·拉夫曼

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 15 页 说明书 60 页

序列表 32 页 附图 10 页

(54) 发明名称

肽的透皮给药

(57) 摘要

本发明涉及增加肽的生物利用度的方法。所述方法包括通过形成肽的脂肪酸肽盐而改变肽的亲油性。所述脂肪酸肽盐显示提高的透皮和透粘膜渗透性。

1. 改变肽的生物利用度的方法,所述方法包括增加所述肽的亲油性,其中所述增加包括制备所述肽的脂肪酸盐。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述脂肪酸选自辛酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、顺-9-十八烷酸和顺,顺-9,12-十八烷酸。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述脂肪酸是顺-9-十八烷酸。

4. 根据权利要求1-3中任何一项所述的方法,其中所述增加的亲油性导致所述脂肪酸肽盐的透皮渗透性增加。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述脂肪酸肽盐的所述肽是铃蟾肽、促黄体激素释放激素、促生长素抑制素、胰高血糖素样肽-1、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽、黑皮质素、黑素细胞刺激激素、法呢基转移酶抑制剂、生长激素、生长激素释放因子/激素、生长激素促分泌素、甲状旁腺激素、甲状旁腺相关激素、垂体腺苷酸环化酶活化多肽、硬骨鱼紧张肽II、生长素释放肽、肽YY、苗勒抑制物质、adropin、甲状旁腺相关肽、神经肽Y、dopastatin、毒蛇外泌肽、胰岛素样生长因子-1、促肾上腺皮质激素、影响凋亡的肽、用于降低造血细胞增殖的物质、胆囊收缩素、趋化因子、阿片样肽或细胞毒肽轭合物的类似物、激动剂或拮抗剂。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述脂肪酸肽类似物盐是促生长素抑制素1型、2型、3型、4型或5型受体类似物或其任何组合的脂肪酸盐。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是1型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述1型促生长素抑制素受体激动剂选自:

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;和

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂。

8. 根据权利要求6所述的方法,其中所述促生长素抑制素类似物的脂肪酸盐是2型促生长素抑制素受体选择性激动剂的脂肪酸盐。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述2型促生长素抑制素受体选择性激动剂脂肪酸盐是二-顺-9-十八烷酸盐。

10. 根据权利要求6所述的方法,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是选自下述化合物的2型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐:

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol;

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);

4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪-2-乙磺酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-6-丙基-8β-麦角灵基甲基-硫代乙酰基-D-Lys(D-6-丙基-8β-麦角灵基-甲基硫代乙酰基)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ ;和

Ac-c (Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys) -NH₂。

11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所述 2 型促生长素抑制素受体激动剂是下述化合物的二 - 油酸盐脂肪酸盐:

D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys) -Thr-NH₂ ;

D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys) -Thr-ol ;或

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys) -Thr-NH₂。

12. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 2 型促生长素抑制素受体拮抗剂的脂肪酸盐,所述 2 型促生长素抑制素受体拮抗剂选自:

Cpa-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys) -Cpa-NH₂ ;

4FPhe-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys) -2-Nal-NH₂ ;

Cpa-c (D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys) -2-Nal-NH₂ ;和

Cpa-c (D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys) -2-Nal-NH₂。

13. 根据权利要求 6 所述的方法,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 5 型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述 5 型促生长素抑制素受体激动剂选自:

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 和

c (Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys) -NH₂。

14. 根据权利要求 5 所述的方法,其中所述肽的脂肪酸类似物盐是选自下述化合物的肽的脂肪酸盐:

CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH ;(SEQ ID NO :1)

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ;(SEQ ID NO :2)

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ;(SEQ ID NO :3)

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃ ;

Ac-c (Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys) -NH₂ ;(SEQ ID NO :4)

c (Cys-Trp-Ile-Gln-Cys) -NH₂ ;(SEQ ID NO :5)

c (Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu) -NH₂ ;(SEQ ID NO :6)

(Aib², Glu³(NH-己基)) 人生长素释放肽 (1-28) -NH₂ ;(SEQ ID NO :7)

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ ;

(Aib^{8,35}) hGLP-1 (7-36) NH₂ ;(SEQ ID NO :8)

(Ser⁸, Aib³⁵) hGLP-1 (7-36) NH₂ ;(SEQ ID NO :9)

[Aib^{8,35}, Arg³⁴] hGLP1 (7-36) -NH₂ ;(SEQ ID NO :10)

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ ;

乙内酰脲 (Arg-Gly) -c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys) -NH₂ ;

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}] hPTHrP (1-34) -NH₂ ;(SEQ ID NO :11)

[喜树碱-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴] hNPY (1-36) -NH₂ ;(SEQ ID NO :12)

[喜树碱-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴] hNPY (1-36) -NH₂ ;

[喜树碱-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴] hNPY (1-36) -NH₂ ;

c (Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro ; (SEQ ID NO :13)

Asp-c [Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH ; (SEQ ID NO :14)

Cpa-c [D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ ;

Cpa-c [D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂ ;

(D-Ala², A5c¹¹, His⁴³) hGIP (1-43)-OH ;

(D-Ala², A5c^{11,41}) hGIP (1-42)-OH ;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³) hGIP (1-43)-OH ; (SEQ ID NO :15)

(D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³) hGIP (1-43)-OH ;

(A5c^{11,41}) hGIP (1-42)-OH ; (SEQ ID NO :16)

(A5c^{11,40}) hGIP (1-42)-OH ; (SEQ ID NO :17)

(A5c¹¹, His⁴³) hGIP (1-43)-OH ; (SEQ ID NO :18)

(A5c¹¹, Asn⁴³) hGIP (1-43)-OH ; (SEQ ID NO :19)

(Aib¹³, Asp⁴³) hGIP (1-43)-NH₂ ; (SEQ ID NO :20)

(Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰) hGIP (1-42)-OH ; (SEQ ID NO :21)

(Aib¹³, A5c⁴⁰) hGIP (1-42)-OH ; (SEQ ID NO :22)

(A5c^{11,14}, His⁴³) hGIP (1-43)-OH ; (SEQ ID NO :23)

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴) hGIP (1-42)-OH ; (SEQ ID NO :24)

(3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41}) hGIP (1-42)-OH ; (SEQ ID NO :25)

(Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴) hGIP (1-42)-OH ; SEQ ID NO :26

[A5c¹¹, Lys⁴³ (N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)] hGIP (1-43)-OH ; SEQ ID NO :27

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³ (N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)] hGIP (1-43)-OH ;

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³ (琥珀酰亚胺 -N-30KPEG)] hGIP (1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :28

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³ (琥珀酰亚胺 -N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)] hGIP (1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :29

(Aib², A6c⁷) hGIP (1-30)-NH₂ ; SEQ ID NO :30

(Aib^{2,13}, Nle¹⁴) hGIP (1-42)-OH ; SEQ ID NO :31

(D-Ala², A5c^{11,14}) hGIP (1-30)-NH₂ ;

[A5c¹¹, Lys⁴³ (N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)] hGIP (1-43)-OH ; SEQ ID NO :32

(A5c^{11,41}, Cys⁴³) hGIP (1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :33

(hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³) hGIP (1-43)-OH ; SEQ ID NO :34

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³ (N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)] hGIP (1-43)-OH ;

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³ (琥珀酰亚胺)] hGIP (1-43)-OH ;

(Ac-A6c⁷, Gln⁴³) hGIP (7-43)-OH ; SEQ ID NO :35

(4Hppa², Aib¹³) hGIP (2-42)-OH ; SEQ ID NO :36

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³) hGIP (1-43)-OH ; SEQ ID NO :37

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³ (琥珀酰亚胺 -N-20KPEG)] hGIP (1-43)-NH₂ ; SEQ ID

NO :38

[A5c^{11,41}, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ SEQ ID NO :41

Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂;SEQ ID

NO :39

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂; (SEQ ID

NO :40)

喜树碱-Gly-戊二酰-AEPA-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-Gly-戊二酰-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-20-甘氨酸-琥珀酰-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

多柔比星-Gly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-Gly-Glut-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-环(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-CONH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-CO-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-rvD-Asp-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-rvCha-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-rvAbu-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-rvVal-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-C(0)-N((CH₂)₂NHCH₃)-β-Ala-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱 SN38-rvGly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

喜树碱-rvD-Asp-Suc-(Peg₃)₃-Aepa-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;和

紫杉醇-戊二酰-D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol。

15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述的肽的脂肪酸类似物盐是肽的脂肪酸盐,所述肽选自:

(Aib², Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂; (SEQ ID NO :7)

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂; (SEQ ID NO :8) 和

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (SEQ ID NO :11)。

16. 根据权利要求 1-15 中任何一项所述的方法,其中所述增加的亲油性导致所述脂肪酸肽盐透粘膜渗透性增加。

17. 用于透皮递送的组合物,其包含肽的脂肪酸盐。

18. 根据权利要求 17 所述的组合物,其中所述脂肪酸选自辛酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、顺-9-十八烷酸和顺,顺-9,12-十八烷酸。

19. 根据权利要求 18 所述的组合物,其中所述脂肪酸是顺-9-十八烷酸。

20. 根据权利要求 17 所述的组合物,其中所述增加的亲油性导致所述脂肪酸肽盐的透皮渗透性增加。

21. 根据权利要求 20 所述的组合物,其中所述脂肪酸肽盐的所述肽是铃蟾肽、促黄体激素释放激素、促生长素抑制素、胰高血糖素样肽-1、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽、黑皮质素、黑素细胞刺激激素、法呢基转移酶抑制剂、生长激素、生长激素释放因子/激素、生长激素促分泌素、甲状旁腺激素、甲状旁腺相关激素、垂体腺苷酸环化酶活化多肽、硬骨鱼紧张肽 II、生长素释放肽、肽 YY、苗勒抑制物质、adropin、甲状旁腺相关肽、神经肽 Y、dopastatin、毒蜥外泌肽、胰岛素样生长因子-1、促肾上腺皮质激素、影响凋亡的肽、用于降低造血细胞增殖的物质、胆囊收缩素、趋化因子、阿片样肽或细胞毒肽轭合物的类似物、激动剂或拮抗剂。

22. 根据权利要求 21 所述的组合物,其中所述脂肪酸肽类似物盐是促生长素抑制素 1 型、2 型、3 型、4 型或 5 型受体类似物或其任何组合的脂肪酸盐。

23. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 1 型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述 1 型促生长素抑制素受体激动剂选自:

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;和

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂。

24. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 2 型促生长素抑制素受体选择性激动剂的脂肪酸盐。

25. 根据权利要求 24 所述的组合物,其中所述 2 型促生长素抑制素受体选择性激动剂脂肪酸盐是二-顺-9-十八烷酸盐。

26. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 2 型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述 2 型促生长素抑制素受体激动剂选自:

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol;

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);

4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪-2-乙磺酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-6-丙基-8β-麦角灵基甲基-硫代乙酰基-D-Lys(D-6-丙基-8β-麦角灵基-甲基硫代乙酰基)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂;和

Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂。

27. 根据权利要求 26 所述的组合物,其中所述 2 型促生长素抑制素受体激动剂是下述化合物的二-油酸盐脂肪酸盐:

D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ ;
 D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol ;或
 [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂。

28. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 2 型促生长素抑制素受体拮抗剂的脂肪酸盐,所述 2 型促生长素抑制素受体拮抗剂选自:

Cpa-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂ ;
 4FPhe-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂ ;
 Cpa-c (D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂ ;和
 Cpa-c (D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂。

29. 根据权利要求 22 所述的组合物,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 5 型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述 5 型促生长素抑制素受体激动剂选自:

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 和
 c (Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂。

30. 根据权利要求 21 所述的组合物,其中所述的肽的脂肪酸类似物盐是选自下述化合物的肽的脂肪酸盐:

CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH ;(SEQ ID NO :1)
 H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ;(SEQ ID NO :
 2)
 Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ;(SEQ ID NO :3)
 H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃ ;
 Ac-c (Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ ;(SEQ ID NO :4)
 c (Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ ;(SEQ ID NO :5)
 c (Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ ;(SEQ ID NO :6)
 (Aib², Glu³(NH-己基)) 人生长素释放肽 (1-28)-NH₂ ;(SEQ ID NO :7)
 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ ;
 (Aib^{8,35})hGLP-1 (7-36)NH₂ ;(SEQ ID NO :8)
 (Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂ ;(SEQ ID NO :9)
 [Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1 (7-36)-NH₂ ;(SEQ ID NO :10)
 pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ ;
 乙内酰脲 (Arg-Gly)-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
 Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP (1-34)-NH₂ ;(SEQ ID NO :11)
 [喜树碱-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY (1-36)-NH₂ ;(SEQ ID NO :12)
 [喜树碱-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY (1-36)-NH₂ ;
 [喜树碱-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY (1-36)-NH₂ ;
 c (Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro ;(SEQ ID NO :13)
 Asp-c [Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH ;(SEQ ID NO :14)

Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ ;
 Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂ ;
 (D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;
 (D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ;
 (Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :15)
 (D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;
 (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :16)
 (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :17)
 (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :18)
 (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :19)
 (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ;(SEQ ID NO :20)
 (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :21)
 (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :22)
 (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :23)
 (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :24)
 (3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :25)
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ;SEQ ID NO :26
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;SEQ ID NO :27
 [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;
 [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30KPEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :28
 [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :29
 (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ ;SEQ ID NO :30
 (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ;SEQ ID NO :31
 (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;SEQ ID NO :32
 (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :33
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;SEQ ID NO :34
 [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;
 [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺)]hGIP(1-43)-OH ;
 (Ac-A6c⁷, Glu⁴³)hGIP(7-43)-OH ;SEQ ID NO :35
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH ;SEQ ID NO :36
 (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH ;SEQ ID NO :37
 [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :38
 [A5c^{11,41}, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :41
 Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ ;SEQ ID NO :39 和

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (SEQ ID NO :40)。

31. 根据权利要求 30 所述的组合物,其中所述的肽的脂肪酸类似物盐是选自下述化合物的肽的脂肪酸盐:

(Aib², Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂; (SEQ ID NO :7)

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂; (SEQ ID NO :8) 和

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (SEQ ID NO :11)。

32. 根据权利要求 1 所述的组合物,其中所述增加的亲油性导致所述脂肪酸肽盐透粘膜渗透性增加。

33. 肽的脂肪酸盐。

34. 根据权利要求 33 所述的脂肪酸肽盐,其中所述脂肪酸选自辛酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、顺-9-十八烷酸和顺,顺-9,12-十八烷酸。

35. 根据权利要求 34 所述的脂肪酸肽盐,其中所述脂肪酸是顺-9-十八烷酸。

36. 根据权利要求 33 所述的脂肪酸肽盐,其中所述肽是铃蟾肽、促黄体激素释放激素、促生长素抑制素、胰高血糖素样肽-1、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽、黑皮质素、黑素细胞刺激激素、法呢基转移酶抑制剂、生长激素、生长激素释放因子/激素、生长激素促分泌素、甲状旁腺激素、甲状旁腺相关激素、垂体腺苷酸环化酶活化多肽、硬骨鱼紧张肽 II、生长素释放肽、肽 YY、苗勒抑制物质、adropin、甲状旁腺相关肽、神经肽 Y、dopastatin、毒蜥外泌肽、胰岛素样生长因子-1、促肾上腺皮质激素、影响凋亡的肽、用于降低造血细胞增殖的物质、胆囊收缩素、趋化因子、阿片样肽或细胞毒肽复合物的类似物、激动剂或拮抗剂。

37. 根据权利要求 36 所述的脂肪酸肽盐,其中所述脂肪酸肽是促生长素抑制素 1 型、2 型、3 型、4 型或 5 型受体类似物或其任何组合的脂肪酸肽。

38. 根据权利要求 37 所述的脂肪酸肽盐,其中所述促生长素抑制素类似物是选自下述化合物的 1 型促生长素抑制素受体激动剂:

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂; 和

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂。

39. 根据权利要求 37 所述的脂肪酸肽盐,其中所述促生长素抑制素类似物是 2 型促生长素抑制素受体选择性激动剂。

40. 根据权利要求 39 所述的脂肪酸肽盐,其中所述 2 型促生长素抑制素受体选择性激动剂脂肪酸盐是二-顺-9-十八烷酸盐。

41. 根据权利要求 37 所述的脂肪酸肽盐,其中所述促生长素抑制素类似物是选自下述化合物的 2 型促生长素抑制素受体激动剂:

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol;

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe);

4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪-2-乙磺酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr

-NH₂;

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-6-丙基-8β-麦角灵基甲基-硫代乙酰基-D-Lys(D-6-丙基-8β-麦角灵基-甲基硫代乙酰基)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂;

D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂;和

Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂。

42. 根据权利要求 41 所述的脂肪酸肽盐,其中所述 2 型促生长素抑制素受体激动剂是下述化合物的二-油酸盐脂肪酸盐:

D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂;

D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol;或

[4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂。

43. 根据权利要求 37 所述的脂肪酸肽盐,其中所述促生长素抑制素类似物是选自下述化合物的 2 型促生长素抑制素受体拮抗剂:

Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂;

4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂;

Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂;和

Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂。

44. 根据权利要求 37 所述的脂肪酸肽盐,其中所述促生长素抑制素类似物是选自下述化合物的 5 型促生长素抑制素受体激动剂:

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 和

c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂。

45. 根据权利要求 36 所述的脂肪酸肽盐,其中所述肽选自:

CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH;(SEQ ID NO:1)

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂;(SEQ ID NO:2)

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂;(SEQ ID NO:3)

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃;

Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂;(SEQ ID NO:4)

c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂;(SEQ ID NO:5)

c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂;(SEQ ID NO:6)

(Aib²,Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂;(SEQ ID NO:7)

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂;(SEQ ID NO:8)

(Ser⁸,Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂;(SEQ ID NO:9)

[Aib^{8,35},Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂;(SEQ ID NO:10)

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ ;
 乙内酰胺 (Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;
 Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPThrP(1-34)-NH₂ ;(SEQ ID NO :11)
 [喜树碱-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ ;(SEQ ID NO :12)
 [喜树碱-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ ;
 [喜树碱-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ ;
 c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro ;(SEQ ID NO :13)
 Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH ;(SEQ ID NO :14)
 Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ ;
 Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂ ;
 (D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;
 (D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ;
 (Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :15)
 (D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;
 (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :16)
 (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :17)
 (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :18)
 (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :19)
 (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ;(SEQ ID NO :20)
 (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :21)
 (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :22)
 (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;(SEQ ID NO :23)
 (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ;(SEQ ID NO :24)
 (3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ;
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ;SEQ ID NO :26
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;SEQ ID NO :27
 [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;
 [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :28
 [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :29
 (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ ;SEQ ID NO :30
 (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ;SEQ ID NO :31
 (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;SEQ ID NO :32
 (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ;SEQ ID NO :33
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;SEQ ID NO :34

[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
[3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺)]hGIP(1-43)-OH;
(Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH;SEQ ID NO:35
(4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH;SEQ ID NO:36
(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH;SEQ ID NO:37
[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂;SEQ ID NO:38

[A5c^{11,41}, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ SEQ ID NO:41
Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂;SEQ ID NO:39 和

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂(SEQ ID NO:40)。

46. 根据权利要求 45 所述的脂肪酸肽盐,其中所述肽选自:

(Aib², Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂;(SEQ ID NO:7)

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂;(SEQ ID NO:8) 和

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂(SEQ ID NO:11)。

47. 用于肽的脂肪酸盐透皮递送的透皮递送装置。

48. 根据权利要求 47 所述的透皮递送装置,其中所述脂肪酸选自辛酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、顺-9-十八烷酸和顺,顺-9,12-十八烷酸。

49. 根据权利要求 47 或 48 所述的透皮递送装置,其中所述脂肪酸是顺-9-十八烷酸盐。

50. 根据权利要求 47 所述的透皮递送装置,其中所述脂肪酸肽盐的肽是铃蟾肽、促黄体激素释放激素、促生长素抑制素、胰高血糖素样肽-1、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽、黑皮质素、黑素细胞刺激激素、法呢基转移酶抑制剂、生长激素、生长激素释放因子/激素、生长激素促分泌素、甲状旁腺激素、甲状旁腺相关激素、垂体腺苷酸环化酶活化多肽、硬骨鱼紧张肽 II、生长素释放肽、肽 YY、苗勒抑制物质、adropin、甲状旁腺相关肽、神经肽 Y、dopastatin、毒蜥外泌肽、胰岛素样生长因子-1、促肾上腺皮质激素、影响凋亡的肽、用于降低造血细胞增殖的物质、胆囊收缩素、趋化因子、阿片样肽或细胞毒肽轭合物的类似物、激动剂或拮抗剂。

51. 根据权利要求 50 所述的透皮递送装置,其中所述脂肪酸肽类似物盐是促生长素抑制素 1 型、2 型、3 型、4 型或 5 型受体类似物或其任何组合的脂肪酸盐。

52. 根据权利要求 51 所述的透皮递送装置,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 1 型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述 1 型促生长素抑制素受体激动剂选自:

Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂;和

Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂。

53. 根据权利要求 51 所述的透皮递送装置,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 2 型促生长素抑制素受体选择性激动剂的脂肪酸盐。

54. 根据权利要求 53 所述的透皮递送装置,其中所述 2 型促生长素抑制素受体选择性激动剂脂肪酸盐是二 - 顺 -9- 十八烷酸盐。

55. 根据权利要求 51 所述的透皮递送装置,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 2 型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述 2 型促生长素抑制素受体激动剂选自:

D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ ;
 D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol ;
 [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;
 c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe) ;
 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪-2-乙磺酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;
 [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;
 D-6-丙基-8β-麦角灵基甲基-硫代乙酰基-D-Lys (D-6-丙基-8β-麦角灵基-甲基硫代乙酰基)-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;
 D-Cpa-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ ;
 D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂ ;
 D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ ;和
 Ac-c (Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂。

56. 根据权利要求 55 所述的透皮递送装置,其中所述 2 型促生长素抑制素受体激动剂是下述化合物的二 - 油酸盐脂肪酸盐:

D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ ;
 D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol ;或
 [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂。

57. 根据权利要求 51 所述的透皮递送装置,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 2 型促生长素抑制素受体拮抗剂的脂肪酸盐,所述 2 型促生长素抑制素受体拮抗剂选自:

Cpa-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂ ;
 4FPhe-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂ ;
 Cpa-c (D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂ ;和
 Cpa-c (D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂。

58. 根据权利要求 51 所述的透皮递送装置,其中所述促生长素抑制素类似物脂肪酸盐是 5 型促生长素抑制素受体激动剂的脂肪酸盐,所述 5 型促生长素抑制素受体激动剂选自:

D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 和
 c (Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂。

59. 根据权利要求 50 所述的透皮递送装置,其中所述的肽的脂肪酸类似物盐是选自下

述化合物的肽的脂肪酸盐：

$\text{CH}_3\text{-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH}$; (SEQ ID NO :1)

H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ; (SEQ ID NO :2)

Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ ; (SEQ ID NO :3)

H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃ ;

Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ ; (SEQ ID NO :4)

c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂ ; (SEQ ID NO :5)

c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂ ; (SEQ ID NO :6)

(Aib², Glu³(NH-己基)) 人生长素释放肽 (1-28)-NH₂ ; (SEQ ID NO :7)

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ ;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO :8)

(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO :9)

[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂ ; (SEQ ID NO :10)

pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂ ;

乙内酰胺 (Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂ ;

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ ; (SEQ ID NO :11)

[喜树碱-rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ ; (SEQ ID NO :12)

[喜树碱-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ ;

[喜树碱-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ ;

c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro ; (SEQ ID NO :13)

Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH ; (SEQ ID NO :14)

Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ ;

Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂ ;

(D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;

(D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ;

(Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ; (SEQ ID NO :15)

(D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ;

(A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :16)

(A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :17)

(A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ; (SEQ ID NO :18)

(A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH ; (SEQ ID NO :19)

(Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ; (SEQ ID NO :20)

(Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :21)

(Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :22)

(A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ; (SEQ ID NO :23)

(3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :24)

(3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :25)
 (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ; SEQ ID NO :26
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :27
 [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;
 [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺 -N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :28

[3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺 -N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :29

(Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ ; SEQ ID NO :30
 (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ; SEQ ID NO :31
 (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂ ;
 [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :32
 (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :33
 (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :34
 [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;
 [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺)]hGIP(1-43)-OH ;
 (Ac-A6c⁷, Glu⁴³)hGIP(7-43)-OH ; SEQ ID NO :35
 (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH ; SEQ ID NO :36
 (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :37
 [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺 -N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :38

[A5c^{11,41}, Cys⁴³(琥珀酰亚胺 -N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :41
 Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ ; SEQ ID NO :39 和

Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (SEQ ID NO :40)。

60. 根据权利要求 59 所述的透皮递送装置,其中所述的肽的脂肪酸类似物盐是选自下述化合物的肽的脂肪酸盐:

(Aib², Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂ ; (SEQ ID NO :7)

H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂ ;

(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂ ; (SEQ ID NO :8) 和

Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂ (SEQ ID NO :11)。

61. 根据权利要求 47-60 中任何一项所述的透皮递送装置,其中所述装置能用于所述脂肪酸肽盐的透粘膜递送。

62. 根据权利要求 17 所述的组合物,其还包含化学渗透促进剂。

63. 根据权利要求 62 所述的组合物,其中所述化学渗透促进剂选自二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、癸醇、十二烷醇、油酸、1,8-桉树脑、丙二醇和十二烷基硫酸钠。

64. 根据权利要求 1 所述的改变肽的生物利用度的方法,其基本上如上文所述和所例示。

-
65. 根据权利要求 17 所述的用于透皮递送的组合物,其基本上如上文所述和所例示。
 66. 根据权利要求 33 所述的肽的脂肪酸盐,其基本上如上文所述和所例示。
 67. 根据权利要求 47 所述的透皮递送装置,其基本上如上文所述和所例示。

肽的透皮给药

发明领域

[0001] 本发明涉及提高肽穿透皮肤障碍的渗透性的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 由于口服给药是相对简单的方法,并有助于维持患者药物治疗期间的依从性,所以其通常是用于药物递送的一种方案。然而,众所周知的是口服服用的许多药物在经过肝脏后被破坏;对于肽或者蛋白质类药物而言,暴露于代谢过程是特别具有破坏性的。

[0004] 作为为急性和慢性病症提供方便和可靠的系统治疗的手段,透皮药物递送是较传统药物递送途径的一种有吸引力的替代。当与更常规的系统相比时,透皮递送具有下述优点 (Kanikkannan, N. 等人, Curr. Med. Chem. , 7 :593-608, 2000) :

[0005] ●避免肝脏的首过代谢和灭活;

[0006] ●通过简单的移除该系统而停止给药的能力;

[0007] ●经透皮途径以受控速率持续给药消除与常规口服剂型相关的血浆波谷和峰值,因此降低副作用的发生率;

[0008] ●通过利用流量促进剂,改变生物皮肤屏障的吸收性质的能力;

[0009] ●由于相对低水平的相关疼痛,患者依从性增加;

[0010] ●避免变化的生理环境和化学或代谢降解(例如变化的胃肠 pH 或者肠道中含有的内腔微生物群)影响药物吸收的能力;

[0011] ●与口腔或鼻腔相比,可实现相对的大面积施用;和

[0012] ●透皮途径使得药物的给药具有窄的治疗指数,和更大的安全限度。

[0013] 许多变量影响透皮递送的成功,由此,已研究了许多影响和/或调节药物、载体溶媒和屏障的参数(参见例如 Malik 等人, Curr. Drug Del. , 4 :141-151, 2007 ;Benson 等人, J. Pharm. Science. , 97 :3591-3610, 2008)。通过向皮肤施用电流的透皮药物递送例如离子电渗疗法或电穿孔是通过移进或穿过皮肤而将化合物引至身体的一种手段 (Hirvonon, J. 等人, Nat. Biotech. , 14 :1710-1713, 1996 ;还参见 Nair 等人, Pharm. Res. , 47 :563-569, 2003 ;Schuetz 等人, European J. Pharm. Sci. , 26 :429-437, 2005 ;Schuetz 等人, Expert Opin. Drug Deliv. , 2 :533-548, 2005)。然而,电流技术的缺点有很多,包括刺激、轻度皮肤烧伤、有限的药物流量 (flux)、费用和患者依从性问题 (Guy, J. Pharm. Pharmacol. , 50 :371-374, 1998)。促黄体激素释放激素 (LHRH) 类似物是已作为离子电渗递送的潜在候选物进行评价的肽药物的一个示例。在 0.2mA/cm² 的恒定电流密度下,该天然肽保持其免疫和生物学活性 (Heit, M. C. 等人, J. Pharm. Sci. , 82 :240-243, 1993),并且已确定在电极下方的皮肤中有显著的药物贮存。然而, LHRH 类似物的成功一直是难以捉摸的。尽管未建立肽序列、结构和离子电渗疗法效力之间的正式关系,但是在离子电渗疗法期间,显而易见的是亲脂的 LHRH 类似物那法瑞林和亮丙立德 (leuprolide) 显示其自身透皮运输的下调 (Hirvonon, J 等人, Nat. Biotech. , 14 :1710-1713, 1996)。这些亲脂的阳离子肽可能在运输通道中抛锚,中和皮肤的原始电荷并完全改变其渗透选择性。因此,肽序列中阳离子残基旁的庞大的亲脂基团的引入可引起反常的离子电渗行为。

[0014] Lau 等人 (Pharm. Res., 11 :1742-1746, 1994) 在兔中观察了促生长素抑制素类似物奥曲肽的离子电渗疗法。在离子电渗疗法期间, 实现了大约 8% 的表观生物利用度和大于 1ng/ml 的治疗血浆浓度。对于甲状旁腺激素 (PTH), 也已通过离子电渗疗法获得了治疗血浆浓度 (Boericke, K. 等人, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mat., 23 :200-201, 1996)。

[0015] Hou 等人 (Exp. Dermatol., 16 :999-1006, 2007) 和 Lopes 等人 (Eur. J. Pharm. Biopharm., 68 :441-445, 2008) 测试了蛋白质转导结构域作为向动物细胞递送肽并穿透皮肤组织的手段的应用。低频率超声是另一种非损伤性方法, 可通过该方法将药物递送至患者 (参见例如 Smith, N. B., Int. J. Nanomedicin, 2 :585-594, 2007)。在皮肤中创建微孔 (Garg 等人, Clin. Vaccine Immunol., 14 :926-928, 2007) 用于通过递送病毒蛋白而免疫小鼠; 将细菌成孔蛋白质爪蟾抗菌肽用于通过皮肤递送荧光素 (fluorescein) (Kim 等人, J. Control Release, 122 :375-383, 2007)。还已研制了基于囊泡的透皮递送系统 (Benson, H. A., Expert Opin. Drug Deliv., 3 :727-737, 2006), 例如传递体。还已提出将微针和皮肤擦伤 (Brown 等人, Drug Delivery, 13 :175-187, 2006) 作为横穿透皮屏障递送药物的手段。许多研究人员已使用流量促进剂例如二甲基亚砜和相关的非质子溶剂二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺、脂肪醇、脂肪酸、萜类、丙二醇和十二烷基硫酸钠, 以有助于穿透皮肤屏障, 并使需要的化合物穿过皮肤。

[0016] 由于皮肤的良好屏障性和发现流量促进剂的效力和相容性显著变化, 所以仅有有限量的药物已被成功配制, 以用于治疗用途的足够量穿透皮肤。

[0017] 东莨菪碱是一种抗毒蕈碱剂, 用于预防与运动、化疗、外科手术以及阿片类戒断症状相关的恶心和呕吐。该药物的口服和肠胃外形式可引起口干、困倦、意识错乱和视觉模糊。透皮东莨菪碱贴剂的研制在延长有效治疗时间和使任何不良副作用最小化方面是有效的 (Lin, Y. C., Paediatr. Anaesth., 11 :626-627, 2001)。

[0018] 三硝酸 1,2,3- 丙三醇酯 (通常称作硝酸甘油) 适用于预防心绞痛和治疗心力衰竭。硝酸甘油的透皮递送提供了解决其短疗效问题的方法, 由于广泛的首过代谢, 该问题是当口服使用时, 硝酸酯中普遍存在的性质。数个透皮硝酸甘油制剂是市售的, 包括 Deponit[®] (Schwarz Pharma)、Nitro-Dur[®] (Key Pharmaceuticals) 和 Transderm-Nitro[®] (Novartis)。

[0019] 用于激素替代疗法的透皮雌二醇提供了相对于更传统的口服递送途径的许多优点。口服递送的雌二醇在胃肠道中大量代谢, 形成更低活性的化合物雌酮。其还经受首过代谢, 这进一步降低生物利用度。因此, 口服递送需要高的起始剂量, 以达到治疗血浆水平。因为透皮途径避免经肝脏首过效应的生物降解, 所以与口服途径相比显著降低递送的剂量是可能的 (Munoz, A., Maturitas, 33 :S39-S47, 1999)。Estraderm[®] (Novartis)、Climara[®] (Schering) 和 Oesclim[®] (Groupe Fournier) 是透皮递送雌二醇的一些示例。

[0020] 已证实尼古丁替代疗法是对抗戒烟效应的有效方法, 并且将透皮贴剂广泛用于尼古丁替代。市售的尼古丁贴剂包括 Habitrol[®] (Novartis) 和 Nicoderm[®] (Glaxo SmithKline)。

[0021] 可乐定是用于治疗高血压的 α - 肾上腺素受体咪唑啉衍生物激动剂。该药物的透皮递送降低了副作用例如口干和困倦, 并能提供高至一周的稳态浓度。Catapres-TTS[®] (Boehringer Ingelheim) 是目前可得到的膜渗透控制装置。

[0022] Duragesic® (Janssen Pharmaceuticals) 是一膜渗透控制透皮递送途径,其提供有效阿片类镇痛药芬太尼的持续的系统递送。在儿科姑息治疗中 (Hunt, A. 等人, Palliat. Med., 15 :405-412, 2001) 和在非癌症疼痛治疗中 (Dellemijn, P. L., Eur. J. Pain, 5 : 333-339, 2001), 透皮芬太尼已经有利地与口服吗啡相比较。

[0023] 睾酮是负责男性性器官正常生长和发育以及维持第二性征的首要内源性雄激素。目前,将睾酮替代疗法用于性腺功能减退症 (即睾酮缺乏),但是将来还可用于治疗具有降低的睾酮水平的患者的补充物 (Fortunato, L. 等人, 3M Delivery, 15 :6-7, 2000)。Testoderm® (Alza Corporation) 是透皮递送睾酮治疗的一个示例。

[0024] 正如上述示例所表明的,已证明透皮递送方法对于小分子而不是基于肽的药物的运输最有效。Weber 等人完成的早期工作 (Surgery, 102 :974-981, 1987) 研究了促生长素抑制素类似物奥曲肽的透皮递送。将奥曲肽和 1% 渗透促进剂 N-癸基甲基亚砷局部施用至小鼠,施用 2 小时内,引起在临床上显著的肽血浆水平 ($> 8\text{ng/ml}$)。通过伴随的显著低血糖 (促生长素抑制素作用的指示) 来确证转移的肽的活性。补充的体外分析让他们推断: 当与 N-癸基甲基亚砷一起局部施用,肽可以以临床上显著的流量穿过人和小鼠的皮肤。然而,化学流量促进剂例如 N-癸基甲基亚砷可能是非常粗糙的 (harsh), 因为它们通常改变皮肤双分子层中的肽和蛋白质,并引起角质层的破裂。

[0025] 由于疗效所需的低剂量伴随的相对高效力,肽药物看起来可能是透皮治疗产品的优秀候选物。然而,由于肽一般是大的亲水性分子,通常具有有限的稳定性,导致最小的透皮生物利用度,所以迄今未研制出商业产品。亲水性和稳定性问题还使得通过任何其他途径成功地将肽递送过生物膜 (例如胃肠道途径、颊途径、直肠途径、鼻腔途径或者肺途径) 是非常困难的。肠胃外一直是肽给药的主要途径,但是这可导致差的患者依从性。对于肽和蛋白药物,与透皮递送有关的优点 (避免首过代谢、避免显著药物降解、提高的患者依从性等) 是高度需要的。

[0026] 本领域一直存在对生理活性肽药物物质的安全、有效和简单的透皮给药的需求。

[0027] 发明概述

[0028] 在一实施方案中,本发明提供改变肽的生物利用度的方法。在一方面,通过改变肽的亲油性而改变肽的生物利用度。在另一方面,通过制备肽的脂肪酸盐而增加肽的亲油性。在另一方面,脂肪酸肽盐显示增加的透皮渗透性。在另外一方面,脂肪酸肽盐显示增加的透粘膜渗透性。

[0029] 在第二个实施方案中,本发明提供用于透皮递送的含有肽的脂肪酸盐的组合物。

[0030] 在第三个实施方案中,本发明提供含有肽的脂肪酸盐的透皮给药装置。

[0031] 在一方面,在本发明实施中可用的脂肪酸盐包括任何脂肪酸,例如但不限于饱和的或不饱和的脂肪酸。示例性脂肪酸包括但不限于辛酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十四烷酸、顺-9-十八烷酸、顺,顺-9,12-十八烷酸等。在一方面,脂肪酸是辛酸。

[0032] 本发明任何实施方案的实施中的肽的数目和类型是众多的,并包括但不限于肽、肽类似物、蛋白质、蛋白质类似物、肽激素、肽激素类似物、酶等。示例性肽类似物包括但不限于铃蟾肽、促黄体激素释放激素、促生长素抑制素、胰高血糖素样肽-1、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽、黑皮质素、黑素细胞刺激激素、法呢基转移酶抑制剂、生长激素、生长激素释放因子 / 激素、生长激素促分泌素、甲状旁腺激素、甲状旁腺相关激素、垂体腺苷酸环化酶

活化多肽、硬骨鱼紧张肽 II、生长素释放肽 (ghrelin)、肽 YY、苗勒 (Mullerian) 抑制物质、adropin、甲状旁腺相关肽、神经肽 Y、dopastatin、毒蜥外泌肽 (exendin)、胰岛素样生长因子 -1、促肾上腺皮质激素、影响凋亡的肽、用于降低造血细胞增殖的物质、胆囊收缩素、趋化因子、阿片样肽、细胞毒肽钼合物等的类似物、激动剂和拮抗剂。

[0033] 在另一实施方案中,肽、肽类似物、蛋白质、蛋白质类似物、肽激素类、肽激素类似物、酶等。所述示例性肽类似物包括但不限于铃蟾肽、促黄体激素释放激素、促生长素抑制素、胰高血糖素样肽 -1、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽、黑皮质素、黑素细胞刺激激素、法呢基转移酶抑制剂、生长激素、生长激素释放因子 / 激素、生长激素促分泌素、甲状旁腺激素、甲状旁腺相关激素、垂体腺苷酸环化酶活化多肽、硬骨鱼紧张肽 II、生长素释放肽、肽 YY、苗勒抑制物质、adropin、甲状旁腺相关肽、神经肽 Y、dopastatin、毒蜥外泌肽、胰岛素样生长因子 -1、促肾上腺皮质激素、影响凋亡的肽、用于降低造血细胞增殖的物质、胆囊收缩素、趋化因子、阿片样肽等的类似物、激动剂和拮抗剂,其被制备以含有细胞毒性基团例如喜树碱和其他毒性物质。

[0034] 在一方面,利用促生长素抑制素激动剂或拮抗剂的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。在另一方面,促生长素抑制素激动剂或拮抗剂对 1 型促生长素抑制素受体有选择性。示例性 SSTR-1 受体激动剂包括但不限于下述化合物的脂肪酸盐:

[0035] Taeg-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr (Bzl)-Tyr-NH₂ 和

[0036] Caeg-c (D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr (Bzl)-Tyr-NH₂。

[0037] 在另一方面,促生长素抑制素激动剂或拮抗剂对 2 型促生长素抑制素受体有选择性。示例性 2 型促生长素抑制素激动剂包括但不限于下述化合物的脂肪酸盐:

[0038] 兰瑞肽 D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0039] 奥曲肽 D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol ;

[0040] [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0041] c (Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe) ;

[0042] 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪-2-乙磺酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0043] [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0044] D-6-丙基-8β-麦角灵基甲基-硫代乙酰基-D-Lys (D-6-丙基-8β-麦角灵基-甲基硫代乙酰基)-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0045] D-Cpa-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0046] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂ ;

[0047] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ ;和

[0048] Ac-c (Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂ ;

[0049] 示例性 2 型促生长素抑制素激动剂的脂肪酸盐包括但不限于下述化合物的二油酸盐:

[0050] D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂,

[0051] D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol 和

[0052] [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂。

[0053] 示例性 2 型促生长素抑制素拮抗剂包括但不限于下述化合物的脂肪酸盐：

[0054] Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂；

[0055] 4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂；

[0056] Cpa-c(D-Cys-3Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂；和

[0057] Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂。

[0058] 在另一方面，促生长素抑制素激动剂或拮抗剂对 3 型促生长素抑制素受体有选择性。在另一方面，促生长素抑制素激动剂或拮抗剂对 4 型促生长素抑制素受体有选择性。

[0059] 在另一方面，促生长素抑制素激动剂或拮抗剂对 5 型促生长素抑制素受体有选择性。示例性 5 型促生长素抑制素激动剂包括但不限于下述化合物的脂肪酸盐：

[0060] D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 和

[0061] c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂。

[0062] 在另一方面，对于 1 型、2 型、3 型、4 型或 5 型促生长素抑制素受体中至少两种受体的组合物或其任意组合，促生长素抑制素激动剂或拮抗剂是选择性的。

[0063] 在一方面，利用用于降低化疗或放疗期间造血细胞增殖的物质的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案，所述物质例如但不限于 AcSDKP(CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH)(SEQ ID NO:1)，以便给药血管紧张素-转化酶(ACE)抑制剂激动剂和给药造血生长因子。

[0064] 在一方面，利用铃蟾肽激动剂或拮抗剂的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性铃蟾肽类似物包括但不限于：

[0065] H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂；(SEQ ID NO:2)

[0066] Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂；(SEQ ID NO:3) 和

[0067] H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃。

[0068] 在一方面，利用胆囊收缩素拮抗剂的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。

[0069] 在一方面，利用趋化因子类似物的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性趋化因子类似物包括但不限于：

[0070] Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂；(SEQ ID NO:4)

[0071] c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂；(SEQ ID NO:5) 或

[0072] c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂(SEQ ID NO:6)。

[0073] 一方面，利用阿片样肽的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。

[0074] 一方面，利用生长素释放肽/生长激素释放激素激动剂或拮抗剂肽的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性生长素释放肽/生长激素释放激素类似物包括但不限于(Aib², Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂(SEQ ID NO:7)和H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂。

[0075] 一方面，利用胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂或拮抗剂肽的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性 GLP-1 激动剂包括但不限于(Aib^{8,35})hGLP-1(7-36)NH₂(SEQ ID NO:8)、(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1(7-36)NH₂(SEQ ID NO:9)和[Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP1(7-36)-NH₂(SEQ ID NO:10)。

[0076] 一方面,利用促黄体激素释放激素(LHRH)激动剂或拮抗剂肽的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性LHRH激动剂包括但不限于pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂。

[0077] 一方面,利用黑皮质素受体激动剂或拮抗剂肽的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性黑皮质素受体-4激动剂肽包括但不限于乙内酰脲(Arg-Gly)-c(Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂。

[0078] 一方面,利用垂体腺苷酸环化酶活化多肽(PACAP)类似物的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。

[0079] 一方面,利用甲状旁腺激素或甲状旁腺激素释放激素肽激动剂的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性甲状旁腺激素释放激素肽激动剂包括但不限于Glu^{22,25},Leu^{23,28,31},Aib²⁹,Lys^{26,30}]hPTHrP(1-34)-NH₂(SEQ ID NO:11)。

[0080] 一方面,利用肽Y或神经肽Y激动剂的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性肽Y或神经肽Y激动剂包括但不限于[喜树碱-rvGly-Suc-Tyr¹,Nle¹⁷,Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂(SEQ ID NO:12)、[喜树碱-rvD/LAsp-Suc-Tyr¹,Nle¹⁷,4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂和[喜树碱-rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹,Nle¹⁷,A6c³¹,4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂。

[0081] 一方面,利用ADROPIN c(Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro(SEQ ID NO:13)或其类似物的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。

[0082] 一方面,利用硬骨鱼紧张肽II激动剂或拮抗剂的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性硬骨鱼紧张肽II激动剂包括但不限于Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH(SEQ ID NO:14)。示例性硬骨鱼紧张肽II拮抗剂包括但不限于Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂和Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂。

[0083] 一方面,利用葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)类似物的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性葡萄糖依赖性促胰岛素多肽类似物包括但不限于

[0084] (D-Ala²,A5c¹¹,His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

[0085] (D-Ala²,A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

[0086] (Gly²,A5c¹¹,Nle¹⁴,His⁴³)hGIP(1-43)-OH;(SEQ ID NO:15)

[0087] (D-Ala²,A5c¹¹,Nle¹⁴,His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

[0088] (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;(SEQ ID NO:16)

[0089] (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH;(SEQ ID NO:17)

[0090] (A5c¹¹,His⁴³)hGIP(1-43)-OH;(SEQ ID NO:18)

[0091] (A5c¹¹,Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH;(SEQ ID NO:19)

[0092] (Aib¹³,Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂;(SEQ ID NO:20)

[0093] (Aib¹³,Nle¹⁴,A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH;(SEQ ID NO:21)

[0094] (Aib¹³,A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH;(SEQ ID NO:22)

[0095] (A5c^{11,14},His⁴³)hGIP(1-43)-OH;(SEQ ID NO:23)

[0096] (3Cl-Tyr¹,Aib²,A5c¹¹,Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH;(SEQ ID NO:24)

[0097] (3MeO-Tyr¹,Aib²,A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;(SEQ ID NO:25)

- [0098] (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH;SEQ ID NO:26
- [0099] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;SEQ ID NO:27
- [0100] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [0101] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30KPEG)]hGIP(1-43)-NH₂;SEQ ID NO:28
- [0102] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂;
- [0103] SEQ ID NO:29
- [0104] (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂;SEQ ID NO:30
- [0105] (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH;SEQ ID NO:31
- [0106] (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂;
- [0107] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;SEQ ID NO:32
- [0108] (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂;SEQ ID NO:33
- [0109] (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;SEQ ID NO:34
- [0110] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH;
- [0111] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺)]hGIP(1-43)-OH;
- [0112] (Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH;SEQ ID NO:35
- [0113] (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH;SEQ ID NO:36
- [0114] (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH;SEQ ID NO:37
- [0115] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-20KPEG)]hGIP(1-43)-NH₂;SEQ ID NO:38
- [0116] [A5c^{11,41}, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂SEQ ID NO:41。
- [0117] 一方面,利用胰岛素样生长因子-1(IGF-1)类似物的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性胰岛素样生长因子-1(IGF-1)类似物包括但不限于含有取代59位Met的天然或非天然氨基酸的那些。
- [0118] 一方面,利用促进和/或控制凋亡的肽的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性凋亡控制基因包括含有BH-3域的肽,例如但不限于:
- [0119] Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂(SEQ ID NO:39)和
- [0120] Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂(SEQ ID NO:40)。
- [0121] 一方面,利用与细胞毒性基团相连的作为生物受体配体的肽的脂肪酸盐实施本发明的任何实施方案。示例性肽-细胞毒轭合物包括但不限于蒽环类(anthracycline)细胞毒物质和肽激素例如LHRH、铃蟾肽或者促生长素抑制素的脂肪酸盐的轭合物,例如:
- [0122] 喜树碱-Gly-戊二酰-AEPA-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0123] 喜树碱-Gly-戊二酰-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;
- [0124] 喜树碱-20-甘氨酸-琥珀酰-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0125] 多柔比星-Gly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0126] 喜树碱-Gly-Glut-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-DTyr-环 (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0127] 喜树碱-CONH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)-CO-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-DTyr-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)Thr-NH₂;

[0128] 喜树碱-rvD-Asp-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0129] 喜树碱-rvCha-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0130] 喜树碱-rvAbu-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0131] 喜树碱-rvVal-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0132] 喜树碱-C(0)-N((CH₂)₂NHCH₃)-β-Ala-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0133] 喜树碱 SN38-rvGly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;

[0134] 喜树碱-rvD-Asp-Suc-(Peg₃)₃-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂;和

[0135] 紫杉醇-戊二酰-D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol。

[0136] 一方面,利用肽的脂肪酸盐和流量促进剂实施本发明的任何实施方案,所述流量促进剂例如二甲基亚砷(DMSO)和相关的非质子溶剂二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺、脂肪醇例如癸醇和十二烷醇、脂肪酸例如油酸、萜类例如1,8-桉树脑(cineole);丙二醇;十二烷基硫酸钠等。

[0137] 附图简述

[0138] 图1用于透皮渗透研究的扩散池。1)透皮皮肤系统;2)膨胀孔;3)供体(donor)室;4)接收室;5)取样孔;6)搅拌棒;7)水套。

[0139] 图2组1)由化合物A(D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂)和化合物B([4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂)油酸盐的DMSO溶液体外横穿无毛小鼠皮肤得到的透皮流量曲线(n=5);组2)由各种化合物A盐和化合物B乙酸盐的DMSO溶液体外横穿无毛小鼠皮肤得到的透皮流量曲线(n=3-5)。

[0140] 图3由化合物A油酸盐的不同浓度DMSO溶液体外横穿无毛小鼠皮肤得到的透皮流量曲线(n=5)。

[0141] 图4组1)由在不同溶剂中的化合物A油酸盐横穿无毛小鼠皮肤得到的体外透皮流量曲线(n=5)。组2)由在不同溶剂中的化合物B油酸盐横穿无毛小鼠皮肤得到的体外透皮流量曲线(n=5)。

[0142] 图5由在DMSO+1%(v/v)油酸中的化合物A乙酸盐横穿无毛小鼠皮肤得到的体外

透皮流量曲线 ($n = 5$)。

[0143] 图 6 由在含有和未含 0.5% (v/v) SLS 的 55/45 (v/v) EtOH/ 水中的化合物 B 油酸盐体外无毛小鼠皮肤得到的横穿透皮流量曲线 ($n = 4$)。

[0144] 图 7 由在含有和未含 5% 1,8- 桉树脑的 55/45 (v/v) EtOH/ 水中的化合物 A 和化合物 B 油酸盐横穿无毛小鼠皮肤得到的体外透皮流量曲线 (组 1) 或者 (组 2) 含有 5% 桉树脑横穿无毛小鼠和猪皮肤的流量曲线比较 ($n = 4-5$)。

[0145] 图 8 由在不同供体溶媒中的化合物 B 油酸盐得到的体外横穿猪表皮的透皮流量曲线 ($n = 3-5$)。

[0146] 图 9 在含有 5% (w/v) HPC 的 55/40/5 (v/v/v) EtOH/H₂O/ 桉树脑中的 5mg/ml 化合物 B 油酸盐横穿多微孔聚丙烯和猪表皮的体外透皮流量曲线 ($n = 5$)

[0147] 图 10 组装的用于体内研究的贴剂示意图。1) 金属化聚酯薄片 (laminates); 2) 泡沫环; 3) 粘合边; 4) 药物贮库。

[0148] 图 11 组 1) 施用含有 1ml 5mg/ml 的化合物 B 或化合物 A (作为油酸盐) 的 95/5 (v/v) 乙醇 / 桉树脑 (用 2.5% (w/v) HPC 胶凝的) 溶液的贴剂 A 后, 猪血浆中的个体和平均 ($n = 4$) 化合物 B 水平。在测试的检测限 (21pg/ml), X- 轴与 Y- 轴相交; 组 2) 施用含有 5mg/ml 的化合物 B 或化合物 A (作为油酸盐) 的 95/5 (v/v) 乙醇 / 桉树脑 (用 2.5% (w/v) HPC 胶凝的) 溶液的贴剂 B 后, 猪血浆中的平均化合物 B ($n = 3$) 和平均化合物 A ($n = 2$) 水平。在测试的检测限 (21pg/ml), X- 轴与 Y- 轴相交。

[0149] 图 12 施用不同软膏后, 猪血浆中的平均化合物 A 水平。X- 轴与 Y- 轴在测试的检测限 (21pg/ml; $n = 2$) 相交。组 1) 化合物 B/ 羊毛脂醇软膏 / 乙醇 / 桉树脑。组 2) 化合物 B/ Plastibase/ 乙醇 / 桉树脑软膏。组 3) 化合物 B/ 乳化软膏 / 乙醇 / 桉树脑。组 4) 化合物 B/ 聚乙二醇软膏 / 乙醇 / 桉树脑。

[0150] 发明详述

[0151] 人皮肤由分层的血管细胞表皮和下面的结缔组织真皮构成。表皮细胞来自基底细胞增殖层, 并从代谢活性细胞变化成死的密集细胞。表皮的下面是真皮, 真皮由纤维蛋白质形成的结缔组织基质构成。在该网状系统中, 存在血管、神经和淋巴管。也有以皮脂腺、汗腺 (外分泌腺) 和毛发形式从真皮向皮肤表面的直接开口。因为真皮还有丰富的血液供应, 所以局部施用的物质直接从所述开口穿透至体循环是可能的。真皮下面具有一层皮下脂肪; 其起热屏障和机械垫的作用, 以及是容易得到的高能量化学物质的合成和贮存位点 (参见 Barry, B. W., 皮肤病制剂: 药物学和制药学中的透皮吸收 (Dermatological formulations: percutaneous absorption in Drugs and the Pharmaceutical Sciences) 18, Marcel Dekker Inc., New York, 1983)。

[0152] 然而, 对于药物分子的透皮吸收, 皮肤的最外层角质层是控制施用至皮肤的分子的渗透的主要因素。通常, 该区域由 10-15 层扁平的、角质化的代谢失活的细胞组成, 所述细胞以高度有组织的垂直柱单位进行堆积 (Christophers, E., J. Invest. Dermatol., 56: 165-169, 1971)。实际上, 角质层缺乏磷酸酯, 并富含神经酰胺、游离甾醇和游离脂肪酸, 具有较少量的糖脂、甾醇脂、甘油三酯、胆固醇硫酸酯和烃类 (Elias, P. M., 角质层的表皮脂质在局部药物递送制剂中的重要性 (The importance of epidermal lipids for the stratum corneum, in Topical Drug Delivery Formulations), Osborne, D. W. 和 Amann,

A. H. (编), Marcel Dekker Inc., New York, 1990)。

[0153] 皮肤执行许多功能,包括但不限于包容组织、保护免受外部的潜在的有害刺激、环境感知、以及体温和血压的调节。皮肤的保护功能是基于 SC 作为微生物、化学物质、放射、温度和电流屏障的能力。人的皮肤在两个方向上起屏障作用,控制水和其他身体成分从身体向外部环境的流失,同时防止不需要的分子从外部环境进入身体。然而,化学物质通过附属物的旁路途径到达体循环是可能的。总之,完整的皮肤提供化学物质渗透的有效障碍,因为实际上对于除气体之外的所有分子种类,SC 的扩散阻力是巨大的。

[0154] 当分子到达皮肤表面时,它首先遇到包被于皮肤表面的皮脂、细菌和其它外源性物质。对于药物渗透进皮肤来说,三条可能途径是可用的:1) 穿越完整的 SC,2) 通过汗腺或者 3) 通过毛囊。

[0155] 在正常情况下,认为通过汗腺或者毛囊的运输是无足轻重的,这主要归因于所述附属物所占据的低表面积;毛囊面积占据总皮肤表面积的 0.1%,并且汗腺仅占据总皮肤表面积的 0.001% (Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224:1-18, 2001)。

[0156] 通过完整 SC 的运输经跨细胞和 / 或细胞间途径进行。利用蒸汽固定技术, Bodde 等人 (J. Control. Rel., 15:227-236, 1991) 提供证据支持细胞间途径作为透皮渗透的主要途径而跨细胞途径作为次要的通过途径。细胞间或跨细胞途径对药物透皮吸收的贡献取决于药物在脂质和蛋白质中的扩散性、药物在所述区域间的分配和 SC 的几何学 (Moghim, H. R. 等人,透皮吸收中角质和屏障性能 (Stratum corneum and barrier performance in percutaneous absorption), Branaugh, R. L. 和 Maibach, H. I. (编), Marcel Dekker Inc., 纽约, 1999)。将细胞间途径作为主要途径,皮肤相对不渗透性的两个明显原因变得显而易见:1) 经各种皮肤层的弯曲路线和 2) 经双分子层结构的重复分配和扩散问题。所述不渗透性是药物特别是肽药物递送至和穿过皮肤的重要问题。

[0157] 治疗性肽物质从局部施用的制剂的释放,以及其转运至体循环是多步骤过程,其涉及:(a) 制剂内的溶出和从制剂的释放;(b) 分配到 SC 中;(c) 扩散通过 SC,主要是经脂质细胞间途径;(d) 从 SC 分配进含水的有活力的表皮中;(e) 扩散通过有活力的表皮并进入上层真皮中;和 (f) 吸收进局部毛细管网络,并最终进入体循环 (Kalia, Y. N. 等人, Adv. Drug. Del. Rev., 48:159-172, 2001)。因此,渗透过程(借此分子从溶媒迁移通过皮肤并进入体循环)受三个单独的组件(皮肤、药物和溶媒)以及这些组件之间任何相互作用的影响。

[0158] 在影响透皮药物递送的影响皮肤的生物学因素中,认为年龄和状况、局部位点、种属差异、代谢和循环作用是最重要的。例如 Behl 等人(在透皮吸收中,年龄对药物透皮吸收的影响:机制-方法学-药物递送 (Influence of age on percutaneous absorption of drug substances, in percutaneous absorption: Mechanisms-Methodology-Drug Delivery), Branaugh, R. L. 和 Maibach, H. I. (编), Marcel Dekker Inc., 纽约, 1985) 由人和无毛小鼠得以证明,与年轻皮肤相比,老化皮肤使渗透性降低几倍。

[0159] 皮肤状况也影响渗透性。虽然一些物质(例如酸类和碱类)可通过有效损伤屏障细胞促进渗透,但是疾病是改变皮肤状况的显著更普遍的原因。Wertz 和 Downing(角质层:透皮药物递送中生物学和生物化学考虑事项 (Stratum corneum: Biological and biochemical considerations in Transdermal Drug Delivery), Hadgraft, J. 和 Guy,

R. H. (编), 纽约和巴塞尔, 1988) 注意到改变 SC 性质的疾病中, 最值得注意的是鱼鳞病和银屑病。SC 的状况还可受必需脂肪酸缺乏的影响, 就此, 饮食中亚油酸盐的任何不足导致鳞状皮肤, 并且水分经表皮的损失迅速增加。另一个常见病症是干燥皮肤, 一种在 65 岁以上年龄的人群中几乎全部存在的病患。

[0160] Feldmann 和 Maibach (J. Invest. Dermatol., 48 :181-183, 1967) 利用氢化可的松的局部施用, 来探索吸收根据身体局部施用位点的可能变化。阴囊是吸收最高的皮肤位点, 随后是头部和面部周围的区域, 而最低吸收发现于足部区域。因此, 当考虑人的皮肤吸收时, 施用位点是明显重要的。

[0161] 在化合物进入血流之前, 皮肤可代谢它们。SC 中并可能是皮脂中的酶能水解一些化学物质 (例如酯)。已在 SC 中鉴定出脂肪酶、蛋白酶、磷酸酶、硫酸酯酶和糖苷酶活性 (Howes, D. 等人, ATLA, 24 :81-106, 1996)。此外, 皮肤识别正常的屏障功能是否已被损伤, 并通过合成脂质来替换已被取走的那些而迅速自我恢复。

[0162] 对于风险评价、以及设计透皮药物和递送组合, 皮肤表面代谢活性的认知是重要的。如果在所关注的药物透过 SC 期间, 其进行生物转化, 生成代谢物, 代谢物比母体化合物更大程度地透过皮肤, 那么代谢很显然是透皮吸收的关键决定因素。然而, 如果物质正常限速穿过 SC 进入毛囊皮脂腺系统或表皮后, 代谢发生, 那么通常认为物质已穿过皮肤, 并且是全身可用的。

[0163] 循环也对透皮吸收有影响, 因为升高的血流可降低渗透物保留于真皮中的时间, 并由此提高横穿皮肤的浓度梯度。皮肤的水合作用也是药物渗透中的重要因素, 因为已表明 SC 吸水使许多分子透过皮肤的渗透增加 (Barry, B. W., 皮肤病学制剂: 药物和制药学中的透皮吸收 (Dermatological formulations: percutaneous absorption in Drugs and the Pharmaceutical Sciences) 18, Marcel Dekker Inc., 纽约, 1983)。与水合相伴随的大多数物质透过皮肤的渗透的增加明显由扩散性的增加引起, 扩散性的增加主要归因于极性途径 (polar route) 的改变 (Lambert, W. J. 等人, J. Pharm. Sci., 78 :925-928, 1989)。

[0164] 对于皮肤的研究, 并特别是对于各种化合物、制剂和溶液的皮肤渗透性的研究, 许多替代动物模型是可用的 (Howes, D. 等人, ATLA, 24 :81-106, 1996)。最常见的模型包括无毛小鼠、无毛大鼠和家猪。表 1 显示人、无毛小鼠和家猪皮肤的不同皮肤层厚度的差异。

[0165] 表 1

[0166]

物种	皮肤厚度(μm)		
	整体厚度	表皮	角质层
人	3,300	49.5	18.4
无毛小鼠	1,230	15.0	3.8
家猪	1,600	50.0	10.0

[0167] 几项体外研究已表明无毛小鼠皮肤比人皮肤对化学干扰更敏感, 以及与穿过人皮肤的流量增加相比, 化学渗透促进剂的应用可引起穿过无毛小鼠皮肤的流量明显更大的增

加 (Simon, G. A. 等人, *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.*, 11 :80-86, 1998)。如 Lauer 等人所示 (*J. Pharm. Sci.*, 86 :13-18, 1997), 无毛啮齿动物皮肤含有张开的包囊和扩大的、高度血管化的皮脂腺, 猜测其提高极性透皮途径。

[0168] 第三个模型系统家猪皮肤具有大约与人皮肤相同厚度的 SC 和表皮层。Qvist 等人 (*Eur. J. Pharm. Sci.*, 11 :59-68, 2000) 报道家猪皮肤显示对烟碱、水杨酸和睾酮的透皮渗透性, 其与人皮肤渗透性是相关联的。因此, 普遍认为猪表皮是用于透皮研究、特别是用于观察亲脂药物的透皮渗透的可接受的皮肤和动物模型 (Dick, I. P. 等人, *J. Pharm. Pharmacol.*, 44 :640-645, 1992)。

[0169] 对于溶液中的分子, Fick 扩散定律决定其从富含药物 (或者源) 环境通过膜至无药 (或者槽 (sink)) 环境的渗透。Naik 等人 (*Int. J. Pharm.*, 90 :129-140, 1993) 显示随着 azidoprofen 的供体浓度从 $6 \mu\text{mol cm}^{-3}$ 增加到 $15 \mu\text{mol cm}^{-3}$, 通过无毛小鼠皮肤的流量从 $0.236 \mu\text{mol cm}^{-2}\text{hr}^{-1}$ 增加到 $0.649 \mu\text{mol cm}^{-2}\text{hr}^{-1}$ 。

[0170] 溶质的流量与跨越屏障相的浓度梯度成比例。为了获得最大流量, 供体溶液应是饱和的; 为了维持饱和的供体溶液, 溶出速率不应是限速的。任何穿越皮肤的分子 (如从透皮系统中递送的分子) 将与亲水且亲脂的区域相接触。因此, 最易渗透皮肤的分子类型是那些溶于油和水的溶质 (Hadgraft, J., *Int. J. Pharm.*, 224 :1-18, 2001)。非常亲脂物质的水溶性通常是非常低的, 因此从角质层向有活力的组织分配的速率可成为限速的。在这方面, 分配系数可用作测量工具, 因为它是化学药物在不混溶的两相之间 (即正辛醇和水相) 分配或分离的能力的量度。

[0171] 几乎没有证据表明在皮肤渗透中涉及任何主动过程, 这支持了透皮运输受被动扩散控制的理论。Hadgraft (*Int. J. Pharm.*, 224 :1-18, 2001) 假设分配系数和体内透皮吸收之间可能具有一定程度的关联, 并且, 对于药物的透皮递送, 合理的脂溶性和水溶性似乎是必需的。

[0172] 可将 Fick 扩散定律用于分析渗透数据。第一定律用于描述稳态扩散并可简化成:

[0173]
$$J = DK \Delta c / h \quad \text{Eqn. 1. 1}$$

[0174] 其中 J 是每单位面积的流量, D 是皮肤中的扩散系数, K 是皮肤 - 溶媒分配系数, Δc 是跨越皮肤的浓度差, 并且 h 是扩散路径长度。在正常情况下, 施用的浓度 (c_{app}) 比皮肤下的浓度要高很多, 并将 Eqn. 1. 1 简化成为:

[0175]
$$J = k_p \cdot C_{\text{app}} \quad \text{Eqn. 1. 2}$$

[0176] 其中, k_p 是渗透系数 ($= KD/h$), 并且是具有单位例如 cm hr^{-1} 的非均匀 (heterogeneous) 速率常数。通常难以分离 K 和 D, 并且它们的计算的值将取决于 h, 皮肤中细胞间通道的迂曲度。

[0177] 小分子药物的电离常数 pKa 是透皮递送中考虑的一重要参数。与溶媒的 pH 一起, pKa 决定皮肤直接接近处离子化和未离子化药物种类的比率。因为离子化物质的水溶性比未离子化物质的水溶性高, 所以最大透皮流量可在离子化高的 pH 下发生。

[0178] 相反, 对于肽药物, 等电位点 (pI) 是透皮递送制剂中考虑的一重要参数。通常可通过平均肽或蛋白质内游离官能团的个体 pKa 值来估计 pI (Chiang, C. -H. 等人, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 24 :431-438, 1998)。通过控制溶媒 pH 低于或高于分子的 pI 可以使肽药物带正电荷或负电荷。当将溶液 pH 调至比其等电点高或低时, 由于所述分子中各种基团的质子化

或离解,肽分子的溶解性和电荷密度增加 (Chien, Y. W. 等人, J. Pharm. Sci., 78 :376-383, 1989)。

[0179] 前药是治疗活性药物的无治疗活性的衍生物,其通常在生物学环境中进行化学或者酶转化,产生治疗活性的药物 (Chien, Y. W., 在透皮控释全身药物治疗中,透皮治疗系统的研制和临床前评价 (Development and preclinical assessments of transdermal therapeutic systems, in Transdermal Controlled Systemic Medications), Chien, Y. W. (编), Marcel Dekker Inc., 纽约, 1987)。一旦吸收并穿过皮肤,前药被代谢,产生治疗活性的药物。

[0180] 肽前药长期以来与活性和代谢稳定性的提高相关 (参见 Borchardt, R. T., J. Control. Rel., 62 :231-238, 1999 ;Dasgupta, P. 等人, Br. J. Pharmacol., 129 :101-109, 2000 ;Al-Obeidi, F., 等人, J. Med. Chem., 35 :118-123, 1992 ;Bundgaard, H. 等人, Pharm. Res., 7 :885-892, 1990)。Borchardt (J. Control. Rel., 62 :231-238, 1999) 证明与母体肽相比,阿片样肽的环状前药显示提高的细胞渗透性,表明在口服制剂中可能的未来作用。促生长素抑制素类似物奥曲肽的 D(+)- 麦芽糖 amadori 衍生物显示比母体化合物高约 10 倍的口服生物利用度,并保留选择性、代谢稳定性和作用持续时间 (Albert, R. 等人, Life Sci., 53 :517-525, 1993)。用棕榈酸化学修饰胰岛素提高亲油性,降低降解,并导致穿过大肠粘液膜的转运提高 (Hashizume, M. 等人, J. Pharm. Pharmacol., 44 :555-559, 1992)。经用硬脂酸的 N- 酰化,实现血管活性肠肽 (VIP) 的疏水性和透皮渗透的增加 (Gozes, I. 等人, J. Clin. Invest., 90 :810-814, 1992)。相反,通过用各种脂肪酸酰化赖氨酸残基增加促性腺激素释放激素 (GnRH) 的疏水性,致使透皮渗透的降低 (Yahalom, D. 等人, Life Sci., 64 :1543-1552, 1999)。

[0181] 显示酸或碱性质的化合物可以参与盐形式,并且与母体化合物相比,所述化合物的盐形式可显示改变的亲油性或稳定性。实际上是离子对的肽乙酸盐通常是具有低分配系数的高度亲水的 (Adjei, A. 等人, Int. J. Pharm., 90 :141-149, 1993)。亲脂性的肽或者蛋白质盐形式的制备可影响透皮和透过粘膜的递送。

[0182] Meyer 和 Manning (Pharm. Res., 15 :188-193, 1998) 还提议将具有离子去污剂的疏水离子对 (HIP) 作为提高有机相中蛋白质溶解度由此提高分配系数的方法。已将 HIP 方法开发用于纯化蛋白质混合物,在非水环境中进行酶反应,提高结构稳定性,提高生物利用度和制备新剂型。将 LHRH 类似物亮丙立德转化成油酸盐,并包裹于聚合物微球中;虽然由亮丙立德油酸盐制得的微球显示与由亮丙立德乙酸盐制得的微球相似的释放和稳定性质,但是由亮丙立德油酸盐制成的微球显示降低的突释性质 (Choi, S. H. 等人, Int. J. Pharm., 203 :193-202, 2000)。还已研究双氯酚酸 (Fini, A. 等人, Int. J. Pharm., 187 :163-173, 1999) 和心得安 (propanolol) (Crowley, K. J. 等人, J. Pharm. Sci., 88 :586-591, 1999) 的离子对,作为月桂酸盐,后者显示提高的口服生物利用度。Valenta 等人 (Int. J. Pharm., 197 :77-85, 2000) 对各种利多卡因盐的工作显示与所用抗衡离子的亲油性通常一致的分配系数,尽管未能发现透皮稳态流量的相关。

[0183] 成功的透皮药物递送需要药物以足够的速率到达皮肤表面和有利地分配进 SC 中。膜-溶媒分配系数受药物从溶媒“逃脱趋势 (escape tendency)”的影响;较高的逃脱趋势反映为提高的跨膜浓度梯度,并导致通过膜的增加的稳态流量。在所述溶媒中提高药

物溶解度的溶媒中的改变将降低透皮吸收速率。相反,溶媒组合物可被用于促使药物在溶媒中以较低浓度过饱和。在过饱和的制剂中,药物在溶媒中的热力活性统一提高,由此提高药物递送的驱动力和提高皮肤渗透。Moser 等人 (J. Control. Rel., 73 :245-253, 2001) 已表明大量过饱和制剂 (包含亲水的含水溶媒、亲脂的油性组合物和乳膏,各自通过不同方法制备) 提高亲脂模型化合物灰藁草菌素衍生物的皮肤渗透。

[0184] 另一个可影响弱酸或者弱碱药物渗透的因素是含水溶媒的 pH。对于弱酸药物,在低 pH, 未离子化形式将占优势,并由此使渗透速率最大化,因为经过脂质膜 (例如经过角质层的细胞间途径) 的被动扩散有利于分子未离子化形式的渗透 (Jack, L. 等人,水杨酸的体外透皮吸收 :pH 在预测透皮渗透中的作用 :方法、测量、模型 (In vitro percutaneous absorption of salicylic acid :effect of pH, in Prediction of percutaneous Penetration :Methods, Measurements, Modeling), 第 2 卷, Scott, R. C., Guy, R. H., Hadgraft, J. 和 Boddé, H. E. (编), IBC Technical Services Ltd., 伦敦, 1991)。然而,离子化形式也能渗透通过角质层,并由此,为了使通过膜的流量最大化,溶媒的 pH 应是未离子化形式和离子化形式的浓度都接近最大值。

[0185] 选择的溶媒不对药物稳定性产生消极影响。烟碱透皮递送系统的最近进展 (Umprayn, K., Pharm. Tech. Eur., 12 :54-59, 2000) 表明在加速老化条件下,药物在矿物油中是最稳定的。

[0186] 最后,溶媒本身也可对皮肤渗透性产生影响,因为其可影响皮肤的水合,并还可起透皮渗透的促进剂的作用。在亲脂性基质、亲水性基质和乳化基质情况中,皮肤发生水合,并且防止水损失,这引起增加的渗透性。

[0187] 含水混合物是可行的治疗透皮递送系统的一个示例。长期以来,知道乙醇通过脂质提取而破坏 SC 的屏障功能 (Hadgraft, J., Int. J. Pharm., 224 :1-18, 2001), 然而,当与其他醇相比时,认为乙醇是较温和的溶剂。目前,将乙醇用于至少 3 种市售的透皮药物渗透系统,其用于递送芬太尼、雌二醇和硝酸甘油。已发现供体溶液中高浓度的乙醇是有利于褪黑激素的透皮递送的 (Oh, H.-J. 等人, Int. J. Pharm. 212, 63-71, 2001 ;Kandimalla, K. K. 等人, J. Control. Rel., 61 :71-82, 1999)。尽管认为是无毒的,但是持续向皮肤使用乙醇可能诱导湿疹 (Xu, P. 等人, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Sys., 8 :211-236, 1991)。

[0188] 丙二醇是可用于制备透皮药物递送制剂的溶媒的另一个示例。认为通过从制剂逐渐转移进 SC 的细胞间隙来实现渗透 (Kandimalla, K. K. 等人, J. Control. Rel., 61 :71-82, 1999)。还已将 DMSO 用于辅助药物透过皮肤的渗透。Hui 等人已报道在局部双氯酚酸洗剂中以高浓度应用 DMSO (Pharm. Res., 15 :1589-1595, 1998)。

[0189] 除了溶媒本身通过改变 SC 的屏障性质而作为渗透促进剂之外,可加入其他的成分来增加药物进入和穿过皮肤屏障的通行或流量。化学渗透促进剂 (CPEs) 是通过可逆地改变角质层的理化性质来降低其扩散阻力而增加药物穿越皮肤的渗透。CPEs 还通过增加药物进入皮肤的分配系数和通过增加溶媒中药物的热力活性而增加流量。

[0190] 当选择 CPE 时,应该考虑一些参数 (Kanikkannan, N. 等人, Curr. Med. Chem., 7 :593-608, 2000)。合乎需要的 CPE 应是药理学惰性的,不对身体任何地方的受体位点产生作用。流量促进剂应是无毒、无刺激和非变应原的,以及是价廉、相对无臭、无味和无色的,具有适当的散布和皮肤感觉。CPE 应仅在一个方向改变皮肤的屏障功能 ;内源性物质不应通

过扩散出皮肤而损失到环境中。流量促进剂应改变 SC 的渗透性,并改变该较外皮肤层和下面有活力的组织之间的分配。CPE 作用的启动应是快速的,并且活性的持续时间应是可预测的,并适合于所用的药物。一旦除去促进剂,SC 应立即和完全恢复其正常屏障性质。促进剂在化学和物理学上应与待被配置于局部制剂和装置中的所有药物和辅剂相配伍,并且促进剂应当容易地配制进皮肤病学的制剂、透皮装置和皮肤粘合剂中。如果促进剂是液体,且将以大体积份额使用,该促进剂应是药物的适当溶剂。

[0191] 在 CPEs 中,最广泛研究的是长链脂肪酸(最常见的是油酸)、脂肪醇(主要是乙醇)、萜类(例如桉树脑)、二甲基亚砷(及其相关的非质子溶剂二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺)、尿素、氮酮、丙二醇和十二烷基硫酸钠。基于所述各种促进剂的结构例如链长、极性、不饱和水平和特殊基团例如酮的存在,其与角质层的相互作用可极大地改变,导致不同药物的渗透促进作用的显著不同。

[0192] 不饱和脂肪酸油酸是 CPE 的一个示例。据认为油酸通过破坏填充 SC 细胞间隙的致密堆积的脂质而提高皮肤渗透性(Kanikkannan, N. 等人, Curr. Med. Chem., 7 :593-608, 2000)。Ongpipattanakul 等人(Pharm. Res., 8 :350-354, 1991) 已提供证据,表明油酸可在生理温度下作为液体存在于 SC 脂质中。认为油酸辅助的透皮运输通过在 SC 脂质双层内形成可渗透的界面缺损(其降低扩散路径长度或者降低流动阻力)而进行。油酸的流量促进作用的最近示例可见于吡罗昔康(Santoyo, S. 等人, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50 :245-250, 2000)、曲尼司特(Murakami, T. 等人, J. Pharm. Pharmacol., 50 :49-54, 1998) 和褪黑激素(Kanikkannan, N. 等人, Curr. Med. Chem., 7 :593-608, 2000)。

[0193] 由于其香味、抗刺激和止痒作用,将另一渗透促进剂萜 1,8- 桉树脑(还称作桉油精)用于各种产品中。萜类一般通过破坏 SC 的脂质结构而起作用,由此提高药物在膜中的扩散系数(Kanikkannan, N. 等人, Curr. Med. Chem., 7 :593-608, 2000)。Cal 等人(Int. J. Pharm., 224 :81-88, 2001) 报道相对短的滞后时间(lag time) 是所有萜类作为渗透促进剂的特性。当将桉树脑掺入基于乙醇的供体溶液中时,他莫昔芬(Gao, S. 等人, J. Control. Rel., 51 :193-199, 1998)、LHRH(Bhatia, K. S. 等人, Pharm. Res., 15 :1857-1862, 1998)、吡罗昔康(Doliwa, A. 等人, Int. J. Pharm., 229 :37-44, 2001) 和双氯酚酸(Obata, Y. 等人, Drug Des. Disc., 8 :137-144, 1991) 都已显示透皮流量的提高。

[0194] 长链脂肪醇也可作为 CPEs。对于较长链的饱和脂肪醇,已报道醇的碳链长度和褪黑激素的渗透提高间的抛物线关系(Andega, S. 等人, J. Control. Rel., 77 :17-25, 2001), 其中利用癸醇(C10) 和十二烷醇(C12) 得到最大渗透。Kanikkannan 等人(Curr. Med. Chem., 7 :593-608, 2000) 从理论上推测这可能归因于下述事实:这些链长度相应于胆固醇的甾核的链长度,并且所述脂肪醇可通过破坏皮肤中神经酰胺-胆固醇或胆固醇-胆固醇的相互作用而起作用。

[0195] 尽管 SC 本身可作为高效控速膜,但是透皮贴剂引入的另外的渗透控制和溶媒的选择有助于保证全身浓度保持于需要的治疗水平。如果药物以超过其饱和浓度的浓度存在,由此过量的药物使得能够获得恒定浓度梯度,可实现零级药物释放。

[0196] 一般来讲,透皮贴剂(TDP)(文中还称作透皮治疗系统(TTS)) 包括含有药物的贮库、毗连的释放控速膜和将递送系统固定到皮肤上某些形式的粘附层。考虑最大的分散面积、患者的舒适和美容要求,允许大约 50cm² 的贴剂尺寸,每天递送至多大约 5-20mg。一天

一次、一周两次或者 7 天应用是与人的惯例最相关的。被动透皮贴剂通常落入三种递送系统之一：膜渗透控制系统、粘合剂分散型系统或者基质扩散控制系统 (Chien, Y. W., 透皮控释全身给药方法中的透皮治疗系统的研制和临床前评价 (Development and preclinical assessments of percutaneous therapeutic systems, in Percutaneous Controlled Systemic Medications), Chien, Y. W. (编), Marcel Dekker Inc., 纽约, 1987)。

[0197] 膜渗透控制的 TDPs 包括完全被控速膜覆盖的载药的基质或者贮库；药物释放表面被粘附膜包被，粘附膜由释放衬垫保护。在一些情况下，粘附层含有“启动 (priming)”剂量的药物。因为粘附层横过装置的药物释放表面，药物必须能扩散穿过粘附层，而没有不利地影响粘附性质。膜渗透控制 TDP 的性质需要物理化学上与所选药物相配伍的粘性聚合物，其对于释放出装置的药物递送速率几乎没有至没有影响。

[0198] 在贮库中，药物可均匀地分散于固体聚合物基质中，或混悬于含有或未含 CPEs 的粘稠液体介质中或任何其他适合的溶媒中。控速膜可以是微孔的、聚合的或者任何其他适合的膜。通过改变聚合物的组成、渗透系数和 / 或控速膜和粘合剂的厚度而改变药物从系统释放的速率是可能的。

[0199] 粘合剂分散型 TDPs 不同于膜渗透控制型 TDPs，因为药物直接负载或分散到粘性聚合物层中。这需要粘合剂、药物和任何引入制剂中的赋形剂之间的长期相容性。不存在控速膜，但是通常可具有一薄层特定渗透性的无药的控速粘合剂，其被设计成直接与皮肤接触。可将粘合剂分散型 TDPs 进一步改变以具有以增量变化的药物负载水平，从而形成跨越多层粘附层的药物贮库的梯度。

[0200] 在第三种类型的 TDP 系统即基质扩散控制装置中，粘合剂作为环绕 TDP 边缘的膜存在，并且不直接与药物接触。药物均匀地分散于亲水、亲脂或其他适当的聚合物基质中，然后，将其塑造成具有确定表面积和控制厚度的含药板。

[0201] 压力 - 敏感的粘合剂 (PSAs) 是透皮药物递送系统中的关键成分。除了具有特别的皮肤粘附性质，粘合剂必须是非常稳定的、各批次间是一致的，并可与 TDP 中所含的药物相配伍。必须在历经宽范围温度、相对湿度、浸泡时间、施用时间和机械移动而在高度变化的皮肤基底上证实标准的功能性质例如粘性、粘附力、释放力和内聚强度。含有和不含药物的粘合剂的皮肤刺激和致敏性质还必须被理解和控制 (Robertson, M., Pharm. Tech. Eur., 13 :20-24, 2001)。

[0202] 可用的 PSAs 包括但不限于丙烯酸、聚异丁烯 (PIB) 和硅氧烷型粘合剂。丙烯酸型 PSAs 是容易交联的，如果被药物、促进剂或溶剂降解，其可提高助粘附 (co-adhesive) 性质。对于具有低溶解度和极性的药物来讲，PIB 的粘合性质可能是优选的。硅氧烷通常提供最高的药物扩散速率；低 - 硅醇 (silinol) 硅氧烷制剂是与胺特别配伍的 (Robertson, M., Pharm. Tech. Eur., 13 :20-24, 2001)。根据一些因素来选择粘合剂，所述因素包括贴剂设计、药物配方、粘附性质、皮肤相容性和确定药物迁移过粘合剂的速率。

[0203] 透皮贴剂的示例包括但不限于下述的。美国专利号 4, 668, 232 描述用于透皮贴剂的基质，其包含含有由粘合剂物质组成的水溶胀聚合物基质和部分或完全溶解于粘合剂物质中的药物的贮库层。据声称水溶胀聚合物的引入提高药物从基质的释放速率。美国专利号 5, 230, 898 描述了一种透皮贴剂，其包含由水不溶性材料构成的基质，所述基质包含在水溶 / 溶胀型聚合物中的药物固体颗粒岛，和控制从皮肤穿至基质的水蒸汽量的底层。据

称来自皮肤的水蒸汽可活化基质。美国专利号 4,559,222 描述了一种透皮基质型贴剂,其中基质由矿物油、聚异丁烯粘合剂和二氧化硅胶体的混合物组成。二氧化硅的加入据称影响矿物油-聚异丁烯混合物的流动性。

[0204] 已开发了一些数学模型来描述经皮吸收动力学。一般来讲,这些模型中的大多数采用基于扩散的方程式或者隔室方程式 (compartmental equations)。用于透皮递送的许多现有模型假定转运期间药物在 SC 中的扩散性保持恒定,并且更通常假定膜不受制剂的影响。然而,透皮制剂的一个主要目标是通过封闭皮肤并通过提高水合而改变膜的性质或者通过释放提高药物渗透的溶媒成分而使递送最大化。因此,屏障功能及膜本身被制剂的作用改变。

[0205] 通常认为透皮递送中的限速步骤是药物经脂质细胞间途径而通过 SC 的扩散。透皮递送速率可由 SC 或者所用的递送装置或者二者的组合来控制。装置提供的分数速率控制可通过下式描述:

$$[0206] \quad FD = M_{\text{总}} / M_{\text{装置}} \quad \text{Eqn. 1.3}$$

[0207] 其中 $M_{\text{总}} / M_{\text{装置}}$ 是当装置与皮肤接触时释放的药物量除以指定时间内从所述装置释放到水槽中的量 (即无 SC; Kalia, Y. N. 等人, Adv. Drug. Del. Rev., 48:159-172, 2001)。该参数是无单位的,并且如果 $FD = 1$, 那么药物递送被装置完全控制,而小于 1 的 FD 值表明皮肤对控制的一些贡献。还可将皮肤的分数速率控制定义为:

$$[0208] \quad FS = 1 - FD = 1 - M_{\text{总}} / M_{\text{装置}} \quad \text{Eqn. 1.4}$$

[0209] 一些软膏含有微粉化药物混悬液,从而药物是最大热力活性的。由此 Higuchi 首先描述下述梗概,即决速步骤是在含有药物混悬液的溶媒中的转运 (J. Soc. Cosmet. Chem., 11:85-97, 1960)。在准稳态条件下,将在指定时间 (t) 每单位面积皮肤转运的药物的量 (Q) 定义为:

$$[0210] \quad Q = \sqrt{DtC_s(2C_0 - C_s)} \quad \text{Eqn. 1.5}$$

[0211] 其中 C_0 和 C_s 分别是溶媒中的原始药物浓度和溶媒中药物的溶解限度,并且 D 是药物在溶媒中的扩散系数。可将方程式微分以得到在时间 t 的瞬时释放速率:

$$[0212] \quad dQ/dt = \frac{1}{2} \sqrt{\frac{DC_s(2C_0 - C_s)}{t}} \quad \text{Eqn. 1.6}$$

[0213] Higuchi 模型假定 $C_0 \gg C_s$, 并由此可将方程式 1.5 和 1.6 简化成为:

$$[0214] \quad Q = \sqrt{2C_0DtC_s} \quad \text{Eqn. 1.7}$$

[0215] 和

$$[0216] \quad \frac{dQ}{dt} = \sqrt{\frac{C_0DC_s}{2t}} \quad \text{Eqn. 1.8}$$

[0217] Bunge (J. Control. Rel., 52:141-148, 1998) 修改了 Higuchi 方程式,以确定在时间 t 吸收的部分总药物质量的分,假设溶解区域的线性浓度模式 (也是 Higuchi 模型的假设)。因此,

$$[0218] \quad \frac{M_t}{M_0} = \sqrt{\frac{2DtR(1-R/2)}{L^2}}$$

Eqn. 1.9

[0219] 其中 $R = C_s/C_0$ 且 L 是溶媒的厚度。对方程式的精确解（其中不假定接近制剂-膜接触面区域的线性浓度梯度）是要复杂的多。Paul 和 McSpadden 对其进行确定（J. Membr. Sci. 1:33-48, 1976）：

$$[0220] \quad \frac{M_t}{M_0} = 2 \left(1 - R\beta e^{\beta^2} \sqrt{\frac{Dt}{L^2}} \right)$$

Eqn. 1.10

[0221] 其中， β 由下式来描述：

$$[0222] \quad \sqrt{\pi} \beta e^{\beta^2} \operatorname{erf}(\beta) = \frac{R}{1-R}$$

Eqn. 1.11

[0223] 并且 $\operatorname{erf}(\beta)$ 是 β 的误差函数。已表明 Higuchi 近似法及其精确解预测释放的标准化的质量分数 ($M_t/M_0/(2RDt/L^2)^{1/2}$) 对 R 具有几乎线性的依赖性。然而，Higuchi 近似法低估 R -值范围内 ($0 < R < 1$) 释放的总量，这归因于溶解区内的线性浓度模式的假设。Bunge 还提出基本 Higuchi 方程式的简化修改，以不诉诸全分析解而补偿该近似法：

$$[0224] \quad \frac{M_t}{M_0} = \sqrt{\frac{2DtR \left(1 - \frac{R(\pi-2)}{\pi} \right)}{L^2}}$$

Eqn. 1.12

[0225] 这与未修改的 Higuchi 方程式一起用于预测 M_t ，并且已发现对于 $R = 1$ ，（即 $C_s = C_0$ ），对于释放药物的量的预测而言，未修改的方程式仅产生 12% 的误差（与精确解相比较）。这是出乎意料的，因为由于假设 $C_0 \gg C_s$ ，Higuchi 方程式在 $C_s = C_0$ 时应当是不适用的。修改的 Higuchi 方程式适用的甚至更好，与精确解相比，仅有 0.5% 的偏差。Bunge 显示未修改的方程式倾向于将扩散系数高估 27%，而他的修改版本显示仅 2% 的最大偏差。

[0226] 这些结果让 Bunge 推断：尽管 Higuchi 方程式推导期间进行了假设，其仍然能合理地预测从制剂释放的药物量，假定 $R < 0.5$ （即溶媒中的起始药物浓度是其饱和限的至少两倍）。此外，对于较大的 R -值（籍此起始浓度朝着饱和限或低于饱和限移动），在预测药物释放方面，修改的 Higuchi 方程式显示良好的准确性，并且其是计算扩散系数的更好方法。

[0227] 软膏和凝胶的应用可使具有不同厚度的层得到施用。Guy 和 Hadgraft (Int. J. Pharm., 6:321-332, 1980) 制定了数学模型，以研究变化的施用厚度对药物释放和皮肤摄取的影响。如被在各自媒介中的 D/L^2 值所表明的，在制剂和 SC 中的转运的相对速率来决定控速层。因此，在时期 t 期间，穿过厚度 L_s （将下标“0”和“S”分别用于指软膏和 SC）的 SC 的药物总量 (M_t) 可以下式给出：

$$[0228] \quad M_t = -D_s A \int_0^t \left(\frac{dC_s}{dx} \right)_{x=L_s} dt$$

Eqn. 1.13

[0229] 利用一系列无因次变量，解决了不同扩散方程式描述的上述系统：

$$[0230] \quad \mu = \frac{C}{C_{\infty}} \lambda = \frac{D_s/L_s}{D_o/L_o} \rho = \frac{D_o/L_o^2}{D_s/L_s^2} \tau = \frac{D_s t}{L_s^2}$$

[0231] 假定制剂和 SC 之间的快速接触面动力学, 基于标准化参数的下面扩散方程式分别描述溶媒和 SC 中的物质转移:

$$[0232] \quad \frac{\delta \mu_o}{\delta \tau} = \rho \left(\frac{\delta^2 \mu_o}{\delta \chi'^2} \right) \quad \text{Eqn. 1.14}$$

$$[0233] \quad \frac{\delta \mu_s}{\delta \tau} = \lambda \left(\frac{\delta^2 \mu_s}{\delta \chi^2} \right) \quad \text{Eqn. 1.15}$$

[0234] 其中 χ' ($= x/L_o$) 和 χ ($= x/L_s$) 是制剂和皮肤中的标准化路径长度。通过下式描述制剂和 SC 之间的边界条件:

$$[0235] \quad \left(\frac{\delta \mu_o}{\delta \chi'} \right)_o = -\lambda \left(\frac{\delta \mu_s}{\delta \chi} \right)_o \quad \text{Eqn. 1.16}$$

[0236] 还以无因次参数的方式改写 M_t 方程式:

$$[0237] \quad M_t = AL_s C_o \int_0^{\tau} \left(\frac{\delta \mu_s}{\delta \chi} \right) \delta \tau \quad \text{Eqn. 1.17}$$

[0238] 扩散方程式的复杂 Laplace 变换解产生含有 cosh、tanh 和 cotanh 函数 (分别是双曲线的余弦、正切和余切) 的 M_t 表达式。将短期和长期暴露的限制近似法用来简化通用表达式, 并得到分析解。因此, 在短的时间限, 取代绝对参数并简化后, 变换的表达式的倒转得到:

$$[0239] \quad \frac{M_t}{M_{\infty}} = \frac{8 \left(\frac{L_s}{L_o} \right)}{K + \sqrt{\frac{D_s}{D_o}}} \sqrt{\frac{1}{\pi} \left(\frac{D_s t}{L_s^2} \right)^3} \exp \left(-\frac{L_s^2}{4 D_s t} \right) \quad \text{Eqn. 1.18}$$

[0240] 其中, $K = \mu_o / \mu_s$ 表示制剂和膜之间的分配系数。

[0241] 因此, 在短时间, 关键参数是制剂 / 膜分配系数, 药物在制剂和 SC 中的分配系数, 以及在制剂和 SC 中的扩散路径长度的比率。Guy 和 Hadgraft 阐述因为 $D_s \ll D_o$, 并且因为大多数制剂设计成有助于药物进入 SC 中, K 也是小的, 所以确定哪个因素将占主要地位是不可能的。对于长期暴露, Eqn 1.19 可行, 假定稳态流量。

$$[0242] \quad \frac{M_t}{M_{\infty}} = \left(1 - \exp \left(-\frac{D_s t}{KL_o L_s} \right) \right) \quad \text{Eqn. 1.19}$$

[0243] 换句话说, 制剂中的扩散路径长度 L_o 在药物释放中起作用。随着所用层的厚度增加, 指定时间后, 层内较小比率的药物总量被释放。

[0244] 描述药物从溶液释放的数学模型是更复杂的, 因为它们必须引入药物的变化的活动, 因为其在制剂中衰减。穿过溶媒 (L_{veh}^2/D_{veh}) 和皮肤 (L_{sc}^2/KD_{sc}) 的特征扩散时间之间的差异越大, 位于 SC 中的控制程度越大。如果分配系数是大的, 这可降低 SC 控制的速率, 突

显多层递送系统中界面转移动力学的作用。在系统中,当有 SC 的显著程度的速率控制(例如其中 $L_{SC}^2/KD_{SC} \gg 10L_{veh}^2/D_{veh}$) 时,那么从厚度 L_{veh} 的限定板中释放的药物部分 (M_t/M_∞) 是:

$$[0245] \quad \frac{M_t}{M_\infty} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2K}{L_{veh}} \frac{(1 - \exp(-D_{SC}\alpha_n^2 t))}{\left[L_{SC} \left\{ \alpha_n^2 + \left(\frac{K}{L_{veh}} \right)^2 \right\} + \left(\frac{K}{L_{veh}} \right) \right] \cos(\alpha_n L_{SC})}$$

Eqn. 1.20

[0246] 并且 α 衍生自 $\alpha \text{ nlSC} \tan(\alpha \text{ nlSC}) = K L_{SC}/L_{veh}$ 。

[0247] 由于下述事实,即在溶媒中的药物可在大量穿过 SC 并进入下面组织之前耗减,这一递送梗概 (scenario) 被复杂化。因此,整个递送过程中,药物递送的热力学驱动力是渐减的。认为局部制剂所用的平均厚度是 $\sim 20 \mu\text{m}$ (Kalia, Y. N. 等人, Adv. Drug. Del. Rev., 48:159-172, 2001), 因此,仅进入 SC 的少量药物的通行 (passage) 可在溶媒中建立陡峭的浓度梯度。

[0248] 首先,根据药物释放机制的治疗透皮系统的分类取决于药物是否完全溶解于制剂中或者以固体形式存在。含有饱和浓度以上的药物的混悬液形式的制剂将提供遵守文中给出的 Higuchi 模型的药物释放模式。

[0249] 对于药物在其饱和浓度之下存在的系统设计,药物释放模式将基于 Hadgraft (Int. J. Pharm., 2:177-194, 1979) 提出的用于从板扩散的膜模型,其考虑递送装置的多层性质和任何界面转移动力学的可能影响。引入贴剂的控速膜的存在将保证输入速率由药物递送装置决定,否则 SC 将在某种程度上起控速膜的作用。

[0250] 适合用于本发明的肽

[0251] A) 促生长素抑制素,其是 Brazeau 等人发现的一种十四肽 (Science, 179:77-79, 1973), 已表明其对正常人组织和瘤形成人组织例如垂体、胰腺和胃肠道中的各种分泌过程和细胞增殖具有有效的抑制作用。促生长素抑制素还在中枢神经系统起神经调节剂的作用。促生长素抑制素的这些生物学作用 (本质上都是抑制的) 是通过一系列 G 蛋白偶联受体引发的,其中已鉴定 5 种不同亚型,对于 5 种受体下文各自称为“SSTR-1”、“SSTR-2”、“SSTR-3”、“SSTR-4”和“SSTR-5”或者概括地和 / 或共同地称作“SSTR” (Patel, Y. C., Front. Neuroendocrinol., 20:157-98, 1999; 和 Zatelli, M. C. 等人, J. Endocrinol. Invest., 27Suppl (6):168-70, 2004)。所述 5 种亚型对内源性促生长素抑制素配体具有相似的亲和力,但是在不同组织具有不同的分布。促生长素抑制素结合至 5 种不同的受体亚型,对各受体具有相对高的和相同的亲和力。

[0252] 如本领域技术人员所公知的, SRIF 及其类似物可用于治疗各种疾病和 / 或病患。所述疾病和 / 或病患的示例性 (但不是详尽的) 列表包括:库欣综合征 (参见 Clark, R. V. 等人, Clin. Res., 38:943A, 1990); 促性腺素瘤 (参见 Ambrosi, B. 等人, Acta Endocr. (Copenh.), 122:569-576, 1990); 甲状旁腺机能亢进 (参见 Miller, D. 等人, Canad. Med. Ass. J., 145:227-228, 1991); 佩吉特氏病 (参见 Palmieri, G. M. A. 等人, J. of Bone and Mineral Research, 7(Suppl. 1):S240 (Abs. 591), 1992); 舒血管肠肽瘤 (参见 Koberstein, B. 等人, Z. Gastroenterology, 28:295-301, 1990; Christensen, C., Acta Chir. Scand. 155:541-543, 1989); 胰岛细胞增生症和高胰岛素血症 (参见

Laron, Z., Israel J. Med. Sci., 26:1-2, 1990; Wilson, D. C., Irish J. Med. Sci., 158:31-32, 1989; Micic, D. 等人, Digestion, 16, (Suppl. 1. 70) Abs. 193, 1990); 胃泌素瘤 (参见 Bauer, F. E. 等人, Europ. J. Pharmacol., 183:55, 1990); 卓林格-艾丽逊综合征 (Zollinger-Ellison Syndrome) (参见 Mozell, E. 等人, Surg. Gynec. Obstet., 170:476-484, 1990); AIDS 相关的高分泌性腹泻和其他病患 (归因于 AIDS, 参见 Cello, J. P. 等人, Gastroenterology, 98 (No. 5, Part 2) Suppl. :A163, 1990; 归因于升高的胃泌素-释放肽, 参见 Alhindawi, R., 等人, Can. J. Surg., 33:139-142, 1990; 肠移植抗宿主疾病续发的, 参见 Bianco J. A. 等人, Transplantation, 49:1194-1195, 1990; 化疗相关的腹泻, 参见 Petrelli, N. 等人, Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 10:138, Abstr. No. 417, 1991); 肠易激综合征 (参见 O' Donnell, L. J. D. 等人, Aliment. Pharmacol. Therap., 4:177-181, 1990); 胰腺炎 (参见 Tulassay, Z. 等人, Gastroenterology, 98 (No. 5, Part 2) Suppl., A238, 1990); 克罗恩病 (参见 Fedorak, R. N. 等人, Can. J. Gastroenterology, 3:53-57, 1989); 系统性硬化症 (参见 Soudah, H. 等人, Gastroenterology, 98 (No. 5, Part 2) Suppl., A129, 1990); 甲状腺癌 (参见 Modigliani, E. 等人, Ann., Endocr. (Paris), 50:483-488, 1989); 银屑病 (参见 Camisa, C. 等人, Cleveland Clinic J. Med., 57:71-76, 1990); 低血压 (参见 Hoeldtke, R. D. 等人, Arch. Phys. Med. Rehabil., 69:895-898, 1988; Kooner, J. S. 等人, Brit. J. Clin. Pharmacol., 28:735P-736P, 1989); 惊恐发作 (参见 Abelson, J. L. 等人, Clin. Psychopharmacol., 10:128-132, 1990); 硬化病 (sclerodoma) (参见 Soudah, H. 等人, Clin. Res., 39:303A, 1991); 小肠闭塞 (参见 Nott, D. M. 等人, Brit. J. Surg., 77:A691, 1990); 胃食管反流 (参见 Branch, M. S. 等人, Gastroenterology, 100 (No. 5, Part 2 Suppl.):A425, 1991); 十二指肠反流 (参见 Hasler, W. 等人, Gastroenterology, 100 (No. 5, Part 2, Suppl.):A448, 1991); 格雷夫斯病 (参见 Chang, T. C. 等人, Brit. Med. J., 304:158, 1992); 多囊卵巢病 (参见 Prelevic, G. M. 等人, Metabolism Clinical and Experimental, 41 (Suppl. 2):76-79, 1992); 上胃肠出血 (参见 Jenkins, S. A. 等人, Gut., 33:404-407, 1992; Arrigoni, A. 等人, American Journal of Gastroenterology, 87:1311, (Abs. 275), 1992); 胰腺假囊肿和腹水 (参见 Hartley, J. E. 等人, J. Roy. Soc. Med., 85:107-108, 1992); 白血病 (参见 Santini 等人, 78 (Suppl. 1):429A (Abs. 1708), 1991); 脑膜瘤 (参见 Koper, J. W. 等人, J. Clin. Endocr. Metab., 74:543-547, 1992); 和癌症恶病质 (参见 Bartlett, D. L. 等人, Surg. Forum., 42:14-16, 1991)。

[0253] 与特定亚型的促生长素抑制素受体的结合已经与各种病患和 / 或疾病的治疗相联系。例如, 生长激素的抑制已经归因于 SSTR-2 (Raynor 等人, Molecular Pharmacol., 43:838, 1993; Lloyd 等人, Am. J. Physiol., 268:G102, 1995), 而胰岛素的抑制已经归因于 SSTR-5。SSTR-2 和 SSTR-5 的活化与生长激素抑制相关, 并且更特别是与 GH 分泌型腹瘤 (肢端肥大症) 和 TSH 分泌型腺瘤相关。SSTR-2 而不是 SSTR-5 的活化与治疗催乳素分泌型腺瘤相关。

[0254] 存在促生长素抑制素通过经 SSTR-1、-2、-4 和 -5 亚型而抑制细胞生长 (Buscail, L. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:1580-4, 1995; Buscail, L. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:2315-9, 1994; Florio, T. 等人, Mol. Endocrinol., 13:24-37, 1999; Sharma, K. 等人, Mol. Endocrinol., 13:82-90, 1999) 或者通过经 SSTR-3 亚型诱导凋亡 (Sharma,

K. 等人, *Mol. Endocrinol.*, 10 :1688-96, 1996) 来调控细胞增殖的证据。已显示促生长素抑制素和各种类似物通过特定促生长素抑制素受体 (Patel, Y. C., *Front Neuroendocrin.*, 20 :157-98, 1999) 和可能不同的受体后作用 (Weckbecker, G. 等人, *Pharmacol. Ther.*, 60 :245-64, 1993; Bell, G. I. 和 Reisine, T., *Trends Neurosci.*, 16 :34-8, 1993; Patel, Y. C. 等人, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 198 :605-12, 1994; Law, S. F. 等人, *Cell Signal*, 7 :1-8, 1995) 而在体外和体内抑制正常和成瘤细胞增殖 (Lamberts, S. W. 等人, *Endocrin. Rev.*, 12 :450-82, 1991)。此外, 存在下述证据, 即正常人组织和肿瘤人组织中表达不同的 SSTR 亚型 (Virgolini, I. 等人, *Eur. J Clin. Invest.*, 27 :645-7, 1997), 致使不同促生长素抑制素类似物具有不同的组织亲和力, 并且对于它们的治疗作用具有不同的临床反应。

[0255] 已分离多种促生长素抑制素受体, 例如 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-3、SSTR-4 和 SSTR-5, 促生长素抑制素激动剂可以是 SSTR-1 激动剂、SSTR-2 激动剂、SSTR-3 激动剂、SSTR-4 激动剂或者 SSTR-5 激动剂中的一种或多种。

[0256] SSTR-1 受体激动剂 (即 SSTR-1 激动剂) 所意指的是对 SSTR-1 (例如按照美国专利号 7, 084, 117 中受体结合试验所定义那样, 将其以全部引入文中作为参考) 具有高结合亲和力 (例如小于 100nM 或者优选小于 10nM 或小于 1nM 的 K_i) 的化合物。SSTR-1 受体选择性激动剂所意指的是与其他受体即 SSTR-2、SSTR-3、SSTR-4 或 SSTR-5 相比, 对 SSTR-1 具有更高结合亲和力 (即更低的 K_i) 的 SSTR-1 受体激动剂。

[0257] SSTR-2 受体激动剂所意指的是对 SSTR-2 (例如按照美国专利号 7, 084, 117 中受体结合试验所定义那样, 将其以全部引入文中作为参考) 具有高结合亲和力 (例如小于 100nM 或者优选小于 10nM 或小于 1nM 的 K_i) 的促生长素抑制素激动剂。SSTR-2 受体选择性激动剂所意指的是与其他任何促生长素抑制素受体即 SSTR-1、SSTR-3、SSTR-4 或 SSTR-5 相比, 对 SSTR-2 具有更高结合亲和力 (即更低的 K_i) 的 SSTR-2 受体激动剂。

[0258] SSTR-3 受体激动剂所意指的是对 SSTR-3 (例如按照美国专利号 7, 084, 117 中受体结合试验所定义那样, 将其以全部引入文中作为参考) 具有高结合亲和力 (例如小于 100nM 或者优选小于 10nM 或小于 1nM 的 K_i) 的促生长素抑制素激动剂。SSTR-3 受体选择性激动剂所意指的是与其他任何促生长素抑制素受体即 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-4 或 SSTR-5 相比, 对 SSTR-3 具有更高结合亲和力 (即更低的 K_i) 的 SSTR-3 受体激动剂。

[0259] SSTR-4 受体激动剂所意指的是对 SSTR-4 (例如按照美国专利号 7, 084, 117 中受体结合试验所定义那样, 将其以全部引入文中作为参考) 具有高结合亲和力 (例如小于 100nM 或者优选小于 10nM 或小于 1nM 的 K_i) 的促生长素抑制素激动剂。SSTR-4 受体选择性激动剂所意指的是与其他任何促生长素抑制素受体即 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-3 或 SSTR-5 相比, 对 SSTR-4 具有更高结合亲和力 (即更低的 K_i) 的 SSTR-4 受体激动剂。

[0260] SSTR-5 受体激动剂所意指的是对 SSTR-5 (例如按照美国专利号 7, 084, 117 中受体结合试验所定义那样, 将其以全部引入文中作为参考) 具有高结合亲和力 (例如小于 100nM 或者优选小于 10nM 或小于 1nM 的 K_i) 的促生长素抑制素激动剂。SSTR-5 受体选择性激动剂所意指的是与其他任何促生长素抑制素受体即 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-3 或 SSTR-4 相比, 对 SSTR-5 具有更高结合亲和力 (即更低的 K_i) 的 SSTR-5 受体激动剂。

[0261] 与其他促生长素抑制素受体相比较, 一些促生长素抑制素激动剂化合物对两种或者甚至三种促生长素抑制素受体显示高结合亲和力。此类促生长素抑制素激动剂还归

类为其中化合物对两种（或三种）不同的促生长素抑制素受体（例如按照美国专利号 7,084,117 中受体结合试验所定义那样，将其以全部引入文中作为参考）具有高结合亲和力（例如小于 100nM 或者优选小于 10nM 或小于 1nM 的 K_i ）的促生长素抑制素激动剂。因此，SSTR-5 和 SSTR-2 受体激动剂意指的是与其他促生长素抑制素受体即 SSTR-1、SSTR-3 或 SSTR-4 相比，对 SSTR-5 和 SSTR-2 具有更高结合亲和力（即更低的 K_i ）的受体激动剂。

[0262] 除了市售的奥曲肽®和兰瑞肽®外，已打算将许多第二代促生长素抑制素类似物用作治疗剂，以检测和 / 或治疗癌症和其他促生长素抑制素响应的疾病状态。所述第二代促生长素抑制素类似物描述在以下文献中：

- [0263] 美国专利号 3,997,517 (1976) ；
- [0264] 美国专利号 4,000,259 (1976) ；
- [0265] 美国专利号 4,011,182 (1977) ；
- [0266] 美国专利号 4,077,952 (1978) ；
- [0267] 美国专利号 4,098,782 (1978) ；
- [0268] 美国专利号 4,100,153 (1978) ；
- [0269] 美国专利号 4,104,267 (1978) ；
- [0270] 美国专利号 4,105,603 (1978) ；
- [0271] 美国专利号 4,115,554 (1978) ；
- [0272] 美国专利号 4,122,077 (1978) ；
- [0273] 美国专利号 4,123,425 (1978) ；
- [0274] 美国专利号 4,130,554 (1978) ；
- [0275] 美国专利号 4,133,782 (1979) ；
- [0276] 美国专利号 4,139,526 (1979) ；
- [0277] 美国专利号 4,140,767 (1979) ；
- [0278] 美国专利号 4,145,337 (1979) ；
- [0279] 美国专利号 4,146,612 (1979) ；
- [0280] 美国专利号 4,159,263 (1979) ；
- [0281] 美国专利号 4,161,521 (1979) ；
- [0282] 美国专利号 4,162,248 (1979) ；
- [0283] 美国专利号 4,185,010 (1980) ；
- [0284] 美国专利号 4,190,575 (1980) ；
- [0285] 美国专利号 4,190,648 (1980) ；
- [0286] 美国专利号 4,191,754 (1980) ；
- [0287] 美国专利号 4,204,990 (1980) ；
- [0288] 美国专利号 4,209,426 (1980) ；
- [0289] 美国专利号 4,211,693 (1980) ；
- [0290] 美国专利号 4,215,039 (1980) ；
- [0291] 美国专利号 4,224,190 (1980) ；
- [0292] 美国专利号 4,235,886 (1980) ；
- [0293] 美国专利号 4,238,481 (1980) ；

- [0294] 美国专利号 RE30, 548 (1981) ;
- [0295] 美国专利号 4, 261, 885 (1981) ;
- [0296] 美国专利号 4, 280, 953 (1981) ;
- [0297] 美国专利号 4, 282, 143 (1981) ;
- [0298] 美国专利号 4, 291, 022 (1981) ;
- [0299] 美国专利号 4, 310, 518 (1982) ;
- [0300] 美国专利号 4, 316, 890 (1982) ;
- [0301] 美国专利号 4, 316, 891 (1982) ;
- [0302] 美国专利号 4, 328, 214 (1982) ;
- [0303] 美国专利号 4, 358, 439 (1982) ;
- [0304] 美国专利号 4, 360, 516 (1982) ;
- [0305] 美国专利号 4, 369, 179 (1983) ;
- [0306] 美国专利号 4, 395, 403 (1983) ;
- [0307] 美国专利号 4, 427, 661 (1984) ;
- [0308] 美国专利号 4, 428, 942 (1984) ;
- [0309] 美国专利号 4, 435, 385 (1984) ;
- [0310] 美国专利号 4, 853, 731 (1984) ;
- [0311] 美国专利号 4, 485, 101 (1984) ;
- [0312] 美国专利号 4, 486, 415 (1984) ;
- [0313] 美国专利号 4, 505, 897 (1985) ;
- [0314] 美国专利号 4, 508, 711 (1985) ;
- [0315] 美国专利号 4, 522, 813 (1985) ;
- [0316] 美国专利号 4, 585, 755 (1986) ;
- [0317] 美国专利号 4, 603, 120 (1986) ;
- [0318] 美国专利号 4, 611, 054 (1986) ;
- [0319] 美国专利号 4, 612, 366 (1986) ;
- [0320] 美国专利号 4, 650, 787 (1987) ;
- [0321] 美国专利号 4, 663, 435 (1987) ;
- [0322] 美国专利号 4, 684, 620 (1987) ;
- [0323] 美国专利号 4, 703, 034 (1987) ;
- [0324] 美国专利号 4, 725, 577 (1988) ;
- [0325] 美国专利号 4, 728, 638 (1988) ;
- [0326] 美国专利号 4, 803, 261 (1989) ;
- [0327] 美国专利号 4, 816, 438 (1989) ;
- [0328] 美国专利号 4, 837, 303 (1989) ;
- [0329] 美国专利号 4, 853, 371 (1989) ;
- [0330] 美国专利号 4, 871, 717 (1989) ;
- [0331] 美国专利号 4, 897, 445 (1990) ;
- [0332] 美国专利号 4, 904, 642 (1990) ;

- [0333] 美国专利号 5, 059, 653 (1991) ;
- [0334] 美国专利号 5, 506, 339 (1996) ;
- [0335] 美国专利号 5, 552, 520 (1996) ;
- [0336] 美国专利号 5, 595, 760 (1997) ;
- [0337] 美国专利号 5, 597, 894 (1997) ;
- [0338] 美国专利号 5, 620, 675 (1997) ;
- [0339] 美国专利号 5, 633, 263 (1997) ;
- [0340] 美国专利号 5, 650, 006 (1997) ;
- [0341] 美国专利号 5, 693, 679 (1997) ;
- [0342] 美国专利号 5, 700, 905 (1997) ;
- [0343] 美国专利号 5, 708, 135 (1998) ;
- [0344] 美国专利号 5, 716, 596 (1998) ;
- [0345] 美国专利号 5, 770, 687 (1998) ;
- [0346] 美国专利号 5, 776, 894 (1998) ;
- [0347] 美国专利号 5, 783, 170 (1998) ;
- [0348] 美国专利号 5, 804, 157 (1998) ;
- [0349] 美国专利号 5, 811, 392 (1998) ;
- [0350] 美国专利号 5, 814, 298 (1998) ;
- [0351] 美国专利号 5, 820, 845 (1998) ;
- [0352] 美国专利号 5, 830, 431 (1998) ;
- [0353] 美国专利号 5, 833, 942 (1998) ;
- [0354] 美国专利号 5, 843, 401 (1998) ;
- [0355] 美国专利号 5, 843, 903 (1998) ;
- [0356] 美国专利号 5, 846, 934 (1998) ;
- [0357] 美国专利号 5, 871, 711 (1999) ;
- [0358] 美国专利号 5, 874, 529 (1999) ;
- [0359] 美国专利号 5, 883, 293 (1999) ;
- [0360] 美国专利号 5, 925, 618 (1999) ;
- [0361] 美国专利号 5, 929, 209 (1999) ;
- [0362] 美国专利号 5, 932, 189 (1999) ;
- [0363] 美国专利号 5, 955, 426 (1999) ;
- [0364] 美国专利号 5, 965, 108 (1999) ;
- [0365] 美国专利号 5, 965, 694 (1999) ;
- [0366] 美国专利号 5, 972, 308 (1999) ;
- [0367] 美国专利号 5, 981, 477 (1999) ;
- [0368] 美国专利号 5, 985, 241 (1999) ;
- [0369] 美国专利号 6, 001, 801 (1999) ;
- [0370] 美国专利号 6, 001, 960 (1999) ;
- [0371] 美国专利号 6, 017, 509 (2000) ;

- [0372] 美国专利号 6,017,512(2000) ;
- [0373] 美国专利号 6,020,349(2000) ;
- [0374] 美国专利号 6,025,372(2000) ;
- [0375] 美国专利号 6,051,206(2000) ;
- [0376] 美国专利号 6,051,554(2000) ;
- [0377] 美国专利号 6,057,338(2000) ;
- [0378] 美国专利号 6,063,796(2000) ;
- [0379] 美国专利号 6,083,960(2000) ;
- [0380] 美国专利号 6,117,880(2000) ;
- [0381] 美国专利号 6,127,343(2000) ;
- [0382] 美国专利号 6,183,722(2001) ;
- [0383] 美国专利号 6,214,316(2001) ;
- [0384] 美国专利号 6,225,284(2001) ;
- [0385] 美国专利号 6,241,965(1999) ;
- [0386] 美国专利号 6,262,229(2001) ;
- [0387] 美国专利号 6,265,375(2001) ;
- [0388] 美国专利号 6,316,004(2001) ;
- [0389] 美国专利号 6,316,414(2001) ;
- [0390] 美国专利号 6,329,389(2001) ;
- [0391] 美国专利号 6,352,982(2002) ;
- [0392] 美国专利号 6,355,613(2002) ;
- [0393] 美国专利号 6,358,491(2002) ;
- [0394] 美国专利号 6,387,932(2002) ;
- [0395] 美国专利号 6,407,059(2002) ;
- [0396] 美国专利号 6,440,933(2002) ;
- [0397] 美国专利号 6,465,613(2002) ;
- [0398] 美国专利号 6,468,974(2002) ;
- [0399] 美国专利号 6,586,445(2003) ;
- [0400] 美国专利号 6,602,849(2003) ;
- [0401] 美国专利号 6,635,647(2003) ;
- [0402] 美国专利号 6,703,481(2004) ;
- [0403] 美国专利号 6,727,269(2004) ;
- [0404] 美国专利号 6,759,415(2004) ;
- [0405] 美国专利号 6,777,408(2004) ;
- [0406] 美国专利号 6,818,739(2004) ;
- [0407] 美国专利号 6,852,725(2005) ;
- [0408] 美国专利号 6,864,234(2005) ;
- [0409] 美国专利号 6,872,827(2005) ;
- [0410] 美国专利号 6,903,074(2005) ;

- [0411] 美国专利号 6,930,088(2005) ;
- [0412] 美国专利号 6,943,145(2005) ;
- [0413] 美国专利号 7,019,004(2006) ;
- [0414] 美国专利号 7,074,775(2006) ;
- [0415] 美国专利号 7,084,244(2006) ;
- [0416] 美国专利号 7,094,753(2006) ;
- [0417] 美国专利号 7,109,166(2006) ;
- [0418] 美国专利号 7,115,566(2006) ;
- [0419] 美国专利号 7,115,634(2006) ;
- [0420] 美国专利号 7,122,622(2006) ;
- [0421] 美国专利号 7,144,859(2006) ;
- [0422] 美国专利号 7,189,856(2007) ;
- [0423] 美国专利号 7,202,330(2007) ;
- [0424] 美国专利号 7,220,765(2007) ;
- [0425] 美国专利号 7,238,695(2007) ;
- [0426] 美国专利号 7,312,304(2007) ;
- [0427] 美国专利公开号 20020052315 ;
- [0428] 美国专利公开号 20020089576 ;
- [0429] 美国专利公开号 20020151501 ;
- [0430] 美国专利公开号 20030114362 ;
- [0431] 美国专利公开号 20030120072 ;
- [0432] 美国专利公开号 20030144186 ;
- [0433] 美国专利公开号 20030153494 ;
- [0434] 美国专利公开号 20030191134 ;
- [0435] 美国专利公开号 20030211981 ;
- [0436] 美国专利公开号 20040006089 ;
- [0437] 美国专利公开号 20040019069 ;
- [0438] 美国专利公开号 20040019092 ;
- [0439] 美国专利公开号 20040023315 ;
- [0440] 美国专利公开号 20040038970 ;
- [0441] 美国专利公开号 20040044177 ;
- [0442] 美国专利公开号 20040082501 ;
- [0443] 美国专利公开号 20040097418 ;
- [0444] 美国专利公开号 20040102364 ;
- [0445] 美国专利公开号 20040110779 ;
- [0446] 美国专利公开号 20040171530 ;
- [0447] 美国专利公开号 20040176379 ;
- [0448] 美国专利公开号 20040181032 ;
- [0449] 美国专利公开号 20040209798 ;

- [0450] 美国专利公开号 20040209908 ;
- [0451] 美国专利公开号 20040242842 ;
- [0452] 美国专利公开号 20050008573 ;
- [0453] 美国专利公开号 20050070470 ;
- [0454] 美国专利公开号 20050090429 ;
- [0455] 美国专利公开号 20050154039 ;
- [0456] 美国专利公开号 20050164922 ;
- [0457] 美国专利公开号 20050226813 ;
- [0458] 美国专利公开号 20050239796 ;
- [0459] 美国专利公开号 20050245571 ;
- [0460] 美国专利公开号 20060063704 ;
- [0461] 美国专利公开号 20060069017 ;
- [0462] 美国专利公开号 20060211607 ;
- [0463] 美国专利公开号 20060223826 ;
- [0464] 美国专利公开号 20060258572 ;
- [0465] 美国专利公开号 20060258838 ;
- [0466] 美国专利公开号 20070032653 ;
- [0467] 美国专利公开号 20070041902 ;
- [0468] 美国专利公开号 20070043095 ;
- [0469] 美国专利公开号 20070129313 ;
- [0470] 美国专利公开号 20070129422 ;
- [0471] 美国专利公开号 20070161045 ;
- [0472] 美国专利公开号 20070259811 ;
- [0473] 欧洲专利 0 143 307 (1989) ;
- [0474] 欧洲专利 0 389 180 (1990) ;
- [0475] 欧洲专利 0 714 911 (2001) ;
- [0476] 欧洲申请 0 030 920 A2 (1980) ;
- [0477] 欧洲申请 0 505 680 A2 (1982) ;
- [0478] 欧洲申请 0 083 305 A2 (1982) ;
- [0479] 欧洲申请 0 203 031 A2 (1986) ;
- [0480] 欧洲申请 0 222 578 A2 (1987) ;
- [0481] 欧洲申请 0 363 589 A2 (1990) ;
- [0482] PCT 公开 WO 97.01579 (1997) ;
- [0483] PCT 公开 WO 91/18016 (1991) ;
- [0484] PCT 公开 WO 91/09056 (1991) ;
- [0485] PCT 公开 WO 91/12811 (1990) ;
- [0486] PCT 公开 WO 88/05052 (1988) ;
- [0487] U. K. 申请 GB 2,095,261 (1983) ;
- [0488] 法国申请 FR 2,522,655 (1983)。

[0489] 示例性 SSTR-1 受体激动剂包括但不限于 Taeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂ 和 Caeg-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-D-Cys)-Thr(Bzl)-Tyr-NH₂ 的脂肪酸盐。示例性 2 型促生长素抑制素激动剂包括但不限于下述化合物的脂肪酸盐：

[0490] 兰瑞肽 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂；

[0491] 奥曲肽 D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol；

[0492] [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；

[0493] c(Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe)；

[0494] 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪-2-乙磺酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；

[0495] [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；

[0496] D-6-丙基-8β-麦角灵基甲基-硫代乙酰基-D-Lys(D-6-丙基-8β-麦角灵基-甲基硫代乙酰基)-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂；

[0497] D-Cpa-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂；

[0498] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe-Thr-NH₂；

[0499] D-Phe-Cpa-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂；和

[0500] Ac-c(Cys-Lys-Asn-Cpa-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-D-Cys)-NH₂。

[0501] 示例性 2 型促生长素抑制素激动剂的脂肪酸盐包括但不限于 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂，D-Phe-c(Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol 和 [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ 的二-油酸盐。

[0502] 示例性 2 型促生长素抑制素拮抗剂包括但不限于 Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Cpa-NH₂；4FPhe-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Tle-Cys)-2-Nal-NH₂；Cpa-c(D-Cys-3-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂ 和 Cpa-c(D-Cys-4-Pal-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-2-Nal-NH₂ 的脂肪酸盐。

[0503] 示例性 5 型促生长素抑制素激动剂包括但不限于 D-Phe-Phe-Trp-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 和 c(Cys-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Cys)-NH₂ 的脂肪酸盐。

[0504] B) 血管紧张素-转化酶 (ACE) 抑制剂是可用于在经历化疗或放疗的个体中促进造血细胞再生的肽。

[0505] ACE 抑制剂的示例性应用包括下述步骤：(i) 将 AcSDKP (CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH) (SEQ ID NO:1) 或其激动剂的脂肪酸盐以有效降低化疗或放疗期间造血细胞增殖的量施用至需要其的个体；(ii) 以有效降低血管紧张素转化酶对所述 AcSDKP 或其激动剂的降解的量，将血管紧张素-转化酶 (ACE) 抑制剂施用至个体；和 (iii) 化疗或放疗后，以有效刺激造血细胞增殖的量，将造血生长因子施用至个体（参见 WO 97/34627，将其以全部引入文中作为参考；US 5739110，将其以全部内容引入文中作为参考）。可将 AcSDKP (CH₃-CO-Ser-Asp-Lys-Pro-OH) (SEQ ID NO:1) 或激动剂脂肪酸盐、ACE 抑制剂和造血生长因子单独或以任何组合经透皮施用给药至有其需要的个体。

[0506] C) 铃蟾肽是首先从铃蟾属 (*Bombina bombina*) 蛙的皮肤分离得到的十四肽酰胺。

它是小鼠 Swiss 3T3 成纤维细胞的有力的促细胞分裂剂,并且还刺激豚鼠胰腺泡的分泌。人小细胞肺癌 (SCLC) 产生和分泌铃蟾肽样肽,并且外源性加入的铃蟾肽样肽可在体外刺激人 SCLC 细胞的生长。铃蟾肽 - 样肽的示例包括但不限于胃泌素释放肽 (GRP) 和神经介素 B (NMB) (参见美国专利号 5410018, 将其以全部引入文中作为参考)。

[0507] 铃蟾肽类似物可用于治疗组织的良性或恶性增殖。已知许多癌症分泌与 GRP 或铃蟾肽相关的肽激素。除了是 SCLC 细胞系的生长因子,还在人乳腺癌和前列腺癌中检测到铃蟾肽 (Haveman 等人, 编. 癌症研究中的最近结果 - 肺癌中的肽激素类 (Recent Results in Cancer Research-peptide hormones in Lung Cancer), Springer-Verlag, 纽约, 1986)。因此, 已建议将铃蟾肽拮抗剂用作治疗癌症的物质, 所述癌症包括但不限于结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、胰腺癌、肝癌或肺癌。铃蟾肽拮抗剂还可用于预防平滑肌增殖、用于抑制食欲、用于刺激胰腺分泌和用于抑制酗酒 (参见欧洲专利号 0 737 691, 将其以全部内容引入文中作为参考; 美国专利号 5767236, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0508] 还可将铃蟾肽拮抗剂施用至患有肺动脉高压的有其需要的患者 (即, 哺乳动物, 例如人), 以降低心脏收缩期或者心脏舒张期的肺血压或者同时降低心脏收缩期和心脏舒张期的肺血压 (参见美国专利号 5650395, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0509] 示例性铃蟾肽类似物包括但不限于 H-pGlu-Gln-Ser-Leu-Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (SEQ ID NO:2); Gly-Asn-Gln-Trp-Ala-Arg-Gly-His-Phe-Met-NH₂ (SEQ ID NO:3) 和 H-D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leu-O-CH₃。

[0510] D) 胆囊收缩素 (CCK) 是胰腺和胃分泌、胆囊收缩和肠运动的激素调节剂。CCK 还存在于脑中, 并可起中枢神经系统递质的作用 (Chang 等人, 230 Science 177(1985))。CCK 拮抗剂可用于治疗和预防涉及 CCK 的病症, 所述病症包括但不限于胃肠道病症, 例如涉及胃肠活动的, 如胃食管反流、胃炎、胃肌轻瘫、胆道运动障碍 (biliary dyskinesia)、肠易激综合征、急性梗阻性胆囊炎或结肠炎; 或者涉及结肠运动的; 或者涉及胰腺和 / 或胃分泌的, 例如急性或慢性胰腺炎、高胰岛素血症或者卓林格 - 艾丽逊综合征; 胃窦 G 细胞增生症; 或者由 CCK 与多巴胺相互作用引起的中枢神经系统病症, 例如神经抑制病症 (neuroleptic disorders)、迟发性运动障碍、帕金森氏病、精神病或抽动秽语综合征; 食欲调节系统病症; 或者疼痛 (阿片止痛增强作用)。所述化合物被描述为对胃肠道平滑肌具有解痉作用、调节胃分泌和保护胃肠道粘膜 (参见美国专利号 5010089, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0511] 将 CCK 拮抗剂单独或与其他化疗剂联合用于治疗自增殖性病症例如胰腺癌或过度增生; 认为所述活性是存在的, 因为在已知致癌物如亚硝胺存在下诱导胰腺增生中拮抗拮抗胆囊收缩素的作用 (参见美国专利号 5010089, 将其以全部内容引入文中作为参考)。示例性激动剂可见于美国专利号 4902708, 将其以全部内容引入文中作为参考; 美国专利号 4814463, 将其以全部内容引入文中作为参考; 欧洲专利号 0 489 767, 将其以全部内容引入文中作为参考。

[0512] E) 趋化因子例如单核细胞趋化蛋白 -1 (MCP-1) 在单核细胞和其他炎性细胞类型向受伤或损伤位点的募集中起重要作用。巨噬细胞和 / 或单核细胞募集在广泛的疾病的发病率和死亡率中起作用, 所述疾病包括自身免疫疾病、肉芽肿疾病、感染疾病、骨质疏松症和冠状动脉疾病。趋化因子类似物可治疗的其他炎性病患包括但不限于银屑病、类风湿性

关节炎、炎性肠病、痛风性关节炎、脑炎、败血症、败血性休克、急性呼吸窘迫综合征、出血性休克、心源性休克、低血容量性休克、缺血和再灌注损伤、多发性硬化、肺纤维化、器官移植排斥、过敏、慢性阻塞性肺病、哮喘和子宫内膜异位症。因此,调节趋化因子活性的物质有可能用于预防和治疗大量疾病(参见例如美国专利号 5,459,128;将其以全部内容引入文中作为参考;WO 09/017620;将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0513] 抑制或提高其他细胞类型例如淋巴细胞、中性粒细胞或嗜酸性粒细胞的趋化因子诱导活性的肽化合物也是目标细胞类型。

[0514] 示例性的趋化因子类似物包括但不限于 Ac-c(Cys-Leu-Asp-Pro-Lys-Gln-Lys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂(SEQ ID NO:4)、c(Cys-Trp-Ile-Gln-Cys)-NH₂(SEQ ID NO:5) 或 c(Gly-Lys-Trp-Ile-Gln-Glu)-NH₂(SEQ ID NO:6)。

[0515] F) 最近的著作已表明阿片样肽可能与病理学状态包括癌症相关。如美国专利号 5663295 中所示的(将其以全部内容引入文中作为参考),许多肿瘤细胞系中存在多种阿片样受体。已发现阿片改变细胞功能和生长(Slotkin 等人, Life Sci. 26:861(1980); Wilson 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 199:368(1976)),抑制培育的神经母细胞瘤细胞的生长(Zagon 等人, Brain Res. Bull. 7:25(1981)) 和抑制神经母细胞瘤肿瘤生长,并以阿片类拮抗剂敏感方式延长具有移植的神经母细胞瘤、B-16 黑色素瘤细胞、MCF-7 乳腺癌细胞、人肺癌细胞和其他细胞的小鼠的存活时间(Zagon 等人, Life Sci. 28:1095(1981); Zagon 等人, Science 221:671(1983);和 Von Hoff 等人, Proc., Am. Assoc. Cancer Res., 摘要 932, 第 236 页(1982);Srisuchark 等人, Int. J. Immunopharm. 11(5):487(1989);Minna 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 87:3294(1990);ibid. 89:1169(1992))。

[0516] G) 生长素释放肽是一种最近发现的促进食欲的激素,其作为前激素原产生,其被蛋白水解加工生产下述序列的肽:H-Gly-Ser-Ser-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg-NH₂(Kojima, M 等人, Nature, (1999), 402(6762):656-60)。生长素释放肽是由内衬于胃底部的上皮细胞产生的,并起促进食欲的作用;饭前,其水平增加,并且之后降低(参见 WO 08/039415,将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0517] 生长素释放肽的激动剂和拮抗剂可用于治疗众多疾病和病患。例如生长素释放肽的激动剂如(Aib², Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂(SEQ ID NO:7)可用于抑制糖皮质激素对生长激素分泌的作用,并且用于对抗地塞米松和其它天然糖皮质激素的分解代谢作用;用于减轻需要所述治疗的个体中过量糖皮质激素的分解代谢作用;并用于使治疗剂量的糖皮质激素能够长期施用,以治疗哮喘,其中生长素释放肽激动剂在减轻长期施用治疗剂量糖皮质激素的分解代谢作用方面起作用。生长素释放肽的激动剂例如(Aib², Glu³(NH-己基))人生长素释放肽(1-28)-NH₂(SEQ ID NO:7)还可用于改善生长降低、生长速率降低、体重减轻、瘦体质减轻、IGF-水平降低和/或骨质量降低(参见例如 WO 07/106385,将其以全部内容引入文中作为参考;还参见美国申请公开号 US20050272648A1,将其以全部内容引入文中作为参考;WO 07/038678,将其以全部内容引入文中作为参考;WO 08/039415,将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0518] 另一个示例性生长素释放肽/生长激素释放激素激动剂是 H-Inp-D-Bal-D-Trp-Phe-Apc-NH₂,其可用于促进患者(例如哺乳动物如人)的胃活动和胃

肠活动,并由此,可用于治疗从胃和胃肠活动提高获益的病患例如胃食管反流疾病 (GERD)、IBS、便秘、肠梗阻、呕吐、胃肌轻瘫、结肠假性梗阻等 (参见 WO 07/041278, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0519] H) 生长激素 (GH 或促生长激素) 是由垂体前叶分泌的 191 个氨基酸的肽。生长激素本身实际上不直接促进生长,但是通过刺激许多真正的生长因子之一例如由肝脏产生的促生长因子 (somatomedins) 的生产而起作用。然而,生长激素的最终作用是广布的。在总的水平上,所述激素影响骨骼、结缔组织、肌肉和内脏。在分子水平,生长激素和促生长因子的代谢作用包括刺激核酸和蛋白质合成,诱导正氮平衡,刺激脂解和降低尿素分泌。儿童中生长激素水平不足引起生长、骨骺发育和骨龄的延缓;它还引起第二性征的发育迟缓。生长激素缺乏的其他影响包括受损的喉头发育、延缓的性腺成熟和低血糖。所述影响都可用正常水平的生长激素逆转。

[0520] 生长激素的产生处于位于下丘脑的释放和抑制影响的控制之下。主要释放影响是生长激素释放因子 (GRF, 也称作 GHRH), 其主要产生于下丘脑的弓状核中,并通过门脉循环转运到垂体。然而,身体的其他细胞例如胰腺肿瘤细胞也可产生该激素。人的生长激素释放因子 (GRF) 是 44 个氨基酸长度的肽,其中前 29 个包含完全的生物活性。GRF 序列的发现提供了用于治疗生长激素缺乏个体的生理学上天然工具。主要努力一直是致力于研发 GRF 的合成类似物,以期此类类似物在引起生长激素的释放方面是更有效的。

[0521] 一组新的 GRF 激素类似物特征在于用有助于 α -螺旋形成的氨基酸取代正常位于天然分子 8 位的 Asn。合成肽可用于其中生长激素的直接施用将是期望的任何情形,例如用于治疗生长激素缺乏相关的病症,例如垂体性侏儒症。其他各种代谢或发育过程例如伤口愈合也受生长激素影响,并由此可通过施用现有的 GRF 类似物来获益 (参见 W091/16923, 将其以全部内容引入文中作为参考;还参见美国专利号 7456253, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0522] GRF 拮抗剂例如在 2 位具有 Arg 以及与其他改变 (特别是 8、9 和 / 或 15 位) 的 GRF 肽还可用于治疗生长激素过量引起的病患。所述病患的一示例是肢端肥大症,其引起面部骨骼的异常增大 (参见 W091/16923, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0523] I) 通过胰高血糖素前体胰高血糖素前原的组织特异性翻译后加工在肠 L- 细胞中合成胰高血糖素样肽 -1 (7-36) 酰胺 (GLP-1) (Varndell, J.M. 等人, J.Histochem Cytochem, 1985 :33 :1080-6), 并响应饮食而释放到循环中。GLP-1 的血浆浓度从大约 15pmol/L 的禁食水平升高至 40pmol/L 的饭后峰值水平 (参见 W005/058955, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0524] 对于血浆葡萄糖浓度的给定升高,已表明:与静脉施用相比,当将葡萄糖口服施用,血浆胰岛素的增加高大约三倍 (Kreymann, B. 等人, Lancet 1987 :2, 1300-4)。胰岛素释放的饮食增加已知为肠降血糖素作用,其主要是体液的,并且现在认为 GLP-1 是人体中最有效的生理肠降血糖素。除了促胰岛素作用, GLP-1 抑制胰高血糖素分泌,延迟胃排空 (Wettergren A. 等人, Dig Dig. Sci 1993 :38 :665-73), 并可提高外周葡萄糖处理 (D' Alessio, D.A. 等人, J.Clin Invest 1994 :93 :2293-6)。

[0525] 在 1994 年,观察到 GLP-1 单一皮下 (s/c) 剂量可完全使患有非胰岛素依赖型糖尿病的患者 (NIDDM) 的餐后胰岛素水平恢复正常后,表明 GLP-1 的治疗潜能 (Gutniak,

M. K. 等人, *Diabetes Care* 1994 :17 :1039-44)。认为所述作用是由增加的胰岛素释放和胰高血糖素分泌降低两者介导的。此外,已显示 GLP-1 的静脉输注延迟患有 NIDDM 的患者的餐后胃排空 (Williams, B. 等人, *J. Clin Endo Metab* 1996 :81 :327-32)。

[0526] 大量的研究已表明当施用至健康个体时, GLP-1 有效影响血糖水平、以及胰岛素和胰高血糖素浓度 (Orskov, C, *Diabetologia* 35 :701-711, 1992 ; Holst, J. J. 等人, *Potential of GLP-1 in diabetes management in glucagon iii*, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Lefebvre PJ 编, 柏林, Springer Verlag, 1996, 第 311-326 页), 作用是葡萄糖依赖的 (Kreymann, B. 等人, *Lancet* ii :1300-1304, 1987 ; Weir, G. C. 等人, *Diabetes* 38 :338-342, 1989)。

[0527] 并且, 其在患有糖尿病的患者中也是有效的 (Gutniak, M. N., *Engl' J Med* 226 :1316-1322, 1992 ; Nathan, D. M. 等人, *Diabetes Care* 15 :270-276, 1992), 使 2 型糖尿病个体的血糖水平正常化 (Nauck, M. A. 等人, *Diabetologia* 36 :741-744, 1993), 并提高 1 型患者的血糖 (glycemic) 控制 (Creutzfeldt, W. O. 等人, *Diabetes Care* 19 :580-586, 1996), 提高其用作治疗剂的可能性。GLP-1 激动剂的其他用途包括但不限于治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、肥胖症、胰高血糖素瘤、气道分泌病症、代谢病症、关节炎、骨质疏松症、中枢神经系统疾病、再狭窄和神经变性疾病 (参见 W005/058955, 将其以全部内容引入文中作为参考 ; 还参见美国专利号 7368427, 将其以全部内容引入文中作为参考 ; 美国专利号 7235628, 将其以全部内容引入文中作为参考 ; 美国专利号 6903186, 将其以全部内容引入文中作为参考 ; W004/074315, 将其以全部内容引入文中作为参考)。用于治疗的优选的候选病患包括 I 型和 II 型糖尿病。

[0528] 示例性 GLP-1 激动剂包括但不限于 (Aib^{8,35})hGLP-1 (7-36)NH₂ (SEQ ID NO :8)、(Ser⁸, Aib³⁵)hGLP-1 (7-36)NH₂ (SEQ ID NO :9) 和 [Aib^{8,35}, Arg³⁴]hGLP 1 (7-36)-NH₂ (SEQ ID NO :10)。

[0529] J) 促黄体激素释放激素 (LHRH) 是下丘脑产生的神经递质, 其稳定促黄体激素 (LHRH) 和促卵泡激素 (FSH) 从垂体的分泌, 所述激素接着刺激甾体激素例如睾酮从性腺的合成。目前, 许多 LHRH 肽类似物 (例如激动剂和拮抗剂) 被销售用于治疗子宫内膜异位症、前列腺癌、性早熟和其他激素介导的病症 (参见例如美国专利号 7122628, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0530] 示例性 LHRH 激动剂包括但不限于 pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂。

[0531] K) 黑皮质素是调节肽家族, 其通过激素原阿黑皮素原 (POMC) 的翻译后加工而形成。POMC 被加工成 3 类激素 : 黑皮质素、促肾上腺皮质激素和各种内啡肽 (例如促脂解素) (Cone 等人, *Recent Prog. Horm. Res.*, 51 :287-317, (1996) ; Cone 等人, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 31 :342-363, (1993))。已在众多正常人体组织包括脑、肾上腺、皮肤、睾丸、脾脏、肾脏、卵巢、肺、甲状腺、肝脏、结肠、小肠和胰腺中发现了黑皮质素 (Tatro, J. B. 等人, *Endocrinol.* 121 :1900-1907 (1987) ; Mountjoy, K. G. 等人, *Science* 257 :1248-1251 (1992) ; Chhajlani, V. 等人, *FEBS Lett.* 309 :417-420 (1992) ; Gantz, I. 等人, *J. Biol. Chem.* 268 :8246-8250 (1993) 和 Gantz, I. 等人, *J. Biol. Chem.* 268 :15174-15179 (1993))。

[0532] 已表明黑皮质素肽具有广泛的生理活性包括行为和记忆的控制、影响神经营养和退热性质以及影响免疫系统的调节。除了它们的众所周知的对肾上腺皮质功能（促肾上腺皮质素，ACTH）和黑素细胞（黑素细胞刺激激素，MSH）的作用外，还已表明黑皮质素控制心血管系统、镇痛、温度调节和其它神经元介质物质包括催乳素、促黄体激素和生物胺的释放（De Wied, D. 等人, *Methods Achiev. Exp. Pathol.* 15 :167-199(1991) ;De Wied, D. 等人, *Physiol. Rev.* 62 :977-1059(1982) ;Guber, K. A. 等人, *Am. J. Physiol.* 257 :R681-R694(1989) ;Walker J. M. 等人, *Science* 210 :1247-1249(1980) ;Murphy, M. T. 等人, *Science* 221 :192-193(1983) ;Euerkmann, E. 等人, *Endocrinol.* 130 :133-138(1992) 和 Versteeg, D. H. G. 等人, *Life Sci.* 38 :835-840(1986))。

[0533] 至今，已鉴定 5 种黑皮质素受体 (MC-R)。所述受体包括黑素细胞 - 特异性受体 (MC1-R)、肾上腺皮质 - 特异性 ACTH 受体 (MC2-R)、黑皮质素 -3 (MC3-R)、黑皮质素 -4 (MC4-R) 和黑皮质素 -5 受体 (MC5-R)。

[0534] 一直存在将黑皮质素 (MC-R) 受体作为设计治疗体重障碍例如肥胖症和恶病质的新治疗剂的靶点的巨大兴趣。遗传和药理学证据指向将中枢 MC4-R 受体作为主要靶点 (Giraud, S. Q. 等人, *Brain Res.* ,809 :302-306(1998) ;Farooqi, I. S. 等人, *NE J Med.* ,348 :1085-1095(2003) ;MacNeil, D. J. 等人, *Eu. J. Pharm.* ,44 :141-157(2002) ;MacNeil, D. J. 等人, *Eu. J. Pharm.* ,450 :93-109(2002) ;Kask, A 等人, *NeuroReport* ,10 :707-711(1999))。受体 - 选择性激动剂和拮抗剂的当前进展表明黑皮质素受体特别是 MC4-R 活化的治疗潜能。

[0535] 黑皮质素 4 受体类似物还可用于治疗选自下述的疾病或病患：一般炎症、炎性肠病、脑炎、败血症、败血性休克、类风湿性关节炎、痛风性关节炎、多发性硬化、伴有体重增加的代谢疾病或医疗情况、肥胖症、进食障碍、帕 - 威二氏 (Prader-Willi) 综合征、伴有体重减轻的代谢疾病或医疗情况、厌食症、食欲亢进、AIDS 消瘦、恶病质、癌症恶病质、虚弱老人的消瘦、皮肤癌、子宫内膜异位症、子宫出血、性功能障碍、勃起功能障碍、女性降低的性反应、器官移植排斥、缺血和再灌注损伤、创伤和脊索损伤、由于选自化疗、放疗、暂时或长期不活动和透析的医疗方法引起的体重减轻、出血性休克、心源性休克、血容量减少性休克、心血管病症、心脏性恶病质、急性呼吸窘迫综合征、肺纤维化、慢性阻塞性肺病、哮喘、提高的免疫耐受、过敏、银屑病、皮肤色素沉着衰竭、痤疮、瘢痕形成、焦虑、抑郁、记忆功能障碍、神经性疼痛、肾脏性恶病质和尿钠增多。可受黑皮质素 4 受体激动剂或拮抗剂影响的其他病患包括调控卵巢重量、胎盘发育、催乳素分泌、FSH 分泌、子宫内的胎儿生长、分娩、精子发生、甲状腺素释放、醛固酮合成和释放、体温、血压、心率、血管紧张度、脑血流、血液葡萄糖水平、皮脂分泌、信息素分泌、动机、学习和行为、痛感、神经保护、神经生长、骨代谢、骨形成和骨发育（参见 WO 07/008684, 将其以全部内容引入文中作为参考；WO 07/008704, 将其以全部内容引入文中作为参考；WO 08/051421, 将其以全部内容引入文中作为参考）。

[0536] 示例性黑皮质素受体 -4 激动剂肽包括但不限于乙内酰脲 (Arg-Gly)-c (Cys-Glu-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH₂。

[0537] L) 垂体腺苷酸环化酶活化多肽 (PACAP) 是超家族中的一员，所述超家族已包括数种调控肽，例如 VIP、PHI、PHV、胰泌素、毒蜥素、helospectin I 和 II、胰高血糖素、GIP 和 GRF (Christophe, J., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1154, 183-199(1993))。

这一生物活性神经肽以两种酰胺化形式存在:PACAP(1-38)-NH₂(PACAP-38)和 PACAP(1-27)-NH₂(PACAP-27)。人(Kimura, C. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 166, 81-89, (1990))和大鼠(Ogi, K. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 173, 1271-1279, (1990))中推导的 PACAP-38 的氨基酸序列是与分得的羊 PACAP-38 的序列一致的。

[0538] PACAP 受体的激动剂可用于治疗脑血管缺血、雄性性无能、运动神经元疾病、神经病、疼痛、抑郁、焦虑症、脑创伤、记忆受损、痴呆、认知障碍、中枢神经系统疾病(例如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病)、偏头痛、神经变性疾病、缺血性心脏病、心肌梗塞、纤维化、再狭窄、糖尿病、肌肉疾病、胃溃疡、中风、动脉粥样硬化、高血压、败血性休克、血栓形成、视网膜疾病、心血管疾病、肾衰和心力衰竭,以及预防哺乳动物的神经元细胞死亡(参见例如,美国专利号 6242563,将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0539] M) 甲状旁腺激素(PTH)是血液钙水平的主要生理学调节器(Chorev, M., Rosenblatt, M., 1994, Bilezikian, J. P., Marcus, R., Levine, M., (编), 甲状旁腺:基础和临床概念(The parathyroids: Basic and Clinical Concepts). Raven Press, 纽约, 第 139-156 页; Juppner, H. 等人, 1991, Science, 254: 1024-1026; Martin, T. J. 等人, 1991, Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 26: 377-395)。最初,将 PTH- 相关蛋白质(PTHrP)确定为负责恶性肿瘤的体液高钙血症的副肿瘤综合征的物质(Suva, L. J. 等人, 1987, Science, 237: 893-896 和 Orloff, J. J. 等人, 1994, Endocrinol. Rev. 15: 40-60)。

[0540] PTH 和 PTHrP 还是特殊的进化相关基因的产物,其仅在 N- 末端 13 个氨基酸上显示序列相似性,这 13 个氨基酸中的 8 个是相同的(Abou-Samra A B 等人, 1992, Proc. Natl. Sci. Acad. USA, 89: 2732-2736)。然而,所述两种分子的表达模式和生理学作用是显著不同的。

[0541] PTH 和 PTHrP 共享称作 PTH/PTHrP 受体的共同 G 蛋白偶联受体。与 PTH/PTHrP 受体不同的是,PTH2 受体主要位于脑和胰腺,PTH/PTHrP 受体主要位于骨骼和肾脏,PTH 作用的主要靶组织。PTH/PTHrP 受体是 G 蛋白偶联受体超家族的亚家族的一员,所述超家族包括胰高血糖素、生长激素释放激素(GHRH)、血管活性肠肽(VIP)、胰高血糖素样肽 1(GLP-1)、抑胃多肽(GIP)、胰泌素、垂体腺苷酸环化酶-活化多肽(PACAP)、降钙素和促肾上腺皮质激素-释放因子(CRF)的受体(Juppner, H. 等人, 1988, J. Biol. Chem., 263: 1071-1078; Shigeno, C. 等人, 1988, J. Biol. Chem., 263: 18369-18377; Behar, V. 等人, 1996, Endocrinology, 137: 2748-2757; Gardella, T. J. 等人, 1996, The J. Biol. Chem., 271: 19888-19893; Behar, V. 等人, 1996, Endocrinology, 137: 4217-4224; 和 Usdin, T. B. 等人, 1997, Endocrinology, 138: 831-834; Segre, G. 等人, 1993, Trends Endocrinol.)。

[0542] 在 7 种跨膜 G 蛋白偶联受体中,PTH2 受体在序列上最类似于 PTH/PTHrP 受体(51% 氨基酸序列一致)。有趣地,在骨或骨肉瘤细胞系中未检测到 PTH2 受体 mRNA,但是其表达于许多组织中,所述组织包括外分泌胰腺、肺、心脏、脉管系统和附睾,并且其在脑中是最丰富的(Usdin, T. B. 等人, 1996, Endocrinology, 137: 4285-4297)。不同于 PTH/PTHrP 受体(其结合并被 PTH-(1-34) 和 PTHrP-(1-34) 活化),PTH2 受体结合并仅被 PTH-(1-34) 活化。发现 PTHrP(7-34) 识别 PTH2 受体,并微弱地活化它。

[0543] 选择性结合至 PTH2 受体的 PTH 和 PTHrP 类似物可用于治疗异常 CNS 功能;异常胰腺功能;正常矿物质代谢和体内稳态的偏离;雄性不育;调控异常血压;和下丘脑疾病。还

已知 PTHrP 和某些类似物可用于骨质疏松症和相关病症治疗中提高骨量和质量（还参见美国专利号 7531621, 将其以全部内容引入文中作为参考；美国专利号 6, 921, 750, 将其以全部内容引入文中作为参考；美国专利号 5, 955, 574, 将其以全部内容引入文中作为参考；美国专利号 6, 544, 949, 将其以全部内容引入文中作为参考；5, 723, 577, 将其以全部内容引入文中作为参考；5, 696, 095, 将其以全部内容引入文中作为参考；WO 08/063279, 将其以全部内容引入文中作为参考；国际专利申请号 PCT/US09/002868, 将其以全部内容引入文中作为参考；美国专利申请序列号 12/311418, 将其以全部内容引入文中作为参考；美国专利申请序列号 12/151975, 将其以全部内容引入文中作为参考）。

[0544] 示例性甲状旁腺激素释放激素肽激动剂包括但不限于 $\text{Glu}^{22,25}, \text{Leu}^{23,28,31}, \text{Aib}^{29}, \text{Lys}^{26,30}] \text{hPTHrP}(1-34)-\text{NH}_2$ (SEQ ID NO:11)。

[0545] N) 肽 YY (PYY) 是从最初从猪肠中分离得到的 36- 残基的肽酰胺。其位于胃肠道和胰腺的内分泌细胞中 (Tatemoto 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. 79 :2514, 1982)。PYY 与其同源肽神经肽 Y (NPY) 一起发挥一些中枢和外周调节作用, NPY 最初是从猪脑中分离得到的 (Tatemoto, Proc. Natl. Acad. Sci. 79 :5485, 1982)。

[0546] PYY 位于肠细胞中；相反, NPY 存在于粘膜下和肠肌层神经元中, 所述神经元分别支配粘膜和平滑肌肉层的活动 (Ekblad 等人, Neuroscience 20 :169, 1987)。认为 PYY 和 NPY 抑制肠活动和血流 (Laburthe, Trends Endocrinol. Metab. 1 :168, 1990), 并且还认为它们降低基底 (Cox 等人, Br. J. Pharmacol. 101 :247, 1990 ; Cox 等人, J. Physiol. 398 :65, 1988 ; Cox 等人, Peptides 12 :323, 1991 ; Friel 等人, Br. J. Pharmacol. 88 :425, 1986) 和大鼠 (Lundberg 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79 :4471, 1982 ; Playford 等人, Lancet 335 :1555, 1990) 和人 (Playford 等人, 见上) 的促分泌素 - 诱导的肠分泌, 以及刺激净吸收 (MacFadyen 等人, 神经肽 7 :219, 1986)。已报道患有引起腹泻的几种病患的个体中提高的血浆 PYY 水平 (Adrian 等人, Gastroenterology 89 :1070, 1985)。

[0547] 总之, 这些观察表明 PYY 和 NPY 在饭后被释放到循环中 (Adrian 等人, Gastroenterology 89 :1070, 1985 ; Balasubramaniam 等人, Neuropeptides 14 :209, 1989), 并由此可起调节肠分泌和吸收的生理学作用, 以充当腹泻的天然抑制剂。由此, 认为 PYY 和 NPY 激动剂调节患者的养分有效性, 以便治疗影响养分有效性的代谢病症, 所述病症例如但不限于肥胖症、糖尿病 (包括但不限于 2 型或非胰岛素依赖型糖尿病)、进食障碍、胰岛素抵抗综合征和心血管疾病。PYY 或 NPY 激动剂可治疗的其他病患或疾病包括但不限于高血压、血脂异常、胆结石、骨关节炎和癌症；以体重减轻为特征的病患例如厌食症、食欲亢进、癌症恶病质、AIDS、消瘦、恶病质和虚弱老人的消瘦, 以及化疗、放疗、暂时或长期不活动或透析引起的体重减轻 (参见 WO04/066966, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0548] 示例性肽 Y 或神经肽 Y 激动剂包括但不限于 [喜树碱 -rvGly-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, Pro³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ (SEQ ID NO:12), [喜树碱 -rvD/LAsp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂ 和 [喜树碱 -rvD/L-Asp-Suc-Tyr¹, Nle¹⁷, A6c³¹, 4Hyp³⁴]hNPY(1-36)-NH₂。

[0549] O) ADROPIN c (Cys-His-Ser-Arg-Ser-Ala-Asp-Val-Asp-Ser-Leu-Ser-Glu-Ser-Ser-Pro-Asn-Ser-Ser-Pro-Gly-Pro-Cys)-Pro-Glu-Lys-Ala-Pro-Pro-Pro-Gln-Lys-Pro-Ser-His-Glu-Gly-Ser-Tyr-Leu-Leu-Gln-Pro) (SEQ ID NO:13) 是由在肝脏和中枢神经系统高度表达的基因编码的分泌肽, 其涉及调节对膳食营养组合物响应的能量体内稳态和脂代

谢。ADROPIN[衍生自拉丁词根“aduro”(开火)和“pinquis”(脂肪或油)]被“能量平衡相关的”转录物编码的(基因符号:Enho(以前称为Swirl);参见WO 2007/019426,将其以全部内容引入文中作为参考;Kumar KG 等人,Adropin 是涉及能量体内稳态和脂代谢的分泌肽(Adropin is a secreted peptide involved in energy homeostasis and lipid metabolism,2008,submitted to Cell Metabolism),将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0550] 肥胖和胰岛素抵抗是两种常见的能量体内稳态病症,其产生于有机体不能平衡和适应能量体内稳态,特别是在大量富含卡路里食物和降低的基于身体活动的能量消耗情况下(Hill, J. A., Endocrine Reviews, 2006, 27 :750-761)。

[0551] 除了肥胖和胰岛素抵抗,能量体内稳态的失衡还可促成提高的脂代谢、糖尿病特别是 2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝病和 X 综合征,以及相关的并发症例如高血压、血糖和甘油三酯水平等。

[0552] P) 硬骨鱼紧张肽 -II (U-II) 是具有有效心血管作用的环状神经肽。来自不同物种的各种 U-II 肽的序列分析已表明尽管 N-末端区是高度易变的,但 U-II 的 C-末端环状区是相当保守的。实际上,对 U-II 的生物活性负责的所述环状区从鱼到人是完全保守的(Coulouran 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA(生理学), 95 :15803-15808(1998))。U-II 的所述环状区包括 6 个氨基酸残基 Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys。

[0553] 在鱼中,已表明 U-II 肽显示数种活性,包括一般的平滑肌收缩活性(Davenport, A. 和 Maquire, J., Trends in Pharmacological Sciences, 21 :80-82(2000); Bern, H. A. 等人, Recent Prog. Horm. Res., 45 :533-552(1995))。在血管和心脏组织内(包括冠状粥样斑)发现人 U-II,并且其有效收缩从非人灵长类分离得到的动脉(Ames, H. 等人, Nature, 401 :282-286, 1999)。U-II 的血管收缩效力比内皮缩血管肽 -1 的作用要明显大,这使人 U-II 成为目前已知的最有效的哺乳动物血管收缩剂。

[0554] 因为在心脏和血管组织(包括冠状粥样斑)内发现人 U-II- 样的免疫反应性,所以认为 U-II 影响心血管体内稳态和病理(例如缺血性心脏病和充血性心力衰竭)。此外,脊索和内分泌组织中 U-II 免疫反应性的检测表明 U-II 可具有另外的活性,包括人体中枢神经系统和内分泌功能的调控(Ames, H. 等人, 见上述)。已发现 U-II 活性的过度或表达降低与一些病患相关,所述病患包括但不限于缺血性心脏病、充血性心力衰竭、门脉高血压、静脉曲张破裂出血、低血压、心绞痛、心肌梗塞、溃疡、焦虑、精神分裂症、躁狂性抑郁、谵妄、痴呆、精神发育迟缓和运动障碍(还参见美国专利号 7241737,将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0555] 示例性硬骨鱼紧张肽 II 激动剂包括但不限于 Asp-c[Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys]-Val-OH(SEQ ID NO :14),并且示例性拮抗剂包括但不限于 Cpa-c[D-Cys-Pal-D-Trp-Lys-Val-Cys]-Cpa-NH₂ 和 Cpa-c[D-Cys-Phe-Trp-Lys-Thr-Cys]-Val-NH₂。

[0556] Q) 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP, 还称作抑胃多肽)是由小肠的肠内分泌 K-细胞响应口服营养物摄入而分泌到血流中的 42-残基肽。GIP 抑制胃酸分泌,并且已表明其是口服葡萄糖摄入后,胰岛素从胰腺 β 细胞分泌的有效刺激剂(肠降血糖素的作用(the incretin effect); Creutzfeldt, W. 等人, 1979, Diabetologia, 16 :75-85)。

[0557] 葡萄糖和其他营养物摄入诱导的胰岛素释放由激素和神经元因子引起

(Creutzfeldt, W. 等人, 1985, *Diabetologia*, 28 :565-573)。已建议将数种胃肠调节肽作为肠降血糖素, 并且在这些候选物中, 仅 GIP 和胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 看起来满足了作为餐后胰岛素释放的生理学刺激剂的要求 (Nauck 等人, 1989, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 69 :654-662)。已显示 GIP 和 GLP-1 的联合作用足够解释肠胰岛轴的全部肠降血糖素作用 (Fehmann, H. C. 等人, 1989, *FEBS Lett.*, 252 :109-112)。

[0558] GIP 的已知的和潜在的用途是多样和繁多的, 并且可概括如下: 治疗选自下述的疾病: 1 型糖尿病、2 型糖尿病 (Visboll, T., 2004, *Dan. Med. Bull.*, 51 :364-70); 胰岛素抵抗 (WO 2005/082928); 肥胖 (Green, B. D. 等人, 2004, *Current Pharmaceutical Design*, 10 :3651-3662); 代谢障碍 (Gault, V. A. 等人, 2003, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 308 :207-213); 中枢神经系统疾病; 神经变性疾病; 充血性心力衰竭; 低血糖; 和其中食物摄取减少和体重减轻是合乎需要的病症。在胰岛中, GIP 不仅急剧增加胰岛素分泌, 而且它还通过增加胰岛素原的转录和翻译而刺激胰岛素生产 (Wang 等人, 1996, *Mol. Cell. Endocrinol.*, 116 :81-87), 并提高胰腺 β 细胞的生长和存活 (Trumper 等人, 2003, *Diabetes*, 52 :741-750)。除了影响胰腺来提高胰岛素分泌外, GIP 还显示对胰岛素靶组织的直接作用, 来降低血浆葡萄糖: 脂肪 (Eckel 等人, 1979, *Diabetes*, 28 :1141-1142) 和肌肉 (O' Harte 等人, 1998, *J. Endocrinol.*, 156 :237-243) 中葡萄糖摄取增加, 并抑制肝脏葡萄糖生产 (Elahi, D. 等人, 1986, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65 :A18)。

[0559] GIP 受体拮抗剂抑制、阻断或降低从动物肠中的葡萄糖吸收。因此, 可将含有 GIP 拮抗剂的治疗组合物用于患有非胰岛素依赖型糖尿病的患者, 以提高哺乳动物例如人口服葡萄糖的耐受, 通过抑制、阻断或降低葡萄糖从哺乳动物肠中的吸收而预防、抑制或减少肥胖。

[0560] 可用于实施本发明的 GIP 类似物可见于 PCT 公开文本 WO 00/58360 (将其全部内容引入作为参考), 其公开刺激胰岛素释放的 GIP 的肽基类似物; PCT 公开文本 WO 98/24464 (将其全部内容引入文中作为参考), 其公开用于治疗非胰岛素依赖型糖尿病并用于提高非胰岛素依赖型糖尿病患者的葡萄糖耐受的 GIP 的拮抗剂; PCT 公开文本 WO 03/082898 (将其全部内容引入文中作为参考), 其公开 GIP 的 C- 末端截短的片段和 N- 末端修饰的类似物声称可用于治疗 GIP- 受体介导的病患, 例如非胰岛素依赖型糖尿病和肥胖。还参见国际申请序列号 PCT/US09/04552 (将其全部内容引入文中作为参考), 国际申请序列号 PCT/US09/04543 (将其全部内容引入文中作为参考), 国际申请序列号 PCT/US09/04550 (将其全部内容引入文中作为参考), 国际申请序列号 PCT/US09/04559 (将其全部内容引入文中作为参考) 和国际申请序列号 PCT/US09/04545 (将其全部内容引入文中作为参考)。

[0561] 示例性 GIP 类似物包括但不限于:

[0562] (D-Ala², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

[0563] (D-Ala², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH;

[0564] (Gly², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH; (SEQ ID NO :15)

[0565] (D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, His⁴³)hGIP(1-43)-OH;

[0566] (A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH; (SEQ ID NO :16)

[0567] (A5c^{11,40})hGIP(1-42)-OH; (SEQ ID NO :17)

- [0568] (A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ; (SEQ ID NO :18)
- [0569] (A5c¹¹, Asn⁴³)hGIP(1-43)-OH ; (SEQ ID NO :19)
- [0570] (Aib¹³, Asp⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ; (SEQ ID NO :20)
- [0571] (Aib¹³, Nle¹⁴, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :21)
- [0572] (Aib¹³, A5c⁴⁰)hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :22)
- [0573] (A5c^{11,14}, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ; (SEQ ID NO :23)
- [0574] (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :24)
- [0575] (3MeO-Tyr¹, Aib², A5c^{11,41})hGIP(1-42)-OH ; (SEQ ID NO :25)
- [0576] (Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ; SEQ ID NO :26
- [0577] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₄-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :27
- [0578] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;
- [0579] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30KPEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :28
- [0580] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-(CH₂)₂-C(O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :29
- [0581] (Aib², A6c⁷)hGIP(1-30)-NH₂ ; SEQ ID NO :30
- [0582] (Aib^{2,13}, Nle¹⁴)hGIP(1-42)-OH ; SEQ ID NO :31
- [0583] (D-Ala², A5c^{11,14})hGIP(1-30)-NH₂ ;
- [0584] [A5c¹¹, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :32
- [0585] (A5c^{11,41}, Cys⁴³)hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :33
- [0586] (hTyr¹, Aib², A5c¹¹, His⁴³)hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :34
- [0587] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c^{11,14}, Lys⁴³(N-C(O)-(CH₂)₁₀-CH₃)]hGIP(1-43)-OH ;
- [0588] [3Cl-Tyr¹, D-Ala², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺)]hGIP(1-43)-OH ;
- [0589] (Ac-A6c⁷, Gln⁴³)hGIP(7-43)-OH ; SEQ ID NO :35
- [0590] (4Hppa², Aib¹³)hGIP(2-42)-OH ; SEQ ID NO :36
- [0591] (3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³)hGIP(1-43)-OH ; SEQ ID NO :37
- [0592] [3Cl-Tyr¹, Aib², A5c¹¹, Nle¹⁴, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-20K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂ ; SEQ ID NO :38
- [0593] [A5c^{11,41}, Cys⁴³(琥珀酰亚胺-N-30K PEG)]hGIP(1-43)-NH₂. SEQ ID NO :41

[0594] R) 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 是具有胰岛素样和促有丝分裂生长生物活性的70-氨基酸多肽激素。该激素增加各种组织包括肌骨骼系统、肝脏、肾脏、肠、神经系统组织、心脏和肺中的细胞生长。

[0595] 尽管 IGF-1 存在于众多身体组织中,但是它通常以结合至 IGF 结合蛋白 (IGFBP) 的非活性形式被发现。IGF-1 作用的破坏可促成一些生理学病症,包括神经变性病症例如运动神经元疾病 (即肌萎缩侧索硬化 (ALS))、肌营养不良症和多发性硬化;软骨病症例如骨关节炎;骨疾病例如骨质疏松症;炎症病症例如类风湿性关节炎;器官例如心、脑或肝脏等的缺血性损伤。

[0596] 如本领域技术人员众所周知的, IGF-1 的已知的和潜在的用途是多样的和繁多的。例如,许多研究报道 IGF-1 作为潜在的治疗剂用于治疗神经变性病患的用途。参

见,例如 Kanje 等人,Brain Res.,486:396-398(1989);Hantai 等人,J.Neurol.Sci.,129:122-126(1995);Contreras 等人,Pharmac.Exp.Therap.,274:1443-1499(1995);Di Giulio 等人,Society for Neuroscience,22:1960(1996);Di Giulio 等人,Society for Neuroscience,23:894(1997);Hsu 等人,Biochem.Mol.Med.,60(2):142-148(1997);Gorio 等人,Neuroscience,82:1029-1037(1998)。已推荐将 IGF-1 疗法用于一些神经病患,包括 ALS、中风、癫痫、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、急性外伤性损伤和其他与创伤、衰老、疾病和损伤相关的病症。参见,例如美国专利号 5,093,137;5,652,214;5,703,045;国际公开号 WO 90/1483 和 WO 93/02695。

[0597] 已在一些出版物中提及将 IGF-1 疗法用于多种其他病患的用途。参见例如, Schallch 等人,(胰岛素样生长因子的现代概念)“Modern Concepts of insulin-Like growth factors”ed.Spencer(Elsevier, 纽约),第 705-714 页(1991);Clemmons 和 Underwood,J.Clin.Endocrinol.Metab.,79(1):4-6(1994);和 Langford 等人,Eur.J.Clin.Invest.,23(9):503-516(1993)(提及例如胰岛素抵抗状态和糖尿病);和 O’Shea 等人,Am.J.Physiol.,264:F917-F922(1993)(提及例如,降低的肾功能)。还参见美国专利号 7,258,864(提及身材矮小症);美国专利号 5,110,604 和 5,427,778(提及例如伤口愈合);美国专利号 5,126,324(提及例如心脏病症和生长迟缓);美国专利号 5,368,858(提及例如软骨缺损或损伤);美国专利号 5,543,441 和 5,550,188(提及例如组织增大);美国专利号 5,686,425(提及例如疤痕组织,局限性肌肉功能障碍和泌尿失禁);和美国专利号 5,656,598(提及例如骨生长)。还参见国际公开号 WO 91/12018(提及例如肠病症);WO 92/09301 和 WO 92/14480(提及例如伤口愈合);WO 93/08828(提及例如与缺血、缺氧或者神经变性相关的神经元损伤);WO 94/16722(提及例如胰岛素抵抗);WO 96/02565A1(提及例如用于促进骨形成和用于调节骨重塑的 IGF/IGFBP 复合物);美国专利申请公开号 2003/0100505(提及例如骨质疏松症);和美国专利申请公开号 2005/0043240(提及肥胖)。还参见美国专利申请号 61/271549(将其以全部内容引入文中作为参考),美国专利申请号 61/271513(将其以全部内容引入文中作为参考)和美国专利申请号 61/271551(将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0598] S) 促进凋亡或者细胞程序死亡的肽也适合用于实施本发明中。细胞群的增殖速率反映细胞分裂、细胞周期停止、分化和细胞程序死亡或凋亡之间的平衡(Rudin, C.M. 和 Thompson,Annu. Rev. Med.,48:267-81,1997)。这些过程的调控对于发育和组织体内稳态是重要的,而失调可引起明显的病理结果,最值得注意的是癌症和神经变性病症(Spengler, D. 等人,EMBO J.,16:2814-2825,1997)。

[0599] 凋亡包括对抗肿瘤发生的内在细胞防御,当被抑制时,其可促成恶性肿瘤的形成(Reed, J.C.,Cancer J.Sci.Am.,4 Suppl 1:S8-14,1998)。Bcl-2 癌基因产物在多种情况下充当凋亡的有力抑制剂(Kroemer, G.(在 Nat Med 1997Aug;3(8):934 出版更正中公开),Nat. Med.,3:614-620,1997)。Bcl-2 抑制各种刺激诱导的凋亡,并且发现 Bcl-2 在许多类型的人肿瘤中是过表达的。认为 Bcl-2 蛋白质家族成员(Antonawich, F.J. 等人.,J.Cereb. Blood Flow Metab.,18:882-886,1998)和其他促进死亡的蛋白质例如 Bad、Bak、Bax、Bip1、Bik 和 Bcl-xS(Boyd, J.M. 等人,Oncogene,11:1921-1928,1995;Jurgensmeier, J.M., 等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,95:4997-5002,1998;和 Chittenden, T. 等人,Nature,374:

733-736, 1995) 之间的蛋白-蛋白质相互作用是调控凋亡的关键事件。

[0600] 确定 Bak 中称为 BH-3 的一个区域是细胞毒活性和结合至 Bcl-xL 所必需的和充分的 (Chittenden, T. 等人, EMBO J., 14 :5589-5596, 1995)。与该结构域相似的序列在 Bax 和 Bip1 中鉴定, Bax 和 Bip1 是两种促进凋亡和与 Bcl-xL 相互作用的其他蛋白质, 并且由于它们杀伤细胞和结合 Bcl-xL 的能力, 它们也同样是重要的。因此, 凋亡前蛋白质的 BH3 域足以触发细胞色素 C 从线粒体释放和 caspase 活化伴随的凋亡。表明产生凋亡前 BH3 域作用的合成肽可用于增殖性疾病的诊断和治疗, 并可为控制凋亡启动的工程试剂提供基础 (参见 WO 01/00670, 将其以全部内容引入文中作为参考)。

[0601] 示例性凋亡控制基因包括含有 BH-3 域的肽, 例如但不限于 Ac-Leu-Ser-Glu-Cys-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (SEQ ID NO :39) 和 Ac-Leu-Ser-Glu-Ser-Leu-Lys-Arg-Ile-Gly-Asp-Glu-Leu-Asp-Ser-Asn-NH₂ (SEQ ID NO :40)。

[0602] T) 与细胞毒基团一起充当生物受体配体的肽也适合于实施本发明。由于它们缺乏对需要所述治疗作用的组织或细胞的选择性作用, 大多数细胞毒药物显示不期望的毒副作用。已探索各种方法, 以实现细胞毒物质对靶细胞类型的选择性递送。利用生物受体配体作为药物载体来使所述药物靶向关注的细胞, 可降低毒副作用, 并巨大地提高有效的药物递送。

[0603] 例如, 国际专利公开号 W097/19954 公开葱环类细胞毒物质例如多柔比星与肽激素例如 LHRH、铃蟾肽或促生长素抑制素的轭合物。细胞毒物质通过式 -C(O)-(CH₂)_n-C(O)-, n = 0-7 的连接体共价地结合至肽。

[0604] 类似地, 欧洲专利申请号 EP1118336 公开促生长素抑制素类似物例如奥曲肽、兰瑞肽和伐普肽与细胞毒药物例如紫杉醇、多柔比星或喜树碱通过间隔物的轭合物, 其中还指明间隔物具有结构 : -C(O)-(CH₂)_n-C(O)-, n = 0-7。

[0605] 美国专利申请公开号 2002/0115596 公开细胞毒物质和寡肽的轭合物, 其中指出肽的氨基酸序列优选被游离前列腺特异性抗原分开。据说所述轭合物可用于治疗前列腺癌和良性前列腺增生。

[0606] 美国专利申请公开号 2003/0064984 公开 CC-1065 和多卡米星 (duocarmycins) 的细胞毒类似物与可裂解连接体臂和靶向物质例如抗体或肽的轭合物。表明所述细胞毒类似物通过连接体的裂解而释放。

[0607] 国际专利公开号 WO 04/093807 (将其以全部内容引入文中作为参考) 公开用于本发明的一些优选的肽细胞毒肽轭合物。

[0608] 示例性肽-细胞毒轭合物包括但不限于葱环类细胞毒物质和肽激素例如 LHRH、铃蟾肽或促生长素抑制素的脂肪酸盐的轭合物。

[0609] 喜树碱 -Gly- 戊二酰 -AEPA-Lys-D-Tyr-D-Tyr-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0610] 喜树碱 -Gly- 戊二酰 -Lys-D-Tyr-D-Tyr-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0611] 喜树碱 -20- 甘氨酸 -琥珀酰基 -D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0612] 多柔比星 -Gly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

H₂ ;

[0613] 喜树碱 -Gly-Glut-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-DTyr- 环 (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0614] 喜树碱 -CONH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-CO-(Doc)₄-Lys-D-Tyr-DTyr-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)Thr-NH₂ ;

[0615] 喜树碱 -rvD-Asp-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0616] 喜树碱 -rvCha-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0617] 喜树碱 -rvAbu-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0618] 喜树碱 -rvVal-suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0619] 喜树碱 -C(O)-N((CH₂)₂NHCH₃)-β-Ala-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0620] 喜树碱 SN38-rvGly-Suc-(Doc)₄-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;

[0621] 喜树碱 -rvD-Asp-Suc-(Peg₃)₃-Aepa-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ ;和

[0622] 紫杉醇 - 戊二酰 -D-Phe-c (Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys)-Thr-ol。

[0623] 注意 :对于文中描述的所有肽,各氨基酸残基表示结构 -NH-C(R)H-CO-,其中 R 是侧链 (例如对于 Ala 为 CH₃)。氨基酸残基之间的线表示肽键,其将氨基酸连接。并且,当氨基酸残基是光学活性的时,除非明确指定 D- 形,否则意指 L- 形构型。为了清楚目的, Cys 残基的两个游离巯基之间存在的二硫键 (例如二硫桥接) 不显示。普通氨基酸的缩写与 IUPAC-IUB 推荐的相一致。

[0624] 本发明的一些化合物可具有至少一个不对称中心。其他的不对称中心可存在于分子中,这取决于分子中各种取代基的性质。各个此类不对称中心将产生两种光学异构体,并且旨在将所有此类光学异构体作为分离的、纯的或部分纯化的光学异构体、其外消旋混合物或非对映体混合物包括于本发明的范围内。

[0625] 本发明的化合物通常可以以它们的药学上可接受的酸加成盐例如利用无机酸和有机酸衍生的盐的形式分离得到。所述酸的示例是盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、马来酸、琥珀酸、D- 酒石酸、L- 酒石酸、丙二酸、甲磺酸等。此外,可以以它们的无机盐的形式分离得到某些含有酸性官能团例如羧基的化合物,其中抗衡离子可选自钠、钾、锂、钙、镁等,以及可选自有机碱。

[0626] 通过取大约 1 当量的 SSTR-2 激动剂例如 c[Tic-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Phe],并使其与大约 1 当量或更多的合适的所需要的盐的相应酸接触,来形成药学上可接受的盐。产生的盐的后处理和分离是本领域普通技术人员众所周知的。然后,可利用本领域普通技术人员已知的技术,完成需要的脂肪酸盐的制剂。

[0627] 本发明将药物组合物包括于其范围内,所述药物组合物包含作为活性成分的文

所述的任何肽激动剂或拮抗剂脂肪酸盐,以及适合于透皮给药的药学上可接受的载体递送系统。本发明还将药物组合物包括于其范围内,所述药物组合物包含:作为活性成分的文中所述的至少一种肽激动剂或拮抗剂脂肪酸盐以及至少另一种(a second)肽激动剂或拮抗剂脂肪酸盐,还有适合于透皮给药的药学上可接受的载体递送系统。例如,本发明将药物组合物包括于其范围内,所述药物组合物包含:作为活性成分的至少一种 SSTR-2 激动剂或拮抗剂脂肪酸盐以及至另一种 SSTR 激动剂或拮抗剂脂肪酸盐,其中所述另一种 SSTR 激动剂可以是 SSTR-1、SSTR-2、SSTR-3、SSTR-4 和 / 或 SSTR-5 激动剂或拮抗剂的脂肪酸盐,还包含适合于透皮给药的药学上可接受的载体递送系统。

[0628] 一般来讲,本发明组合物中活性成分的有效剂量可以是变化的;然而,活性成分的量必须是能够获得适当剂型的。所选择的剂量取决于需要的疗效,药物流出 TDP 的流量,药物进入和通过 SC 和其他皮肤层的流量和治疗的持续时间,所有这些在本领域普通技术人员的知识范围内。通常,将每天 0.0001-100mg/kg 体重的剂量水平施用至人和其他动物例如哺乳动物。

[0629] 优选的剂量范围是每天 0.01-10.0mg/kg 体重,可将其作为单一剂量或分成多个剂量施用。

实施例

[0630] 1. 促生长素抑制素激动剂的合成

[0631] 用于合成肽促生长素抑制素激动剂的方法被很好地记录于文献,并在本领域普通技术人员的能力范围内。例如,化合物 A(D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂) (还称作兰瑞肽)可容易地根据美国专利号 4,853,371 或者美国专利号 5,411,943 中公开的方法制备,将其教导引入文中作为参考。目前,兰瑞肽作为乙酸盐以 30mg 的长效作用形式上市,并作为 Somatuline® Autogel 可从 Ipsen Pharmaceuticals,巴黎,法国购买。

[0632] 其他促生长素抑制素激动剂例如 H-D-Phe-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-NH₂ 的合成可按照欧洲专利申请 0 395 417 A1 的实施例 I 中提出的策略实现。具有取代的 N-末端的促生长素抑制素激动剂的合成可例如按照 PCT 公开号 WO 88/02756、PCT 公开号 WO 94/04752 和 / 或欧洲专利申请号 0 329 295 中提出的策略实现。

[0633] 可以将肽利用 MeOH/ 水中的碘溶液环合,并在 C18 反相制备型 HPLC 上利用乙腈-0.1% TFA/ 水-0.1% TFA 缓冲液进行纯化,并且如上述环合和纯化肽。通过分析型 HPLC 和质谱评价均一性,并测定各肽均一性是 > 95%。

[0634] 2. 促生长素抑制素激动剂二脂肪酸盐的合成

[0635] 2.1 化合物 A(D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂) 脂肪酸盐

[0636] 将大约 1.65g 游离碱 D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ 乙酸盐 (1.51nmol (M.W. = 1096g/mol)) 溶解于 160ml 去离子水和 16ml 乙醇中。制备 2 倍摩尔过量的钠盐形式的脂肪酸抗衡离子溶液,并在冰上冷却。在该实例中,将 0.92g (或 3.02 毫摩尔) 油酸钠盐 (M.W. = 304.45g/mol) 溶解于 80ml 去离子水和 8ml 乙醇中。

[0637] 将肽和脂肪酸钠盐溶液在搅拌下混合。为了使脂肪酸盐的形成和分离最大化,将 pH 调至 7-8。在冰上温育 10 分钟,在滤纸上通过真空过滤回收分散物 (dispersion)。将滤饼用 100ml 10/1 (v/v) 去离子水 / 乙醇冲洗,以除去任何未反应的肽和脂肪酸抗衡离子。

将滤饼冷冻,并真空干燥两天,于是得到自由流动的白色粉末。

[0638] 将下述钠盐形式的脂肪酸用于 D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ 盐的合成中:

[0639] 辛酸 (Caprylic acid);具有 M.W. = 144.21g/mol 和 T_m = 16°C 的 C8 饱和脂肪酸。

[0640] 壬酸 (天竺葵酸);具有 M.W. = 158.24g/mol 和 T_m = 12°C 的 C9 饱和脂肪酸。

[0641] 癸酸 (羊蜡酸);具有 M.W. = 172.27g/mol 和 T_m = 32°C 的 C10 饱和脂肪酸。

[0642] 十二烷酸 (月桂酸);具有 M.W. = 200.32g/mol 和 T_m = 43°C 的 C12 饱和脂肪酸。

[0643] 十四烷酸 (肉豆蔻酸);具有 M.W. = 228.38g/mol 和 T_m = 54°C 的 C14 饱和脂肪酸。

[0644] 顺-9-十八烷酸 (油酸);具有 M.W. = 282.47g/mol 和 T_m = 13°C 的 C18 单不饱和脂肪酸。

[0645] 顺,顺-9,12-十八碳二烯酸 (亚油酸);具有 M.W. = 280.45g/mol 和 T_m = -9°C 的 C18 二不饱和脂肪酸。

[0646] 2.2 化合物 B([4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂) 脂肪酸盐

[0647] 将大约 2 克游离碱 [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ 乙酸盐 (1.66nmol (M.W. = 1202g/mol)) 溶解于 10ml 去离子水和 16ml 乙醇中。制备 2 倍摩尔过量的钠盐形式的脂肪酸抗衡离子溶液。在该实例中,将 1.01g (或 3.02 毫摩尔) 油酸钠盐 (M.W. = 304.45g/mol) 溶解于 60ml 去离子水中。

[0648] 将肽和脂肪酸钠盐溶液在搅拌下混合。为了使脂肪酸盐的形成和分离最大化,用 0.1M NaOH 将 pH 调至 7-8。温育 10 分钟后,在滤纸上通过真空过滤回收分散物。将滤饼用 100ml 去离子水冲洗,以除去任何未反应的肽和脂肪酸抗衡离子。将滤饼冷冻,并真空干燥两天,从而得到自由流动的白色粉末。

[0649] 表 2

[0650]

促生长素抑制素 - 脂肪酸盐	得到的理论产率 %
化合物 A 二 - 辛酸盐	77.56
化合物 A 二 - 壬酸盐	89.08
化合物 A 二 - 癸酸盐	79.94
化合物 A 二 - 月桂酸盐	71.05
化合物 A 二 - 肉豆蔻酸盐	68.86
化合物 A 二 - 油酸盐	83.69+3.90*
化合物 A 二 - 亚油酸盐	53.19

化合物 B 二-油酸盐	64.32+4.63*
-------------	-------------

[0651] *_n = 4

[0652] 3. 促生长素抑制素脂肪酸盐的表征

[0653] 将标准 HPLC 方法用于定性和定量分析所述油酸盐的化合物 A、化合物 B 和脂肪酸部分。在一分析中,使用 POROS® 灌注色谱 (perfusion chromatography™) 柱 (Perseptive Biosystems ;Framingham, MA, U. S. A.), 其具有如下两个流动相的梯度:

[0654] 表 3

[0655]

时间 (min)	流速 (ml/min)	%洗脱剂 A (0.1% (v/v)TFA 的乙腈溶液)	% 洗脱剂 B (0.1% (v/v) TFA 的 DI H ₂ O 溶液)
0.0	8	15	85
3.5	8	60	40
3.7	8	15	85

[0656] 根据二-脂肪酸盐的形成计算理论效价 (Potency)。例如,对于化合物 A,无水二-油酸盐应具有 65.99% (w/w) (即 $1096/[1096+(2 \times 282.47)]$) 的理论效价。表 4 显示利用所述 HPLC 方法得到的各盐的实际效价,在每一情况下,与二-盐的理论效价进行比较。

[0657] 表 4

[0658]

促生长素抑制素- 脂肪酸盐	HPLC 效价(w/w)	理论效价(w/w)
化合物 A 二-辛酸盐	69.29%	79.17%
化合物 A 二-壬酸盐	68.70%	77.59%
化合物 A 二-癸酸盐	63.53%	76.08%
化合物 A 二-月桂酸盐	60.29%	73.23%
化合物 A 二-肉豆蔻酸盐	65.98%	70.58%
化合物 A 二-油酸盐	59.47% + 5.89*	65.99%
化合物 A 二-亚油酸盐	53.19%	66.15%
化合物 B 二-油酸盐	55.96% + 1.30*	68.03%

[0659] *_n = 4

[0660] 在另一分析中,将大约 2mg 的促生长素抑制素-脂肪酸盐称重,并分散于 2ml 乙腈中;通过加入 2ml 0.1M 的三氟乙酸来实现溶解。还将所述混合物用于从脂肪酸抗衡离子离解肽游离碱。使用 Zorbax SB-C18 柱 (Hichrom Ltd., Reading, U. K.)。

[0661] 表 5

[0662]

时间(min)	流速 (ml/min)	% 洗脱剂 A (79/21/0.1 (v/v/v) H ₂ O/乙腈/TFA)	% 洗脱剂 B (39/61/0.1 (v/v/v) H ₂ O/乙腈/TFA)
0.0	1	100	0
20.0	1	100	0
35.0	1	0	100
40.0	1	100	0

[0663] 还测定脂肪酸肽盐的油酸成分的量 and 纯度。将大约 5mg 的各样品称重,并溶解于 2ml 乙腈和 2ml 0.1M 三氟乙酸中。使用 Inertsil ODS2 柱子 (Hichrom Ltd., Reading, U. K.) 和 204nm 的 UV 检测。使用流速 1.5ml/min 的 90/10 (v/v) 乙腈 /DI H₂O 等梯度洗脱;将油酸纯度计算为油酸峰所占总峰面积的百分数。表 6 显示通过所述方法得到的肽和油酸盐含量和纯度的平均值 (n = 4)。

[0664] 表 6

[0665]

二-油酸 盐	肽 纯度	肽含量	肽含量 (T*)	油酸盐 纯度	油酸盐 含量	油酸盐 含量 (T*)
化合物 A	99.33% (+ 0.11)	56.04% (+ 0.74)	65.99%	98.86% (+ 0.15)	43.79% (+ 1.86)	34.01%
化合物 B	99.40% (+ 0.21)	53.71% (+ 5.21)	68.03%	98.88% (+ 0.10)	49.22% (+ 3.11)	31.97%

[0666] (T*) = 理论上的

[0667] 通过将大约 10mg 的各盐溶解于 0.5ml 氘代二甲基亚砷中,来获得化合物 A 和化合物 B 的乙酸盐和油酸盐的 ¹H 核磁共振图谱;利用 400MHz NMR (Bruker, 苏黎士, 瑞士) 进行分析。

[0668] 通过将大约 10mg 的各盐溶解于 0.5ml 氘代二甲基亚砷中,来获得化合物 A 和化合物 B 的乙酸盐和油酸盐的 ¹³C 核磁共振图谱;利用 400MHz NMR (Bruker, 苏黎士, 瑞士) 进行分析。

[0669] 将化合物 A 和化合物 B 的乙酸盐和油酸盐的粉末样品与溴化钾混合,并利用漫反射红外光谱 (Thermo-Nicolet Ltd., 沃威克, U. K.) 分析。

[0670] 4. 促生长素抑制素脂肪酸盐的溶解度

[0671] 在去离子水、磷酸盐-缓冲盐水 (PBS; pH 7.4) 和正辛醇中测定化合物 A 和化合物 B 油酸盐的溶解度。通过将过量的各盐和 1ml 所选择的溶剂放到四个 4ml 密封的 HPLC 小瓶中进行分析。使样品在 37°C、震动条件下平衡 24 小时。然后,将四个分散体中的每个通过 0.2 μm 尼龙膜 (Pall Gelman, Ann Arbor, MI, U. S. A.) 过滤。HPLC 分析之前,将正辛醇样品用甲醇 1 : 100 稀释,并将 PBS 和去离子水样品在去离子水中 1 : 10 稀释。表 7 列出化合物 A 和化合物 B 油酸盐在去离子水、PBS 和正辛醇中的溶解度。

[0672] 表 7

[0673]

盐	溶解度(mg/ml)		
	DI H ₂ O	PBS	正辛醇
化合物 A 二-油酸盐	0.035	0.040	122.80
化合物 B 二-油酸盐	0.050	1.302	136.90

[0674] 5. 促生长素抑制素脂肪酸盐的分配性质

[0675] 测定所有促生长素抑制素-脂肪酸盐在正辛醇/去离子水或正辛醇/PBS(pH 7.4)中的分配系数。分配系数是化合物 A 或化合物 B 在正辛醇相中的浓度除以在水相或 PBS 相中的浓度。

[0676] 将精确称量的各盐的样品放于用包含可穿刺硅氧烷隔片的帽密封的 4ml HPLC 小瓶中,并溶解于 2ml 正辛醇中。将 2ml 去离子水或 PBS 加入到各样品中;将小瓶剧烈涡旋,并在 37℃、搅动条件下于 400rpm 的震荡培养箱中温育 24 小时。

[0677] 温育后,从各瓶中抽出两个样品。一旦各层完全分开,用注射器抽取水相或正辛醇相的样品。HPLC 分析之前,将各相的样品用去离子或甲醇适当稀释。表 8 和 9 分别显示辛醇/水或辛醇/PBS 的分配系数。

[0678] 表 8

[0679]

促生长素抑制素盐	O/W 系数(KOW)	Log KOW
化合物 A 二-乙酸盐	0.50	-0.301
化合物 A 二-辛酸盐	622.86	2.794
化合物 A 二-壬酸盐	528.50	2.723
化合物 A 二-癸酸盐	211.53	2.325
化合物 A 二-月桂酸盐	876.40	2.943
化合物 A 二-肉豆蔻酸盐	407.50	2.610
化合物 A 二-油酸盐	598.14	2.777
化合物 A 二-亚油酸盐	82.52	1.917
化合物 B 二-乙酸盐	0.01	-2.000
化合物 B 二-油酸盐	340.43	2.532

[0680] 表 9

[0681]

促生长素抑制素盐	O/PBS 系数 (KOPBS)	Log KOPBS
化合物 A 二-乙酸盐	2.25	0.352
化合物 A 二-辛酸盐	6.71	0.827
化合物 A 二-壬酸盐	6.47	0.811
化合物 A 二-癸酸盐	6.99	0.844
化合物 A 二-月桂酸盐	7.15	0.854
化合物 A 二-肉豆蔻酸盐	6.40	0.806
化合物 A 二-油酸盐	5.29	0.723
化合物 A 二-亚油酸盐	7.35	0.866
化合物 B 二-乙酸盐	0.01	-2.000
化合物 B 二-油酸盐	0.04	-1.398

[0682] 6. 体外渗透研究

[0683] 6.1 皮肤样品的制备

[0684] 将 6-8 周龄的雄性无毛小鼠（载有突变型 Hr 基因的 HRS 株小鼠 (hr^-/hr^-)）的腹部皮肤清除带有血管的任何皮下脂肪，同时保持有活力的表皮和 SC 的完整性。制备后，立即使用该离体皮肤，并且不贮存备用。

[0685] 从新处死的 4 个月龄的雌性家猪的侧腹移出有活力的表皮层。小心地刮净各动物的侧腹区域，并利用电动取皮机 (Robbins Instruments, Chatham, NJ, U. S. A.) 收集上面的 200 μ m 的皮肤 (Meyer, W. 等人, Curr. Prob. Dermatol., 7:39-52, 1978; de Jal6n 等人, J. Control. Rel., 75:191-197, 2001)。在用于体外渗透研究之前，将猪皮表皮样品在包裹于铝泊的 PBS- 浸湿的棉纸层间于 -18°C 冷冻至多两周。

[0686] 6.2 渗透研究

[0687] 将基于 Keshary-Chien 型扩散池并进行修改而定制有限剂量扩散池 (AGB Scientific, Dublin, Ireland, 图 1) 用于体外渗透研究。就在接收溶液中维持靶标皮肤表面体温以及还有其混合效能方面，认为所述类型的池优于 Franz 型池 (Keshary, P. R. 等人, Drug Develop. Ind. Pharm., 10:883-913, 1984)。

[0688] 将 3 ~ 5 个扩散池用于每个渗透试验，并且历经 48 小时完成检测。将各池依次连接至设定于 35°C （以模拟人皮肤表面温度）的恒温控制循环浴中。将各池放置于设定在确定搅拌速率 1,000rpm 的搅拌托盘上。各池提供的用于渗透的表面积是 3.14 cm^2 。

[0689] 从各渗透试验收集的数据包括：

[0690] 1) 48 小时内得到的平均最大流量 (J_{max}),

[0691] 2) 表征为历经 48 小时透皮递送至接收室的肽的总重量的总吸收,

[0692] 3) 可检测流量的滞后时间 (lag time), 其相当于经 HPLC 分析接收溶液, 未检测到肽的最后采样时间, 和

[0693] 4) 通过获得每单位面积蓄积流量对时间绘图的最佳拟合线的斜率, 来测定相当于 48- 小时的稳态流量 (McDaid, D. M. 等人, Int. J. Pharm., 133:71-83, 1996 描述的)。

[0694] 将新制无毛小鼠皮肤样品或者新制或新近解冻的猪皮肤样品固定在扩散池上, SC 在最顶层, 并与供体系统接触。将橡皮或塑料环放置在皮肤样品的顶部, 以将其固定。将扩散池顶部、皮肤和橡皮环的组合利用带螺纹的盖安全固定在一起。将记录体积的接收溶液加入到接收室, 并维持于 35℃。接收溶液是 60/40 (v/v) PBS/ 丙二醇 (pH 7.1)。丙二醇部分用于提高促生长素抑制素 - 脂肪酸盐的溶解度。Morgan 等人 (J. Pharm. Sci., 87: 1213-1218, 1998) 报道的先前工作已表明 50/50 水 / 丙二醇接收溶液对无毛小鼠和猪皮肤的屏障完整性无损害作用。

[0695] 使接收溶液在 35℃ 平衡 30 分钟。通过将含有大约 5mg 游离碱肽的 DMSO 供体溶液施用至皮肤表面, 随后用石蜡膜 (Parafilm®) 密封供体室来启动试验。使用窄孔皮下注射针经取样孔, 从接收室抽取 1ml 样品; 在各采样时间, 将等体积的无药接收溶液立即加回到接收室。经 HPLC 分析样品。

[0696] 接收溶液中肽含量的 HPLC 测定以及所用皮肤的已知表面积 (3.14cm²) 使得能够计算各时间点的透皮流量 (单位: $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)。图 2 的组 1 和 2 显示得到的化合物 A 和化合物 B 油酸盐的 DMSO 溶液的流量曲线, 其远远超过化合物 A 的肉豆蔻酸盐、辛酸盐、癸酸盐、亚油酸盐、壬酸盐、乙酸盐和月桂酸盐以及化合物 B 的乙酸盐的 DMSO 溶液的流量曲线。

[0697] 7. 制剂作用

[0698] 7.1 药物浓度

[0699] 利用每 ml 4.9mg 和 8.9mg 游离碱肽的化合物 A 油酸盐 DMSO 溶液, 通过无毛小鼠皮肤观察供体药物浓度的作用。图 3 显示所得到的流量曲线的叠加。表 10 显示从化合物 A 油酸盐的 DMSO 溶液穿过无毛小鼠皮肤的体外流量数据得到的参数比较。 R^2 值表示 J_{ss} 线性回归分析的拟合优度。

[0700] 表 10

[0701]

游离碱化合物 A 在 DMSO 中 的浓度	滞后时间 (hr)	Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	总 吸 收 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)
4.9 mg/ml	1.0	19.887	2.858 ($r^2=0.861$)	448.52
8.9 mg/ml	0.5	24.942	3.342 ($r^2=0.818$)	522.82

[0702] 对于各浓度的受试类似物, 测定无毛小鼠皮肤样品的上面 SC 和下面真皮层中存在的肽的量。为了测定 SC 中的类似物浓度, 擦拭净皮肤样品上的供体溶液、轻轻拍干, 并用 Sellotape® 粘刮 20 次, 每次粘刮利用一新片。将 20 片 Sellotape® 汇集于 50ml 离心管中, 并加入 10ml 的 50/50 (v/v) 乙腈 / 0.1M TFA。将样品在 20,000rpm 均化 5 分钟, 并随后过滤。利用 HPLC 测定肽含量。为了测定真皮层中的肽含量, 将剩余的皮肤样品切成小块, 按照所述匀质化和分析。

[0703] 下表 11 显示两试验在上面和下面皮肤层中得到的总施用剂量的百分数。对于较高的剂量, 在上面的 SC 皮肤层中检测到大量的肽。基于所述结果, 将 ~ 5mg/ml 的供体浓度

用于随后的实验中。

[0704] 表 11

[0705]

游离碱化合物 A 的 DMSO 中的重 量	上面皮肤层中 的 Wt.%	下面皮肤层中 的 Wt.%	递送的 Wt. %
4.9 mg	20.22%	7.63%	9.23%
8.9 mg	49.93%	1.09%	5.84%

[0706] 7.2 溶剂和渗透促进剂

[0707] 一旦根据 DMSO 溶液中的体外渗透选择先导候选物促生长素抑制素 - 脂肪酸盐, 评价不同溶剂和渗透促进剂对渗透的作用。对于所有实验, 供体溶液浓度相当于 5mg/ml 游离碱肽, 并且使用前将所有供体溶液在 37°C 平衡 1 小时。利用无毛小鼠皮肤和猪皮肤屏障进行这些试验。

[0708] 测试溶剂是单独的以及去离子水组合的丙二醇和乙醇。研究的化学渗透促进剂是脂肪酸油酸、萜 1,8-桉树脑、表面活性剂十二烷基硫酸钠和脂肪醇癸醇和十二烷醇。

[0709] 7.2.1 供体溶剂

[0710] 对于两种肽, 都利用上述的体外无毛小鼠模型评价利用 DMSO、丙二醇和含水乙醇作为供体溶剂的作用。

[0711] 图 4 的组 1 显示大约 5mg/ml 游离碱肽浓度的化合物 A 油酸盐的 DMSO、丙二醇或 55/45(v/v) 乙醇 / 水溶液得到的流量曲线。图 4 的组 2 显示大约 5mg/ml 游离碱肽浓度的化合物 B 油酸盐的 DMSO 或 55/45(v/v) 乙醇 / 水溶液得到的流量曲线。将从所述曲线得到的参数包括于表 12 中。 R^2 值表示 Jss 线性回归分析的拟合优度。

[0712] 表 12

[0713]

供体溶剂	化合物 A 油酸盐			化合物 B 油酸盐	
	DMSO	55/45 EtOH/ H ₂ O	丙二醇	DMSO	55/45 EtOH/ H ₂ O
滞后时间 (hr)	1	2	24	1	1
Jmax	19.887	11.343	0.366	21.407	32.902

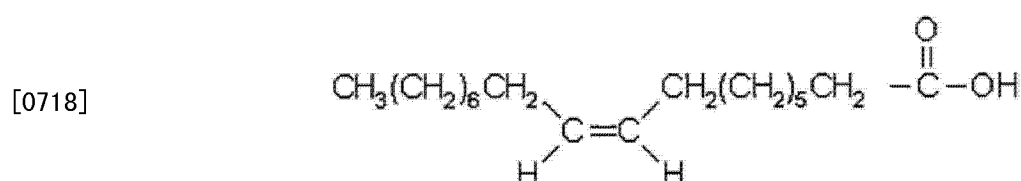
[0714]

($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)					
Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	2.858 ($r^2 = 0.861$)	5.871 ($r^2 = 0.905$)	0.318 ($r^2 = 0.760$)	5.158 ($r^2 = 0.954$)	20.264 ($r^2 = 0.948$)
总 吸 收 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	448.52	770.02	55.17	814.86	2,750.01

[0715] 7.2.2 渗透促进剂

[0716] 对于两种肽,利用上述的体外无毛小鼠模型评价渗透促进剂油酸、十二烷基硫酸钠、1,8-桉树脑癸醇(C_{10})或十二烷醇(C_{12})对透皮渗透的作用。

[0717] 油酸



[0719] 图5显示1% (v/v) 游离油酸作为透皮促进剂对化合物A乙酸盐的DMSO溶液组成的供体溶液的作用。表13显示无油酸的化合物A乙酸盐的DMSO溶液和化合物A油酸盐的DMSO溶液的衍生参数。 R^2 值表示Jss线性回归分析的拟合优度。油酸的应用明显引起D-2-Nal-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂乙酸盐流量的增加。

[0720] 表13

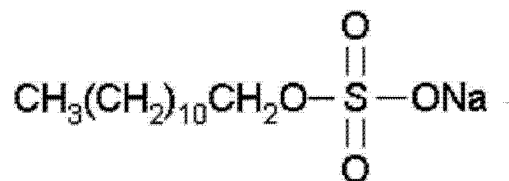
[0721]

供体溶液	滞 后 时 间 (hr)	Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	总 吸 收 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)
5.2mg/ml 化合物A 乙酸盐的 DMSO 溶液	29.5	0.320	0.240 ($r^2=0.561$)	48.08
4.3mg/ml 化合物A 乙酸盐的 DMSO 溶液+1% (v/v) 油 酸	0.0	53.576	1.873 ($r^2=0.698$)	387.78
4.9 mg/ml 化合物 A 油酸盐的 DMSO 溶液	1.0	19.887	2.858 ($r^2=0.861$)	448.52

[0722]

[0723] 十二烷基硫酸钠

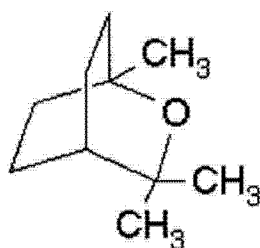
[0724]



[0725] 评价另一个良好鉴定的 CPE 十二烷基硫酸钠 (SLS) 对体外研究通过无毛小鼠皮肤的 [4-(2-羟基乙基)]-1-哌嗪基乙酰基-D-Phe-c(Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Abu-Cys)-Thr-NH₂ 油酸盐流量的作用。所用的供体溶剂是 55/45(v/v) 乙醇 / 水。将 SLS 以 0.5% (v/v) 的浓度使用, 认为该浓度接近于不引起显著的皮肤损伤情况下可用的最大值 (Patil, S. 等人, J. Pharm. Sci., 84:1240-1244, 1995)。图 6 显示有和无 SLS 促进剂的流量曲线比较。

[0726] 1,8-桉树脑

[0727]



[0728] 利用由 55/40/5(v/v/v) 乙醇 / 水 / 桉树脑组成的供体溶液评价化合物 A 和化合物 B 油酸盐透过无毛小鼠皮肤和取皮的猪表皮的体外透皮流量。图 7 的组 1 显示有或无桉树脑的供体溶液中, 两种盐透过无毛小鼠皮肤的流量曲线, 图 7 的组 2 比较得到的含有桉树脑的供体溶液透过无毛小鼠皮肤和猪表皮的流量。

[0729] 将衍生自这些曲线的参数列于表 14 和 15 中。R² 值表示 J_{ss} 线性回归分析的拟合优度。可发现: 桉树脑用作渗透促进剂的应用不改变流量曲线的形状, 也不引起滞后时间的降低。然而, 对于化合物 A 和化合物 B 的油酸盐, 由于该促进剂, 具有明显的流量增加。对于化合物 A 油酸盐, 历经 48 小时, 透过无毛小鼠皮肤的总肽流量增加 7.19%; 而对于化合物 B 油酸盐, 增加是 19.26%。

[0730] 表 14

[0731]

	无毛小鼠皮肤		猪表皮
供体溶剂	55% EtOH 45% 水	55% EtOH 40% 水 5% 桉树脑	55% EtOH 40% 水 5% 桉树脑
滞后时间 (hr)	2	2	1
Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	11.343	14.100	9.019
Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.871 ($r^2 = 0.905$)	6.359 ($r^2 = 0.880$)	1.407 ($r^2 = 0.945$)
总吸收 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	770.02	825.35	231.09

[0732] 表 15

[0733]

	无毛小鼠皮肤		猪表皮
供体溶剂	55% EtOH 45% 水	55% EtOH 40% 水 5% 桉树脑	55% EtOH 40% 水 5% 桉树脑
滞后时间 (hr)	1	1	1
Jmax ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	32.902	39.838	9.224
Jss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	20.264 ($r^2 = 0.948$)	24.075 ($r^2 = 0.951$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)
总吸收 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	2,750.01	3,279.62	814.44

[0734] 脂肪醇

[0735] $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OH}$ $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{OH}$

[0736] 癸醇（正癸醇） 十二烷醇（月桂醇）

[0737] 测试脂肪醇对化合物 B 油酸盐透过猪表皮的体外透皮流量的作用；将癸醇和十二烷醇以 15% 包括于含有 80% 丙二醇和 5% 桉树脑的供体溶媒中。图 8 显示与用 55/40/5 (v/v/v) 乙醇 / 水 / 桉树脑相比，丙二醇 / 脂肪醇溶媒得到的流量曲线。将衍生的参数列于下表 6 中。

[0738] 表 16

[0739]

供体溶媒	55%EtOH 40%水 5% 桉树脑	80% 丙二醇 15%癸醇 5%桉树脑	80% 丙二醇 15% 十二烷醇 5% 桉树脑
滞后时间 (hr)	1	3.5	5
J _{max} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	9.224	6.085	3.983
J _{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)	4.539 ($r^2 = 0.671$)	3.335 ($r^2 = 0.780$)
总 吸 收 ($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	814.44	917.18	600.35

[0740] 如文中所示的,并且如技术人员应该知道和理解的,对于透皮递送,一些溶剂和促进剂是可用的,并且透皮递送系统研制期间测试各种组合。技术人员还应该知道溶剂和促进剂的不同组合可产生相似的透皮流量曲线。基于该研究的工作,但是绝不限限制溶媒、溶剂、促进剂和制剂及递送方法的其他组合,选择 55/40/5(v/v/v) 乙醇 / 水 / 桉树脑溶媒用于进一步研究。用该溶媒,化合物 A 和化合物 B 的油酸盐透过猪表皮的稳态流量值分别是 1.407 和 5.552 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 。利用 20 cm^2 的贴剂面积,估计这相当于每日全身递送大约 0.675mg 化合物 A 或大约 2.665mg 化合物 B 透过人皮肤。

[0741] 7.3 其他制剂作用

[0742] 技术人员还应该知道和理解在透皮递送制剂制备中可以考虑其他参数。例如,溶媒 pH、制剂粘度和贴剂设计可以并将影响透皮渗透。

[0743] 7.3.1 供体溶媒 pH

[0744] 在中性 pH 或接近中性的 pH 制备文中所述的供体溶媒;该 pH 接近合成和分离的脂肪酸盐的 pH。因为所述工作关注脂肪酸盐,中性 pH 是优选的,以维持分子配对。如 Fini 等人所述的 (Int. J. Pharm., 187:163-173, 1999), 不利的 pH 条件可引起盐 / 离子对的离解,致使有利于提高透皮流量的许多性质例如亲油性的丧失。表 17 显示对所选溶媒测量的 pH 值;pH 测量之前,将化合物 B 油酸盐以大约 5mg/ml (基于游离碱肽) 溶解于所有溶媒中。这些值表明在各种溶媒中溶解后,肽保持脂肪酸盐形式。由于形成游离油酸 (本身是强效渗透促进剂),显著的离解将会引起流量曲线的扭曲。

[0745] 表 17

[0746]

供体溶媒	pH
55% EtOH 40% H ₂ O 5% 1,8-桉树脑	6.89
80%丙二醇 15% 癸醇 5% 1,8-桉树脑	7.08
80%丙二醇 15%十二烷醇 5% 1,8-桉树脑	7.56

[0747] 7.3.2 供体溶媒粘度

[0748] 还可改变溶媒粘度,以便使挥发性溶媒成分例如乙醇的挥发最小化,并提高透皮渗透。各种溶媒制剂有助于贴剂装配,并减少供体溶液的损失或泄漏。增粘剂例如羟丙基纤维素的选择和测试是本领域技术人员众所周知的。其他增粘剂包括但不限于丙烯酸酯/C10-30 烷基丙烯酸酯交聚物(例如 Pemulen TR-1、Pemulen TR-2、Carbopol 1342、Carbopol 1382 和 Carbopol ETD 2020)或者纤维素衍生物聚合物(例如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、硝基纤维素、纤维素硫酸钠、羧甲基纤维素钠、结晶纤维素、纤维素粉及其混合物)。

[0749] 8. 贴剂设计

[0750] 技术人员将知道和理解:贴剂设计和材料的变化可以并将影响透皮渗透。用于文中所述的体内试验的贴剂设计包括膜控制或基质扩散控制装置。

[0751] 膜控制装置要求制剂穿透微孔膜和粘附层。利用体外方法学,就穿过覆盖有聚丙烯微孔膜的猪表皮测试含有 5mg/ml 化合物 B 油酸盐的 55/40/5(v/v/v) 乙醇/水/桉树脑溶媒。用 5% (w/v) 370,000g/mol 羟丙基纤维素(HPC) 增加溶媒粘度。图 9 显示得到的流量曲线,而表 18 将衍生的参数与无微孔聚丙烯膜的同等非增粘溶媒得到的参数进行比较。

[0752] 表 18

[0753]

供体溶媒	55/45/5 EtOH/ 水/桉树脑	55/45/5 EtOH/水/桉树脑 + 5% (w/v) HPC
微孔聚丙烯	无	有
滞后时间 (hr)	1	1
J _{max} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	9.224	4.200
J _{ss} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	5.552 ($r^2 = 0.990$)	0.309 ($r^2 = 0.512$)
总吸收($\mu\text{g}/48\text{hr}$)	814.44	56.89

[0754] 9. 体内渗透研究

[0755] 各体内研究涉及 4-6 周龄和体重大约 10Kg 的雌性刚断奶家猪的使用。将动物单独圈养,并根据良好实验动物健康原则维持。

[0756] 9.1 透皮贴剂或软膏的制备

[0757] 制备基质扩散-控制型贴剂,并将其用于促生长素抑制素脂肪酸盐的递送。背衬膜是受热密封型聚脂膜,并利用泡沫带来提供 1cm 厚的贮库(都来自 3M Health Care, St. Paul, MN, U. S. A.)。形成 1cm 宽(A 型)或 1.5cm 宽(B 型)边缘环绕的 4cm 直径的中心圆形贮存所(depot)。将增粘的聚异丁烯基底压力敏感型粘合剂的环(25 μ m 厚, Adhesives Research Inc., Limerick, Ireland)粘附至泡沫边缘环。

[0758] 还体内测试化合物 A 和化合物 B 油酸盐的软膏。观察 4 种软膏基质:聚乙二醇软膏 BP、羊毛脂醇软膏 BP、Plastibase 软膏和乳化软膏 BP(Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, Trinity College Dublin, 爱尔兰)。

[0759] 将盐以 20mg 游离碱/ml 溶解于 0.2ml 乙醇和 0.05ml 1,8-桉树脑中,并将 0.25ml 促生长素抑制素脂肪酸盐溶液抽取到 1ml 注射器中。将软膏基质加热至大约 40℃,并随后将 0.75ml 各基质抽吸到已含有 0.25ml 促生长素抑制素脂肪酸盐溶液的注射器中;立即将注射器封盖,并通过涡旋混合。因此,各注射器含有 1ml 软膏,所述软膏包含在 75%软膏基质、20%乙醇和 5% 1,8-桉树脑中的 5mg 化合物 A 或化合物 B(作为油酸盐)。将所有剂量贮存于 4℃的注射器中,直到使用。

[0760] 9.2 贴剂或软膏的施用

[0761] 在所有实验中,将透皮贴剂或软膏施用至刚断奶猪的修刮过的肋腹。

[0762] 当使用基质贴剂 A 型时,将含有 5mg/ml 为油酸盐的化合物 A 或化合物 B(在用 2.5% (w/v) HPC 胶化的 95/5 (v/v) 乙醇/桉树脑中)的 1ml 供体溶液施用至置于贴剂中央贮存所的脱脂棉中,除去粘合剂释放衬垫,并将装置牢固地压到修刮过的区域上。然后将粘附绷带(Lohmann, Neuwied, 德国)置于整个贴剂上,以使移动最小化。当使用基质贴剂 B 型时,将 1ml 供体溶液直接施用至置于贴剂中央贮存所的不渗透背衬膜上,除去粘合剂释放衬垫,并将装置牢固地压到修刮过的区域上。然后,将粘附绷带(Lohmann, Neuwied, 德国)置于整个贴剂上,以使移动最小化。供体溶液直接与大于 12.56cm² 表面积的皮肤接触。

[0763] 对于软膏形式的促生长素抑制素类似物脂肪酸盐的直接使用,将 4cm 直径的环标记于各只猪修刮过的肋腹面,将 1ml 的各软膏样品置于标记的区域并利用带手套的手指将其平整地铺在整个区域。然后,利用聚脂背衬膜(3M Health Care, St. Paul, MN, U. S. A.)将所述部位封闭,通过粘附绷带(Lohmann, Neuwied, 德国)固定其位置。

[0764] 9.3 取样和分析

[0765] 因为真皮层是血管化的组织,通常认为一旦药物穿过表皮-真皮接合处,则其一直是“透皮递送的”。贴剂或软膏施用后,在大约 6、24、48 和 72 小时,从各只刚断奶的猪采集血液样品。在每个采样时间点,从颈静脉抽取大约 1ml 血液,置于含有 0.1ml 用于预防血液凝固的肝素(Heparin(Mucous) Injection BP, Leo Laboratories Ltd., 都柏林, 爱尔兰)的 2ml 无菌注射器中。在 3,000rpm 离心 5 分钟后,从各血液样品中分离血浆并在分析前贮存于 -18℃。

[0766] 9.3.1 放射免疫分析法

[0767] 对于化合物 A 和化合物 B 的乙酸盐肽,制备涵盖 9.8-62.5pg/ml 浓度范围的校准

曲线。用于稀释标准品和血浆测试样品的 RIA 缓冲液是 100mM 磷酸钾缓冲液, pH 7.4, 其含有 0.2% (w/v) BSA、0.9% (w/v) NaCl、0.01% 叠氮化钠和 0.1% Triton X-100。将血浆样品用 RIA 缓冲液适当稀释, 以便放射性读数落入校准曲线的最佳部分。

[0768] 将每个标准品和每个样品的双份 50 μ l 等分样品放置于单独的 γ 计数管 (Sarstedt, Nümbrecht, 德国) 中。向每个管中加入 100 μ l RIA 缓冲液, 随后加入 100 μ l 碘化的肽溶液 (相应于大约 10,000cpm/管) 和 100 μ l 1:700 稀释的抗体血清。一式 3 份地制备用于测量非特异性 (NS) 结合、最大结合 (B0) 和总活性 (TA) 的对照管。NS 和 TA 样品缺乏抗体血清, 并且 B0 样品缺乏碘化的肽。将所有管在 4°C 温育 48 小时。

[0769] 在温育期末, 通过用 1ml 1-丙醇在 0-4°C 温度范围沉淀, 来分离游离部分 (^{125}I 肽) 和结合部分 (^{125}I 肽-抗体复合物)。通过在 3,000rpm 离心 30 分钟, 并倒出上清液来分离沉淀物。然后, 在 γ 计数器 (Packard Bioscience Company, Meriden, CT, U.S.A.) 上读取相应于结合部分的残留物的放射性。

[0770] 因为 RIA 原理是碘化的和非碘化的肽之间占据抗体结合位点的竞争, 结合的碘化的肽数量 (即残留物的放射性) 是与血浆或标准样品中存在的非碘化的肽数量成反比的。减去 NS 结合后, 相对于最大 B0 结合, 将各时间点的响应标准化。通过平均各一式两份的标准品或样品的记数、减去平均的非特异性结合计数 (NS), 并将这些校正的计数除以校正的 B0 计数, 来测定结合的百分数。图 11 的组 1 和组 2 显示贴剂递送后得到的化合物 B 血浆曲线, 而图 12A、12B、12C 和 12D 显示软膏递送后得到的化合物 B 血浆曲线。表 19 显示从所有体内实验得到的药代动力学数据。AUC 指通过梯形法则计算的血浆浓度-时间曲线下面积。

[0771] 表 19

IVV 实验	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng/ml)/hr
化合物 B 贴剂 A	0.185	4.00	10.30
化合物 B 贴剂 B	0.671	73.00	11.70
[0772] 化合物 A 贴剂 B	1.191	5.00	65.30
化合物 B 羊毛脂醇软膏	0.618	29.75	30.40
化合物 B Plastibase	1.029	54.00	48.60
化合物 B 乳化软膏	0.437	5.25	16.90
化合物 B 聚乙二醇软膏	0.837	5.25	26.20

[0773] 实验末, A 型贴剂的观察显示所有贴剂至少部分从猪皮肤剥离。这导致基于乙醇的供体溶媒的挥发; 如此, 制剂可能仅在实验开始时相对短的时间内是一直与皮肤接触的。然而, 明显的是, 通过透皮贴剂系统, 促生长素抑制素类似物的油酸盐脂肪酸盐能够穿过皮肤, 并递送至宿主的循环系统。

[0774] 10. 统计学分析

[0775] 使用标准统计学分析工具分析数据。技术人员将知道和识别特别是对于一套研究

条件,哪种分析工具是最适合分析渗透数据的。通过线性回归分析转移的脂肪酸肽盐的蓄积量对时间的原始数据;得到每个实验的最佳拟合线,具有通过参数 r^2 描述的该线的拟合优度,其中:

$$[0776] \quad r = S_{xy} / \sqrt{S_{xx} \cdot S_{yy}} \quad \text{Eqn. 10.1}$$

$$[0777] \quad r^2 = r \times r$$

[0778] 据此

$$[0779] \quad S_{xy} = \sum xy - (\sum x \cdot \sum y / n) \quad \text{Eqn. 10.2}$$

$$[0780] \quad S_{xx} = \sum x^2 - (\sum x^2 / n) \quad \text{Eqn. 10.3}$$

$$[0781] \quad S_{yy} = \sum y^2 - (\sum y^2 / n) \quad \text{Eqn. 10.4}$$

[0782] 当比较多套数据时,使用 95% 显著水平的标准 2 样品 t 检验。当 p 值是 < 0.05 时,判断数据是显著不同的。所引证的平均值和标准偏差(利用 $n-1$) 是正常实施中使用的那些。当比较两套数据时,假设数据遵照真实平均数的正常分布。在数据分布不是正态的情况下,可以使用非线性回归。

[0783] 存在一些用于预测人体中透皮递送得到的药物血浆水平的基本方程式。为了利用这些方程式,需要研究所关注药物的基本药代动力学参数。Chassard 等人(J. Endocrinol. Invest. 20 (Supp. to no. 7):30-32, 1997) 报道化合物 A 的药代动力学, 7、21 和 42 $\mu\text{g/Kg}$ 静脉注射输入到健康人体志愿者 ($n = 12$) 后,得到表 20 中所示的值。

[0784] 表 20

[0785]

参数	单位	7 $\mu\text{g/Kg}$	21 $\mu\text{g/Kg}$	42 $\mu\text{g/Kg}$
$t_{1/2}$	hr	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.6 ± 0.3
AUC	(ng/ml)/hr	21.2 ± 4.1	74.3 ± 13.7	180.6 ± 46.6
MRT 输注	hr	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2
CL	(ml/hr)/Kg	341 ± 62	292 ± 58	249 ± 72
V_{ss}	ml/Kg	194 ± 41	186 ± 44	187 ± 49
K_{el}	hr^{-1}	0.87 ± 0.11	0.69 ± 0.07	0.43 ± 0.09

[0786] 测定的消除半衰期 ($t_{1/2}$)、曲线下面积值 (AUC)、平均滞留时间 (MRT)、血浆清除率 (CL)、清除速率常数 (K_{el}) 和稳态条件下的分布容积 (V_{ss}) 的值确定所研究的给药剂量 (7-42 $\mu\text{g/Kg}$) 范围内 D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ 的非线性行为。将 21 $\mu\text{g/Kg}$ 的中间剂量得到的值用于测定人体中实现 Lee 等人 (Res. Comm. Mol. Path. Pharmacol., 85, 337-346, 1994) 在研究褪黑激素中所列的治疗血浆水平需要的必需输入速率,即稳态流量。从 V_{ss} 值确定 V_d 值,通过乘以 70Kg 对于个体体重标准化,得到 13,020ml 值。按照 Chatterjee 等人 (Pharm. Res., 14:1058-1065, 1997) 所述,可将下面的方程式用于预测需要的递送速率,假设透皮递送可以按照静脉输注处理:

[0787] $K_0 = C_{\text{pss}} \cdot K_{\text{el}} \cdot V_d$ Eqn. 10.5

[0788] 其中, K_0 是实现治疗稳态血浆浓度 (C_{pss}) 需要的零级递送速率。对于具有需要的 $C_{\text{pss}} = 1\text{ng/ml}$ 的化合物 A, 需要的输入速率是 $0.001\text{ }\mu\text{g/ml} \times 0.69\text{hr}^{-1} \times 13,020\text{ml}$ 或 $8.98\text{ }\mu\text{g/hr}$ 。因此, 对于 20cm^2 的皮肤面积, 需要的稳态透皮流量将是 $0.45\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 。假定化合物 B 的 0.5ng/ml 的治疗血浆水平, 并利用相关的化合物 A 参数, 对于 20cm^2 的皮肤面积, 计算需要的稳态流量 $0.23\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 。

[0789] Howes 等人列出透皮施用后评价人血浆水平的其他方法 (ATLA, 24:81-106, 1996), 并且其是基于质量平衡方法, 其中认为药物的输入和输出量是相等的。对于透皮系统, 重写“输入=输出”得出:

[0790] $A \times K_p \times C_{\text{appl}} = \text{CL} \times C_p$ Eqn. 10.6

[0791] 其中, A 是施用面积, K_p 是药物透过皮肤的渗透系数, C_{appl} 是施用浓度, CL 是血浆清除率, 并且 C_p 是药物的稳态血浆浓度。重排方程式以评价 C_p , 得出:

[0792]
$$C_p = \frac{A \cdot K_p \cdot C_{\text{appl}}}{\text{CL}}$$
 Eqn. 10.7

[0793] 插入 20cm^2 的“A”值, 5mg/cm^3 的“ C_{appl} ”值和对于 70Kg 人已知的 D-2-Nal-c (Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys)-Thr-NH₂ 的 CL 值 ($292(\text{ml/hr})/\text{Kg} \times 70\text{Kg} = 20,440\text{cm}^3/\text{hr}$), 得到:

[0794] $C_p = 4.89 \times 10^{-3} (\text{mg/hr/cm}^2) K_p$ Eqn. 10.8

[0795] 基于所研究药物的亲油性和分子量测定 K_p 的一些方法是可获得的。Potts 和 Guy (Pharm. Res., 9:663-669, 1992) 发现下述关系:

[0796] $\log K_p (\text{cm/hr}) = -2.7 + 0.71 \log \text{KOW} - 0.0061 \text{MW}$ Eqn. 10.9

[0797] 而 Morimoto 等人 (1992) 发现:

[0798] $K_p (\text{cm/s}) = 1.17 \times 10^{-7} \text{KOW}^{0.751} + 2.73 \times 10^{-8}$ Eqn. 10.10

[0799] Hewitt 等人描述利用体外数据计算 K_p 的另一个方法 (透皮吸收中, 局部用双氯酚洗剂在人皮肤的体外皮肤处理: 多剂量疗法的效果 (In vitro cutaneous disposition of a topical dichlorophen lotion in human skin: Effect of a multidose regimen, in Percutaneous Absorption), Brnaugh, R. L. 和 Maibach, H. I. (编), Marcel Dekker Inc., 纽约, 1999):

[0800] $K_p (\text{cm/h}) = \text{吸收} (\mu\text{g}) / [\text{面积} \times \text{浓度} (\mu\text{g/cm}^2) \times \text{时间}]$ Eqn. 10.11

[0801] 利用化合物 B 二-油酸盐的 MW 值 ($1,767\text{g/mol}$) 及其先前测定的 KOW 值 (340.43), 利用 Eqns. 10.9 和 10.10 计算 K_p 值。此外, 对于最佳供体溶媒, 利用透过猪表皮得到的体外吸收值, 将 Eqn. 10.11 用于预测 K_p 。表 21 显示利用所有 3 种方程式得到的不同 K_p 值。

[0802] 表 21

[0803]

方程式	得到的 K_p 值 (cm/hr)
10.9	2.085×10^{-12}
10.10	3.348×10^{-2}

10. 11	3.476×10^{-4}
--------	------------------------

[0804] 主要基于小的水溶药物的数据衍生得到方程式 10. 9 和 10. 10。因此,采用的更相关的值是衍生自 Eqn. 10. 11 的值。回到 Eqn. 10. 8,这给出 $C_p = (4.89 \times 10^{-3})(3.476 \times 10^{-4})$ mg/cm³ 或者 1.6998×10^{-6} mg/ml 或 1.6998ng/ml 的稳态血浆水平。

[0001]

序列表

<110> 益普生制造爱尔兰有限公司
在都柏林附近的神圣而不可分割的三位一体的伊丽莎白女王学院的教务长, 研究员和
学者

<120> 肽的透皮给药

<130> 109IE-PCT2

<150> IE 2010/0174

<151> 2010-03-25

<160> 41

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的抗造血肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> 用 CH₃-CO 修饰的

<400> 1

Ser Asp Lys Pro

1

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的铃蟾肽的肽类似物

[0002]

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)

<223> Glu 是 H-pGlu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14).. (14)

<223> 酰胺化

<400> 2

Glu Gln Ser Leu Gly Asn Gln Trp Ala Arg Gly His Phe Met
1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的铃蟾肽的肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (10).. (10)

<223> 酰胺化

<400> 3

Gly Asn Gln Trp Ala Arg Gly His Phe Met
1 5 10

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0003]

<223> 合成的趋化因子肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (11)

<223> 环状的

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11).. (11)

<223> 酰胺化

<400> 4

Cys Leu Asp Pro Lys Gln Lys Trp Ile Gln Cys

1

5

10

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的趋化因子肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (5)

<223> 环状的

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5).. (5)

<223> 酰胺化

<400> 5

[0004]

Cys Trp Ile Gln Cys
1 5

<210> 6

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的趋化因子肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (6)

<223> 环状的

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6).. (6)

<223> 酰胺化

<400> 6

Gly Lys Trp Ile Gln Glu
1 5

<210> 7

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的肽生长素释放肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸

[0005]

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3).. (3)

<223> 用 NH-己基修饰的

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28).. (28)

<223> 酰胺化

<400> 7

Gly Xaa Glu Phe Leu Ser Pro Glu His Gln Arg Val Gln Gln Arg Lys

1 5 10 15

Glu Ser Lys Lys Pro Pro Ala Lys Leu Gln Pro Arg

20 25

<210> 8

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 生长素释放肽的合成的肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = Aib (alpha-氨基异丁酸)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29).. (29)

<223> Xaa = Aib (alpha-氨基异丁酸)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30).. (30)

<223> 酰胺化

[0006]

<400> 8

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg
20 25 30

<210> 9

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 生长素释放肽的合成的肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29).. (29)

<223> Xaa = Aib (alpha-氨基异丁酸)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30).. (30)

<223> 酰胺化

<400> 9

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg
20 25 30

<210> 10

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

[0007]

<220>

<223> 生长素释放肽的合成的肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = Aib (alpha-氨基异丁酸)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29).. (29)

<223> Xaa = Aib (alpha-氨基异丁酸)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30).. (30)

<223> 酰胺化

<400> 10

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Xaa Arg

20

25

30

<210> 11

<211> 34

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 甲状旁腺激素释放激素的合成的肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29).. (29)

<223> Xaa = Aib (alpha-氨基异丁酸)

<220>

[0008]

<221> MOD_RES

<222> (34).. (34)

<223> 酰胺化

<400> 11

Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln

1 5 10 15

Asp Leu Arg Arg Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Xaa Lys Leu His

20 25 30

Thr Ala

<210> 12

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 神经肽 Y 的合成的肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)

<223> Gly 反向连接至肽并被喜树碱部分修饰

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = 琥珀酰(Suc)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (17).. (17)

<223> Xaa = 正亮氨酸 (Nle)

<220>

<221> MOD_RES

[0009]

<222> (38).. (38)

<223> 酰胺化

<400> 12

Gly Xaa Tyr Pro Ser Lys Pro Asp Asn Pro Gly Glu Asp Ala Pro Ala
1 5 10 15

Xaa Asp Met Ala Arg Tyr Tyr Ser Ala Leu Arg His Tyr Ile Asn Leu
20 25 30

Ile Thr Arg Pro Arg Tyr
35

<210> 13

<211> 43

<212> PRT

<213> 人类

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (23)

<223> 环状的

<400> 13

Cys His Ser Arg Ser Ala Asp Val Asp Ser Leu Ser Glu Ser Ser Pro
1 5 10 15

Asn Ser Ser Pro Gly Pro Cys Pro Glu Lys Ala Pro Pro Pro Gln Lys
20 25 30

Pro Ser His Glu Gly Ser Tyr Leu Leu Gln Pro
35 40

<210> 14

<211> 8

[0010]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的硬骨鱼紧张肽 II 肽类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (7)

<223> 环键

<400> 14

Asp Cys Phe Trp Lys Tyr Cys Val

1 5

<210> 15

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14).. (14)

<223> Xaa = 正亮氨酸 (Nle)

<400> 15

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys

1 5 10 15

[0011]

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
35 40

<210> 16
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41).. (41)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<400> 16

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln
35 40

<210> 17
<211> 42
<212> PRT

[0012]

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (40).. (40)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<400> 17

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln
35 40

<210> 18

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

[0013]

<400> 18

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
35 40

<210> 19

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<400> 19

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Asn
35 40

<210> 20

<211> 43

[0014]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13).. (13)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43).. (43)

<223> 酰胺化

<400> 20

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Asp
35 40

<210> 21

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13).. (13)

[0015]

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14).. (14)

<223> Xaa = 正亮氨酸(Nle)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (40).. (40)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<400> 21

Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Xaa	Asp	Lys
1				5				10						15	

Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys
			20					25					30		

Lys	Asn	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Xaa	Thr	Gln
		35					40		

<210> 22

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13).. (13)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (40).. (40)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

[0016]

<400> 22

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Xaa Thr Gln
35 40

<210> 23

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14).. (14)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<400> 23

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

[0017]

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
35 40

<210> 24

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的合成类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 在 3 位氯化的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa = 正亮氨酸(Nle)

<400> 24

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

[0018]

35	40
<210> 25	
<211> 42	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物	
<220>	
<221> MOD_RES	
<222> (1).. (1)	
<223> 在 3 位的 O-甲基	
<220>	
<221> MISC_FEATURE	
<222> (2).. (2)	
<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)	
<220>	
<221> MISC_FEATURE	
<222> (11).. (11)	
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)	
<220>	
<221> MISC_FEATURE	
<222> (41).. (41)	
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)	
<400> 25	
Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys	
1 5 10 15	
Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys	
20 25 30	
Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln	
35 40	

[0019]

<210> 26
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2).. (2)
<223> Xaa = α -氨基异丁酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14).. (14)
<223> Xaa = 正亮氨酸 (Nle)

<400> 26

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Xaa	Ile	Ala	Xaa	Asp	Lys
1				5					10					15	

Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys
				20				25					30		

Lys	Asn	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Ile	Thr	Gln
		35					40		

<210> 27
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

[0020]

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43).. (43)

<223> 用 (N-C(=O)-(CH₂)₁₄-CH₃) 修饰的

<400> 27

Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Xaa	Ile	Ala	Met	Asp	Lys
1				5					10					15	

Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys
			20					25					30		

Lys	Asn	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Ile	Thr	Gln	Lys
		35					40			

<210> 28

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> 在 3 位氯化的

<220>

[0021]

<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa = 正亮氨酸(Nle)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> 酰胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> 用琥珀酰亚胺-N-30K PEG 修饰的

<400> 28

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Xaa	Ile	Ala	Xaa	Asp	Lys
1				5					10					15	

Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys
			20					25					30		

Lys	Asn	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Ile	Thr	Gln	Cys
		35					40			

<210> 29
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

[0022]

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> 在 3 位氯化的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = α -氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14).. (14)

<223> Xaa = 正亮氨酸 (Nle)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43).. (43)

<223> 酰胺化

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43).. (43)

<223> 用琥珀酰亚胺-N-(CH₂)₂-C(=O)NH-(CH₂)₃-O-CH₂-CH(20K PEG)-CH₂-20K PEG 修饰的

<400> 29

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Xaa	Ile	Ala	Xaa	Asp	Lys
I				5					10					15	

Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys
				20				25					30		

[0023]

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40

<210> 30

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7).. (7)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环己甲酸 (A6c)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30).. (30)

<223> 酰胺化

<400> 30

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys
20 25 30

<210> 31

<211> 42

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

[0024]

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13).. (13)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (14).. (14)

<223> Xaa = 正亮氨酸(Nle)

<400> 31

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Xaa	Asp	Lys
1				5				10						15	

Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys
			20					25					30		

Lys	Asn	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Ile	Thr	Gln
		35					40		

<210> 32

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

[0025]

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43).. (43)

<223> 用(N-C(=O)-(CH₂)₁₀-CH₃)修饰的

<400> 32

Tyr	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Xaa	Ile	Ala	Met	Asp	Lys
1				5					10					15	

Ile	His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys
			20					25					30		

Lys	Asn	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Ile	Thr	Gln	Lys
		35					40			

<210> 33

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (41).. (41)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43).. (43)

<223> 酰胺化

[0026]

<400> 33

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln Cys
35 40

<210> 34

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1).. (1)

<223> Xaa = 高酪氨酸 (hTyr)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2).. (2)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11).. (11)

<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<400> 34

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

[0027]

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln His
 35 40

<210> 35
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1).. (1)
 <223> ACETYLATION

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1).. (1)
 <223> Xaa = 1-氨基-1-环己甲酸 (A6c)

<400> 35

Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys Ile His Gln Gln Asp Phe
 1 5 10 15

Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His
 20 25 30

Asn Ile Thr Gln Gln
 35

<210> 36
 <211> 41

[0028]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的合成类似物

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = 3-(4-羟基苯基)丙酸 (4Hppa)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<400> 36

Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Met	Asp	Lys	Ile
1				5					10					15	

His	Gln	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Lys	Gly	Lys	Lys
			20					25						30	

Asn	Asp	Trp	Lys	His	Asn	Ile	Thr	Gln	
		35				40			

<210> 37

<211> 43

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的合成类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 在3位氮化的

[0029]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2).. (2)
<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14).. (14)
<223> Xaa = 正亮氨酸(Nle)

<400> 37

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40

<210> 38
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的合成类似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1).. (1)
<223> 在3位氯化的

[0030]

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2).. (2)
<223> Xaa = alpha-氨基异丁酸 (Aib)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14).. (14)
<223> Xaa = 正亮氨酸(Nle)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43).. (43)
<223> 酰胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43).. (43)
<223> 用琥珀酰亚胺-N-20K PEG 修饰的

<400> 38

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Xaa Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40

<210> 39
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0031]

<220>

<223> 合成的凋亡控制肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15).. (15)

<223> 酰胺化

<400> 39

Leu	Ser	Glu	Cys	Leu	Lys	Arg	Ile	Gly	Asp	Glu	Leu	Asp	Ser	Asn
1				5					10					15

<210> 40

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的凋亡控制肽类似物

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1).. (1)

<223> 乙酰化

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15).. (15)

<223> 酰胺化

<400> 40

Leu	Ser	Glu	Ser	Leu	Lys	Arg	Ile	Gly	Asp	Glu	Leu	Asp	Ser	Asn
1				5					10					15

[0032]

<210> 41
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的合成类似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11).. (11)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41).. (41)
<223> Xaa = 1-氨基-1-环戊甲酸 (A5c)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43).. (43)
<223> 酰胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43).. (43)
<223> 用琥珀酰亚胺-N-30K PEG 修饰的

<400> 41

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Xaa Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Xaa Gln Cys
35 40

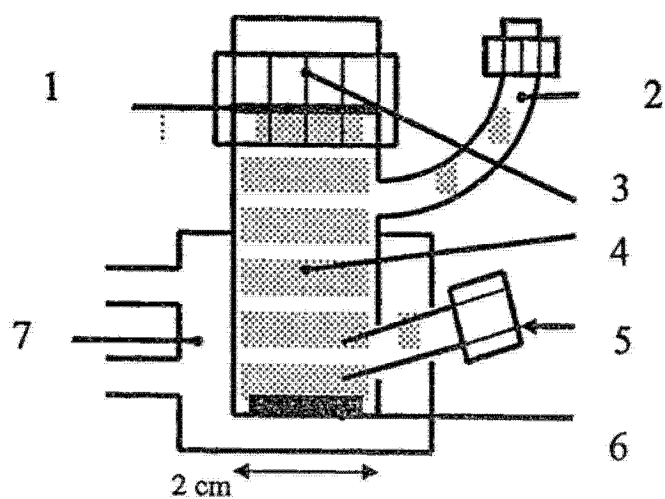


图 1

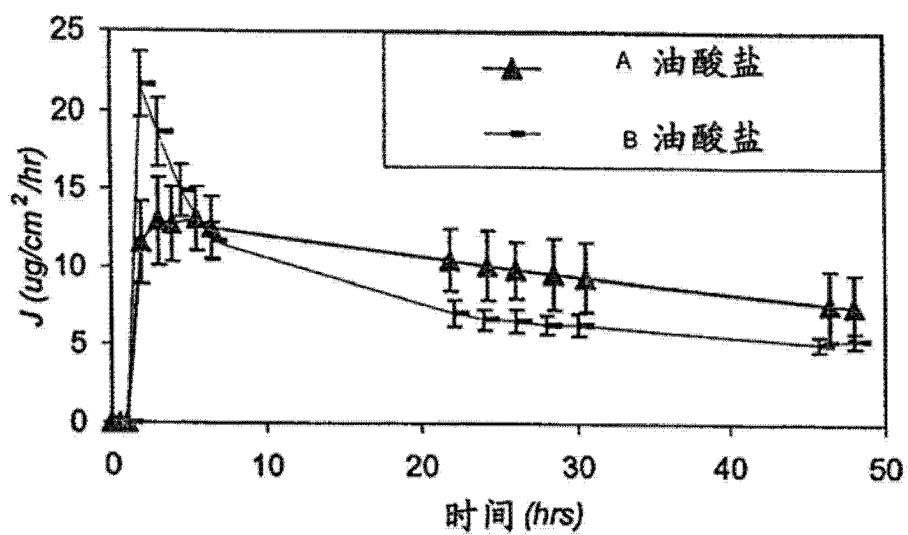


图 2 组 1

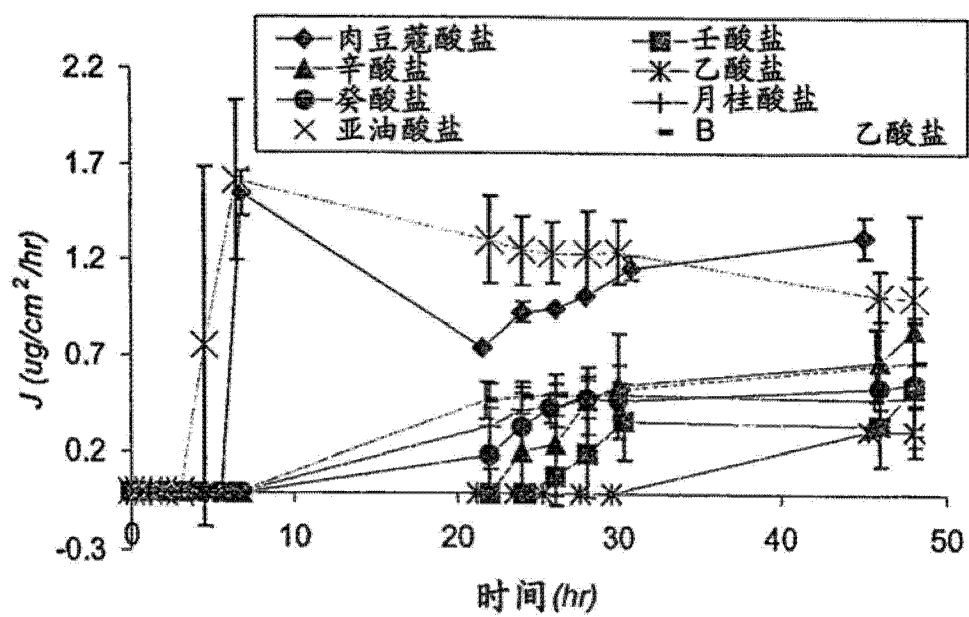


图 2 组 2

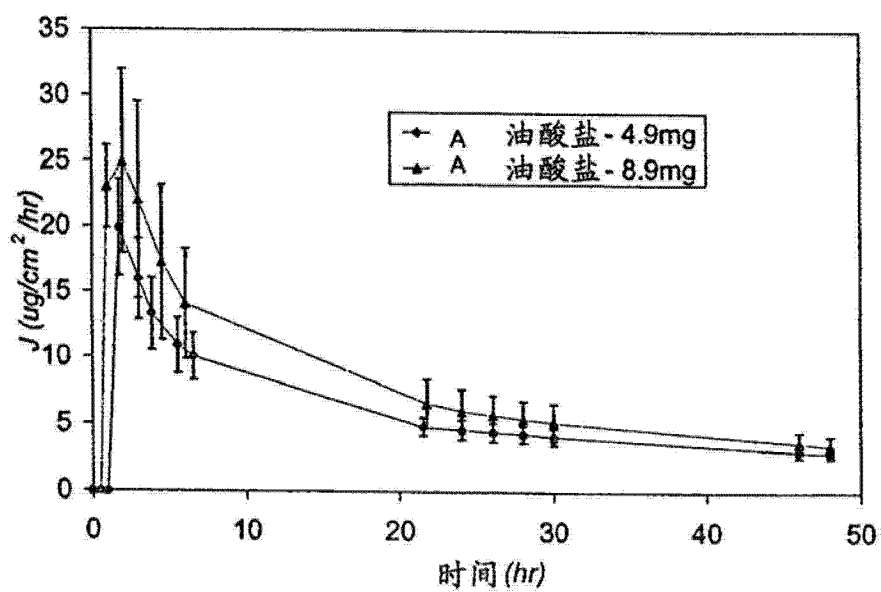


图 3

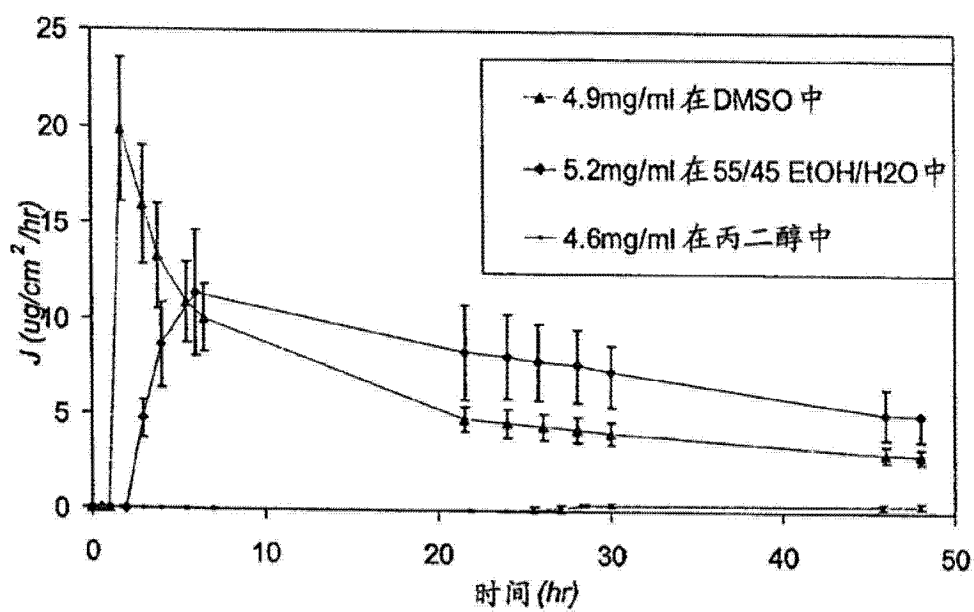


图 4 组 1

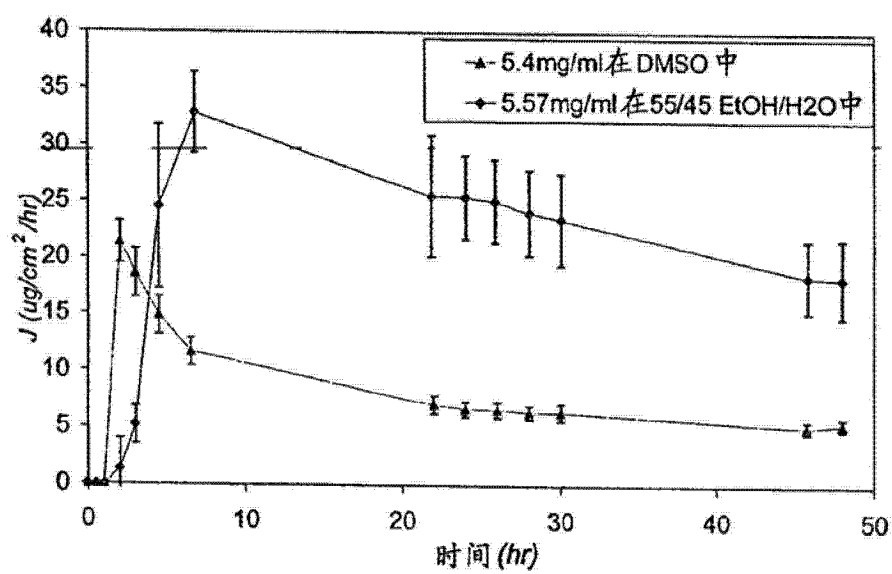


图 4 组 2

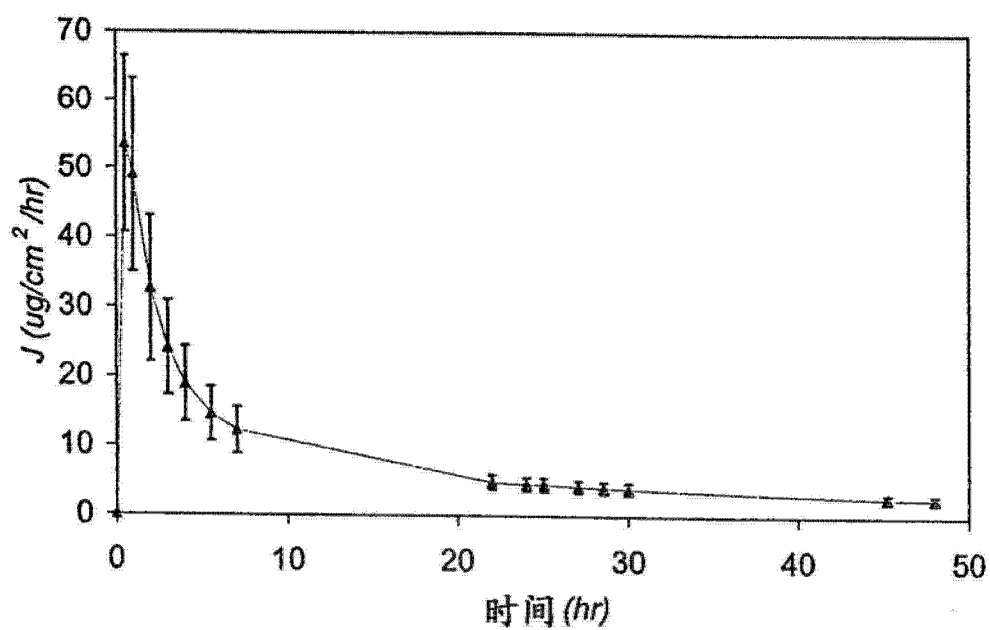


图 5

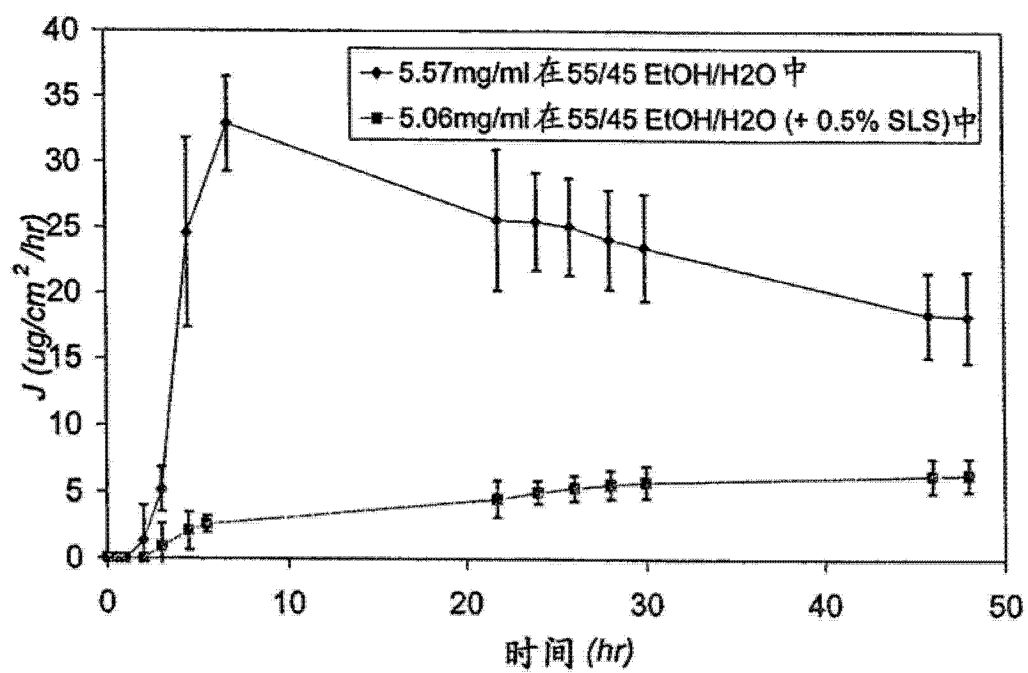


图 6

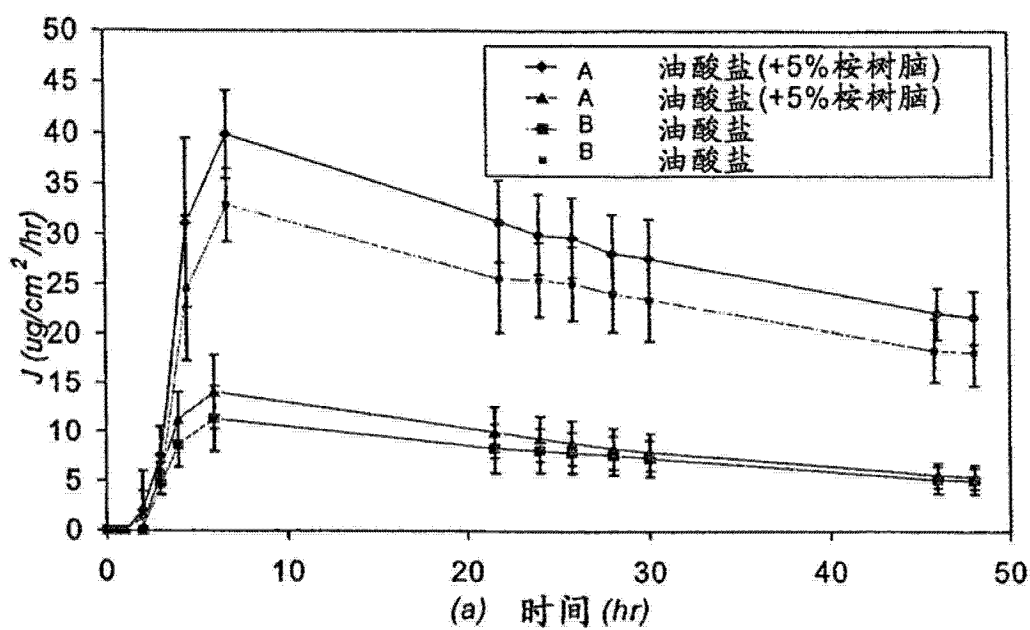


图 7 组 1

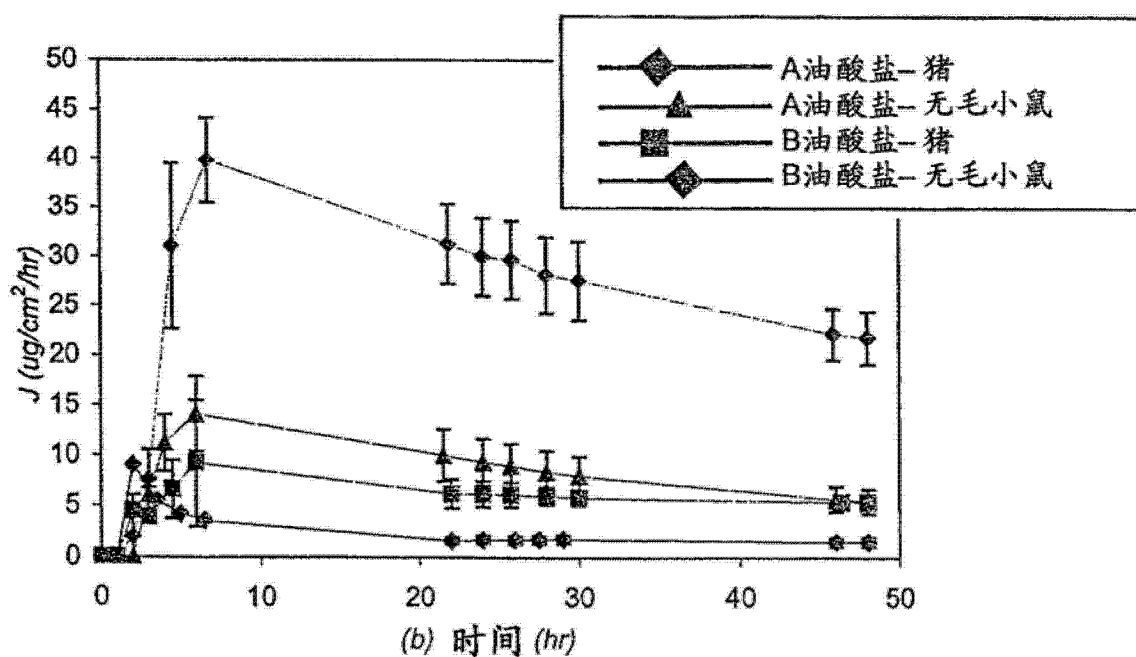


图 7 组 2

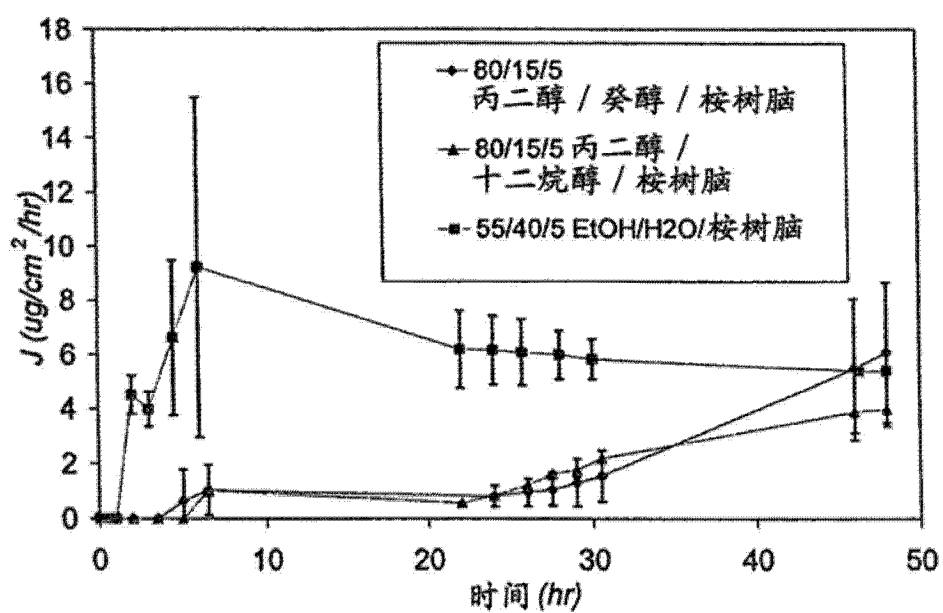


图 8

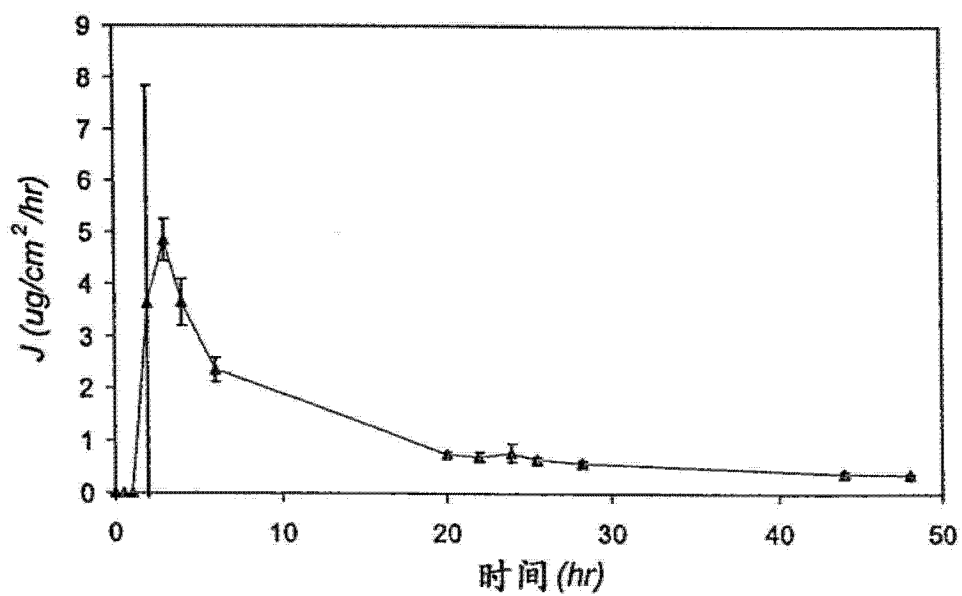


图 9

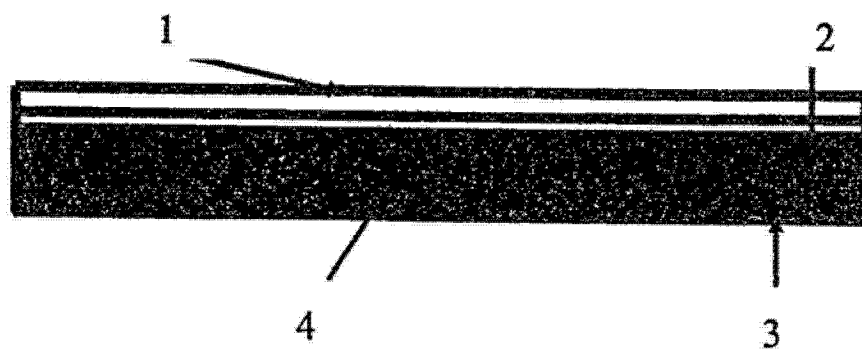


图 10

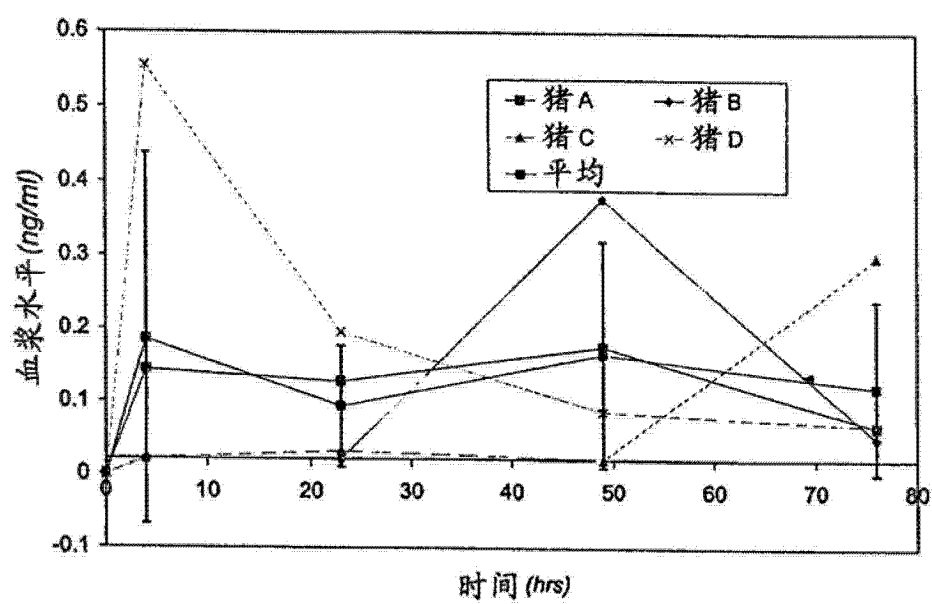


图 11 组 1

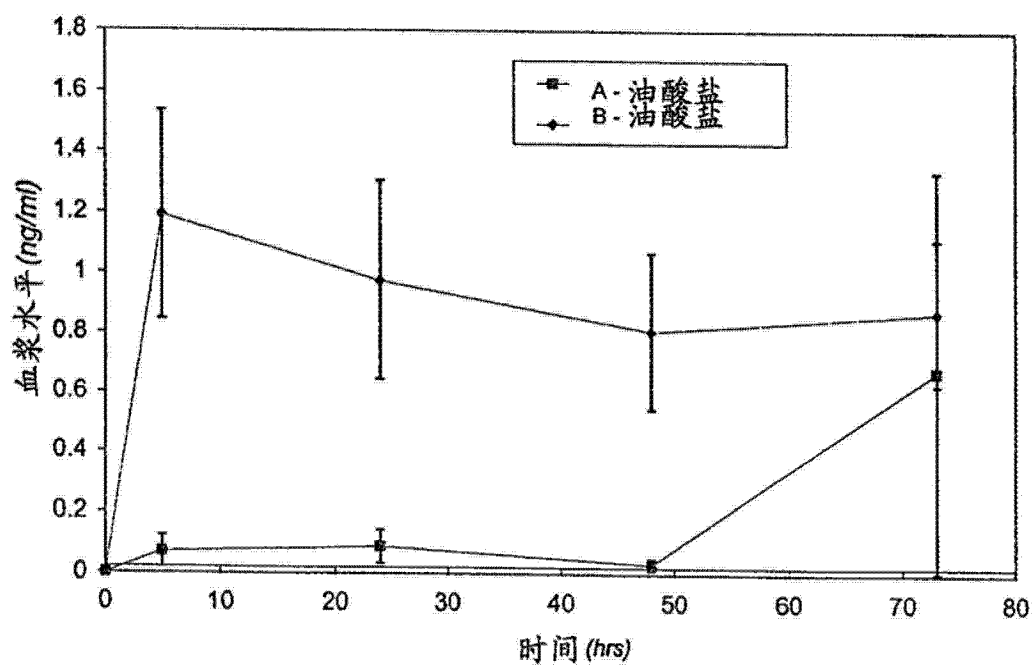


图 11 组 2

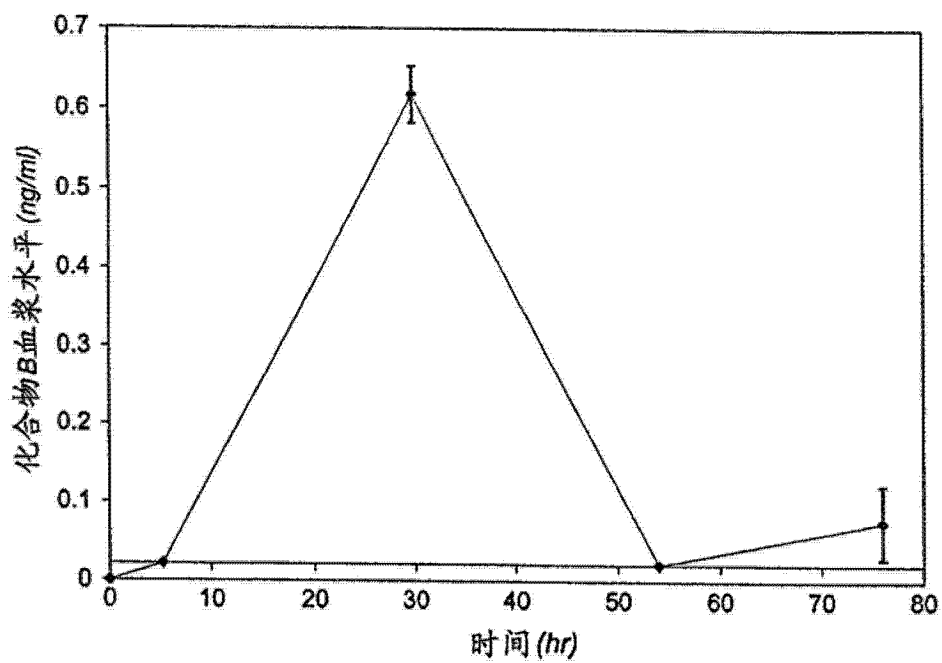


图 12 组 1

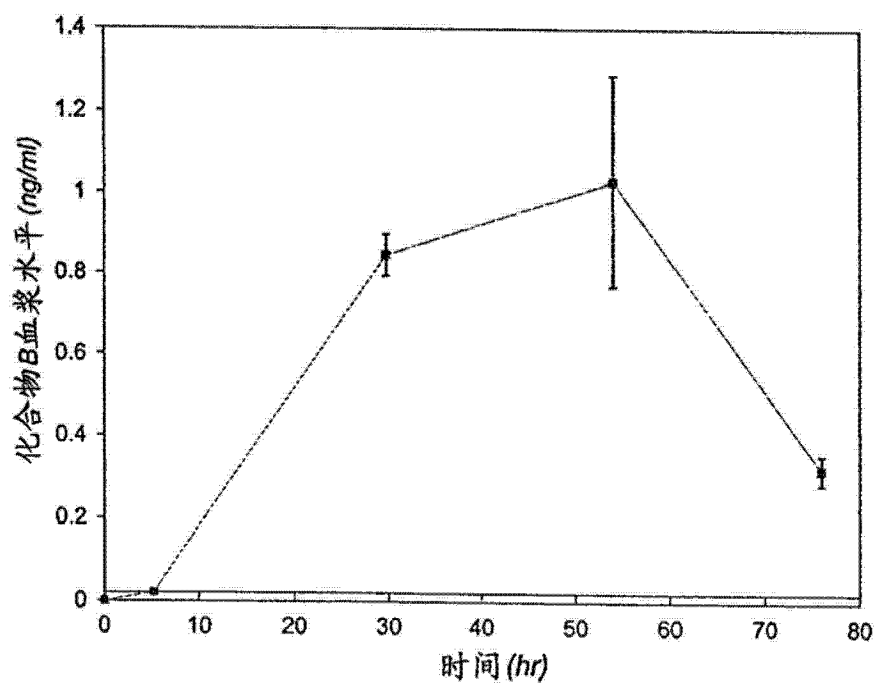


图 12 组 2

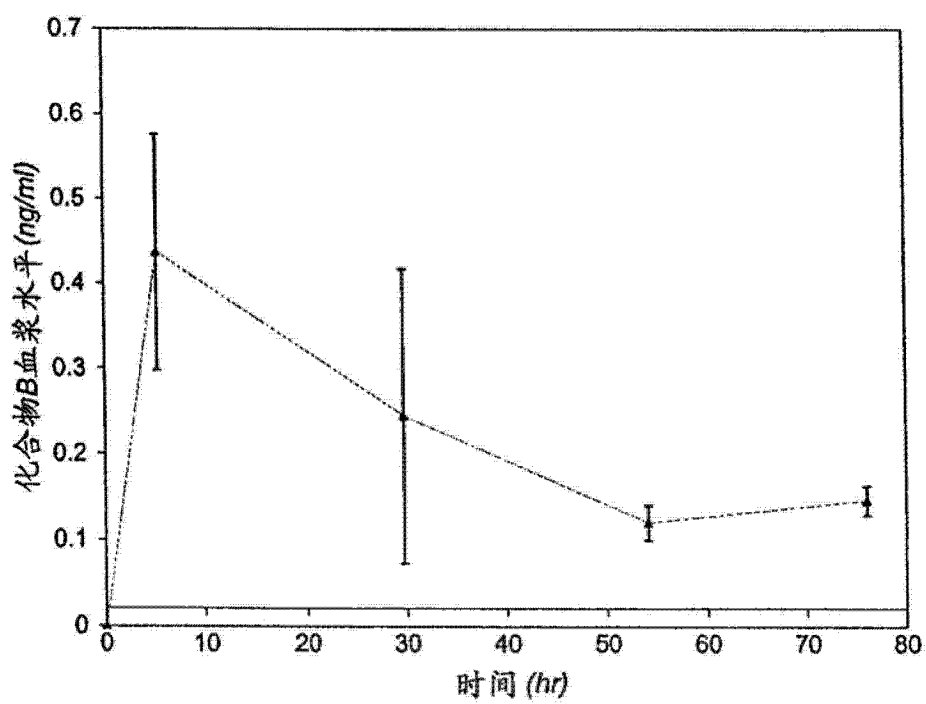


图 12 组 3

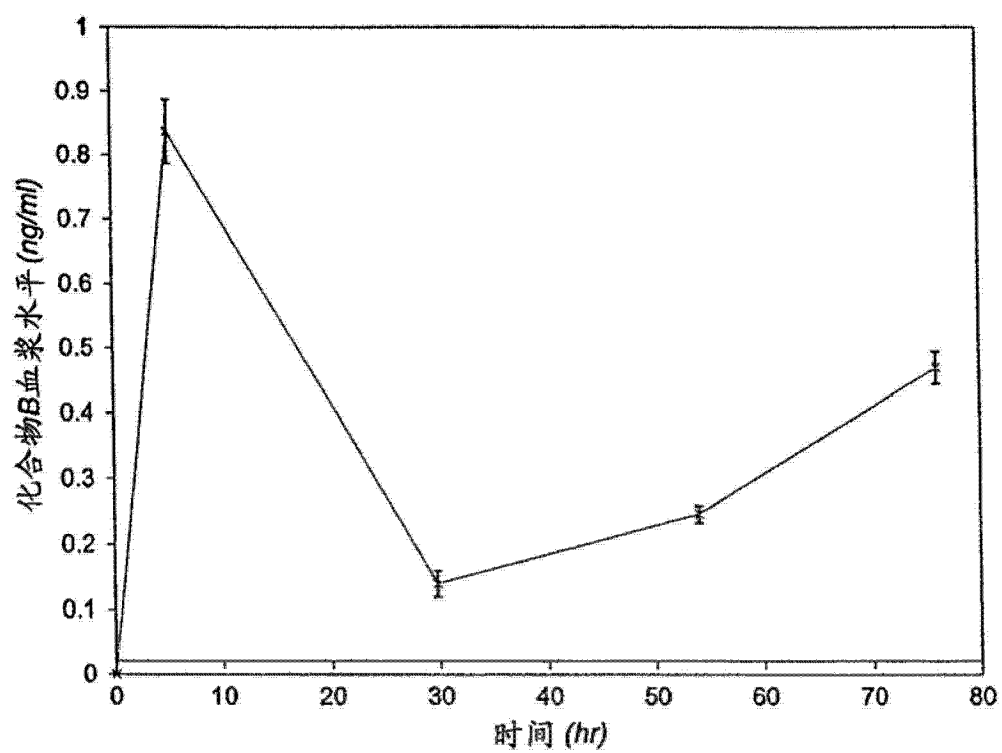


图 12 组 4