



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201740972 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21) 申請案號：106100481

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 01 月 06 日

(51) Int. Cl. :

*A61K38/22 (2006.01)**A61K45/06 (2006.01)**A61P7/06 (2006.01)**A61P31/04 (2006.01)**A61P33/06 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/01/08

美國

62/276,727

2016/01/10

美國

62/276,922

2016/01/26

美國

62/287,285

2016/09/28

美國

62/400,795

(71) 申請人：拉荷亞製藥公司 (美國) LA JOLLA PHARMACEUTICAL COMPANY (US)

美國

(72) 發明人：堤馬許 喬治 TIDMARSH, GEORGE (US)；齊瓦拉 拉克摩爾 CHAWLA,

LAKHMIR (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：7 共 87 頁

(54) 名稱

投與海帕西啉(HEPCIDIN)之方法

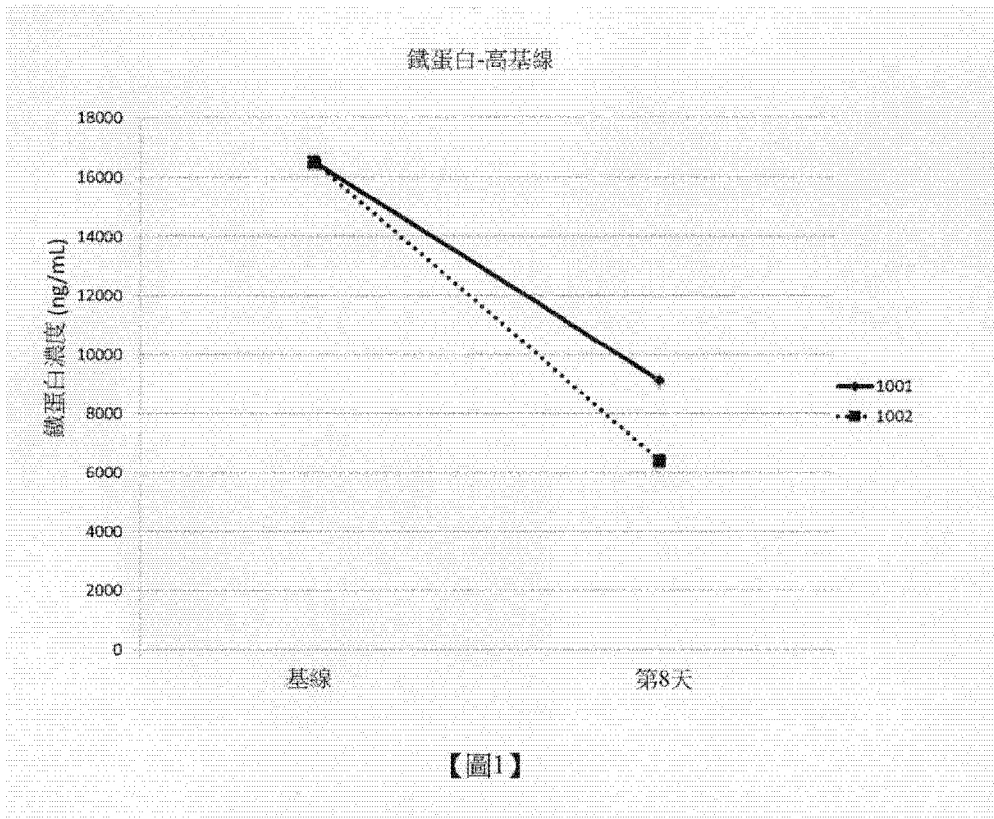
METHODS OF ADMINISTERING HEPCIDIN

(57) 摘要

本發明係關於海帕西啉在治療方法中用於治療降低血清鐵濃度可能有益之各種病狀之用途。

The present disclosure relates to the use of hepcidin in therapeutic methods for the treatment of various conditions in which decreasing serum iron concentration may be beneficial.

指定代表圖：





201740972

【發明摘要】

申請日: 106年1月6日

IPC分類:

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 33/06 (2006.01)

【中文發明名稱】

投與海帕西啉(HEPCIDIN)之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF ADMINISTERING HEPCIDIN

【中文】

本發明係關於海帕西啉在治療方法中用於治療降低血清鐵濃度可能

● 有益之各種病狀之用途。

【英文】

The present disclosure relates to the use of hepcidin in therapeutic methods for the treatment of various conditions in which decreasing serum iron concentration may be beneficial.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

● 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

投與海帕西啉(HEPCIDIN)之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF ADMINISTERING HEPCIDIN

【技術領域】

本發明係關於海帕西啉之用途，其用於治療降低血清鐵濃度可能有益之各種病狀。特定言之，本發明係關於海帕西啉或微型海帕西啉用於降低個體體內之血清鐵濃度之用途。

【先前技術】

鐵為幾乎每個生物體之生長及存活所需的必需元素。在哺乳動物中，鐵平衡主要在膳食鐵之十二指腸吸收層面下加以調控。在吸收後，三價鐵負載至循環中之脫輔基運鐵蛋白且轉運至包括紅血球系前體之組織，在此藉由運鐵蛋白受體介導之內飲作用而吸收。網狀內皮巨噬細胞在來自衰老紅血球之血紅蛋白降解之鐵的再循環中發揮主要作用，而肝細胞含有生物體之呈鐵蛋白聚合體形式之大部分鐵儲存。

在缺鐵之情況下，所鑑別之基因缺陷的病理生理學後果得以充分理解，因為其通常導致直接參與鐵吸收路徑之蛋白質的功能缺失。該等蛋白質包括鐵轉運體DMT1（亦稱為Nramp2或DCT1）、膜鐵轉運蛋白（亦稱為IREG1或MTP1）及偶合至膜鐵轉運蛋白之銅氧化酶，亦即血漿銅藍蛋白及亞鐵氧化酶。另外，與遺傳鐵過載相關聯之數個異常已使得其他蛋白質得以鑑別，但此等蛋白質之功能作用仍知之甚少。在人類中，遺傳性血色素沉著症(HH)為常見的常染色體隱性遺傳疾病，其由膳食鐵過度吸收導致血

漿及包括胰臟、肝臟及皮膚之器官的鐵過載引起，從而導致由鐵沈積引起之損傷。

血色素沉著症通常由位於染色體6p上之HLA連鎖血色素沉著症基因(名為HFE)中的突變引起，且大部分有症狀的患者為C282Y突變之同型接合子。另外，其他基因座已牽涉於遺傳性血色素沉著症中：已報導兩個HH非HLA連鎖家族中之7q上之運鐵蛋白受體2基因(TFR2)中的無意義突變，且幼年型血色素沉著症之基因座近年來已定位於染色體臂1q (HFE2)。最後，雖然早已知曉鐵吸收回應於體內鐵儲存含量及紅血球生成所需鐵的量加以調控，但使腸道細胞程式化以調節鐵吸收之信號的分子性質仍為未知的。

【發明內容】

本發明係關於海帕西啶或微型海帕西啶在治療方法中之用途，該等治療方法用於治療降低血清鐵濃度可能有益之各種病狀。在一些態樣中，本發明係關於一種用於治療個體之病狀的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。在一些態樣中，本發明係關於一種用於降低個體之膳食鐵吸收的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。在一些態樣中，本發明係關於一種用於降低個體之血清鐵濃度的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。

【圖式簡單說明】

圖1說明患有鎌狀細胞貧血症且具有高鐵蛋白血清基線之兩名患者在基線及海帕西啶投與後8天之血清鐵蛋白含量的變化。

圖2展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症且具有正常鐵蛋

白血清基線之患者在基線及海帕西啶投與後8天之血清鐵蛋白含量的變化。

圖3展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在基線及海帕西啶投與後8天之血清鐵蛋白含量的變化百分比。

圖4展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在基線之血清運鐵蛋白飽和度(TSAT)水準百分比及海帕西啶投與後8天之TSAT。

圖5展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在基線與海帕西啶投與後8天之間的TSAT水準變化百分比。

圖6展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在經海帕西啶投與後八天時段之數個時間點的個別血清鐵含量。圖6亦展示給與1 mg海帕西啶之患者群組相對於給與5 mg海帕西啶之另一患者群組的平均血清鐵含量。

圖7展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在經海帕西啶投與後八天時段之數個時間點的個別血清鐵含量的變化百分比。

【實施方式】

相關申請案

本申請案主張2016年1月8日申請的美國臨時專利申請案序號62/276,727、2016年1月10日申請的美國臨時專利申請案序號62/276,922、2016年1月26日申請的美國臨時專利申請案序號62/287,285及2016年9月28日申請的美國臨時專利申請案序號62/400,795的優先權，該等臨時專利申請案中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

在一些態樣中，本發明係關於一種用於治療個體之病狀的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。在一些態樣中，

本發明係關於一種用於降低個體之血清鐵濃度的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物。該方法可包含每週投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物1、2或3次。投與海帕西啉或微型海帕西啉可包含皮下投與，諸如皮下注射。或者，投與海帕西啉或微型海帕西啉可包含靜脈內投與。個體可能患有血色素沉著症、 α -地中海貧血症、中間型地中海貧血症、 β -地中海貧血症、鐮狀細胞貧血症、難治性貧血症或溶血性貧血症。

I. 給藥

該方法可包含向個體投與約10 μ g至約1 g海帕西啉或微型海帕西啉，諸如約100 μ g至約100 mg、約200 μ g至約50 mg、或約500 μ g至約10 mg、約500 μ g至約5 mg、或約500 μ g至約2 mg海帕西啉或微型海帕西啉。該方法可包含投與約100 μ g、約150 μ g、約200 μ g、約250 μ g、約300 μ g、約333 μ g、約400 μ g、約500 μ g、約600 μ g、約667 μ g、約700 μ g、約750 μ g、約800 μ g、約850 μ g、約900 μ g、約950 μ g、約1000 μ g、約1200 μ g、約1250 μ g、約1300 μ g、約1333 μ g、約1350 μ g、約1400 μ g、約1500 μ g、約1667 μ g、約1750 μ g、約1800 μ g、約2000 μ g、約2200 μ g、約2250 μ g、約2300 μ g、約2333 μ g、約2350 μ g、約2400 μ g、約2500 μ g、約2667 μ g、約2750 μ g、約2800 μ g、約3 mg、約3.3 mg、約3.5 mg、約3.7 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

向個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物包含投與該組合物之藥團。

該方法可包含向個體投與組合物至少每月一次，諸如至少每週一次。

該方法可包含每週向個體投與組合物1、2、3、4、5、6或7次。在較佳實施例中，該方法包含每週向個體投與組合物1、2或3次。

該方法可包含每次投與組合物時向個體投與約10 µg至約1 g海帕西啉或微型海帕西啉，諸如約100 µg至約100 mg、約200 µg至約50 mg、約500 µg至約10 mg、約500 µg至約5 mg或約500 µg至約2 mg海帕西啉或微型海帕西啉。該方法可包含每次投與組合物時向個體投與約100 µg、約150 µg、約200 µg、約250 µg、約300 µg、約333 µg、約400 µg、約500 µg、約600 µg、約667 µg、約700 µg、約750 µg、約800 µg、約850 µg、約900 µg、約950 µg、約1000 µg、約1200 µg、約1250 µg、約1300 µg、約1333 µg、約1350 µg、約1400 µg、約1500 µg、約1667 µg、約1750 µg、約1800 µg、約2000 µg、約2200 µg、約2250 µg、約2300 µg、約2333 µg、約2350 µg、約2400 µg、約2500 µg、約2667 µg、約2750 µg、約2800 µg、約3 mg、約3.3 mg、約3.5 mg、約3.7 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

基於動物資料，約200 mg海帕西啉之劑量可能在人類中造成不良效應。因此，在較佳實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與小於約200 mg海帕西啉或微型海帕西啉。在一些實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與小於約150 mg海帕西啉或微型海帕西啉，諸如小於約100 mg、小於約90 mg、小於約80 mg、小於約70 mg、小於約60 mg或小於約50 mg。

出人意料的是，海帕西啉之劑量在1 mg海帕西啉及5 mg海帕西啉之劑量下在人類個體體內顯示功效。基於在小鼠、大鼠及犬類中之動物研究未預期在此給藥下之功效。因此，在一些實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與小於10 mg海帕西啉或微型海帕西啉，諸如小於約9 mg、小於

約8 mg、小於約7 mg、小於約6 mg、小於約5 mg、小於約4 mg、小於約3 mg、小於約2 mg或小於約1 mg。在一些實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與約100 µg至約10 mg海帕西啶或微型海帕西啶，諸如約100 µg至約9 mg、約100 µg至約8 mg、約100 µg至約7 mg、約100 µg至約6 mg、約100 µg至約5 mg、約100 µg至約4 mg、約100 µg至約3 mg、約100 µg至約2 mg或約100 µg至約1 mg。

II. 適應症

病狀可為 α -地中海貧血症、中間型地中海貧血症、 β -地中海貧血症、血色素沉著症、鐮狀細胞貧血症、難治性貧血症或溶血性貧血症。病狀可為血色素沉著症且該血色素沉著症可為遺傳性血色素沉著症。病狀可為血色素沉著症且該血色素沉著症可與肝癌、心肌症或糖尿病相關聯。病狀可為貧血症。貧血症可為例如血紅素病、鐵粒幼細胞性貧血症、與骨髓發育不良症候群(MDS)相關聯之貧血症或先天性貧血症。病狀可為骨髓發育不良症候群(MDS)。病狀可為血紅素病、鐵粒幼細胞性貧血症或先天性貧血症。在一些實施例中，病狀可為肝癌、心肌症或糖尿病。

病狀可為病毒、細菌、真菌或原生生物感染。在一些實施例中，病狀為細菌感染，且該細菌為大腸桿菌、分枝桿菌屬(*Mycobacterium*) (諸如非洲分枝桿菌(*M. africanum*)、鳥分枝桿菌(*M. avium*)、結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)、牛分支桿菌(*M. bovis*)、卡氏分枝桿菌(*M. canetti*)、堪薩斯分枝桿菌(*M. kansasii*)、麻風分枝桿菌(*M. leprae*)、彌漫性麻風分枝桿菌(*M. lepromatosis*)或田鼠分枝桿菌(*M. microti*)、灰色奈瑟球菌(*Neisseria cinerea*)、淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)

或無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)。在一些實施例中，病狀為真菌感染，且該真菌為白色念珠菌(*Candida albicans*)。在一些實施例中，病狀為原生生物感染，且該原生生物為克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、瘧原蟲屬(*Plasmodium*) (諸如惡性瘧原蟲(*P. falciparum*)、間日瘧原蟲(*P. vivax*)、卵形瘧原蟲(*P. ovale*)或三日瘧原蟲(*P. malariae*))、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*) (諸如布氏錐蟲岡比亞亞種(*T. brucei gambiense*)或布氏錐蟲羅德西亞亞種(*T. brucei rhodesiense*))或利什曼原蟲屬(*Leishmania*)。病狀可為病毒、細菌、真菌或原生生物感染，且該病毒、細菌、真菌或原生生物感染可對用於治療病毒、細菌、真菌或原生生物感染之一或多種藥劑具有抗性。病狀可為細菌感染且該細菌感染可為肺結核。病狀可為卻格司氏病(Chagas disease)、瘧疾、非洲睡眠病或利什曼病(leishmaniasis)。在一些實施例中，病狀為病毒感染，且該病毒為B型肝炎、C型肝炎或登革熱病毒。

該方法可包含向個體聯合投與4-胺基水楊酸、阿地磺(aldesulfone)、阿米卡星(amikacin)、硫醋腺(amithiozone)、貝達喹啉(bedaquiline)、卷麩黴素(capreomycin)、氯法齊明(clofazimine)、環絲胺酸、胺苯磺(dapsone)、地依麥迪(delamanid)、乙胺丁醇(ethambutol)、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、異菸肼(isoniazid)、卡那黴素(kanamycin)、經改良的安卡拉牛痘85A (modified vaccinia Ankara 85A, MVA85A)、嗎啉米特(morinamide)、氧氟沙星(ofloxacin)、吡嗪醯胺(pyrazinamide)、重組卡介苗30 (recombinant Bacillus Calmette-Guérin 30, rBCG30)、立復黴素(rifampicin)、衛非特(rifater)、鏈黴素(streptomycin)、特立齊酮(terizidone)及/或胺苯硫脲(thioacetazone)。該方法可包含向個體聯合投與巴洛沙星

(balofloxacin)、西諾沙星(cinoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、達氟沙星(danofloxacin)、德拉沙星(delafloxacin)、二氟沙星(difloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、恩氟沙星(enrofloxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、第四代加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、依巴沙星(ibafloxacin)、JNJ-Q2、左氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、馬波沙星(marbofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、萘啶酸(nalidixic acid)、奈諾沙星(nemonoxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、奧比沙星(orbifloxacin)、歐索林酸(oxolinic acid)、帕珠沙星(pazufloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、吡哌酸(pipemidic acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、普盧利沙星(prulifloxacin)、囉索沙新(rosoxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、沙氟沙星(sarafloxacin)、西他沙星(sitafloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、妥舒沙星(tosufloxacin)及/或曲伐沙星(trovafloxacin)。在某些此類實施例中，病狀可為肺結核及/或分枝桿菌屬感染。病狀可為肺結核且該肺結核可為抗藥性肺結核。病狀可為肺結核且該肺結核可為多重抗藥性肺結核(MDR-TB)、廣泛抗藥性肺結核(XDR-TB)或完全抗藥性肺結核(TDR-TB)。病狀可為肺結核，且該肺結核可不為抗藥性、多重抗藥性、廣泛抗藥性或完全抗藥性的。病狀可為肺結核及/或分枝桿菌屬感染且病狀可對異菸肼、乙胺丁醇、立復黴素、吡嗪醯胺、氧氟沙星、一或多種氟喹諾酮、阿米卡星、卡那黴素及/或卷麩黴素具有抗性。

該方法可包含向個體聯合投與氟康唑(fluconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)及/或伊曲康唑(itraconazole)。在某

些此類實施例中，病狀可為卻格司氏病及/或克氏錐蟲感染，且病狀可對氟康唑、酮康唑、咪康唑及/或伊曲康唑中之一或多者具有抗性。該方法可包含向個體聯合投與氟康唑、苄硝唑(benznidazole)及/或兩性黴素B(amphotericin B)。

病狀可為非洲睡眠病且該方法可包含向個體聯合投與砷劑及/或二脒。病狀可為非洲睡眠病及/或布氏錐蟲感染，且病狀可對砷劑及/或二脒具有抗性。

病狀可為利什曼病且該方法可包含向個體聯合投與五價銻劑。病狀可為利什曼病且病狀可對五價銻劑具有抗性。該方法可包含向個體聯合投與兩性黴素、兩性黴素B、五價銻劑、米替福新(miltefosine)、巴龍黴素(paromomycin)及/或氟康唑。

病狀可為瘧疾。病狀可為瘧疾且該瘧疾可對一或多種用於治療瘧疾之藥劑具有抗性。病狀可為瘧疾，且該方法可包含向個體聯合投與氯奎(chloroquine)、奎寧(quinine)、磺胺多辛-乙胺嘧啶(sulfadoxine-pyrimethamine)、鹵泛曲林(halofantrine)、阿托喹酮(atovaquone)及/或甲氟喹(mefloquine)。病狀可為瘧疾，且該瘧疾可對氯奎、奎寧、磺胺多辛-乙胺嘧啶、鹵泛曲林、阿托喹酮及/或甲氟喹中之一或多者具有抗性。病狀可為多重抗藥性惡性瘧疾感染。本文所提供之方法可包括用包含海帕西啶或微型海帕西啶與抗瘧疾藥物之組合的組合物治療個體之瘧疾。該方法可包含向個體聯合投與一或多種抗瘧疾藥物(例如，四環素類、奎寧類似藥物及青蒿素衍生物)。例示性抗瘧疾藥物包括四環素類(例如，四環素或四環素衍生物)、氯胍(proguanil)、氯丙胍(chlorproguanil)、咯萘啶(pyronaridine)、苯芴醇(lumefantrinel)、甲氟喹

(mefloquine)、胺苯砒、阿托喹酮及/或青蒿琥酯(artesunate)。該方法可包含向個體聯合投與青蒿素或青蒿素衍生物。該方法可包含向個體聯合投與青蒿琥酯、青蒿素、二氫-青蒿素、阿替林酯(artelinate)、青蒿乙醚(arteether)及/或青蒿甲醚(artemether)。

在一些態樣中，該瘧疾為瘧疾之抗藥株。在一些態樣中，本文所提供之方法為藉由向個體聯合投與誘導該個體之鐵剝奪的組合物(例如，包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物)及抗瘧疾藥物(例如本文所揭示之抗瘧疾藥物)預防該個體之抗瘧疾藥物抗性的方法。該方法可包含向個體聯合投與青蒿素或青蒿素衍生物。在一些態樣中，本文所提供之方法為藉由向個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉與青蒿素或青蒿素衍生物聯合之組合物預防該個體之青蒿素或青蒿素衍生物藥物抗性的方法。在一些實施例中，本文提供藉由向個體聯合投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物及抗瘧疾藥物預防或治療該個體之抗瘧疾藥物抗性的方法。

在一些態樣中，本文提供藉由向個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物治療該個體之瘧疾的方法。在一些實施例中，個體已在投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物之前用抗瘧疾藥物(例如，本文所揭示之抗瘧疾藥物)治療瘧疾。在一些實施例中，個體具有回應於抗瘧疾藥物治療之不良副作用。在一些態樣中，個體難以用抗瘧疾藥物治療。在一些實施例中，個體對抗瘧疾藥物存在禁忌。個體可患有葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(G6PD)缺乏症。G6PD缺乏症為X染色體傳播的病症，其影響自肺攜載氧氣至全部身體組織的紅血球。在患病的個體中，葡萄糖-6-磷酸脫氫酶之缺乏造成紅血球提前破裂。此紅血球之破壞稱為溶血。最常見的與葡萄糖-6-磷酸脫氫酶缺乏症相關聯之醫學問題為溶血性貧血症，其出現在紅血球的

破壞比身體可將其替換更快時。在患有葡萄糖-6-脫氫酶缺乏症之人們中，溶血性貧血症最常由細菌或病毒感染或由某些藥物(諸如用於治療瘧疾之藥品)觸發。在一些態樣中，本文提供治療個體之瘧疾的方法，其係藉由確定個體是否患有G6PD缺乏症，且若該個體患有G6PD缺乏症，則向該個體投與本文所揭示之包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物。該組合物可與抗瘧疾藥物聯合投與。個體可藉由半定量或定量分析篩查G6PD缺乏症。半定量分析包括偵測由於G6PD活性產生之輔酶產物的生成，諸如菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)由菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)生成的測試。此測試之一個實例為螢光斑點測試。此測試量測由NADP生成NADPH。若血斑未能在紫外線下顯示螢光，則測試為陽性。斑點測試之變化形式包括可利用裸眼檢查由簡單顏色變化解譯的測試。可採用其他半定量方法，包括藉由例如高鐵血紅蛋白還原測試(MRT)間接測定NADPH濃度。此測試量測在NADPH氧化之後產生的高鐵血紅蛋白含量。可採用之另一測試為細胞化學分型分析法，其提供經典高鐵血紅蛋白還原測試在個別紅血球水準下之螢光讀數。定量測試包括分光光度分析法，其中NADPH生成之速率係以分光光度法在特定波長下量測。針對G6PD缺乏症之其他測試包括基於DNA之基因分型及定序。病狀可為鐮狀細胞貧血症。在一些實施例中，個體診斷為患有鐮狀細胞貧血症或鐮狀細胞貧血症。海帕西啉或微型海帕西啉可以不誘導全身缺鐵或使個體之現有缺鐵惡化的劑量投與個體。缺鐵可為無效紅血球生成、低含量血清鐵或鐵結合能力降低之結果。具有一般技能之醫師或獸醫容易確定及開具所必需之組合物(例如，包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物)的有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所要治療效應所必需之水準開具及/或投與組合物中所採用之化合

物的劑量，且逐漸增加劑量直至達成所要效應。

III. 個體

個體可為哺乳動物。個體可為嚙齒類、兔類、貓類、犬類、豬類、綿羊類、牛類、馬類或靈長類。在較佳實施例中，個體為人類。個體可為雌性或雄性。個體可為嬰兒、兒童或成人。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清鐵濃度為至少約50 $\mu\text{g/dL}$ ，諸如至少約55 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約60 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約65 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約70 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約75 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約80 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約85 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約90 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約95 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約100 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約110 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約120 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約130 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約140 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約150 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約160 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約170 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約175 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約176 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約177 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約180 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約190 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約200 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約210 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約220 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約230 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約240 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約250 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約260 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約270 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約280 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約290 $\mu\text{g/dL}$ 或至少約300 $\mu\text{g/dL}$ 。在投與組合物之前，個體之血清鐵濃度可為約50 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ ，諸如約55 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約60 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約65 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約70 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約75 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約80 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約85 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約90 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約95 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約100 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約110 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約120 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約130 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約140 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約150 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約160 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約170 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約175 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約176 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、

約177 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約180 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約190 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約200 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約210 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約220 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約230 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約240 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約250 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約260 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約270 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約280 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約290 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 或約300 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 。

在較佳實施例中，向個體投與組合物降低該個體之血清鐵濃度。舉例而言，投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約10 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約5 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約20 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約30 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約40 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約50 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約60 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約70 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約80 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約90 $\mu\text{g/dL}$ 或至少約100 $\mu\text{g/dL}$ 。投與組合物可降低個體之血清鐵濃度持續至少24小時。舉例而言，投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ ，持續至少24小時之時段。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ ，持續至少4小時、至少6小時或至少12小時。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ ，持續至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天或至少8天。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5%，諸如至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%或甚至至少約30%。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5%，持續至少4小時、至少6小時或至少12小時。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5%，持續至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天或至少8天。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清海帕西啉濃度小於約1000 ng/mL ，諸如小於約900 ng/mL 、小於約800 ng/mL 、小於約700

ng/mL、小於約600 ng/mL、小於約500 ng/mL、小於約400 ng/mL、小於約300 ng/mL、小於約200 ng/mL、小於約100 ng/mL、小於約90 ng/mL、小於約80 ng/mL、小於約70 ng/mL、小於約60 ng/mL、小於約50 ng/mL、小於約40 ng/mL、小於約30 ng/mL、小於約20 ng/mL或小於約10 ng/mL。在投與組合物之前，個體之血清海帕西啶濃度可為約1 ng/mL至約1000 ng/mL，諸如約1 ng/mL至約900 ng/mL、約1 ng/mL至約800 ng/mL、約1 ng/mL至約700 ng/mL、約1 ng/mL至約600 ng/mL、約1 ng/mL至約500 ng/mL、約1 ng/mL至約400 ng/mL、約1 ng/mL至約300 ng/mL、約1 ng/mL至約200 ng/mL、約1 ng/mL至約100 ng/mL、約1 ng/mL至約90 ng/mL、約1 ng/mL至約80 ng/mL、約1 ng/mL至約70 ng/mL、約1 ng/mL至約60 ng/mL、約1 ng/mL至約50 ng/mL、約1 ng/mL至約40 ng/mL、約1 ng/mL至約30 ng/mL、約1 ng/mL至約20 ng/mL或約1 ng/mL至約10 ng/mL。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度大於約10 ng/mL，諸如大於約20 ng/mL、大於約30 ng/mL、大於約40 ng/mL、大於約50 ng/mL、大於約60 ng/mL、大於約70 ng/mL、大於約80 ng/mL、大於約90 ng/mL、大於約100 ng/mL、大於約200 ng/mL、大於約300 ng/mL、大於約400 ng/mL、大於約500 ng/mL、大於約600 ng/mL、大於約700 ng/mL、大於約800 ng/mL、大於約900 ng/mL、大於約1000 ng/mL、大於約2000 ng/mL、大於約3000 ng/mL、大於約4000 ng/mL、大於約5000 ng/mL、大於約6000 ng/mL、大於約7000 ng/mL、大於約8000 ng/mL、大於約9000 ng/mL或甚至大於約10 μ g/mL。在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度可為約10 ng/mL至約100 μ g/mL，諸如約20 ng/mL至約100 μ g/mL、約30 ng/mL至約100 μ g/mL、約40 ng/mL至約100 μ g/mL、約50

ng/mL至約100 µg/mL、約60 ng/mL至約100 µg/mL、約70 ng/mL至約100 µg/mL、約80 ng/mL至約100 µg/mL、約90 ng/mL至約100 µg/mL、約100 ng/mL至約100 µg/mL、約200 ng/mL至約100 µg/mL、約300 ng/mL至約100 µg/mL、約400 ng/mL至約100 µg/mL、約500 ng/mL至約100 µg/mL、約600 ng/mL至約100 µg/mL、約700 ng/mL至約100 µg/mL、約800 ng/mL至約100 µg/mL、約900 ng/mL至約100 µg/mL或約1000 ng/mL至約100 µg/mL。在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度可為約10 ng/mL至約20 µg/mL，諸如約20 ng/mL至約20 µg/mL、約30 ng/mL至約20 µg/mL、約40 ng/mL至約20 µg/mL、約50 ng/mL至約20 µg/mL、約60 ng/mL至約20 µg/mL、約70 ng/mL至約20 µg/mL、約80 ng/mL至約20 µg/mL、約90 ng/mL至約20 µg/mL、約100 ng/mL至約20 µg/mL、約200 ng/mL至約20 µg/mL、約300 ng/mL至約20 µg/mL、約400 ng/mL至約20 µg/mL、約500 ng/mL至約20 µg/mL、約600 ng/mL至約20 µg/mL、約700 ng/mL至約20 µg/mL、約800 ng/mL至約20 µg/mL、約900 ng/mL至約20 µg/mL或約1000 ng/mL至約20 µg/mL。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度小於約10 µg/mL，諸如小於約1000 ng/mL、小於約900 ng/mL、小於約800 ng/mL、小於約700 ng/mL、小於約600 ng/mL、小於約500 ng/mL、小於約400 ng/mL、小於約300 ng/mL、小於約200 ng/mL、小於約100 ng/mL、小於約90 ng/mL、小於約80 ng/mL、小於約70 ng/mL、小於約60 ng/mL、小於約50 ng/mL、小於約40 ng/mL、小於約30 ng/mL、小於約20 ng/mL或小於約10 ng/mL。在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度可為約1 ng/mL至約1000 ng/mL，諸如約1 ng/mL至約900 ng/mL、約1 ng/mL至約

800 ng/mL、約1 ng/mL至約700 ng/mL、約1 ng/mL至約600 ng/mL、約1 ng/mL至約500 ng/mL、約1 ng/mL至約400 ng/mL、約1 ng/mL至約300 ng/mL、約1 ng/mL至約200 ng/mL、約1 ng/mL至約100 ng/mL、約1 ng/mL至約90 ng/mL、約1 ng/mL至約80 ng/mL、約1 ng/mL至約70 ng/mL、約1 ng/mL至約60 ng/mL、約1 ng/mL至約50 ng/mL、約1 ng/mL至約40 ng/mL、約1 ng/mL至約30 ng/mL、約1 ng/mL至約20 ng/mL或約1 ng/mL至約10 ng/mL。

● 在一些實施例中，投與組合物降低個體之血清鐵蛋白濃度。舉例而言，投與組合物可使個體之血清鐵蛋白濃度降低至少約10 ng/mL、至少約20 ng/mL、至少約30 ng/mL、至少約40 ng/mL、至少約50 ng/mL、至少約60 ng/mL、至少約70 ng/mL、至少約80 ng/mL、至少約90 ng/mL或至少約100 ng/mL。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之全身鐵含量為約40至約50 mg/kg。在投與組合物之前，個體之全身鐵含量可大於約50 mg/kg，諸如大於約55 mg/kg、大於約60 mg/kg、大於約65 mg/kg或大於約70 mg/kg。

● 在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之運鐵蛋白飽和度百分比大於約10%，諸如大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%或甚至大於約90%。在投與組合物之前，個體之運鐵蛋白飽和度百分比可為約10%至約99%，諸如約15%至約99%、約20%至約99%、約25%至約99%、約30%至約99%、約35%至約99%、約40%至約99%、約45%至約99%、約50%至約99%、約55%至約99%、約60%至約99%、約65%至約99%、約70%至約

99%、約75%至約99%、約80%至約99%或約85%至約99%。在投與組合物之前，個體之運鐵蛋白飽和度百分比可為約10%至約95%，諸如約15%至約95%、約20%至約95%、約25%至約95%、約30%至約95%、約35%至約95%、約40%至約95%、約45%至約95%、約50%至約95%、約55%至約95%、約60%至約95%、約65%至約95%、約70%至約95%、約75%至約95%、約80%至約95%或約85%至約95%。

在一些實施例中，投與組合物降低個體之運鐵蛋白飽和度百分比。舉例而言，向個體投與組合物可使個體之運鐵蛋白飽和度百分比降低至少約1%運鐵蛋白飽和度，諸如至少約2%運鐵蛋白飽和度、至少約3%運鐵蛋白飽和度、至少約4%運鐵蛋白飽和度、至少約5%運鐵蛋白飽和度、至少約6%運鐵蛋白飽和度、至少約7%運鐵蛋白飽和度、至少約8%運鐵蛋白飽和度、至少約9%運鐵蛋白飽和度、至少約10%運鐵蛋白飽和度、至少約11%運鐵蛋白飽和度、至少約12%運鐵蛋白飽和度、至少約13%運鐵蛋白飽和度、至少約14%運鐵蛋白飽和度、至少約15%運鐵蛋白飽和度、至少約16%運鐵蛋白飽和度、至少約17%運鐵蛋白飽和度、至少約18%運鐵蛋白飽和度、至少約19%運鐵蛋白飽和度、至少約20%運鐵蛋白飽和度、至少約25%運鐵蛋白飽和度、至少約30%運鐵蛋白飽和度、至少約35%運鐵蛋白飽和度、至少約40%運鐵蛋白飽和度、至少約45%運鐵蛋白飽和度或至少約50%運鐵蛋白飽和度。

IV. 活性劑

海帕西啉肽為具有SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列的25-胺基酸肽。海帕西啉肽為較大蛋白質之裂解產物，且細胞膜蛋白弗林蛋白酶可將細胞外海帕西啉前驅蛋白轉化成海帕西啉肽。如本文所用，術語「海帕西

啖」可因此係指包含SEQ ID NO: 1中所闡述之序列的肽，包括長於25個胺基酸之肽，諸如由26至100個胺基酸組成之肽。可對SEQ ID NO: 1進行保守胺基酸取代、添加及缺失而不顯著影響海帕西啖之功能。因此，術語「海帕西啖」可指包含與SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%或96%序列同源之胺基酸序列的肽。序列同源性可使用任何適合之序列比對程式，諸如Protein Blast (blastp)或Clustal (例如，ClustalV、ClustalW、ClustalX或Clustal Omega)，例如使用預設參數，諸如空隙開口及空隙擴展之預設權重來確定。序列同源性可指序列一致性。術語「海帕西啖」可指包含除SEQ ID NO: 1之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸經不同胺基酸取代以外與SEQ ID NO: 1中所闡述之序列一致之胺基酸序列的肽。在較佳實施例中，海帕西啖在SEQ ID NO: 1中存在半胱胺酸之每一位置處包含半胱胺酸。

SEQ ID NO:1

DTHFPICIFCCGCCHRSKCGMCCKT

N端及C端殘基可自海帕西啖肽缺失而不顯著影響其功能。因此，在一些實施例中，海帕西啖係指包含SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4中所闡述之序列的肽，或包含與SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中所闡述之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%或96%序列同源之胺基酸序列的肽。術語海帕西啖可指包含除SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸經不同胺基酸取代以外與SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中所闡述之序列一致之胺基酸序列的肽。在較佳實施例中，海帕西啖在SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中存在半胱胺酸之每一位

置處包含半胱胺酸。

SEQ ID NO:2

PICIFCCGCCHRSKCGMCCKT

SEQ ID NO:3

PICIFCCGCCHRSKCGMCC

SEQ ID NO:4

ICIFCCGCCHRSKCGMCCKT

SEQ ID NO:5

CIFCCGCCHRSKCGMCC

在一些實施例中，術語「海帕西啉」係指包含與SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10中所闡述之序列一致之胺基酸序列的肽。在SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10中，標記為「X」之胺基酸可為任何胺基酸，包括天然存在及非天然存在之胺基酸。在一些實施例中，標記為「X」之每一胺基酸為天然存在之胺基酸。

SEQ ID NO:6

XXHXPXCXXCCGCCHRSKCGMCCXX

SEQ ID NO:7

PXCXXCCGCCHRSKCGMCCCKX

SEQ ID NO:8

PXCXXCCGCCHRSKCGMCC

SEQ ID NO:9

XCXXCCGCCHRXXCGXCCCKX

SEQ ID NO:10

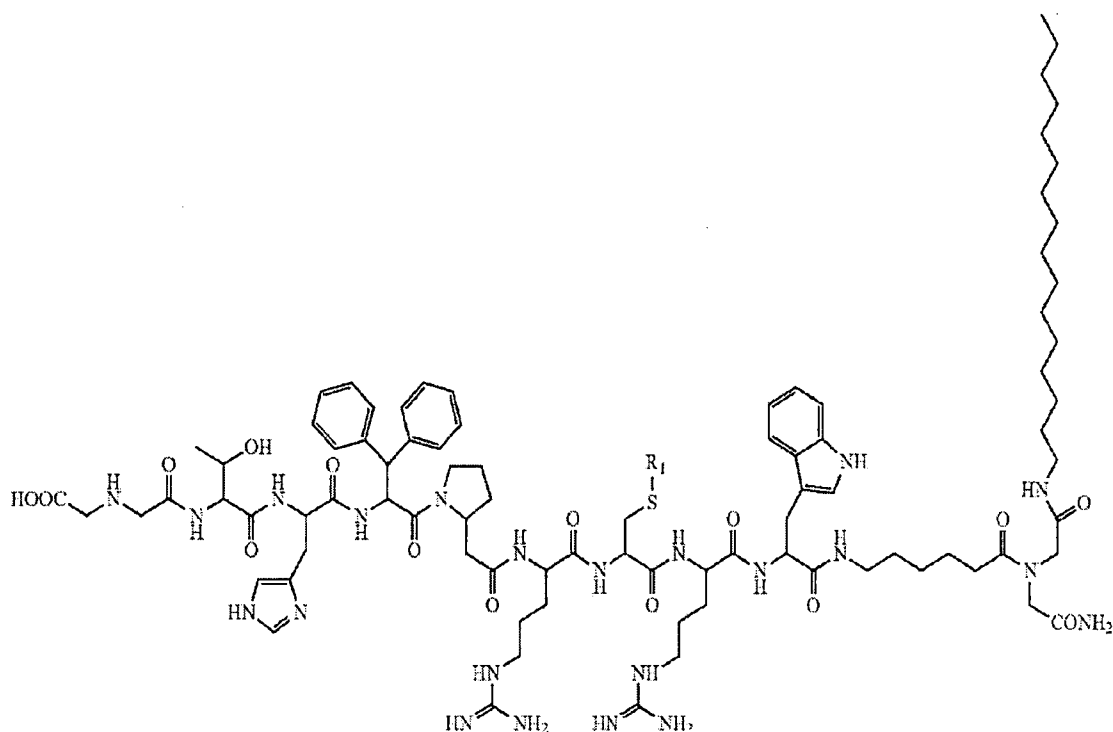
CXXCCGCCHRXXCGXCC

在較佳實施例中，海帕西啖為特異性結合於膜鐵轉運蛋白及/或鐵(例如，鐵陽離子)之分子。海帕西啖可包含1、2、3或4個二硫鍵。在較佳實施例中，海帕西啖包含四個二硫鍵。在較佳實施例中，四個二硫鍵中之每一者為分子內二硫鍵。在較佳實施例中，SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之八個半胱胺酸中之每一者與該八個半胱胺酸中之另一者一起構成四個分子內二硫鍵中之一者。

在較佳實施例中，海帕西啖具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽(亦即，其中該25個胺基酸長的肽包含天然人類海帕西啖中所發現之四個分子內二硫鍵)的約10%至1000%之活性。舉例而言，海帕西啖可具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽(亦即，其中該25個胺基酸長的肽包含天然人類海帕西啖中所發現之四個分子內二硫鍵)的約50%至約200%之活性，諸如約75%至約150%之活性、約80%至約120%之活性、約90%至約110%之活性或約95%至約105%之活性。術語「活性」可指海帕西啖特異性結合於膜鐵轉運蛋白，例如從而抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間、抑制膳食鐵之吸收及/或降低血清鐵濃度的能力。活性可指海帕西啖抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間中之能力。活性可指海帕西啖抑制膳食鐵之吸收的能力。活性可指海帕西啖降低活體內血清鐵濃度之能力。

在一些實施例中，微型海帕西啖可指微型海帕西啖、經修飾之海帕西啖或海帕西啖模擬肽。出於本申請案之目的，術語微型海帕西啖、經修飾之海帕西啖或海帕西啖模擬肽可互換使用。微型海帕西啖、經修飾之海帕西啖及海帕西啖模擬肽揭示於美國專利第9,315,545號、第9,328,140號及第8,435,941號中，其中之每一者以引用的方式併入本文中，尤其關於其與海帕西啖共有一或多種活性之化合物的揭示內容。

微型海帕西啉可具有式I或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(I)

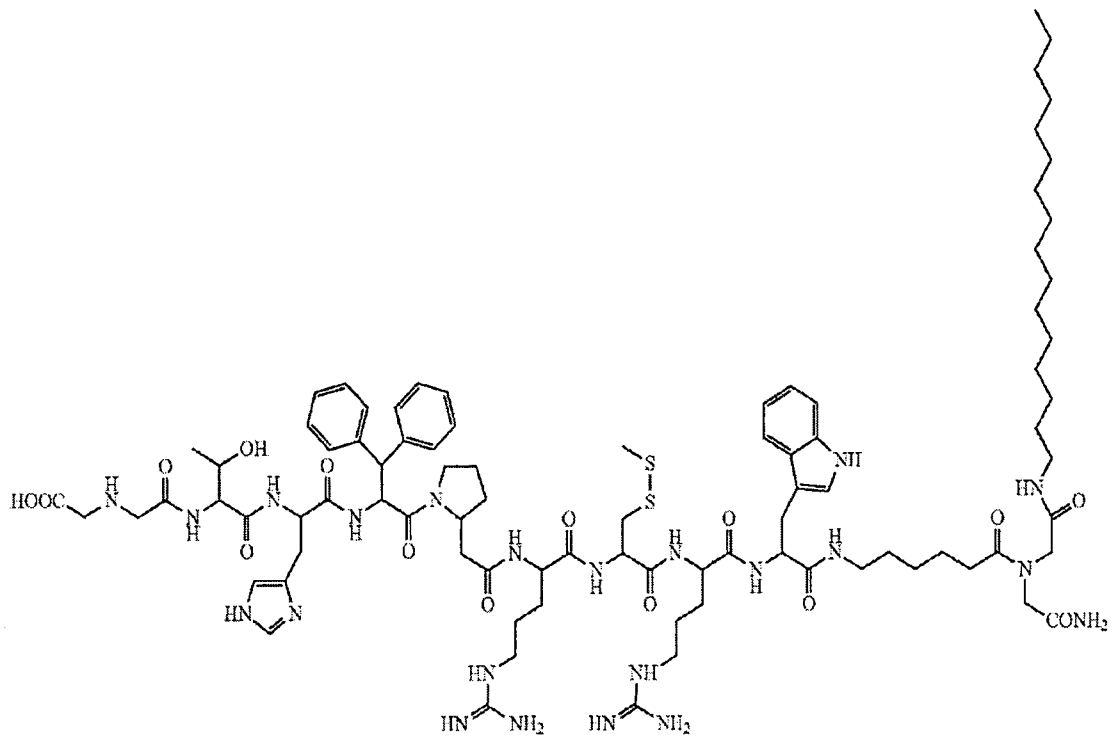
其中 R_1 為—S— Z_1 、— Z_2 、—SH、—C(=O)— Z_3 或—S—C(=O)— Z_3 ，

Z_1 為經取代或未經取代之 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烯基，其中該 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烯基為分支或未分支的或 Z_1 為拉電子或推電子基團；

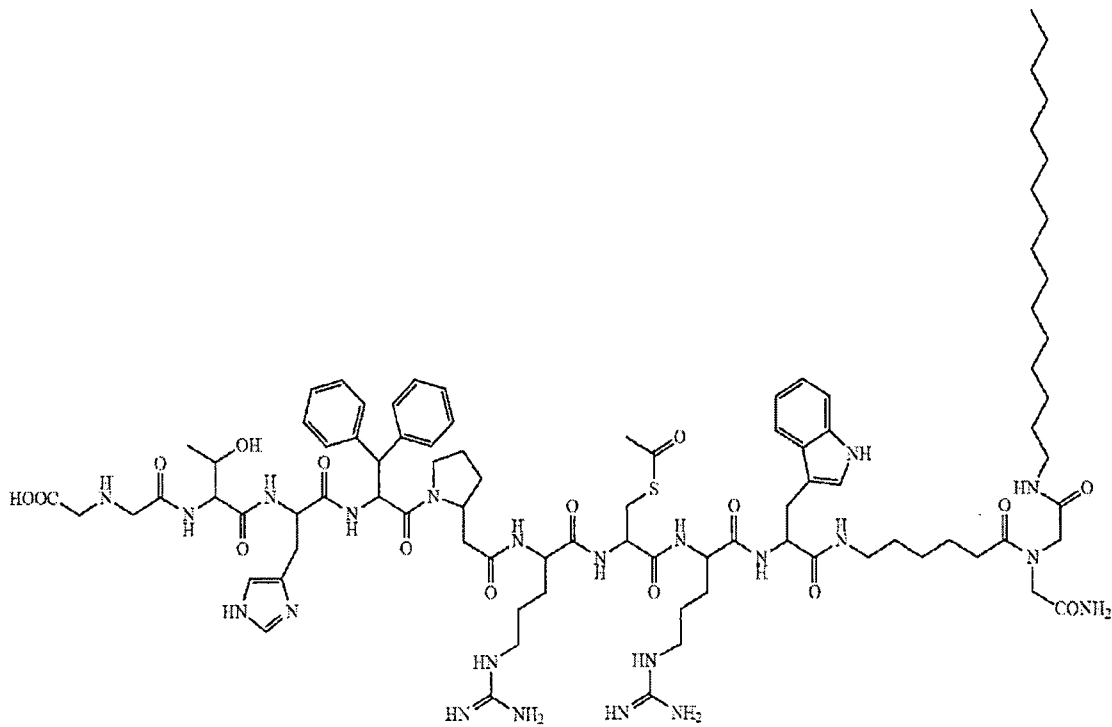
Z_2 為經取代或未經取代之 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烯基，其中該 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烯基為分支或未分支的或 Z_2 為拉電子或推電子基團；

Z_3 為經取代或未經取代之 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烯基，其中該 C_1 - C_{18} 烷基或 C_1 - C_{18} 烯基為分支或未分支的或 Z_3 為拉電子或推電子基團。

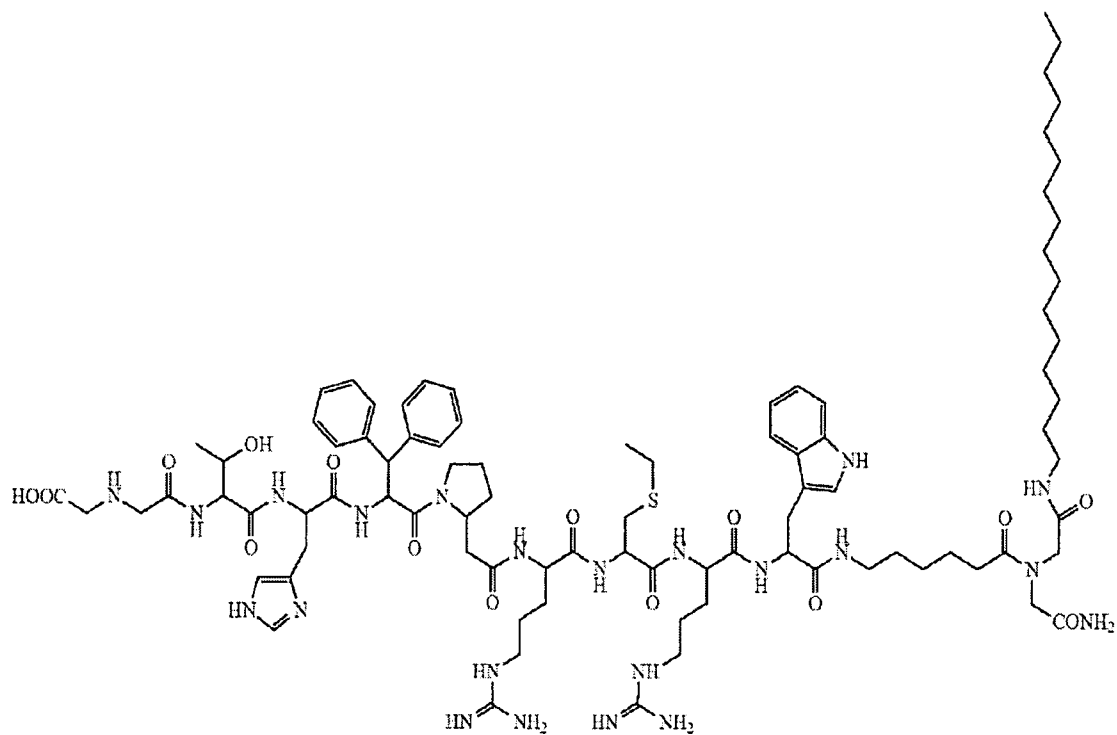
微型海帕西啉可具有式II-IV中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(II)

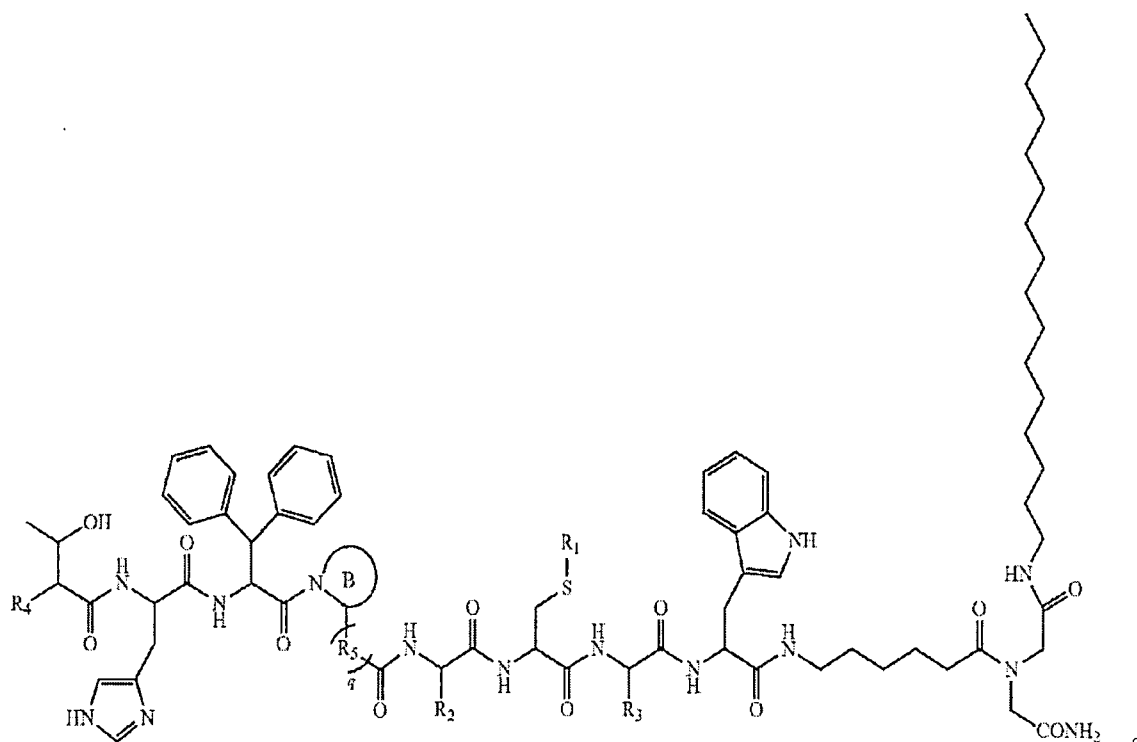


(III)



(IV)

微型海帕西啉可具有式V或其醫藥學上可接受之鹽之結構：

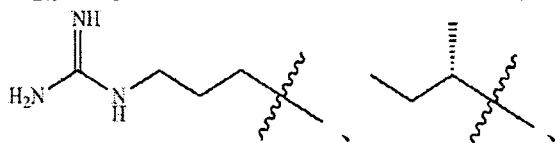


(V)

其中：

R_1 為 H、 $-S-Z_1$ 、 $-Z_2$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)-Z_3$ 或 $-S-C(=O)-Z_3$ ，

R_2 及 R_3 各獨立地為視情況經取代之 C_4-C_7 烷基、



D-Arg、D-Ile、Leu、D-Leu、Thr、D-Thr、Lys、D-Lys、Val、D-Val、
D-N ω,ω -二甲基-精胺酸、L-N ω,ω -二甲基-精胺酸、D-高精胺酸、L-高精胺
酸、D-正精胺酸、L-正精胺酸、瓜胺酸、其中胍基團經修飾或經取代的經
修飾之 Arg、正白胺酸、正纈胺酸、 β -高異白胺酸、1-胺基環己烷-1-甲酸、
N-Me-Arg、N-Me-Ile；

R_4 為 Ida、Asp、乙醯基-Asp、(甲胺基)戊二酸、乙醯基-Gly-Ida、或
乙醯基-Gly-Asp 或其衍生物以便在高於 pH 4 時移除其負電荷；

R_5 為 CR_6R_7 、芳基或雜芳基；

B 不存在或形成 5 至 7 員環；及

q 為 0-6，其中當 R_5 為芳基或雜芳基時，q 為 1 且 B 不存在；

Z_1 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

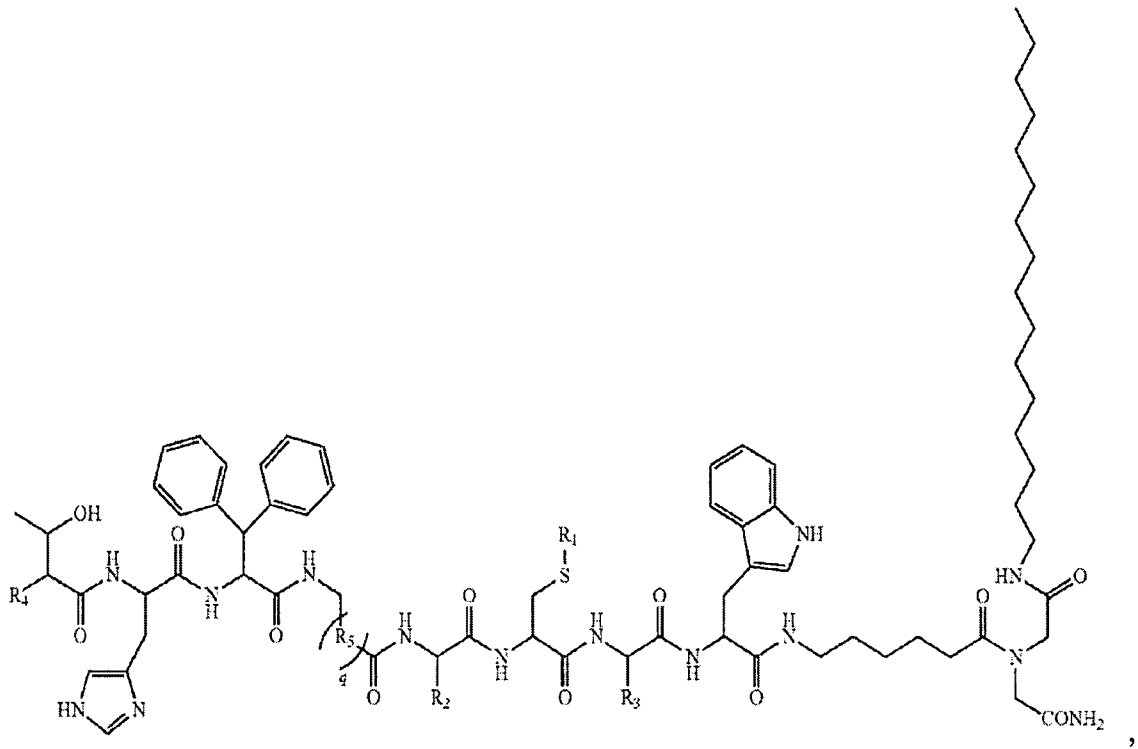
Z_2 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

Z_3 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

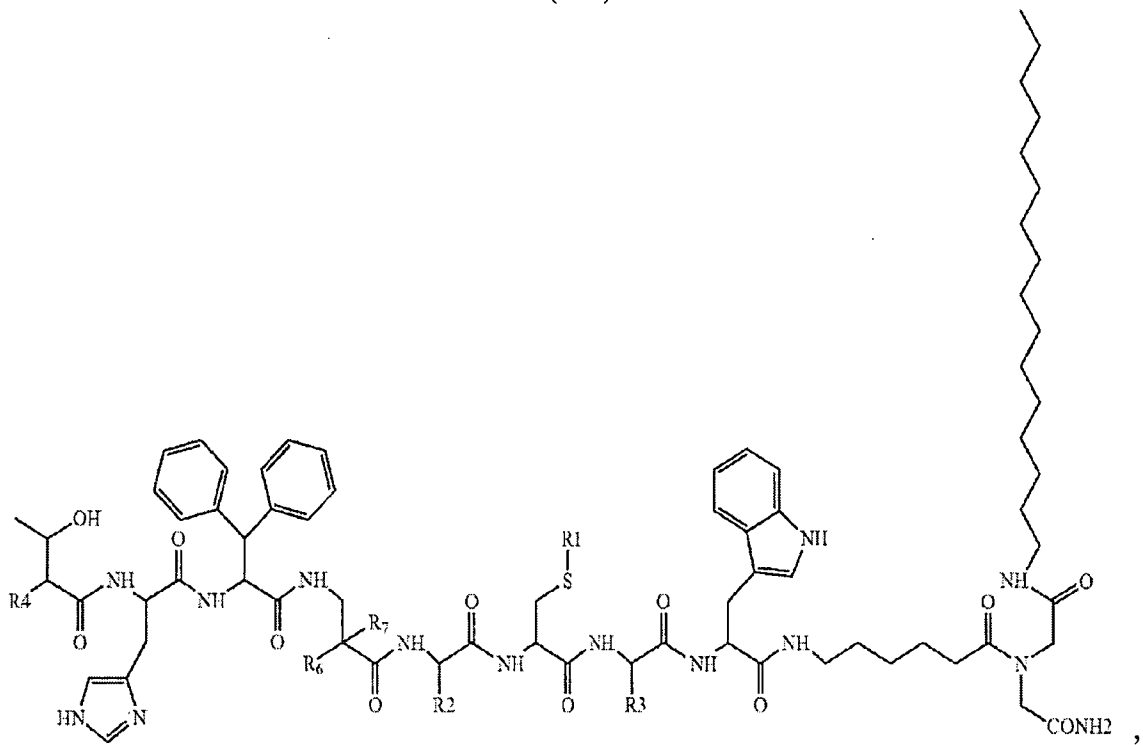
R_6 及 R_7 各獨立地為 H、鹵基、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基、或鹵烷基，
其限制條件為當 R_1 為 H 時，該化合物不具有式 XVI 之結構。

微型海帕西啉可具有式 VI-VIII 中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽

之結構：



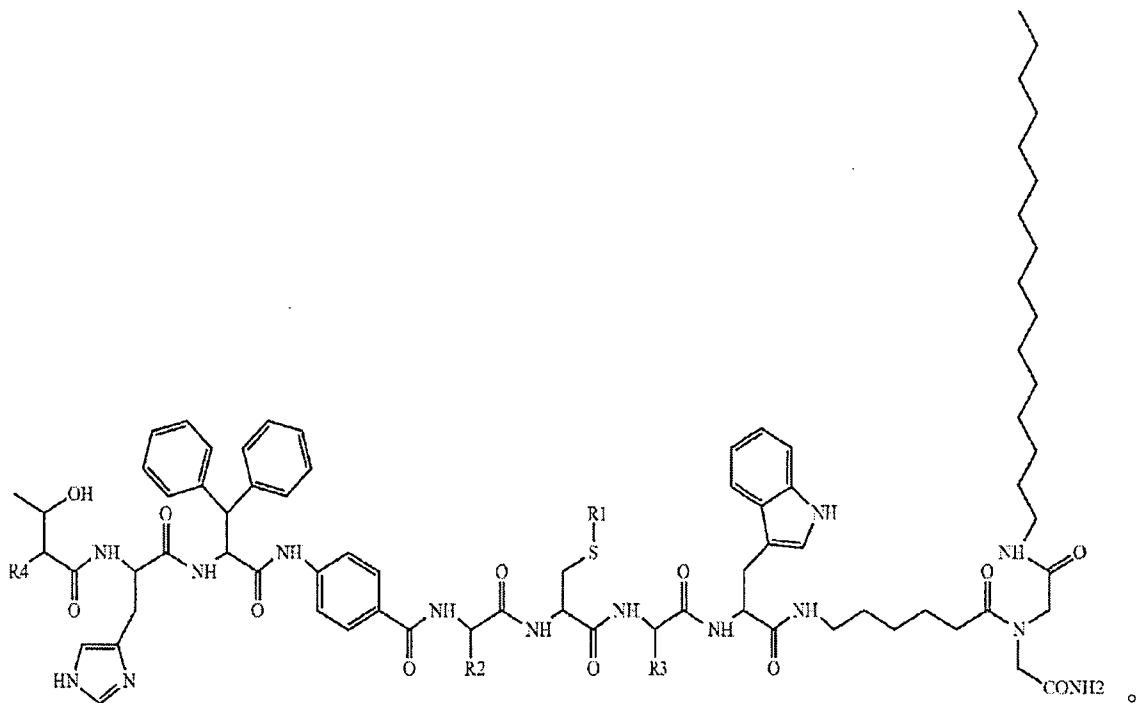
(VI)



(VII)

或

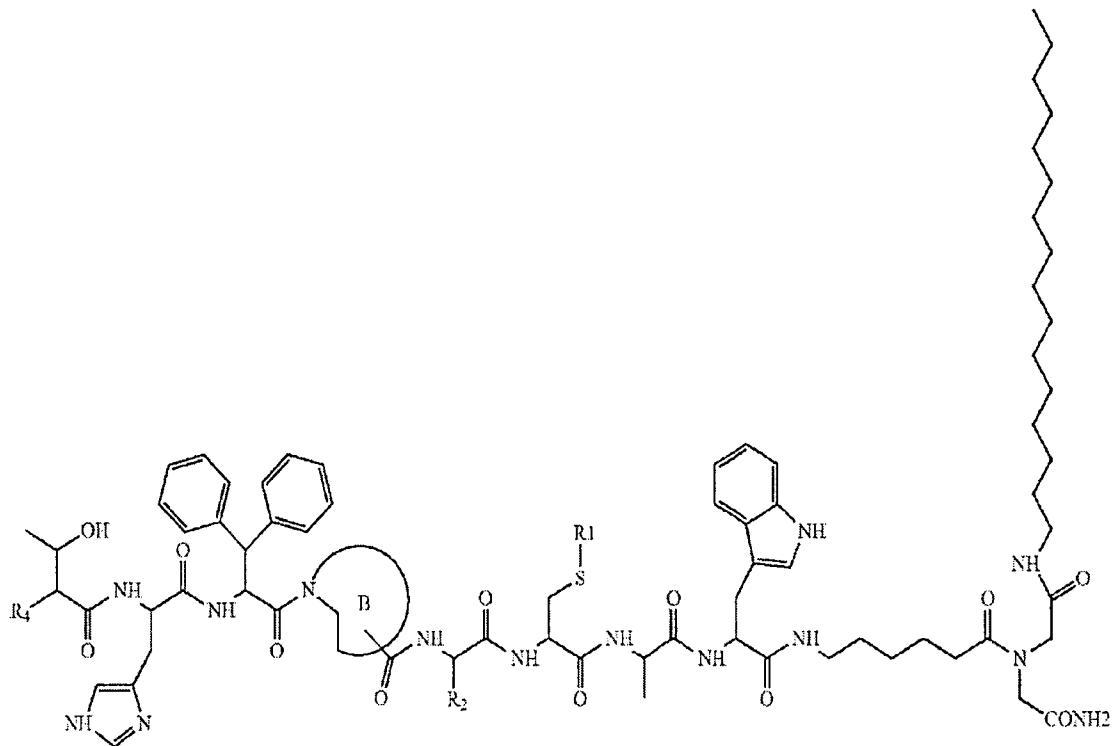
第 25 頁(發明說明書)



(VIII)

其中變數如關於式V所定義。

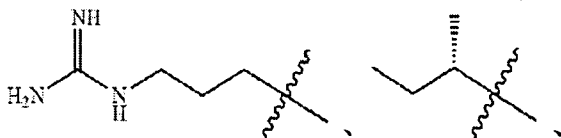
微型海帕西啉可具有式IX或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(IX)

其中 R_1 為 H 、 $-S-Z_1$ 、 $-Z_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C(=O)-Z_3$ 或 $-C(=O)-Z_3$ ，

R_2 及 R_3 各獨立地為視情況經取代之 C_4-C_7 烷基、



D-Arg、D-Ile、Leu、D-Leu、Thr、D-Thr、Lys、D-Lys、Val、D-Val、D-N ω,ω -二甲基-精胺酸、L-N ω,ω -二甲基-精胺酸、D-高精胺酸、L-高精胺酸、D-正精胺酸、L-正精胺酸、瓜胺酸、其中鈎基團經修飾或經取代的經修飾之Arg、正白胺酸、正纈胺酸、 β -高異白胺酸、1-胺基環己烷-1-甲酸、N-Me-Arg、N-Me-Ile；

R_4 為 Ida、Asp、乙醯基-Asp、(甲胺基)戊二酸、乙醯基-Gly-Ida、或乙醯基-Gly-Asp 或其衍生物以便在高於 pH 4 時移除其負電荷；

B 不存在或形成 5 至 7 員環；

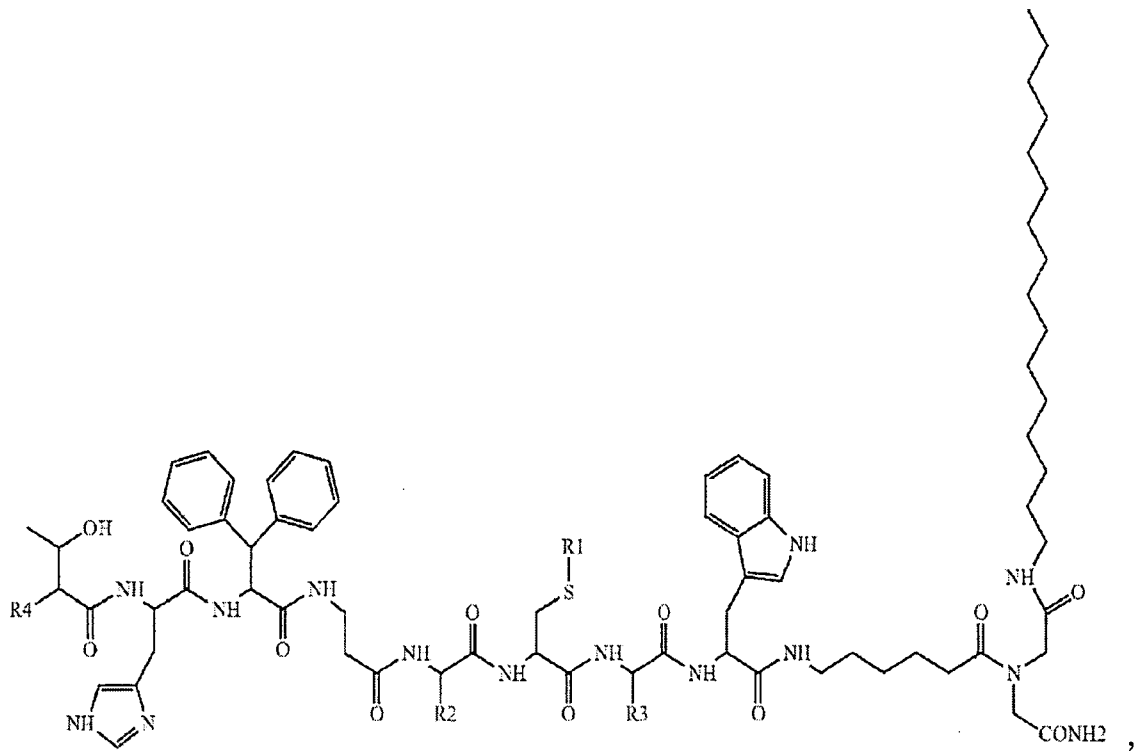
Z_1 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未分支的；

Z_2 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未分支的；及

Z_3 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未分支的；

其限制條件為當 R_1 為 H 時，該化合物不具有式 XVI 之結構。

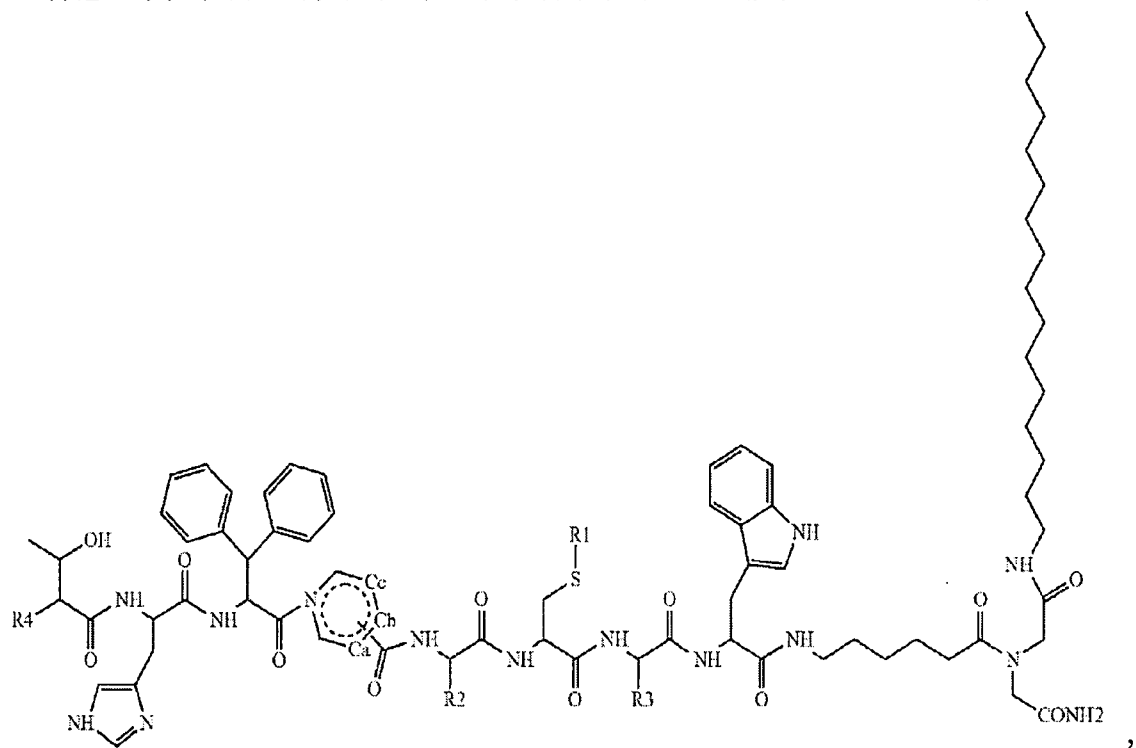
微型海帕西啉可具有式 X 或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(X)

其中變數如關於式IX所定義。

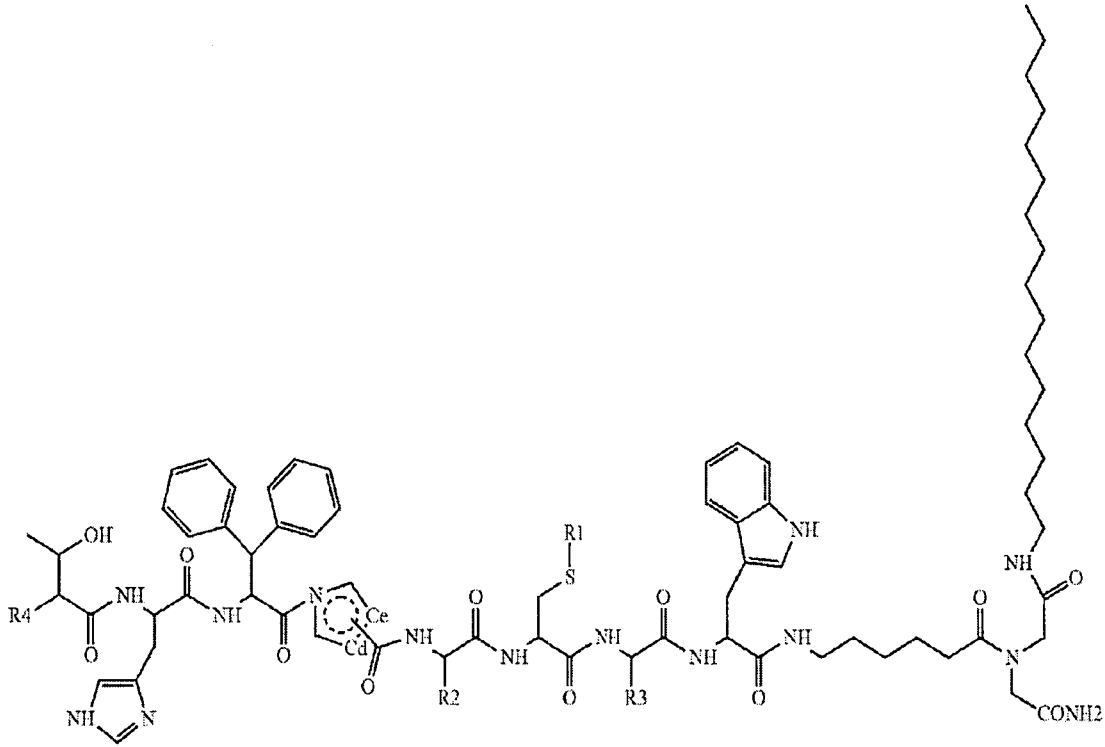
微型海帕西啉可具有式XI或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XI)

其中羰基與6員環在C_a、C_b或C_c處形成鍵且其中變數如關於式IX所定義。

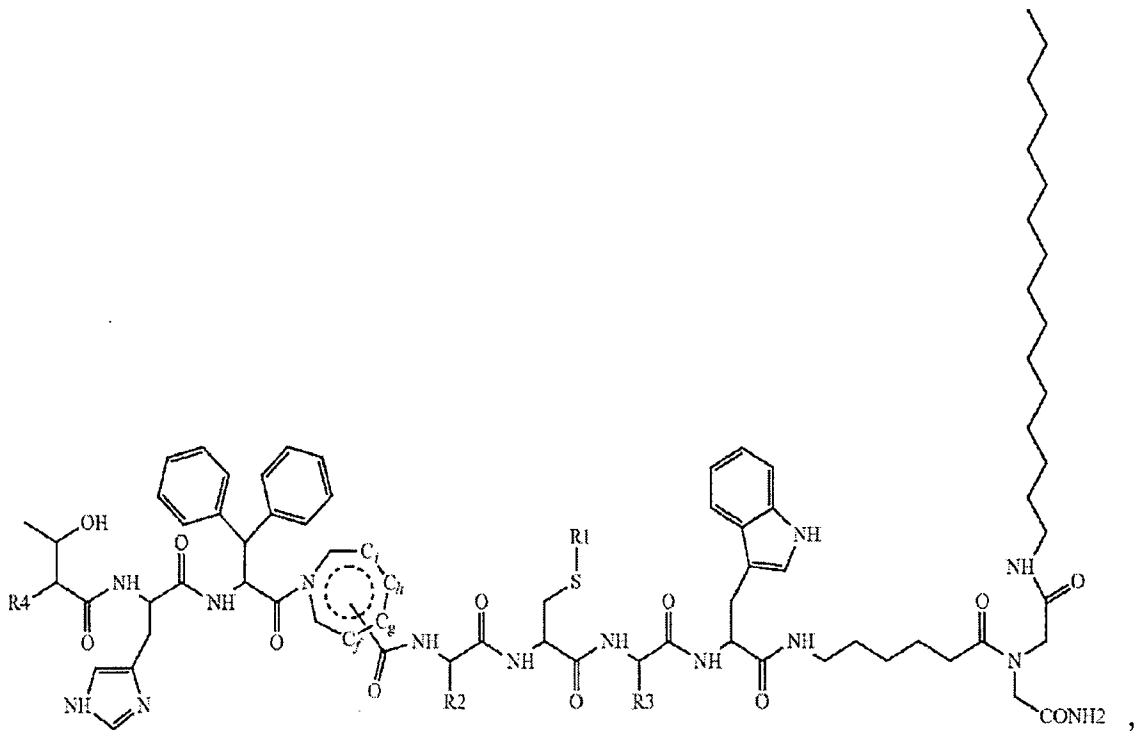
微型海帕西啉可具有式XII或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XII)

其中羰基與5員環在C_d或C_e處形成鍵且其中變數如關於式IX所定義。

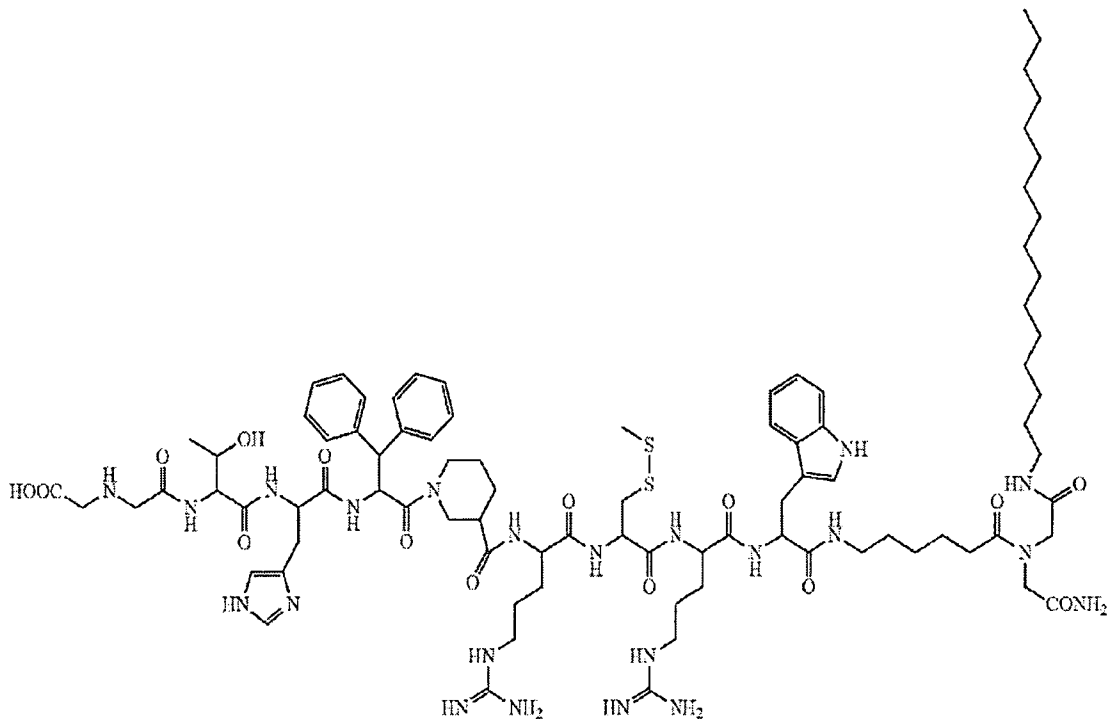
微型海帕西啉可具有式XIII或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XIII)

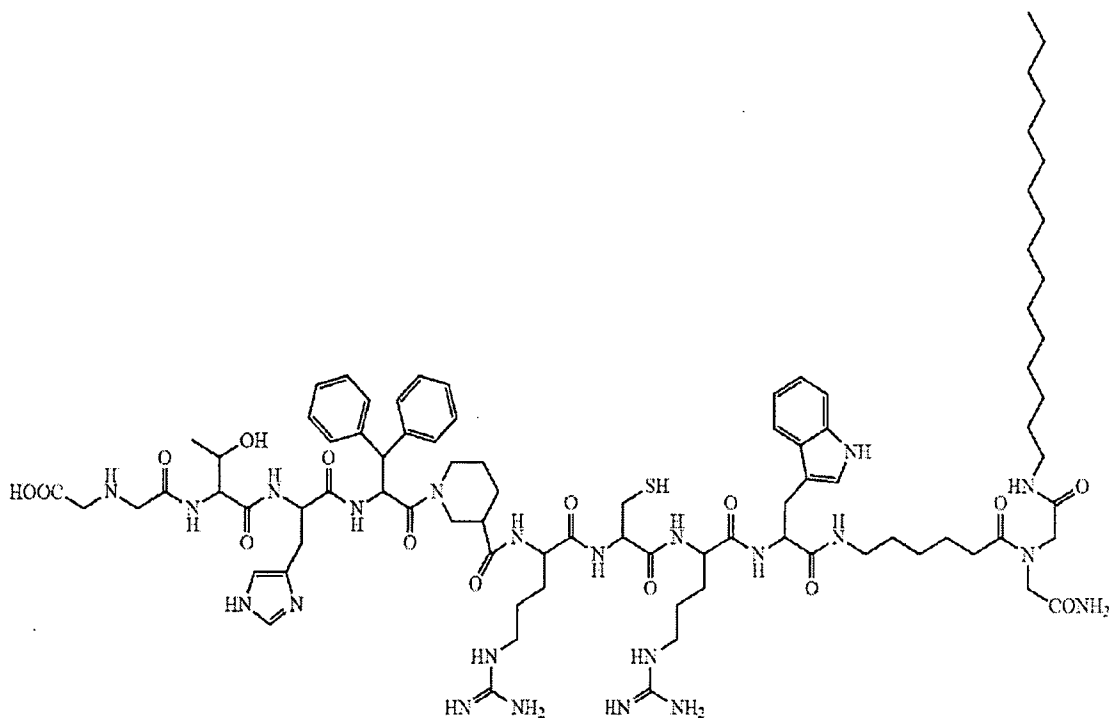
其中來自羰基之鍵與7員環在 C_f 、 C_g 、 C_h 或 C_i 處形成鍵且變數如關於式IX所定義。

微型海帕西啉可具有式XIV或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XIV)

微型海帕西啉可具有式XV或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XV)

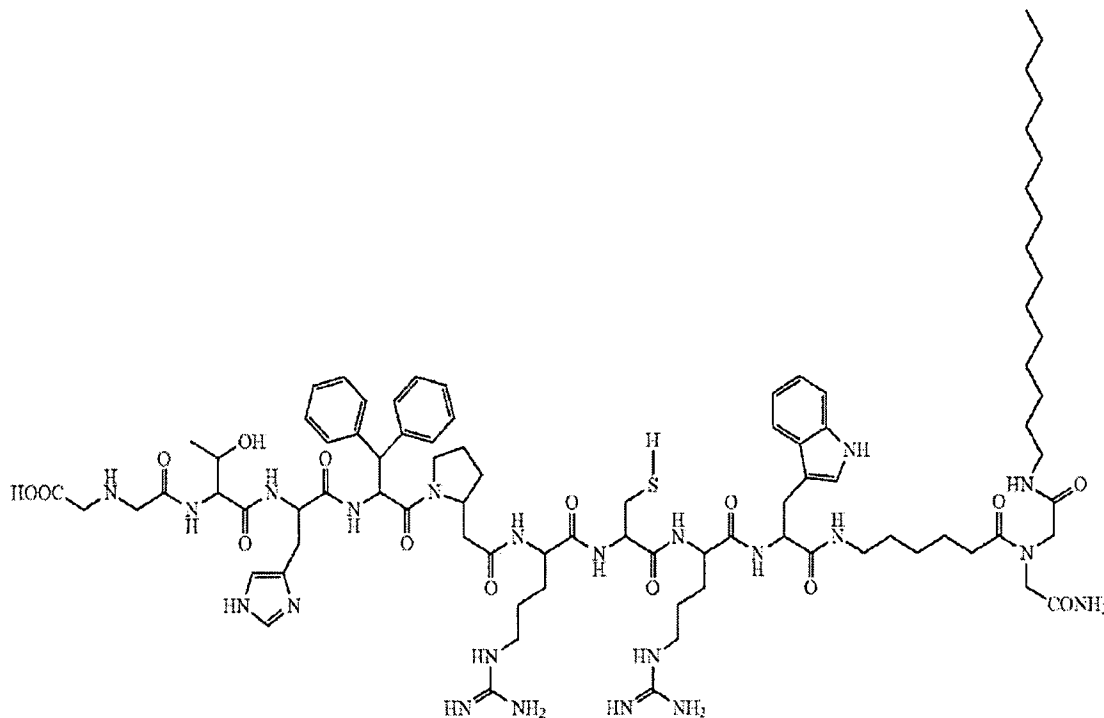
微型海帕西啉可具有式 P₁-P₂-P₃-P₄-P₅-P₆-P₇-P₈-P₉-P₁₀ 或 P₁₀-P₉-P₈-P₇-P₆-P₅-P₄-P₃-P₂-P₁或其醫藥學上可接受之鹽之結構，其中P₁至P₁₀如表1所定義；X₃為胺基己酸-Ida(NH-PAL)-NH₂，Ida為亞胺二乙酸；Dpa為3,3-二苯基-L-丙胺酸；bhPro為β-高脯胺酸；Npc為L-哌啉甲酸；isoNpc為異哌啉甲酸；及bAla為β-丙胺酸。

表1

P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀
Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-C(=O)CH ₃	Arg	Trp	X ₃
Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-CH ₂ —CH ₃	Arg	Trp	X ₃
Ida	Thr	His	Dpa	Npc	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
Ida	Thr	His	Dpa	Npc	Arg	Cys	Arg	Trp	X ₃
Ida	Thr	His	Dpa	D-Npc	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
Ida	Thr	His	Dpa	isoNpc	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃

P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀
乙醯基-Gly-Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
Ida	Thr	His	Dpa	bAla	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃

微型海帕西啉可具有式XVI或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XVI)

微型海帕西啉可具有式A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8-A9-A10、A10-A9-A8-A7-A6-A5-A4-A3-A2-A1或其醫藥學上可接受之鹽之結構，其中：

A1為L-Asp、L-Glu、焦麩胺酸鹽、L-Gln、L-Asn、D-Asp、D-Glu、D-焦麩胺酸鹽、D-Gln、D-Asn、3-胺基戊二酸、2,2'-氮二基二乙酸、(甲胺基)戊二酸、L-Ala、D-Ala、L-Cys、D-Cys、L-Phe、D-Phe、L-Asp、D-Asp、3,3-二苯基-L-丙胺酸、3,3-二苯基-D-丙胺酸；且若A1為L-Asp或D-Asp，則A2為L-Cys或D-Cys；若A1為L-Phe或D-Phe，則N端視情況連接至與鵝去氧膽酸鹽、熊去氧膽酸鹽或棕櫚醯基鍵聯之PEG分子；或若A1為3,3-二苯基-L-丙胺酸或3,3-二苯基-D-丙胺酸，則N端連接至棕櫚醯基；

A2為L-Thr、L-Ser、L-Val、L-Ala、D-Thr、D-Ser、D-Val、L-第三白胺酸、異哌啶甲酸、L- α -環己基甘胺酸、bhThr、(2S)-3-羥基-2-(甲胺基)丁酸、D-Ala、L-Cys、D-Cys、L-Pro、D-Pro或Gly；

A3為L-His、D-His、3,3-二苯基-L-丙胺酸、3,3-二苯基-D-丙胺酸或2-胺基茛滿；

A4為L-Phe、D-Phe、(S)-2-胺基-4-苯基丁酸、3,3-二苯基-L-丙胺酸、L-聯苯丙胺酸、(1-萘基)-L-丙胺酸、(S)-3-胺基-4,4-二苯基丁酸、4-(胺甲基)環己烷甲酸、(S)-2-胺基-3-(全氟苯基)丙酸、(S)-2-胺基-4-苯基丁酸、(S)-2-胺基-2-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)乙酸或環己基丙胺酸；

A5為L-Pro、D-Pro、八氫吡啶-2-甲酸、L- β -高脯胺酸、(2S,4S)-4-苯基吡咯啶-2-甲酸、(2S,5R)-5-苯基吡咯啶-2-甲酸或(R)-2-甲基吡啶；

A6為L-Ile、D-Ile、L-苯基甘胺酸、L- α -環己基甘胺酸、4-(胺甲基)環己烷甲酸、(3R)-3-胺基-4-甲基己酸、1-胺基環己烷-1-甲酸或(3R)-4-甲基-3-(甲胺基)己酸；

A7為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；

A8為L-Ile、D-Ile、L- α -環己基甘胺酸、3,3-二苯基-L-丙胺酸、(3R)-3-胺基-4-甲基己酸、1-胺基環己烷-1-甲酸或(3R)-4-甲基-3-(甲胺基)己酸；

A9為L-Phe、L-Leu、L-Ile、L-Tyr、D-Phe、D-Leu、D-Ile、(S)-2-胺基-3-(全氟苯基)丙酸、N-甲基-苯基丙胺酸、苯甲醯胺、(S)-2-胺基-4-苯基丁酸、3,3-二苯基-L-丙胺酸、L-聯苯丙胺酸、(1-萘基)-L-丙胺酸、(S)-3-胺基-4,4-二苯基丁酸、環己基丙胺酸、L-Asp、D-Asp或半胱醯胺，其中L-Phe或D-Phe視情況在N端處鍵聯至RA，其中RA為

-CONH-CH₂-CH₂-S-，或鍵聯至Pro-Lys或Pro-Arg之D-Pro，或鍵聯至與Pro-Lys或Pro-Arg鍵聯之L-Pro的L-β-高脯胺酸，或鍵聯至L-β-高脯胺酸-Lys或L-β-高脯胺酸-Arg之D-Pro；L-Asp或D-Asp視情況在n端處鍵聯至RB，其中RB為-(PEG 11)-GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL，或-(PEG 11)-(Gly-Pro-羥基Pro)₁₀；(S)-2-胺基-4-苯丁酸鍵聯至RC，其中RC為鍵聯至ProLys或ProArg之D-Pro，或鍵聯至L-β-高脯胺酸-Lys或L-β-高脯胺酸-L-Arg之D-Pro；

A10為L-Cys、L-Ser、L-Ala、D-Cys、D-Ser或D-Ala；

羧基端胺基酸呈醯胺或羧基形式；

至少一個巰基胺基酸作為序列中之一個胺基酸存在；及

A1、A2、A9、A10或其組合視情況不存在。

式 $A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8-A9-A10$ 或

$A10-A9-A8-A7-A6-A5-A4-A3-A2-A1$ 之微型海帕西啉可為環狀肽或直鏈肽。

舉例而言，A1可為L-ASP；A2可為L-Th；A3可為L-His；A4可為L-Phe；A5可為L-Pro；A6可為L-Ile；A7可為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；A8可為L-Ile；A9可為L-Phe；A10可不存在；且C端可醯胺化。或者，A3可為L-His；A4可為L-Phe；A5可為L-Pro；A6可為L-Ile；A7可為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；A8可為L-Ile；A1、A2、A9及A10可不存在，且C端可醯胺化。或者，A3可為L-His；A4可為L-Phe；A5可為L-Pro；A6可為L-Ile；A7可為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；A1、

A2、A8、A9及A10可不存在；且C端可醯胺化。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列HFPICI (SEQ ID NO:11)、HFPICIF (SEQ ID NO:12)、DTHFPICIDTHFPICIF (SEQ ID NO:13)、DTHFPPIAIFC (SEQ ID NO:14)、DTHAPICIF (SEQ ID NO:15)、DTHFPICIF (SEQ ID NO:16)或CDTHFPICIF (SEQ ID NO:17)。微型海帕西啉可包含SEQ ID NO: 15中所述之序列，例如，其中半胱胺酸與S-第三丁基形成二硫鍵。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列D-T-H-F-P-I-(L-高半胱胺酸)-I-F；D-T-H-F-P-I-(L-青黴胺)-I-F；D-T-H-F-P-I-(D-青黴胺)-I-F；D-(L-第三白胺酸)-H-(L-苯基甘胺酸)-(八氫吡啶-2-甲酸)-(L- α -環己基甘胺酸)-C-(L- α -環己基甘胺酸)-F；或D-(L-第三白胺酸)-H-P-(八氫吡啶-2-甲酸)-(L- α -環己基甘胺酸)-C-(L- α -環己基甘胺酸)-F。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列FICIPFHTD (SEQ ID NO:18)、FICIPFH (SEQ ID NO:19)、R2-FICIPFHTD (SEQ ID NO:20)、R3-FICIPFHTD (SEQ ID NO:21)、FICIPFHTD-R6 (SEQ ID NO:22)、R4-FICIPFHTD (SEQ ID NO:23)或R5-FICIPFHTD (SEQ ID NO:24)，其中各胺基酸為D胺基酸；R1為-CONH₂-CH₂-CH₂-S；R2為鵝去氧膽酸鹽-(PEG 11)-；R3為熊去氧膽酸鹽-(PEG11)-；R4為棕櫚醯基-(PEG11)-；R5為2(棕櫚醯基)-二胺基丙酸-(PEG 11)-；及R6為(PEG 11)-GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL，其中R6之各胺基酸為L胺基酸。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列D-T-H-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-P-I-C-I-F；D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-F；D-T-H-(L-聯苯丙胺酸)-P-I-C-I-F；D-T-H-((1-萘基)-L-丙胺酸)-P-I-C-I-F；D-T-H-((S)-3-

胺基-4,4-二苯基丁酸)-P-I-C-I-F ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸) ; D-T-H-F-P-I-C-I-(3,3-二苯基-L-丙胺酸) ; D-T-H-F-P-I-C-I-(L-聯苯丙胺酸) ; D-T-H-F-P-I-C-I-((1-萘基)-L-丙胺酸) ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-3-胺基-4,4-二丙基丁酸) ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-(3,3-二苯基-L-丙胺酸) ; D-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-F ; D-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-(3,3-二苯基-L-丙胺酸) ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-R-C-R-(3,3-二苯基-L-丙胺酸) ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-(八氫吡啶-2-甲酸)-I-C-I-F ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-(八氫吡啶-2-甲酸)-I-C-I-(3,3-二苯基-L-丙胺酸) ; 或 D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-C-C-C-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列 D-T-H-F-P-I-C-I-F-R8 ; D-T-H-F-P-I-C-I-F-R9 ; D-T-H-F-P-I-C-I-F-R10 ; D-T-H-F-P-I-C-I-F-R11 ; D-T-H-F-P-I-C-I-F-R12 ; D-T-H-F-P-I-C-I-F-R13 ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-R8 ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-R9 ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-R12 ; 或 D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-R13 , 其中 R8 為 D-Pro-L-Pro-L-Lys ; R9 為 D-Pro-L-Pro-L-Arg ; R10 為 (L-β-高脯胺酸)-L-Pro-L-Lys ; R11 為 (L-β-高脯胺酸)-L-Pro-L-Arg ; R12 為 D-Pro-(L-β-高脯胺酸)-L-Lys ; 及 R13 為 D-Pro-(L-β-高脯胺酸)-L-Arg 。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列 D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-(D)R-C-(D)R-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列 C-(異哌啶甲酸)-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啶甲

酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。微型海帕西啉可包含胺基酸序列 C-P-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。微型海帕西啉可包含胺基酸序列 C-(D)P-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。微型海帕西啉可包含胺基酸序列 C-G-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列(2,2'-氮二基二乙酸)-Thr-His-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-(L-β-高脯胺酸)-Arg-Cys-Arg-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-(胺基己酸)-(在側鏈上具有棕櫚胺醯胺之2,2'-氮二基二乙酸),其描述於美國專利第9,328,140號中(例如'140專利之SEQ ID NO:94;以引用的方式併入本文中)。

在一些實施例中,微型海帕西啉具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽的約10%至1000%之活性。舉例而言,微型海帕西啉可具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽的約50%至約200%之活性,諸如約75%至約150%之活性、約80%至約120%之活性、約90%至約110%之活性或約95%至約105%之活性。術語「活性」可指微型海帕西啉特異性結合於膜鐵轉運蛋白,例如從而抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間、抑制膳食鐵之吸收及/或降低血清鐵濃度的能力。活性可指微型海帕西啉抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間中之能力。活性可指微型海帕西啉抑制膳食鐵之吸收的能力。活性可指微型海帕西啉降低活體內血清鐵濃度之能力。

V. 投藥途徑

本發明之組合物可以多種常規方式投與。在一些態樣中，本發明之組合物適於非經腸投與。此等組合物可例如經腹膜內、靜脈內、腎內或鞘內投與。在一些態樣中，本發明之組合物經靜脈內注射。熟習此項技術者應瞭解，投與本發明之治療有效物質調配物或組合物之方法將視諸如所治療之患者的年齡、體重及身體狀況以及所治療之疾病或病狀之因素而定。因此，熟習此項技術者將能夠基於個例選擇對於患者最佳之投與方法。

組合物可經局部、經腸或非經腸投與。組合物可經皮下、靜脈內、肌肉內、鼻內、藉由吸入、經口、舌下、藉由經頰投與、局部、經皮或經黏膜投與。組合物可藉由注射投與。在較佳實施例中，組合物藉由皮下注射、經口、鼻內、藉由吸入或靜脈內投與。在某些較佳實施例中，組合物藉由皮下注射投與。

在本說明書通篇中，詞語「包含(comprise)」或諸如「包含(comprises)」或「包含(comprising)」之變化形式應理解為暗示包括所陳述之整體(或組分)或整體(或組分)之群，但不排除任何其他整體(或組分)或整體(或組分)之群。除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a或an)」及「該」包括複數。術語「包括」用於意謂「包括(但不限於)」。「包括」及「包括(但不限於)」可互換使用。術語「患者」及「個體」可互換使用且係指人類或非人類動物。此等術語包括哺乳動物，諸如人類、靈長類動物、家畜動物(例如牛科動物、豬科動物)、伴侶動物(例如犬科動物、貓科動物)及嚙齒動物(例如小鼠、兔及大鼠)。

「約」及「大致」一般應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之可接受誤差程度。通常，例示性誤差程度在指定值或值範圍之20%內，

較佳在10%內，且更佳在5%內。或者且尤其在生物系統中，術語「約」及「大致」可意謂在指定值之數量級內，較佳在5倍內且更佳在2倍內的值。除非另外說明，否則本文中給定之數值量為近似值，意謂當未明確陳述時可推斷術語「約」或「大致」。

如本文所用，術語「投與」意謂向個體提供藥劑或組合物且包括(但不限於)由醫學專業人士投與及自行投與。此類藥劑例如可為海帕西啉或海帕西啉類似物。

如本文所用，片語「醫藥學上可接受」係指彼等藥劑、化合物、材料、組合物及/或劑型在合理醫學判斷之範疇內，適用於接觸人類及動物之組織而無過度毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱。

如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑之材料的一些實例包括：

- (1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；
- (2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；
- (3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；
- (4)粉末狀黃耆；
- (5)麥芽；
- (6)明膠；
- (7)滑石；
- (8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；
- (9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；
- (10)二醇，諸如丙二醇；
- (11)多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；
- (12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；
- (13)瓊脂；
- (14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；
- (15)海藻酸；
- (16)無熱原質水；
- (17)等張生理鹽水；
- (18)林格氏溶液(Ringer's solution)；
- (19)乙醇；
- (20) pH緩

衝溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22)醫藥調配物中使用的其他無毒性相容物質。

如本文所用，「預防」病狀(例如，鐵過載)之治療劑係指當在病症或病狀發作之前向統計樣本投與時，相對於未處理之對照樣本減少經處理樣本之病症或病狀的出現，或相對於未處理之對照樣本延遲病症或病狀之一或多個症狀的發作或降低該一或多個症狀之嚴重程度的化合物。

在某些實施例中，本發明之藥劑可單獨使用或與另一類型之治療劑聯合投與。如本文所用，片語「聯合投與」係指兩種或多於兩種不同治療劑之任何形式的投與，使得在先前投與之治療劑在體內仍有效時投與第二藥劑(例如，兩種藥劑在個體體內同時有效，其可包括兩種藥劑之協同效應)。舉例而言，不同治療劑可以同一調配物或以單獨調配物形式同時或依序地投與。在某些實施例中，不同治療劑可彼此在約一小時、約12小時、約24小時、約36小時、約48小時、約72小時或約一週內投與。因此，接受此類治療之個體可受益於不同治療劑之組合效應。

如本文所用，片語「治療有效量」及「有效量」意謂在適用於任何醫學治療之合理的益處/風險比下在個體之至少一個亞群的細胞中有效產生所要治療效應之藥劑的量。

「治療」個體之疾病或「治療」患有疾病之個體係指對個體進行醫藥治療，例如投與藥物，使得該疾病之至少一種症狀減少或預防惡化。

現已大體描述本發明，參考以下實例將更容易理解本發明，該等實例僅為了說明本發明之某些態樣及實施例而包括，且不意欲限制本發明。

例證

實例1

研究經設計以評估皮下劑量之海帕西啉對於小鼠(n=6-7/組)之血清鐵含量的效應。當皮下注射時，50 µg劑量之海帕西啉在給藥後4小時(與媒劑相比平均降低40%， $p<0.05$)及給藥後24小時(與媒劑相比平均降低15%， $p<0.05$)顯示血清鐵含量顯著降低。

實例2

研究經設計以評估皮下遞送之50、100及200 µg劑量之海帕西啉及其對於小鼠(n=7/組)之血清鐵含量的效應。全部三種劑量與媒劑相比在給藥後4小時顯示血清鐵含量顯著降低($p<0.01$)。相反地，50 µg及100 µg劑量與媒劑相比在給藥後24小時升高($p<0.01$)。血清鐵含量升高可能歸因於系統清除海帕西啉之反應。在4小時血液採集後，一隻小鼠死亡。死亡可能與血液採集之壓力相關。血清鐵含量在給藥後72小時經歸一化。

實例3

研究經設計以評估皮下遞送之1、5、10及50 mg劑量之海帕西啉及其對正常大鼠(n=7/組)之血清鐵含量的效應。在所有劑量下觀察到血清鐵含量顯著降低，且以50 mg給藥之動物在72小時仍顯示出效應。所有劑量組給藥後1至2小時達到 T_{max} 及 C_{max} ，但高劑量與中間劑量之間的吸收在此等時間點極其類似。在此研究中之任何劑量下未觀察到嗜睡。全部三種劑量在給藥後4小時均觀察到最低血清鐵濃度。在5 mg劑量中，血清鐵含量在給藥後48小時恢復至給藥前含量。在10 mg及50 mg劑量組中，血清鐵含量繼續升高，但在給藥後72小時仍未恢復至給藥前含量。

實例4

在大鼠及犬類之兩項擴展急性研究中評估海帕西啉。進行此等研究以確定未觀察到不良效應之含量(NOEL)。由於各種臨床及組織病理學觀測

結果，確定犬類之NOAEL為5毫克/公斤/天。

研究經設計以評估皮下遞送至史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠(n=9/性別/組)之5、25及50 mg/kg劑量的海帕西啉(人類等效劑量分別為0.8、4、8 mg/kg)。所有劑量顯示當與媒劑及其給藥前含量相比時顯著降低平均血清鐵含量。全部三種劑量在給藥後4小時均觀察到最低血清鐵含量。在此研究中未觀察到出人意料的不良效應。海帕西啉相關變化受限於非不良的劑量非依賴性的食物攝取減少及體重增加以及在注射部位處之硬結。在投與海帕西啉之情況下將預見的是，所觀察到的生物效應包括網狀紅血球及鐵濃度之劑量依賴性的可逆降低及不飽和鐵結合能力增加。平均下來，觀察到雌性大鼠血清鐵含量較高，但兩種性別之海帕西啉的毒理動力學(TK)效應相當。結果表明海帕西啉能夠顯著降低史泊格多利大鼠之血清鐵含量，而任何主要器官無出人意料的生理學變化。臨床病理學及鐵相關變化與海帕西啉之預期藥理學相符。基於此等結果，確定NOAEL為50毫克/公斤/天。

研究經設計以評估以單次皮下劑量遞送至犬類(n=6/性別/組)之5、25及50 mg/kg劑量的海帕西啉(人類等效劑量分別為0.8、4及8 mg/kg)。在50 mg/kg下在第4天及在 ≥ 25 mg/kg下在第15天觀察到投與部位之厚度增加。在第4天之顯微結果由雄性及雌性之投與部位在 ≥ 25 mg/kg下之混合細胞浸潤組成，而在第15天，在投與部位之顯微結果包括雄性及雌性在 ≥ 5 mg/kg下之混合細胞浸潤、雄性在 ≥ 25 mg/kg下且雌性在 ≥ 5 mg/kg下之纖維化及雄性在50 mg/kg下且雌性在 ≥ 25 mg/kg下之囊性空間。基於此等結果，認為NOAEL為5毫克/公斤/天。測試顯示在 ≥ 25 毫克/公斤/天劑量組中至多第4天嗜中性白血球及血纖維蛋白原含量暫時升高。雖然此等血液化學

分析物暫時升高，但其未視為嚴重的，且在此研究結束時確定NOAEL劑量為5毫克/公斤/天。其他不良反應如下：蜷縮姿勢、軟便、「厚」及皮下纖維化之總體病理學研究結果、混合細胞浸潤及在恢復期存在囊腫。

實例5

海帕西啶投與降低具有高基線鐵蛋白之鐮狀細胞患者的鐵蛋白血液含量。向兩名患有鐮狀細胞貧血症之雄性患者(患者1001及1002)皮下投與1毫克快速注射的海帕西啶。在基線以及海帕西啶投與後八天量測血清鐵蛋白濃度。在海帕西啶投與後8天，兩名患者之鐵蛋白血液含量降低(圖1)。患者1001及1002之鐵蛋白血液含量的變化百分比分別為-45%及-61% (圖3)。

表2.患者人口統計資料及所投與之海帕西啶的劑量。

部位	個體編號	性別	診斷	先前治療	劑量
102	102-1001	M	鐮狀細胞貧血症	螯合	1 mg
102	102-1002	M	鐮狀細胞貧血症	螯合	1 mg
102	102-1003	F	遺傳性血色素沉著症	放血	1 mg
102	102-2001	F	遺傳性血色素沉著症	放血	5 mg
102	102-2002	F	遺傳性血色素沉著症	放血	5 mg
102	102-2004	F	遺傳性血色素沉著症	放血	5 mg

向三名具有正常基線血清鐵蛋白濃度之遺傳性血色素沉著症患者投與海帕西啶。遺傳性血色素沉著症患者1003投與1 mg海帕西啶，而其他兩名患者(2001及2002)投與5 mg海帕西啶。在海帕西啶投與後八天，量測所有患者之鐵蛋白血液含量(圖2)。患者1003、2001及2002之鐵蛋白血液含量的變化百分比分別為25%、-19%及18% (圖3)。

實例6

量測實例1中所描述之患者的運鐵蛋白飽和度(TSAT)。TSAT指示運鐵蛋白由鐵所佔據之鐵結合位點的百分比，從而使得TSAT成為血液病症及疾病之診斷及監測中的重要工具。向鐮狀細胞貧血症患者1001及1002以及

第 43 頁(發明說明書)

遺傳性血色素沉著症患者1003投與一毫克快速注射的海帕西啶，而患者2001及2002各投與5 mg海帕西啶。在海帕西啶投與後八天量測TSAT含量。所有患者展示在第八天之TSAT降低百分比(圖4及圖5)。

表3. 運鐵蛋白飽和度自基線之變化百分比.

患者#	%變化
1001	-19%
1002	-62%
1003	-27%
2001	-26%
2002	-40%
2004	待定

● 實例7

量測六名患者(鎌狀細胞貧血症患者及遺傳性血色素沉著症患者)在海帕西啶投與後之血清鐵含量。在海帕西啶投與之前(基線)以及海帕西啶投與後2小時、4小時、8小時、24小時、48小時及168小時(8天)量測血清鐵含量。將患者分成兩個群組，群組1投與1 mg海帕西啶且群組2投與5 mg海帕西啶。群組1包含鎌狀細胞患者1001及1002以及遺傳性血色素沉著症患者1003，而群組2包含遺傳性血色素沉著症患者2001、2002及2004。個別患者之血清鐵濃度變化百分比及兩個群組之平均變化百分比展示於圖6及圖7中。平均下來，在兩個群組中投與海帕西啶經8天時段降低血清鐵濃度35-40%。

表4. 血清鐵濃度

所觀察到的自基線之最大變化百分比.

患者#	自基線之%變化
1001	-6%
1002	-69%
1003	-37%
2001	-53%
2002	-24%
2004	-35%

表5. 血清鐵濃度

在海帕西啶投與後8天自基線之變化百分比.

患者#	自基線之%變化
1001	-4%
1002	-69%
1003	-37%
2001	-40%
2002	-24%
2004	待定

以引用的方式併入

本文提及之所有公開案及專利均以全文引用的方式併入本文中，好像各個別公開案或專利具體地且獨立地以引用的方式併入本文中。在衝突之情況下，將以本說明書(包括其特定定義)為主。雖然患者事項之特定態樣已加以論述，但以上說明書為說明性而非限制性的。熟習此項技術者在審閱本說明書及以下申請專利範圍時將顯而易知許多變化形式。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參照申請專利範圍確定。

【補充序列表】

<110> 美商拉荷亞製藥公司

<120> 投與海帕西啉(HEPCIDIN)之方法

<130> LJH-02301

<140> TW 106100481

<141> 2017-01-06

<150> 62/436,070

<151> 2016-12-19

<150> 62/400,795

<151> 2016-09-28

<150> 62/287,285

<151> 2016-01-26

<150> 62/276,922

<151> 2016-01-10

<150> 62/276,727

<151> 2016-01-08

<160> 61

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 1

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr
20 25

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 2

Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly
1 5 10 15

Met Cys Cys Lys Thr
20

<210> 3
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 3
 Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly
 1 5 10 15

Met Cys Cys

<210> 4
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 4
 Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly Met
 1 5 10 15

Cys Cys Lys Thr
 20

<210> 5
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 5
 Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly Met Cys
 1 5 10 15

Cys

<210> 6
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(2)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(9)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(25)

<223> 任何胺基酸

<400> 6

Xaa Xaa His Xaa Pro Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys Gly Cys Cys His Arg
1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Xaa Xaa
20 25

<210> 7

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(5)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 任何胺基酸

<400> 7

Pro Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly
1 5 10 15

Met Cys Cys Lys Xaa
20

<210> 8

<211> 19

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(5)
<223> 任何胺基酸

<400> 8
Pro Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Ser Lys Cys Gly
1 5 10 15

Met Cys Cys

<210> 9
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(4)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(13)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 任何胺基酸

<400> 9
Xaa Cys Xaa Xaa Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Xaa Xaa Cys Gly Xaa
1 5 10 15

Cys Cys Lys Xaa
20

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(3)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(12)
<223> 任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 任何胺基酸

<400> 10
Cys Xaa Xaa Cys Cys Gly Cys Cys His Arg Xaa Xaa Cys Gly Xaa Cys
1 5 10 15

Cys

<210> 11
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 11
His Phe Pro Ile Cys Ile
1 5

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 12
His Phe Pro Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 13

<211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 13
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile
 1 5 10 15

Phe

<210> 14
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 14
 Asp Thr His Phe Pro Ile Ala Ile Phe Cys
 1 5 10

<210> 15
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 15
 Asp Thr His Ala Pro Ile Cys Ile Phe
 1 5

<210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 16
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe
 1 5

<210> 17
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 17
 Cys Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe
 1 5 10

<210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(9)
 <223> D-胺基酸

<400> 18
 Phe Ile Cys Ile Pro Phe His Thr Asp
 1 5

<210> 19
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(7)
 <223> D-胺基酸

<400> 19
 Phe Ile Cys Ile Pro Phe His
 1 5

<210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(9)
 <223> D-胺基酸

<400> 20
 Phe Ile Cys Ile Pro Phe His Thr Asp
 1 5

<210> 21

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(9)
<223> D-胺基酸

<400> 21
Phe Ile Cys Ile Pro Phe His Thr Asp
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(9)
<223> D-胺基酸

<400> 22
Phe Ile Cys Ile Pro Phe His Thr Asp
1 5

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(9)
<223> D-胺基酸

<400> 23
Phe Ile Cys Ile Pro Phe His Thr Asp
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(9)
 <223> D-胺基酸

<400> 24
 Phe Ile Cys Ile Pro Phe His Thr Asp
 1 5

<210> 25
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 可能存在或可能不存在

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> β-高脯胺酸、L-哌啶甲酸、D-哌啶甲酸、異哌啶甲酸或β-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)

<400> 25
 Gly Xaa Thr His Ala Xaa Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 26
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 亞胺二乙酸 (NH-PAL)

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> β-高脯胺酸、L-哌啶甲酸、D-哌啶甲酸、異哌啶甲酸或β-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> 可能存在或可能不存在

<400> 26
 Xaa Xaa Trp Arg Cys Arg Xaa Ala His Thr Xaa Gly
 1 5 10

<210> 27
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> β-高脯胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)

<400> 27
 Xaa Thr His Ala Pro Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 28
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> β-高脯胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)

<400> 28
 Xaa Thr His Ala Pro Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 29
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> β-高脯胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸 (NH-PAL)

<400> 29
 Xaa Thr His Ala Pro Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> L-哌啶甲酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)

<400> 30
 Xaa Thr His Ala Xaa Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 31
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 亞胺二乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> L-嘧啶甲酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 胺基己酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 亞胺二乙酸 (NH-PAL)

<400> 31
Xaa Thr His Ala Xaa Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 32
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 亞胺二乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> D-嘧啶甲酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 胺基己酸

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)

<400> 32
 Xaa Thr His Ala Xaa Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 33
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> 異嘧啶甲酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)

<400> 33
 Xaa Thr His Ala Xaa Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 34
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)

<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> β-高脯胺酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 胺基己酸
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)
 <400> 34
 Gly Xaa Thr His Ala Pro Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 35
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 亞胺二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> β-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 亞胺二乙酸(NH-PAL)

<400> 35
 Xaa Thr His Ala Ala Arg Cys Arg Trp Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 36
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 36

Gly Tyr Ile Pro Glu Ala Pro Arg Asp Gly Gln Ala Tyr Val Arg Lys
1 5 10 15Asp Gly Glu Trp Val Leu Leu Ser Thr Phe Leu
20 25

<210> 37

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 羧脯氨酸

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> 羧脯氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> 羧脯氨酸

<400> 37
 Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly
 1 5 10 15

Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro
 20 25 30

<210> 38
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> L-高半胱氨酸

<400> 38
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe
 1 5

<210> 39
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> L-青黴胺

<400> 39
 Asp Thr His Phe Pro Ile Xaa Ile Phe
 1 5

<210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> L-第三白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L-苯基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 八氫吡啶-2-甲酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> L- α -環己基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> L- α -環己基甘胺酸

<400> 40
Asp Leu His Gly Xaa Gly Cys Gly Phe
1 5

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成狀

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> L-第三白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 八氫吡啶-2-甲酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> L- α -環己基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> L- α -環己基甘胺酸

<400> 41
Asp Leu His Pro Xaa Gly Cys Gly Phe
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> (S)-2-氨基-4-苯基丁酸

<400> 42
Asp Thr His Xaa Pro Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<400> 43
Asp Thr His Ala Pro Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> L-聯苯丙胺酸

<400> 44
Asp Thr His Xaa Pro Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> (1-萘基)-L-丙胺酸
 <400> 45
 Asp Thr His Ala Pro Ile Cys Ile Phe
 1 5

<210> 46
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> (S)-3-胺基-4,4-二苯基丁酸

<400> 46
 Asp Thr His Xaa Pro Ile Cys Ile Phe
 1 5

<210> 47
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> (S)-2-胺基-4-苯基丁酸

<400> 47
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Xaa
 1 5

<210> 48
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<400> 48
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Ala
 1 5

<210> 49
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> L-聯苯丙胺酸

<400> 49
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Xaa
 1 5

<210> 50
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> (1-萘基)-L-丙胺酸

<400> 50
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Ala
 1 5

<210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> (S)-3-胺基-4,4-二苯基丁酸

<400> 51
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Xaa
 1 5

<210> 52
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<400> 52
Asp Thr His Ala Pro Ile Cys Ile Ala
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<400> 53
Asp Ala Pro Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<400> 54
Asp Ala Pro Ile Cys Ile Ala
1 5

<210> 55
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<400> 55
Asp Thr His Ala Pro Arg Cys Arg Ala
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 八氫吡啶-2-甲酸

<400> 56
Asp Thr His Ala Xaa Ile Cys Ile Phe
1 5

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 八氫吡啶-2-甲酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸
 <400> 57
 Asp Thr His Ala Xaa Ile Cys Ile Ala
 1 5

<210> 58
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙胺酸

<400> 58
 Asp Thr His Ala Pro Cys Cys Cys Ala
 1 5

<210> 59
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> L-β-高脯胺酸

<400> 59
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Pro Pro Lys
 1 5 10

<210> 60
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> L-β-高脯氨酸

<400> 60
 Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Pro Pro Arg
 1 5 10

<210> 61
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 2,2'-氮二基二乙酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> 3,3-二苯基-L-丙氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> L-β-高脯氨酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> (S)-2-胺基-4-苯基丁酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> 胺基己酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> 在側鏈上具有棕櫚胺醯胺之2,2'-氮二基二乙酸

<400> 61
 Xaa Thr His Ala Pro Arg Cys Arg Xaa Xaa Xaa
 1 5 10

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種包含海帕西啉(hepcidin)或微型海帕西啉(mini-hepcidin)之組合物的用途，其係用於製造治療個體之病狀的藥劑。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該藥劑係用於投與約10 μg 至約1 g海帕西啉或微型海帕西啉。

【第3項】

如請求項2之用途，其中該藥劑係用於投與約100 μg 至約100 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第4項】

如請求項3之用途，其中該藥劑係用於投與約200 μg 至約50 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第5項】

如請求項4之用途，其中該藥劑係用於投與約500 μg 至約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第6項】

如請求項5之用途，其中該藥劑係用於投與約500 μg 、約600 μg 、約667 μg 、約700 μg 、約750 μg 、約800 μg 、約850 μg 、約900 μg 、約950 μg 、約1000 μg 、約1200 μg 、約1250 μg 、約1300 μg 、約1333 μg 、約1350 μg 、約1400 μg 、約1500 μg 、約1667 μg 、約1750 μg 、約1800 μg 、約2000 μg 、約2200 μg 、約2250 μg 、約2300 μg 、約2333 μg 、約2350 μg 、約2400 μg 、約2500 μg 、約2667 μg 、約2750 μg 、約2800 μg 、約3 mg、約3.3 mg、約

3.5 mg、約3.7 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該藥劑係用於投與該組合物之藥團(bolus)。

【第8項】

如請求項1之用途，其中該藥劑每月投與至少一次。

【第9項】

如請求項8之用途，其中該藥劑每週投與至少一次。

【第10項】

如請求項9之用途，其中該藥劑每週投與1、2、3、4、5、6或7次。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該藥劑每週投與1、2或3次。

【第12項】

如請求項8至11中任一項之用途，其中該藥劑係每次投與約10 µg至約1 g海帕西啉或微型海帕西啉。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該藥劑係每次投與約100 µg至約100 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第14項】

如請求項13之用途，其中該藥劑係每次投與約200 µg至約50 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該藥劑係每次投與約500 μg 至約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該藥劑係每次投與約500 μg 、約600 μg 、約667 μg 、約700 μg 、約750 μg 、約800 μg 、約850 μg 、約900 μg 、約950 μg 、約1000 μg 、約1200 μg 、約1250 μg 、約1300 μg 、約1333 μg 、約1350 μg 、約1400 μg 、約1500 μg 、約1667 μg 、約1750 μg 、約1800 μg 、約2000 μg 、約2200 μg 、約2250 μg 、約2300 μg 、約2333 μg 、約2350 μg 、約2400 μg 、約2500 μg 、約2667 μg 、約2750 μg 、約2800 μg 、約3 mg、約3.3 mg、約3.5 mg、約3.7 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

【第17項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該藥劑係用於皮下投與、靜脈內投與、肌肉內投與、鼻內投與、吸入投與、經口投與、舌下投與、經頰投與、局部投與、經皮投與或經黏膜投與。

【第18項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該藥劑係用於注射。

【第19項】

如請求項17之用途，其中該藥劑係用於靜脈內注射。

【第20項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該病狀為 α -地中海貧血症、中間型地中海貧血症、 β -地中海貧血症、血色素沉著症、鐮狀細胞貧血症、難治性貧血症或溶血性貧血症。

【第21項】

如請求項20之用途，其中該病狀為貧血症，且該貧血症為血紅素病、鐵粒幼細胞性貧血症(*sideroblastic anemia*)、與骨髓發育不良症候群(MDS)相關之貧血症或先天性貧血症。

【第22項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該病狀為肝癌、心肌症或糖尿病。

【第23項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該病狀為病毒、細菌、真菌或原生生物感染。

【第24項】

如請求項23之用途，其中該病狀為細菌感染，且該細菌為大腸桿菌、灰色奈瑟球菌(*Neisseria cinerea*)、淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)或無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)。

【第25項】

如請求項23之用途，其中該病狀為真菌感染，且該真菌為白色念珠菌(*Candida albicans*)。

【第26項】

如請求項23之用途，其中該病狀為原生生物感染，且該原生生物為克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、瘧原蟲屬(*Plasmodium*) (諸如惡性瘧原蟲(*P. falciparum*)、間日瘧原蟲(*P. vivax*)、卵形瘧原蟲(*P. ovale*)或三日瘧原蟲(*P. malariae*))、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*) (諸如布氏錐蟲岡比亞亞種(*T. brucei gambiense*)或布氏錐蟲羅德西亞亞種(*T. brucei rhodesiense*))或利

什曼原蟲屬(*Leishmania*)。

【第27項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該病狀為卻格司氏病(Chagas disease)、瘧疾、非洲睡眠病或利什曼病(leishmaniasis)。

【第28項】

如請求項23之用途，其中該病狀為病毒感染，且該病毒為B型肝炎、C型肝炎或登革熱病毒。

【第29項】

如請求項23之用途，其中該病狀為細菌感染且該細菌感染為肺結核。

【第30項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該個體為哺乳動物。

【第31項】

如請求項30之用途，其中該個體為嚙齒類、兔類(lagomorph)、貓類、犬類、豬類、綿羊類、牛類、馬類或靈長類。

【第32項】

如請求項31之用途，其中該個體為人類。

【第33項】

如請求項32之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之血清海帕西啶濃度小於約100 ng/mL。

【第34項】

如請求項33之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之血清海帕西啶濃度小於50 ng/mL。

【第35項】

如請求項32之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之血清鐵蛋白濃度大於100 ng/mL。

【第36項】

如請求項35之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之血清鐵蛋白濃度大於1000 ng/mL。

【第37項】

如請求項32之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之全身鐵含量為約40至約50 mg/kg。

【第38項】

如請求項32之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之全身鐵含量大於50 mg/kg。

【第39項】

如請求項38之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之全身鐵含量大於60 mg/kg。

【第40項】

如請求項32之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之血清鐵濃度為至少約100 µg/dL。

【第41項】

如請求項40之用途，其中在投與該藥劑之前，該個體之血清鐵濃度為至少約200 µg/dL。

【第42項】

如請求項32之用途，其中在向該個體投與該藥劑之前，該個體之運鐵蛋白飽和度大於約20%。

【第43項】

如請求項42之用途，其中在向該個體投與該藥劑之前，該個體之運鐵蛋白飽和度大於約50%。

【第44項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該海帕西啉包含SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中所述之胺基酸序列。

【第45項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該海帕西啉包含與SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中所述之胺基酸序列具有至少90%序列同源性之胺基酸序列。

【第46項】

如請求項45之用途，其中該海帕西啉包含SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中之8個半胱胺酸之每一者。

【第47項】

如請求項46之用途，其中SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中之8個半胱胺酸在該海帕西啉中形成4個二硫鍵。

【第48項】

如請求項44之用途，其中該海帕西啉包含SEQ ID NO: 1中所述之胺基酸序列。

【第49項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該海帕西啉包含SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10中所述之序列。

【第50項】

如請求項49之用途，其中SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10中之8半胱胺酸在該海帕西啉中形成4個二硫鍵。

【第51項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該組合物包含微型海帕西啉。

【第52項】

如請求項1至6中任一項之用途，其中該病狀為瘧疾。

【第53項】

如請求項52之用途，其中該瘧疾為瘧疾之抗藥株。

【第54項】

如請求項52之用途，其中該藥劑係與抗瘧疾藥物聯合投與。

【第55項】

如請求項54之用途，其中該抗瘧疾藥物係選自四環素(tetracycline)、氯胍(proguanil)、氯丙胍(chlorproguanil)、咯萘啉(pyronaridine)、苯芴醇(lumefantrinel)、甲氟喹(mefloquine)、胺苯砒(dapsone)、阿托喹酮(atovaquone)、青蒿琥酯(artesunate)及青蒿素(artemisinin)。

【第56項】

如請求項52之用途，其中該個體患有G6PD缺乏症。

【第57項】

一種抗瘧疾藥物之用途，其係用於製造用於預防患有瘧疾個體之抗藥性的藥劑，其中該藥劑係與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物組合投與。

【第58項】

如請求項57之用途，其中該抗瘧疾藥物係選自四環素、氯胍、氯丙胍、咯萘啉、苯芴醇、甲氟喹、胺苯砒、阿托喹酮、青蒿琥酯及青蒿素。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

投與海帕西啉(HEPCIDIN)之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF ADMINISTERING HEPCIDIN

【技術領域】

本發明係關於海帕西啉之用途，其用於治療降低血清鐵濃度可能有益之各種病狀。特定言之，本發明係關於海帕西啉或微型海帕西啉用於降低個體體內之血清鐵濃度之用途。

【先前技術】

鐵為幾乎每個生物體之生長及存活所需的必需元素。在哺乳動物中，鐵平衡主要在膳食鐵之十二指腸吸收層面下加以調控。在吸收後，三價鐵負載至循環中之脫輔基運鐵蛋白且轉運至包括紅血球系前體之組織，在此藉由運鐵蛋白受體介導之內飲作用而吸收。網狀內皮巨噬細胞在來自衰老紅血球之血紅蛋白降解之鐵的再循環中發揮主要作用，而肝細胞含有生物體之呈鐵蛋白聚合體形式之大部分鐵儲存。

在缺鐵之情況下，所鑑別之基因缺陷的病理生理學後果得以充分理解，因為其通常導致直接參與鐵吸收路徑之蛋白質的功能缺失。該等蛋白質包括鐵轉運體DMT1 (亦稱為Nramp2或DCT1)、膜鐵轉運蛋白(亦稱為IREG1或MTP1)及偶合至膜鐵轉運蛋白之銅氧化酶，亦即血漿銅藍蛋白及亞鐵氧化酶。另外，與遺傳鐵過載相關聯之數個異常已使得其他蛋白質得以鑑別，但此等蛋白質之功能作用仍知之甚少。在人類中，遺傳性血色素沉著症(HH)為常見的常染色體隱性遺傳疾病，其由膳食鐵過度吸收導致血

漿及包括胰臟、肝臟及皮膚之器官的鐵過載引起，從而導致由鐵沈積引起之損傷。

血色素沉著症通常由位於染色體6p上之HLA連鎖血色素沉著症基因(名為HFE)中的突變引起，且大部分有症狀的患者為C282Y突變之同型接合子。另外，其他基因座已牽涉於遺傳性血色素沉著症中：已報導兩個HH非HLA連鎖家族中之7q上之運鐵蛋白受體2基因(TFR2)中的無意義突變，且幼年型血色素沉著症之基因座近年來已定位於染色體臂1q (HFE2)。最後，雖然早已知曉鐵吸收回應於體內鐵儲存含量及紅血球生成所需鐵的量加以調控，但使腸道細胞程式化以調節鐵吸收之信號的分子性質仍為未知的。

【發明內容】

本發明係關於海帕西啶或微型海帕西啶在治療方法中之用途，該等治療方法用於治療降低血清鐵濃度可能有益之各種病狀。在一些態樣中，本發明係關於一種用於治療個體之病狀的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。在一些態樣中，本發明係關於一種用於降低個體之膳食鐵吸收的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。在一些態樣中，本發明係關於一種用於降低個體之血清鐵濃度的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。

【圖式簡單說明】

圖1說明患有鎌狀細胞貧血症且具有高鐵蛋白血清基線之兩名患者在基線及海帕西啶投與後8天之血清鐵蛋白含量的變化。

圖2展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症且具有正常鐵蛋

白血清基線之患者在基線及海帕西啶投與後8天之血清鐵蛋白含量的變化。

圖3展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在基線及海帕西啶投與後8天之血清鐵蛋白含量的變化百分比。

圖4展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在基線之血清運鐵蛋白飽和度(TSAT)水準百分比及海帕西啶投與後8天之TSAT。

圖5展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在基線與海帕西啶投與後8天之間的TSAT水準變化百分比。

圖6展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在經海帕西啶投與後八天時段之數個時間點的個別血清鐵含量。圖6亦展示給與1 mg海帕西啶之患者群組相對於給與5 mg海帕西啶之另一患者群組的平均血清鐵含量。

圖7展示患有鎌狀細胞貧血症或遺傳性血色素沉著症之五名患者在經海帕西啶投與後八天時段之數個時間點的個別血清鐵含量的變化百分比。

【實施方式】

相關申請案

本申請案主張2016年1月8日申請的美國臨時專利申請案序號62/276,727、2016年1月10日申請的美國臨時專利申請案序號62/276,922、2016年1月26日申請的美國臨時專利申請案序號62/287,285及2016年9月28日申請的美國臨時專利申請案序號62/400,795的優先權，該等臨時專利申請案中之每一者以全文引用的方式併入本文中。

在一些態樣中，本發明係關於一種用於治療個體之病狀的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啶或微型海帕西啶之組合物。在一些態樣中，

本發明係關於一種用於降低個體之血清鐵濃度的方法，其包含向該個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物。該方法可包含每週投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物1、2或3次。投與海帕西啉或微型海帕西啉可包含皮下投與，諸如皮下注射。或者，投與海帕西啉或微型海帕西啉可包含靜脈內投與。個體可能患有血色素沉著症、 α -地中海貧血症、中間型地中海貧血症、 β -地中海貧血症、鐮狀細胞貧血症、難治性貧血症或溶血性貧血症。

I. 給藥

該方法可包含向個體投與約10 μg 至約1 g海帕西啉或微型海帕西啉，諸如約100 μg 至約100 mg、約200 μg 至約50 mg、或約500 μg 至約10 mg、約500 μg 至約5 mg、或約500 μg 至約2 mg海帕西啉或微型海帕西啉。該方法可包含投與約100 μg 、約150 μg 、約200 μg 、約250 μg 、約300 μg 、約333 μg 、約400 μg 、約500 μg 、約600 μg 、約667 μg 、約700 μg 、約750 μg 、約800 μg 、約850 μg 、約900 μg 、約950 μg 、約1000 μg 、約1200 μg 、約1250 μg 、約1300 μg 、約1333 μg 、約1350 μg 、約1400 μg 、約1500 μg 、約1667 μg 、約1750 μg 、約1800 μg 、約2000 μg 、約2200 μg 、約2250 μg 、約2300 μg 、約2333 μg 、約2350 μg 、約2400 μg 、約2500 μg 、約2667 μg 、約2750 μg 、約2800 μg 、約3 mg、約3.3 mg、約3.5 mg、約3.7 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

向個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物包含投與該組合物之藥團。

該方法可包含向個體投與組合物至少每月一次，諸如至少每週一次。

該方法可包含每週向個體投與組合物1、2、3、4、5、6或7次。在較佳實施例中，該方法包含每週向個體投與組合物1、2或3次。

該方法可包含每次投與組合物時向個體投與約10 μg 至約1 g海帕西啉或微型海帕西啉，諸如約100 μg 至約100 mg、約200 μg 至約50 mg、約500 μg 至約10 mg、約500 μg 至約5 mg或約500 μg 至約2 mg海帕西啉或微型海帕西啉。該方法可包含每次投與組合物時向個體投與約100 μg 、約150 μg 、約200 μg 、約250 μg 、約300 μg 、約333 μg 、約400 μg 、約500 μg 、約600 μg 、約667 μg 、約700 μg 、約750 μg 、約800 μg 、約850 μg 、約900 μg 、約950 μg 、約1000 μg 、約1200 μg 、約1250 μg 、約1300 μg 、約1333 μg 、約1350 μg 、約1400 μg 、約1500 μg 、約1667 μg 、約1750 μg 、約1800 μg 、約2000 μg 、約2200 μg 、約2250 μg 、約2300 μg 、約2333 μg 、約2350 μg 、約2400 μg 、約2500 μg 、約2667 μg 、約2750 μg 、約2800 μg 、約3 mg、約3.3 mg、約3.5 mg、約3.7 mg、約4 mg、約4.5 mg、約5 mg、約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg或約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉。

基於動物資料，約200 mg海帕西啉之劑量可能在人類中造成不良效應。因此，在較佳實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與小於約200 mg海帕西啉或微型海帕西啉。在一些實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與小於約150 mg海帕西啉或微型海帕西啉，諸如小於約100 mg、小於約90 mg、小於約80 mg、小於約70 mg、小於約60 mg或小於約50 mg。

出人意料的是，海帕西啉之劑量在1 mg海帕西啉及5 mg海帕西啉之劑量下在人類個體體內顯示功效。基於在小鼠、大鼠及犬類中之動物研究未預期在此給藥下之功效。因此，在一些實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與小於10 mg海帕西啉或微型海帕西啉，諸如小於約9 mg、小於

約8 mg、小於約7 mg、小於約6 mg、小於約5 mg、小於約4 mg、小於約3 mg、小於約2 mg或小於約1 mg。在一些實施例中，每次投與組合物時向人類個體投與約100 µg至約10 mg海帕西啉或微型海帕西啉，諸如約100 µg至約9 mg、約100 µg至約8 mg、約100 µg至約7 mg、約100 µg至約6 mg、約100 µg至約5 mg、約100 µg至約4 mg、約100 µg至約3 mg、約100 µg至約2 mg或約100 µg至約1 mg。

II. 適應症

病狀可為 α -地中海貧血症、中間型地中海貧血症、 β -地中海貧血症、血色素沉著症、鐮狀細胞貧血症、難治性貧血症或溶血性貧血症。病狀可為血色素沉著症且該血色素沉著症可為遺傳性血色素沉著症。病狀可為血色素沉著症且該血色素沉著症可與肝癌、心肌症或糖尿病相關聯。病狀可為貧血症。貧血症可為例如血紅素病、鐵粒幼細胞性貧血症、與骨髓發育不良症候群(MDS)相關聯之貧血症或先天性貧血症。病狀可為骨髓發育不良症候群(MDS)。病狀可為血紅素病、鐵粒幼細胞性貧血症或先天性貧血症。在一些實施例中，病狀可為肝癌、心肌症或糖尿病。

病狀可為病毒、細菌、真菌或原生生物感染。在一些實施例中，病狀為細菌感染，且該細菌為大腸桿菌、分枝桿菌屬(*Mycobacterium*) (諸如非洲分枝桿菌(*M. africanum*)、鳥分枝桿菌(*M. avium*)、結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)、牛分支桿菌(*M. bovis*)、卡氏分枝桿菌(*M. canetti*)、堪薩斯分枝桿菌(*M. kansasii*)、麻風分枝桿菌(*M. leprae*)、彌漫性麻風分枝桿菌(*M. lepromatosis*)或田鼠分枝桿菌(*M. microti*)、灰色奈瑟球菌(*Neisseria cinerea*)、淋病奈瑟球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*))

或無乳鏈球菌(*Streptococcus agalactiae*)。在一些實施例中，病狀為真菌感染，且該真菌為白色念珠菌(*Candida albicans*)。在一些實施例中，病狀為原生生物感染，且該原生生物為克氏錐蟲(*Trypanosoma cruzi*)、瘧原蟲屬(*Plasmodium*) (諸如惡性瘧原蟲(*P. falciparum*)、間日瘧原蟲(*P. vivax*)、卵形瘧原蟲(*P. ovale*)或三日瘧原蟲(*P. malariae*))、布氏錐蟲(*Trypanosoma brucei*) (諸如布氏錐蟲岡比亞亞種(*T. brucei gambiense*)或布氏錐蟲羅德西亞亞種(*T. brucei rhodesiense*))或利什曼原蟲屬(*Leishmania*)。病狀可為病毒、細菌、真菌或原生生物感染，且該病毒、細菌、真菌或原生生物感染可對用於治療病毒、細菌、真菌或原生生物感染之一或多種藥劑具有抗性。病狀可為細菌感染且該細菌感染可為肺結核。病狀可為卻格司氏病(Chagas disease)、瘧疾、非洲睡眠病或利什曼病(leishmaniasis)。在一些實施例中，病狀為病毒感染，且該病毒為B型肝炎、C型肝炎或登革熱病毒。

該方法可包含向個體聯合投與4-胺基水楊酸、阿地磺(aldesulfone)、阿米卡星(amikacin)、硫醋脞(amithiozone)、貝達喹啉(bedaquiline)、卷麴黴素(capreomycin)、氯法齊明(clofazimine)、環絲胺酸、胺苯磺(dapsone)、地依麥迪(delamanid)、乙胺丁醇(ethambutol)、氟喹諾酮(fluoroquinolone)、異菸肼(isoniazid)、卡那黴素(kanamycin)、經改良的安卡拉牛痘85A (modified vaccinia Ankara 85A, MVA85A)、嗎啉米特(morinamide)、氧氟沙星(ofloxacin)、吡嗪醯胺(pyrazinamide)、重組卡介苗30 (recombinant Bacillus Calmette-Guérin 30, rBCG30)、立復黴素(rifampicin)、衛非特(rifater)、鏈黴素(streptomycin)、特立齊酮(terizidone)及/或胺苯硫脞(thioacetazone)。該方法可包含向個體聯合投與巴洛沙星

(balofloxacin)、西諾沙星(cinoxacin)、環丙沙星(ciprofloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、達氟沙星(danofloxacin)、德拉沙星(delafloxacin)、二氟沙星(difloxacin)、依諾沙星(enoxacin)、恩氟沙星(enrofloxacin)、氟羅沙星(fleroxacin)、第四代加替沙星(gatifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、格帕沙星(grepafloxacin)、依巴沙星(ibafloxacin)、JNJ-Q2、左氧氟沙星(levofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)、馬波沙星(marbofloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、那氟沙星(nadifloxacin)、萘啶酸(nalidixic acid)、奈諾沙星(nemonoxacin)、諾氟沙星(norfloxacin)、氧氟沙星(ofloxacin)、奧比沙星(orbifloxacin)、歐索林酸(oxolinic acid)、帕珠沙星(pazufloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、吡哌酸(pipemidic acid)、吡咯米酸(piromidic acid)、普盧利沙星(prulifloxacin)、囉索沙新(rosoxacin)、蘆氟沙星(rufloxacin)、沙氟沙星(sarafloxacin)、西他沙星(sitafloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin)、替馬沙星(temafloxacin)、妥舒沙星(tosufloxacin)及/或曲伐沙星(trovafloxacin)。在某些此類實施例中，病狀可為肺結核及/或分枝桿菌屬感染。病狀可為肺結核且該肺結核可為抗藥性肺結核。病狀可為肺結核且該肺結核可為多重抗藥性肺結核(MDR-TB)、廣泛抗藥性肺結核(XDR-TB)或完全抗藥性肺結核(TDR-TB)。病狀可為肺結核，且該肺結核可不為抗藥性、多重抗藥性、廣泛抗藥性或完全抗藥性的。病狀可為肺結核及/或分枝桿菌屬感染且病狀可對異菸肼、乙胺丁醇、立複黴素、吡嗪醯胺、氧氟沙星、一或多種氟喹諾酮、阿米卡星、卡那黴素及/或卷麩黴素具有抗性。

該方法可包含向個體聯合投與氟康唑(fluconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)及/或伊曲康唑(itraconazole)。在某

些此類實施例中，病狀可為卻格司氏病及/或克氏錐蟲感染，且病狀可對氟康唑、酮康唑、咪康唑及/或伊曲康唑中之一或多者具有抗性。該方法可包含向個體聯合投與氟康唑、苄硝唑(benznidazole)及/或兩性黴素B(amphotericin B)。

病狀可為非洲睡眠病且該方法可包含向個體聯合投與砷劑及/或二脒。病狀可為非洲睡眠病及/或布氏錐蟲感染，且病狀可對砷劑及/或二脒具有抗性。

病狀可為利什曼病且該方法可包含向個體聯合投與五價銻劑。病狀可為利什曼病且病狀可對五價銻劑具有抗性。該方法可包含向個體聯合投與兩性黴素、兩性黴素B、五價銻劑、米替福新(miltefosine)、巴龍黴素(paromomycin)及/或氟康唑。

病狀可為瘧疾。病狀可為瘧疾且該瘧疾可對一或多種用於治療瘧疾之藥劑具有抗性。病狀可為瘧疾，且該方法可包含向個體聯合投與氯奎(chloroquine)、奎寧(quinine)、磺胺多辛-乙胺嘧啶(sulfadoxine-pyrimethamine)、鹵泛曲林(halofantrine)、阿托喹酮(atovaquone)及/或甲氟喹(mefloquine)。病狀可為瘧疾，且該瘧疾可對氯奎、奎寧、磺胺多辛-乙胺嘧啶、鹵泛曲林、阿托喹酮及/或甲氟喹中之一或多者具有抗性。病狀可為多重抗藥性惡性瘧疾感染。本文所提供之方法可包括用包含海帕西啶或微型海帕西啶與抗瘧疾藥物之組合的組合物治療個體之瘧疾。該方法可包含向個體聯合投與一或多種抗瘧疾藥物(例如，四環素類、奎寧類似藥物及青蒿素衍生物)。例示性抗瘧疾藥物包括四環素類(例如，四環素或四環素衍生物)、氯胍(proguanil)、氯丙胍(chlorproguanil)、咯萘啶(pyronaridine)、苯芴醇(lumefantrinel)、甲氟喹

(mefloquine)、胺苯砒、阿托喹酮及/或青蒿琥酯(artesunate)。該方法可包含向個體聯合投與青蒿素或青蒿素衍生物。該方法可包含向個體聯合投與青蒿琥酯、青蒿素、二氫-青蒿素、阿替林酯(artelinate)、青蒿乙醚(arteether)及/或青蒿甲醚(artemether)。

在一些態樣中，該瘧疾為瘧疾之抗藥株。在一些態樣中，本文所提供之方法為藉由向個體聯合投與誘導該個體之鐵剝奪的組合物(例如，包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物)及抗瘧疾藥物(例如本文所揭示之抗瘧疾藥物)預防該個體之抗瘧疾藥物抗性的方法。該方法可包含向個體聯合投與青蒿素或青蒿素衍生物。在一些態樣中，本文所提供之方法為藉由向個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉與青蒿素或青蒿素衍生物聯合之組合物預防該個體之青蒿素或青蒿素衍生物藥物抗性的方法。在一些實施例中，本文提供藉由向個體聯合投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物及抗瘧疾藥物預防或治療該個體之抗瘧疾藥物抗性的方法。

在一些態樣中，本文提供藉由向個體投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物治療該個體之瘧疾的方法。在一些實施例中，個體已在投與包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物之前用抗瘧疾藥物(例如，本文所揭示之抗瘧疾藥物)治療瘧疾。在一些實施例中，個體具有回應於抗瘧疾藥物治療之不良副作用。在一些態樣中，個體難以用抗瘧疾藥物治療。在一些實施例中，個體對抗瘧疾藥物存在禁忌。個體可患有葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(G6PD)缺乏症。G6PD缺乏症為X染色體傳播的病症，其影響自肺攜載氧氣至全部身體組織的紅血球。在患病的個體中，葡萄糖-6-磷酸脫氫酶之缺乏造成紅血球提前破裂。此紅血球之破壞稱為溶血。最常見的與葡萄糖-6-磷酸脫氫酶缺乏症相關聯之醫學問題為溶血性貧血症，其出現在紅血球的

破壞比身體可將其替換更快時。在患有葡萄糖-6-脫氫酶缺乏症之人們中，溶血性貧血症最常由細菌或病毒感染或由某些藥物(諸如用於治療瘧疾之藥品)觸發。在一些態樣中，本文提供治療個體之瘧疾的方法，其係藉由確定個體是否患有G6PD缺乏症，且若該個體患有G6PD缺乏症，則向該個體投與本文所揭示之包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物。該組合物可與抗瘧疾藥物聯合投與。個體可藉由半定量或定量分析篩查G6PD缺乏症。半定量分析包括偵測由於G6PD活性產生之輔酶產物的生成，諸如菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)由菸醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)生成的測試。此測試之一個實例為螢光斑點測試。此測試量測由NADP生成NADPH。若血斑未能在紫外線下顯示螢光，則測試為陽性。斑點測試之變化形式包括可利用裸眼檢查由簡單顏色變化解譯的測試。可採用其他半定量方法，包括藉由例如高鐵血紅蛋白還原測試(MRT)間接測定NADPH濃度。此測試量測在NADPH氧化之後產生的高鐵血紅蛋白含量。可採用之另一測試為細胞化學分型分析法，其提供經典高鐵血紅蛋白還原測試在個別紅血球水準下之螢光讀數。定量測試包括分光光度分析法，其中NADPH生成之速率係以分光光度法在特定波長下量測。針對G6PD缺乏症之其他測試包括基於DNA之基因分型及定序。病狀可為鎌狀細胞貧血症。在一些實施例中，個體診斷為患有鎌狀細胞貧血症或鎌狀細胞貧血症。海帕西啉或微型海帕西啉可以不誘導全身缺鐵或使個體之現有缺鐵惡化的劑量投與個體。缺鐵可為無效紅血球生成、低含量血清鐵或鐵結合能力降低之結果。具有一般技能之醫師或獸醫容易確定及開具所必需之組合物(例如，包含海帕西啉或微型海帕西啉之組合物)的有效量。舉例而言，醫師或獸醫可以低於達成所要治療效應所必需之水準開具及/或投與組合物中所採用之化合

物的劑量，且逐漸增加劑量直至達成所要效應。

III. 個體

個體可為哺乳動物。個體可為啮齒類、兔類、貓類、犬類、豬類、綿羊類、牛類、馬類或靈長類。在較佳實施例中，個體為人類。個體可為雌性或雄性。個體可為嬰兒、兒童或成人。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清鐵濃度為至少約50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，諸如至少約55 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約75 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約85 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約90 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約95 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約120 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約140 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約150 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約160 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約170 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約175 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約176 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約177 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約180 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約190 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約200 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約210 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約220 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約230 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約240 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約250 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約260 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約270 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約280 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、至少約290 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 或至少約300 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 。在投與組合物之前，個體之血清鐵濃度可為約50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，諸如約55 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約75 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約85 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約90 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約95 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約100 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約120 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約130 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約140 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約150 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約160 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約170 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約175 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、約176 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 至約500 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、

約177 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約180 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約190 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約200 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約210 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約220 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約230 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約240 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約250 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約260 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約270 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約280 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 、約290 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 或約300 $\mu\text{g/dL}$ 至約500 $\mu\text{g/dL}$ 。

在較佳實施例中，向個體投與組合物降低該個體之血清鐵濃度。舉例而言，投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約10 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約5 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約20 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約30 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約40 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約50 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約60 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約70 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約80 $\mu\text{g/dL}$ 、至少約90 $\mu\text{g/dL}$ 或至少約100 $\mu\text{g/dL}$ 。投與組合物可降低個體之血清鐵濃度持續至少24小時。舉例而言，投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ ，持續至少24小時之時段。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ ，持續至少4小時、至少6小時或至少12小時。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5 $\mu\text{g/dL}$ ，持續至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天或至少8天。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5%，諸如至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%或甚至至少約30%。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5%，持續至少4小時、至少6小時或至少12小時。投與組合物可使個體之血清鐵濃度降低至少約5%，持續至少1天、至少2天、至少3天、至少4天、至少5天、至少6天、至少7天或至少8天。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清海帕西啉濃度小於約1000 ng/mL ，諸如小於約900 ng/mL 、小於約800 ng/mL 、小於約700

ng/mL、小於約600 ng/mL、小於約500 ng/mL、小於約400 ng/mL、小於約300 ng/mL、小於約200 ng/mL、小於約100 ng/mL、小於約90 ng/mL、小於約80 ng/mL、小於約70 ng/mL、小於約60 ng/mL、小於約50 ng/mL、小於約40 ng/mL、小於約30 ng/mL、小於約20 ng/mL或小於約10 ng/mL。在投與組合物之前，個體之血清海帕西啶濃度可為約1 ng/mL至約1000 ng/mL，諸如約1 ng/mL至約900 ng/mL、約1 ng/mL至約800 ng/mL、約1 ng/mL至約700 ng/mL、約1 ng/mL至約600 ng/mL、約1 ng/mL至約500 ng/mL、約1 ng/mL至約400 ng/mL、約1 ng/mL至約300 ng/mL、約1 ng/mL至約200 ng/mL、約1 ng/mL至約100 ng/mL、約1 ng/mL至約90 ng/mL、約1 ng/mL至約80 ng/mL、約1 ng/mL至約70 ng/mL、約1 ng/mL至約60 ng/mL、約1 ng/mL至約50 ng/mL、約1 ng/mL至約40 ng/mL、約1 ng/mL至約30 ng/mL、約1 ng/mL至約20 ng/mL或約1 ng/mL至約10 ng/mL。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度大於約10 ng/mL，諸如大於約20 ng/mL、大於約30 ng/mL、大於約40 ng/mL、大於約50 ng/mL、大於約60 ng/mL、大於約70 ng/mL、大於約80 ng/mL、大於約90 ng/mL、大於約100 ng/mL、大於約200 ng/mL、大於約300 ng/mL、大於約400 ng/mL、大於約500 ng/mL、大於約600 ng/mL、大於約700 ng/mL、大於約800 ng/mL、大於約900 ng/mL、大於約1000 ng/mL、大於約2000 ng/mL、大於約3000 ng/mL、大於約4000 ng/mL、大於約5000 ng/mL、大於約6000 ng/mL、大於約7000 ng/mL、大於約8000 ng/mL、大於約9000 ng/mL或甚至大於約10 μ g/mL。在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度可為約10 ng/mL至約100 μ g/mL，諸如約20 ng/mL至約100 μ g/mL、約30 ng/mL至約100 μ g/mL、約40 ng/mL至約100 μ g/mL、約50

ng/mL至約100 µg/mL、約60 ng/mL至約100 µg/mL、約70 ng/mL至約100 µg/mL、約80 ng/mL至約100 µg/mL、約90 ng/mL至約100 µg/mL、約100 ng/mL至約100 µg/mL、約200 ng/mL至約100 µg/mL、約300 ng/mL至約100 µg/mL、約400 ng/mL至約100 µg/mL、約500 ng/mL至約100 µg/mL、約600 ng/mL至約100 µg/mL、約700 ng/mL至約100 µg/mL、約800 ng/mL至約100 µg/mL、約900 ng/mL至約100 µg/mL或約1000 ng/mL至約100 µg/mL。在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度可為約10 ng/mL至約20 µg/mL，諸如約20 ng/mL至約20 µg/mL、約30 ng/mL至約20 µg/mL、約40 ng/mL至約20 µg/mL、約50 ng/mL至約20 µg/mL、約60 ng/mL至約20 µg/mL、約70 ng/mL至約20 µg/mL、約80 ng/mL至約20 µg/mL、約90 ng/mL至約20 µg/mL、約100 ng/mL至約20 µg/mL、約200 ng/mL至約20 µg/mL、約300 ng/mL至約20 µg/mL、約400 ng/mL至約20 µg/mL、約500 ng/mL至約20 µg/mL、約600 ng/mL至約20 µg/mL、約700 ng/mL至約20 µg/mL、約800 ng/mL至約20 µg/mL、約900 ng/mL至約20 µg/mL或約1000 ng/mL至約20 µg/mL。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度小於約10 µg/mL，諸如小於約1000 ng/mL、小於約900 ng/mL、小於約800 ng/mL、小於約700 ng/mL、小於約600 ng/mL、小於約500 ng/mL、小於約400 ng/mL、小於約300 ng/mL、小於約200 ng/mL、小於約100 ng/mL、小於約90 ng/mL、小於約80 ng/mL、小於約70 ng/mL、小於約60 ng/mL、小於約50 ng/mL、小於約40 ng/mL、小於約30 ng/mL、小於約20 ng/mL或小於約10 ng/mL。在投與組合物之前，個體之血清鐵蛋白濃度可為約1 ng/mL至約1000 ng/mL，諸如約1 ng/mL至約900 ng/mL、約1 ng/mL至約

800 ng/mL、約1 ng/mL至約700 ng/mL、約1 ng/mL至約600 ng/mL、約1 ng/mL至約500 ng/mL、約1 ng/mL至約400 ng/mL、約1 ng/mL至約300 ng/mL、約1 ng/mL至約200 ng/mL、約1 ng/mL至約100 ng/mL、約1 ng/mL至約90 ng/mL、約1 ng/mL至約80 ng/mL、約1 ng/mL至約70 ng/mL、約1 ng/mL至約60 ng/mL、約1 ng/mL至約50 ng/mL、約1 ng/mL至約40 ng/mL、約1 ng/mL至約30 ng/mL、約1 ng/mL至約20 ng/mL或約1 ng/mL至約10 ng/mL。

在一些實施例中，投與組合物降低個體之血清鐵蛋白濃度。舉例而言，投與組合物可使個體之血清鐵蛋白濃度降低至少約10 ng/mL、至少約20 ng/mL、至少約30 ng/mL、至少約40 ng/mL、至少約50 ng/mL、至少約60 ng/mL、至少約70 ng/mL、至少約80 ng/mL、至少約90 ng/mL或至少約100 ng/mL。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之全身鐵含量為約40至約50 mg/kg。在投與組合物之前，個體之全身鐵含量可大於約50 mg/kg，諸如大於約55 mg/kg、大於約60 mg/kg、大於約65 mg/kg或大於約70 mg/kg。

在一些實施例中，在投與組合物之前，個體之運鐵蛋白飽和度百分比大於約10%，諸如大於約15%、大於約20%、大於約25%、大於約30%、大於約35%、大於約40%、大於約45%、大於約50%、大於約55%、大於約60%、大於約65%、大於約70%、大於約75%、大於約80%、大於約85%或甚至大於約90%。在投與組合物之前，個體之運鐵蛋白飽和度百分比可為約10%至約99%，諸如約15%至約99%、約20%至約99%、約25%至約99%、約30%至約99%、約35%至約99%、約40%至約99%、約45%至約99%、約50%至約99%、約55%至約99%、約60%至約99%、約65%至約99%、約70%至約

99%、約75%至約99%、約80%至約99%或約85%至約99%。在投與組合物之前，個體之運鐵蛋白飽和度百分比可為約10%至約95%，諸如約15%至約95%、約20%至約95%、約25%至約95%、約30%至約95%、約35%至約95%、約40%至約95%、約45%至約95%、約50%至約95%、約55%至約95%、約60%至約95%、約65%至約95%、約70%至約95%、約75%至約95%、約80%至約95%或約85%至約95%。

在一些實施例中，投與組合物降低個體之運鐵蛋白飽和度百分比。舉例而言，向個體投與組合物可使個體之運鐵蛋白飽和度百分比降低至少約1%運鐵蛋白飽和度，諸如至少約2%運鐵蛋白飽和度、至少約3%運鐵蛋白飽和度、至少約4%運鐵蛋白飽和度、至少約5%運鐵蛋白飽和度、至少約6%運鐵蛋白飽和度、至少約7%運鐵蛋白飽和度、至少約8%運鐵蛋白飽和度、至少約9%運鐵蛋白飽和度、至少約10%運鐵蛋白飽和度、至少約11%運鐵蛋白飽和度、至少約12%運鐵蛋白飽和度、至少約13%運鐵蛋白飽和度、至少約14%運鐵蛋白飽和度、至少約15%運鐵蛋白飽和度、至少約16%運鐵蛋白飽和度、至少約17%運鐵蛋白飽和度、至少約18%運鐵蛋白飽和度、至少約19%運鐵蛋白飽和度、至少約20%運鐵蛋白飽和度、至少約25%運鐵蛋白飽和度、至少約30%運鐵蛋白飽和度、至少約35%運鐵蛋白飽和度、至少約40%運鐵蛋白飽和度、至少約45%運鐵蛋白飽和度或至少約50%運鐵蛋白飽和度。

IV. 活性劑

海帕西啶肽為具有SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列的25-胺基酸肽。海帕西啶肽為較大蛋白質之裂解產物，且細胞膜蛋白弗林蛋白酶可將細胞外海帕西啶前驅蛋白轉化成海帕西啶肽。如本文所用，術語「海帕西

啖」可因此係指包含SEQ ID NO: 1中所闡述之序列的肽，包括長於25個胺基酸之肽，諸如由26至100個胺基酸組成之肽。可對SEQ ID NO: 1進行保守胺基酸取代、添加及缺失而不顯著影響海帕西啖之功能。因此，術語「海帕西啖」可指包含與SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%或96%序列同源性之胺基酸序列的肽。序列同源性可使用任何適合之序列比對程式，諸如Protein Blast (blastp)或Clustal (例如，ClustalV、ClustalW、ClustalX或Clustal Omega)，例如使用預設參數，諸如空隙開口及空隙擴展之預設權重來確定。序列同源性可指序列一致性。術語「海帕西啖」可指包含除SEQ ID NO: 1之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸經不同胺基酸取代以外與SEQ ID NO: 1中所闡述之序列一致之胺基酸序列的肽。在較佳實施例中，海帕西啖在SEQ ID NO: 1中存在半胱胺酸之每一位置處包含半胱胺酸。

SEQ ID NO:1

DTHFPICIFCCGCCHRSKCGMCCKT

N端及C端殘基可自海帕西啖肽缺失而不顯著影響其功能。因此，在一些實施例中，海帕西啖係指包含SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3或SEQ ID NO: 4中所闡述之序列的肽，或包含與SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中所闡述之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%或96%序列同源性之胺基酸序列的肽。術語海帕西啖可指包含除SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5之1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸經不同胺基酸取代以外與SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中所闡述之序列一致之胺基酸序列的肽。在較佳實施例中，海帕西啖在SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 5中存在半胱胺酸之每一位

置處包含半胱胺酸。

SEQ ID NO:2

PICIFCCGCCHRSKCGMCCKT

SEQ ID NO:3

PICIFCCGCCHRSKCGMCC

SEQ ID NO:4

ICIFCCGCCHRSKCGMCCKT

SEQ ID NO:5

CIFCCGCCHRSKCGMCC

在一些實施例中，術語「海帕西啉」係指包含與SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10中所闡述之序列一致之胺基酸序列的肽。在SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9或SEQ ID NO: 10中，標記為「X」之胺基酸可為任何胺基酸，包括天然存在及非天然存在之胺基酸。在一些實施例中，標記為「X」之每一胺基酸為天然存在之胺基酸。

SEQ ID NO:6

XXHXPXCXXCCGCCHRSKCGMCCXX

SEQ ID NO:7

PXCXXCCGCCHRSKCGMCCX

SEQ ID NO:8

PXCXXCCGCCHRSKCGMCC

SEQ ID NO:9

XCXXCCGCCHRXXCGXCCKX

SEQ ID NO:10

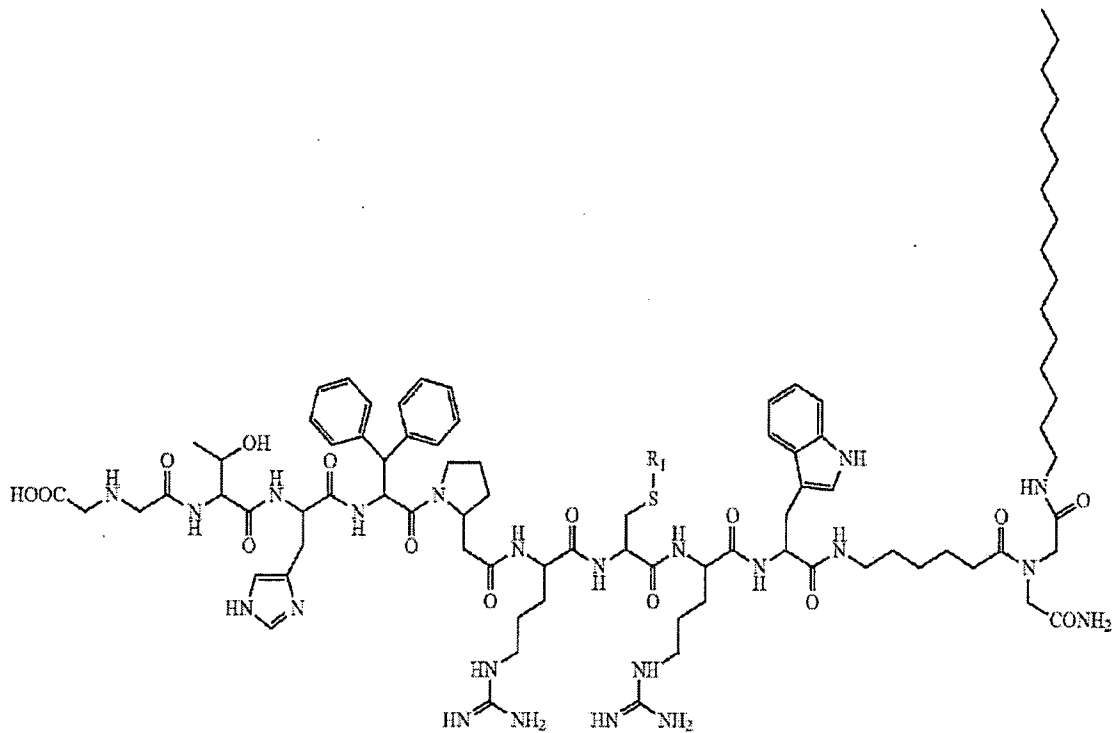
CXXCCGCCHRXXCGXCC

在較佳實施例中，海帕西啉為特異性結合於膜鐵轉運蛋白及/或鐵(例如，鐵陽離子)之分子。海帕西啉可包含1、2、3或4個二硫鍵。在較佳實施例中，海帕西啉包含四個二硫鍵。在較佳實施例中，四個二硫鍵中之每一者為分子內二硫鍵。在較佳實施例中，SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7、8、9或10之八個半胱胺酸中之每一者與該八個半胱胺酸中之另一者一起構成四個分子內二硫鍵中之一者。

在較佳實施例中，海帕西啉具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽(亦即，其中該25個胺基酸長的肽包含天然人類海帕西啉中所發現之四個分子內二硫鍵)的約10%至1000%之活性。舉例而言，海帕西啉可具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽(亦即，其中該25個胺基酸長的肽包含天然人類海帕西啉中所發現之四個分子內二硫鍵)的約50%至約200%之活性，諸如約75%至約150%之活性、約80%至約120%之活性、約90%至約110%之活性或約95%至約105%之活性。術語「活性」可指海帕西啉特異性結合於膜鐵轉運蛋白，例如從而抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間、抑制膳食鐵之吸收及/或降低血清鐵濃度的能力。活性可指海帕西啉抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間中之能力。活性可指海帕西啉抑制膳食鐵之吸收的能力。活性可指海帕西啉降低活體內血清鐵濃度之能力。

在一些實施例中，微型海帕西啉可指微型海帕西啉、經修飾之海帕西啉或海帕西啉模擬肽。出於本申請案之目的，術語微型海帕西啉、經修飾之海帕西啉或海帕西啉模擬肽可互換使用。微型海帕西啉、經修飾之海帕西啉及海帕西啉模擬肽揭示於美國專利第9,315,545號、第9,328,140號及第8,435,941號中，其中之每一者以引用的方式併入本文中，尤其關於其與海帕西啉共有一或多種活性之化合物的揭示內容。

微型海帕西啉可具有式I或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(I)

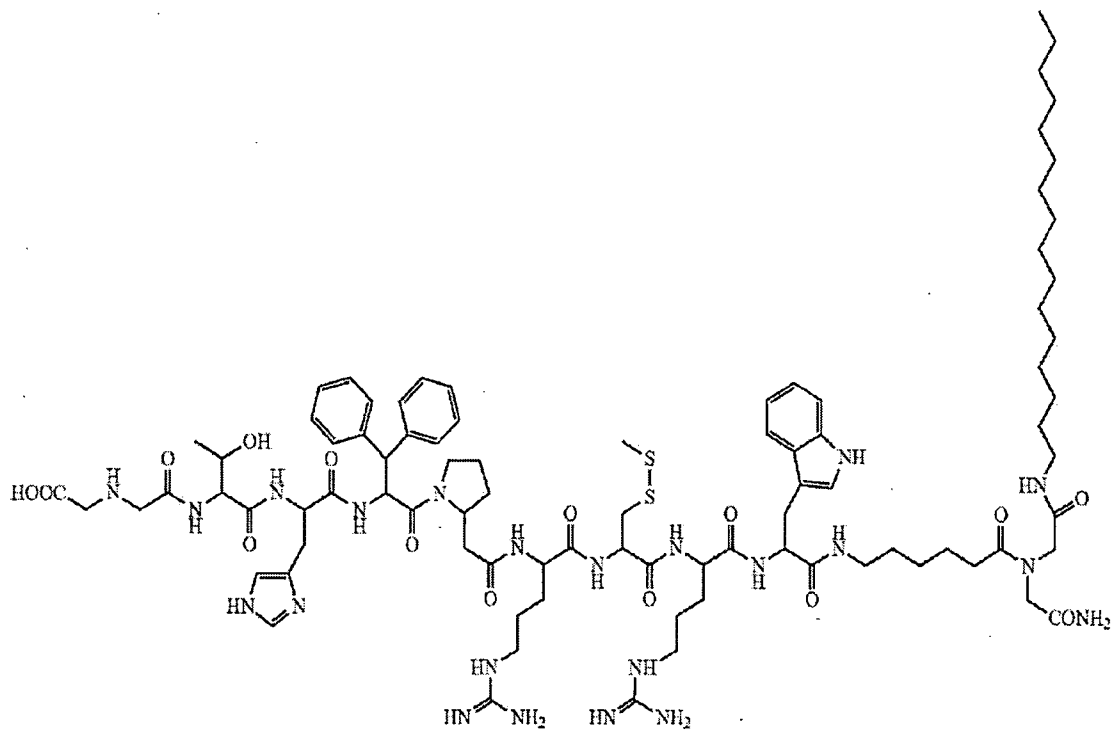
其中 R_1 為 $-S-Z_1$ 、 $-Z_2$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)-Z_3$ 或 $-S-C(=O)-Z_3$ ，

Z_1 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基或 C_1-C_{18} 烯基，其中該 C_1-C_{18} 烷基或 C_1-C_{18} 烯基為分支或未分支的或 Z_1 為拉電子或推電子基團；

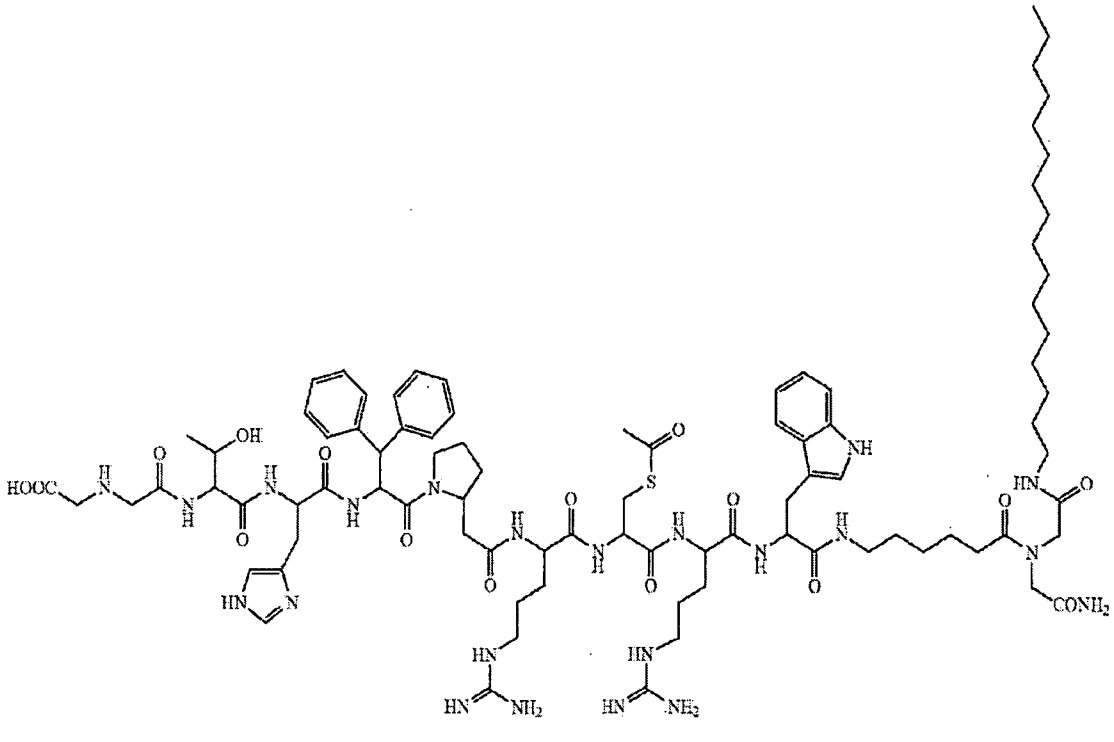
Z_2 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基或 C_1-C_{18} 烯基，其中該 C_1-C_{18} 烷基或 C_1-C_{18} 烯基為分支或未分支的或 Z_2 為拉電子或推電子基團；

Z_3 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基或 C_1-C_{18} 烯基，其中該 C_1-C_{18} 烷基或 C_1-C_{18} 烯基為分支或未分支的或 Z_3 為拉電子或推電子基團。

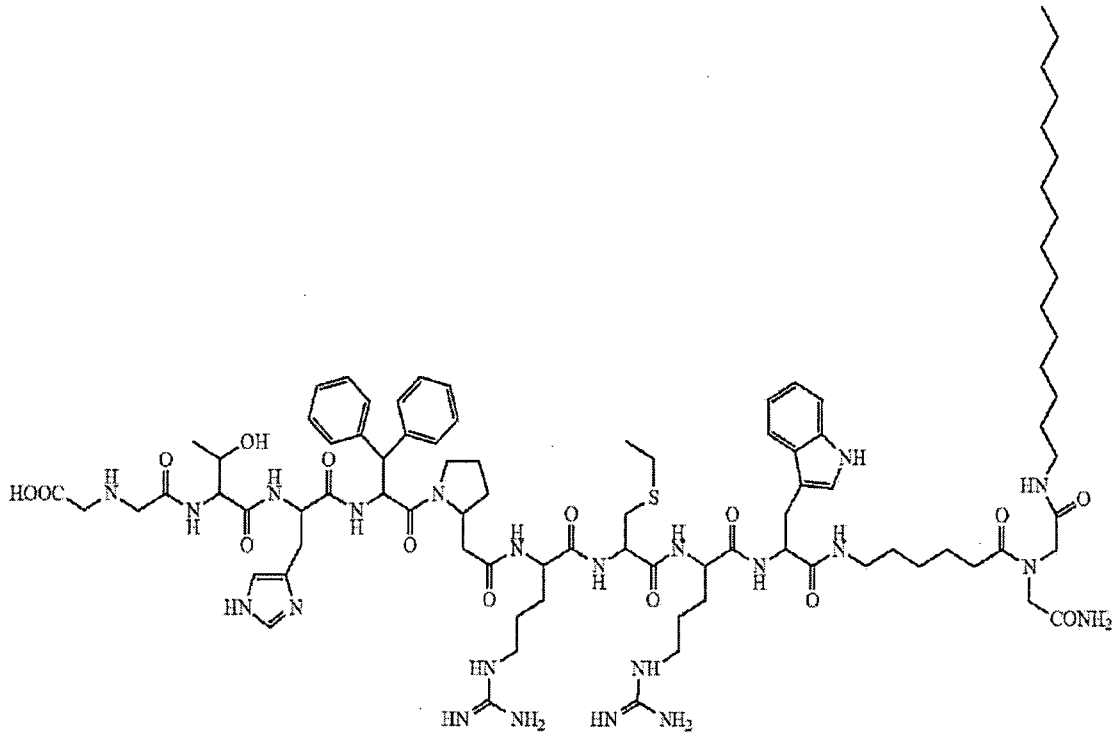
微型海帕西啉可具有式II-IV中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(II)

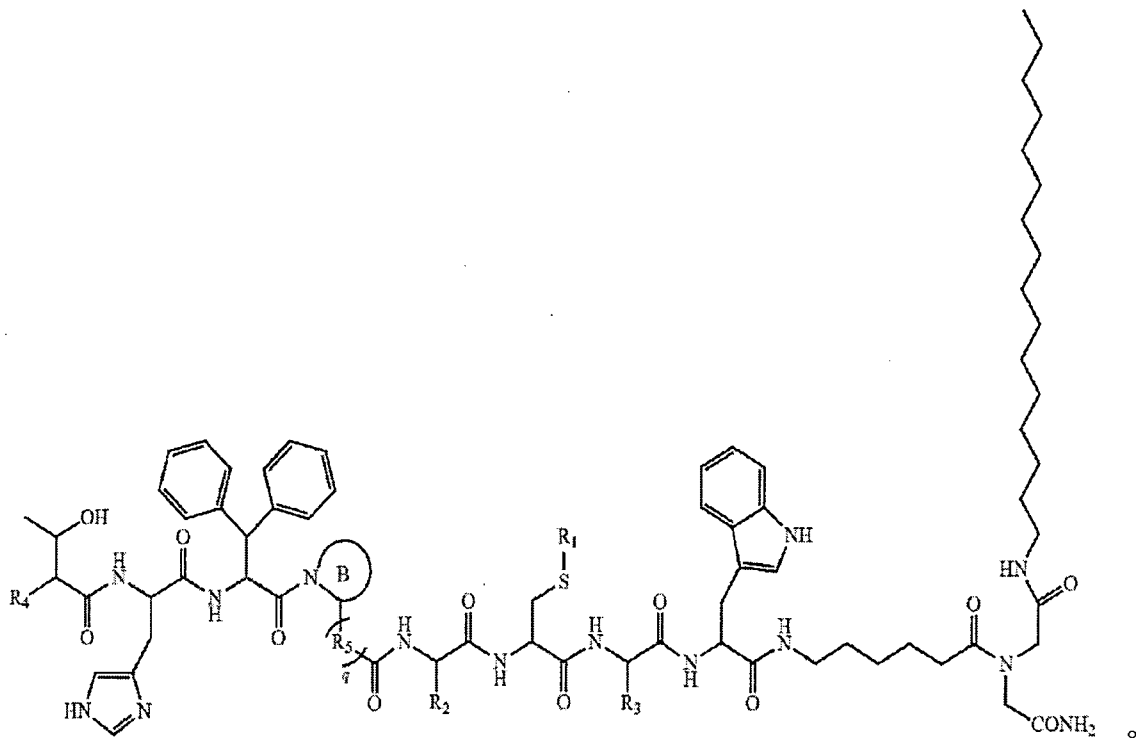


(III)



(IV)

微型海帕西啉可具有式V或其醫藥學上可接受之鹽之結構：

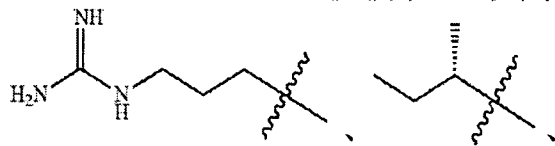


(V)

其中：

R_1 為 H、 $-S-Z_1$ 、 $-Z_2$ 、 $-SH$ 、 $-C(=O)-Z_3$ 或 $-S-C(=O)-Z_3$ ，

R_2 及 R_3 各獨立地為視情況經取代之 C_4-C_7 烷基、



D-Arg、D-Ile、Leu、D-Leu、Thr、D-Thr、Lys、D-Lys、Val、D-Val、
D-N ω,ω -二甲基-精胺酸、L-N ω,ω -二甲基-精胺酸、D-高精胺酸、L-高精胺
酸、D-正精胺酸、L-正精胺酸、瓜胺酸、其中鈎基團經修飾或經取代的經
修飾之 Arg、正白胺酸、正纈胺酸、 β -高異白胺酸、1-胺基環己烷-1-甲酸、
N-Me-Arg、N-Me-Ile；

R_4 為 Ida、Asp、乙醯基-Asp、(甲胺基)戊二酸、乙醯基-Gly-Ida、或
乙醯基-Gly-Asp 或其衍生物以便在高於 pH 4 時移除其負電荷；

R_5 為 CR_6R_7 、芳基或雜芳基；

B 不存在或形成 5 至 7 員環；及

q 為 0-6，其中當 R_5 為芳基或雜芳基時， q 為 1 且 B 不存在；

Z_1 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

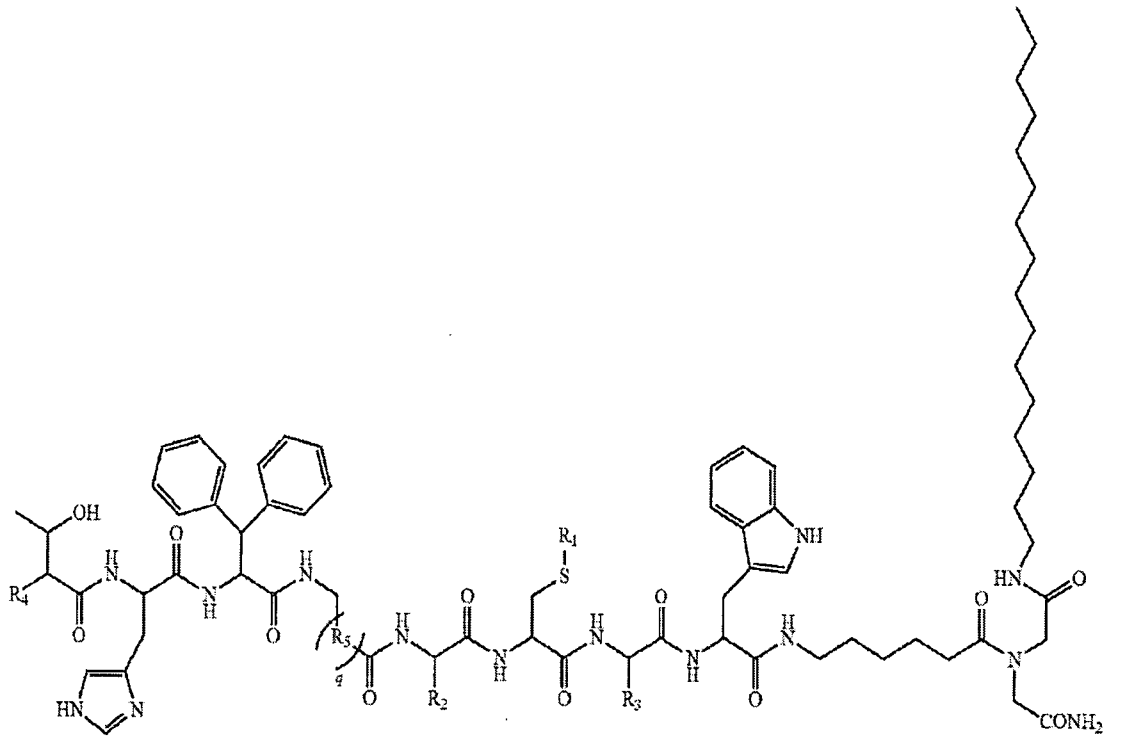
Z_2 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

Z_3 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

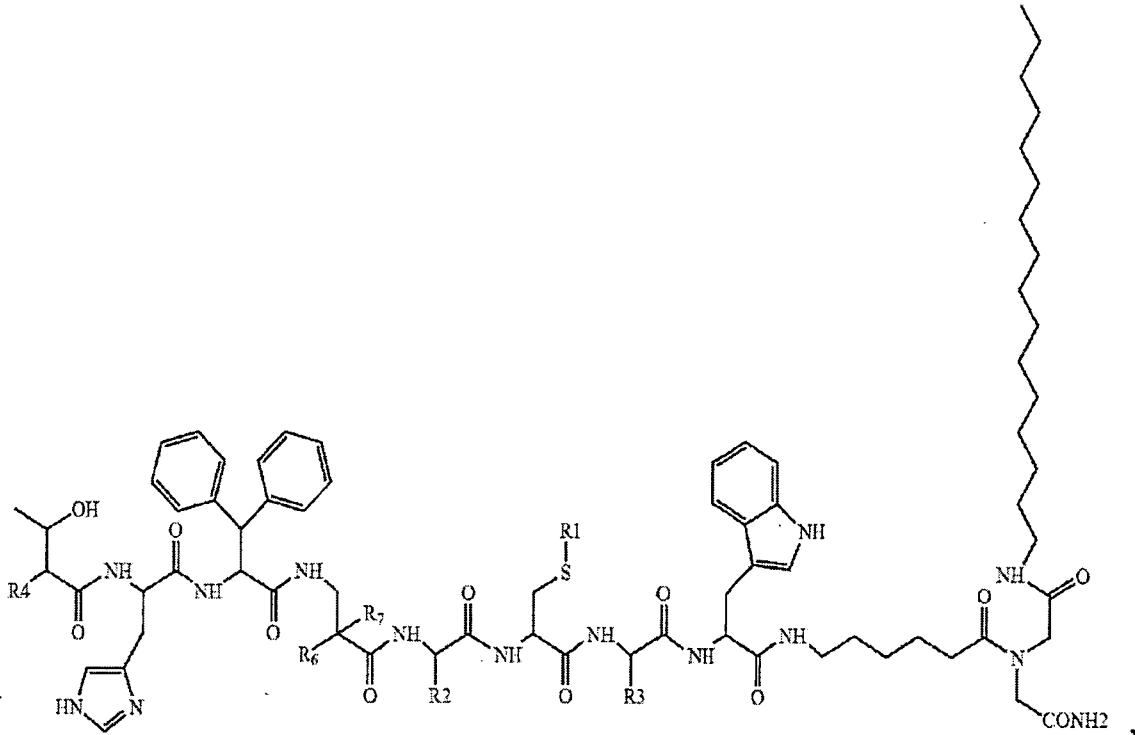
R_6 及 R_7 各獨立地為 H、鹵基、視情況經取代之 C_1-C_3 烷基、或鹵烷基，
其限制條件為當 R_1 為 H 時，該化合物不具有式 XVI 之結構。

微型海帕西啉可具有式 VI-VIII 中之任一者或其醫藥學上可接受之鹽

之結構：



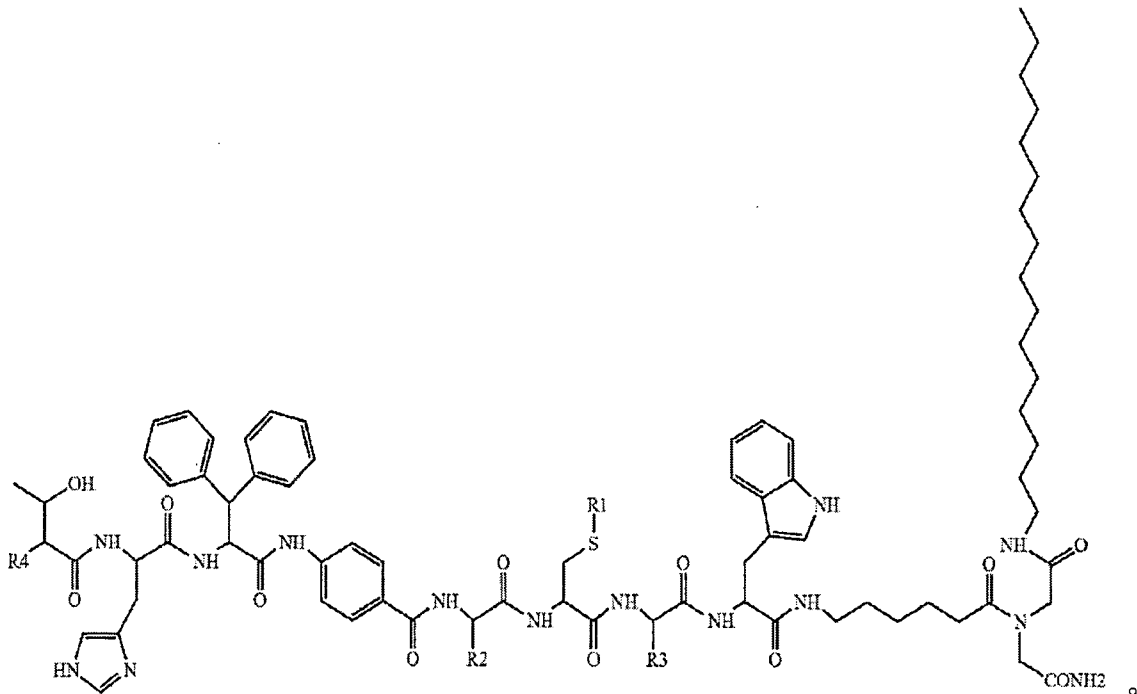
(VI)



(VII)

或

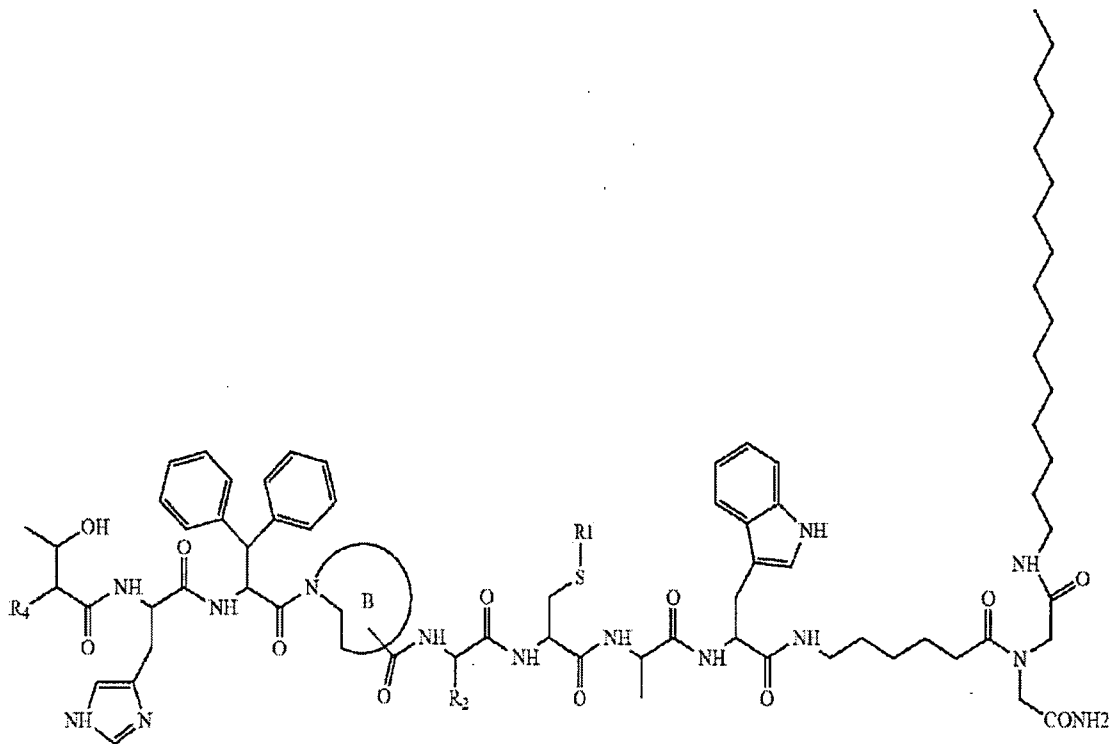
第 25 頁(發明說明書)



(VIII)

其中變數如關於式V所定義。

微型海帕西啉可具有式IX或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(IX)

其中 R_1 為 H 、 $-S-Z_1$ 、 $-Z_2$ 、 $-SH$ 、 $-S-C(=O)-Z_3$
或 $-C(=O)-Z_3$ ，

R_2 及 R_3 各獨立地為視情況經取代之 C_4-C_7 烷基、



D-Arg、D-Ile、Leu、D-Leu、Thr、D-Thr、Lys、D-Lys、Val、D-Val、
D-N ω,ω -二甲基-精胺酸、L-N ω,ω -二甲基-精胺酸、D-高精胺酸、L-高精胺
酸、D-正精胺酸、L-正精胺酸、瓜胺酸、其中鈎基團經修飾或經取代的經
修飾之Arg、正白胺酸、正纈胺酸、 β -高異白胺酸、1-胺基環己烷-1-甲酸、
N-Me-Arg、N-Me-Ile；

R_4 為Ida、Asp、乙醯基-Asp、(甲胺基)戊二酸、乙醯基-Gly-Ida、或
乙醯基-Gly-Asp或其衍生物以便在高於pH 4時移除其負電荷；

B不存在或形成5至7員環；

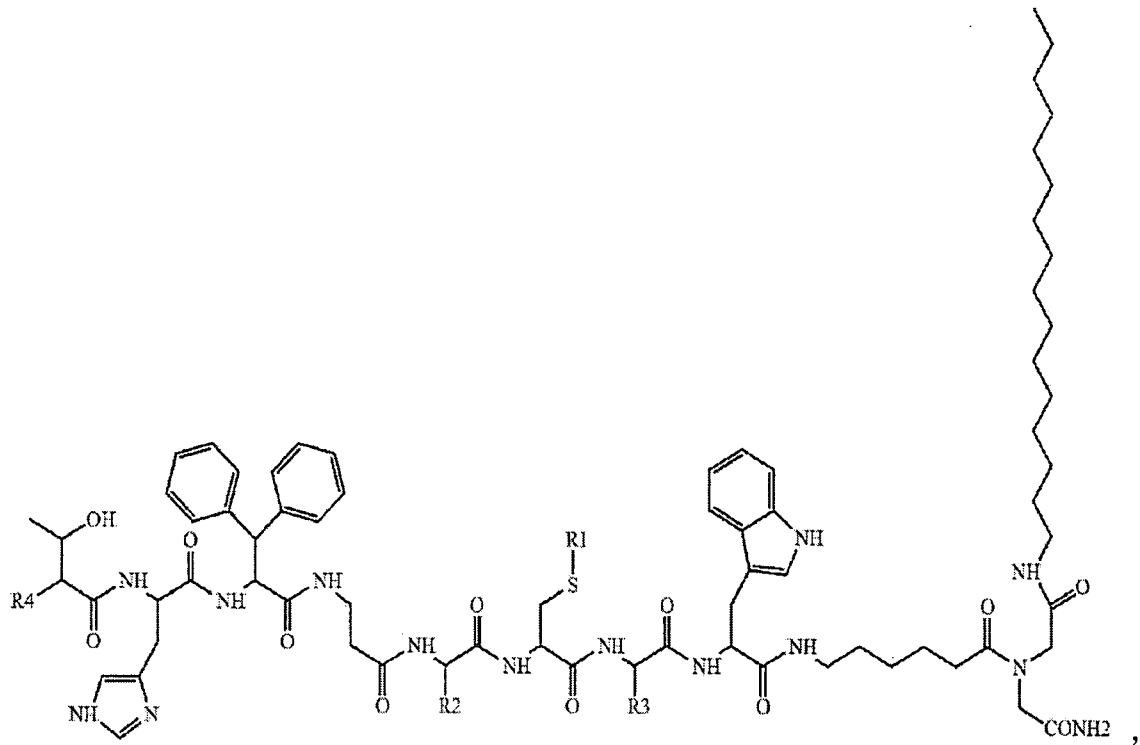
Z_1 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

Z_2 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；及

Z_3 為經取代或未經取代之 C_1-C_{18} 烷基，其中該 C_1-C_{18} 烷基為分支或未
分支的；

其限制條件為當 R_1 為H時，該化合物不具有式XVI之結構。

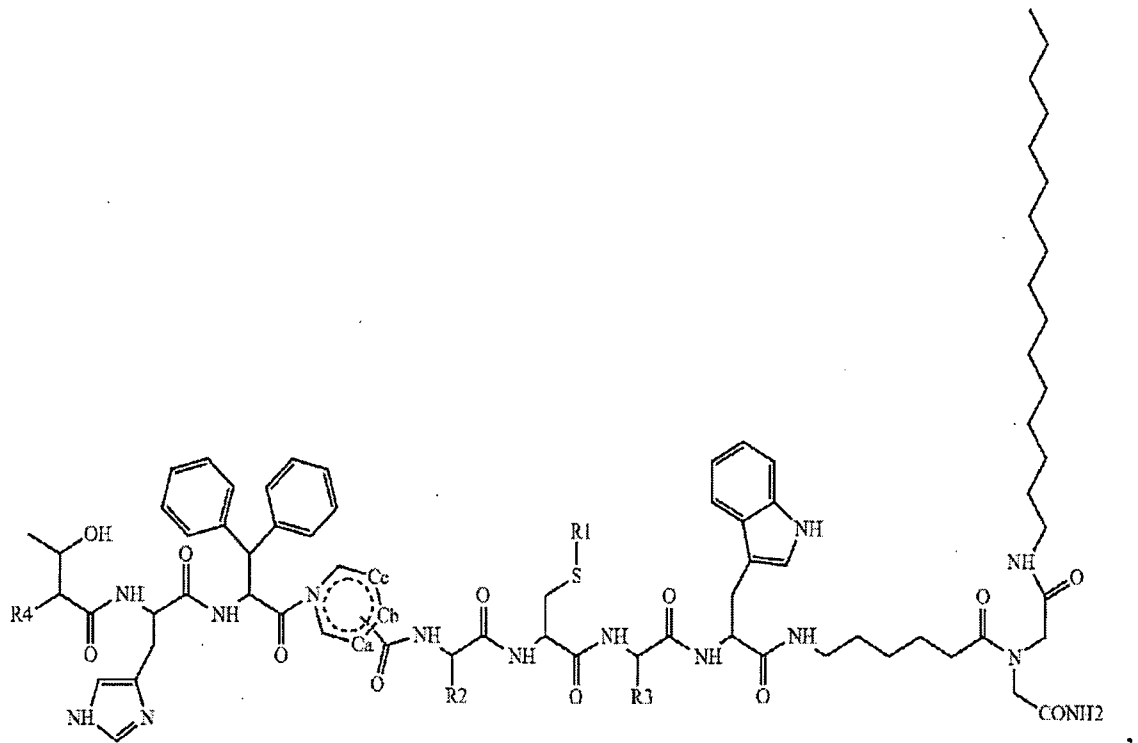
微型海帕西啶可具有式X或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(X)

其中變數如關於式IX所定義。

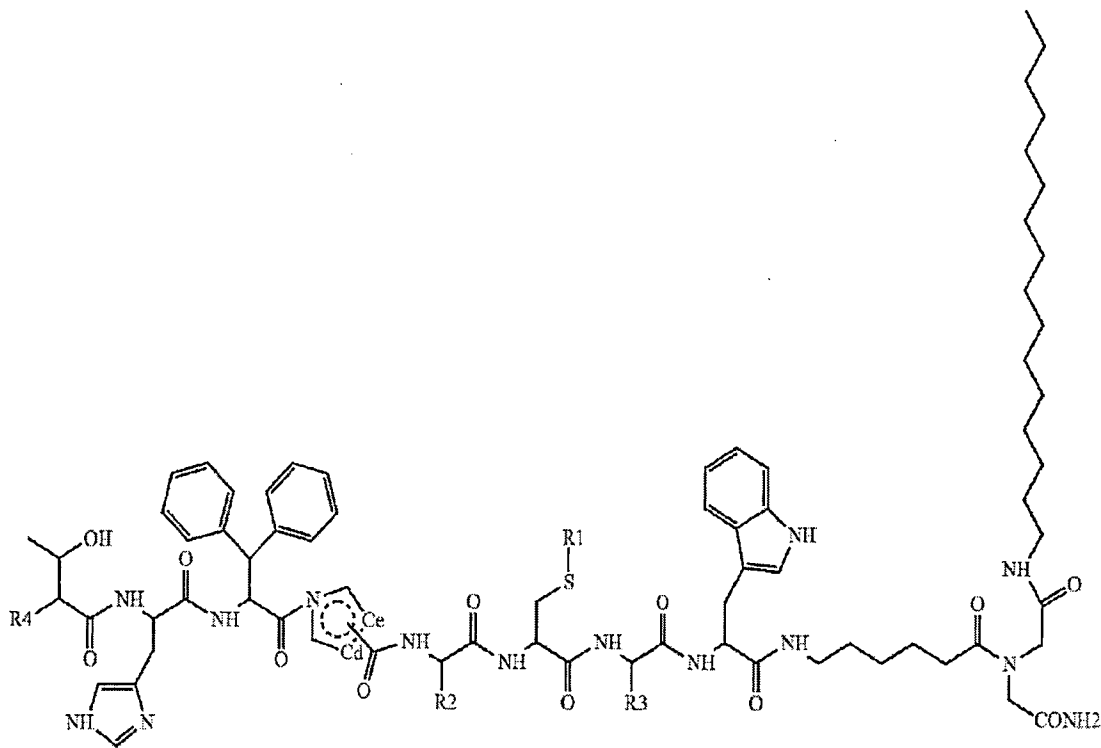
微型海帕西啉可具有式XI或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XI)

其中羰基與6員環在C_a、C_b或C_c處形成鍵且其中變數如關於式IX所定義。

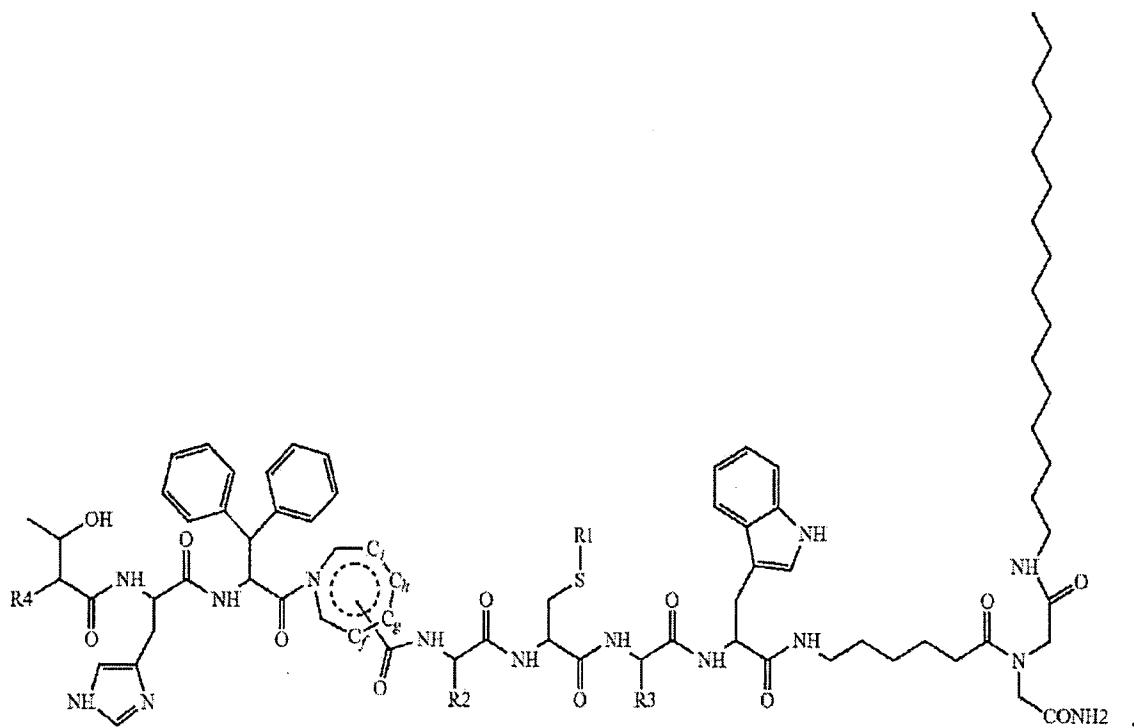
微型海帕西啉可具有式XII或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XII)

其中羰基與5員環在C_d或C_e處形成鍵且其中變數如關於式IX所定義。

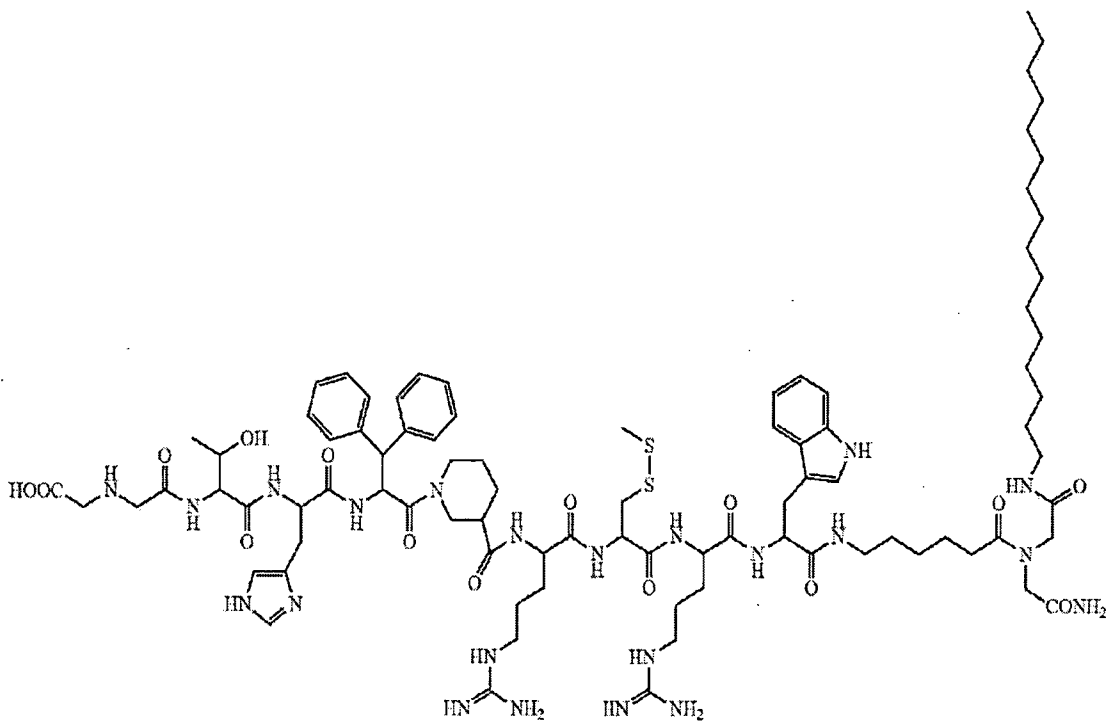
微型海帕西啉可具有式XIII或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XIII)

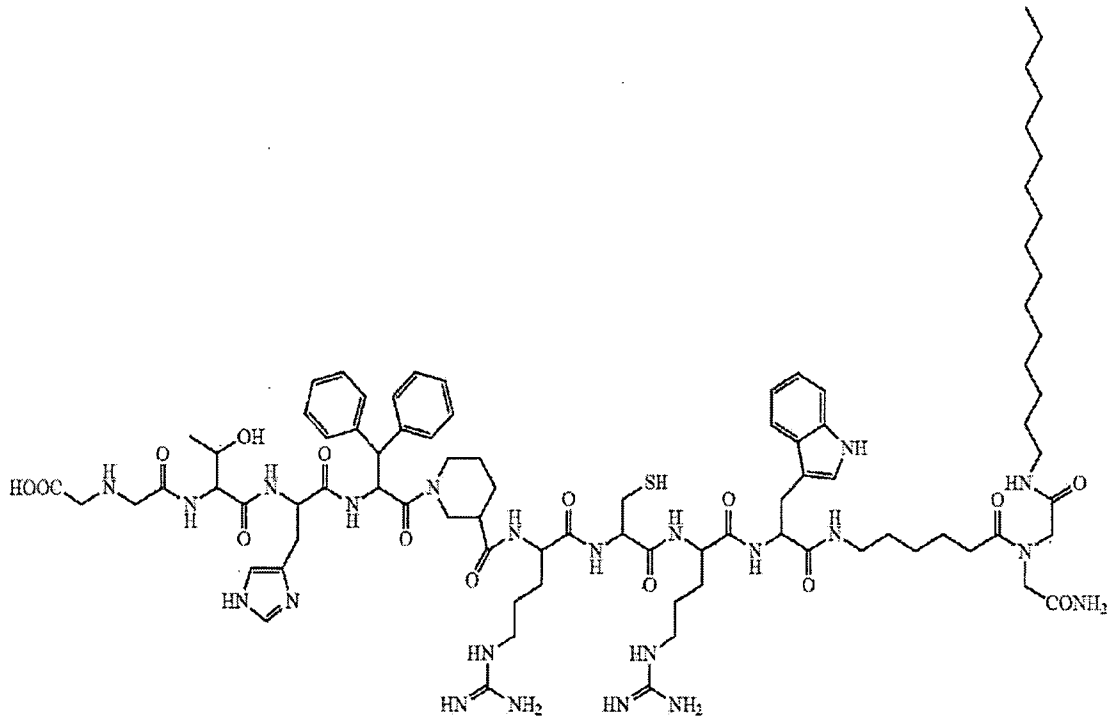
其中來自羰基之鍵與7員環在C_f、C_g、C_h或C_i處形成鍵且變數如關於式IX所定義。

微型海帕西啉可具有式XIV或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XIV)

微型海帕西啉可具有式XV或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XV)

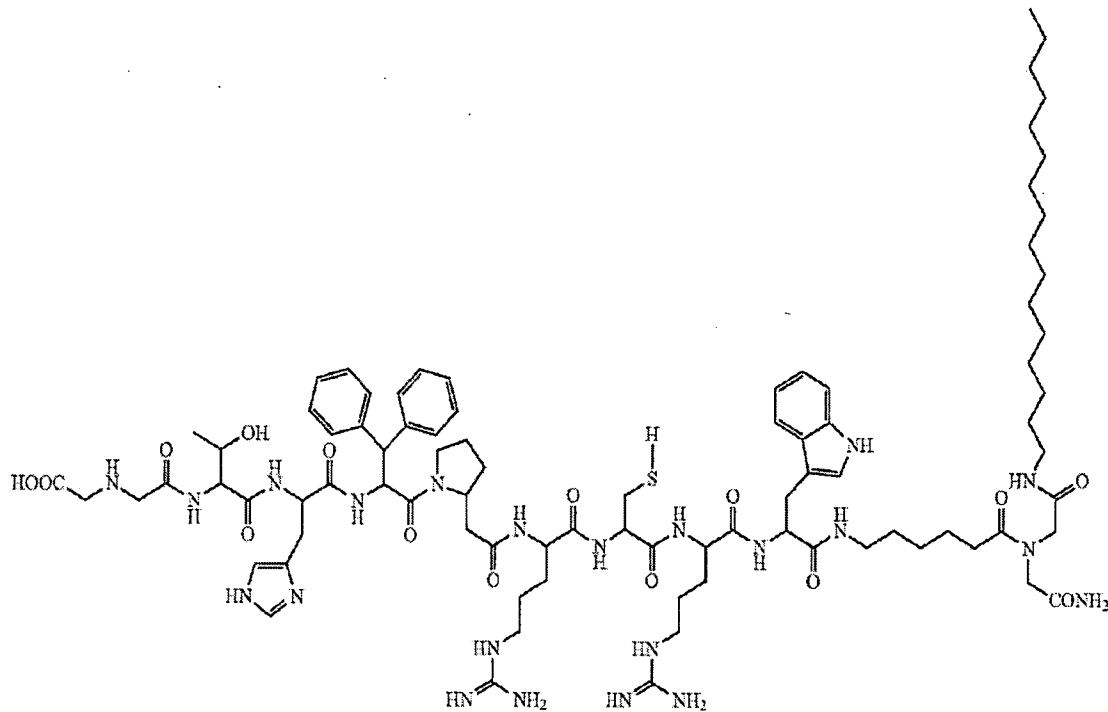
微型海帕西啉可具有式P₁-P₂-P₃-P₄-P₅-P₆-P₇-P₈-P₉-P₁₀ (SEQ ID NO: 25) 或P₁₀-P₉-P₈-P₇-P₆-P₅-P₄-P₃-P₂-P₁ (SEQ ID NO: 26)或其醫藥學上可接受之鹽之結構，其中P₁至P₁₀如表1所定義；X₃為胺基己酸-Ida(NH-PAL)-NH₂，Ida為亞胺二乙酸；Dpa為3,3-二苯基-L-丙胺酸；bhPro為β-高脯胺酸；Npc為L-哌啶甲酸；isoNpc為異哌啶甲酸；及bAla為β-丙胺酸。

表1

SEQ ID NO	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀
27	Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
28	Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-C(=O)CH ₃	Arg	Trp	X ₃
29	Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-CH ₂ —CH ₃	Arg	Trp	X ₃
30	Ida	Thr	His	Dpa	Npc	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
31	Ida	Thr	His	Dpa	Npc	Arg	Cys	Arg	Trp	X ₃
32	Ida	Thr	His	Dpa	D-Npc	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
33	Ida	Thr	His	Dpa	isoNpc	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃

SEQ ID NO	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀
34	乙醯基-Gly-Ida	Thr	His	Dpa	bhPro	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃
35	Ida	Thr	His	Dpa	bAla	Arg	Cys-S—CH ₃	Arg	Trp	X ₃

微型海帕西啉可具有式XVI或其醫藥學上可接受之鹽之結構：



(XVI)

微型海帕西啉可具有式A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8-A9-A10、A10-A9-A8-A7-A6-A5-A4-A3-A2-A1或其醫藥學上可接受之鹽之結構，其中：

A1為L-Asp、L-Glu、焦麩胺酸鹽、L-Gln、L-Asn、D-Asp、D-Glu、D-焦麩胺酸鹽、D-Gln、D-Asn、3-胺基戊二酸、2,2'-氮二基二乙酸、(甲胺基)戊二酸、L-Ala、D-Ala、L-Cys、D-Cys、L-Phe、D-Phe、L-Asp、D-Asp、3,3-二苯基-L-丙胺酸、3,3-二苯基-D-丙胺酸；且若A1為L-Asp或D-Asp，則A2為L-Cys或D-Cys；若A1為L-Phe或D-Phe，則N端視情況連接至與鵝去氧膽酸鹽、熊去氧膽酸鹽或棕櫚醯基鍵聯之PEG分子；或若A1為3,3-二苯基-L-丙胺酸或3,3-二苯基-D-丙胺酸，則N端連接至棕櫚醯基；

A2為L-Thr、L-Ser、L-Val、L-Ala、D-Thr、D-Ser、D-Val、L-第三白胺酸、異哌啶甲酸、L- α -環己基甘胺酸、bhThr、(2S)-3-羥基-2-(甲胺基)丁酸、D-Ala、L-Cys、D-Cys、L-Pro、D-Pro或Gly；

A3為L-His、D-His、3,3-二苯基-L-丙胺酸、3,3-二苯基-D-丙胺酸或2-胺基茛滿；

A4為L-Phe、D-Phe、(S)-2-胺基-4-苯基丁酸、3,3-二苯基-L-丙胺酸、L-聯苯丙胺酸、(1-萘基)-L-丙胺酸、(S)-3-胺基-4,4-二苯基丁酸、4-(胺甲基)環己烷甲酸、(S)-2-胺基-3-(全氟苯基)丙酸、(S)-2-胺基-4-苯基丁酸、(S)-2-胺基-2-(2,3-二氫-1H-茛-2-基)乙酸或環己基丙胺酸；

A5為L-Pro、D-Pro、八氫吡啶-2-甲酸、L- β -高脯胺酸、(2S,4S)-4-苯基吡咯啶-2-甲酸、(2S,5R)-5-苯基吡咯啶-2-甲酸或(R)-2-甲基吡啶啉；

A6為L-Ile、D-Ile、L-苯基甘胺酸、L- α -環己基甘胺酸、4-(胺甲基)環己烷甲酸、(3R)-3-胺基-4-甲基己酸、1-胺基環己烷-1-甲酸或(3R)-4-甲基-3-(甲胺基)己酸；

A7為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；

A8為L-Ile、D-Ile、L- α -環己基甘胺酸、3,3-二苯基-L-丙胺酸、(3R)-3-胺基-4-甲基己酸、1-胺基環己烷-1-甲酸或(3R)-4-甲基-3-(甲胺基)己酸；

A9為L-Phe、L-Leu、L-Ile、L-Tyr、D-Phe、D-Leu、D-Ile、(S)-2-胺基-3-(全氟苯基)丙酸、N-甲基-苯基丙胺酸、苯甲醯胺、(S)-2-胺基-4-苯基丁酸、3,3-二苯基-L-丙胺酸、L-聯苯丙胺酸、(1-萘基)-L-丙胺酸、(S)-3-胺基-4,4-二苯基丁酸、環己基丙胺酸、L-Asp、D-Asp或半胱醯胺，其中L-Phe或D-Phe視情況在N端處鍵聯至RA，其中RA為

-CONH-CH₂-CH₂-S-，或鍵聯至Pro-Lys或Pro-Arg之D-Pro，或鍵聯至與Pro-Lys或Pro-Arg鍵聯之L-Pro的L-β-高脯胺酸，或鍵聯至L-β-高脯胺酸-Lys或L-β-高脯胺酸-Arg之D-Pro；L-Asp或D-Asp視情況在n端處鍵聯至RB，其中RB為-(PEG 11)-GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL (SEQ ID NO: 36)，或-(PEG 11)-(Gly-Pro-羥基Pro)₁₀ (SEQ ID NO: 37)；(S)-2-胺基-4-苯丁酸鍵聯至RC，其中RC為鍵聯至ProLys或ProArg之D-Pro，或鍵聯至L-β-高脯胺酸-Lys或L-β-高脯胺酸-L-Arg之D-Pro；

A10為L-Cys、L-Ser、L-Ala、D-Cys、D-Ser或D-Ala；

羧基端胺基酸呈醯胺或羧基形式；

至少一個巯基胺基酸作為序列中之一個胺基酸存在；及

A1、A2、A9、A10或其組合視情況不存在。

式 $A1-A2-A3-A4-A5-A6-A7-A8-A9-A10$ 或

$A10-A9-A8-A7-A6-A5-A4-A3-A2-A1$ 之微型海帕西啉可為環狀肽或直鏈肽。

舉例而言，A1可為L-ASP；A2可為L-Th；A3可為L-His；A4可為L-Phe；A5可為L-Pro；A6可為L-Ile；A7可為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；A8可為L-Ile；A9可為L-Phe；A10可不存在；且C端可醯胺化。或者，A3可為L-His；A4可為L-Phe；A5可為L-Pro；A6可為L-Ile；A7可為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；A8可為L-Ile；A1、A2、A9及A10可不存在，且C端可醯胺化。或者，A3可為L-His；A4可為L-Phe；A5可為L-Pro；A6可為L-Ile；A7可為L-Cys、D-Cys、S-第三丁基硫基-L-半胱胺酸、L-高半胱胺酸、L-青黴胺或D-青黴胺；A1、

A2、A8、A9及A10可不存在；且C端可醯胺化。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列HFPICI (SEQ ID NO:11)、HFPICIF (SEQ ID NO:12)、DTHFPICIDTHFPICIF (SEQ ID NO:13)、DTHFPIAIFC (SEQ ID NO:14)、DTHAPICIF (SEQ ID NO:15)、DTHFPICIF (SEQ ID NO:16)或CDTHFPICIF (SEQ ID NO:17)。微型海帕西啉可包含SEQ ID NO: 15中所述之序列，例如，其中半胱胺酸與S-第三丁基形成二硫鍵。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列D-T-H-F-P-I-(L-高半胱胺酸)-I-F (SEQ ID NO: 38)；D-T-H-F-P-I-(L-青黴胺)-I-F (SEQ ID NO: 39)；D-T-H-F-P-I-(D-青黴胺)-I-F；D-(L-第三白胺酸)-H-(L-苯基甘胺酸)-(八氫吡啶-2-甲酸)-(L- α -環己基甘胺酸)-C-(L- α -環己基甘胺酸)-F (SEQ ID NO: 40)；或D-(L-第三白胺酸)-H-P-(八氫吡啶-2-甲酸)-(L- α -環己基甘胺酸)-C-(L- α -環己基甘胺酸)-F (SEQ ID NO: 41)。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列FICIPFHTD (SEQ ID NO:18)、FICIPFH (SEQ ID NO:19)、R2-FICIPFHTD (SEQ ID NO:20)、R3-FICIPFHTD (SEQ ID NO:21)、FICIPFHTD-R6 (SEQ ID NO:22)、R4-FICIPFHTD (SEQ ID NO:23)或R5-FICIPFHTD (SEQ ID NO:24)，其中各胺基酸為D胺基酸；R1為-CONH₂-CH₂-CH₂-S；R2為鵝去氧膽酸鹽-(PEG 11)-；R3為熊去氧膽酸鹽-(PEG11)-；R4為棕櫚醯基-(PEG11)-；R5為2(棕櫚醯基)-二胺基丙酸-(PEG 11)-；及R6為(PEG 11)-GYIPEAPRDGQAYVRKDGWVLLSTFL，其中R6之各胺基酸為L胺基酸。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列D-T-H-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-P-I-C-I-F (SEQ ID NO: 42)；D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-F (SEQ ID NO: 43)；D-T-H-(L-聯苯丙胺酸)-P-I-C-I-F (SEQ ID NO: 44)；D-T-H-((1-萘基)-L-丙胺酸)-P-I-C-I-F (SEQ ID NO: 45)；D-T-H-((S)-3-

胺基 -4,4- 二苯基丁酸)-P-I-C-I-F (SEQ ID NO: 46) ;
 D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2- 胺基 -4- 苯基丁酸) (SEQ ID NO: 47) ;
 D-T-H-F-P-I-C-I-(3,3- 二苯基 -L- 丙胺酸) (SEQ ID NO: 48) ;
 D-T-H-F-P-I-C-I-(L-聯苯丙胺酸) (SEQ ID NO: 49); D-T-H-F-P-I-C-I-((1-
 萘基)-L-丙胺酸) (SEQ ID NO: 50) ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-3-胺基-4,4-二
 丙基丁酸) (SEQ ID NO: 51) ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-(3,3-
 二苯基-L-丙胺酸) (SEQ ID NO: 52) ; D-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-F
 (SEQ ID NO: 53) ; D-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-I-C-I-(3,3-二苯基-L-丙胺
 酸) (SEQ ID NO: 54) ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-R-C-R-(3,3-二苯
 基-L-丙胺酸) (SEQ ID NO: 55) ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-(八氫吡啶
 -2-甲酸)-I-C-I-F (SEQ ID NO: 56) ; D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-(八氫
 吡啶 -2- 甲酸)-I-C-I-(3,3- 二苯基 -L- 丙胺酸) (SEQ ID NO: 57) ; 或
 D-T-H-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-P-C-C-C-(3,3-二苯基-L-丙胺酸) (SEQ ID
 NO: 58)。

微型海帕西啶可包含胺基酸序列 D-T-H-F-P-I-C-I-F-R8 ;
 D-T-H-F-P-I-C-I-F-R9 ; D-T-H-F-P-I-C-I-F-R10 (SEQ ID NO: 59) ;
 D-T-H-F-P-I-C-I-F-R11 (SEQ ID NO: 60) ; D-T-H-F-P-I-C-I-F-R12 ;
 D-T-H-F-P-I-C-I-F-R13 ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2- 胺基 -4- 苯基丁酸)-R8 ;
 D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-R9 ; D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺
 基-4-苯基丁酸)-R12 ; 或D-T-H-F-P-I-C-I-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-R13 ,
 其中R8為D-Pro-L-Pro-L-Lys ; R9為D-Pro-L-Pro-L-Arg ; R10為(L-β-高脯
 胺酸)-L-Pro-L-Lys ; R11 為 (L-β- 高脯胺酸)-L-Pro-L-Arg ; R12 為
 D-Pro-(L-β-高脯胺酸)-L-Lys ; 及R13為D-Pro-(L-β-高脯胺酸)-L-Arg 。

微型海帕西啶可包含胺基酸序列 D-T-H-(3,3- 二苯基 -L- 丙胺
 酸)-P-(D)R-C-(D)R-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列C-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。微型海帕西啉可包含胺基酸序列C-P-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。微型海帕西啉可包含胺基酸序列C-(D)P-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。微型海帕西啉可包含胺基酸序列C-G-(3,3-二苯基-D-丙胺酸)-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-R-(4-(胺甲基)環己烷甲酸)-(異哌啉甲酸)-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-半胱醯胺。

微型海帕西啉可包含胺基酸序列(2,2'-氮二基二乙酸)-Thr-His-(3,3-二苯基-L-丙胺酸)-(L-β-高脯胺酸)-Arg-Cys-Arg-((S)-2-胺基-4-苯基丁酸)-(胺基己酸)-(在側鏈上具有棕櫚胺醯胺之2,2'-氮二基二乙酸) (SEQ ID NO: 61)，其描述於美國專利第9,328,140號中(例如'140專利之SEQ ID NO:94；以引用的方式併入本文中)。

在一些實施例中，微型海帕西啉具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽的約10%至1000%之活性。舉例而言，微型海帕西啉可具有包含SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列之25個胺基酸長的肽的約50%至約200%之活性，諸如約75%至約150%之活性、約80%至約120%之活性、約90%至約110%之活性或約95%至約105%之活性。術語「活性」可指微型海帕西啉特異性結合於膜鐵轉運蛋白，例如從而抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間、抑制膳食鐵之吸收及/或降低血清鐵濃度的能力。活性可指微型海帕西啉抑制細胞內鐵轉運至細胞外空間中之能力。活性可指微型海帕西啉抑制膳食鐵之吸收的能力。活性可指微型海帕西啉降低活體內血清鐵濃度之能力。

V. 投藥途徑

本發明之組合物可以多種常規方式投與。在一些態樣中，本發明之組合物適於非經腸投與。此等組合物可例如經腹膜內、靜脈內、腎內或鞘內投與。在一些態樣中，本發明之組合物經靜脈內注射。熟習此項技術者應瞭解，投與本發明之治療有效物質調配物或組合物之方法將視諸如所治療之患者的年齡、體重及身體狀況以及所治療之疾病或病狀之因素而定。因此，熟習此項技術者將能夠基於個例選擇對於患者最佳之投與方法。

組合物可經局部、經腸或非經腸投與。組合物可經皮下、靜脈內、肌肉內、鼻內、藉由吸入、經口、舌下、藉由經頰投與、局部、經皮或經黏膜投與。組合物可藉由注射投與。在較佳實施例中，組合物藉由皮下注射、經口、鼻內、藉由吸入或靜脈內投與。在某些較佳實施例中，組合物藉由皮下注射投與。

在本說明書通篇中，詞語「包含(comprise)」或諸如「包含(comprises)」或「包含(comprising)」之變化形式應理解為暗示包括所陳述之整體(或組分)或整體(或組分)之群，但不排除任何其他整體(或組分)或整體(或組分)之群。除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a或an)」及「該」包括複數。術語「包括」用於意謂「包括(但不限於)」。「包括」及「包括(但不限於)」可互換使用。術語「患者」及「個體」可互換使用且係指人類或非人類動物。此等術語包括哺乳動物，諸如人類、靈長類動物、家畜動物(例如牛科動物、豬科動物)、伴侶動物(例如犬科動物、貓科動物)及嚙齒動物(例如小鼠、兔及大鼠)。

「約」及「大致」一般應意謂鑒於量測值之性質或精確度，所量測之量之可接受誤差程度。通常，例示性誤差程度在指定值或值範圍之20%內，

較佳在10%內，且更佳在5%內。或者且尤其在生物系統中，術語「約」及「大致」可意謂在指定值之數量級內，較佳在5倍內且更佳在2倍內的值。除非另外說明，否則本文中給定之數值量為近似值，意謂當未明確陳述時可推斷術語「約」或「大致」。

如本文所用，術語「投與」意謂向個體提供藥劑或組合物且包括(但不限於)由醫學專業人士投與及自行投與。此類藥劑例如可為海帕西啶或海帕西啶類似物。

如本文所用，片語「醫藥學上可接受」係指彼等藥劑、化合物、材料、組合物及/或劑型在合理醫學判斷之範疇內，適用於接觸人類及動物之組織而無過度毒性、刺激、過敏性反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱。

如本文所用，片語「醫藥學上可接受之載劑」意謂醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害之意義上必須為「可接受的」。可充當醫藥學上可接受之載劑之材料的一些實例包括：

- (1)糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；
- (2)澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；
- (3)纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；
- (4)粉末狀黃耆；
- (5)麥芽；
- (6)明膠；
- (7)滑石；
- (8)賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；
- (9)油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；
- (10)二醇，諸如丙二醇；
- (11)多元醇，諸如丙三醇、山梨糖醇、甘露醇及聚乙二醇；
- (12)酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；
- (13)瓊脂；
- (14)緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；
- (15)海藻酸；
- (16)無熱原質水；
- (17)等張生理鹽水；
- (18)林格氏溶液(Ringer's solution)；
- (19)乙醇；
- (20) pH緩

衝溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯及/或聚酸酐；及(22) 醫藥調配物中使用的其他無毒性相容物質。

如本文所用，「預防」病狀(例如，鐵過載)之治療劑係指當在病症或病狀發作之前向統計樣本投與時，相對於未處理之對照樣本減少經處理樣本之病症或病狀的出現，或相對於未處理之對照樣本延遲病症或病狀之一或多個症狀的發作或降低該一或多個症狀之嚴重程度的化合物。

在某些實施例中，本發明之藥劑可單獨使用或與另一類型之治療劑聯合投與。如本文所用，片語「聯合投與」係指兩種或多於兩種不同治療劑之任何形式的投與，使得在先前投與之治療劑在體內仍有效時投與第二藥劑(例如，兩種藥劑在個體體內同時有效，其可包括兩種藥劑之協同效應)。舉例而言，不同治療劑可以同一調配物或以單獨調配物形式同時或依序地投與。在某些實施例中，不同治療劑可彼此在約一小時、約12小時、約24小時、約36小時、約48小時、約72小時或約一週內投與。因此，接受此類治療之個體可受益於不同治療劑之組合效應。

如本文所用，片語「治療有效量」及「有效量」意謂在適用於任何醫學治療之合理的益處/風險比下在個體之至少一個亞群的細胞中有效產生所要治療效應之藥劑的量。

「治療」個體之疾病或「治療」患有疾病之個體係指對個體進行醫藥治療，例如投與藥物，使得該疾病之至少一種症狀減少或預防惡化。

現已大體描述本發明，參考以下實例將更容易理解本發明，該等實例僅為了說明本發明之某些態樣及實施例而包括，且不意欲限制本發明。

例證

實例1

研究經設計以評估皮下劑量之海帕西啉對於小鼠(n=6-7/組)之血清鐵含量的效應。當皮下注射時，50 µg劑量之海帕西啉在給藥後4小時(與媒劑相比平均降低40%， $p<0.05$)及給藥後24小時(與媒劑相比平均降低15%， $p<0.05$)顯示血清鐵含量顯著降低。

實例2

研究經設計以評估皮下遞送之50、100及200 µg劑量之海帕西啉及其對於小鼠(n=7/組)之血清鐵含量的效應。全部三種劑量與媒劑相比在給藥後4小時顯示血清鐵含量顯著降低($p<0.01$)。相反地，50 µg及100 µg劑量與媒劑相比在給藥後24小時升高($p<0.01$)。血清鐵含量升高可能歸因於系統清除海帕西啉之反應。在4小時血液採集後，一隻小鼠死亡。死亡可能與血液採集之壓力相關。血清鐵含量在給藥後72小時經歸一化。

實例3

研究經設計以評估皮下遞送之1、5、10及50 mg劑量之海帕西啉及其對正常大鼠(n=7/組)之血清鐵含量的效應。在所有劑量下觀察到血清鐵含量顯著降低，且以50 mg給藥之動物在72小時仍顯示出效應。所有劑量組給藥後1至2小時達到 T_{max} 及 C_{max} ，但高劑量與中間劑量之間的吸收在此等時間點極其類似。在此研究中之任何劑量下未觀察到嗜睡。全部三種劑量在給藥後4小時均觀察到最低血清鐵濃度。在5 mg劑量中，血清鐵含量在給藥後48小時恢復至給藥前含量。在10 mg及50 mg劑量組中，血清鐵含量繼續升高，但在給藥後72小時仍未恢復至給藥前含量。

實例4

在大鼠及犬類之兩項擴展急性研究中評估海帕西啉。進行此等研究以確定未觀察到不良效應之含量(NOEL)。由於各種臨床及組織病理學觀測

結果，確定犬類之NOAEL為5毫克/公斤/天。

研究經設計以評估皮下遞送至史泊格多利(Sprague Dawley)大鼠(n=9/性別/組)之5、25及50 mg/kg劑量的海帕西啉(人類等效劑量分別為0.8、4、8 mg/kg)。所有劑量顯示當與媒劑及其給藥前含量相比時顯著降低平均血清鐵含量。全部三種劑量在給藥後4小時均觀察到最低血清鐵含量。在此研究中未觀察到出人意料的不良效應。海帕西啉相關變化受限於非不良的劑量非依賴性的食物攝取減少及體重增加以及在注射部位處之硬結。在投與海帕西啉之情況下將預見的是，所觀察到的生物效應包括網狀紅血球及鐵濃度之劑量依賴性的可逆降低及不飽和鐵結合能力增加。平均下來，觀察到雌性大鼠血清鐵含量較高，但兩種性別之海帕西啉的毒理動力學(TK)效應相當。結果表明海帕西啉能夠顯著降低史泊格多利大鼠之血清鐵含量，而任何主要器官無出人意料的生理學變化。臨床病理學及鐵相關變化與海帕西啉之預期藥理學相符。基於此等結果，確定NOAEL為50毫克/公斤/天。

研究經設計以評估以單次皮下劑量遞送至犬類(n=6/性別/組)之5、25及50 mg/kg劑量的海帕西啉(人類等效劑量分別為0.8、4及8 mg/kg)。在50 mg/kg下在第4天及在 ≥ 25 mg/kg下在第15天觀察到投與部位之厚度增加。在第4天之顯微結果由雄性及雌性之投與部位在 ≥ 25 mg/kg下之混合細胞浸潤組成，而在第15天，在投與部位之顯微結果包括雄性及雌性在 ≥ 5 mg/kg下之混合細胞浸潤、雄性在 ≥ 25 mg/kg下且雌性在 ≥ 5 mg/kg下之纖維化及雄性在50 mg/kg下且雌性在 ≥ 25 mg/kg下之囊性空間。基於此等結果，認為NOAEL為5毫克/公斤/天。測試顯示在 ≥ 25 毫克/公斤/天劑量組中至多第4天嗜中性白血球及血纖維蛋白原含量暫時升高。雖然此等血液化學

分析物暫時升高，但其未視為嚴重的，且在此研究結束時確定NOAEL劑量為5毫克/公斤/天。其他不良反應如下：蜷縮姿勢、軟便、「厚」及皮下纖維化之總體病理學研究結果、混合細胞浸潤及在恢復期存在囊腫。

實例5

海帕西啶投與降低具有高基線鐵蛋白之鐮狀細胞患者的鐵蛋白血液含量。向兩名患有鐮狀細胞貧血症之雄性患者(患者1001及1002)皮下投與1毫克快速注射的海帕西啶。在基線以及海帕西啶投與後八天量測血清鐵蛋白濃度。在海帕西啶投與後8天，兩名患者之鐵蛋白血液含量降低(圖1)。患者1001及1002之鐵蛋白血液含量的變化百分比分別為-45%及-61% (圖3)。

表2.患者人口統計資料及所投與之海帕西啶的劑量.

部位	個體編號	性別	診斷	先前治療	劑量
102	102-1001	M	鐮狀細胞貧血症	螯合	1 mg
102	102-1002	M	鐮狀細胞貧血症	螯合	1 mg
102	102-1003	F	遺傳性血色素沉著症	放血	1 mg
102	102-2001	F	遺傳性血色素沉著症	放血	5 mg
102	102-2002	F	遺傳性血色素沉著症	放血	5 mg
102	102-2004	F	遺傳性血色素沉著症	放血	5 mg

向三名具有正常基線血清鐵蛋白濃度之遺傳性血色素沉著症患者投與海帕西啶。遺傳性血色素沉著症患者1003投與1 mg海帕西啶，而其他兩名患者(2001及2002)投與5 mg海帕西啶。在海帕西啶投與後八天，量測所有患者之鐵蛋白血液含量(圖2)。患者1003、2001及2002之鐵蛋白血液含量的變化百分比分別為25%、-19%及18% (圖3)。

實例6

量測實例1中所描述之患者的運鐵蛋白飽和度(TSAT)。TSAT指示運鐵蛋白由鐵所佔據之鐵結合位點的百分比，從而使得TSAT成為血液病症及疾病之診斷及監測中的重要工具。向鐮狀細胞貧血症患者1001及1002以及

第 43 頁(發明說明書)