

【11】證書號數：I448297

【45】公告日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 11 日

【51】Int. Cl. : A61K38/04 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

發明

全 6 頁

【54】名稱：一種人工合成胜肽用於製備具抗肝癌活性之藥物的用途

A METHOD OF USING NOVEL SYNTHETIC PEPTIDES FOR THE
PREPARATION OF DRUGS WITH ANTI-LIVER CANCER ACTIVITY

【21】申請案號：099121957 【22】申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 05 日

【11】公開編號：201201830 【43】公開日期：中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

【72】發明人：陳威戎 (TW) CHEN, WEI JUNG ; 李俊宏 (TW) LI, JUN HUNG ; 陳怡伶 (TW)
CHEN, YI LIN ; 林佳靜 (TW) LIN, CHAI CHING【71】申請人：國立宜蘭大學 NATIONAL ILAN UNIVERSITY
宜蘭縣宜蘭市神農路 1 段 1 號

【74】代理人：李保祿

【56】參考文獻：

CN 101443352A

Chou HT, Kuo TY, Chiang JC, Pei MJ, Yang WT, Yu HC, Lin SB, Chen WJ, " Design and synthesis of cationic antimicrobial peptides with improved activity and selectivity against *Vibrio spp* ", International Journal of Antimicrobial Agent, 2008, Vol.32, page 130~138.

David W. Hoskin, Ayyalusamy Rammamoorthy, "Studies on anticancer activities of antimicrobial peptide", Biochimica et Biophysica Acta, 2008, Vol.1778, page 357~375.

Xiaobao Jin, Hanfang Mei, Xiaobo Li, Yan Ma, Ai-hua Zeng, Yan Wang, Xuemei Lu, Fujiang Chu, Qiang Wu and Jiayong Zhu, "Apoptosis-inducing activity of the antimicrobial peptide cecropin of *Musca domestica* in human hepatocellular carcinoma cell line BEL-7402 and the possible mechanism", 5 March 2010, Vol.42, page 259~265.

審查人員：張榮興

[57]申請專利範圍

1. 一種人工合成胜肽用於製備具抗肝癌活性之藥物的用途，係選自由下列胺基酸序列所組成群組中至少一者：(1)具有如 SEQ ID NO：1 所示之胺基酸序列；(2)具有如 SEQ ID NO：2 所示之胺基酸序列；(3)具有如 SEQ ID NO：3 所示之胺基酸序列；(4)具有如 SEQ ID NO：4 所示之胺基酸序列；(5)具有如 SEQ ID NO：5 所示之胺基酸序列。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，係可毒殺對肝癌細胞，而對正常細胞則無影響。
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，隨著該胜肽劑量提高，而對癌細胞的毒殺效果愈明顯。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，其中具有如 SEQ ID NO：5 所示之胺基酸序列係可活化半胱胺酸蛋白酶-3，進而誘導肝癌細胞凋亡。

(2)

5. 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，可進一步將該人工合成胜肽與一或多個抗癌化合物一起用於製備一醫藥組合物及藥學上可接受之載劑，該醫藥組合物係用以治療肝癌。
6. 如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中該載劑包含賦形劑、稀釋劑、增稠劑、填充劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、油脂或非油脂的基劑、介面活性劑、懸浮劑、膠凝劑、輔助劑、防腐劑、抗氧化劑、穩定劑、著色劑或香料等。
7. 如申請專利範圍第 5 項所述之用途，其中該醫藥組合物係以口服、浸泡、注射、塗抹或貼片等方式投予至人體內。

圖式簡單說明

圖一為 J5 肝癌細胞株經人工合成抗菌胜肽或天然抗菌胜肽處理，其細胞存活率分析。

圖二為 Huh7 肝癌細胞株經人工合成抗菌胜肽或天然抗菌胜肽處理，其細胞存活率分析。

圖三為 3T3 老鼠纖維母細胞(正常細胞)經人工合成抗菌胜肽或天然抗菌胜肽處理，其細胞存活率分析。

圖四 A 為 0 μ M 人工合成胜肽 GW-H1(即無添加)在 72 小時的測試下，其流式細胞儀分析結果；圖四 B 為 20 μ M 人工合成胜肽 GW-H1(即無添加)在 72 小時的測試下，其流式細胞儀分析結果；圖四 C 為 40 μ M 人工合成胜肽 GW-H1(即無添加)在 72 小時的測試下，其流式細胞儀分析結果；圖四 D 為圖四 A 至圖四 C 之量化結果。

圖五為細胞經不同濃度之人工合成胜肽 GW-H1 處理後，其半胱胺酸蛋白酶-3 活性(Caspase-3 activity)分析。

圖六為細胞經人工合成胜肽 GW-H1 處理後，其原態-半胱胺酸蛋白酶-3(pro-caspase-3)及 Poly ADP ribose polymerase(PARP)片段(經半胱胺酸蛋白酶-3 活化態切割的受質)之蛋白質表現分析(西方墨點法)。

(3)

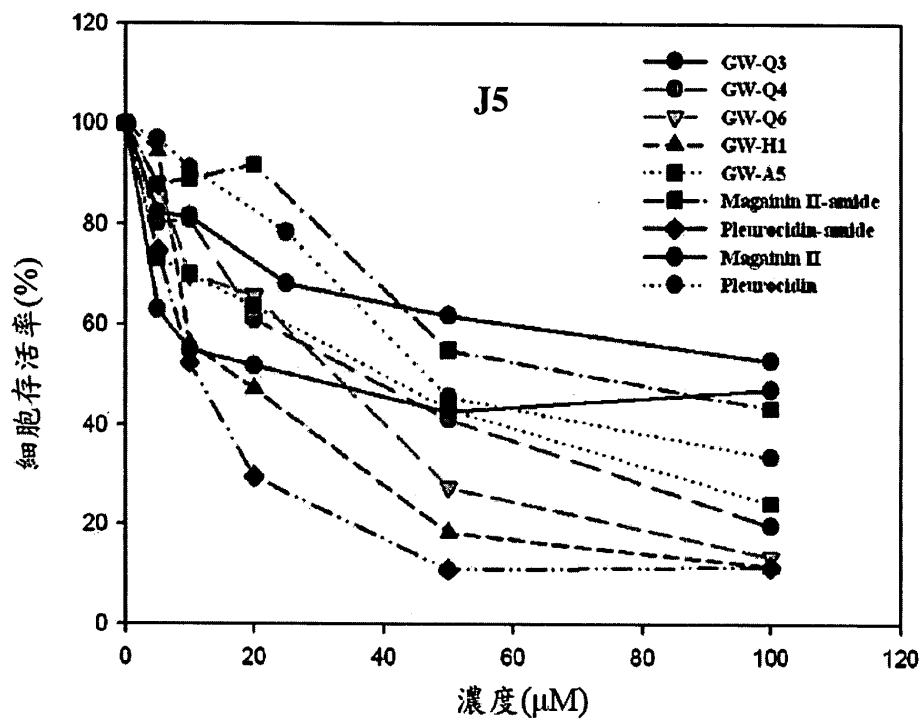
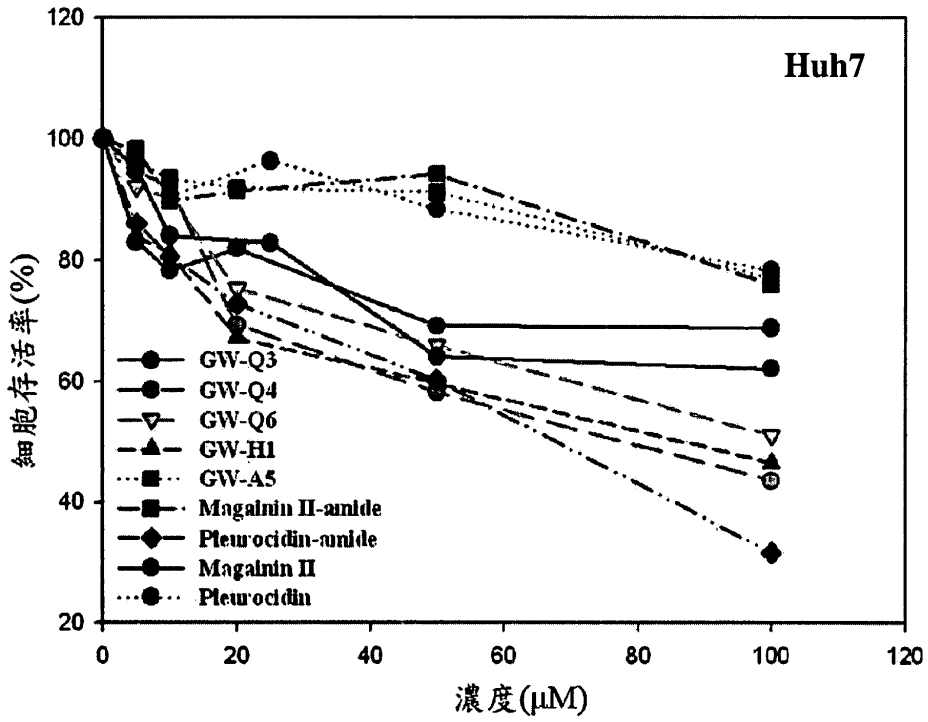
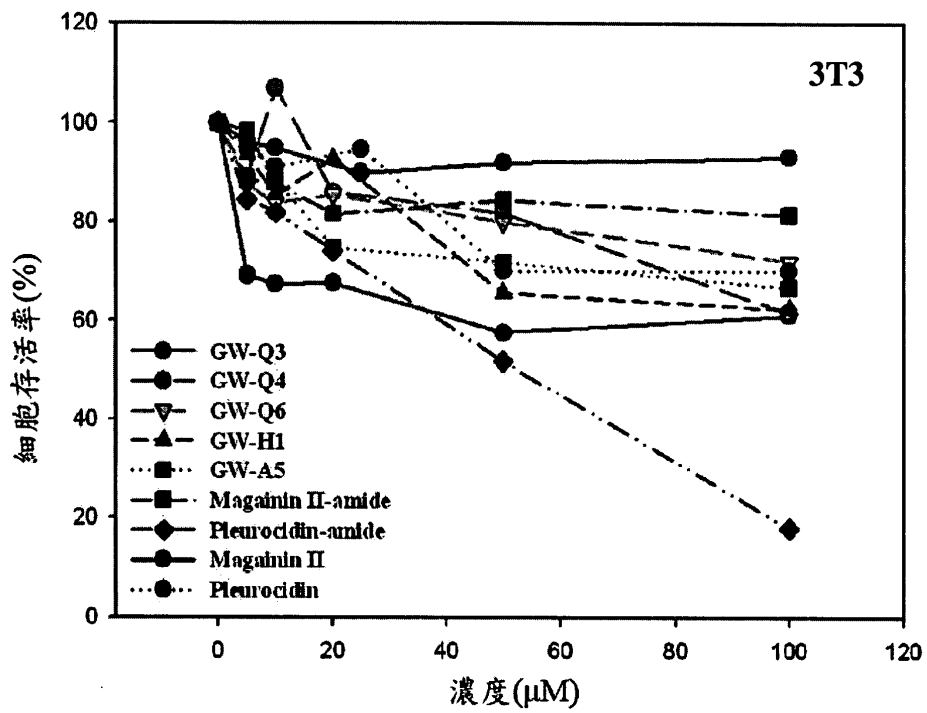


圖 一

(4)

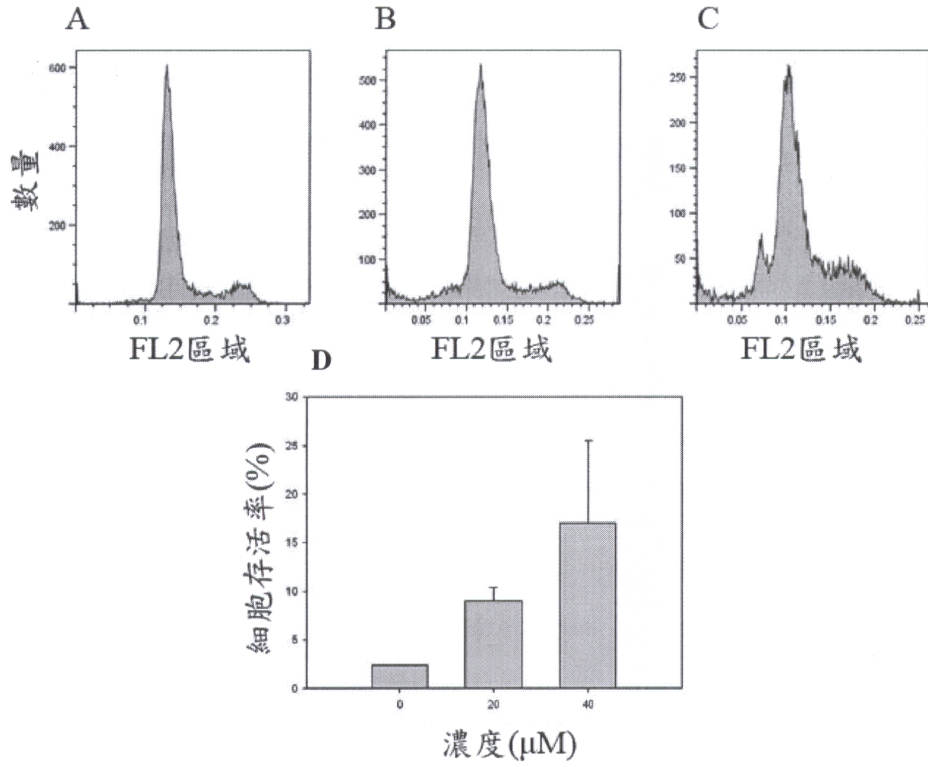


圖二

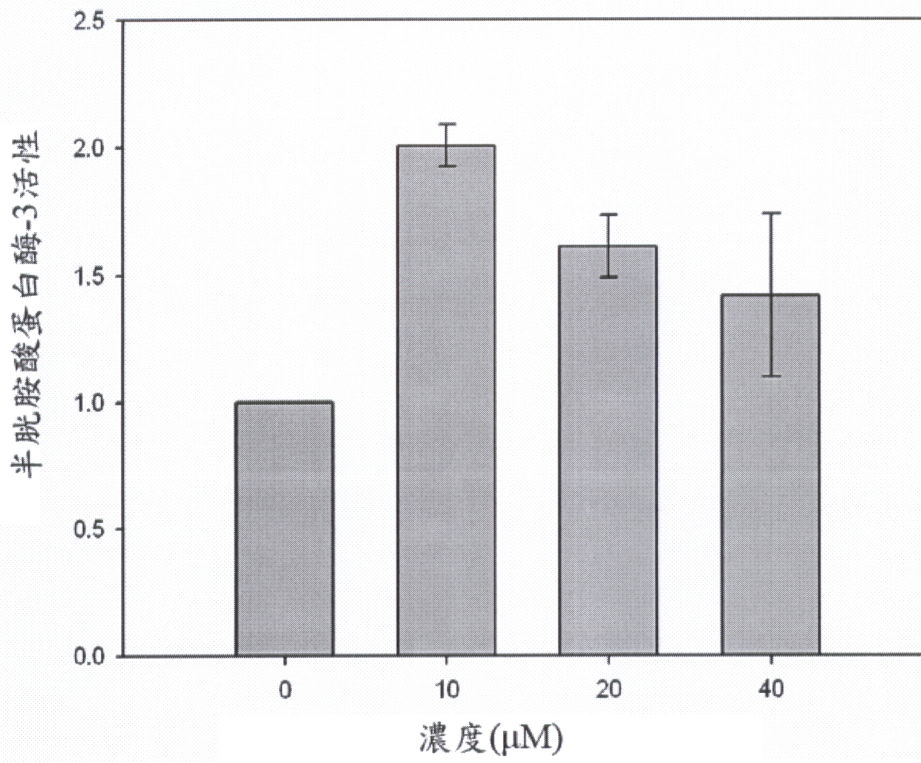


圖三

(5)

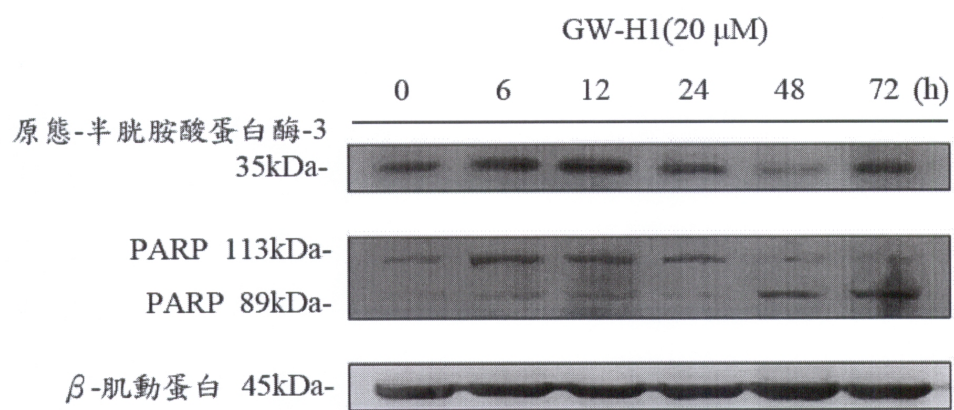


圖四



圖五

(6)



圖六